

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.67>

Противовоспалительная активность ряда новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях

А.А. Василюк

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 67-72.

Anti-inflammatory activity of a number of new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and the 4th positions

A.A. Vasilyuk

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):67-72.

Резюме.

Цель исследования – изучить противовоспалительную активность 13 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях.

Материал и методы. Для изучения противовоспалительной активности использовалась модель острого экссудативного воспаления, в качестве флогогена выступал лямбда-каррагинин. Крысам подкожно вводили исследуемые соединения/анальгетик сравнения диклофенак натрия, через 30 минут проводили интраплантарное введение каррагинина. Онкометрически оценивали начальный объем конечности (до введения флогогена) и объем конечности через 1,5 часа, 3 часа и через сутки после начала эксперимента.

Результаты. 4 из 7 исследованных производных пиперидина продемонстрировали противовоспалительную активность в одной или нескольких дозах – АГВ-22, 23, 24, 31. При этом высокий противовоспалительный потенциал можно отметить у соединения АГВ-22, активность которого в дозе 20 мг/кг в данной серии экспериментов сопоставима с активностью референс-препарата диклофенак. АГВ-22 статистически достоверно уменьшало экссудативный процесс в позднюю фазу экссудации (через 24 часа после введения каррагинина) в дозе 10 мг/кг и во всех фазах каррагининового отека в дозе 20 мг/кг. Противовоспалительная активность других соединений была на порядок ниже: АГВ-24, АГВ-31 и АГВ-23 снижали отек лапы только в отдельные фазы отека.

Заключение. Новое производное пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положении АГВ-22 сочетает в себе высокую анальгетическую и противовоспалительную активность. Противовоспалительный эффект АГВ-22 может быть обусловлен ингибированием циклооксигеназы и подавлением синтеза воспалительных простагландинов, а спектр фармакологической активности схож с нестероидными противовоспалительными средствами.

Ключевые слова: воспаление, боль, противовоспалительная активность, каррагининовый отек, производные пиперидина, нестероидные противовоспалительные средства.

Abstract.

Objectives. To study the anti-inflammatory activity of 13 new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and the 4th positions.

Material and methods. For studying the anti-inflammatory activity, a model of acute exudative inflammation was used; lambda-carrageenan acted as a phlogogen. Rats were subcutaneously injected the test compounds/comparison analgesic diclofenac sodium, followed by intraplantar injection of carrageenan 30 minutes later. Oncometrically we assessed the initial volume of the limb (before the introduction of phlogogen) and the volume of the limb in 1.5 hours, 3 hours and one day after the start of the experiment.

Results. 4 out of 7 studied piperidine derivatives demonstrated anti-inflammatory activity in one or more doses – AGV-22, 23, 24, 31. At the same time, a high anti-inflammatory potential can be noted in the compound AGV-22, the activity of which at a dose of 20 mg/kg in this series of experiments is comparable to the activity of the reference drug diclofenac. AGV-22 statistically significantly reduced the exudative process in the late phase of exudation (24 hours after

administration of carrageenan) at a dose of 10 mg/kg and in all phases of carrageenan edema at a dose of 20 mg/kg. The anti-inflammatory activity of other compounds was an order of magnitude lower: AGV-24, AGV-31 and AGV-23 reduced paw swelling only at certain stages of edema.

Conclusions. A new piperidine derivative with substitutions in the 1st and the 4th positions, AGV-22, combines high analgesic and anti-inflammatory activity. The anti-inflammatory effect of AGV-22 may be due to inhibition of cyclooxygenase and suppression of the inflammatory prostaglandins synthesis, and the spectrum of pharmacological activity is similar to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: *inflammation, pain, anti-inflammatory activity, carrageenan edema, piperidine derivatives, non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

Введение

Своевременное и эффективное обезболивание является одной из важнейших задач современной медицины. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность хронической боли в различных странах составляет от 13,8 до 56,7%. Как правило, это лица трудоспособного возраста. Одним из наиболее распространенных видов хронической боли является боль, вызванная нарушениями в опорно-двигательном аппарате [1]. В свою очередь, скелетно-мышечная боль чаще всего вызвана воспалительным процессом.

