

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-6

УДК: 615.038

Изучение нейротективных свойств агониста MGLUR4 рецепторов – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом

Н.В. Авдеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: Н.В. Авдеева (7400468@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Одним из самых распространённых нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона, которая основывается на дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции. Современное лечение болезни Паркинсона заключается в дофаминзаместительной терапии леводопой, применение которой не приводит к остановке, прогрессирующей нейродегенерации и вызывает появление побочных эффектов. Метаботропные рецепторы глутамата (mGluRs) являются перспективной точкой приложения для поиска новых антипаркинсонических препаратов. Метаботропные рецепторы III группы способны снижать активность NMDA-рецепторов, участвующих в регуляции уровня кальция в клетках. Поэтому предположено, что активация этих рецепторов может иметь нейропротективное влияние. В ЦВТ «ХимРар» синтезирован агонист mGluR4 рецепторов. Дальнейшие исследования субстанции проводились в НИИ «Фармакология живых систем» НИУ БелГУ (г. Белгород). **Цель исследования:** Изучить нейропротективную эффективность фармацевтической субстанции – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом на мышах с ишемией головного мозга. **Материалы и методы:** Исследование проводилось на крысах, разделенных на 9 групп по 10 особей. Исследуемую субстанцию ZC64-0001 и препарат сравнения Мексидол вводили внутривенно один раз в день в профилактических и лечебных целях в различных дозировках. Затем оценивали поведенческие реакции животных до моделирования ИГМ и на 2, 7 и 14 сутки после; уровень S100b и NSE после ИГМ. **Результаты:** В ходе исследования получено, что использование ZC64-0001 и Мексидола в исследуемых дозах, оказывало выраженное нейропротекторное действие, выражающееся в уменьшении выраженности неврологического дефицита; и ускорении исчезновения симптомов паралича, птоза и т. д. Одновременно обнаружено улучшение показателей двигательной активности в ПЛК и тесте актиметрии, а

так же значительное предотвращение повышения значений NSE и белка S100b. **Заключение:** Нейропротективный эффект агониста mGluR4 рецепторов объясняется их способностью снижать активность NMDA-рецептора и, следовательно, риск эксайтотоксичности.

Ключевые слова: mGluR4 рецепторы; Мексидол; ZC64-0001; нейропротекция

Для цитирования: Авдеева НВ. Изучение нейропротективных свойств агониста MGLUR4 рецепторов – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):219-226. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-6

A study of neuroprotective properties of the MGLUR4 receptor agonist – ZC64-0001 in comparison with Mexidol

Natalia V. Avdeeva 

Kursk State Medical University,
3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Natalia V. Avdeeva (7400468@mail.ru)

Abstract

Background: One of the most common neurodegenerative diseases is Parkinson's disease, which is based on the degeneration of dopaminergic neurons of the substantia nigra. The modern treatment for Parkinson's disease is a dopamine replacement therapy with levodopa, the use of which does not lead to a stop, progressive neurodegeneration and causes the appearance of side effects. Glutamate metabotropic receptors (mGluRs) are a promising application point for the search for new anti-Parkinsonian drugs. Group III metabotropic receptors are able to reduce the activity of NMDA receptors involved in the regulation of calcium levels in cells. Therefore, it is suggested that activation of these receptors may have a neuroprotective effect. The mGluR4 receptor agonist was synthesized at the «ChemRar». Further studies of the substance were carried out at the Scientific Research Institute "Pharmacology of Living Systems", BSU (Belgorod). **The aim of the study:** To study the neuroprotective efficacy of a pharmaceutical substance – ZC64-0001 in comparison with Mexidol in mice with cerebral ischemia. **Materials and methods:** The study was conducted on rats, divided into 9 groups of 10 animals. The test substance ZC64-0001 and the comparison drug Mexidol were administered intragastrically once a day for prophylactic and therapeutic purposes in various dosages. Then, the behavioral responses of animals were evaluated before the simulation of the IHM and on days 2, 7, and 14 after; level S100b and NSE after the cerebral ischemia. **Results:** In the course of the study it was found that the use of ZC64-0001 and Mexidol in the studied doses had a pronounced neuroprotective effect, manifested in a decrease in the severity of neurological deficit; and accelerating the disappearance of the symptoms of paralysis, ptosis, etc. At the same time, an improvement in motor activity indicators in the PLC and actimetry test was found, as well as a significant prevention of an increase in NSE and S100b protein. **Conclusion:** The neuroprotective effect of the

mGluR4 receptor agonist is explained by their ability to reduce the activity of the NMDA receptor and, therefore, the risk of excitotoxicity.

