

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ АМИДОВ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Е. В. Волотова¹✉, А. К. Брель², Д. В. Верхоляк³, Н. В. Атапина⁴,
В. Э. Пустынников⁵, Е. А. Фомичев⁶

Волгоградский государственный медицинский университет,
^{1, 5, 6} кафедра фармакологии и фармации Института НМФО,
^{2, 3, 4} кафедра химии, Волгоград, Россия

✉ a-zlato@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3916-7249>

Аннотация. В работе изучены противогипоксические свойства и влияние новых производных амидов гидроксibenзойных кислот на выживаемость, неврологический дефицит в течение 72 ч после двусторонней окклюзии общих сонных артерий у крыс. Соединение С40 оказывало противогипоксическое действие в условиях нормобарической и гемической гипоксии, а в условиях экспериментальной ишемии головного мозга снижало летальность и выраженность неврологического дефицита. У животных с ишемией головного мозга профилактическое введение соединения С40 способствовало повышению двигательной и исследовательской активности в тесте «Открытое поле», а также сохранению памятного следа в тестах УРПИ и ТЭИ. Церебропротекторное действие соединения С40 было сопоставимо с препаратом сравнения цитиколином.

Ключевые слова: гидроксibenзойная кислота, гипоксия, окклюзия общих сонных артерий, неврологический дефицит, крысы

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) нередко сопровождаются гипоксией, и индуцированные ею процессы являются неотъемлемой частью патобиохимических реакций мозговой ткани в условиях ишемии [1]. При этом на эффективность церебропротекторных средств существенно влияет их способность нивелировать последствия либо смягчать течение гипоксии [2]. В настоящее время большое внимание уделяется созданию церебропротекторных средств на основе эндогенных метаболитов. Препараты производные нейромедиаторных аминокислот (таких как ГАМК, глицин, таурин, глутаминовая кислота и т. д.) проявляют широкий спектр церебропротективной активности реализующийся в наличии у них ноотропного и ноотропоподобного, стресспротекторного, адаптогенного и противогипоксического действия [3–5]. В настоящее время в клинической практике при генерализованной гипоксии, черепно-мозговой травме, отеке и ишемии головного мозга используются ряд новых церебропротекторов, которые в своей структуре имеют γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) или глицин.

Механизм церебропротекторного действия таких соединений и, как следствие, их производных может реализовываться за счет их противогипоксических эффектов [3–5].

Цель работы

Изучить противогипоксические и церебропротекторные свойства производных амидов гидроксibenзойных кислот в условиях нарушения мозгового кровообращения.

Методика исследования

Исследование проводилось на 90 взрослых (6–7 месяцев) самцах мышей средним весом 20–21 г, и 100 взрослых (6–7 месяцев) самцах крыс средним весом 220–240 г. Все животные были получены в одно время из питомника ФГУП «Питомник д. Рапполово» Ленинградской области и содержались в стандартных условиях вивария с естественным свето-темновым режимом без ограничения доступа к воде и пище. Оперативные вмешательства и выведение животных из эксперимента проводились под общей анестезией (Хлоралгидрат 400 мг/кг, внутривенно).

Противогипоксическую активность соединений С40, С10, С22, С23 и С39 изучали на моделях нормобарической гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии [6].

Церебропротективное действие соединений изучали на модели перевязки общих сонных артерий (ОСА) [7], при этом регистрировалось несколько показателей. Выживаемость животных (%) и возникающий неврологический дефицит (балл) регистрировали через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после ОСА. Уровень двигательной (число пересеченных квадратов) и ориентировочно-исследовательской активности (сумма числа заглядываний в отверстия и вставаний на задние лапы) в тесте ОП, нарушения памяти в тестах УРПИ [снижение латентного периода захода в темный отсек (t, с.) и увеличение числа заходов в него (n)] и ТЭИ (увеличение латентного периода решения экстраполяционной задачи) [7]. Уровень мозгового кровотока оценивали в бассейне средней мозговой артерии методом ультразвуковой доплерографии [8]. О наличии отека мозга, возникающего в результате повреждения эндотелия мозговых сосудов и развития застойных явлений, судили по количеству влаги, содержащейся в ткани головного мозга. Для этого, после проведения всех вышеописанных манипуляций, головной мозг извлекали, взвешивали, сушили в термостате (t = 100 °С, в течение 24 часов) и повторно взвешивали. Процент влаги принимали за отношение масс до и после X 100 %.

