

УДК 615.281.9
ББК 56.9

Л.Н. НИКОЛАЕВНА ВЕЛИЧКОВСКА, Е.А. СОЛЁНОВА

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «НЕФРОМОН» НА ДИНАМИКУ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

Ключевые слова: серотониновая система, хронический пиелонефрит, биогенные амины, серотонин, гистамин, катехоловые амины, нефромон.

Представлены результаты комплексного лечения хронического пиелонефрита с использованием препарата «Нефромон», содержащего флавоноиды. Отмечено, что обострение пиелонефрита характеризуется повышением воспалительных медиаторов – серотонина, гистамина и катехоловых аминов. Противовоспалительная терапия флавоноидами приводит к снижению не только гистамина, но и серотонина как конкурентного амина и влияет на серотониновую систему в целом. На фоне клинического улучшения происходили снижение воспаления и улучшение функций почек.

L. NIKOLAEVNA VELICHKOVSKA, E. SOLYENOVA INFLUENCE OF «NEPHROMON» ON BIOGENIC AMINES DYNAMICS IN CHRONIC PYELONEPHRITIS

Key words: serotonin system, chronic pyelonephritis, biogenic amines, serotonin, histamine, catechol amines, nephromon.

The results of chronic pyelonephritis complex treatment using «Nephromon» containing flavonoids are presented. Exacerbation of pyelonephritis was noted to be characterized by an increase in inflammatory mediators – serotonin, histamine and catechol amines. Anti-inflammatory therapy with flavonoids results in decrease in not only histamine, but serotonin as a competitive amine as well and influences the serotonin system as a whole. Against the background of clinical improvement, there was a reduction in inflammation and improvement in kidney function.

Из-за роста числа бактериальных штаммов, устойчивых к антибиотикам, в последнее время создаются трудности в лечении хронического пиелонефрита (ХП). Синтез новых лекарственных препаратов или модификация уже имеющихся дает возможность лишь кратковременной передышки. Однако перспективными являются подходы по созданию вспомогательных агентов, направленных на подавление механизмов бактериальной устойчивости или способных повышать устойчивость к бактериальной инфекции. Поэтому поиск природных продуктов с необходимыми свойствами является перспективным направлением. Растительные материалы, богатые полифенольными соединениями, обладают необходимыми способностями снижать вирулентные свойства патогенных штаммов или повышать защитные силы организма [2, 7, 10].

Постоянно растущий интерес к противовоспалительным средствам, потребительское предпочтение фитопрепаратов и благосклонность населения к ним привели к появлению новых нетоксичных средств без побочных эффектов на основе растительных источников для лечения хронических воспалительных заболеваний почек, в частности тубулоинтерстициальных и клубочковых поражений (например, Нефрофит, Арура-ТАН-3 и др.). Биологическая активность Касатика тонколистного (*Iris tenuifolia*, певник, пролеска, чикан, сазаны) («Нефромон») связана с наличием противовоспалительного действия биологически активных веществ – представителей фенольных соединений, таких, как фла-

воноиды – 12%, ксантоны, кумарины и др. В данной работе внимание акцентируется на противовоспалительном действии флавоноидов и их влиянии на серотониновую систему [3, 10]. В результате действия тканевых медиаторов воспаления при ХП (серотонин (С), гистамин (Г), катехоловые амины (КА)) происходит активная инфильтрация гломерулы иммунокомпетентными клетками, что приводит к обострению почечного воспаления.

Антибактериальная активность флавоноидов связана с повреждением плазматической мембраны бактерий, мембран инициацией агрегации клеток и нарушением работы генетического аппарата бактериальных клеток, ингибированием АТФ-синтазы мембран *E. Coli* – нарушением энергетики и функционирование различных ферментов, участвующих в синтезе мембранных липидов бактерий.

Поэтому актуальной задачей остается изучение противовоспалительного влияния флавоноидов на биогенные амины (БА) и серотониновую систему в процессе терапии ХП, что и послужило целью нашего настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования стали 60 пациентов, протестированных по иммунологическим тестам I уровня, разработанных В.А. Воробьевым (1985), в период обострения ХП. Критериями включения стали: возраст 16–72 года (19 мужчин (средний возраст 42 года) и 41 женщина (средний возраст 44,2 года)), наличие обострения ХП, а критериями исключения – отсутствие врожденных иммунодефицитных состояний, тяжелых декомпенсированных заболеваний внутренних органов и систем, хронических инфекционных заболеваний других органов и систем.

При проведении обследования больных ХП наряду с использованием общеклинических методов проводилось изучение функции почек на основании определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровней альбуминурии. СКФ оценивали по клиренсу эндогенного креатинина в суточной моче.

