



О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна

Цистатин С сыворотки крови як маркер гломерулярного ураження нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит зі збереженою функцією нирок

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, збережена функція нирок, гломерулярне ураження, цистатин С.

Удосконалення діагностики ураження гломерулярного апарату при хронічному гломерулонефриті (ХГН) залишається вкрай актуальною проблемою. З метою аналізу показників гломерулярного ураження нирок у хворих на ХГН з артеріальною гіпертензією (АГ) та без за даними прижиттєвого морфологічного дослідження нирок і взаємозв'язку між цистатином С (CysC) сироватки крові та гістологічними показниками обстежили 81 хворого на ХГН зі збереженою функцією нирок. Встановили, що хворі на ХГН з АГ мають виразніші гістологічні зміни гломерулярного апарату, ніж пацієнти з ХГН без АГ. Показали, що cysC сироватки крові є маркером гломерулярного ураження нирок у хворих на ХГН.

Цистатин С сыворотки крови в качестве маркера гломерулярного поражения почек у больных хроническим гломерулонефритом с сохранённой функцией почек

О. В. Крайдашенко, М. А. Долінная

Усовершенствование диагностики поражения гломерулярного аппарата при хроническом гломерулонефрите (ХГН) остаётся актуальной проблемой. С целью анализа показателей гломерулярного поражения почек у больных ХГН с артериальной гипертензией (АГ) и без по данным прижизненного морфологического исследования почек и взаимосвязи между цистатином С (CysC) сыворотки крови и гистологическими показателями обследован 81 больной ХГН с сохранённой функцией почек. Установлено, что у пациентов с ХГН и АГ более выражены изменения гломерулярного аппарата, чем у пациентов с ХГН без АГ. Продемонстрировано, что cysC сыворотки крови является маркером гломерулярного поражения почек у больных с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, сохранённая функция почек, гломерулярное поражение, цистатин С.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 29–33

Serum cystatin C as a marker of glomerular kidney damage in patients with chronic glomerulonephritis with saved renal function

О. V. Kraydashenko, M. A. Dolinina

Improving of glomerular damage diagnostics in chronic glomerulonephritis (CGN) is an actual theme.

Aim. To analyze indicators of glomerular kidney damage in CGN patients.

Methods and results. We examined 81 patients with CGN and saved renal function to analyze indicators of glomerular kidney damage according to vivo morphological kidney study in CGN patients with and without arterial hypertension (AH) and relationship between serum cystatin C (CysC) and histological parameters.

Conclusion. Patients with hypertension had more expressed indicators of glomerular damage than patients without hypertension. We demonstrated that serum cysC is a marker of glomerular kidney damage in patients with CGN.

Key words: Glomerulonephritis, Glomerular, Cystatin C.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 29–33

Хронічний гломерулонефрит (ХГН) – серйозна проблема сучасної медицини у зв'язку з тяжкістю перебігу хвороби та поширеністю в Україні [1]. Соціальне значення проблеми ХГН не стільки в поширеності, скільки в захворюваності осіб молодого віку, ранній інвалідизації та смертності хворих.

Прижиттєва нефробиопсія залишається одним з основних діагностичних методів у сучасній нефрології. Гістологічне дослідження нирок дає можливість не тільки визначати характер патологічних змін, але й прогнозувати ефективність виконаної терапії, ризик несприятливого результату, темпи втрати ниркової функції. Недоліками цього дослідження є інвазивність і виконання тільки у спеціалізованих нефрологічних відділеннях згідно з чіткими показаннями.

Дотепер у практиці наявний певний спектр маркерів ураження нирок: креатинін крові, визначення швидкості клу-

бочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурія, які показують функцію нирок і мають прогностичну цінність. Відомо, що зміст креатиніну не може адекватно відображати незначні коливання ШКФ, а також піддається впливу різних позаренальних факторів: характер харчування, маса тіла, гендерні, вікові й етнічні відмінності. Альбумінурія належить до так званих скринінгових маркерів, основним недоліком яких є нездатність показувати динаміку змін, які досліджуються в лонгітюді, та відносно низька специфічність. Загальним недоліком формул розрахунку ШКФ є їхня неточність при нормальних або незначно знижених значеннях ШКФ.

