

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.214:616.89-008.441.13-008.6-092.4

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-153-157

**ВЛИЯНИЕ ГЕПТРАЛА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ КРЫС  
ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ****Л.Е. Бородкина<sup>1</sup>, Ю.А. Смольнякова<sup>1</sup>, Е.А. Музыко<sup>1</sup>, Я.В. Тивон<sup>2\*</sup>, Я.В. Тивон<sup>2#</sup>, И.Н. Тюренков<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия<sup>2\*</sup>,<sup>#</sup> Городская клиническая больница скорой помощи № 25, Волгоград, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Елена Андреевна Музыко, muzyko.elena@mail.ru

**Аннотация.** Целью настоящего исследования являлась оценка влияния гептрала на когнитивные функции самок крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Моделировали ХАИ путем 6-месячной замены питьевой воды на 10%-й раствор этилового спирта с сахарозой (50 г/л). В возрасте 16 месяцев проводили тесты «Условный рефлекс пассивного избегания», «Экстраполяционное избавление», «Распознавание нового объекта» и «Лабиринт Барнс». Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что после ХАИ у крыс отмечается нарушение сохранности памятного следа. Гептрал нивелировал когнитивные нарушения у животных, подвергшихся длительной алкоголизации.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, когнитивные функции, гептрал

## ORIGINAL RESEARCHES

Original article

**EFFECT OF HEPTRAL ON THE COGNITIVE FUNCTIONS OF RATS  
AFTER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION****L.E. Borodkina<sup>1</sup>, Yu.A. Smolnyakova<sup>1</sup>, E.A. Muzyko<sup>1</sup>, Ya.V. Tivon<sup>2\*</sup>, Ya.V. Tivon<sup>2#</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia<sup>2\*</sup>,<sup>#</sup> City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 25, Volgograd, Russia**Corresponding author:** Elena A. Muziko, muzyko.elena@mail.ru

**Abstract.** The aim of this study was assess the effect of the heptral on the cognitive functions of female rats exposed to chronic alcohol intoxication (CAI). CAI was modeled with 6-month replacement of drinking water with a 10% solution of ethyl alcohol with sucrose (50 g/l). The "One-way step-down inhibitory ("passive") avoidance test", "Extrapolation escape task test", "Novel object recognition test" and "Barnes maze test" were carried out at the age of 16 months. The experimental data obtained indicate that there is impairment in preservation of the memory track in female rats after CAI. Heptral neutralized cognitive impairment in animals exposed to prolonged alcohol abuse.

**Keywords:** chronic alcohol intoxication, cognitive functions, heptral

Хорошо известно, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) приводит к когнитивной дисфункции, степень тяжести которой может варьироваться от легких отклонений до тяжелой необратимой деменции и зависит от длительности потребления этилового спирта и его дозы [1]. Чрезмерное употребление этанола связано с когнитивными нарушениями, влияющими, в основном, на исполнительные функции, память и зрительно-пространственные возможности [2]. Достаточно часто лица с алкогольной зависимостью испытывают трудности с абстрактным мышлением, сменой установок, познанием, решением

проблем и способностью использовать получаемую ими информацию [3].

Это может быть связано с алкоголь-индуцированным повреждением и изменением функционирования различных структур головного мозга, отвечающих за реализацию когнитивных функций – лобной, височной, теменной, поясной и островной коры, мозжечка, таламуса и гиппокампа. Следует отметить, что у лиц, длительно употреблявших этиловый спирт, нейрокогнитивные расстройства могут сохраняться в течение продолжительного периода времени после его отмены.

В настоящее время отсутствует целевое систематическое лечение когнитивных расстройств, вызванных воздействием этанола, а также то, что терапия алкогольной зависимости не устраняет интеллектуальный дефицит, поэтому вопрос поиска средств для коррекции названных нарушений особенно актуален. Перспективным препаратом является «Гептрал», который обладает выраженным антиоксидантным действием [4, 5] и применяется для лечения различных энцефалопатий, в том числе ассоциированных с печеночной недостаточностью (включая алкогольную).

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния гептрала на когнитивные функции крыс, подвергшихся ХАИ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное экспериментальное исследование было проведено на крысах-самках линии Wistar массой 280–320 г в количестве 70 особей, которых получили из питомника лабораторных животных Филиал Столбовая ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Все осуществляемые с участием животных процедуры были выполнены с соблюдением требований и рекомендаций ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей. Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Региональный независимый этический комитет Волгоградский области) – протокол от 25 января 2019 г. № 2095-2019.

