

© О.С.Талалаева, Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, А.Ю.Жариков, 2017
УДК [616.61 – 08.322] - 092

О.С. Талалаева¹, Я.Ф. Зверев², В.М. Брюханов², А.Ю. Жариков²

ЗАВИСИМОСТЬ ПОЧЕЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ГИСТОХРОМА У КРЫС ОТ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ДОЗЫ

¹Кафедра патологической физиологии, ²кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

O.S. Talalaeva¹, Ia.F. Zverev², V.M. Bryukhanov², A.Iu. Zharikov²

DOSE-DEPENDENT HISTOCHROME EFFECTS OF KIDNEY IN RATS

¹Department of Pathophysiology Altay State Medical University of Ministry, ²Department of Pharmacology Altay State Medical University Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Гистохром – отечественный антиоксидантный препарат природного происхождения. Изучение фармакологической активности гистохрома показало, что препарат имеет широкий спектр дозозависимого действия. Целью настоящего исследования стало изучение характера изменения почечных эффектов у крыс при введении различных доз гистохрома. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проводилось на аутбредных крысах линии сток Вистар. Подопытной группе животных (n=15) в течение 10 дней подкожно вводили гистохром в дозе 1 мг/кг, а группе сравнения (n=20) – в дозе 10 мг/кг. Начиная с 3-х суток, каждые два дня наблюдения измерялись величина суточного мочеотделения, экскреции с мочой ионов Na⁺ и K⁺, экскреция креатинина, а также экскреция самого гистохрома. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При введении гистохрома в дозе 1 мг/кг регистрировалась тенденция к увеличению суточного мочеотделения. В группе сравнения усиление диуреза привело к пятикратному увеличению показателя на 7-е сутки. Динамика почечной экскреции креатинина на фоне применения 1 мг/кг гистохрома имела стабильный характер в течение всего опыта, тогда как десятикратное увеличение дозы сопровождалось достоверным ростом показателя. Натрийурез поступательно увеличивался, превышая исходные значения в 5 раз, в подопытной группе животных. В группе сравнения экскреция иона возрастала в 2 раза. Экскреции калия имела сходную динамику при использовании обеих доз гистохрома. В нативном виде гистохром в моче не определялся ни в одной из групп животных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты экспериментов показали, что характер изменения экскреторной функции почек зависит от дозы гистохрома и может быть обусловлен его метаболитами.

Ключевые слова: гистохром, экскреторная функция почек.

ABSTRACT

THE AIM. Histochochrome is a native antioxidant drug isolated from natural source. The study of pharmacological activity of histochochrome showed a wide spectrum of dose-range action. The aim of this study was to investigate the renal effects changes when administered various doses of histochochrome in rats. **MATERIALS AND METHODS.** The study was conducted on outbred stock Wistar rats. The test group of animals (n = 15) was administered subcutaneously histochochrome at a dose of 1 mg/kg for 10 days, and the control group (n = 20) was treatment of 10 mg/kg of the drug. Since 3-d day every two days of experiment were measured daily urine output, excretion of Na⁺ and K⁺, creatinine excretion, and excretion of histochochrome. **RESULTS.** The tendency of daily urination increase recorded at histochochrome administration at a dose of 1 mg/kg. In the comparison group increased diuresis led to a fivefold magnification of parameter on the 7th day. Dynamic renal creatinine excretion during treatment with 1 mg / kg histochochrome had a stable character throughout the experiment, while the ten-fold increase in dose was associated with a significant elevation of the factor. Natriuresis steadily increased, exceeding the initial value 5 times in under-test group of animals. In the comparison group the ion excretion increased by 2 times. Potassium excretion have similar dynamics using both histochochrome doses. The native form histochochrome was not detected in the urine in any of the animal groups. **CONCLUSION.** The experimental results showed that the behavior of the excretory renal function is histochochrome dose-dependent and may be due to its metabolites.