Исследуемые соединения и препараты сравнения вводились профилактически однократно внутрибрюшинно за 30 минут до окклюзии общих сонных артерий и через 2 часа после проведения операции, животным групп «контроль – гипоксия» и «контроль – ишемия» вводили эквивалентный объем физиологического раствора по аналогичной схеме.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ПО MS Excel 2016 и Prism 6, а также критерия Шапиро – Уилка, рангового однофакторного анализа Крускала – Уоллиса и критерия Ньюмена – Кейлса.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе нашего исследования мы оценили противогипоксическую активность синтезированных нами соединений в условиях

нормобарической гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии.

В ходе проведенного исследования было установлено, что в условиях острой генерализованной гипоксии, вызванной помещением животного в герметично замкнутый объем, предварительное однократное введение исследуемых соединений (С40, С10, С22, С23, С39) увеличивали время наступления ЛП апноэ у животных, что может свидетельствовать о наличии у них антигипоксических свойств.

При проведении гемической гипоксии наибольшую антигипоксическую активность проявляли соединения С40 и С10, увеличивая время жизни животных в среднем на 29,4 и 41 % по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

На следующем этапе нашего исследования было изучено церебропротективное действие новых солей амидов гидроксibenзойных кислот в условиях ишемии головного мозга у крыс.

Перевязка общих сонных артерий вызывает каскад патофизиологических и патобиохимических процессов в мозговой ткани, которые, в свою очередь, приводят к дефициту неврологических, когнитивных и мнестических функций у животных, причем степень дефицита неизбежно коррелирует с локализацией, размером и продолжительностью ишемии.

Моделирование церебральной ишемии у крыс путем билатеральной окклюзии сонных артерий приводило к гибели животных, которая была максимальна в группе контроль-ишемия. Первые смертельные исходы наблюдались уже через 6 часов после моделирования патологии, однако большинство животных погибло к концу первых суток, и к 24 часу наблюдения общая летальность в группе составила 45 %. В ходе дальнейшего наблюдения число летальных исходов продолжало увеличиваться и через 72 часа после операции достигло 65 %.

Соединения под лабораторными шифрами С40, С10 и С22 уменьшали количество летальных исходов в результате ОСА, однако их эффективность была не одинакова. В опытных группах, получавших соединение под лабораторным шифром С10, на первые 6 часов после проведенной перевязки сонных артерий гибель животных достигла значений контрольной группы (табл. 2).

**Влияние соединений на продолжительность жизни животных
в условиях нормобарической и гемической гипоксии**

| Группы/число животных (N) | Нормобарическая гипоксия, с гиперкапнией | | Гемическая гипоксия | |
|---------------------------|---|-------|----------------------------|-------|
| | ЛП _A (t, с., M ± m) | % | Время жизни (t, с., M ± m) | % |
| Контроль–гипоксия (10) | 1227,5 ± 44,9 | - | 836,7 ± 33,9 | - |
| C10 (10) | 1647,4 ± 94,5* | +34,2 | 1082,9 ± 44,7* | +29,4 |
| C22 (10) | 1589,5 ± 83,9* | +29,5 | 1058,8 ± 53,9 | +26,5 |
| C23 (10) | 1320,9 ± 111 | +7,6 | 929,3 ± 39,2 | +11,1 |
| C40 (10) | 1791,1 ± 89,9* | +45,9 | 1180,0 ± 56,6* | +41 |
| C39 (10) | 1609,0 ± 74,6* | +31,1 | 1034,8 ± 39,8 | +23,7 |
| Глицин (10) | 1449,0 ± 103,5 | +18 | 1030,8 ± 41,8 | +23,2 |
| Мексидол (10) | 1706,9 ± 75,7* | +39,1 | 1086,9 ± 65,2* | +30 |

