

© Р.И.Кокаев, В.Б.Брин, 2016
УДК 616.62 – 003.7 – 08

Р.И. Кокаев, В.Б. Брин

НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦИЗОЛА НА ФОНЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАТА КАДМИЯ

Кафедра нормальной физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия

R.I. Kokaev, V.B. Brin

NEPHROPROTECTIVE EFFECTS OF ACIZOL ON THE BACKGROUND OF CADMIUM SULPHATE INTOXICATION

Department of Normal Physiology of the North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение патогенетических механизмов нарушения функции почек при длительном введении сульфата кадмия и профилактических эффектов ацизола, являющегося антигипоксантичным и антиоксидантным препаратом. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа была проведена на 60 крысах-самцах линии Вистар, разделённых на три группы: интактные; контроль с изолированным введением сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг массы тела; опыт с профилактическим введением ацизола на фоне введения соли кадмия в той же дозировке. Исследовались мочеобразовательная функция почек, концентрация натрия и мочевины в слоях тканей почки и активность Na^+/K^+ -АТФазы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У животных с введением сульфата кадмия отмечено увеличение шестичасового спонтанного диуреза и экскреции натрия с мочой, за счет снижения реабсорбции воды и катиона, выраженная протеинурия. Эти изменения коррелируют со снижением концентрации натрия и мочевины во всех слоях почек, чему также соответствует снижение активности фермента – Na^+/K^+ -АТФазы в слоях ткани почек. Введение животным ацизола на фоне кадмиевой интоксикации привело к уменьшению выраженности нарушений процессов реабсорбции в канальцах почек, некоторому восстановлению активности Na^+/K^+ -АТФазы, существенному снижению протеинурии. В гистологической картине отличия между группами с изолированным введением соли кадмия и сочетанным введением сульфата кадмия и ацизола заключаются в уменьшении степени выраженности проявлений всех патологических процессов. Увеличено количество канальцев с сохраненным просветом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, очевидным становится положительное действие ацизола, который приводит к снижению выраженности структурно-функциональных изменений в канальцевом аппарате нефронов почек. В основе протективного действия ацизола, видимо, лежит его антигипоксическое действие, ослабляющее гипоксическое повреждение канальцев при действии металлов.

Ключевые слова: тяжелые металлы, сульфат кадмия, токсическая нефропатия, антигипоксанти, ацизол.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to explore some of the pathogenic mechanisms of renal function disturbances during long-term administration of cadmium sulfate and preventive effects of Acyzol - an antihypoxant and antioxidant drug. **MATERIALS AND METHODS.** The work was carried out on 60 male Wistar rats, divided into three groups: intact; control with isolated cadmium sulfate administration at a dose of 0.1 mg / kg body weight; studied - with prophylactic Acyzol administration on the background of cadmium salts intake at the same dosage. The urine-generatory renal function, sodium and urea concentration in kidney tissue layers and Na^+/K^+ -ATPase activity were studied. **RESULTS.** In animals with cadmium sulphate introduction the increase in the spontaneous six-hour urine output and sodium excretion, caused by reducing of water and cation reabsorption, marked proteinuria were observed. These changes correlated with the reduce in sodium and urea concentrations in all the layers of the kidneys, which also corresponded to the decrease in activity of the enzyme - Na^+/K^+ -ATPase in kidney tissue layers. Acyzol injections to the animals on the background of cadmium intoxication led to the decrease of the severity of tubular reabsorption disorders, some recovery in activity of Na^+/K^+ -ATPase, marked reduction of proteinuria. In the histological picture the differences between the groups with the isolated administration of cadmium salts and combined administration of cadmium sulfate and Acyzol were presented by the decrease of the severity of all pathological processes manifestations. The number of the tubules with preserved lumen was increased. **CONCLUSION.** Thus, the positive effect of Acyzol, which led to the decrease of the severity of the structural and functional changes in the renal nephrons tubular unit became evident. In the basis of Acyzol protective effect, obviously, lied its antihypoxic effect, which decreased the tubular hypoxic damage, caused by heavy metals.

