

УДК 616.12-008.331.1:616-092.9

**СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС**

**Инесса Валерьевна ДЮЙЗЕН<sup>1,2</sup>, Екатерина Валерьевна ЕЛИСЕЕВА<sup>1</sup>,  
Елена Филипповна РОМАНЧЕНКО<sup>1</sup>, Ольга Владимировна ТИЩЕНКО<sup>1</sup>,  
Анна Владимировна ТЫРТЫШНИКОВА<sup>1</sup>, Нина Евгеньевна ЛАМАШ<sup>2</sup>,  
Павел Александрович МОТАВКИН<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет  
Минздравоохранения России  
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2*

*<sup>2</sup>Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН  
690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17*

Разработана модель нефрогенной артериальной гипертензии у крыс, характеризующаяся формированием комплекса функциональных, морфологических и биохимических изменений в органах сердечно-сосудистой системы, свойственных некоторым вариантам гипертонической болезни у человека. Данная модель может быть использована при изучении механизмов формирования и развития ренопаренхиматозной артериальной гипертензии и для тестирования фармакологических препаратов с антигипертензивным эффектом.

**Ключевые слова:** нефрогенная артериальная гипертензия, модель, крысы.

Для изучения патофизиологии артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время используются различные экспериментальные модели. В эксперименте на животных стойкого повышения артериального давления можно добиться, влияя на различные звенья нейрогуморальной и эндотелийзависимой систем регуляции сосудистого тонуса. При моделировании гипертензивного синдрома используют введение препаратов, влияющих на нервные, эндотелийзависимые и гуморальные механизмы регуляции кровотока – повреждение вазомоторных центров головного мозга [2], индуцированная ингибиторами NO-синтазы гипертензия [14], альдостерон-индуцированная гипертензия [15], формируют дислипидемические состояния с последующим развитием атеросклероза и нарастанием артериального давления [10], увеличивают гемодинамическую

нагрузку на сердце путем уменьшения просвета магистральных сосудов [16], а также используют генетически модифицированных животных, предрасположенных к развитию гипертензивного синдрома [17]. Отдельную группу моделей для формирования артериальной гипертензии включают методы, связанные с вмешательством в функционирование и кровоснабжение почек. Нарушение адекватных взаимодействий между прессорными (ренин-ангиотензин-альдостерон) и депрессорными (простагландины, калликреины и кинины) ренальными механизмами регуляции артериального давления (АД) создает предпосылки к изменению его уровня и к развитию артериальной гипертензии [4, 6, 12]. При этом большинство моделей ориентированы на редуцирование почечного кровотока и, таким образом, воссоздают патологическую эксперименталь-

*Дюйзен И.В. – д.м.н., проф., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии, e-mail: duval@mail.ru*

*Елисеева Е.В. – д.м.н., проф. кафедры общей и клинической фармакологии, e-mail: yeliseeff@rbcmail.ru*

*Романченко Е.Ф. – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии,  
e-mail: e\_f\_romanich2005@mail.ru*

*Тищенко О.В. – к.м.н., медицинский представитель*

*Тыртышникова А.В. – к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии,  
e-mail: annafarm2000@mail.ru*

*Ламаш Н.Е. – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии, e-mail: nina@meteodvgu.ru*

*Мотавкин П.А. – д.м.н., проф., советник при ректорате*

ную ситуацию, сходную с клиническим вариантом вазоренальной АГ. При этом многие аспекты ренопаренхиматозного типа АГ в настоящее время не имеют адекватных моделей для своего экспериментального изучения. Кроме того, большинство моделей АГ отличаются сравнительно мягким течением, при которых нарастание АД носит нестойкий характер и зачастую не приводит к морфологическим перестройкам в органах-мишенях [13].

Целью настоящего исследования явилась разработка способа моделирования ренопаренхиматозной артериальной гипертензии, при которой динамическое повышение АД сопровождается формированием стойких морфофункциональных изменений в органах-мишенях. Предварительные данные по использованию данной экспериментальной модели при проведении морфологических и фармакологических исследований были опубликованы в работах [1, 9].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 90 здоровых половозрелых нелинейных крысах-самцах массой 250–280 г. Содержание животных, кормление и все эксперименты выполнены в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» (06.04.1993 г.), приказом МЗ РФ № 163 от 10.03.1996 г., приложением 4 к приказу № 755 МЗ СССР (12.03.1977 г.).