Изучение влияния Нефромона на фоне традиционной терапии ХП проводилось в двух группах с аналогичными описанным выше критериями включения и исключения: 1-й – контрольной (20 человек), 2-й группе (11 человек), принимавшей Нефромон по 2-3 мл во время еды в течение 3-4 недель (табл. 1).

Исследование изменений БА в клетках крови проводилось люминесцент-ногистохимическими методами на выявление биогенных аминов по Фальку, Хилларпу и Кроссу в модификации Крохиной [3, 6, 12] с определением уровня С, Г и КА, индекса серотонина (Is) – С/КА, гистамина – Г/КА (Ih). Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии отражена в табл. 2.

Анализ данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS Windows, версия 7.5.2 и Statistica (версия 6.1). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц «Microsoft-Excel 2000». Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости параметров распределения величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна – Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) независимо от использованного критерия. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

Изменения биогенных аминов в структурах периферической крови до и после лечения у больных ХП и здоровых, у.е.

Компоненты крови	Серотонин		Гистамин		Катехоламины	
	до	после	до	после	до	после
<i>Больных ХП 1-й группы</i>						
Плазма	42,10±0,8	22,0±0,1	52,7±0,5	35,1±0,04	53,0±1,1	39,0±0,03
Эритроциты (Эр)	65,3±0,5	55,5±0,03	67,8±0,5	48,1±0,02	71,0±0,1	59,0±0,05
Тромбоциты (Тр)	62,7±0,5	56,7±0,03	73,7±1,1	59,6±0,02	71,8±1,1	59,7±0,02
Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯ)	86,3±0,3	71,5±0,04	90,2±1,2	69,0±0,03	75,7±1,5	60,0±0,005
Лимфоциты (Лф)	84,5±0,7	70,6±0,2	72,1±1,1	66,7±0,023	75,8±1,0	67,0±0,1
<i>Больные ХП 2-й группы</i>						
Плазма	42,0±1,2	23,0±0,06	51,8±0,6	34,7±0,07	53,6±1,3	38,9±0,04
Эритроциты (Эр)	66,8±0,8	54,8±0,05	66,3±0,6	51,5±0,01	72,8±0,3	58,9±0,06
Тромбоциты (Тр)	66,2±0,6	54,8±0,04	71,6±1,2	63,7±0,01	72,3±1,3	59,8±0,03
Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯ)	89,4±0,4	71,3±0,05	88,4±1,3	71,0±0,04	71,5±1,6	59,8±0,006
Лимфоциты (Лф)	87,4±0,8	69,3±0,1	70,7±1,2	68,8±0,03	77,2±1,1	66,8±0,2
<i>Здоровые люди</i>						
Плазма	15,9±0,7	$p < 0,001$	16,1±0,2	$p < 0,001$	26,1±1,2	$p < 0,05$
Эритроциты	33,6±0,009	$p < 0,005$	22,8±0,008	$p < 0,05$	45,7±0,007	$p < 0,01$
Тромбоциты	30,8±0,07	$p < 0,001$	30,5±0,09	$p < 0,001$	46,7±0,07	$p < 0,005$
Полиморфноядерные лейкоциты	37,8±0,05	$p < 0,001$	27,6±0,07	$p < 0,01$	38,8±0,08	$p < 0,01$
Лимфоциты	32,3±0,06	$p < 0,001$	28,6±0,06	$p < 0,01$	38,5±0,09	$p < 0,05$

Таблица 2

Динамика СКФ, $\beta 2$ -мкг, альбуминурии в крови у больных ХП до и после лечения

Группы	СКФ, мл/мин	альбуминурия, мг/сут.
<i>1-я группа (n=20)</i>		
Начало	97,01±9,02	55,00±12,02
Через 3 мес.	94,04±7,81	56,10±13,28
<i>2-я группа (n=11)</i>		
Начало	97,10±8,78	56,40±7,78
Через 3 мес.	103,02±6,80	33,20±0,32

Примечание. $p < 0,05$ отличие от исходных показателей.

Результаты исследования и их обсуждение. Острую воспалительную реакцию крови при ХП обеспечивают БА, которые имеют высокий уровень в период обострения ХП [2, 3, 12] и характеризуют первоначальную стадию накопления и одновременного снижения активности ферментов [6], участвующих в обмене БА. А вовлечение в патологический процесс тубулоинтерстициального аппарата почек проявляется снижением клубочковой фильтрации, альбуминурией (см. табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных до начала терапии уровень альбуминурии был примерно одинаков. В динамике у больных, получавших Нефрофит, наблюдалось значительное снижение этого показателя. В этой группе повысилась также СКФ с 97,10±8,78 до 103,02±6,8 мл/мин ($p < 0,05$) за счет улучшения внутривисцеральной динамики.