Key words: heavy metals, cadmium sulfate, toxic nephropathy, antihypoxants, Acyzol.

Брин В.Б. 362019, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра нормальной физиологии. Тел.: (8672) 537-661. E-mail: vbbrin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Антропогенное загрязнение окружающей среды кадмием ведет к кумуляции в организме и стимулирует возникновение ряда патологических процессов. Патологические эффекты кадмия реализуются благодаря его влиянию на процессы окислительного фосфорилирования [1, 2], конкурентное замещение цинка в ряде металлоэнзимов, участвующих в процессе клеточного дыхания, и изменение их активности [3], усиление активности перекисного окисления липидов [4–6], а также нарушение обмена жизненно важных электролитов [7]. Перечисленные механизмы могут приводить к развитию тяжелых острых и хронических процессов, поражению практически всех органов и систем, включая почки [8–11].

В наших предыдущих экспериментах была выявлена способность кадмия вызывать уменьшение осмотической стойкости мембран эритроцитов и развитие выраженной анемии с прогрессивным снижением уровня гемоглобина [12], что может быть связано как с гемолизом эритроцитов, так и с влиянием кадмия на обмен меди и железа, непосредственно участвующих в процессе кроветворения. Указанные изменения могут усиливать прооксидантное действие избытка кадмия, равно как и угнетение ферментов антиоксидантной защиты, что также отмечалось ранее в наших исследованиях [12].

Препарат ацизол (металлокомплекс соли цинка с 1-винилимидазолом), являясь антигипоксантом, показал эффективность в снижении патологического влияния кадмия на гематологические проявления и систему перекисного окисления липидов в условиях хронической кадмиевой интоксикации.

Целью данного исследования было изучение патогенетических механизмов нарушения функции почек при длительном введении сульфата кадмия и анализ возможных профилактических эффектов ацизола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проведении экспериментов руководствовались статьёй 11-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Работа проведена на 60 крысах-самцах линии Вистар массой 200–300 г, разделенных на три группы: 1-я – интактные крысы, 2-я – крысы с

введением кадмия (Cd), 3-я – опытные крысы с введением с ацизола (Cd+Ац). Животным двух групп вводили подкожно раствор сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг (в пересчете на металл) каждый день в течение двух месяцев. Животным опытной группы 3 одновременно с кадмием вводили раствор ацизола через зонд в желудок ежедневно в дозе 30 мг/кг, также в течение двух месяцев.

Через 1 мес и через 2 мес эксперимента исследовали у контрольных, опытных и интактных животных показатели выделительной функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе. Для сбора мочи животные помещались в обменные клетки на 6 ч. После этого в условиях спонтанного диуреза определялись объём диуреза, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевая реабсорбция воды. Концентрацию белка, креатинина в биологических жидкостях (моче и плазме крови) определяли с помощью спектрофотометра «ApeI PD-303» (Япония), концентрацию натрия – методом пламенной фотометрии («ФПА-2», Россия).

В конце эксперимента животных забивали с использованием тиопенталового наркоза, и в гомогенатах тканей почек послойно определяли концентрацию натрия и мочевины, а также активность Na^+K^+ -АТФазы по методу J.C. Scow (1957).

Для гистологических исследований образцы ткани почек фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего подвергали заливке в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 7–8 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение срезов проводилось в проходящем свете при помощи микроскопа Микмед-1 под увеличением 80×200×400.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы «GraphPad Prizm 6.1» (США). Данные приведены в форме средней арифметической величины (M) и ошибки средней ($\pm m$). Учитывая нормальное распределение исследуемых показателей, применяли параметрические статистические методы. Для парного сравнения независимых групп использовался t-критерий Стьюдента, для выявления взаимосвязей рассчитывали коэффициент корреляции r Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подкожное введение сульфата кадмия через один месяц интоксикации (рис. 1) приводит к достоверному увеличению относительно интактных