Химическое повреждение паренхимы почек достигалось путем введения 0,1 мл 4 % параформальдегида в верхний полюс обеих почек. Операцию проводили под легким эфирным наркозом. Объем вводимого раствора точно дозировали, используя шприцы Гамильтона. Иглу погружали на глубину 0,7 см, вводя ее по нижнему краю реберной дуги, другой рукой придерживая хорошо пальпируемую и подвижную почку со стороны живота. Верификацию места инъекции проводили после эвтаназии животных макро- и микроскопически. Животных декапировали под эфирным наркозом. Определяли массу тела животного, массу сердца, вычисляли сердечный индекс.

Для подтверждения развития патоморфологических и биохимических изменений исследовали кровь, почки, сосуды, сердце. Биологический материал (сердце, аорту и почки) фиксировали в 4 % растворе параформальдегида, обрабатывали по общепринятым методикам с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, метиленовым синим

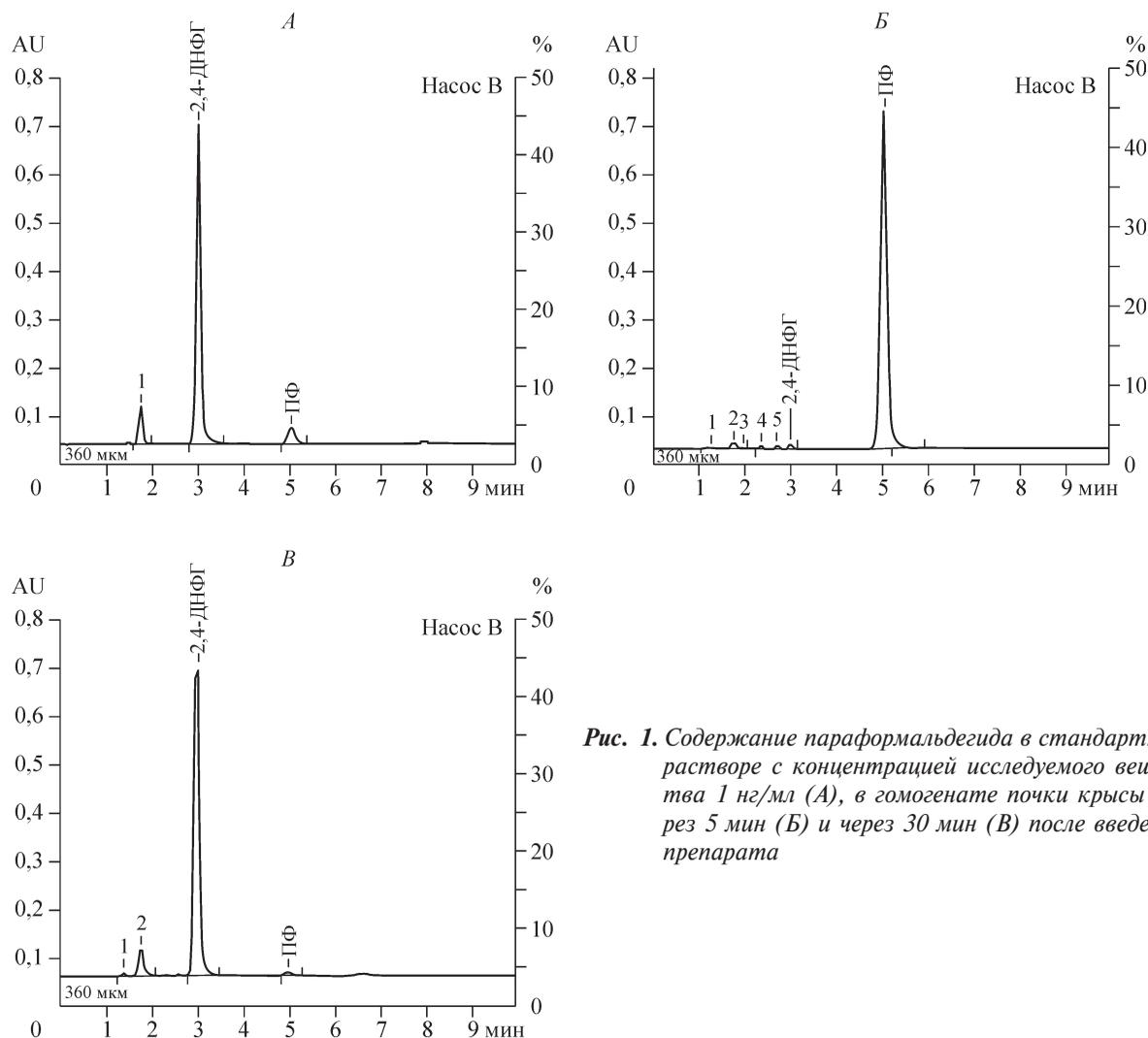
и азаном по Гейденгайну. Выявление индуцибельной NO-синтазы в клетках интимы сосудов осуществляли иммуногистохимически с использованием поликлональных кроличьих антител (Abcam, ab15323, 1:100).

