

УДК 615.076.9

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-137-141>

Методические подходы к определению депрессорных веществ в лекарственных средствах

Т. А. Батуашвили, Л. В. Симутенко, Н. П. Неугодова, П. В. Шадрин*

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Для гармонизации отечественных и зарубежных требований к оценке качества лекарственных средств в ОФС.1.2.4.0008.18 «Испытание на депрессорные вещества» включен второй вариант метода проведения испытания, который соответствует требованиям Европейской фармакопеи. Цель работы — сравнительный анализ двух вариантов метода определения депрессорных веществ в лекарственных средствах в условиях *in vivo* на кошках и подготовка рекомендаций по применению каждого из этих вариантов. В результате проведенного сравнительного анализа двух вариантов определения в лекарственных средствах примесей, снижающих артериальное давление, показаны различные подходы к проведению испытаний, проверке чувствительности животного к раствору сравнения (гистамина дигидрохлориду). Показано, что в соответствии с фармакопейными требованиями в вариантах 1 и 2 результаты оцениваются с использованием разных концентраций, а также объемов и доз лекарственных средств. На основании установленных различий методического подхода к определению депрессорных веществ в лекарственных средствах разработаны рекомендации для использования каждого из рассмотренных вариантов проведения испытания. Благодаря включению в общую фармакопейную статью двух вариантов метода появляется возможность оценивать качество лекарственных средств в более подходящих для каждого конкретного препарата условиях и тем самым повышать достоверность результатов.

Ключевые слова: лекарственные средства для инъекций; депрессорные вещества; артериальное давление; гистамин; брадикинин; фармакопейные методы; биологические методы испытаний

Для цитирования: Батуашвили ТА, Симутенко ЛВ, Неугодова НП, Шадрин ПВ. Методические подходы к определению депрессорных веществ в лекарственных средствах. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):137–141. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-137-141>

***Контактное лицо:** Шадрин Павел Валерьевич; shadrin@expmed.ru

Methodological Approaches to Determination of Depressor Substances in Medicinal Products

T. A. Batuashvili, L. V. Simutenko, N. P. Neugodova, P. V. Shadrin*

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. In order to harmonise national and foreign requirements for quality control of medicinal products, a second variant of the test method, which complies with the requirements of the European Pharmacopoeia, was included into the general monograph OFS.1.2.4.0008.18 “Test for depressor substances”. The aim of the study was to compare the two variants of the *in vivo* test method that uses cats for determination of depressor substances in medicinal products and to develop recommendations for the use of these two variants of the test method. The comparative analysis of the two ways of determining impurities that lower blood pressure revealed different approaches to performing the test and to testing an animal’s sensitivity to the reference solution (histamine dihydrochloride). It was demonstrated that different concentrations, volumes, and doses of medicinal products are used to assess the results of testing performed by variants 1 and 2 of the test method according to the pharmacopoeial requirements. Based on the established differences in the methodological approach to determination of depressor substances in medicinal products, the authors developed recommendations for each of the test variants. The inclusion of two variants of the test method in the general monograph provides an opportunity to evaluate the quality of medicinal products under the most appropriate conditions and, consequently, to improve the validity of test results.

Key words: injectable medicinal products; depressor substances; blood pressure; histamine; bradykinin; pharmacopoeial methods; bioassays

For citation: Batuashvili TA, Simutenko LV, Neugodova NP, Shadrin PV. Methodological approaches to determination of depressor substances in medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):137–141. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-137-141>

***Corresponding author:** Pavel V. Shadrin; shadrin@expmed.ru

Биологические методы оценки качества лекарственных средств (ЛС) используются, как правило, для определения биологической активности или нежелательных примесей в субстанциях и инъекционных препаратах. В качестве тест-объектов могут быть использованы интактные животные, изолированные органы или микроорганизмы.

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV) наличие примесей в ЛС для инъекций и для внутривенных введений определяют методами, изложенными в общих фармакопейных статьях (ОФС) «Аномальная токсичность», «Пирогенность», «Испытание на гистамин» и «Испытание на депрессорные вещества»¹.

Присутствие в ЛС примесей, снижающих артериальное давление (АД), может приводить к нежелательным побочным реакциям у пациентов. Тест для определения депрессорных веществ в ЛС впервые был введен в ведущие фармакопеи мира с началом производства антибиотиков. Тест-объектом в испытаниях являются кошки как наиболее чувствительные к гистамину и другим депрессорным веществам животные.