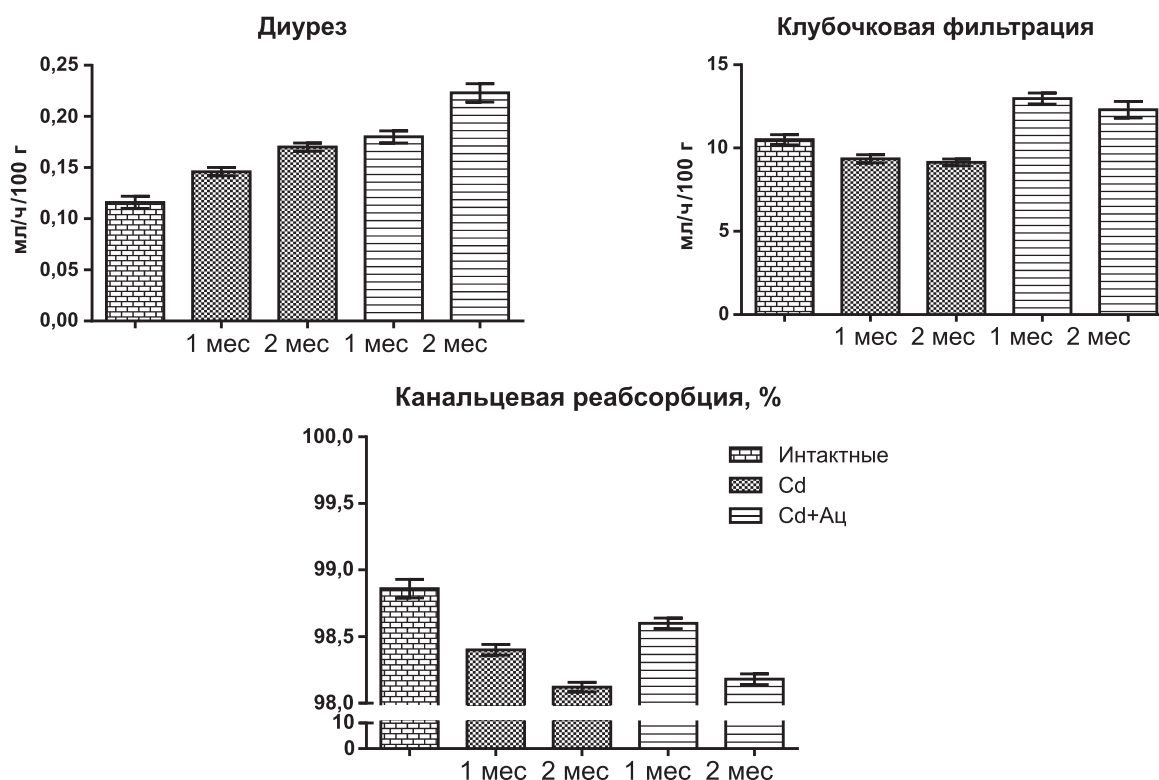


Рис. 1. Влияние ацизола на показатели водовыделительной функции почек при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг.

животных, спонтанного шестичасового диуреза за счет существенного снижения канальцевой реабсорбции ($p < 0,001$). Через два месяца эксперимента при мало меняющейся клубочковой фильтрации ($p < 0,1$) диурез увеличивался ($p < 0,001$) еще в большей степени за счет прогрессивного снижения канальцевой реабсорбции ($p < 0,001$).

В группе животных с одновременным введением ацизола (см. рис. 1) также отмечается увеличение спонтанного диуреза ($p < 0,001$) уже через один месяц, что, однако, обусловлено значительным увеличением клубочковой фильтрации ($p < 0,01$) и меньшей степенью снижения канальцевой реабсорбции [$p < 0,01$; достоверное отличие от контроля (Cd) – $p < 0,001$]. В конце второго месяца эксперимента увеличение спонтанного диуреза и снижение канальцевой реабсорбции стали более выраженными ($p < 0,001$), повышение клубочковой фильтрации стало носить менее выраженный характер ($p < 0,05$).

Уровень экскреции натрия достоверно увеличился (рис. 2) при изолированном введении соли кадмия только в конце второго месяца эксперимента ($p < 0,001$), что было обусловлено снижением его канальцевой реабсорбции ($p < 0,001$), несмотря на достоверное снижение фильтрационного заряда катиона ($p < 0,05$).