Key words: histochochrome, excretion function of kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Гистохром – известный отечественный лекарственный препарат природного происхождения. Согласно действующей регистрационной номенклатуре, он относится к группе антиоксидантных

средств [1–3]. Вместе с тем, экспериментальные наблюдения последних лет позволяют существенно расширить понимание особенностей фармакологической активности данного препарата. Так, в недавних опытах мы установили, что гистохром в дозе 10 мг/кг оказывает выраженный мочегонный эффект, механизм которого не поддается традиционному для классических диуретиков объясне-

Талалаева О.С. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Тел.: 8(3852) 26-08-29, 8-913-234-41-86, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

нию [4, 5]. Параллельно нами было обнаружено, что в той же дозе гистохром в опытах на крысах, вопреки имеющимся представлениям, обладает не анти-, а прооксидантной активностью. В то же время, при десятикратном снижении дозировки препарата наблюдался противоположный (и хорошо согласующийся с общепринятым мнением) эффект: подавление оксидативного стресса в крови подопытных животных [6, 7]. Таким образом, мы установили зависимость влияния испытуемого препарата на процесс свободно-радикального окисления от использованной дозы. В этой связи возник вопрос, не присутствует ли подобная зависимость при действии гистохрома на функцию почек? Изучение экскреторной способности почек крыс в условиях введения 1 и 10 мг/кг гистохрома стало целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях хронического эксперимента на аутбредных крысах сток Вистар обоего пола в возрасте 2–3 мес и массой 200–300 г, выращенных в питомнике ГУ НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). За четыре недели до начала эксперимента животные помещались в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи, где находились в условиях стандартной лабораторной диеты, свободного потребления обычной питьевой воды, естественного освещения и температурного режима 18–22 °С. В течение указанного адаптационного периода осуществлялась оценка пригодности крыс для изучения влияния лекарственного средства на экскреторную функцию почек согласно отработанной в нашей лаборатории методике [8]. По итогам такой оценки в подопытную группу для непосредственного изучения влияния гистохрома на функцию почек в дозе 1 мг/кг было отобрано 15 крыс. Введение препарата осуществлялось ежедневно на протяжении 10 дней путем подкожных инъекций. Раствор для инъекций готовился разведением заводской лекарственной формы «Гистохром® раствор для внутривенного введения 1%» обычным физиологическим раствором с таким расчетом, чтобы вводимая доза содержалась в 1 мл. В процессе исследования в подопытной группе на 3-, 5-, 7-, 9-е и 11-е сутки периода наблюдения измерялись следующие показатели: величина суточного мочеотделения, экскреция с мочой ионов Na^+ и K^+ , экскреция креатинина, а также экскреция самого гистохрома. Экскрецию ионов Na^+ и K^+ оценивали методом пламенной фотометрии. Определение креатинина проводилось с исполь-

зованием реакции образования основания Шиффа, количество которого затем детектировалось фотометрическим способом [8]. Определение экскреции гистохрома с мочой проводилось при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Милихром-А02». Результаты влияния гистохрома на функцию почек в дозе 10 мг/кг были взяты из нашего предыдущего эксперимента [8]. В данном исследовании они служили объектом сравнения.

Эксперименты выполнены с соблюдением принципов и директив Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

При статистическом анализе данных использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью критерия Вилкоксона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты показали, что, несмотря на длительное непрерывное введение гистохрома в дозе 1 мг/кг, прирост величины суточного мочеотделения проявлялся лишь в виде тенденции, превышая исходный уровень на 11–64% в отдельные дни наблюдения (табл. 1).

При этом все отмеченные изменения оказались недостоверными. В то же время, в группе сравнения, получавшей препарат в дозе 10 мг/кг, фиксировалось последовательное усиление диуреза, достигавшее своего максимума к 7-му дню введения, когда он превышал исходные значения почти в 5 раз. Диуретический эффект в этих условиях сохранялся даже через 1 сут после отмены препарата, превышая исходные значения более чем в 3,5 раза (табл. 2).

В отношении динамики почечной экскреции креатинина у животных, получавших гистохром в дозе 1 мг/кг, было установлено, что этот показатель также имел весьма стабильный характер в течение всего опыта. Как следует из табл. 1, фиксировались лишь небольшие колебания суточной элиминации креатинина, превышавшие исходные значения на 30%, которые не являлись статистически достоверными и что примерно соответствовало приросту суточного мочеотделения. У крыс группы сравнения в ходе эксперимента также

было зафиксировано увеличение экскреции креатинина, параллельное росту диуреза, однако это увеличение было намного более выраженным с пиком на седьмой день введения препарата, когда описываемый показатель превосходил исходный уровень в 5,6 раза (см. табл. 2).