*Примечание: ЛП_A – латентный период наступления апноэ у животных в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией; время жизни – время выживания животных в условиях гемической гипоксии на фоне метгемоглобинообразования, данные достоверны по отношению: * – $p < 0,05$; к показателю контрольной группы животных (ранговый однофакторный анализ Крускала – Уоллиса, критерий Ньюмена – Кейлса).*

Таблица 2

**Влияние соединений и препаратов сравнения веществ на выживаемость животных
при необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий (ОСА)**

| Группа животных / число животных (N) | Выживаемость животных после ОСА, % | | | | |
|---|------------------------------------|-------|-------|-------|---------|
| | 6 ч | 12 ч | 24 ч | 48 ч | 72 ч |
| ЛО (10) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Контроль – ишемия (20) | 90 | 70 * | 55 * | 50 * | 35 * |
| C10 (10) | 80 | 75 | 70 | 55 | 50 |
| C22 (10) | 100 | 90 | 80 | 70 | 50 |
| C23 (10) | 100 | 50 | 50 | 40 | 30 |
| C40 (10) | 100 | 100 ^ | 95 ^# | 90 ^# | 85 ^#\$ |
| C39 (10) | 70 | 60 | 50 | 50% | 40 |
| Цитиколин (10) | 100 | 100 | 90 | 90 | 90 |
| Глицин (10) | 80 | 80 | 60 * | 55 * | 45 * |

*Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; * – различия достоверны по сравнению с ЛО группой ($p < 0,05$); ^ – различия достоверны по сравнению с группой «контроль – ишемия»; # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей глицин; \$ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$, критерий Фишера).*

При наблюдении за животными в последующие 72 часа показатель летальности указанной группы продолжал расти, и в конце наблюдений погибла половина прооперированных животных.

Введение соединения C22 способствовало 100 % выживаемости в течение первых 6 часов после ОСА, однако затем протективный эффект соединения снижался и летальность животных к 72-му часу наблюдения составила 50 %, что на 15 % меньше по сравнению с показателем летальности контрольной группы.

Наименьшее число погибших животных фиксировалось в группе получавшей соедине-

ние C40. Первый летальный исход в данной группе был зафиксирован в промежутке между 24-м и 48-м часами, и к 72-му часу наблюдения погибло лишь до 15 % животных, что достоверно ниже по сравнению как с группой контроля, так и группами животных, которые получали препарат сравнения «Глицин». Оказываемое действие C40 было сопоставимо с таковым у цитиколина. Соединения C23 и C39 достоверно не изменяли число выживших животных на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, соединения под лабораторными шифрами C40 в большей степени и

соединения С10 и С22 в меньшей степени препятствуют гибели животных при перевязке сонных артерий, при этом оказываемое действие сопоставимо с цитиколином (С40).

Оценка влияния изучаемых соединений выраженности неврологического дефицита животных была проведена путем подсчета неврологического балла по шкале McGrow через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после ОСА. По состоянию на первые сутки после операции, неврологиче-

ский дефицит животных всех экспериментальных групп (за исключением группы ЛО животных) был сопоставим.

Однако неврологический индекс животных контрольной группы на протяжении всего периода наблюдения так и оставался на высоком уровне (8,5–9,4 балла).

Исследуемые соединения и препараты сравнения в разной степени снижали балл неврологического дефицита после ОСА (табл. 3).

Таблица 3

Выраженность неврологического дефицита по шкале McGrow (в баллах) животных после необратимой окклюзии сонных артерий (ОСА) на фоне введения соединений и препаратов сравнения (M ± m)