При люминесцентной микроскопии в мазках крови клеточные элементы были представлены в основном эритроцитами (Эр), полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯ), лимфоцитами (Лф), моноцитами (М) и тромбоцитами

(Тр). Люминесцентно-гистологический метод определения Г [5] и С [4] актуален ввиду его высокой специфичности и надежности.

Содержание Г, С и КА было достоверно выше до лечения ХП (табл. 1), однако ключевыми клетками для Г и С являлись – ПМЯ и Лф, а для КА – клетки эритроидного ряда. Высокие значения Г были в ПМЯ, Тр, Лф, самые низкие – в Эр, плазме. Факт снижения Г, можно расценивать как положительный [2, 8, 9], ведь известно, что флавоноиды резко угнетают активность гистидиндекарбоксилазы и тем препятствуют образованию Г [10], как и, возможно, влияют на поглощение его тучными клетками вдоль капилляров и снижают местную воспалительную реакцию в почке. А также ингибируют высвобождение из макрофагов и тучных клеток интерлейкинов-6,8. Уровень Г увеличивается при нарастании активности ХП, что связано с его опосредованным влиянием и участием в местной воспалительной реакции [8, 9]. Снижение Г в первые дни можно объяснить его реакцией на повреждение, так как он обычно реагирует первым на все изменения в силу его биологически активных свойств.

Отмечено высокое содержание С и Is в Тр, Эр, ПМЯ, Лф и плазме, которое уменьшилось по мере увеличения степени активности ХП. Возможно, достаточное содержание С в клетках крови и активация серотониновой системы при ХП обеспечивают высокую реактивность организма. Для авторегуляции С и его обмена большое значение имеет его обратный захват. Почки содержат большое количество С в норме. А способность ткани поглощать С тем выше, чем больше в этой ткани в норме он содержится [9]. Видимо, этим и объясняется превалирование С над другими аминами, а повышение его в клетках крови связано с его высокой прогностической значимостью при ХП [2, 5, 8] и эндотоксикозе.

Уровень КА достоверно снижался при усилении активности воспалительного процесса как проявление компенсации и изменялся фазно.

КА оказывают глубокое влияние на почечную гемодинамику, хотя метаболические влияния С и Г на проницаемость почечных клубочков, как и эндо- и экзогенные влияния, немногочисленны и противоречивы. Эндогенный Г менее доступен для катаболизма почечными ферментами и действует только прямо на месте его образования. Отмечен малый вклад Г в тканевое содержание почек, где регулятором служит фермент гистаминтрансфераза и существует тесная зависимость между распределением Г и числом тучных клеток почечной паренхимы (больше в корковом веществе, чем в канальцах). В клубочках в норме тучные клетки отсутствуют. Г модулирует функцию клеток, инфильтрирующих почку при ее повреждении через цАМФ (реакция дозозависимая), а также высвобождает микросомальные ферменты и медиаторы, как и другие проявления воспалительной реакции. Гемодинамические эффекты Г осуществляются через H₂-рецепторы, но СКФ в целой почке и единичном нефроне остается постоянной, а влияние гистамина на экскрецию соли и электролитов осуществляется через АДГ. Г стимулирует секрецию ренина через повышение продукции простагландинов, как и С. В отличие от сосудорасширяющего эффекта Г, С вызывает сужение почечных сосудов. Запасы С крови находятся в основном в Тр, которые служат также источником его в почках, другие источники С пока неизвестны. С выражено оказывает стимулирующее влияние на накопление цАМФ в корковом веществе и сосочках. Во внепочечных тканях кроме синтеза коллагена С стимулирует пролиферацию клеток и хемотаксис. Влияние на регионарный кровоток С дозозависимое. Высокие дозы С вызывают ишемию, как при ОГН у че-

ловека с пятнистым некрозом канальцев, очаговое спадение и атрофию. С через уменьшение почечного кровотока резко снижает скорость тока мочи, экскрецию воды, СКФ даже при наличии гипертензии.

Введение антагонистов С и Г снижает протеинурию и оказывает такое же влияние, как уменьшенное количество Тр. Есть данные о регуляторном влиянии Тр в патогенезе тканевых повреждений почек главным их компонентом – С. Также отмечено, что иммунные комплексы могут индуцировать агрегацию Тр, высвобождение их содержимого и секрецию их содержимого (С, Г). А присутствии Нф и продуктов ранних этапов активации системы комплемента усиливает выделение Г и действует на клетки воспаления через H2-рецепторы. Эффекты С прямо пропорциональны внутриклеточной концентрации цАМФ и направлены на подавление иммуновоспалительной реакции [8, 9].