Для моделирования ХАИ 10-месячных самок в течение полугода поили 10%-м раствором этилового спирта с сахарозой (50 г/л) вместо питьевой воды [6]. На момент окончания алкоголизации возраст животных составлял 16 месяцев.

Далее осуществляли формирование групп. Первую группу ( $n = 14$ ) – интактную – составляли крысы, которые не получали алкоголь и которым в течение двух недель внутрибрюшинно вводили 0,9%-й раствор хлорида натрия, 2-ю группу ( $n = 13$ ) – контрольную – самки после ХАИ, которые также получали физиологический раствор, 3-ю группу ( $n = 9$ ) – опытную – крысы после ХАИ, которым в аналогичном режиме вводили гептрал (S-аденозил-L-метионина 1,4-бутандисульфат; Фамар Л'Эйль, Франция) 100 мг/кг. После терапии для оценки когнитивных функций животных проводили тесты «Условный рефлекс пассивного избегания», «Экстраполяционное избавление», «Распознавание нового объекта», «Лабиринт Барнс».

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в пакете прикладных программ Statistica v.12.5 (StatSoft Inc., США). Использовали

критерии Ньюмена – Кейлса и Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «Условный рефлекс пассивного избегания» самки контрольной группы заходили в темную камеру (ТК) с первого дня воспроизведения навыка, в то время как интактные крысы начали посещать темный отсек только на 7-й день эксперимента. Полученные данные свидетельствуют о нарушении сохранности памятного следа у самок, подвергшихся алкоголизации. Статистически значимых отличий изучаемых показателей у крыс, получавших гептрал, по сравнению с группой негативного контроля не отмечалось (табл. 1).

Таблица 1

Параметры поведенческой активности крыс после ХАИ, получавших гептрал 100 мг/кг, в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания» ( $M \pm m$ )

Время, сут.	Показатели	Группы животных		
		интактная	контрольная	гептрал
1-е	ЛП захода в ТК, с	180	141,23 ± 18,12	142,67 ± 24,69
	Время в ТК, с	0	36,62 ± 17,58	37,33 ± 24,69
	Количество заходов	0	0,46 ± 0,22	0,33 ± 0,24
3-и	ЛП захода в ТК, с	180	126,08 ± 21,59	142,33 ± 19,21
	Время в ТК, с	0	43,77 ± 19,13	31,00 ± 19,02
	Количество заходов	0	0,46 ± 0,18	0,33 ± 0,17
7-е	ЛП захода в ТК, с	151,29 ± 13,95	111,62 ± 23,50	114,67 ± 26,02
	Время в ТК, с	5,00 ± 2,73	62,85 ± 22,20	49,67 ± 24,39
	Количество заходов	0,29 ± 0,13	0,46 ± 0,14	0,67 ± 0,29

В тесте «Экстраполяционное избавление» у крыс после ХАИ контрольной группы отмечалось увеличение латентного периода (ЛП) подныривания на 3-и и 7-е сутки теста в 1,6 и 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, а также числа безуспешных попыток покинуть аверсивную среду (количество прыжков) в 7-й день эксперимента – в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Животные, которым вводили гептрал, в 4 и 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) быстрее решали поставленную экстраполяционную задачу на 1-й и 3-й дни эксперимента соответственно, делали в 3,8 и 4,1 раза ( $p < 0,05$ ) меньше прыжков (табл. 2).

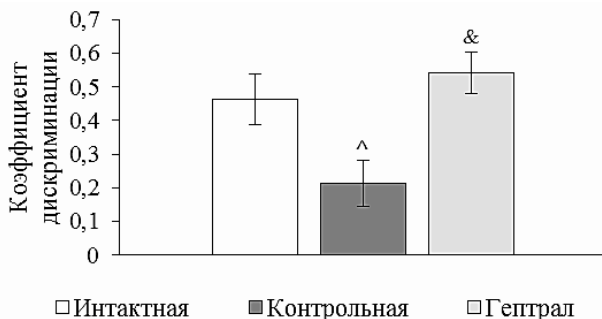
Таблица 2

Параметры поведенческой активности крыс после ХАИ, получавших гептрал 100 мг/кг, в тесте «Экстраполяционное избавление» (M ± m)