| Группа животных | Время после необратимой ОСА | | | | |
|-------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 6 ч | 12 ч | 24 ч | 48 ч | 72 ч |
| Контроль – ишемия | 8,5 ± 0,3 | 9,0 ± 0,3 | 9,4 ± 0,2 | 9,4 ± 0,2 | 9,4 ± 0,2 |
| С10 | 8,0 ± 0,5 | 8,0 ± 0,5 | 8,1 ± 0,5 | 8,5 ± 0,6 | 8,1 ± 0,8 |
| С22 | 8,1 ± 0,4 | 8,3 ± 0,3 | 7,8 ± 0,5 | 7,7 ± 0,6 | 7,6 ± 0,8 |
| С23 | 7,3 ± 0,5 | 9,3 ± 0,3 | 8,9 ± 0,4 | 8,9 ± 0,5 | 8,7 ± 0,7 |
| С40 | 7,1 ± 0,2# | 6,5 ± 0,2# | 5,8 ± 0,3# | 6,0 ± 0,4# | 5,3 ± 0,6# |
| С39 | 9,1 ± 0,3 | 9,3 ± 0,3 | 9,5 ± 0,2 | 9,5 ± 0,2 | 8,3 ± 0,7 |
| Цитиколин | 6,2 ± 0,5# | 5,8 ± 0,5# | 4,2 ± 0,7# | 4,1 ± 0,7# | 4,0 ± 0,7# |
| Глицин | 8,6 ± 0,3 | 8,8 ± 0,3 | 8,6 ± 0,4 | 8,6 ± 0,4 | 8,1 ± 0,5 |

Примечание: # – различия достоверны по критерию Данна в сравнении с группой «контроль – ишемия» (p < 0,05).

Так, по результатам подсчета индекса McGrow, наиболее положительная динамика наблюдалась в группах, получавших исследуемые соединения С40 > С22 > С10 (достоверно относительно контроля при p < 0,05). Из препаратов позитивного контроля цитиколин оказывал наиболее выраженное нивелирующее действие на неврологический дефицит. В группе, получавшей препарат сравнения фенибут и глицин, степень неврологического дефицита снизилась незначительно и оставалась на уровне 8,1 балла.

Комплексное изучение неврологической картины при заболеваниях ЦНС различной этиологии предполагает оценку поведенческих отклонений, анализ которых позволяет судить о масштабах поражения отделов нервной системы с возможностью в той или иной мере экстраполяции в клиническую практику. Исследование нарушений поведенческих функций животных, таких как когнитивные и мнестическая, проводилось через 72 часа после перевязки сонных артерий с использованием стандартных психофармакологических тестов ОП, УРПИ и ТЭИ.

Тест ОП является чрезвычайно чувствительным для выявления наличия повреждений в ЦНС и действию нейропротекторных препаратов, позволяя выявить даже тонкие изменения в поведении животного. При проведении теста мы оценивали двигательную, ориентировочно-исследовательскую активность, а также уровень эмоционального реагирования у животных.

Двигательная активность животных в тесте ОП была снижена относительно группы ложнооперированных животных практически во всех исследуемых группах (рис. 1).

В группе контрольных животных двигательная активность через 72 часа после создания ишемии была статистически значимо ниже, чем в группе ложнооперированных животных. Исследуемые соединения и препараты сравнения оказали позитивное влияние на показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности ишемизированных животных. Соединения с лабораторными шифрами С40 и препарат сравнения цитиколин наиболее значимо повышали двигательную и исследовательскую

активности (рис. 1). Наименьшую эффективность в данном тесте проявили препарат сравнения глицин и соединения С23, С39.

В тестах УРПИ и ТЭИ обучение животных было проведено до двусторонней окклюзии общих сонных артерии, контроль усвоения навыка решения задачи экстраполяции и выработки рефлекса животными проводили на следующие сутки после обучения, а повторный контроль проводили через 72 часа после операции с целью выявления повреждения ЦНС. При выпол-

нении и анализе результатов обоих тестов в группах наблюдались схожие тенденции с незначительной вариабельностью.

Вызванная окклюзией общих сонных артерии ишемия головного мозга приводила к возникновению явлений амнезии, что проявлялось в увеличении латентного периода решения экстраполяционной задачи в ТЭИ и уменьшении латентного периода захода в темный отсек в тесте УРПИ в группах животных с ишемией (рис. 2).

