

УДК 615.065

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.3 EDN: BAKTFZ

ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА МЕХАНИЧЕСКУЮ ПРОЧНОСТЬ ГРУДНОЙ АОРТЫ И СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ МАГНИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ© Изможерова Н.В.¹, Зайцев Д.В.^{2,3}, Бахтин В.М.¹¹Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3²Уральский государственный горный университет, 620144, Екатеринбург, ул. Куйбышева, 30³Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19*Резюме*

Цель. Оценить взаимосвязь между прочностью грудной аорты лабораторных кроликов при одноосном растяжении и уровнем сывороточного магния на фоне применения ципрофлоксацина и левофлоксацина.

Методика. 20 кроликов «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев были рандомизированы на три группы: группа 1 (6 животных, получали плацебо в течение 14 суток), группа 2 (7 животных, получали ципрофлоксацин 150 мг/кг в течение 14 суток), группа 3 (7 животных, получали левофлоксацин 150 мг/кг в течение 14 суток). На 15 сутки животные выведены из эксперимента, выделенные образцы грудной аорты подвергнуты механическому испытанию на одноосное растяжение. Определялись предел прочности образца, максимальная деформация, модуль упругости и работа разрушения; проанализирован уровень магния в сыворотке крови.

Результаты. Применение ципрофлоксацина не изменяло показатели прочности образцов. В группе левофлоксацина было зафиксировано значимое снижение работы, требуемой для разрушения образца аорты ($21,1 \pm 10,2$ мДж против $46,6 \pm 17,4$ мДж в контрольной группе, $p=0,011$). Сывороточный уровень магния не изменялся при использовании обоих фторхинолонов ($p>0,050$ для обоих препаратов). Зависимость концентрации магния и прочности аорты обнаружена только в контрольной группе, при использовании фторхинолонов она не выявлялась.

Заключение. Левофлоксацин показал наиболее существенное повреждающее воздействие на прочностные свойства стенки грудной аорты. Исследованные препараты не снижали содержание сывороточного магния. Вероятно, фторхинолоны способствуют перераспределению магния из тканей в кровь, в результате чего наблюдается нормальное содержание Mg^{2+} в сыворотке, но возникает нарушение его обмена в стенке аорты.

Ключевые слова: аорта, фторхинолоны, левофлоксацин, ципрофлоксацин, механическое испытание, одноосное растяжение, магний

FLUOROQUINOLONES EFFECT ON THORACIC AORTA MECHANICAL STRENGTH AND SERUM MAGNESIUM IN LABORATORY RABBITSIzmozherova N.V.¹, Zaytsev D.V.^{2,3}, Bakhtin V.M.¹¹Ural State Medical University, 3, Repina St., 620028, Yekaterinburg, Russia²Ural State Mining University, 30, Kujbisheva St., 620144, Yekaterinburg, Russia³Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, 19, Mira St., 620002, Yekaterinburg, Russia*Abstract*

Objective. Evaluation of the relationship between laboratory rabbits thoracic aorta strength under uniaxial stretching and serum magnesium level against background of ciprofloxacin and levofloxacin.

Methods. 20 rabbits "Soviet chinchilla" at the age of 5 months were randomized into three groups: group 1 (6 animals received placebo for 14 days), group 2 (7 animals received ciprofloxacin 150 mg/kg for 14 days), group 3 (7 animals received levofloxacin 150 mg/kg for 14 days). On the 15th day, the animals were withdrawn from the experiment, thoracic aorta samples were subjected to mechanical test for uniaxial tension. Sample tensile strength, maximum deformation, elasticity modulus, and destruction work were determined. Serum magnesium level was analyzed.

Results. Ciprofloxacin use did not change aorta strength. In levofloxacin group, there was significant decrease in aorta destruction work (21.1 ± 10.2 mJ versus 46.6 ± 17.4 mJ in control group, $p = 0.011$). Serum magnesium levels did not change with both of fluoroquinolones ($p > 0.050$ for both drugs). The dependence of magnesium concentration and aortic strength was found only in the control group; it was not detected when using fluoroquinolones.

