

УДК 612.1.616-006-085

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАРУБИЦИНА ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРОБУКОЛОМ, МЕКСИДОЛОМ, α -ТОКОФЕРОЛОМ НА РОСТ ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО УЗЛА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС

¹Микуляк Н.И., ¹Миннигалева С.Д., ¹Магдеев Р.Р., ¹Кинзирский А.С.,
²Микуляк А.И., ¹Соломанина О.О.

¹ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: normphys@mail.ru;

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, e-mail: normphys@mail.ru

Проведен анализ противоопухолевой и антиметастатической эффективности противоопухолевых антибиотиков в монорежиме и совместно с мексидолом, пробуколом и препаратом сравнения α -токоферолом. Оценивались показатели роста первичного опухолевого узла карциномы легких Льюис (LLC) при сочетанном применении карубицина и антиоксидантов: индекс торможения роста опухоли (ТРО), массу опухоли на 22-е сутки. Также оценивались показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения карубицина и исследуемых антиоксидантов у мышей с LLC: среднее число метастазов, количество животных с 0-5 степенью поражения легких, %, индекс ингибирования метастазирования (ИИМ), %. У экспериментальных животных показатели темпа роста первичного опухолевого узла при введении карубицина совместно с мексидолом, пробуколом и α -токоферолом были снижены. ИИМ карциномы LLC в легкие мышей при лечении карубицином совместно с пробуколом, мексидолом и α -токоферолом статистически значимо увеличивался.

Ключевые слова: карубицин, мексидол, пробукол, α -токоферол, противоопухолевая и антиметастатическая эффективность.

VALUATION OF THE IMPACT OF SEPARATE AND COMBINED USE OF CARUBICINUM WITH PROBUCOL, MEXIDOL AND α -TOCOPHEROL ON THE GROWTH OF PRIMARY TUMOR AND METASTASIS OF LEWIS LUNG CARCINOMA

¹Mikulyak N.I., ¹Minnigaleeva S.D., ¹Magdeyev R.R., ¹Kinzirsky A.S.,
²Mikulyak A.I., ¹Solomanina O.O.

¹Department of Physiology, Medical Institute of Penza State University,
Penza, e-mail: normphys@mail.ru;

²Federal Center of Cardiovascular Surgery, Russian Ministry of Health,
Penza, e-mail: normphys@mail.ru

The anti-tumor and anti-metastatic efficiency of anthracycline antibiotics is investigated in mono mode, and together with mexidolum, probucolum and α -tocopherolum, as comparator drug. Indicators of primary tumor growing of Lewis lung carcinoma (LLC) are evaluated with combined use of carubicin and antioxidants. The following parameters are evaluated: the index of tumor growth inhibition (TGI), a tumor mass on day 22. The anti-metastatic efficiency of combined use of carubicin and antioxidant are studied in mice with LLC. Indicators of antimetastatic effectiveness of combined use of carubicin and studied antioxidants in mice with LLC are also investigated. The following parameters are evaluated: average number of metastases, the number of animals with 0-5 degree of lung injury, % inhibition of metastasis index (IMI), %. The growth rates of primary tumor were reduced after simultaneous use of carubicin and mexidolum, probucolum, α -tocopherolum. The inhibition index of LLC metastasis in mice significantly increased after co-treatment with carubicin, probucolum, mexidolum and α -tocopherolum.

Key words: antitumor effectiveness, anthracycline antibiotics, antioxidants.

Несмотря на открытия в области молекулярной биологии опухолевой прогрессии, многообразии схем фармакологического воздействия на различные этапы и звенья опухолевого роста, проблема создания эффективных методов лечения до сих пор в основном не решена. Повышение эффективности химиотерапии злокачественных новообразований продолжается по разным направлениям. Одним из перспективных направлений является разработка подходов к реализации максимально возможной специфической активности широко приме-

няемых в клинике цитостатических методов терапии путем снижения их токсичности при использовании антитоксических модификаторов [2,10,5,7]. Поэтому, наряду с традиционными методами противоопухолевого лечения, в клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обуслов-

ленных распространенным опухолевым процессом и, тем самым, повысить качество жизни больных [9,8].

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что чрезмерная активация перекисного окисления липидов играет важную роль в развитии многих патологических процессов, в том числе и злокачественных новообразований [1,6].