В 1961 году для оценки безопасности антибиотиков в Государственную фармакопею СССР IX изд. была включена общая статья «Испытание антибиотиков на содержание веществ гистаминоподобного действия»². В 1963 году в частные статьи Британской фармакопеи³ для окситетрациклина гидрохлорида, тетрациклина гидрохлорида, стрептомицина сульфата и гепарина натриевой соли введен показатель «Испытание на гистаминоподобные примеси». В 1971 году, согласно отраслевому стандарту ОСТ-42-1-71, этот показатель включен в разделы соответствующих фармакопейных статей на субстанции антибиотиков и препараты животного происхождения, а также на лекарственные формы для инъекций, произведенные из этих субстанций⁴.

В 1987 году во включенную в Государственную фармакопею СССР XI изд. ОФС «Испытание на содержание веществ гистаминоподобного действия»⁵ было

внесено изменение, в соответствии с которым стали проводить подобные испытания не только для антибиотиков, но и для других «лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения»⁶.

В 2009 году были изданы методические рекомендации по составлению нормативной документации на субстанции ЛС⁷, в соответствии с которыми показатель «Депрессорные вещества» следует включать в проект нормативной документации на субстанции животного и микробиологического происхождения, из которых производят препараты для внутрисосудистого введения.

В ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII изд. окончательно сформулированы необходимые условия для включения теста на депрессорные вещества в частные фармакопейные статьи: «Испытанию на гистамин и депрессорные вещества подлежат субстанции, которые используются для приготовления лекарственных препаратов, предназначенных только для внутрисосудистого введения, и если в их составе могут быть изначально или приобретаются в процессе производства примеси, обладающие депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения)»⁸.

При нарушении технологического процесса, в основном условий хранения или сроков обработки органов на начальных этапах получения сырья животного происхождения для производства ЛС, возможно загрязнение продукции вазоактивными веществами, например гистамином⁹.

В процессе производства ЛС путем микробиологического синтеза в питательную среду, богатую белками и пептидами, возможно попадание бактерий *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Escherichia coli*, которые декарбоксилируют L-гистидин, превращая его в гистамин, являющийся нежелательной примесью¹⁰.

Гистамин как важнейший медиатор [1, 2] участвует в различных физиологических и патологических процессах организма¹¹. Действие гистамина

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

² ОФС «Испытание антибиотиков на содержание веществ гистаминоподобного действия». Государственная фармакопея СССР IX изд. М.: Медгиз; 1961.

³ British Pharmacopoeia. London: Pharmaceutical Press; 1963.

⁴ ОСТ 42-1-71 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на лекарственные средства и лекарственное сырье». М.; 1971.

⁵ ОФС «Испытание на содержание веществ гистаминоподобного действия». Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. XI изд., доп. М.: Медицина; 1987.

⁶ ОФС «Инъекционные лекарственные формы». Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. XI изд. М.: Медицина; 1988.

⁷ Правила составления, изложения и оформления стандартов качества на фармацевтические субстанции. М.; ФГУ НЦЭСМП; 2009.

⁸ ОФС.1.4.1.7 «Лекарственные формы для парентерального применения». Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Ч. 2. М.; 2007.

⁹ Органолептические препараты. https://big_medicine.academic.ru/6369/ОРГАНОПРЕПАРАТЫ

¹⁰ [https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/histamine/ru/;](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/histamine/ru/)

Яруллина ДР, Фахруллин РФ. Бактерии рода *Lactobacillus*: общая характеристика и методы работы с ними. Учебно-методическое пособие. Казань: Казанский университет; 2014. https://kpfu.ru/portal/ias_utils.file_download?p_table_id=4&p_file=F1699665265/Metodichka_Yarullina.pdf

¹¹ Захарова НГ, Вершинина ВИ, Ильинская ОН. Краткий курс по микробиологии, вирусологии и иммунологии. Казань; 2015. https://kpfu.ru/portal/docs/F1983116484/krat_kurs.compressed2.pdf

в организме осуществляется через разные подтипы Н-рецепторов, различающихся по строению, локализации и физиологическим функциям¹². Воздействуя на рецепторы Н₁, расположенные в гладкой мускулатуре артерий и вен, гистамин вызывает расширение сосудов и увеличение их проницаемости, что приводит к снижению АД и отеку¹³.

Другими возможными примесями, которые могут присутствовать в ЛС и способны вызывать депрессорные реакции, являются кинины, в частности брадикинин¹⁴. Он воздействует на кровеносные сосуды, высвобождая простаглицлин и оксид азота. Брадикинин является пептидом, состоящим из 9 аминокислот и образующимся из калликреиногена под действием калликреина плазмы при воспалении или повреждении тканей¹⁵ [3]. Калликреиноген содержится в легких крупного рогатого скота, которые используют как сырье для получения органолепратов¹⁶.