Саме тому зріс інтерес до біологічних маркерів, що дають змогу оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [2].

За відомостями фахової літератури, цистатин С (CysC)



певною мірою забезпечує можливість визначення гломерулярного ураження нирок [3] і демонструє перевагу щодо оцінювання ШКФ, особливо при нормальній і незначно зниженій ШКФ [4], що дає підстави для його використання як діагностичного індикатора ураження клубочкового апарату при ХГН. Відсутність літературних даних із цього питання робить це припущення вкрай перспективним.

Мета роботи

Проаналізувати морфологічну картину нирок у хворих на ХГН з АГ і без, вивчити взаємозв'язок між CysC сироватки крові з гістологічними показниками гломерулярного ураження нирок у хворих на ХГН зі збереженою функцією нирок.

Пацієнти і методи дослідження

На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежили 81 хворого на ХГН. Діагноз «хронічний гломерулонефрит» верифікований на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН).

Пацієнтів поділили на 2 клінічні групи. До I групи увійшло 49 хворих на ХГН з АГ (чоловіки становили 69%, жінки – 31%), середній вік – 36,3±11,3 року, тривалість захворювання – 87,1±85,8 місяця та АГ – 26 (12:72) місяців. Нефротичний синдром із рівнем протеїнурії (ПУ) вище ніж 3 г/л спостерігали у 8% пацієнтів. Сечовий синдром у вигляді низької ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурії виявлений у 86% осіб, ПУ вище ніж 1 г/л – у 6%. Середній рівень добової ПУ становив 0,5 (0,1:1,2) г/доб. II клінічна група – 32 хворих на ХГН без АГ. Чоловіки становили 62,5%, жінки – 37,5%, середній вік – 28,7±10,5 року, тривалість захворювання – 48 (24:72) місяців. Сечовий синдром проявлявся низькою ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурією. Середній рівень добової ПУ – 0,07(0:0,3) г/доб. У 66% пацієнтів лабораторна картина трактувалась як ремісія. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, яких обстежили для уточнення нормативів рівнів маркерів.

Результати основних клініко-лабораторних параметрів пацієнтів груп, що досліджувалися, наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Основні клініко-лабораторні параметри хворих на ХГН

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	p
	1	2	
Гемоглобін, г/л	134,5±16,8	138,5±19,3	p>0,05
Альбумін крові, г/л	39,8±7,2	44,1±5,9	p>0,05
Холестерин крові, ммоль/л	5,9±2,1	4,9±1,3	p>0,05
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9±26,4	97,2±35,3	p>0,05
Мочевина крові, ммоль/л	6,0±2,0	5,9±3,3	p>0,05
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 м ²	80,0±27,0	87,5±21,9	p ₁₋₂ <0,001

Клінічні групи в порівнянні між собою за вихідними характеристиками мають нормальний розподіл і відповідають вимогам репрезентативної вибірки.

Для аналізу ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН використовували дані ПМДН. Патогісто-

логічне дослідження біоптату нирки здійснили в лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики УНМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Для оцінювання ступеня ураження гломерулярного апарату використовували показники: проліферація мезангіальних клітин (МК) (утягнення в патологічний процес менше ніж 50% клубочків позначали як вогнищеву, 50% клубочків і більше – як дифузну; її ступінь визначали як слабкий, помірний і виражений), розширення мезангіального матриксу (ММ) (утягнення в патологічний процес менше ніж 50% клубочків позначали як вогнищеву, 50% клубочків і більше – як дифузну), гломерулосклероз, наявність фіброзних півмісяців, потовщення периферійних капілярних петель та/або їхнє зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена [5].

Рівень CysC сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів BioVendor (Чехія) на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Сироватку негайно відокремлювали методом центрифугування та заморожували при температурі -70°C до моменту проведення методики.

Оцінювали точність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем cysC сироватки крові в порівнянні з ПМДН за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких належать: діагностична чутливість, діагностична специфічність і діагностична ефективність. Операційні характеристики тесту визначаються за умов:

- у групах хворих здійснювалась діагностика двома методами, один із них є стандартом (його результати вважаються найточнішими), а інший метод – той, що перевіряється на точність;
- обидва методи діагностики використовуються незалежно, тобто результати одного є відомими при виконанні другого методу;
- кожен із методів дає позитивні або негативні результати.