Функциональную подвижность церебральных артерий при воздействии фармакологических стимулов оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Величину вазомоторной реакции рассчитывали по формулам, приведенным в работах [3, 8], с вычислением следующих параметров: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) на введение ацетилхолина, эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВД) на введение нитроглицерина, эндотелийзависимая вазоконстрикция (ЭЗВК) на введение N-монометил-L-аргинина (L-NMMA), эндотелийнезависимая вазоконстрикция (ЭНЗВК) на введение норадреналина. За нормальную ЭЗВД принимали прирост диаметра артерии на 10 % и более от исходного, за нормальную ЭНЗВД – на 15 % и более. Меньшая степень вазомоторного ответа или парадоксальный ответ считается патологической реакцией [5]. МРТ головного мозга проводили на томографе «PharmaScan US 70/16» (Bruker, Германия) с напряженностью магнитного поля 7,0 Тесла, частотой 300 МГц и катушкой типа BGA 09P.

Содержание ренина и альдостерона в плазме определяли радиоиммунным методом (набор реактивов «Radioimmunoassay kit», Cis, Франция) на автоматическом гамма-счетчике «Wizard» (Финляндия), содержание основных метаболитов NO (нитрат- и нитрит-ионов) – спектрофотометрически с помощью реактива Грисса.

Мониторинг артериального давления осуществляли 1 раз в неделю неинвазивным методом в аппарате PanLab-LE501 (Испания). Для определения концентрации формалина в почке использовали метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Милихром А/02. Обработку результатов проводили с помощью программы Мультиспектр для Windows. Для фотографирования препаратов использовали компьютерную видеосистему, смонтированную на микроскопе Jenaval (Karl-Zeiss, Германия) и оснащенную программой обработки данных AxioVision Rel.4.8 Software. Цифровую обработку изображения проводили также с помощью программ Adobe Photoshop 7.0 и ImageJ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оцени-



**Рис. 1.** Содержание параформальдегида в стандартном растворе с концентрацией исследуемого вещества 1 нг/мл (А), в гомогенате почки крысы через 5 мин (Б) и через 30 мин (В) после введения препарата

вали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Динамика биохимических сдвигов, индуцированных введением параформальдегида.** Для исключения предположения о том, что в развитии морфологических и биохимических изменений в исследуемых органах ведущим фактором являются системные токсические эффекты вводимого параформальдегида, мы анализировали содержание данного вещества в паренхиме почек через 5, 30 мин (рис. 1) и через 1 сут после инъекции. Через 5 мин после введения параформальдегида отмечается резкое возрастание его содержания в ткани почки (см. рис. 1, Б), которое спустя 30 мин после инъекции вследствие связывания вещества с белками тканей снижается до уровня, сопоставимого с концентрацией эндогенного параформальдегида. Данное состояние регистрируется в ткани почки и через 24 ч. Можно предполагать поэтому, что

использование внутривенной инъекции параформальдегида для моделирования артериальной гипертензии сопровождается исключительно локальным повреждением паренхимы почек, не вызывая системного токсического эффекта.