У животных с профилактическим введением ацизола (см. рис. 2) через один месяц эксперимента было отмечено увеличение экскреции натрия с мочой ($p < 0,01$), за счет увеличения фильтрационного заряда ($p < 0,01$), без снижения показателя относительной канальцевой реабсорбции, что отличало эти изменения от таковых в группе с введением только кадмия. Через два месяца сочетанного введения соли кадмия и ацизола увеличение экскреции натрия относительно фона ($p < 0,001$) было вызвано как увеличением фильтрационного заряда этих ионов ($p < 0,05$), так и снижением канальцевой реабсорбции ($p < 0,05$). Однако снижение уровня канальцевой реабсорбции ионов относительно фона носит менее выраженный характер, чем в группе с изолированным введением сульфата кадмия ($p < 0,05$).

С целью изучения механизма нарушения воды и электролитов определяли концентрацию натрия и мочевины в гомогенатах почечной ткани послойно. Как представлено в табл. 1, у животных с введением сульфата кадмия концентрация натрия во всех слоях почек была достоверно ниже таковой относительно интактных (кора: $p < 0,02$; медулла и сосочек: $p < 0,001$). Такое же достоверное снижение концентрации мочевины (табл. 2) отмечается в медулярном и папиллярном слоях

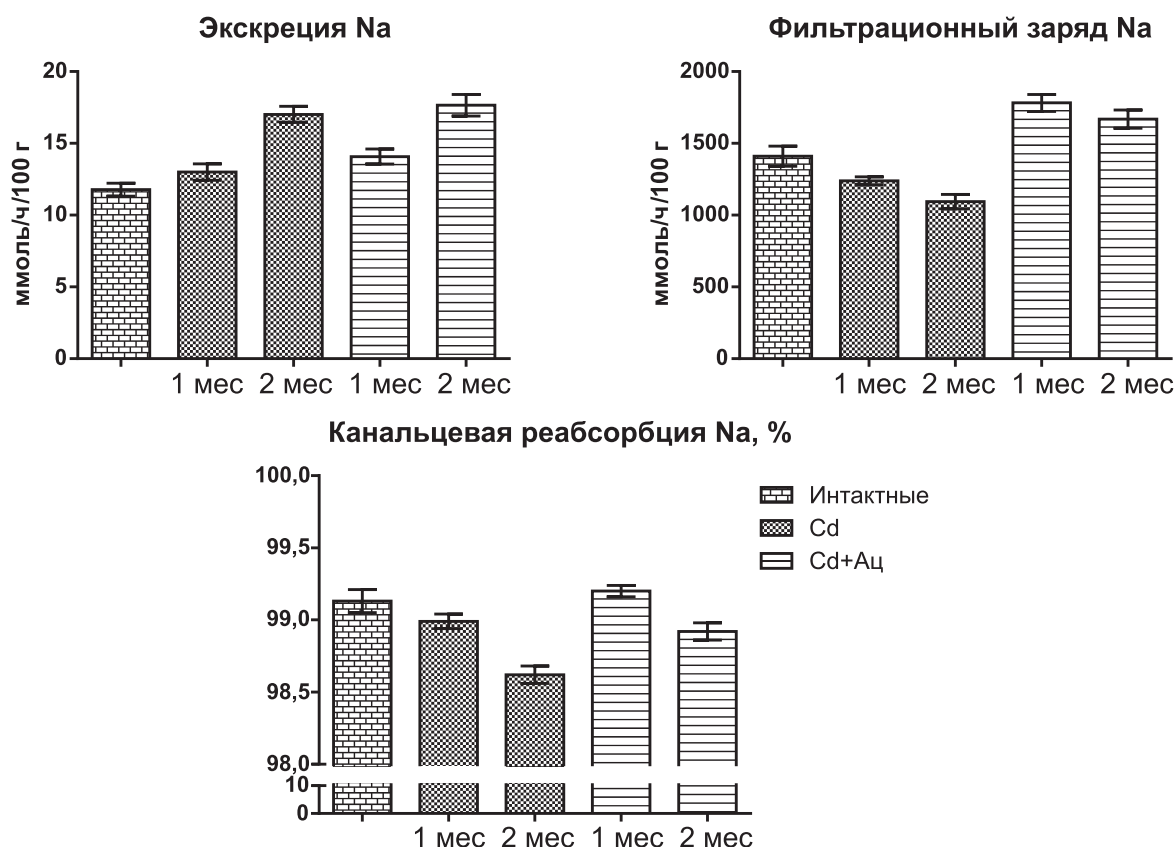


Рис. 2. Влияние ацизола на почечную обработку натрия при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг.

почек (медулла и сосочек: $p < 0,001$) у животных с изолированным введением кадмия.

У группы животных с сочетанным введением ацизола и тяжелого металла содержание как натрия, так и мочевины (см. табл. 1, 2) в слоях почек также достоверно было ниже значений у интактных животных, однако концентрации их в мозговом и сосочковом слоях были достоверно выше таковых у контрольных животных (медулла и сосочек $p < 0,001$).