Давно известен факт, что любое обострение ХП усугубляет ситуацию по склерозированию почечной ткани, в результате чего происходят сдавление почечных канальцев грубыми соединительнотканными волокнами и формирование артериальной гипертензии [7, 13]. Фитотерапия Нефромоном у больных с ХП сопровождается снижением агрессивных для почек БА, тормозящим влиянием флавоноидов в отношении циклооксигеназы Тр, снижением их агрегации, блокированием фосфолипазы Нф, уровня Г, интерлейкинов [1] и улучшением их функции по данным СКФ и уровня альбуминурии.

Выводы. На фоне приема Нефромона субъективно купирование симптомов обострения происходило с 7-го дня во 2-й группе, от 10-14 дней – в контроле. Применение Нефромона в лечении больных ХП посредством флавоноидов оказывает более значимое, чем стандартное лечение, влияние на Г, С и не вызывает нарушения функций почек, а так как между Г и С существуют конкурентные взаимодействия, опосредованно влияет на серотониновую систему и способствует более позитивному изменению взаимоотношений уровня БА, в первую очередь их модуляции [3, 9] для сохранения компенсаторных способностей организма, что в итоге приводит к снижению воспаления в почках и восстановлению их функции – повышению СКФ, снижению уровня альбуминурии в моче.

Антивоспалительная активность Нефромона позволяет также защищать почки от развития нефропатии из-за экспрессии уровня центрального регулятора сигнального пути воспаления – фактора некроза опухолей почек, активация которого является быстрым ответом клетки на повреждение под действием липополисахаридов бактериальных стенок и других агентов [11], регулятором апоптоза лейкоцитов. Также под действием флавоноидов происходит снижение продукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 β , интерлейкина 6 [10], участвующих в миграции моноцитов из крови и их дифференцировке в макрофаги в процессе развития хронического воспаления, что, возможно, препятствует развитию фиброза соединительной ткани почек, поскольку снижает экспрессию коллагена IV типа [10]. При лечении больных ХП целесообразно назначение Нефромона в комплексной терапии.

Литература

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. 2012. № 4. С. 61–78.
2. Бельчусова Л.Н. Роль серотониновой системы в причинах иммунодефицита при хроническом пиелонефрите // Внутренние болезни – эксперименты, клинические исследования, практика: материалы межрегион. науч.-образов. конф. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2013. С. 34–36.

3. Бельчусова Л.Н., Газымов М.М. Возможные причины вторичного иммунодефицита при хроническом пиелонефрите // Внутренние болезни – эксперименты, клинические исследования, практика: материалы межрегион. науч.-образов. конф. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2013. С. 18–26.
4. Бельчусова Л.Н., Гурьянова Е.А., Белова А.Н. Динамика иммунологических показателей крови в процессе терапии у больных хроническим пиелонефритом // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 304–309.
5. Васильев В.Н., Любовцева Л.А. Люминесцентно-гистохимическое исследование гистамина в клетках гемосиновиальной жидкости в раннем послеоперационном периоде // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 319–325.
6. Гордон Д.С. Я в моем мире. Морфология в теории и практике: сборник материалов и тезисов (к 90-летию со дня рождения Д.С. Гордон). Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. С. 6–129.
7. Минасян А.М., Дубровская М.В. Беременность на фоне хронического пиелонефрита // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 920–925.
8. Николаевна Величковская Л.Н., Тарасова Л.В., Газымов М.М. Участники иммунного ответа при хроническом пиелонефрите // «Спешите делать добро»: материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. памяти В.Н. Саперова. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. С. 168–174.
9. Николаевна Величковская Л.Н., Шумилова М.В. Особенности капиллярно-тканевых отношений биогенных аминов при хроническом пиелонефрите // «Спешите делать добро»: материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. памяти В.Н. Саперова. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. С. 163–168.
10. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрашлов, Е.Н. Музафаров. Пушино: Synchronbook, 2013. 310 с.
11. Brumbaugh A.R., Smith S.N., Mobley H.L. Immunization with the yersiniabactin receptor, FyuA, protects against pyelonephritis in a murine model of urinary tract infection // *Infect Immun.*, 2013, vol. 81, no. 9, pp. 3309–3316.
12. Cross S., Ewen S., Rost W.D.A. Study of the methods available for the cytochemical localization of histamine by fluorescence with induced O-phtalaldehyde or acetaldehyde. *W. Histochem.*, 1971, vol. 3, no. 6, p. 471.
13. Dotters-Kats S.K., Heine R.P., Grotegut C.A. Medical and infections complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2013, vol. 2013, p. 124102.