Боль и воспаление, как тесно взаимосвязанные патологические процессы, часто сопровождаются выделением схожих биологически активных молекул (аллогенов), в первую очередь серотонина, брадикинина, гистамина и простагландинов, которые высвобождаются при повреждении или воспалении тканей [2]. Перечисленные медиаторы непосредственно обладают выраженным аллогенным действием, а также играют основную роль в таких звеньях воспалительного процесса, как повышение проницаемости и расширение сосудов, что приводит к экссудации и механическому давлению тканей на болевые рецепторы. В свою очередь, большинство противовоспалительных средств реализуют свой обезболивающий эффект именно благодаря уменьшению экссудации и снижению давления на болевые рецепторы.

В настоящее время наиболее широко используются противовоспалительными средствами являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Их механизм действия обусловлен ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типа и снижением биосинтеза простагландинов [3]. Однако, поскольку ЦОГ не только отвечает за выработку провоспалительных простагландинов, но и регулирует целый ряд

физиологических процессов, высокая клиническая эффективность НПВС неразрывно связана с множеством побочных реакций [3, 4], что зачастую ограничивает их применение, особенно у пациентов пожилого возраста и/или с коморбидной патологией.

Многообразие болевых синдромов, при которых затрагиваются различные патогенетические звенья, затрудняет диагностику, а, соответственно, и подбор обезболивающего средства для конкретного пациента. При купировании хронической, а также скелетно-мышечной боли действие актуальных анальгетиков зачастую оказывается недостаточным, что продолжает привлекать внимание исследователей к вопросу поиска новых анальгетических соединений, в т.ч. имеющих противовоспалительную активность.

Целью данного исследования было изучить противовоспалительную активность 13 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях.

Материал и методы

Была изучена противовоспалительная активность 13 производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях. Соединения, название которых представляет собой шифр АГВ (Алматы-Гродно-вещество) и порядковые номера от 22 до 34, были синтезированы сотрудниками Института химических наук Ордена Трудового Красного Знамени им. А.Б. Бектурова (г. Алматы, Республика Казахстан).

Для изучения противовоспалительной активности использовался лямбда-каррагенин (λ -Carrageenan plant mucopolysaccharide, Sigma-Aldrich). Отек лапы крыс, вызванный каррагенином, является одним из наиболее часто используемых тестов для определения противовоспалительной активности, в ходе которого нет

травмирования или необратимого повреждения лапы, что, например, происходит при использовании в качестве флогогена формалина. Развитие отека после инъекции каррагенина развивается в несколько фаз, в каждую из которых наблюдается выделение различных медиаторов. В начальной (ранней) фазе и на пике экссудации (первые 3 часа после индукции воспаления) преобладает выделение гистамина, серотонина и брадикинина, на более позднем этапе наблюдается выделение простагландинов [5]. Исследование выполнялось с разрешения Комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Проведенные эксперименты соответствуют требованиям, изложенным в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных препаратов.

Опыты были выполнены на 120 крысах обоего пола линии Wistar массой 290-320 граммов, животные были разделены на 15 групп, в каждой по 8 животных. Исследуемые соединения/анальгетики сравнения вводили однократно подкожно. Животным контрольных групп вводили эквивалентный объем растворителя: Контроль 1 – группа животных, которым вводили воду для инъекций (для соединений АГВ-23, 24, 25, 31, диклофенак), Контроль 2 – смесь TWIN-80 и воды в пропорции 1:4 (для соединений АГВ-22, 26 и 34). Через 30 мин после введения соединений/препарата сравнения под апоневроз задней левой лапы крыс вводили 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина. Измерение объема конечности проводили с помощью онкометрического метода, оценивали начальный объем конечности (до введения каррагенина), а также объем лапы через 1,5 часа (ранняя фаза развития экссудации), 3 часа (пик каррагенинового отека) и через 24 часа после индукции воспаления (поздняя фаза развития экссудации). В качестве референс-препарата была изучена противовоспалительная активность диклофенака натрия (раствор для инъекций 25 мг/мл 3 мл, Борисовский ЗМП).

Статистическую обработку результатов опытов проводили с помощью программы Statistica 10.0. с определением среднего значения в группе (M) и ошибки средней (m). Сравнение данных с контролем проводилось с помощью непараметрических методов с использованием критерия Манна-Уитни для несвязанных групп. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$.