Простаглицлины являются вазоактивными производными ненасыщенных жирных кислот, синтезируются во всех органах и тканях в ответ на различные воздействия окружающей среды и способны оказывать гипотензивное действие на организм. Основную роль в снижении АД выполняет простаглицлин, который синтезируется в эндотелии и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. Находясь в крови, он оказывает вазодилатирующий эффект¹⁷.

В последние годы развернулась дискуссия о целесообразности проведения испытаний на животных. Тем не менее тест, определяющий присутствие нежелательных депрессорных примесей в ЛС, по-прежнему остается востребованным [4]. В ряде стран постсоветского пространства он введен в национальные фармакопеи¹⁸, практически полностью повторяя методику Европейской фармакопеи¹⁹. Учитывая, что гармонизация отечественных и зарубежных требований к оценке качества ЛС будет способствовать их оптимизации, в ОФС.1.2.4.0008.18 «Испытание на депрессорные вещества» (ГФ РФ XIV) в качестве второго варианта добавлена методика, описанная в Европейской фармакопее. Кроме того, в связи с подготовкой аналогичного проекта монографии для фармакопеи Евразийского экономического союза целесообразно для теста «Испытание на депрессорные вещества» включить оба варианта метода. Вариант

1 был описан еще в предыдущем издании Государственной фармакопеи Российской Федерации (ОФС.1.2.4.0008.15). Вариант 2 представляет собой адаптированное изложение методики, приведенной в Европейской фармакопее.

Для правильного выбора варианта проведения испытания ЛС на наличие депрессорных веществ необходимо сравнение методических особенностей каждого из них.

Цель работы — сравнительный анализ двух вариантов метода определения депрессорных веществ в ЛС в условиях *in vivo* на кошках и подготовка рекомендаций по применению каждого из этих вариантов.

Оба варианта являются модификацией метода с полуколичественной оценкой, в основе которого лежит сравнение реакций сердечно-сосудистой системы (ССС) животного на введение испытуемого препарата и раствора сравнения.

Подготовка животных к проведению испытания, включая введение наркоза, препарирование сосудов, и регистрация АД в обоих вариантах метода проводятся одинаково. В качестве раствора сравнения используют раствор гистамина дигидрохлорида (ч. или ч.д.а.) в пересчете на гистамин-основание.

В то же время существенных различий значительно больше. Они заключаются в схеме проведения испытания, в подходе к проверке чувствительности животного к гистамину, во вводимых объемах и дозах гистамина, объемах испытуемого препарата и, соответственно, оценке полученных результатов.

Для определения чувствительности животного к гистамину в Варианте 1 используют две концентрации раствора гистамина: 0,5 и 1,0 мкг/мл в объеме 0,2 мл/кг, тогда как в Варианте 2 только одну концентрацию — 0,1 мкг/мл в объеме 1,0 и 1,5 мл/кг.

Основным критерием оценки чувствительности животных к гистамину по Варианту 1 является реакция ССС, сопровождающаяся снижением АД, на введение раствора гистамина с концентрацией 1,0 мкг/мл в объеме 0,2 мл/кг массы тела (тест-доза 0,2 мкг/0,2 мл/кг). В этой дозе минимальная величина снижения АД должна быть не менее 20 мм рт. ст. Существенным дополнением к оценке

¹² Шмагель КВ, Черешнев ВА. Гистамин и гистаминовые рецепторы. <https://newvrach.ru/gistamin-i-gistaminovye-receptory.html>

¹³ Гормон гистамин. Гистамин — роль в организме, аллергия, наличие в продуктах. <https://bleat.ru/gormon-gistamin-gistamin-rol-v-organizme-allergiya-nalichie-v/>

¹⁴ Депрессорные механизмы регуляции АД. <https://megalektsii.ru/s23043t11.html>

Жолондз МЯ. Новый взгляд на гипертонию: причины и лечение. СПб.; Питер: 2010.

¹⁵ Кассиль ГН. Наука о боли. М.: Наука; 1975.

¹⁶ Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. https://ozlib.com/827373/himiya/podgotovka_sуга

¹⁷ Жолондз МЯ. Новый взгляд на гипертонию: причины и лечение СПб: Питер; 2010.

¹⁸ Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск; 2007.

Государственная фармакопея Республики Казахстан. Алматы; 2008.

Государственная фармакопея Украины. Киев; 2004.