Conclusion. Levofloxacin showed the most dramatic damaging effect on thoracic aortic wall strength properties. Studied drugs did not reduce serum magnesium levels. Fluoroquinolones, most probably, contribute to the magnesium redistribution from tissues to blood, resulting in a normal content of Mg^{2+} in serum, but there is its metabolism violation in the aortic wall.

Keywords: aorta, fluoroquinolones, levofloxacin, ciprofloxacin, mechanical testing, uniaxial tension, magnesium

Введение

Препараты группы фторхинолонов обладают широким спектром антибактериальной активности, однако их применение ассоциируется с большим количеством нежелательных реакций. В последние 10 лет стали появляться сообщения об ассоциации применения фторхинолонов с риском аневризмы и диссекции аорты [2, 8]. Данные поражения развиваются относительно нечасто (1,1% назначений), однако разрыв аорты приводит к летальному исходу в 50-80% случаев [2], что обуславливает высокую актуальность исследования механизмов развития этих нежелательных реакций.

Класс-специфическим свойством фторхинолонов является способность образовывать комплексные соединения с ионами магния [6, 7]. Магний – эссенциальный для соединительнотканых структур элемент, участвующий в процессах стабилизации нуклеиновых кислот, активации синтеза белка, контроля митотической активности клеток [5]. Высказаны предположения о том, что в основе механизма фторхинолон-ассоциированного поражения сухожилий и хрящей лежит нарушение обмена магния в тканях за счёт образования прочных комплексных соединений [6, 7]. Возможно, поражение стенки аорты при терапии фторхинолонами так же обусловлено нарушением обмена магния. В современной клинической практике наиболее часто используются ципрофлоксацин и левофлоксацин [3], поэтому анализ их свойств наиболее актуален. В литературе описаны модели индуцированной фторхинолонами аневризмы аорты на лабораторных животных, однако не было найдено исследований прочностных характеристик аорты на фоне применения данных препаратов.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между прочностью грудной аорты лабораторных кроликов при одноосном растяжении и уровнем сывороточного магния на фоне применения ципрофлоксацина и левофлоксацина.

Методика

Исследование выполнено на 20 лабораторных кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев. Методом рандомизации в закрытых конвертах животные были разделены на 3 группы: группа 1 (контроль, 6 кроликов) – животные перорально получали раствор-носитель в течение 14 дней; группа 2 (ципрофлоксацин, 7 кроликов) – животные перорально получали ципрофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 дней; группа 3 (левофлоксацин, 7 кроликов) – животные перорально получали левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сут в течение 14 дней.

Эквивалентная доза обоих фторхинолонов для человека (ЭДЧ) составляет $\sim 48,3$ мг/кг/сут, что в ~ 7 раз выше средних терапевтических доз ципрофлоксацина и левофлоксацина (для человека с массой тела 70 кг – 7,1 мг/кг/сут). Токсические дозы использованы для эффективного экспериментального моделирования повреждающего эффекта препаратов на аорту. Подобный подход применялся в ряде исследований других авторов, например, Förster и др. использовали офлоксацин у крыс в суточной дозе 600 мг/кг в течение 28 дней [6] (ЭДЧ = 96,8 мг/кг, средняя терапевтическая доза – 5,7 мг/кг/сут).

Для введения препаратов были разработаны композиции на основе водного раствора-носителя, содержащего 10 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы марки Metolose 60SH (вязкость 4000, производитель Shin-Etsu Chemical, Япония) для достижения оптимальной вязкости и 100 мг/мл

сахарозы для маскировки горького вкуса фторхинолонов. Кролики контрольной группы получали только раствор-носитель. Композиции для животных групп 2 и 3 включали 150 мг/мл ципрофлоксацина или левофлоксацина соответственно, использованы измельчённые таблетки «Цифран®» (производитель Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия), и таблетки «Леволет® Р», содержащие 500 мг левофлоксацина (производитель Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия). Суточный объём препарата рассчитывался на массу тела животного (1 мл/кг/сут). Композиции вводились глубоко в полость рта на корень языка с помощью интродьюсера.