**Динамика морфологических изменений в паренхиме почек.** Через сутки после инъекции формалина в почке нарушается микроциркуляция. Капилляры расширены и переполнены эритроцитами. В течение 1–2 недель после травмы область повреждения в почках имела более темную окраску и четкие границы с интактной зоной. В этот период зона повреждения характеризовалась наличием обширных очагов кровоизлияния, многочисленных воспалительных инфильтратов и участков некроза всех слоев почечной паренхимы. В областях, прилегающих к зонам некроза, заметна пролиферация соединительной ткани. Ее созревание на 3–4 неделе эксперимента приводило к образованию рубцовых изменений в корковом и мозговом веществе, перемежающихся с мелкими островками относительно сохранный почечной паренхи-

Таблица 1

Динамика морфологических и биохимических изменений, сопутствующих развитию экспериментальной артериальной гипертензии ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль	АГ			
		1 неделя	2 недели	4 недели	6 недель
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 ± 3,7	156 ± 2,7	167 ± 4,3	174 ± 5,1*	195 ± 2,5*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79 ± 5,3	82 ± 9,7	95 ± 4,2	101 ± 4,6	118 ± 4,2*
Средняя мозговая артерия: толщина средней оболочки, мм	18,23 ± 0,67	13,71 ± 0,52	16,02 ± 1,70	24,87 ± 2,80*	25,82 ± 0,08*
индекс толщина/диаметр	0,096 ± 0,003	0,056 ± 0,003*	0,071 ± 0,010	0,075 ± 0,010	0,072 ± 0,003
Базиллярная артерия: толщина средней оболочки	27,88 ± 1,21	23,22 ± 0,90	25,90 ± 0,60	28,84 ± 0,60	26,53 ± 0,30
индекс толщина/диаметр	0,138 ± 0,010	0,080 ± 0,010	0,061 ± 0,005*	0,075 ± 0,003*	0,067 ± 0,003*
Масса сердца, г	0,635 ± 0,024	0,663 ± 0,022	0,678 ± 0,030	0,717 ± 0,021*	0,773 ± 0,025**
Сердечный индекс	0,0039 ± 0,0001	0,0040 ± 0,0002	0,0041 ± 0,0002	0,0044 ± 0,0001*	0,0046 ± 0,0001*
Диаметр кардиомиоцитов, мкм	16,4 ± 1,4	17,0 ± 0,7	18,6 ± 0,9	21,6 ± 0,9*	23,4 ± 1,3**
Содержание ренина, нг/мл	2,14 ± 0,34	8,73 ± 1,02*	–	8,46 ± 1,04**	–
Содержание альдостерона, пг/мл	103,5 ± 9,4	296,03 ± 23,91*	–	297,37 ± 17,75*	–
Содержание нитратов и нитритов, мкмоль/л	11,7 ± 5,8	–	–	–	21,9 ± 3,3**

Примечание. Здесь и в табл. 2 отличие от величины соответствующего показателя в контроле статистически значимо: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ .

мы. На поздних сроках (6-я неделя наблюдения) поврежденный участок выглядел сморщенным и меньшим в сравнении с интактной зоной. Микроскопически в этот период доминирующими признаками патологии были обширные очаги фиброза, характеризующиеся разрастанием соединительной ткани в мезангии клубочков, капсуле почечных телец, средней оболочке артерий и интерстициальной ткани коркового и мозгового вещества. В заднем полюсе почки умеренные склеротические изменения сочетались с наличием структурно сохраненных участков коркового и мозгового вещества.