Keywords: mGluR4 receptors; Mexidol; ZC64-0001; neuroprotection

For citation: Avdeeva NV. A study of neuroprotective properties of the MGLUR4 receptor agonist – ZC64-0001 in comparison with Mexidol. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):219-226. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-6

Введение. Одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний во всем мире является болезнь Паркинсона, которая характеризуется мышечной ригидностью, тремором, гипокинезией и постуральной неустойчивостью [1]. В основе развития болезни Паркинсона лежит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, в следствии чего больные теряют способность координировать свои движения [2]. Лечение болезни Паркинсона заключается в дофаминзаместительной терапии леводопой (L-допа), применение которой не приводит к остановке, прогрессирующей нейродегенерации, а также вызывает появление нежелательных побочных эффектов [3]. Поэтому поиск новых антипаркинсонических средств, позволяющих отсрочить применение Леводопы, является весьма актуальной проблемой фармакологии. Одной из перспективных точек приложения для поиска новых противопаркинсонических препаратов являются метаботропные рецепторы глутамата (mGluRs). По литературным данным известно, что воздействие на эту группу рецепторов позволяет модулировать нейротрансмиссию в базальных ганглиях [4]. Метаботропные рецепторы III группы – mGluR4 способны снижать активность NMDA – рецепторов, чрезмерная активность которых приводит к смерти нервных клеток (феномен эксайтотоксичности) [5]. mGluR III рецепторы расположены на пресинаптических мембранах глутаматергических и ГАМК-эргических нейронов, а значит способны контролировать выделение глутамата и снижать глутаматергическую передачу [6]. Поэтому предположено, что активация этих рецепторов может иметь нейротективное влияние.

В ЦВТ «ХимРар» синтезировано вещество, являющееся агонистом mGluR4 рецепторов под кодовым шифром – ZC64-0001. Доклинические исследования фармакологической субстанции ZC64-0001 проводились в НИИ «Фармакология живых систем» НИУ БелГУ (г. Белгород).

Цель исследования. Изучить нейротективную эффективность фармацевтической субстанции – ZC64-0001 в сравнении с Мексидолом на мышах с 4-х минутной, 4-сосудистой ишемией головного мозга.

Материалы и методы исследования. *Животные:* в исследование было включено 90 крыс линии Wistar, 12-14 недельного возраста, массой 180-220 г., полученных из питомника лабораторных животных «Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» г. Пущино. Животные были разделены на 9 групп по 10 особей. Животных содержали в стандартных условиях, в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории России и санитарными правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29.08.2014г. № 51. и ГОСТ 33215-2014.

Дизайн исследования: фармацевтическую субстанцию ZC64-0001 и препарат сравнения Мексидол вводили в исследуемых дозировках внутривенно один раз в день в профилактических и лечебных целях. В профилактических целях исследуемое вещество и препарат сравнения вводили за 30 минут до моделирования ишемии головного мозга (ИГМ) в следу-

ющих дозировках: Мексидол – 100 мг/кг, Мексидол – 200 мг/кг, ZC64-0001 – 3 мг/кг, ZC64-0001 – 10 мг/кг, Мексидол – 100 мг/кг + ZC64-0001 3 мг/кг. При лечебном введении препараты вводили за 30 минут до моделирования ИГМ и далее ежедневно в течение 14 дней в следующих дозировках: ZC64-0001 – 10 мг/кг, Мексидол – 200 мг/кг, ZC64-0001 – 3 мг/кг + Мексидол – 100 мг/кг. Животным контрольной группы исследуемые вещества не вводились. До моделирования ИГМ и на 2, 7 и 14 сутки после, оценивали поведенческие реакции и степень неврологического дефицита у исследуемых животных. На 3 сутки после моделирования ишемии головного мозга (ИГМ) определяли уровень S100b и NSE.