Выведение кроликов из эксперимента осуществлялось на 15 день внутривенной инъекцией 2 мл раствора лидокаина 100 мг/мл в условиях наркоза (0,2 мл раствора «Золетил® 100» внутривенно (тилетамина 50 мг/мл и золазепам 50 мг/мл, производитель Virbac Sante Animale, Франция) и 0,2 мл раствора «Ксила®» внутривенно (ксилазина гидрохлорид 20 мг/мл, производитель Interchemie, Нидерланды). При аутопсии у животного вскрывалась брюшная полость и грудная клетка. Нисходящая часть грудной аорты на протяжении 5-6 см отделялась от клетчатки, межрёберные артерии пересекались скальпелем. Повреждение и механическая деформация выделяемого фрагмента не допускались. Аорта немедленно помещалась в раствор натрия хлорида 0,9%, после чего в этот же день подвергалась механическому испытанию.

Механические испытания на одноосное растяжение выполняли на разрывной машине Shimadzu AG-X 50kN (производитель Shimadzu, Япония). Исследуемый образец закреплялся между пневматическими клиновыми захватами машины с помощью абразивных вкладок во избежание выскользывания образцов из захватов во время испытания. Начальная длина образца между захватами – 30 мм. Скорость перемещения траверсы была 1 мм/мин.

В ходе эксперимента строили график зависимости силы, прикладываемой к образцу от относительной деформации (удлинения), по которому определяли следующие параметры: предел прочности (максимальная нагрузка, выдерживаемая образцом без разрушения); максимальная деформация (относительное удлинение при достижении образцом предела прочности); модуль упругости (определялся по максимальному наклону деформационной кривой на линейном участке при начале деформирования образца); работа разрушения (энергия, которую необходимо затратить для разрыва тканей, определялась как площадь под графиком от начала нагружения до точки максимального напряжения – предела прочности).

О характере деформационного поведения тканей аорты при растяжении судили по форме кривой зависимости силы от деформации. Прямолинейное нарастание силы в образце по мере растяжения с последующим резким её падением в момент разрыва говорило о том, что деформация образца была упругой. Нелинейный ступенчатый рост силы и последующее плавное её снижение указывали на возникновение микроразрывов, говорящих о наличии в образце участков со сниженной прочностью.

Сывороточный уровень магния анализировался колориметрически с использованием набора реактивов «Магний-Ново» (производитель Вектор-Бест, Россия) на спектрофотометре СФ-56 (производитель ЛОМО, Россия).

Обработка данных проведена с использованием программы Statistica 13 (лицензия №JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm s$). Для оценки значимости различий использован дисперсионный анализ, парные сравнения с контролем выполнены по критерию Даннета. Для анализа различия качественных признаков использован двусторонний точный критерий Фишера. Корреляции анализировались по критерию Пирсона. Различие взаимосвязи прочности аорты и сывороточного магния между тремя исследованными группами животных исследовалось с помощью ковариационного анализа. Группа рассматривалась как дискретный предиктор, концентрация магния – как ковариата, переменными отклика были параметры прочности аорты. Различия и корреляции считали значимыми при $p < 0,050$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании №8 от 25.10.2019.

Результаты исследования

При макроскопическом исследовании образцов аорт не было обнаружено формирования аневризм или участков диссекции. На рис. 1 приведены примеры графиков зависимости силы, прикладываемой к образцу аорты, от величины деформации.