Результаты

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице. Из 7 производных пиперидина противовоспалительную активность в одной или нескольких дозах продемонстрировали АГВ-22, 23, 24, 31. При этом наибольший противовоспалительный потенциал отмечается у соединения АГВ-22, активность которого в дозе 20 мг/кг в данной серии экспериментов сопоставима с активностью референс-препарата диклофенак. АГВ-22 статистически достоверно уменьшало экссудативный процесс в позднюю фазу экссудации (через 24 часа после введения каррагенина) в дозе 10 мг/кг и во всех фазах каррагенинового отека в дозе 20 мг/кг. Противовоспалительная активность других соединений была на порядок ниже: АГВ-24 и АГВ-31 в дозе 50 мг/кг и АГВ-23 в дозе 10 мг/кг снижали отек лапы только в раннюю фазу экссудации (спустя 1,5 часа), АГВ-23 в дозе 20 мг/кг – в раннюю и в позднюю фазы, однако на фоне его введения не отмечалось снижение отека на пике экссудации (спустя 3 часа).

В контрольных группах максимальная выраженность отека наблюдалась через 3 часа после индукции воспаления, что соответствует литературным данным, согласно которым именно в этот промежуток времени наблюдается пик каррагенинового отека. Спустя 24 часа выраженность отека в контрольных группах снижалась в 1,5-2 раза по сравнению с отеком в раннюю фазу и с отеком на пике экссудации. Сходная тенденция наблюдалась и в опытных группах соединений АГВ-26 и АГВ-34, которые не оказали статистически достоверного влияния на выраженность отека, а также в группах соединений АГВ-24 и АГВ-31, которые оказали значительное влияние на объем отека лапы только в раннюю фазу экссудации, а в дальнейшем их эффект утрачивал свое статистически достоверное отличие.

В группе референс-препарата диклофенака четкой тенденции к описанному выше течению отека не наблюдалось, интенсивность отека не претерпевала значительных изменений на протяжении всего периода измерений в трех исследованных дозах и была одинаково низкой на всех фазах развития отека. Подобное течение каррагенинового отека можно отметить и для соединения АГВ-22.

Обсуждение

Производные пиперидина являются одним из актуальных направлений поиска новых био-

Таблица – Влияние исследуемых соединений на течение каррагенинового отека лап крыс (M±m)

Соединение	Доза, мг/кг	V _{нач} (мл)	ΔV _{1,5часа} (мл)	ΔV _{3часа} (мл)	ΔV _{24часа} (мл)
АГВ-22	5	2,1±0,4	0,6±0,4	0,88±0,3	0,62±0,4
	10	1,89±0,3	0,53±0,4	0,58±0,5	0,24±0,3 p=0,004
	20	2,2±0,2	0,3±0,2 p=0,003	0,41±0,3 p=0,002	0,18±0,3 p=0,0003
АГВ-23	10	2,1±0,3	0,44±0,1 p=0,015	0,68±0,3	0,46±0,2
	20	2,0±0,1	0,3±0,1 p=0,003	0,8±0,1	0,16±0,1 p=0,0008
АГВ-24	50	2,1±0,3	0,49±0,4 p=0,04	1,0±0,1 p=0,05	0,39±0,3
АГВ-25	50	1,68±0,4	0,93±0,2	0,89±0,2	0,54±0,1
АГВ-26	50	1,64±0,3	1,1±0,4	1,32±0,3	0,28±0,3
АГВ-31	50	2,44±0,3	0,3±0,2 p=0,008	0,86±0,4	0,3±0,3
АГВ-34	50	1,62±0,2	1,1±0,4	1,0±0,5	0,54±0,3
Диклофенак	5	2,2±0,2	0,32±0,3 p=0,008	0,42±0,3 p=0,01	0,48±0,3
	10	1,78±0,3	0,23±0,2 p=0,003	0,2±0,2 p=0,006	0,23±0,3 p=0,02
	20	1,56±0,4	0,35±0,2 p=0,0005	0,4±0,3 p=0,003	0,2±0,2 p=0,001
Контроль 1		1,94±0,4	0,89±0,2	0,92±0,4	0,61±0,3
Контроль 2		2,1±0,4	1,1±0,3	1,2±0,4	0,5±0,1

Примечание: n (количество животных в каждой группе) = 8; контроль 1 – вода для инъекций (для соединений АГВ-23, 24, 25, 31, диклофенак), контроль 2 – смесь TWIN-80 и воды в пропорции 1:4 (для соединений АГВ-22, 26 и 34).