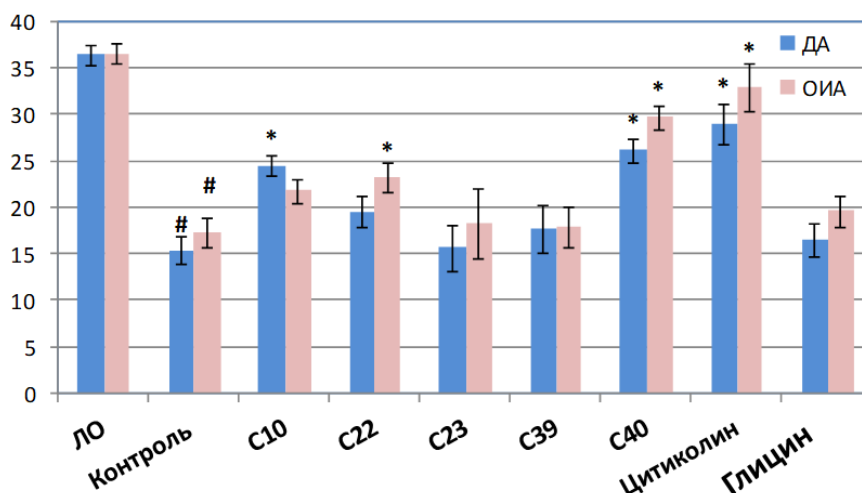


Рис. 1. Ориентировочно-исследовательская и двигательная активность животных в тесте «Открытое поле» с церебральной ишемией головного мозга:

– различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями ложнооперированных (ЛО) животных при $p < 0,05$; * – различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями контрольной группы ишемизированных животных при $p < 0,05$

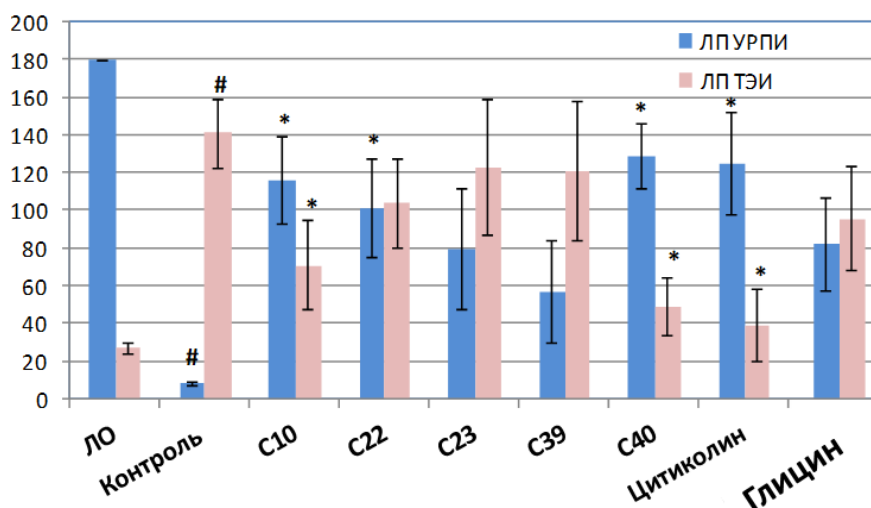


Рис. 2. Латентный период решения экстраполяционной задачи в тесте ТЭИ и захода в темный отсек в тесте УРПИ (секунды) при воспроизведении через 72 часа после ОСА:

– различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями ложнооперированных (ЛО) животных при $p < 0,05$; * – различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями контрольной группы ишемизированных животных при $p < 0,05$

При анализе сохранности мнестической функции оперированных животных, получавших исследуемые соединения, в тесте решения задачи экстраполяционного избавления выявлено, что введение соединений С40, С10, С22 приводило к сохранению памяти по отношению к группе ишемизированного контроля, что выразилось в достоверном снижении латентного периода решения экстраполяционной задачи. Другие соли амидов гидроксibenзойных кислот (С23, С39) не оказывали статистически значимого влияния на этот параметр.

Таким образом, в результате проведенной оценки влияния от введения солей амидов гидроксibenзойных кислот на психоневрологический статус лабораторных животных с ишемией головного мозга было установлено, что исследуемые соединения, а также препараты сравнения с разной степенью выраженности влияют на возникновение и развитие симптомов неврологического дефицита, двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, способствуют сохранению памяти у животных с ишемией головного мозга. По общей картине результатов проведенных тестов было выявлено, что исследуемые соединения С40, С10, С22 обладают протективным действием при ишемии головного мозга, оказывающими сопоставимое действие с цитиколином.