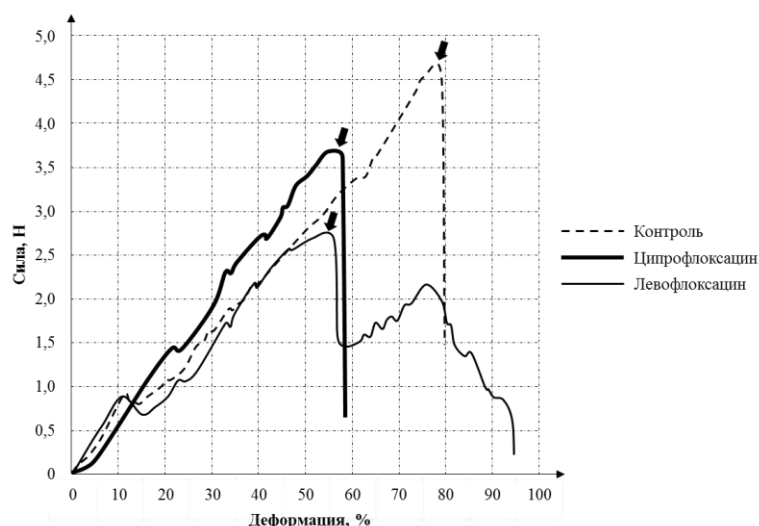


Рис. 1. Графики зависимости силы упругости от деформации для образцов, предел прочности которых максимально близок к медиане по группе. Стрелками указаны точки полного разрушения образцов

Графики, характеризующие деформационное поведение всех 6 образцов контрольной группы, имели типичный вид: по мере растяжения напряжение в тканях практически линейно росло до точки разрушения образца, а далее резко снижалось, что говорит о том, что деформация в тканях контрольных животных была упругой. В группе ципрофлоксацина один образец из 7 характеризовался гетерогенностью прочностных свойств (сравнение с контролем: $p=1,000$, двусторонний точный критерий Фишера). В группе левофлоксацина 5 из 7 образцов демонстрировали микроразрывы. Графики характеризовались нелинейным ступенчатым нарастанием силы и её плавным снижением после достижения предела прочности (сравнение с контролем: $p=0,021$, двусторонний точный критерий Фишера). Результаты механических испытаний аорты и сывороточные уровни магния животных приведены в табл. 1.

Таблица 1. Прочность аорты и сывороточные уровни магния

Параметр	Контроль N=6	Ципрофлоксацин N=7	Левофлоксацин N=7	p(КЦЛ)*	p(КЦ)*	p(КЛ)*
Предел прочности, Н	5,4±3,1	3,9±1,3	2,8±1,3	0,093	0,309	0,057
Максимальная деформация, %	65,0±13,4	65,6±23,2	46,0±13,8	0,093	0,996	0,121
Модуль упругости, МПа	14,9±13,7	9,6±3,6	10,2±6,3	0,501	0,445	0,521
Работа разрушения, мДж	46,6±17,4	39,6±15,6	21,1±10,2	0,015**	0,597	0,011**
Сывороточный магний, ммоль/л	1,2±0,3	1,0±0,2	1,0±0,1	0,336	0,278	0,324

Примечания: * – p(КЦЛ), p(КЦ), p(КЛ) – статистическая значимость различий признака между тремя группами, группами контроля и ципрофлоксацина, контроля и левофлоксацина соответственно; ** – статистически значимые при $p<0,050$ различия

Показатели прочности нисходящей части грудной аорты животных группы контроля и ципрофлоксацина не различались статистически значимо. Применение левофлоксацина ассоциировалось со значимым снижением работы разрушения тканей аорты при продольном растяжении (снижение на 54,7% в сравнении с контролем). Наблюдалась тенденция к уменьшению предела прочности аорты, не достигшая статистической значимости. Модуль упругости, характеризующий жёсткость тканей, не различался по сравнению с контрольной

группой. Применение обоих фторхинолонов не изменяло содержание магния в сыворотке крови. В табл. 2 представлены коэффициенты корреляции концентрации Mg^{2+} и параметров прочности.

Таблица 2. Корреляции параметров прочности аорты с сывороточной концентрацией магния

Параметр прочности аорты	Контроль N=6	Ципрофлоксацин N=7	Левифлоксацин N=7
Предел прочности, Н	R = 0,985*	R = 0,470	R = -0,309
Максимальная деформация, %	R = -0,136	R = 0,428	R = -0,109
Модуль упругости, МПа	R = 0,988*	R = 0,301	R = -0,343
Работа разрушения, мДж	R = 0,940	R = 0,926*	R = -0,285

Примечание: * – значимые при $p < 0,050$ корреляции

Предел прочности контрольных кроликов тесно коррелировал с сывороточным содержанием магния, но у животных, получавших фторхинолоны, такая ассоциация отсутствовала. Аналогичный результат был получен при анализе модуля упругости. Имелась тенденция к формированию значимой ассоциации работы разрушения аорты животных контрольной группы с сывороточным уровнем магния, в группе ципрофлоксацина наблюдалась значимая ассоциация; применение левофлоксацина приводило к отсутствию такой связи. Максимальная деформация аорты не зависела от содержания магния в сыворотке ни в одной из групп.