ПОЛ в определенном смысле является физиологическим процессом, и лишь резкое повышение его интенсивности приводит к срыву антиоксидантной системы защиты и к усилению биосинтеза многочисленных медиаторов, обладающих цитолитическими, вазоактивными и другими свойствами [4].

При патологических состояниях, в том числе при злокачественном опухолевом росте, повышенная активность ПОЛ приводит к дезадаптации и прямому разрушению клеток [3]. В многочисленных исследованиях также показана активация свободнорадикальных процессов в крови онкологических больных, сопровождающаяся снижением содержания и активности антиокислительных факторов [11,12].

При истощении антиоксидантных ресурсов в нормальных тканях организма возникает состояние окислительного стресса, создающее условия для бластотрансформации и/или метастазирования.

Следует отметить, что данные литературы об активности и содержании антиоксидантных ферментов, низкомолекулярных антиоксидантов, а также состоянии антиоксидантной активности в целом при онкологической патологии противоречивы [13].

Учитывая, что в литературе имеются неполные сведения о применении антиоксидантов как средств вспомогательной терапии опухолей, настоящая работа посвящена изучению эффективности отдельных антиоксидантов в снижении кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии, а также терапевтической эффективности сочетанного применения средств с антиоксидантным действием с известными и широко используемыми в лечении злокачественных новообразований цитостатиками.

Материалы и методы исследования

Для изучения возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии и «снятия» побочных токсических эффектов карубицина (КБ) нами отобраны три антиоксиданта (фармгруппа 8.2): пробукол (ПРБ) – представитель группы пространственно-затрудненных фенолов; мексидол (МЕК) – производное гидроксипиридин сукцината. Препаратом сравнения служил α-токоферол (α-ТОК) – природный антиоксидант.

Эксперименты проводились на мышах линий С₅₇В1/6 разводки питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая» на кафедре физиологии человека с разрешения этического комитета ПГУ.

Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пензенского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986).

Использовали готовые лекарственные формы:

- Карубицин – 8S-цис)-8-Ацетил-10-(3-амино-2,3,6-тридезоксид-альфа-L-лихсо-гексопиранозил) окси-/7,8,9,10-тетрагидро-1,6,8,11-тетрагидрокси-5,12-нафтацендион – порошок по (0,005 г во флаконе); производитель Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии (Россия);

- Мексидол (МЕК) – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; готовая лекарственная форма: 5%-ный раствор по 2 мл в ампулах; производитель МЦ «Элара» (Россия);

- Пробукол (ПРБ) – 4, 4'-(Изопропилидендиито)-бис(2, 6-ди-трет-бутилфенол – таблетки 0,25г; производитель Волгоградская фармацевтическая фабрика (Россия);

- α-токоферол (α-ТОК) – 6-Ацетокси-2-метил-2-(4, 8, 12-триметил-тридецил)-хроман – 10 % раствор (во флаконах оранжевого стекла по 10 мл); производитель (ОАО Уралбиофарм – Россия).

Противоопухолевое действие препаратов и их антимастигические свойства оценивали в соответствии с существующими «Методическими рекомендациями по изучению специфической активности противоопухолевых препаратов, предлагаемых для испытания в клинике» (М., 2005).

Моделью опухолевого роста служила сингенная опухолевая система из банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН – карцинома легкого Льюис (LLC). Опухолевую ткань LLC трансплантировали животным внутримышечно в бедро задней лапки слева в количестве 1×10⁶ клеток в растворе Хенкса (ООО «Биолот», Россия). Противоопухолевый эффект оценивали по показателю индекса торможения роста массы первичной опухоли (ИТР).

О выраженности метастатического процесса судили по ряду показателей.

1. Частота метастазирования опухоли – процент животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе.

2. Степень поражения легких метастазами LLC:

0 ст. – метастазы отсутствуют,

1 ст. – меньше 10 с диаметром, не превышающим 1 мм,

2 ст. – от 10 до 30 метастатических узлов,

3 ст. – более 30 метастазов различных размеров,

4 ст. – менее 100 штук, без сливного роста,

5 ст. – более 100 штук, наличие сплошных опухолевых узлов.

3. Среднее число метастазов на одно животное в каждой группе.

4. Средняя масса легких, пораженных метастазами LLC.

Индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИИМ} = (A_k \times B_k) - (A \times B) / A_k \times B_k \times 100 \%,$$

где A_k и A – частота метастазирования в легкие у мышей контрольной группы и опытной;

B_k и B – среднее число метастазов в легких на одно животное в контрольной и опытной группах.