Время, сут.	Показатели	Группы животных		
		интактная	контрольная	гептрал
1-е	ЛП двигательной активности, с	0,93 ± 0,07	0,92 ± 0,08	0,78 ± 0,15
	Количество прыжков	3,00 ± 0,31	5,46 ± 0,82	1,44 ± 0,47 <sup>#</sup>
	ЛП подныривания, с	11,36 ± 2,18	14,85 ± 1,09	3,67 ± 0,93 <sup>#</sup>
3-и	ЛП двигательной активности, с	0,93 ± 0,07	1,15 ± 0,15	0,78 ± 0,15
	Количество прыжков	4,79 ± 0,63	6,85 ± 1,38	1,67 ± 0,50 <sup>#</sup>
	ЛП подныривания, с	7,64 ± 0,91	12,00 ± 1,69 <sup>*</sup>	3,44 ± 0,58 <sup>#</sup>
7-е	ЛП двигательной активности, с	0,64 ± 0,13	1,31 ± 0,29	0,78 ± 0,15
	Количество прыжков	1,00 ± 0,38	2,31 ± 0,29 <sup>*</sup>	4,33 ± 2,73
	ЛП подныривания, с	3,57 ± 0,31	8,31 ± 0,75 <sup>*</sup>	10,00 ± 4,00

Изменения статистически значимы: <sup>\*</sup>по сравнению с интактной группой по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; <sup>#</sup>по сравнению с контрольной группой по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна ( $p < 0,05$ ).

В тесте «Распознавание нового объекта» у самок контрольной группы наблюдалось ухудшение кратковременной рабочей памяти, что выражалось в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) более низком относительно животных интактной группы коэффициенте дискриминации. У крыс, которым вводили гептрал, коэффициент дискриминации был в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) больше, чем у животных после алкоголизации (рис.).



Изменения статистически значимы: <sup>^</sup>по сравнению с интактной группой по критерию Ньюмена – Кейлса, <sup>&</sup>по сравнению с контрольной группой по критерию Ньюмена – Кейлса ( $p < 0,05$ ).

Рис. Коэффициент дискриминации у крыс после ХАИ, получавших гептрал 100 мг/кг, тест «Распознавание нового объекта» (M ± m)

При изучении пространственной памяти в тесте «Лабиринт Барнс» крысы после ХАИ совершали в 1,4; 1,3; 2,0; 2,1 и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) больше ошибок во 2, 4, 5, 6-й и 7-й дни эксперимента по сравнению с самками интактной группы. Животные, получавшие гептрал, совершали в 3,0; 10,9; 4,4; 6,4; 6,8; 5,8 и 3,3 раза ( $p < 0,05$ ) меньше ошибок в 1, 2, 3, 4, 5, 6-е и 7-е сутки эксперимента (табл. 3).

Таблица 3

Параметры поведенческой активности крыс после ХАИ, получавших гептрал 100 мг/кг, в тесте «Лабиринт Барнс» (M ± m)

День воспроизведения	Количество ошибок группы животных		
	интактная	контрольная	гептрал
1-й	5,63 ± 0,73	6,00 ± 0,69	2,00 ± 0,31 <sup>&amp;</sup>
2-й	5,50 ± 0,33	7,71 ± 0,47 <sup>^</sup>	0,71 ± 0,18 <sup>&amp;</sup>
3-й	5,00 ± 0,27	5,43 ± 0,20	1,29 ± 0,18 <sup>&amp;</sup>
4-й	4,88 ± 0,40	6,43 ± 0,48 <sup>^</sup>	1,00 ± 0,22 <sup>&amp;</sup>
5-й	2,38 ± 0,26	4,86 ± 0,14 <sup>*</sup>	0,71 ± 0,18 <sup>#</sup>
6-й	1,63 ± 0,18	3,29 ± 0,42 <sup>*</sup>	0,57 ± 0,20 <sup>#</sup>
7-й	1,50 ± 0,19	3,29 ± 0,18 <sup>*</sup>	1,00 ± 0,22 <sup>#</sup>

Изменения статистически значимы: <sup>^</sup>по сравнению с интактной группой по критерию Ньюмена – Кейлса, <sup>&</sup>по сравнению с контрольной группой по критерию Ньюмена – Кейлса, <sup>\*</sup>по сравнению с интактной группой по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна; <sup>#</sup>по сравнению с контрольной группой по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами в тестах «Условный рефлекс пассивного избегания», «Экстраполяционное избавление», «Распознавание нового объекта» и «Лабиринт Барнс» результаты говорят о том, что у самок крыс после ХАИ наблюдаются когнитивные нарушения, проявляющиеся плохой сохранностью памятного следа, более слабой по сравнению с интактными животными кратковременной рабочей и пространственной памятью.