Исследование выполнялось в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени [7]. Нейропротективный эффект ZC64-0001 изучали на модели экспериментальной четырехсосудистой, четырехминутной ишемии головного мозга.

Для оценки нейропротективной эффективности изучаемых веществ использовали следующие методики:

Балльная шкала оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной [8].

«Приподнятый крестообразный лабиринт» (Panlab Harvard Apparatus LE 846): в течение трех минут регистрировали и оценивали суммарное время нахождения в открытых и закрытых рукавах, количество стоек и свисаний.

«Инфракрасный монитор активности» (IR Actimeter – Panlab Harvard Apparatus LE 8825): регистрировали общую активность животных, стереотипность движений, максимальную скорость, общую пройденную дистанцию и время отдыха.

Определяли маркеры повреждения головного мозга S100b и NSE в сыворотке крови животных, повышение которых позволяет выявить и оценить степень повреждения головного мозга. В связи с тем, что

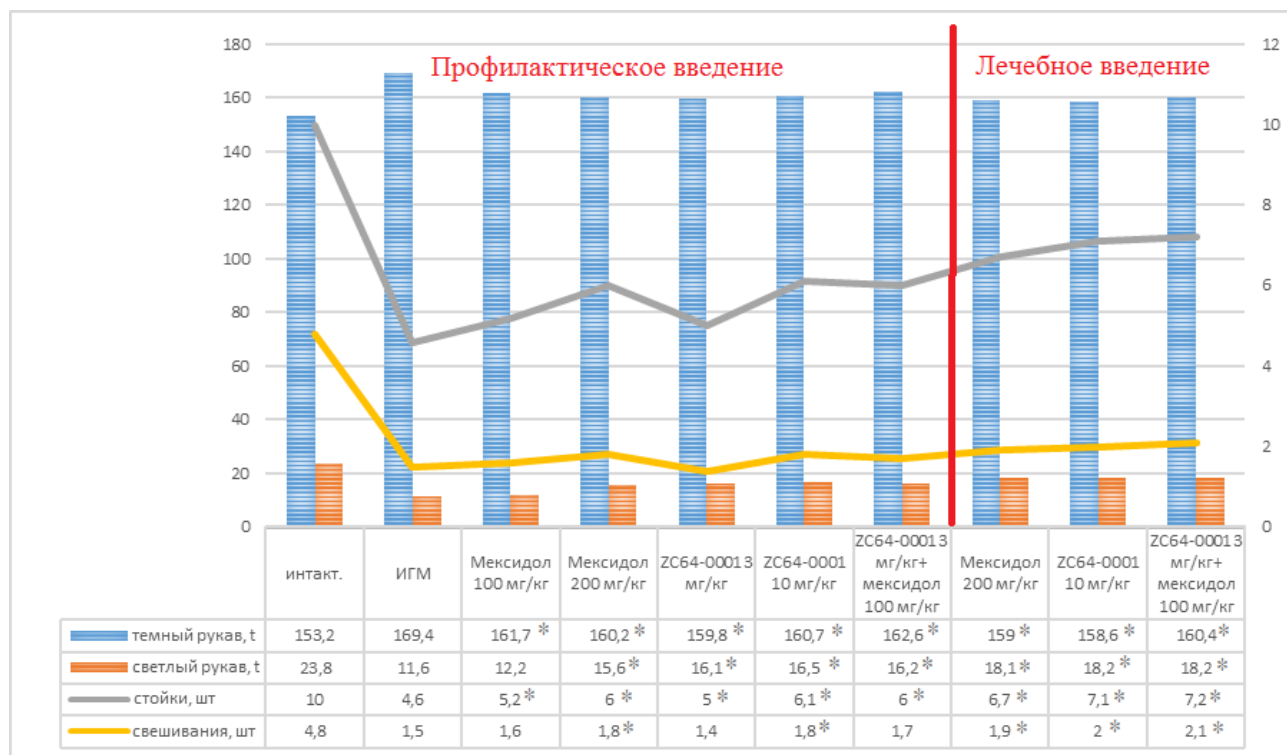
оптимальная концентрация S100b и NSE наблюдается во временном промежутке с 24 часов до 72 часов, кровь брали на 3-и сутки от моделирования патологии.