Иная динамика была зафиксирована в отношении почечной экскреции ионов натрия и калия при введении гистохрома в дозе 1 мг/кг (см. табл. 1). В первую очередь это касается натрийуреза. На протяжении всего эксперимента происходило поступательное увеличение выделения с мочой ионов Na^+ , превосходившее к середине периода наблюдения исходный уровень в 2 раза, а к концу эксперимента – в 5 раз. Отметим, что в группе сравнения на фоне сходной динамики выделения натрия с мочой прирост абсолютных цифр экскреции иона был несколько ниже, превосходя исходные показатели к концу периода наблюдения лишь в 2 раза (см. табл. 2).

Относительно экскреции калия оказалось, что при использовании обеих доз гистохрома этот показатель проявил сходную динамику, которая характеризовалась увеличением выделения иона с мочой, превышавшим исходные цифры в 1,7–1,8 раза к окончанию обоих экспериментов.

При хроматографическом анализе мочи крыс обеих групп эхинохром в нативном виде обнаружен не был (на иллюстрациях не представлено).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая влияние на экскреторную функцию почек крыс различных доз гистохрома, можно заметить как сходные, так и различающиеся эффекты, зависящие от используемой дозы препарата. Обращает на себя внимание, что диуретическое действие в обоих случаях развивалось параллельно с увеличением экскреции креатинина. Но если при применении дозы 1 мг/кг оба отмеченных показателя продемонстрировали лишь тенденцию к росту, доза 10 мг/кг обусловила существенный и примерно одинаковый прирост как суточного мочеотделения, так и выделения креатинина с мочой. Эта связь, на наш взгляд, имеет лишь одно объяснение: диуретический эффект гистохрома носит четкий дозозависимый характер и обеспечивается увеличением скорости клубочковой фильтрации. Такое действие может быть обусловлено влиянием гистохрома на гладкую мускулатуру почечных сосудов, большее расширение которых при увеличении дозы приводит к росту почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, и результируется в развитии существенного диуретического эффекта. Эта возможность находит косвенное подтверждение в результатах, полученных S.R. Lee и соавт. Авторы исследования отмечают, что гистохром, не оказывая прямого вазодилатирующего действия, обладает антихолинэстеразной ак-

Таблица 1

Влияние гистохрома в дозе 1 мг/кг на экскреторную функцию почек у крыс (n=15)

Дни наблюдения	Показатель			
	Диурез, мл/сут	Экскреция креатинина, (ммоль/сут)	Экскреция Na^+ (мкмоль/сут)	Экскреция K^+ (мкмоль/сут)
Исходный уровень	3,6 ± 0,73	5,5 ± 0,77	38 ± 1,2	262 ± 32,7
3-и сутки	4,5±0,85	7,1±1,37	23±5,3	527±47,3*
5-е сутки	5,4±0,91	7,2±0,84	83±34,5	455±64,2*
7-е сутки	5,0±1,05	7,0±1,72	79±23,3	380±38,7*
9-е сутки	5,9±0,93	7,0±1,04	188±49,7*	450±46,5*
11-е сутки	4,0±0,70	6,9±0,83	195±45,9*	372±35,3*

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочками обозначены достоверные отличия от показателей исходного уровня ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние гистохрома в дозе 10 мг/кг на экскреторную функцию почек у крыс (n=20)

Дни наблюдения	Показатель			
	Диурез, мл/сут	Экскреция креатинина, (ммоль/сут)	Экскреция Na^+ (мкмоль/сут)	Экскреция K^+ (мкмоль/сут)
Исходный уровень	2,9±0,40	3,3±0,34	37,7±3,20	496±32,1
3-и сутки	6,1±1,03	2,3±0,28	31,4±2,93	464±65,5
5-е сутки	11,4±1,88	9,2±1,38	32,7±4,07	492±42,8
7-е сутки	15,2±2,05	18,6±2,24	45,4±4,27	571±53,6
9-е сутки	12,1±1,57	12,7±2,71	57,0±11,7	797±59,3
11-е сутки	11,6±1,50	10,8±1,91	74,5±12,62	870±66,3

тивностью и пролонгирует эффект ацетилхолина [10]. В то же время, известно, что ацетилхолин увеличивает кровоток благодаря продукции эпоксизайкозатриеновой кислоты эндотелием сосудов. Последняя, в свою очередь, вызывая гиперполяризацию мембран, снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов [11]. Здесь интересно отметить, что гиперполяризующий эффект характерен и для эхинохрома А [12, 13]. Таким образом, логично предположить, что гистохром обладает непрямым вазодилатирующим действием, которое вносит свой вклад в реализацию диуретического действия препарата.