Количество метастазов в легких подсчитывали после фиксации их в растворе Боуэна (время экспозиции не менее 24 часов) с помощью бинокулярной лупы МБС-9 (увеличение 8x2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Pentium IV с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel». Статистическая обработка включала расчет средних арифметических значений (M), ошибок средних арифметических ($\pm m$), определение достоверности различий средних арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента и χ^2 . Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение противоопухолевой и антиметастатической эффективности, взятого нами в исследования, антибиотика – карубицина, при совместном и раздельном при-

менении с антиоксидантами, проводилось на мышцах с перевивной сингенной опухолью LLC. В каждую группу включалось по 7-10 голов мышей. Карубицин вводили внутривентриально, в дозе 2,0 мг/кг, начиная с 7-х суток, 3-хкратно, 1 раз в 5 дней. Антиоксиданты вводили по приведенной схеме. Схема эксперимента представлена в табл. 1. Продолжительность эксперимента составляла 22 дня.

При определении темпа роста первичной опухоли (табл. 2) нами установлено, что средняя масса опухоли во всех опытных группах животных, получавших карубицин, статистически достоверно снижена ($p < 0,001$) по сравнению с I-ой контрольной группой. При применении карубицина масса опухоли уменьшилась на 67%. При сочетании карубицина совместно с антиоксидантами масса опухоли уменьшилась на 72%. Статистически значимых различий в темпах роста и конечной массе опухоли на 22 сутки эксперимента в опытных группах с использованием антиоксидантов не наблюдалось.

Таблица 1

Схема эксперимента по изучению влияния антиоксидантов на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность карубицина

Экспериментальные группы	Условное обозначение	Схема введения препаратов
Интактный контроль	(ИК)	Интактные мыши-самки $C_{57}B1/6$
I – опухолевый штамм LLC	(LLC)	1×10^6 опухолевых клеток LLC внутримышечно
II – LLC, карубицин	(LLC+КБ)	1×10^6 опухолевых клеток LLC внутримышечно, карубицин внутривентриально, в дозе 2,0 мг/кг, начиная с 7-х суток, 3-хкратно, 1 раз в 5 дней
III – LLC, карубицин, мексидол	(LLC+КБ+МЕК)	карубицин так же, как и во II гр., мексидол внутримышечно, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней
IV – LLC, карубицин, пробукол	(LLC+КБ+ПРБ)	карубицин так же, как и во II гр., пробукол внутривентриально, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней
V – LLC, карубицин, α -токоферол	(LLC+КБ+ α -ТОК)	карубицин так же, как и во II гр., α -токоферол внутримышечно, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней

Таблица 2

Показатели роста первичного опухолевого узла LLC при сочетанном применении карубицина и антиоксидантов

Группы животных	Индекс торможения роста опухоли (ТРО), % (дни)						Масса опухоли на 22-е сутки, г
	12	14	16	18	20	22	
I-LLC	-	-	-	-	-	-	$9,18 \pm 0,21$
II-LLC+КБ	23,9	34,8	42,3	52,4	61,2	67,3	$3,01 \pm 0,22$ $p_1 < 0,001$
III-LLC+КБ+МЕК	26,1	36,4	40,1	53,9	64,3	71,3	$2,64 \pm 0,43$ $p_1 < 0,001$
IV-LLC+КБ+ПРБ	25,7	32,4	43,6	57,9	66,5	72,9	$2,49 \pm 0,32$ $p_1 < 0,001$
V-LLC+КБ+ α -ТОК	24,9	39,5	45,9	50,9	61,5	71,0	$2,75 \pm 0,37$ $p_1 < 0,001$

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к I группе (LLC)

Проведенные исследования показали, что применение мексидола, пробукола и α -токоферола безопасно в терминах его возможного стимулирующего воздействия на рост опухоли. Ни в одном из поставленных экспериментов масса первичной опухоли карциномы LLC при совместном применении противоопухолевых антибиотиков и антиоксидантов не превышала контрольных значений. Более того, мексидол и пробукол при совместном использовании с карубицином достоверно увеличивал значения ИТР,

по сравнению с группой животных, получавших антибиотик в монорежиме.