Очевидно, это связано с тем, что употребление этанола в течение длительного периода времени способствует нарушению функционирования и гибели клеток головного мозга, угнетению центральной нервной системы (ЦНС), подавлению активности нервных путей возбуждения, что приводит к серьезным расстройствам внимания, обучаемости, памяти. В экспериментальном исследовании King J.A. и соавт. (2020) показано, что ХАИ ассоциируется с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов в гиппокампе и префронтальной коре. Это вызывает ухудшение памяти и сенсомоторной координации у самок мышей [7]. Установлено, что алкоголь-индуцированное повреждение гиппокампа и нарушение его работы связаны с изменением синаптической передачи и митохондриальной дисфункцией [8].

Вероятно, ключевую роль в повреждении клеток ЦНС и митохондрий играют интенсификация продукции ацетальдегида при метаболизме этилового спирта и окислительный стресс [9], сопровождающийся усилением перекисного окисления липидов с одновременным снижением активности антиоксидантных ферментов. В ранее проведенных нами исследованиях было выявлено, что у крыс после ХАИ наблюдались увеличение концентрации диеновых конъюгатов, diketонов и малонового диальдегида, уменьшение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, разобщение процессов тканевого дыхания и продукции АТФ в митохондриях головного мозга [10].

Ограничение когнитивной дисфункции у животных, получавших гептрал, скорее всего, связано с его протекторной активностью в отношении нервной системы. Установлено, что внутрижелудочное введение гептрала в течение 14 дней крысам после ХАИ приводит к ограничению нитрозативного стресса, о чем свидетельствовали уменьшение активности и экспрессии индуцибельной нитроксидсинтазы и, как следствие, снижение образования NO и нитротирозина в цитозоле и митохондриях головного мозга [4]. Еще одним механизмом антиоксидантного действия гептрала может являться то, что он способен повышать активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, увеличивая количество восстановленного глутатиона [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у самок крыс после ХАИ отмечалось нарушение сохранности памятного следа, кратковременной рабочей и пространственной памяти в тестах «Условный рефлекс пассивного избегания», «Экстраполяционное избегание», «Распознавание нового объекта» и «Лабиринт Барнс». Гептрал ограничивал когнитивную дисфункцию у животных после 6-месячной алкоголизации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review / J. Rehm, O.S.M. Hasan, S.E. Black [et al.] // *Alzheimers Res Ther.* 2019. No. 1 (11). P. 1. doi: 10.1186/s13195-018-0453-0.
2. Bernardin F., Maheut-Bosser A., Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects // *Front Psychiatry.* 2014. No. 5. P. 78. doi: 10.3389/fpsy.2014.00078.
3. Le Berre A.P., Fama R., Sullivan E.V. Executive Functions, Memory, and Social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research // *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2017. No. 8 (41). P. 1432–1443. doi: 10.1111/acer.13431.
4. Беленичев И.Ф., Кучер Т.В. Влияние тиольных антиоксидантов на состояние нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2016. № 2. С. 24–29.

5. Беленичев И.Ф., Кучер Т.В. Депривация глутатионовой системы в цитозоле и митохондриях головного мозга крыс с хронической алкогольной интоксикацией: защитные эффекты тиольных антиоксидантов // *Вісник проблем біології і медицини.* 2016. № 4 (1). С. 111–116.

6. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии / С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин, Л.Г. Колик [и др.] // *Молекулярная медицина.* 2015. № 3. С. 40–47.

7. Chronic alcohol-induced liver injury correlates with memory deficits: Role for neuroinflammation / J.A. King, B.C. Nephew, A. Choudhury [et al.] // *Alcohol.* 2020. Vol. 83. P. 75–81. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.07.005.