¹⁹ Monograph 2.6.11. Depressor substances. European Pharmacopoeia, 9th ed. V. 1. Strasbourg: EDQM; 2016.

чувствительности и стабильности снижения АД на гистамин по Варианту 1 является введение в начале испытания два раза подряд через минуту в одном и том же объеме раствора гистамина в концентрации 0,5 мкг/мл (тест-доза 0,1 мкг/0,2 мл/кг).

Не менее важным подтверждением правильности выполнения испытания является наличие дозозависимости полученного снижения АД животного в ответ на введение растворов гистамина в концентрации 0,5 и 1,0 мкг/мл. Только при выполнении вышеперечисленных условий возможно дальнейшее проведение испытания по Варианту 1.

Для подтверждения чувствительности и стабильности реакции АД животного на гистамин при выполнении испытания по Варианту 2 необходимо выполнение следующих условий:

1) повторные введения (не менее двух раз) раствора гистамина в объеме 1 мл/кг должны сопровождаться близкими сопоставимыми снижениями АД, а при введении гистамина в объеме 1,5 мл/кг снижение АД должно быть более выражено (двухразовое введение гистамина в вышеуказанных дозах повторяют дважды, чередуя с повторным введением испытуемого препарата);

2) ни одна из испытуемых доз раствора гистамина, введенного в объеме 1 мл/кг, не должна вызывать более выраженную реакцию, чем при введении раствора в объеме 1,5 мл/кг. В противном случае животное исключают из опыта.

Число введений испытуемого ЛС и способ оценки результатов в схемах проведения испытаний по двум вариантам методики также различаются. По Варианту 1 препарат вводят однократно, а по Варианту 2 — дважды в каждом цикле.

По Варианту 2 оценку результата проводят при сопоставлении средних значений величин АД, полученных из всех введений испытуемого препарата и средних значений снижения АД на введение раствора гистамина в дозе 1 мл/кг. Средняя величина снижения АД на препарат не должна превышать среднее значение снижения АД на раствор гистамина.

В то же время при испытании ЛС по Варианту 1 для заключения о пригодности препарата достаточно одного условия: снижение АД животного в ответ на введение испытуемого препарата не должно быть больше, чем на введение раствора гистамина с концентрацией 0,5 мкг/мл.

Еще одним существенным отличием двух вариантов методики является скорость введения препарата и раствора сравнения. В Варианте 1 указана конкретная величина, равная 0,1 мл/с, в то время как в Варианте 2 скорость введения не регламентирована.

Следует также указать на большие различия в рекомендуемых объемах при испытании одной се-

рии ЛС двумя вариантами методики. Например, согласно Варианту 1 кошка массой 3 кг получит около 2,4 мл раствора сравнения, а по Варианту 2 то же животное получит примерно 30 мл того же раствора, что составляет около 14% от общего объема крови.

Объем вводимых растворов испытуемого препарата также будет значительно больше по схеме Варианта 2. Не исключено, что при испытании одного и того же препарата в разных условиях есть вероятность получить не совсем одинаковую реакцию ССС в результате гиповолемии. Следует подчеркнуть, что и в медицинской литературе гиповолемии уделяется большое внимание, в особенности последствиям избыточного введения инфузионных растворов и даже физиологического раствора во время операции [5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено сравнение двух вариантов метода определения депрессорных веществ в ЛС, выполняемого на кошках. Рассмотрены разные подходы к оценке качества испытуемых ЛС по данному показателю. В каждом из вариантов метода выделены основные факторы, влияющие на качество проведения испытания и достоверность получаемых результатов. В Варианте 1 главными стабилизирующими факторами являются постоянная скорость введения растворов и воспроизводимая на протяжении эксперимента дозозависимая реакция животного на введение больших и малых доз раствора сравнения. В Варианте 2 основным фактором, позволяющим определять правильность проведения испытания, является циклическая схема введения испытуемого препарата и раствора сравнения. Схема введения испытуемого препарата, чередуемая многократным введением малых и больших доз раствора сравнения, позволяет определить, насколько адекватно реагирует животное на введенные растворы, и дать оценку качеству препарата. Несмотря на разные подходы к проведению испытаний, вышеперечисленные факторы дают возможность в каждом варианте получать результаты с высокой степенью достоверности. Включение Варианта 2 в ОФС.1.2.4.0008.18, а в дальнейшем включение аналогичной общей статьи в Фармакопею ЕАЭС и в Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. позволит подбирать наиболее подходящую методику для определения депрессорных примесей в испытуемом ЛС. Если, например, в нормативном документе на ЛС указано, что испытуемые растворы вводят животному в небольших объемах (в основном в пределах 0,2–0,5 мл/кг), то для тестирования ЛС наиболее подходящим будет Вариант 1, а для препаратов с указанными большими объемами введения — Вариант 2. Так, согласно требованиям нормативных документов