Діагностична чутливість (ДЧ, Se) показує частку осіб із позитивним результатом тесту серед пацієнтів із діагнозом, який досліджували. Показник розраховували за формулою:

$$Se = (TP/TP + FN) * 100\%, \quad (1.1)$$

де TP – кількість істинно-позитивних результатів, FN – кількість хибно-негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС, Sp) показує частку осіб із негативним результатом тесту серед осіб, які не мають досліджуваного діагнозу. Показник розраховується за формулою:

$$Sp = (TN/TN + FP) * 100\%, \quad (1.2)$$

де TN – кількість істинно-негативних результатів, FP – кількість хибно-позитивних результатів.

Діагностична ефективність (ДЕ) визначалася як середнє арифметичне діагностичної чутливості та діагностичної специфічності за формулою:

$$DE = (ДЧ + ДС)/2. \quad (1.3)$$



Результати статистично опрацьовані. Використовували параметричні (t-тест для вибірок із незв'язаними варіантами) та непараметричні (метод Манна-Уїтні) методи, застосовували тест хі-квадрат (χ^2) Пірсона, кореляційний аналіз.

Якщо обидві змінні, між якими вивчається зв'язок, представлені в порядковій шкалі, або одна з них – в порядковій, а інша – в метричній, то застосовується ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Його використання вимагає попереднього ранжування обох змінних. Практичний розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена включає такі етапи: кожна з ознак отримує порядковий номер (ранг) за зростанням (або зменшенням). Наприклад, від найкращого – це одиниця, до найгіршого, якщо є десять досліджень, то найгірше – 10. Якщо ж представлені однакові оцінки показника, наприклад, у п'яти хворих є гломерулосклероз, а у п'яти його немає, то оцінки будуть такі $(1+2+3+4+5) : 5 = 3$ – це для тих, у кого немає гломерулосклерозу, $(6+7+8+9+10) : 5 = 8$ – для тих, у кого він є. Потім розраховується квадрат різниць рангів і коефіцієнт Спірмена за формулою:

$$r = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2-1)}, \quad (1.4)$$

де $\sum d^2$ – сума квадратів різниць рангів, а n – число парних спостережень.

Різниця вважалася вірогідною при досягнутому рівні значущості $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) \pm стандартне відхилення (SD) або медіани (25:75 перцентиль). Цифрові дані, що одержані під час досліджень, опрацьовували на персональному комп'ютері за допомогою прикладних програм Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 і стандартної версії SPSS 16.0 (США).

Результати та їх обговорення

Під час морфологічного дослідження у 88% випадків діагностували мезангіопроліферативний гломерулонефрит, у 7% – мембранозний, 5% – мембранопрولیферативний.

Гістологічна картина групи хворих на ХГН з АГ характеризувалася наявністю дифузної проліферації МК (53%) (виражений ступінь траплявся у 51% випадків), дифузним розширенням ММ (76%), гломерулосклерозу (55%), фіброзних півмісяців (22%), потовщення периферійних капілярних петель та/або їхнє зрощення з капсулою Боумена (49%), потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної

мембрани (94%), екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена (73%).

Дані мікроскопії пацієнтів, які хворі на ХГН без АГ, відрізнялися від попередньої групи та мали такі особливості: 69% становила вогнищева проліферація МК (у більшості випадків траплявся помірний ступінь проліферації (72%)), розширення ММ характеризувалося теж як вогнищеве у 56% хворих, наявність гломерулосклерозу підтверджена тільки у 6% біоптатів, потовщення периферійних капілярних петель та/або їхнє зрощення з капсулою Боумена – у 28%, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани – у 62%, екстракапілярний компонент у просвіті капсули Боумена траплявся в 19% хворих, фіброзні півмісяці – відсутні.

Статистичний аналіз результатів морфологічного дослідження за двома групами показав наявність вірогідних відмінностей, тобто у групі хворих на ХГН з АГ показники гломерулярних змін були виразніші, ніж у групі хворих на ХГН без АГ (табл. 1.2).