Ковариационный анализ продемонстрировал статистически значимое воздействие группы и сывороточного содержания магния на предел прочности аорты (табл. 3). Выявленное взаимодействие факторов подтверждает различный характер взаимосвязи предела прочности аорты и уровня магния сыворотки в исследованных группах. Максимальная деформация аорты не ассоциировалась ни с содержанием магния в сыворотке крови, ни с использованием фторхинолонов, а ковариационная модель была незначима и не позволяла объяснить наблюдаемые данные. Модуль упругости аорты определялся только группой, но не сывороточным уровнем магния. Оба фактора взаимодействовали между собой, модель была значима и объясняла значительную долю данных. Работа разрушения аорты зависела только от уровня магния в сыворотке, построенная модель хорошо согласовывалась с данными.

Таблица 3. Ковариационный анализ прочности аорты

Параметр прочности аорты	Значимость воздействия группы (p)	Значимость воздействия сывороточного магния (p)	Значимость взаимодействия факторов (p)	Коэффициент детерминации модели, значимость (R^2 ; p)
Предел прочности, Н	0,013*	0,035*	0,006*	0,823; $< 0,001^{**}$
Максимальная деформация, %	0,762	0,739	0,576	0,371; 0,333
Модуль упругости, МПа	0,011*	0,099	0,006*	0,770; 0,003**
Работа разрушения, мДж	0,165	0,036*	0,071	0,818; $< 0,001^{**}$

Примечания: * – значимое влияние фактора при $p < 0,050$; ** – статистически значимая модель при $p < 0,050$

Обсуждение результатов исследования

Повреждение стенки аорты под действием левофлоксацина характеризовалось ступенчатостью упругого ответа ткани на растяжение, говорящей о формировании микроразрывов в участках пониженной прочности. Основным звеном патогенеза аневризмы и диссекции аорты считается дегенерация промежуточной оболочки, включающая потерю гладкомышечных клеток и фрагментацию эластических волокон, связывающих концентрически расположенные пластинчатые единицы промежуточной оболочки (media) [4]. Микроскопическая гетерогенность тканей может вызвать неоднородный ответ гладкомышечных клеток при деформации, что имеет решающее значение в нарушении механического гомеостаза стенки аорты [9] и способствует формированию аневризмы и диссекции.

Медиана предела прочности аорты кроликов, получавших левофлоксацин, снизилась на треть по сравнению с контролем. Подобное снижение предела прочности на 29% показано для стенок

аневризмы восходящей аорты при одноосном продольном растяжении в работе Vorp D.A. и соавт. [10]. Вероятно, ткани аорты под действием левофлоксацина становятся менее прочными даже в отсутствие макроскопически определяемых признаков формирования аневризм или участков диссекции. В связи с этим при использовании фторхинолонов необходима настороженность в отношении рисков повреждения аорты, особенно при имеющемся её поражении. В работе возникновение аневризм ассоциировалось с повышением жёсткости стенки аорты и снижением её эластичности. Между тем, в настоящей работе не было получено значимого изменения модуля упругости тканей аорты при использовании обоих фторхинолонов. Упругий ответ стенки аорты определяется количеством и организацией эластических и коллагеновых волокон [4]. На ранних стадиях повреждения фибриллярного компонента соединительной ткани активируется репаративный процесс, сопровождающийся первоначальным повышением синтеза коллагеновых волокон [4]. В связи с этим в разные моменты времени от начала повреждения фторхинолоном стенка аорты может демонстрировать разнообразное поведение, что объясняет несоответствие изменения модуля жёсткости в настоящем исследовании и работе [10].

Полученные различия свойств исследованных препаратов соответствуют данным крупного исследования базы данных системы контроля неблагоприятных явлений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, где терапия левофлоксацином увеличивала шансы возникновения аневризмы аорты в 5,03 раза в сравнении с цефуросимом (95% доверительный интервал 3,97-6,38), а ципрофлоксацином – в 2,31 раза (95% доверительный интервал 1,62-3,29) [8].