Применение карубицина (II гр.) позволило снизить количество легочных метастазов на 57,5%, частота метастазирования наблюдалась у 60% животных, а степень метастатического поражения легких характеризовалась отсутствием поражения легочной ткани 3 и 4 степени, для которой характерно формирование слившихся метастатических колоний в один опухолевый узел с поражением целой доли легкого (табл. 3).

Таблица 3

Показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения карубицина и исследуемых антиоксидантов у мышей с LLC, (M \pm m)

Группа	% животных с метастазами	Среднее число метастазов	Количество животных с 0-5 степенью поражения легких, %					ИИМ, %
			0	1	2	3	4	
I-LLC	100	65,7 \pm 5,2	-	20,0	10,0	30,0	40,0	-
II-LLC+КБ	60	28,2 \pm 8,1 $p_1 < 0,05$	-	50,0	10,0			57,5 $p_1 < 0,05$
III-LLC+КБ+МЕК	60	19,8 \pm 9,5 $p_1 < 0,05$	-	40,0	60,0	-	-	71,2 $p_1 < 0,05$
IV-LLC+КБ+ПРБ	70	22,0 \pm 7,5 $p_1 < 0,05$	-	40,0	60,0	-	-	66,6 $p_1 < 0,05$
V-LLC+КБ+ α -ТОК	70	20,8 \pm 6,2 $p_1 < 0,05$	-	50,0	50,0			68,4 $p_1 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий рассчитана по отношению к I группе (LLC)

Индекс ингибирования процесса метастазирования в группах при совместном применении карубицина с мексидолом и пробуколом установлен на уровне 71,2 и 66,6 % соответственно. ИИМ карциномы LLC в легкие мышей при лечении карубицином совместно с пробуколом и мексидолом увеличивался на 9,1-13,7 %. Мексидол и пробукол повышали антиметастатическую эффективность антибиотика. Степень метастатического поражения легких характеризовалась отсутствием поражения легочной ткани 3 и 4 степени, уменьшилось количество животных с 1-ой степенью поражения легких. В группе с α -токоферолом среднее число метастазов снизилось на 68,8 %, степень метастатического поражения легких и ИИМ практически не отличались от аналогичных показателей III и IV групп. У экспериментальных животных показатели темпа роста первичного опухолевого узла при введении карубицина совместно с мексидолом, пробуколом и α -токоферолом были снижены, количество животных с метастазами уменьшалось в 1,5 раза.

Заключение

По совокупности полученных результатов можно предполагать, что изученные антиоксиданты являются достаточно эффективными биологическими модификаторами, использование которых в онкологической клинике позволит повысить эффективность химиотерапевтического метода лечения злокачественных опухолей. По степени убывания противоопухолевой и антиметастатической активности изученные антиоксиданты следует расположить в следующей последовательности: мексидол > пробукол > α -токоферол.

Список литературы

1. Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Арсланова Д.Р. Функциональное состояние нейтрофилов и антиоксидантный статус у крыс с асцитной опухолью яичников // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, №1. – С. 32-33.
2. Давыдов М.И., Барышникова А.Ю. Экспериментальная онкология на рубеже веков: учебно-методическое пособие. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 552 с.
3. Ефремов А.В., Овсянко Е.В., Цырендоржиев Д.Д. Состояние про- и антиоксидантной активности сыворотки крови у крыс с карциносаркомой Walker-256 // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №4. – С. 57-60.

4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях: учебно-методическое пособие. – М.: Науч. мир, 2001. – 78 с.

5. Микуляк Н.И., Соломанина О.О., Ионичева Л.В. Изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов противоопухолевых антибиотиков при раздельном и совместном применении с мексидолом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – №3. – С. 10-17.

6. Микуляк Н.И., Микуляк А.И., Гольдхаур С.А. Цитостатическая болезнь и перекисное окисление липидов // Вестник РУДН. – 2009. – №6. – С. 762-765.

7. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доксорубина и мексидола // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1. – С.101 – 103.

8. Моисеева И.Я., Котляров А.А. Влияние мексикора и пикамила на острую и подострую токсичность кватернина в условиях адреналин – окситоцинового повреждения миокарда // Успехи современного естествознания. – 2007. – №2. – С. 87 – 97.

9. Соломанина О.О., Микуляк Н.И., Кинзирский А.С. Изучение влияния пробукола на некоторые показатели перекисного окисления липидов крыс с W-256 на фоне экспериментальной миокардиодистрофии, получавших рубомицин // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – №6. – С. 41-42.