на высоко- и низкомолекулярные гепарины, их растворы вводят в объеме 1 мл/кг массы животного, следовательно, в данном случае более приемлемым будет Вариант 2. Кроме того, наличие в ОФС «Испытание на депрессорные вещества» двух методик даст возможность в случае необходимости проводить испытание с привлечением обоих вариантов, тем самым повышая уровень качества лекарственных средств.

Вклад авторов. *Т. А. Батуашвили* — сбор и анализ источников литературы по вопросам возможного появления нежелательных примесей, обладающих депрессорным действием, в лекарственных средствах природного происхождения, систематизация таких примесей по их природе, свойствам и строению; *Л. В. Симутенко* — сравнительный анализ двух вариантов метода определения депрессорных веществ в лекарственных средствах *in vivo* на кошках и разработка рекомендаций по применению данных вариантов метода; *Н. П. Неугодова* — идея, консультация, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *П. В. Шадрин* — участие в сборе и анализе данных, в написании, редактировании и оформлении текста.

Authors' contributions. *Tamara A. Batuashvili*—compilation and analysis of literature data on potential presence of undesi-

table depressor substances in medicinal products of natural origin, systematisation of these impurities by their nature, properties and structure; *Ludmila V. Simutenko*—comparative analysis of the two variants of the *in vivo* test method that uses cats for determination of depressor substances in medicinal products and development of recommendations for the use of these test variants; *Natalia P. Neugodova*—elaboration of the study idea, providing consultation to other authors, approval of the final version of the paper for publication; *Pavel V. Shadrin*—participation in the compilation and analysis of data, writing, editing and formatting the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарасова ИВ. Медиаторы аллергических реакций. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2010;(4):27–32. [Tarasova IV. Mediators of allergic reactions. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2010;(4):27–32 (In Russ.)]
2. Емельянов АВ. Клиническое применение H1-антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*. 2016;(4):74–81. [Emelyanov AV. Clinical use of H1-antihistamines. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(4):74–81 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-74-81>
3. Яровая ГА, Нешкова АЕ. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):275–91. [Yarovaya GA, Neshkova EA. Kallikrein-Kinin System. Long history and present. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry*. 2015;41(3):275–91 (In Russ.)] <https://doi.org/10.7868/S0132342315030112>
4. Меркулова ЮВ, Чайка ЛА, Белякова ЕС. Актуальность контроля качества лекарственных средств по показателю «Депрессорные вещества». Обобщающий анализ результатов испытания. *Фармаком*. 2016;(4):44–8. [Merkulova YuV, Chayka LA, Belyakova ES. Relevance of quality control of drugs in terms of "Depressor substances". Generalizing analysis of tests. *Farmakom = Farmacom*. 2016;(4):44–8 (In Russ.)]
5. Александрович ЮС, Воронцова НЮ, Гребенников ВА, Диордиев АВ, Жирнова ЮВ, Кочкин ВС и др. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(2):68–84. [Aleksandrovich YuS, Vorontsova NYu, Grebennikov VA, Diordiev AV, Zhirkova YuV, Kochkin VS, et al. Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(2):68–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84>
6. Йовенко ИА, Царев АВ, Кузьмова ЕА, Мынка ВЮ, Селезнева УВ. Клиническая физиология и клиническая фармакология современной инфузионной терапии циркуляторного шока (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний*. 2018;(5):52–65. [Yovenko IA, Tsarev AV, Kuz'mova EA, Mynka VYu, Selezneva UV. Clinical physiology and clinical pharmacology of modern fluid therapy of circulatory shock (literature review). *Meditina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2018;(5):52–65 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Батуашвили Тамара Ариеловна, канд. биол. наук. *Tamara A. Batuashvili*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2656-8131>
Симутенко Людмила Васильевна, канд. биол. наук. *Ludmila V. Simutenko*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2373-8756>
Неугодова Наталья Петровна, канд. биол. наук. *Natalia P. Neugodova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>
Шадрин Павел Валерьевич. *Pavel V. Shadrin*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7143-8227>

Статья поступила 14.02.2020
После доработки 19.05.2020
Принята к печати 28.05.2020

Article was received 14 February 2020
Revised 19 May 2020
Accepted for publication 28 May 2020