Результаты и их обсуждение. В контрольную группу включались животные с ИГМ, у которых в первые сутки наблюдался неврологический дефицит средней степени тяжести (2-3 балла) по шкале McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной. У крыс с профилактическим и лечебным введением исследуемых препаратов, в первые сутки после моделирования ИГМ регистрировались достоверно более низкие значения неврологического дефицита. Как видно из рисунка 1, в группе животных, получающих ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг в профилактических целях, неврологический дефицит составлял от 1,1 до 2. Через 72 часа после моделирования ИГМ показатели неврологического дефицита в группах с профилактическим введением исследуемых соединений были близки и достоверно отличались от контрольной группы, за исключением группы, которой вводили Мексидол в дозе 100 мг/кг. В группах с лечебным введением исследуемых соединений к 3 суткам показатели были несколько ниже, чем в группах с профилактическим введением и также достоверно отличались от контрольной группы. На 14 сутки в группе с лечебным введением ZC64-0001 3 мг/кг + Мексидола 100 мг/кг наблюдается достоверное снижение неврологического дефицита, тогда как в других группах достоверных различий не было.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПЛК) обращает на себя внимание, что на 2 сутки эксперимента во всех исследуемых группах наблюдается статистически значимое снижение времени пребывания в темном рукаве ПЛК, увеличение времени пребывания животных в светлом рукаве ПЛК, увеличение количества стоек. Как видно из рисунка 1 количество свешиваний в ПЛК достоверно увеличивалось на 2 сутки эксперимента в группах с профилактическим введением

ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг, Мексидола в дозе 200 мг/кг и во всех группах с лечебным введением препаратов в исследуемых дозах по сравнению с данными контрольной группы. К 7-ым и 14-ым суткам также

наблюдается статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров во всех группах профилактического и лечебного введения препаратов по сравнению с контрольной группой.



Примечание: * – $p < 0,05$; «ИГМ» – ишемия головного мозга.

Note: * – $p < 0.05$; «ИГМ» is cerebral ischemia.

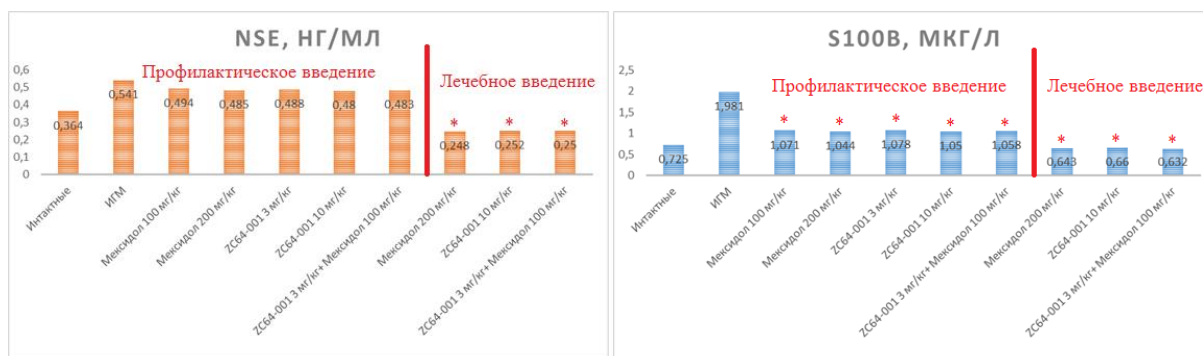
Рис. 1. Влияние введения Мексидола и ZC64-0001 на поведенческую активность животных с ИГМ в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» во 2-е сутки исследования.

Fig. 1. Effect of administration of Mexidol and ZC 64-0001 on the behavioral activity of animals with cerebral ischemia in the “Raised cruciform labyrinth” test on the 2nd day of the study.

Также в ходе эксперимента регистрируется статистически значимое увеличение активности крыс всех групп в тесте актиметрии на инфракрасном мониторе активности, по сравнению с животными из контрольной группы. Например, в группе с профилактическим введением ZC64-0001 в дозе 10 мг/кг показатель общей активности составил на 7-ые сутки исследования – $443 \pm 23,32$ ($p < 0,05$), а в контрольной группе – $414,56 \pm 25,87$. Исключение составляет лишь максимальная скорость движения, которая статистически значимо увеличивается только в группах с лечебным введением исследуемых препаратов.