Изменения функции почек имеют статистически значимые корреляционные взаимосвязи с содержанием осмотически активных веществ в слоях ткани почек, по оси сравнения: интактные – контроль (Cd) – опыт (Cd+Ac). К примеру, снижение канальцевой реабсорбции воды у животных групп сравнения имеет положительную корреляционную взаимосвязь со снижением концентрации, натрия в корковом ($r=0,94$), мозговом ($r=0,92$, $p < 0,01$) и сосочковом ($r=0,91$, $p < 0,01$) слоях, а также мочевины в корковом ($r=0,90$, $p < 0,01$), мозговом ($r=0,97$, $p < 0,01$) и сосочковом ($r=0,98$, $p < 0,01$) слоях. Таким образом, можно полагать, что увеличение объема диуреза является результатом снижения канальцевой реабсорбции воды из-за уменьшения действия вазопрессина в усло-

Таблица 1

Влияние ацизола на концентрацию натрия (ммоль/кг сухой массы) в слоях ткани почек при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($M \pm m$)

Слои ткани почек	Группы животных		
	Интактные	Cd	Cd+Ac
Кора	25,12±0,16	21,88±0,24 ↓	23,2±0,29 ↓
Медулла	40,23±0,70	31,5±0,54 ↓	35,53±0,33 ↓ Δ
Папилла	94,45±0,60	81,11±0,92 ↓	87,6±0,55 ↓ Δ

Примечание. ↓ – достоверное отличие от фона; Δ – достоверное отличие от контроля.

Таблица 2

Влияние ацизола на концентрацию мочевины (ммоль/кг влажной массы) в слоях ткани почек при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($M \pm m$)

Слои ткани почек	Группы животных		
	Интактные	Cd	Cd+Ac
Кора	19,1±0,22	18,3±0,21	18,7±0,35
Медулла	53,6±0,84	46,5±0,67 ↓	48,6±0,75 ↓ Δ
Папилла	159,4±1,14	138,1±1,50 ↓	143,2±0,95 ↓ Δ

Примечание. ↓ – достоверное отличие от фона; Δ – достоверное отличие от контроля.

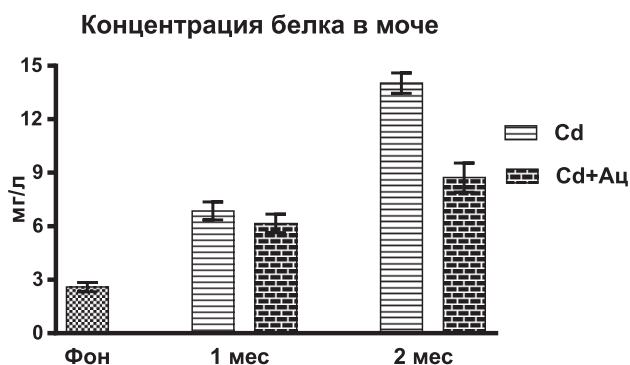


Рис. 3. Влияние ацизола на концентрацию белка в моче при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг.