логически активных соединений. По данным SciFinder (сервис для поиска и анализа информации для исследований в области химии, биохимии, химической инженерии, материаловедения, нанотехнологий, физики, геологии, металлургии и других дисциплин), за период 2018-2023 гг. было опубликовано более 7000 статей, связанных с пиперидином. Перспективным данный класс соединений стал, в первую очередь, благодаря удобной структуре пиперидинового цикла в качестве «строительного блока», которая помогает достигать желаемой конфигурации соединений и изменять физические свойства лекарственных средств [6]. Многие десятилетия производные пиперидина используются в качестве опиоидных анальгетиков, сотни исследований посвящены поиску новых анальгетически активных соединений среди данного класса гетероциклов. При этом анальгетическую активность пиперидины реализуют через различные фармакологические мишени. Механизм действия широко

используемых опиоидных анальгетиков фентанила и промедола обусловлен взаимодействием с μ -опиоидными рецепторами], однако имеются производные пиперидина, взаимодействующие с σ 1- [7] и δ -опиоидными рецепторами [8], глутаматными (NMDA) рецепторами [9].

Некоторые производные пиперидина проявляют сочетание анальгетических и противовоспалительных свойств, о чем продолжают сообщать исследователи в последнее десятилетие. Синтезированы новые производные спиро-пиперидин хиназолина, которые показали высокую противовоспалительную активность в сравнении с ибупрофеном на модели каррагенин-индуцированного отека лапы крыс [10]. В другом исследовании высокую противовоспалительную активность продемонстрировало два новых соединения из серии пиперазин/пиперидин замещенных 7-гидрокси кумаринов [11]. Другой группой исследователей сообщается, что соединение с пиперидиновым циклом под шифром KN3014

ингибирует аутосекрецию интерлейкина при криопирин-ассоциированных периодических синдромах, которые представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, в частности при синдроме Макла-Уэллса [12].

Анальгетическая активность того же ряда производных пиперидина была изучена нами ранее. Наиболее перспективными, также, как и в данном блоке экспериментов, оказались соединения АГВ-22 и АГВ-23, которые на двух экспериментальных моделях превосходили по анальгетическому эффекту диклофенак. При этом анальгетическое действие данных соединений не было обусловлено воздействием на опиоидные рецепторы [13], что и позволило предположить наличие у данных соединений противовоспалительной активности.

Приведенные литературные данные позволяют отметить перспективность поиска новых обезболивающих средств с противовоспалительным потенциалом среди соединений с пиперидиновым циклом, а проведенные эксперименты подтверждают данный факт. Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о наличии противовоспалительной и анальгетической активности у 4 из 7 исследованных производных пиперидина. Однако соединения АГВ-23, 24 и 31 хоть и оказывают некоторое влияние на экссудативный процесс, обладают достаточно низким противовоспалительным потенциалом. В отличие от АГВ-22, противовоспалительную активность которого в дозе 20 мг/кг можно сравнить с референс-препаратом диклофенак, а, по полученным ранее данным, анальгетическая активность АГВ-22 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг значительно выше анальгетической активности тех же доз диклофенака.

Проведенные эксперименты также позволяют предположить механизм противовоспалительного действия АГВ-22. Как отмечалось выше, противовоспалительная активность данного соединения наблюдается спустя 24 часа после индукции воспаления в дозе 10 мг/кг, а в дозе 20 мг/кг сохраняется на высоком уровне на протяжении 24 часов, а согласно литературным данным, начиная с 3-4 часов каррагенинового отека в патогенезе экссудативного процесса преобладает выделение простагландинов. Соответственно, противовоспалительный эффект АГВ-22, предположительно, может быть связан с подавлением биосинтеза простагландинов, а фармакологическая активность схожа с нестероидными противовоспалительными средствами.

Заключение

Таким образом, новое производное пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положении АГВ-22 сочетает в себе высокую анальгетическую и противовоспалительную активность, что говорит о перспективности дальнейших доклинических и клинических испытаний. В результате их проведения может быть получено новое обезболивающее лекарственное средство с высокой противовоспалительной активностью.