При оценке уровня маркеров повреждения головного мозга в экспериментальных группах с введением ZC64-0001 и Мексидола в профилактических и лечебных целях наблюдали повышение концентрации NSE и S100b в сыворотке крови.

Как видно из рисунка 2 уровень S100b и NSE у животных всех групп выше уровня интактных крыс ($p > 0,05$). Значения S100b достоверно ниже у животных всех экспериментальных групп по сравнению с данными контрольной группы (ИГМ) ($p < 0,05$), тогда как уровень NSE достоверно ниже только в группах с лечебным введением исследуемых соединений.



Примечание: * $-p < 0,05$, # $-p > 0,05$ по отношению к группе крыс и ИГМ; «ИГМ» – ишемия головного мозга.

Note: * $-p < 0.05$, # $-p > 0.05$ with respect to the group of rats and ИГМ; «ИГМ» is cerebral ischemia.

Рис. 2. Влияние Мексидола и ZC64-0001 на биохимические маркеры повреждения головного мозга при их профилактическом и лечебном введении.

Fig. 2. Effect of Mexidol and ZC 64-0001 on biochemical markers of brain damage during their prophylactic and therapeutic administration.

Таким образом, профилактическое внутрибрюшинное использование ZC64-0001 (3 и 10 мг/кг) и нейропротектора Мексидол (100 и 200 мг/кг) оказывало выраженное нейропротекторное действие, выражающееся в уменьшении выраженности неврологического дефицита; и ускорении исчезновения симптомов паралича, птоза и т. д. Одновременно обнаружено улучшение показателей двигательной активности в ПЛК и тесте актиметрии, а также значительное предотвращение повышения значений NSE и белка S100b в сыворотке крови. Лечебное применение ZC64-0001 (10 мг/кг) и нейропротектора Мексидол (200 мг/кг) в виде ежедневного внутрибрюшинного введения оказывало более выраженное нейропротекторное действие в отношении неврологического дефицита, двигательной активности и маркеров повреждения.

Обращает на себя внимание, что оба препарата оказывали дозозависимое действие, а эффективность сочетанного использования малых доз (ZC64-0001 – 3 мг/кг + Мексидол 100 мг/кг) оказалось сопоставимо с эффектами максимальных изучаемых доз в виде монотерапии.

Для обоснования нейропротекторного эффекта агониста mGluR4 рецепторов – ZC64-0001 необходимо понять патогенез нейродегенеративных процессов. При появлении очага некроза в ишемизированном мозге запускается глутамат-кальциевый каскад (эксайтотоксичность), который проявляется нарастанием концентрации глутамата в межклеточном пространстве и накоплением ионов кальция внутри клетки [9, 10]. Эти процессы после определенных биохимических реакций приводят к некротической смерти нейронов. Ионы кальция поступают внутрь клетки через кальциевые каналы, которые находятся под контролем NMDA-рецепторов [11, 12]. Метаботропные рецепторы III группы, в частности mGluR4 рецепторы снижают активность NMDA-рецептора и, следовательно, риск эксайтотоксичности [13]. Таким образом активация этого подвида рецепторов приводит снижению процессов нейродегенерации.

Выводы:

1. ZC64-0001 (3 и 10 мг/кг), как и Мексидол (100 и 200 мг/кг) оказывают нейропротекторную дозозависимую активность, улучшении показателей двига-

тельной активности в ПЛК и тесте акти- метрии, а также предотвращение повыше- ния значений нейронспецифической ено- лазы и белка S100b в сыворотке крови.

2. Сочетанное применение малых доз (ZC64-0001 – 3 мг/кг + Мексидол 100 мг/кг) оказалось сопоставимо с эффектами максимальных изучаемых доз в виде моно- терапии, а лечебное применение ZC64- 0001 (10 мг/кг) и Мексидола (200 мг/кг) оказывало более выраженное нейропро- тективное действие.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не прово- дилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии кон- фликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to de- clare.