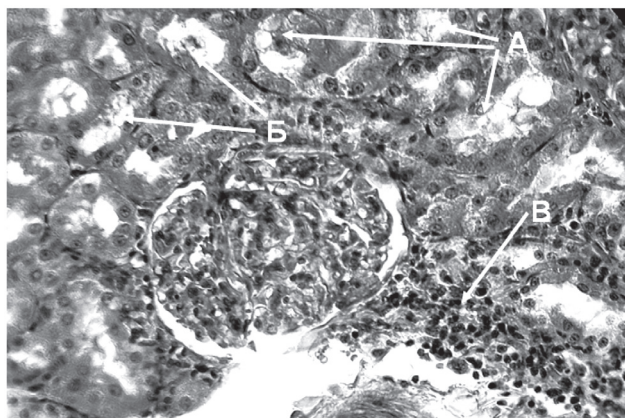


Рис. 4. Кадмиевая нефропатия при подкожном введении соли кадмия в дозе 0,1 мг/кг. Вакуолизация цитоплазмы эпителия канальцев и эндотелия капилляров с тотальным колликативным некрозом клеток (А); вакуолизованный просвет канальцев (Б); периваскулярные инфильтраты (В). Ув. 400.

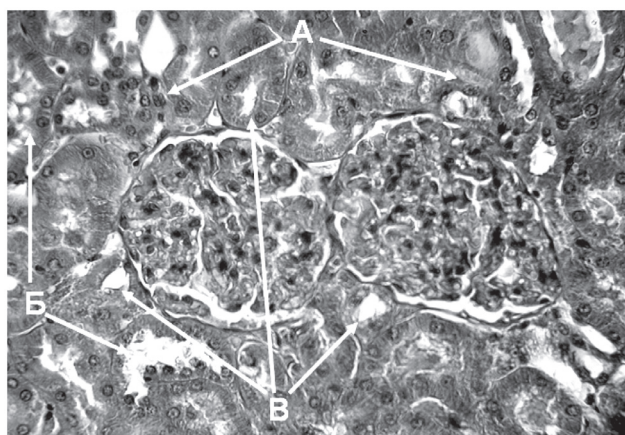


Рис. 5. Профилактическое влияние интрагастрального введения ацизола на кадмиевую нефропатию при подкожном введении соли кадмия в дозе 0,1 мг/кг. Уменьшение признаков кариолизиса по сравнению с группой с изолированным введением соли кадмия (А); уменьшено количество клеток с тотальным колликативным некрозом (Б); большее количество канальцев с сохраненным просветом (В). Ув. 400.

виях недостаточного осмотического градиента слоев почек.

Отмеченные изменения функционального состояния почек и изменения осмотического концен-

трирования ткани почек не раскрывают в полной мере механизмов, приводящих к вышеописанным проявлениям. Учитывая тропность многих тяжелых металлов, в частности кадмия, к нарушению дыхательных систем клеток и, следовательно, энергообразования, а также возможность прямого токсического воздействия кадмия на многие ферментные системы, нами была исследована активность фермента Na^+/K^+ -АТФазы в слоях ткани почек. Активность Na^+/K^+ -АТФазы у животных с хронической кадмиевой интоксикацией была снижена относительно таковой у интактных животных: в корковом слое – на 11,5% относительно интактных (с $2,6 \pm 0,11$ до $2,3 \pm 0,15$ мкмоль Рн/мг белка/ч, $p < 0,05$); в мозговом слое – на 27,4% (с $7,18 \pm 0,28$ до $5,21 \pm 0,33$ мкмоль Рн/мг белка/ч, $p < 0,001$). На фоне профилактического введения ацизола уменьшение активности фермента было не столь выраженным. Так, уменьшение активности Na^+/K^+ -АТФазы в корковом слое произошло на 7,7% относительно интактных (с $2,6 \pm 0,11$ до $2,4 \pm 0,08$ мкмоль Рн/мг белка/ч, $p < 0,1$), что на 4,1% меньше, чем у контрольных животных, а в медулярном – на 11,6% (с $7,18 \pm 0,28$ до $6,35 \pm 0,28$ мкмоль Рн/мг белка/ч, $p < 0,01$), что также отражает меньшую степень угнетения активности фермента на 17,9% относительно контроля с изолированным введением сульфата кадмия. Изменение активности Na^+/K^+ -АТФазы в слоях ткани почек у животных групп сравнения коррелирует с приведенными выше соответствующими значениями концентрации натрия как в корковом, так и мозговом веществе почек ($r = 0,99$, $p < 0,01$).