Снижение уровня мозгового кровотока является инициирующим фактором в запуске цепи

патологических процессов, приводящих к ишемическому поражению мозговой ткани. Существующие компенсаторные возможности сосудов головного мозга направлены на нормализацию кровотока в зоне ишемии за счет раскрытия коллатералей. Таким образом, незадействованные либо частично задействованные в мозговом кровообращении сосуды головного мозга являются мишенью для фармакологического воздействия при недостаточной перфузии мозговой ткани. В настоящем исследовании уровень мозгового кровотока был оценен у животных, получавших исследуемые соединения, в большей степени предупреждающих развитие тяжелых психоневрологических нарушений (степень неврологического дефицита по шкале McGrow, когнитивные и мнестические нарушения).

Уровень локального мозгового кровотока контрольной группы животных в момент регистрации был достоверно (более чем в два раза) ниже, чем в группе ложнооперированных животных. В группах животных, получавших исследуемые соединения С40, С10, интенсивность локального мозгового кровотока была значительно выше относительно наблюдаемого в группах негативного контроля. Регистрируемый уровень кровотока у групп С40 был достоверно выше относительно пирасетама и фенибута. В группе, аналогично получавшей С10, кровоток достоверно превосходил значения только контрольной группы животных (рис. 3).

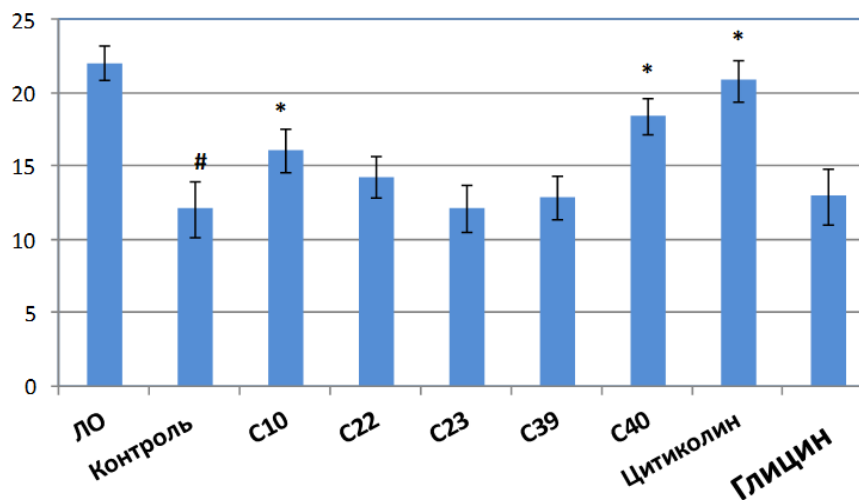


Рис. 3. Уровень мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии крыс: # – различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями ложнооперированных (ЛО) животных при $p < 0,05$; * – различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями контрольной группы ишемизированных животных при $p < 0,05$

Представленные данные позволяют предположить, что исследуемые соединения (С40 в большей степени и С10 в меньшей) способствуют сохранению мозгового кровотока на более адекватном уровне при перевязке сонных артерий.

Снижение уровня кровотока в совокупности с изменением нормального функционирования эндотелиальных клеток приводит вначале к возникновению, а потом и к нарастанию цитотоксического отека мозговой ткани. Количественная оценка содержания жидкости в мозговой ткани даёт возможность предполагать этап-

ность патобиохимических реакций ишемии и наличие структурных изменений.

После воспроизведения ишемии головного мозга мы определяли содержание жидкости в тканях головного мозга. В результате оценки степени гидратации мозговой ткани у животных были обнаружены схожие показатели (рис. 4). Выраженность постишемического отека мозга уменьшалась при введении исследуемых соединений и препаратов сравнения у животных практически всех групп. Наиболее выраженное уменьшение отека наблюдалось у животных в группах, получавших соединение С40.