Список литературы

1. Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neu- rology*. 2018;75(9):1132-1141. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1264

2. Avdeeva NV, Sidorova SA, Povetkin SV, et al. Positive allosteric modulation of mglur4 receptors as a potential approach to Parkinson's disease treatment proceedings of higher educa- tional institutions. *Medical Laboratory Sciences*. 2018;3(47):194. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2018-3-18>

3. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Levodopa response in later stages of Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2019;1353-8020(19):30470-5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.027

4. Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge G.L, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011;60(7-8):1017-1041. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.022>

5. Zhang Z, Zhang S, Fu P, et al. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184391>

6. Klotz L, Wendler O, Frischknecht R, et al. Localization of group II and III metabotropic glutamate receptors at pre- and postsynaptic sites of inner hair cell ribbon synapses. *FASEB Jour- nal*. 2019;33(12):13734-13746. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201901543R>

7. Спасов АА, Федорчук ВЮ, Гурова НА, и др. Методологический подход для изу- чения нейропротекторной активности в экспе- рименте. *Ведомости научного центра эксперти- зы средств медицинского применения*. 2014;4:39-45.

8. Ганнушкина ИВ. Мозговое кровооб- ращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000;9:22-27.

9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI. Endo- thelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret- butylcinnamic acid in the conditions of experi- mental cerebral ischemia. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(2):1-10. DOI:10.3897/rrpharmacology.4.26519

10. Avdeeva NV, Sidorova SA, Gudyrev OS, et al. Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists. *Research Results in Pharma- cology*. 2019;5(2):43-47. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.36565

11. Domin H, Przykaza Ł, Jantas D, et al. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of is- chemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neu- ropharmacology*. 2016;102:276-94. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.025

12. Yao L, Zhou Q. Enhancing NMDA Re- ceptor Function: Recent Progress on Allosteric Modulators. *Neural Plasticity*. 2017;2017:11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2875904>

13. Gülcan HO, Orhan IE. The main targets involved in neuroprotection for the treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson Disease. *Cur- rent Pharmaceutical Design*. 2020;26(4):509-516. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200131103524>

References

1. Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neu-*

rology. 2018;75(9):1132-1141. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1264

2. Avdeeva NV, Sidorova SA, Povetkin SV, et al. Positive allosteric modulation of mglur4 receptors as a potential approach to Parkinson's disease treatment proceedings of higher educational institutions. *Medical Laboratory Sciences*. 2018;3(47):194. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2018-3-18>

3. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Levodopa response in later stages of Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2019;1353-8020(19):30470-5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.027

4. Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge G.L, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011;60(7-8):1017-1041. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.022>

5. Zhang Z, Zhang S, Fu P, et al. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184391>

6. Klotz L, Wendler O, Frischknecht R, et al. Localization of group II and III metabotropic glutamate receptors at pre- and postsynaptic sites of inner hair cell ribbon synapses. *FASEB Journal*. 2019;33(12):13734-13746. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201901543R>

7. Spasov AA, Fedorchuk VU, Gurova NA, et al. Methodological approach to researching neuroprotective activity in experiment. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;4:39-45. Russian.

8. Gannushkina IV. Cerebral circulation in different types of circulatory hypoxia of the brain. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2000;9:22-27. Russian.

9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(2):1-10. DOI:10.3897/rpharmacology.4.26519

10. Avdeeva NV, Sidorova SA, Gudyrev OS, et al. Mechanism of neuroprotective effect of mGluR4 agonists. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):43-47. DOI: 10.3897/rpharmacology.5.36565

11. Domin H, Przykaza Ł, Jantas D, et al. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*. 2016;102:276-94. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.025

12. Yao L, Zhou Q. Enhancing NMDA Receptor Function: Recent Progress on Allosteric Modulators. *Neural Plasticity*. 2017;2017:11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2875904>

13. Gülcan HO, Orhan IE. The main targets involved in neuroprotection for the treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(4):509-516. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200131103524>

Статья поступила в редакцию 20 января 2020 г.
Поступила после доработки 03 апреля 2020 г.
Принята к печати 13 мая 2020 г.

Received 20 January 2020

Revised 3 April 2020

Accepted 13 May 2020

Информация об авторе

Наталья Викторовна Авдеева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, E-mail: 7400468@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1405-4555.

Information about the author

Natalia V. Avdeeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, E-mail: 7400468@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1405-4555.