Повреждающее действие тяжелого металла подтверждается увеличением концентрации белка в моче (рис. 3) уже через 1 мес изолированного введения соли кадмия ($p < 0,001$), а через два месяца прирост был почти в пять раз ($p < 0,001$). В группе с сочетанным введением соли кадмия и ацизола достоверное увеличение концентрации белка в моче отмечалось только через два месяца эксперимента, выраженность чего была в значительно меньшей степени ($p < 0,01$), чем в контрольной группе.

Отмеченные нами как в этом, так и предыдущих исследованиях, функциональные изменения в деятельности почек находят своё отражение в картине гистологических исследований ткани почек. Так, введение животным соли кадмия в дозе 0,1 мг/кг в течение 2 мес привело к значительным изменениям (рис. 4), представленным проявлениями дистрофии, некроза, дисциркуляторных процессов и воспалительной реакции. Превалируют

патогистологические признаки повреждения канальцев.

Структурные отличия между группами с изолированным введением соли кадмия и сочетанным введением сульфата кадмия и ацизола заключаются в уменьшении степени выраженности проявлений всех вышеуказанных патологических процессов (рис. 5). Также уменьшено количество клеток эпителия канальцев, в которых гидропическая дистрофия достигает перехода в тотальный колликвационный некроз. Количество канальцев с сохраненным просветом также значительно больше, чем в группе с изолированным введением сульфата кадмия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отмеченные под влиянием сульфата кадмия изменения выделительной функции почек, проявившиеся в увеличении диуреза и экскреции натрия вследствие снижения канальцевой реабсорбции как воды, так и катиона натрия, могут быть обусловлены рядом факторов. Одним из возможных механизмов, приводящих к нарушению процесса реабсорбции в нефронах, можно считать прямое избирательное действие кадмия на эпителий проксимальных отделов канальцев. Снижение содержания натрия и мочевины в слоях ткани почек, приводящее к падению осмотического градиента, наличие выраженных корреляционных связей между функциональными показателями деятельности почки и концентрацией осмотически активных молекул в слоях ткани почек, позволяет думать о сниженной эффективности вазопрессивного механизма концентрирования мочи в связи с токсическим действием кадмия.

Нефропротекторная эффективность ацизола проявилась в основном в уменьшении выраженности дисфункции канальцевого аппарата нефронов. Увеличенный диурез у крыс опытной группы с введением кадмия и ацизола был обусловлен в большей степени приростом клубочковой фильтрации, чем снижением канальцевой реабсорбции. Такой прирост скорости клубочковой фильтрации может быть объяснен гемодинамическими эффектами ацизола [13]. Еще одним важным благоприятным эффектом ацизола можно считать снижение степени выраженности протеинурии при воздействии кадмия.