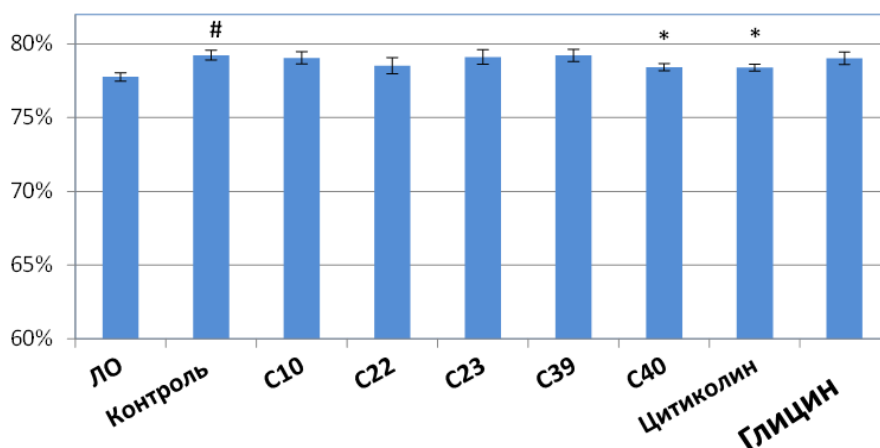


Рис. 4. Процент гидратации мозговой ткани животных после перенесённой неполной ишемии головного мозга животных:

– различия статистически значимы по критерию Данна в сравнении с показателями ложнооперированных (ЛО) животных при $p < 0,05$; * – $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с ишемизированной группой контрольных животных (ранговый однофакторный анализ, критерий Крускала – Уоллиса, критерий, Данна)

Заключение

Производное гидроксibenзойной кислоты соединение С40 обладает противогипоксической активностью в условиях нормобарической и гемической гипоксии, а в условиях эксперимен-

тальной ишемии головного мозга оказывает выраженное церебропротекторное действие, снижая летальность, выраженность неврологического, когнитивного дефицита, уменьшая степень отека мозга и повышая уровень мозгового кровотока.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ferdinand P., Roffe C. Hypoxia after stroke: a review of experimental and clinical evidence // *Exp Transl Stroke Med.* 2016. Vol. 8. P. 9.
2. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д. В. Сосин [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2015. Т. 13. № 1. С. 3–24.
3. Отеллин В. А., Хожай Л. И., Тюренков И. Н. Влияние фенибута на количество гаммергических нейронов в неокортексе у крыс в ювенильном и препубертатном периодах после острой гипоксии в перинатальный период // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020. Т. 83, № 2. С. 3–7.
4. Изучение нейропротекторного действия нового производного глутаминовой кислоты – нейроглутама при фокальной ишемии мозга у крыс / И. Н. Тюренков [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2014. Т. 77, № 9. С. 8–12.

5. Патент RU 2556637 С1 Российская Федерация. N-(4-ацетоксибензоил)глицинат калия, обладающий церебропротективным действием / А. К. Брель [и др.]. 10.07.2015. Заявка № 2014115588/04 от 17.04.2014.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К. 2012. 944 с.
7. Нейропротекторное действие фенибута и нейроглутама при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне измененной иммунореактивности / Е. В. Волотова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 4. С. 18–25.
8. Гиполипидемическое, антиоксидантное и эндотелиопозитивное действие нового агониста рецептора GPR 119 соединения ZB-16 при экспериментальном сахарном диабете / И. Н. Тюренков [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80, № 1. С. 18–23.

Информация об авторах

Волотова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *a-zlato@mail.ru*

Брель Анатолий Кузьмич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *bralak@yandex.ru*

Верхоляк Дмитрий Викторович – ассистент кафедры химии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *verholyakdima@mail.ru*

Атапина Наталья Валентиновна – старший преподаватель кафедры химии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *rodina.natasha@inbox.ru*

Пустынников Владислав Эдуардович – студент-исследователь, кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *Pustyn-nikov200122@gmail.com*

Фомичев Евгений Андреевич – студент-исследователь, кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, *FomichevVSMU@gmail.com*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 17.02.2022; одобрена после рецензирования 25.03.2022; принята к публикации 12.05.2022