Уровень магния в сыворотке крови не изменялся под действием ципрофлоксацина и левофлоксацина, что может быть объяснено существованием в организме механизмов стабилизации его содержания в крови [1]. В работах других авторов также показано отсутствие снижения сывороточного содержания магния под действием фторхинолонов [6, 7]. Между тем, сывороточная концентрация магния не может служить отражением его уровня в тканях, т. к. в крови содержится около 1% всего организменного пула Mg^{2+} [1].

Обнаруженная тесная корреляция сывороточного содержания магния и некоторых параметров прочности аорты контрольных животных хорошо согласуется с описанной ролью магния в поддержании функций соединительной ткани [5]. У получавших фторхинолоны кроликов такая связь отсутствовала. Вероятно, за счёт образования прочных комплексных соединений фторхинолоны способствуют перераспределению магния из тканей в кровь, в результате чего наблюдается нормальное содержание Mg^{2+} в сыворотке, но возникает нарушение его обмена в соединительнотканых структурах, в т.ч. стенке аорты.

Заключение

Левофлоксацин показал наиболее существенное повреждающее воздействие на прочностные свойства стенки грудной аорты, что соответствует данным крупных фармакоэпидемиологических исследований. Терапия левофлоксацином может снизить прочность стенки аорты даже в отсутствие признаков формирования аневризмы или участков диссекции. Использование ципрофлоксацина и левофлоксацина не сопровождалось снижением сывороточных уровней магния, но способствовало потере взаимосвязи прочности аорты и уровня Mg^{2+} в крови, что можно объяснить нарушением обмена магния в стенке аорты.

Таким образом, при назначении фторхинолонов следует сохранять настороженность в отношении рисков повреждения аорты, особенно у пациентов с имеющимся её заболеванием или нарушением обмена магния.

Литература (references)

1. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. // Архив внутренней медицины. – 2014. – Т.2, №16. – С. 5-10. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.YU. i dr. *Arhiv" vnutrennei meditsiny*. Archive of Internal Medicine. – 2014. – V.2, N16. – P. 5-10. (in Russian)]
2. Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Маркова Е.В. Поражение аорты при терапии фторхинолонами // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т.9, №2. – С. 69-74. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M., Markova E.V. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. Safety and Risk of Pharmacotherapy. – 2021. – V.9, N2. – P. 69-74. (in Russian)]

3. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2017. – Т.19, №3. – С. 208-213. [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2017. – V.19, N3. – P. 208-213. (in Russian)]
4. Cocciolone A.J., Hawes J.Z., Staiculescu M.C. et al. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2018. – V.315, N2. – P. H189-H205.
5. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease // Physiological reviews. – 2015. – V.95, N1. – P. 1-46.
6. Förster C., Schwabe R., Lozo E. et al. Quinolone-induced arthropathy: exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics // Archives of Toxicology. – 1997. – V.72, N1. – P. 26-32.
7. Lozo E., Riecke K., Schwabe R., Vormann J., Stahlmann R. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2002. – V.46, N6. – P. 1755-1759.
8. Meng L., Huang J., Jia Y. et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system // International journal of clinical practice. – 2019. – V.73, N5. – P. e13331.
9. Sugita S., Matsumoto T. Heterogeneity of deformation of aortic wall at the microscopic level: contribution of heterogeneous distribution of collagen fibers in the wall // Bio-medical materials and engineering. – 2013. – V.23, N6. – P. 447-461.
10. Vorp D.A., Schiro B.J., Ehrlich M.P. et al. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta // The Annals of thoracic surgery. – 2003. – V.75, N4. – P. 1210-1214.

Информация об авторах

Изможерова Надежда Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный клинический фармаколог Минздрава Свердловской области. E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Зайцев Дмитрий Викторович – доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой физики Уральского государственного горного университета, доцент кафедры физики конденсированного состояния и наноразмерных систем Института естественных наук и математики Уральского Федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. E-mail: zaytsev@m.ursmu.ru

Бахтин Виктор Михайлович – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 28.09.2023