Протективное действие ацизола нашло свое отражение в гистологической картине ткани почек, где на фоне введения препарата отмечено снижение выраженности дистрофического и некробиотического действия кадмия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ацизола, обладающего антигипоксическими свойствами, снижает выраженность структурно-функциональных изменений канальцевого аппарата почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wang T, Wang Q, Song R et al. Cadmium induced inhibition of autophagy is associated with microtubule disruption and mitochondrial dysfunction in primary rat cerebral cortical neurons. *Neurotoxicol Teratol* 2016; 53:11-18
2. Yuan Y, Jiang CY, Xu H et al. Cadmium-induced apoptosis in primary rat cerebral cortical neurons culture is mediated by a calcium signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8(5):e64330
3. Pinter TB, Stillman MJ. Kinetics of zinc and cadmium exchanges between metallothionein and carbonic anhydrase. *Biochemistry* 2015; 54(40):6284-6293
4. Merra E, Calzaretto G, Bobba A et al. Antioxidant role of hydroxytyrosol on oxidative stress in cadmium-intoxicated rats: different effect in spleen and testes. *Drug Chem Toxicol* 2014; 37(4):420-426
5. Cosic DD, Bulat ZP, Ninkovic M et al. Effect of subacute cadmium intoxication on iron and lipid peroxidation in mouse liver. *Toxicol Lett* 2007; 172: S209
6. Nazima B, Manoharan V, Miltonprabu S. Oxidative stress induced by cadmium in the plasma, erythrocytes and lymphocytes of rats: Attenuation by grape seed proanthocyanidins. *Hum Exp Toxicol* 2016; 35(4): 428-447
7. Брин ВБ, Кокаев РИ, Бабаниязов ХХ, Пронина НВ. Влияние ацизола на нефротоксическое действие соли кадмия у крыс. *Кубанск науч мед вестн* 2008; (5): 33-37 [Brin VB, Kokaev RI, Babaniyazov HH, Pronina NV. Vliyanie acizola na nefrotoksicheskoe dejstvie soli kadmiya u krysv. *Kubansk nauchn med. vestn* 2008; (5): 33-37]
8. Mori H, Sasaki G, Nishikawa M, Hara M. Effects of subcytotoxic cadmium on morphology of glial fibrillary acidic protein network in astrocytes derived from murine neural stem/progenitor cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015; 40(2): 639-644
9. Lee WK, Torchalski B, Thévenod F. Cadmium-induced ceramide formation triggers calpain-dependent apoptosis in cultured kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293(3):839-847
10. Zhao H, Liu W, Wang Y et al. Cadmium induces apoptosis in primary rat osteoblasts through caspase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Vet Sci* 2015; 16(3): 297-306
11. Reyes JL, Molina-Jijón E, Rodríguez-Muñoz R et al. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 730789
12. Брин ВБ, Кокаев РИ, Бабаниязов ХХ, Пронина НВ. Возможности профилактики токсических эффектов кадмия металлокомплексом соли цинка – ацизолом. *Вестн Нов Мед Техн* 2008; 15 (4): 213-216 [Brin VB, Kokaev RI, Babaniyazov HH, Pronina NV. Vozmozhnosti profilaktiki toksicheskikh ehffektov kadmiya metallokompleksom soli cinka – acizolom. *Vestn. Nov. Med. Tekhn.* 2008; 15. (4): 213-216].
13. Брин ВБ, Бабаниязов ХХ, Кабисов ОТ и др. Влияние ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях хронической свинцовой интоксикации. *Вестн Нов Мед Техн* 2008; 15 (3): 21-22 [Brin VB, Babaniyazov HH, Kabisov OT et al. Vliyanie acizola na pokazateli sistemnoj gemodinamiki v usloviyah hronicheskoy svincovoy intoksikacii. *Vestn Nov Med Tekhn* 2008; 15. (3): 21-22]

Сведения об авторах:

Доц. Кокаев Ромеш Иванович
362019, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40.
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра нормальной физиологии. Тел.: (8672) 537-661,
E-mail: romesh_k@mail.ru

Associate professor Kokaev Romesh I. MD, PhD
362019, North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40;
North Ossetian State Medical Academy, Department of Normal
Physiology, Tel.: (8672) 537-661, E-mail: romesh_k@mail.ru

Проф. Брин Вадим Борисович
362019, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40.
Северо-Осетинская государственная медицинская акаде-
мия, кафедра нормальной физиологии. Тел.: (8672) 537-661,
E-mail: vbbrin@yandex.ru

Prof. Brin Vadim B. MD, PhD, DMedSci
362019, North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40;
North Ossetian State Medical Academy, Department of Normal
Physiology, Tel.: (8672) 537-661, E-mail: vbbrin@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 10.04.2016 г.
Принята в печать: 30.06.2016 г.