8. Alcohol impairs hippocampal function: From NMDA receptor synaptic transmission to mitochondrial function / R.G. Mira, C. Tapia-Rojas, M.J. Pérez [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* 2019. Vol. 205. P. 107628. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107628.

9. Hernández J.A., López-Sánchez R.C., Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage // *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2016;2016:1543809. doi: 10.1155/2016/1543809

10. Changes in the respiratory function of the heart and brain mitochondria of animals after chronic alcohol intoxication affected by a new GABA derivative / T.A. Popova, M.V. Kustova, G.Kh. Khusainova [et al.] // *Research Results in Pharmacology.* 2021. No. 1 (7). P. 33–40. doi: 10.3897/rpharmacology.7.60469.

## REFERENCES

1. Rehm J., Hasan O.S.M., Black S.E., Shield K.D., Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther.* 2019;1(11):1. doi: 10.1186/s13195-018-0453-0.
2. Bernardin F., Maheut-Bosser A., Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry.* 2014;5:78. doi: 10.3389/fpsy.2014.00078.
3. Le Berre A.P., Fama R., Sullivan E.V. Executive Functions, Memory, and Social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2017;8(41):1432–1443. doi: 10.1111/acer.13431.
4. Belenichev I.F., Kucher T.V. The influence of thiol antioxidants on the state of nitrosating stress in brain of rats with chronic ethanol intoxication. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya = Pharmacology and Drug Toxicology.* 2016; 2:24–29. (In Russ.).
5. Belenichev I.F., Kucher T.V. The deprivation of glutathione system in the cytosol and mitochondria of rat brain with chronic alcohol intoxication: protective effects of thiol antioxidants. *Visnik problem biologii i medicini = Bulletin of problems biology and medicine.* 2016;4(1): 111–116. (In Russ.).
6. Kryzhanovskii S.A., Tsorin I.B., Kolik L.G. et al. Translation model of alcoholic cardiomyopathy. *Molekulyarnaya medicina = Molecular medicine.* 2015;3:40–47. (In Russ.).

7. King J.A., Nephew B.C., Choudhury A., Poirier G.L., Lim A., Mandrekar P. Chronic alcohol-induced liver injury correlates with memory deficits: Role for neuroinflammation. *Alcohol*. 2020;83:75–81. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.07.005.

8. Mira R.G., Tapia-Rojas C., Pérez M.J. et al. Alcohol impairs hippocampal function: From NMDA receptor synaptic transmission to mitochondrial function. *Drug Alcohol Depend*. 2019;205:107628. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107628.

9. Hernández J.A., López-Sánchez R.C., Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:1543809. doi: 10.1155/2016/1543809.

10. Popova T.A., Kustova M.V., Khusainova G.Kh. et al. Changes in the respiratory function of the heart and brain mitochondria of animals after chronic alcohol intoxication affected by a new GABA derivative. *Research Results in Pharmacology*. 2021;1(7):33–40. doi: 10.3897/rrpharmacology.7.60469.

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Информация об авторах*

**Людмила Евгеньевна Бородкина** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, leborodkina@mail.ru

**Юлия Андреевна Смольнякова** – аспирант кафедры фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, smolnyakova.yul@mail.ru

**Елена Андреевна Музыко** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, muzyko.elena@mail.ru

**Яков Владимирович Тивон** – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград, Россия, bob.80@inbox.ru

**Яков Владимирович Тивон** – заведующий кардиологическим отделением, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград, Россия, tivon.yv@kb25.ru

**Иван Николаевич Тюренков** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, fibfuv@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.10.2021; одобрена после рецензирования 13.11.2021; принята к публикации 18.11.2021.

#### The authors declare no conflicts of interests.

#### *Information about the authors*

**Lyudmila E. Borodkina** – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, leborodkina@mail.ru

**Yulia A. Smolnyakova** – Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, smolnyakova.yul@mail.ru

**Elena A. Muziko** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with a course in Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, muzyko.elena@mail.ru

**Yakov V. Tivon** – Head of the Department of Intensive Care and Intensive Care, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 25, Volgograd, Russia, bob.80@inbox.ru

**Yakov V. Tivon** – Head of the Cardiology Department, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 25, Volgograd, Russia, tivon.yv@kb25.ru

**Ivan N. Tyurenkov** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, fibfuv@mail.ru

The article was submitted 16.10.2021; approved after reviewing 13.11.2021; accepted for publication 18.11.2021.