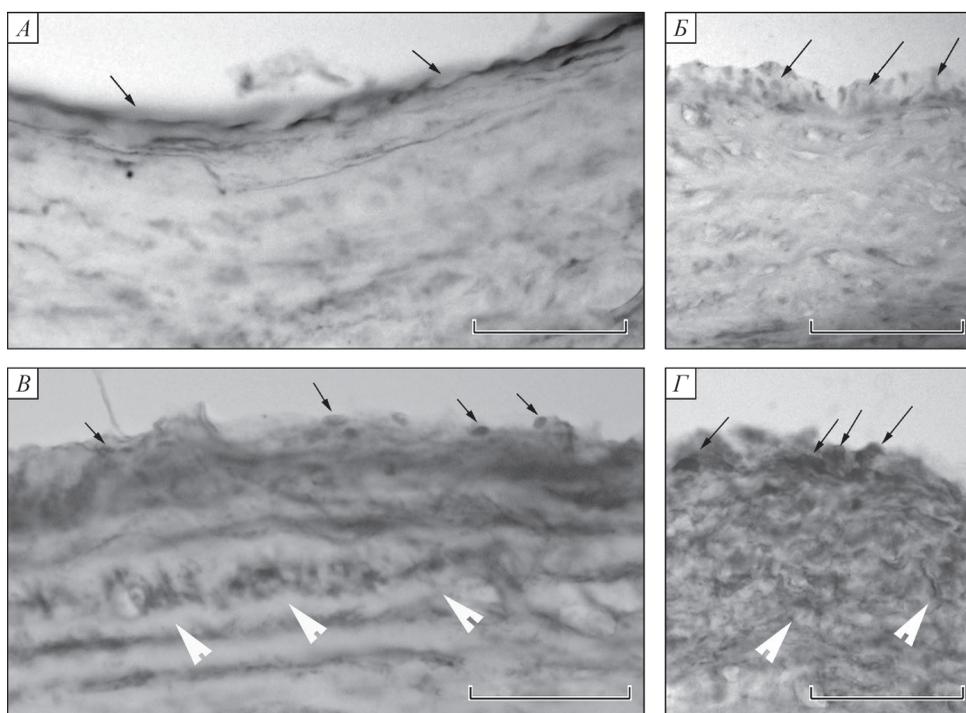
**Динамика показателей артериального давления.** Из последующего наблюдения исключались животные (5%), величина АД которых через 2 недели не отличалась от контрольных значений. Морфологический анализ их почек не демонстрировал видимых изменений, что может быть объяснено погрешностями в выполнении процедуры введения параформальдегида.

У большинства экспериментальных животных (95%) формирование гипертензивного синдрома происходило постепенно в течение двух месяцев наблюдения. Систолическое и диасто-

лическое АД через 4 и 6 недель после операции соответственно статистически значимо превышало величину соответствующего показателя крыс контрольной группы и сохранялось увеличенным до конца эксперимента.

**Динамика морфологических и биохимических изменений в сердце и сосудах.** Развитие артериальной гипертензии сопровождается гипертрофией сердца, о чем свидетельствует достоверное увеличение его массы на 11% уже на 3-й неделе эксперимента; наибольшую абсолютную массу сердце имело в конце эксперимента (табл. 1). Колебания сердечного индекса (СИ, отношение массы сердца к массе тела, мг/г), как более точного показателя развития гипертрофии миокарда сердца, также демонстрировали стойкую тенденцию к нарастанию пропорционально увеличению массы сердца и увеличению диаметра кардиомиоцитов (см. табл. 1). В гипертрофированном миокарде экспериментальных животных к концу 6-й недели диаметр кардиомиоцитов левого желудочка увеличился на 71% по сравнению с показателем нормотензивных крыс.

Развитие гипертензивного синдрома сопровождалось утолщением стенки грудной аорты.



**Рис. 2.** Локализация индуцибельной NO-синтазы в эндотелиальных клетках аорты (А, В) и эндокарда (Б, Г) в норме (А, Б) и через 6 недель формирования ренопаренхиматозной гипертензии (В, Г). Длинными стрелками указаны эндотелиоциты, короткими – субэндотелиальные соединительнотканнные структуры. Масштаб 50 мкм

Волокна внутренней эластической мембраны имели признаки гиперплазии, они были утолщены и расщеплены, что является характерным для синдрома АГ [6, 7].