Литература

1. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению / А. П. Рачин [и др.] // Рус. мед. журн. 2017. № 9. С. 625–631.
2. Гордеев, С. А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования / С. А. Гордеев // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50, № 4. С. 87–104.
3. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения / Н. Ю. Вельц [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2018. Т. 6, № 1. С. 11–18.
4. Прохорович, Е. А. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога / Е. А. Прохорович // Рус. мед. журн. 2020. № 6. С. 2–9.
5. Necas, J. Carrageenan: a review / J. Necas, L. Bartosikova // Veterinarni Med. 2013. Vol. 58, N 4. P. 187–205.
6. Frolov, N. A. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications / N. A. Frolov, A. N. Vereshchagin // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, N 3. Art. 2937.
7. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent sigma1 receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine] / C. Wiese [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. 2009 May. Vol. 61, N 5. P. 631–640.
8. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747) / B. Le Bourdonnec [et al.] // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52, N 18. P. 5685–5702.
9. Synthesis and NMDA receptor affinity of dexodradol analogues with modifications in position 4 of the piperidine ring / A. Banerjee [et al.] // Med. Chem. Comm. 2010. Vol. 1. P. 87–102.
10. Anti-inflammatory, antibacterial and molecular docking studies of novel spiro-piperidine quinazolinone derivatives / S. Poojari [et al.] // J. Taibah University Sci. 2017 May. Vol. 11, N 3. P. 497–511.
11. Piperazine and piperidine-substituted 7-hydroxy coumarins for the development of anti-inflammatory agents / K. Buran [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). 2021 Jul. Vol. 354, N 7. e2000354.
12. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with

Muckle-Wells syndrome / N. Kaneko [et al.] // Sci. Rep. 2020 Aug. Vol. 10, N 1. Art. 13562.

13. Эффекты новых производных пиперидина с замеще-

ниями в 1-ом и 4-ом положениях при налоксон-чувствительной анальгезии / А. А. Василюк [и др.] // Журн. ГрГМУ. 2021. Т. 19, № 5. С. 501–505.

Поступила 19.09.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

- Rachin AP, Sharov MN, Averchenkova AA, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatments. Rus Med Zhurn. 2017;(9):625-31. (In Russ.)
- Gordeev SA. Pain: classification, structural and functional organization of nociceptive and antinociceptive systems, electroneuromyographic methods of research. Uspekhi Fiziol Nauk. 2019;50(4):87-104. (In Russ.) doi: 10.1134/S0301179819040039
- Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: safety issues in use. Bezopasnost' Risk Farmakoterapii. 2018;6(1):11-8. (In Russ.) doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18
- Prokhorovich EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - a collection of clones or a commonwealth of bright individuals? A clinical pharmacologist's perspective. Rus Med Zhurn. 2020;(6):2-9. (In Russ.)
- Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. Veterinarni Med. 2013;58(4):187-205.
- Frolov NA, Vereshchagin AN. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2937. doi: 10.3390/ijms24032937
- Wiese C, Maestrup EG, Schepmann D, Vela JM, Holenz J, Buschmann H, et al. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent signal receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine]. J Pharm Pharmacol. 2009 May;61(5):631-40. doi: 10.1211/jpp/61.05.0012
- Le Bourdonnec B, Windh RT, Leister LK, Jean Zhou Q, Ajello CW, Gu M, et al. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747). J Med Chem. 2009;52(18):5685-702. doi: 10.1021/jm900773n
- Banerjee A, Fröhlich R, Schepmann D, Wunsch B. Synthesis and NMDA receptor affinity of dexoxadrol analogues with modifications in position 4 of the piperidine ring. Med Chem Comm. 2010;1:87-102.
- Poojari S, Parameshwar NP, Krishnamurthy G, Kumara JKS, Sunil KN, Sathish N. Anti-inflammatory, antibacterial and molecular docking studies of novel spiro-piperidine quinazolinone derivatives. J Taibah University Sci. 2017 May;11(3):497-511. doi:10.1016/j.jtusci.2016.10.003
- Buran K, Reis R, Sipahi H, Bayram FEÖ. Piperazine and piperidine-substituted 7-hydroxy coumarins for the development of anti-inflammatory agents. Arch Pharm (Weinheim). 2021 Jul;354(7):e2000354. doi: 10.1002/ardp.202000354
- Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, et al. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome. Sci Rep. 2020 Aug;10(1):13562. doi: 10.1038/s41598-020-70513-0
- Vasilyuk AA, Kozlovskiy VI, Akhmetova GS, Yu VK. Effects of novel piperidine derivatives with substitutions at the 1-position and 4-position in naloxone-sensitive analgesia. Zhurn GrGMU. 2021;19(5):501-5. (In Russ.) doi:10.25298/2221-8785-2021-19-5-501-505

Submitted 19.09.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

А.А. Василюк – аспирант кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет,

e-mail: kapri7475uta@gmail.com – Василюк Анна Александровна.

Information about authors:

A.A. Vasilyuk – postgraduate of the Chair of Pharmacology named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University,

e-mail: kapri7475uta@gmail.com – Anna A. Vasilyuk.