Относительно экскреции калия существенных различий в наших экспериментах выявлено не было. Этот факт указывает на то, что калийурез, возникающий в условиях длительного введения гистохрома, обусловлен угнетением его канальцевой реабсорбции. Очевидно, этот процесс оказался весьма чувствительным уже к воздействию дозы препарата 1 мг/кг, и ее увеличение не смогло обеспечить существенную прибавку калийуретического эффекта.

Касаясь влияния гистохрома на экскрецию натрия, отметим, что его усиление также обусловлено снижением канальцевой реабсорбции, что привело к развитию натрийуретического эффекта в обоих экспериментах. При этом было зафиксировано, что меньшая доза препарата вызывала более выраженное увеличение выделения этого иона с мочой. Не исключено, что такое парадоксальное, на первый взгляд, действие можно объяснить следующим образом. Установлено, что гистохром изменяет электрофизиологические свойства люминальной мембраны почечных канальцев, подавляя пассивный транспорт натрия из просвета канальца внутрь клетки и снижая, таким образом, концентрацию катионов, индуцирующих активность АТФ-Фаз, необходимую для последующего активного переноса иона через базальную мембрану канальца. В пользу такой возможности говорят литературные данные относительно АТФ-протекторного действия эхинохрома А [14]. Что же касается изменения пассивной проницаемости люминальной мембраны клетки канальца, она может изменяться в результате не так давно выявленного нами мембраностабилизирующего действия гистохрома [15]. Интересно, что в других наших экспериментах более выраженное антиоксидантное действие гистохрома также проявлялось в меньшей дозе [6]. Не исключено, что подобный эффект мы наблюдали и в отношении влияния различных доз гистохрома на экскрецию натрия.

Наконец, отсутствие нативного гистохрома в моче крыс, получавших препарат в дозах как 1 мг/кг, так и 10 мг/кг, дает право утверждать, что выявленные нами эффекты в отношении экскреторной функции почек обусловлены метаболитами препарата, которые определить не удалось. Вполне возможно, что различные метаболиты гистохрома, образующиеся в процессе биотрансформации у крыс, по-разному влияют на изученные параметры почечной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных экспериментов показали, что характер изменения экскреторной функции почек зависит от дозы гистохрома. Тенденция к увеличению суточного диуреза при введении 1 мг/кг препарата трансформировалась в достоверное увеличение показателя при десятикратном увеличении дозы. В обоих случаях диуретическое действие развивалось параллельно с увеличением экскреции креатинина. Вероятной причиной описанного явления может быть увеличение почечного кровотока вследствие возможного вазодилатирующего эффекта гистохрома. Изменение экскреции ионов, выявленной в эксперименте, вероятно, обусловлено угнетением канальцевой реабсорбции. При этом увеличение дозы препарата сопровождалось усилением эффекта. Отсутствие нативного гистохрома в моче позволяет предположить, что описанные эффекты обусловлены метаболитами препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38019&t=
2. Мищенко НП, Федореев СА, Багирова ВЛ. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром. *Хим-фармацевт журн* 2003;37(1): 49-53 [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Bagirova VL. Novy'i original'ny'i otechestvenny'i preparat gistokhrom. *Him.-farmatcevt. zhurn* 2003;37(1): 49-53].
3. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств, Москва, 2001, «Ремедиум», том 2, с.171 [Bol'shaia Rossiiskaiia enciclopedia lekarstvenny'kh sredstv, Moskva, 2001, «Remedium», tom 2, s.171]
4. Талалаева ОС, Жариков АЮ, Федореев СА и др. Влияние гистохрома на экскреторную функцию почек в эксперименте. *Бюлл сибирск мед* 2011; (5): 101-104 [Talalaeva OS, Zharikov AIU, Fedoreev SA i dr. Vliianie gistokhroma na e'kskre-tornuiu funkctiiu pochek v e'ksperimente. *Biull. sibirskoi' meditsiny'* 2011; (5): 101-104.]
5. Патент. № 2408367 РФ. Диуретическое средство / Лампатов ВВ, Жариков АЮ, Федореев СА, Мищенко НП; опубл. 10.01.2011 [Pat. № 2408367 RF. Diureticheskoe sredstvo / Lampatov VV, Zharikov Alu, Fedoreev SA, Mishchenko NP; opubl. 10.01.2011]
6. Талалаева ОС, Мищенко НП, Брюханов ВМ и др. Влияние гистохрома на процесс свободнорадикального окисления в эксперименте. *Бюлл СО РАМН* 2011;3(31):63-67 [Talalaeva OS, Mishchenko NP, Briuhanov VM i dr. Vliianie gistokhroma na pro-tcess svobodnoradikal'nogo okisleniia v

e'ksperimente. *Biull. SO RAMN* 2011;3(31):63-67]