На фоне нарастающего артериального давления в сосудах головного мозга также наблюдались признаки морфологической перестройки – изменялись толщина средней оболочки, периметр внутренней поверхности и их соотношение, характеризующее морфологический тип ремоделирования сосуда. В средней мозговой артерии заметное утолщение меди начинало регистрироваться к 4-й неделе эксперимента и сопровождалось снижением коэффициента толщина/диаметр (см. табл. 1). В базилярной артерии уменьшение данного коэффициента происходило за счет увеличения просвета сосуда, при этом в течение всего периода наблюдения заметного изменения толщины стенки артерии не зафиксировано. На 6-й неделе эксперимента эндотелиоциты и фибробласты аорты, эндокарда и мозговых сосудов экспрессировали высокий уровень индуцибельной NO-синтазы (рис. 2).

**Изменение биохимической активности вазопрессорных систем.** Экспрессия индуцибельной NO-синтазы в сосудах мышечного и эластического типа и прогрессирующее нарастание

артериального давления сопровождалось нарастанием содержания основных метаболитов NO в сыворотке крови – к 6-й неделе эксперимента концентрация нитратов и нитритов увеличивалась почти в 2 раза относительно контрольной группы (см. табл. 1).

Результаты исследования содержания вазопрессорных гормонов в плазме крови свидетельствуют об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, проходящей параллельно с нарастанием АД (см. табл. 1). В конце первой недели у крыс исследуемой группы отмечена выраженная гиперренинемия: содержание ренина было в 4 раза больше, чем в контроле. Высокая величина показателя регистрировалась до конца наблюдения. Одновременно у всех животных происходило нарастание содержания альдостерона в крови, которое в 3 раза превышало значения контрольных животных.

**Изменение функциональной активности сосудов головного мозга.** Сосуды головного мозга при введении экспериментальных веществ демонстрировали патологический характер вазомоторного ответа – недостаточную вазодилатацию в ответ на введение ацетилхолина, патологическую вазоконстрикцию на введение нитроглицерина, недостаточную вазоконстрикцию на введение норадреналина и L-NMMA (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования вазомоторной функции церебральных артерий ( $M \pm m$ )

Показатель, %	Контроль	АГ
ЭЗВД	11,89 ± 0,98	1,92 ± 0,02**
ЭНЗВД	17,84 ± 1,25	22,11 ± 1,02*
ЭЗВК	6,31 ± 0,14	8,10 ± 0,34**
ЭНЗВК	4,83 ± 0,12	8,50 ± 1,01*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами разработана модель, при которой повышение артериального давления сопровождается рядом функциональных, биохимических и морфологических изменений в органах сердечно-сосудистой системы, свойственных ренопаренхиматозному типу гипертонической болезни у человека [2, 4]. При данном типе патологии нарастание АД протекает на фоне повышенного содержания метаболитов NO в плазме крови, источником которого, очевидно, является индуцибельная NO-синтаза. Экспрессия этого фермента определяет парадоксальный тип реагирования сосудов мышечного типа на введение вазоактивных препаратов и, по-видимому, участвует в их патологическом ремоделировании. Дополнительным преимуществом данной модели мы считаем простоту выполнения – повреждение паренхимы почек не требует тяжелой полостной операции, как это предусматривается при удалении почки или перевязке аорты и почечных артерий. Кроме того, постепенное нарастание АД в эксперименте сопровождается ремоделированием органов-мишеней и характерными для ренопаренхиматозного типа АГ биохимическими изменениями прессорной системы – изменениями стенки аорты (гиперплазией и расслоением ее эластических мембран), активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием гипертрофии миокарда. Структурные изменения сосудов мышечного типа (средняя мозговая артерия) происходят при данном варианте экспериментального гипертензивного синдрома по гипертрофическому типу ремоделирования мышечной оболочки. Поэтому можно считать, что разрабатываемая модель может быть использована экспериментаторами при исследовании механизмов реализации ренопаренхиматозной артериальной гипертензии и для тестирования фармакологических препаратов с антигипертензивным эффектом.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН (ТИБОХ ДВО РАН), к.б.н. Ирине Григорьевне Агафоновой за помощь в проведении функционально-томографических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного контракта с Минобрнауки (№ 14.740.11.0186) и грантов ДВО РАН (№ 12-III-A-06-090 и 12-I-П7-02).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елисеева Е.В., Дюйзен И.В., Тыртышников А.В., Романченко Е.Ф. Изменение NO-ергической активности нейронов мозгового вещества надпочечников при экспериментальной гипертензии и ее фармакологической коррекции // Бюл. СО РАМН. 2010. 30. (5). 52–57.
2. Задюченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Рус. мед. журн. 2002. 22. (11). 13–25.
3. Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. (9). 68–81.
4. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии // Нефрология. 2000. 4. (1). 112–115.
5. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2005. 7. (1). 58–61.
6. Пальцева Е.М. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек // Клин. фармакол. 2009. (2). 37–42.
7. Раевский К.С., Баикатова В.Г., Ванин А.Ф. Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга // Вестн. РАМН. 2000. (4). 11–15.
8. Терезулов Ю.Г., Хусаинова Д.К. К методологии проведения пробы и оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии // Эхография. 2004. (5). 217.
9. Тищенко О.В., Елисеева Е.В., Мотавкин П.А. Значение оксида азота в развитии гипертрофии сердца в условиях экспериментальной почечной гипертензии // Цитология. 2002. 44. (3). 263–269.
10. Шанар Ж. Гипертензия, соль и почки // Нефрология. 2000. 4. (2). 98–100.
11. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2002. 8. (2). 12–16.

12. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T. et. al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats // *Am. J. Hypertens.* 2001. 14. (3). 276–285.
13. Maschio G., Oldrizzi L., Marcantoni C. Hypertension and progression of renal disease // *J. Nephrol.* 2000. 13. 225–227.
14. Mattel R., Viridis A., Ghiadoni L. Endothelial function in hypertension // *J. Nephrol.* 1997. 10. (4). 192–197.
15. Reckelhoff J.F., Zhang H. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 1998. 31. 435–439.
16. Vaziri N., Ni Z., Wang X. Downregulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency: role of excess PTH // *Am. J. Physiol.* 1998. 274. 4. (2). S642–S649.
17. Wang D., Wei J., Hsu K. Effects of nitric oxide synthase inhibitors on systemic hypotension, cytokines and inducible nitric oxide synthase expression and lung injury following endotoxin administration in rats // *J. Biomed. Sci.* 1999. 6. (1). 28–35.

## METHOD OF MODELING OF RENAL ARTERIAL HYPERTENSION IN RATS

Inessa Valeryevna DYUIZEN<sup>1,2</sup>, Ekaterina Valeryevna ELISEEVA<sup>1</sup>,  
Elena Filippovna ROMANCHENKO<sup>1</sup>, Olga Vladimirovna TISHCHENKO<sup>1</sup>,  
Anna Vladimirovna TYRTYSHNIKOVA<sup>1</sup>, Nina Evgenevna LAMASH<sup>2</sup>,  
Pavel Aleksandrovich MOTAVKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>“Vladivostok Medical University of Minszdrav Russia”  
690002, Vladivostok, Ostryakov av., 2

<sup>2</sup>Research Institute of Marine Biology n.a. A.V. Zhirmunskiy FEB RAS  
600041, Vladivostok, Palchevskogo str., 17

A new model of renal arterial hypertension in rats has been developed. The increase of arterial pressure was accompanying with specific functional, morphologic and biochemical changes in the cardiovascular systems, which are typical for some variants of arterial hypertension in human. This experimental model can be used for study of the renoparenchymal arterial hypertension and testing antihypertensive drugs.

**Key words:** renal arterial hypertension, model, rats.

**Dyizen I.V.** – doctor of medical sciences, professor, senior researcher of the laboratory of pharmacology,  
e-mail: duval@mail.ru

**Ekaterina V.E.** – doctor of medical sciences, professor of the chair for general and clinical pharmacology,  
e-mail: yeliseeff@rbcm.ru

**Romanchenko E.F.** – assistant professor of the chair for general and clinical pharmacology,  
e-mail: e\_f\_romanach2005@mail.ru

**Tishchenko O.V.** – candidate of medical sciences, medical representative

**Tyrtysnikova A.V.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for general and clinical pharmacology, e-mail: annafarm2000@mail.ru

**Lamash N.E.** – doctor biological sciences, senior researcher, laboratory pharmacology,  
e-mail: nina@meteo.dvgu.ru

**Motavkin P.A.** – Doctor of medical sciences, professor, counselor of university administration