References

1. Azarova O.V., Galaktionova L.P. *Flavonoidy: mekhanizm protivovospalitel'nogo deistviya* [Flavonoids: an anti-inflammatory mechanism]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant raw materials], 2012, no. 4, pp. 61–78.
2. Belchusova L.N. *Rol' serotoninovoi sistemy v prichinakh immunodefitsita pri khronicheskom pielonefrite* [The role of the serotonin system in the causes of immunodeficiency in chronic pyelonephritis]. *Vnutrennie bolezni – eksperimenty, klinicheskie issledovaniya, praktika: materialy mezhregion. nauch.-образов. конф.* [Proc. of Conf. «Internal Diseases – Experiments, Clinical Studies, Practice»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2013, pp. 34–36.
3. Belchusova L.N. *Vozmozhnye prichiny vtorichnogo immunodefitsita pri khronicheskom pielonefrite* [Possible causes of secondary immunodeficiency in chronic pyelonephritis]. *Vozmozhnye prichiny vtorichnogo immunodefitsita pri khronicheskom pielonefrite* [Proc. of Conf. «Internal diseases – experiments, clinical studies, practice»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2013, pp. 18–26.
4. Belchusova L.N., Guryanova E.A., Belova A.N. *Dinamika immunologicheskikh pokazatelei krovi v protsesse terapii u bol'nykh khronicheskim pielonefritom* [Dynamics of immunological parameters of blood during therapy in patients with chronic pyelonephritis]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2012, no. 3, pp. 304–309.
5. Vasilyev V.N., Lyubovtseva L.A. *Lyuminescentno-gistokhimicheskoe issledovanie gistamina v kletkakh gemosinovial'noi zhidkosti v rannem posleoperatsionnom periode* [Luminescent histochemical study of histamine in cells of hemodynamical fluid in the early postoperative period]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2012, no. 3, pp. 319–325.
6. Gordon D.S. *Ya v moem mire* [I'm in my world]. *Morfologiya v teorii i praktike: sbornik materialov i tezisev (k 90-letiyu so dnya rozhdeniya D.S. Gordon)* [Proc of Conf. «Morphology in theory and practice»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2012, pp. 6–129.
7. Minasyan A.M., Dubrovskaya M.V. *Beremennost' na fone khronicheskogo pielonefrita* [Pregnancy in the background of chronic pyelonephritis]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2012, vol. 8, no. 4, pp. 920–925.

8. Nikolaevna Velichkovska L.N., Tarasova L.V., Gazymov M.M. *Uchastniki immunnogo otveta pri khronicheskom pielonefrite* [Participants of the immune response in chronic pyelonephritis]. «Speshite delat' dobro»: materialy mezhtregion. nauch.-prakt. konf., posvyashch. pamyati V.N. Saperova [Proc. of Sci. Conf. «Hurry to do good»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2016, pp. 168–174.

9. Nikolaevna Velichkovska L.N., Shumilova M.V. *Osobennosti kapillyarno-tkanevykh otnoshenii biogennykh aminov pri khronicheskom pielonefrite* [Features of capillary-tissue relations of biogenic amines in chronic pyelonephritis]. «Speshite delat' dobro»: materialy mezhtregion. nauch.-prakt. konf., posvyashch. pamyati V.N. Saperova [Proc. of Sci. Conf. «Hurry to do good»]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 2016, pp. 163–168.

10. Tarakhovsky Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina* [Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine]. Pushchino, Sunchrobook Publ., 2013, 310 p.

11. Brumbaugh A.R., Smith S.N., Mobley H.L. Immunization with the yersiniabactin receptor, FyuA, protects against pyelonephritis in a murine model of urinary tract infection. *Infectious immunology*, 2013, vol. 81, pp. 3309–3316 [PMID: 23798537].

12. Cross S., Ewen S., Rost W.D.A. Study of the methods available for the cytochemical localization of histamine by fluorescence with induced O-phtalaldehyde or acetaldehyde. *W. Histochemistry*, 1971, vol. 3, no. 6, p. 471.

13. Dotters-Kats S.K., Heine R.P., Grotegut C.A. Medical and infections complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2013, vol. 2013, p. 124102.

НИКОЛАЕВНА ВЕЛИЧКОВСКА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lyuda_belchusova@mail.ru).

NIKOLAEVNA VELICHKOVSKA LUDMILA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of faculty and hospital therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

СОЛЁНОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elensoul@mail.ru)

SOLYENOVA ELENA – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