7. Талалаева ОС. О взаимосвязи противовоспалительного и антиоксидантного эффектов гистохрома. *Вестн уральск мед акад науки* 2011; 3(1): 48 [Talalaeva OS. O vzaimosvazi protivovospalitel'nogo i antioksidantnogo e'f-fektov gistokhroma. *Vestneyk ural'skoi' meditsinskoi' akademicheskoi' nauki.* 2011; 3(1): 48]

8. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. *Нефрология* 2009; 13(3): 52-62 [Briuhanov VM, Zverev IAF, Lampatov VV, Zharikov AIU. Metodicheskie podhody' k izucheniiu funktsii pochek v e'ksperimente na zhivotny'kh. *Nefrologiia* 2009; 13(3): 52-62]

9. Хафизьянова РХ. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии.* Медицина, М., 2006; 373 с [Hafiz'ianova RKN. *Matematicheskaiia statistika v e'ksperimental'noi' i klini-cheskoi' farmakologii.* *Meditsina,* М., 2006; 373 s]

10. Lee SR, Pronto JR, Sarankhuu B-E et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Pigment Echinochrome A from Sea Urchin *Scaphenus mirabilis.* *Mar Drugs* 2014;12:3560-3573. doi: 10.3390/MD12063560

11. Campbell WB, Fleming I. Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent response. *PLoS Arch* 2010;459(6):881-95. doi: 10.1007/s00424-010-0804-6

12. Sedova K, Bernikova O, Azarov J et al. Effects of echinochrome on ventricular repolarization in acute ischemia. *J Electrocardiol* 2015;48(2):181-186. гиперполяризация

13. Мищенко НП, Федореев СА, Запара ТА и др. Влияние гистохрома и эноксипина на биофизические свойства электровозбудимых клеток. *Бюлл эксперим биол и мед* 2009;147(2):155-159 [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Zapara TA i dr. Vliianie gistokhroma i e'moksipina na biofizicheskie svoi'stva e'lektrovozbudimy'kh cletok. *Biull. e'ksperim. biol. i med.* 2009;147(2):155-159]

14. Афанасьева ТА, Ласукова ТВ, Чернявский АМ. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца. *Бюлл эксперим биол и мед* 1997;124(12):669-671 [Afanas'eva TA, Lasukova TV, Cherniavskii' AM. ATF-sberegaiushchii' e'ffekt gis-tokhroma pri ostroi' ishemi-i miokarda bol'ny'kh ishemicheskoi' bolezni'iu serdtca. *Biull. e'ksperim. biol. i med.* 1997;124(12):669-671]

15. Талалаева ОС, Зверев ЯФ, Замятина СВ, Брюханов ВМ и др. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в эксперименте in vitro in vivo. *Сиб мед журн* 2012;27(4):70-74 [Talalaeva OS, Zverev IAF, Zamiatina SV, Briuhanov V.M. i dr. Vliianie gisto-khroma na osmoticheskuiu rezistentnost' e'ritrotcitov v e'ksperimente in vitro in vivo. *Sib.med zhurnal* 2012;27(4):70-74]

Сведения об авторах:

Талалаева Ольга Сергеевна, канд. мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства

здравоохранения Российской Федерации), кафедра патологической физиологии. Тел.: 8(3852) 626-068, E-mail: talalaeva_olga@mail.ru

Olga S. Talalaeva MD, PhD.

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pathophysiology, Phone: 8(3852) 626-068, E-mail: talalaeva_olga@mail.ru

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации) кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852) 241-859, E-mail: zver@asmu.ru

Prof. Yakov F. Zverev MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Phone: 8 (3852) 241-859, E-mail: zver@asmu.ru

Проф. Брюханов Валерий Михайлович, д-р мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра фармакологии. Тел.: 8 (3852) 241-859

Prof. Valeriy M. Bryukhanov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology. Phone: 8 (3852) 241-859

Проф. Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852) 241-859, E-mail: zharikov@agmu.ru

Prof. Aleksandr Yu. Zharikov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Phone: 8(3852) 241-859, E-mail: zharikov@agmu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.04.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.