10. Харитонов Е.А., Микуляк Н.И., Моисеева И.Я. Противоопухолевая и антиметастатическая активность рубомицина при раздельном и сочетанном применении с пробуколом // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – №4. – С. 61-62.

11. Чеснокова Н.П., Барсуков Ю.В. О роли активности процессов липопероксидации и недостаточности антиоксидантной системы в механизмах развития структурно-функциональной дезорганизации ткани молочной железы в зоне неоплазии // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 31-33.

12. Carbonneau M.A., Peuchant E., Sess D. Free and bound malondialdehyde measured as thiobarbituric acid adduct by HPLD in serum and plasma // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37. – P. 1423-1429.

13. Mates J.M., Sanches-Jimenes F.M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 157-170.

References

1. Gening T.P., Abakumova T.V., Arslanova D.R. Funktsionalnoye sostoyaniye neytrofilov i antioksidantnyy status u krysa s astsitnoy opukholoyu yaichnikov // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. – 2008. – T. 15, №1. – S. 32-33.

2. Davydov M.I., Baryshnikova A.Yu. Eksperimentalnaya onkologiya na rubezhe vekov: uchebno-metodicheskoye posobiye. – М.: GEOTAR-MED, 2003. – 552 s.

3. Efremov A.V., Ovsyanko Ye.V., Tsyrendorzhiev D.D. Sostoyaniye pro- i antioksidantnoy aktivnosti syvorotki krovi u

krysa s kartsinosarkomoy Walker-256 // Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. – 2009. – №4. – S. 57-60.

4. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Svobodno-radikalnyye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh: uchebno-metodicheskoye posobiye. – М.: Nauch. mir, 2001. – 78 s.

5. Mikulyak N.I., Solomanina O.O., Ionicheva L.V. Izucheniye protivopukhlevogo i an-timetastaticheskogo effektov protivopukhlevykh antibiotikov pri razdelnom i so-vmestnom primenenii s meksidolom // Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniya. Povolzh-skiy region. Meditsinskiye nauki. – 2007. – №3. – S. 10-17.

6. Mikulyak N.I., Mikulyak A.I., Goldkhaur S.A. Tsitostaticheskaya bolezn i perekisnoye okisleniye lipidov // Vestnik RUDN. – 2009. – №6. – S. 762-765.

7. Mikulyak N.I., Kinzirskaya Yu.A. Eksperimentalnoye izucheniye pokazateley perekisnogo okisleniya lipidov pri vozdeystvii doksorubitsina i meksidola // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. – 2011. – №1. – S.101 – 103.

8. Moiseyeva I.Ya., Kotlyarov A.A. Vliyaniye meksikora i pikamilona na ostruyu i podostruyu toksichnost kvaternidina v usloviyakh adrenalin – oksitotsinovogo povrezhdeniya miokarda // Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya. – 2007. – №2. – S. 87 – 97.

9. Solomanina O.O., Mikulyak N.I., Kinzirskiy A.S. Izucheniye vliyaniya probukola na nekotoryye pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov krysa s W-256 na fone eksperimentalnoy miokardiodistrofii, poluchavshikh rubomitsin // Sovremennyye naukoemye tekhnologii. – 2005. – №6. – S. 41- 42.

10. Kharitonova Ye.A., Mikulyak N.I., Moiseyeva I.Ya. Protivopukhlevaya i antimetastaticheskaya aktivnost rubomitsina pri razdelnom i sochetannom primenenii s probukolom // Sovremennyye naukoemye tekhnologii. – 2005. – №4. – S. 61- 62.

11. Chesnokova N.P., Barsukov Yu.V. O roli aktivnosti protsessov lipoperoksidatsii i ne-dostatocnosti antioksidantnoy sistemy v mekhanizmax razvitiya strukturno-funktsionalnoy dezorganizatsii tkani molochnoy zhelezy v zone neoplazii // Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal. – 2008. – № 3. – S. 31-33.

12. Carbonneau M.A., Peuchant E., Sess D. Free and bound malondialdehyde measured as thiobarbituric acid adduct by HPLD in serum and plasma // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37. – P. 1423-1429.

13. Mates J. M., Sanches-Jimenes F. M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 157-170.

Рецензенты:

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни» ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Моисеева И.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Ощущая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.