Дифузна клітинна проліферація у 3,3 раза частіше виявляється у хворих на ХГН з АГ, ніж у хворих на ХГН без АГ ($p < 0,05$). Водночас вогнищева проліферація МК більш характерна для пацієнтів із ХГН без АГ і спостерігається у 1,97 раза частіше у цій групі ($p < 0,05$). Відсутність проліферації МК відзначили у 12% хворих на ХГН з АГ та у 16% хворих іншої групи. За допомогою критерію Пірсона встановили, що для хворих на ХГН з АГ характерна виразніша проліферація МК ($p < 0,05$). Дифузне розширення ММ у 2,2 раза частіше спостерігається у групі хворих на ХГН з АГ, а вогнищеве – в 3,5 раза частіше виявляється у групі порівняння ($p < 0,05$). Статистично вірогідно екстракапілярний компонент у просвіті капсули Боумена у 3,8 раза частіше зустрічали у хворих на ХГН з АГ, ніж у пацієнтів, які хворі на ХГН без АГ.

Отже, при аналізі даних встановили, що хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками гломерулярного ураження, ніж пацієнти з ХГН без АГ.

Дослідили рівні *cysC* сироватки крові у хворих на ХГН і групи контролю. Результати наведені в таблиці 1.3.

Значення *cysC* сироватки крові у хворих на ХГН вище в порівнянні з групою контролю. Так, у пацієнтів, які хворі на ХГН з АГ, рівень *cysC* крові на 89% вищий, ніж у групі контролю, у хворих на ХГН без АГ – на 11%.

Таблиця 1.2

Показники гломерулярного ураження нирок за даними прижиттєвого морфологічного дослідження у хворих на ХГН

Показники	Результати статистичного аналізу	Інтерпретація результатів
Проліферація мезангіальних клітин	$\chi^2 = 12,9, p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніша
Розширення мезангіального матриксу	$\chi^2 = 16,5, p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніше
Гломерулосклероз	$\chi^2 = 20,3, p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніший
Наявність фіброзних півмісяців	$\chi^2 = 8,3, p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніша
Потовщення периферійних капілярних петель та/або їхнє зрощення з капсулою Боумена	$\chi^2 = 4,5, p < 0,05$	Статистично значущих відмінностей не встановлено
Потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани	$\chi^2 = 12,9, p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніше
Наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена	$\chi^2 = 23,2, p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніша



Таблиця 1.3

Середні рівні цистатину С сироватки крові у групах хворих на ХГН і контролю

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
	1	2	3
Цистатин С сироватки крові, нг/мл	2001,0±619,7	1174,9±390,9	1058,1±412,5

Ми розглядали суsС сироватки крові як маркер клубочкового пошкодження, тому виконали ранговий кореляційний аналіз Спірмена між суsС крові та показниками ураження гломерулярного апарату нирок у хворих на ХГН. Результати наведені в таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

Результати кореляційного аналізу між цистатином С сироватки крові та показниками ураження гломерулярного апарату нирок у хворих на ХГН

Показник ураження гломерулярного апарату нирок	Цистатин С сироватки крові
Розширення мезангіального матриксу	0,1343
Потовщення периферійних капілярних петель та/або їхнє зрощення з капсулою Боумена	0,2056
Потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани	0,2983
Проліферація МК	0,3194
Наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена	0,3682
Наявність фіброзних півмісяців	0,4291
Гломерулосклероз	0,8447

Встановили, що між суsС крові та потовщенням та/або розщепленням гломерулярної базальної мембрани ($r=0,298$, $p<0,05$), потовщенням периферійних капілярних петель та/або їхнім зрощенням із капсулою Боумена ($r=0,206$, $p<0,05$) є пряма слабка залежність. Прямий зв'язок середньої сили виявлений між маркером і проліферацією МК ($r=0,319$, $p<0,05$), наявністю екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена ($r=0,368$, $p<0,05$) і фіброзних півмісяців ($r=0,429$, $p<0,05$). Статистично підтверджено, що сильний прямий зв'язок існує між суsС крові та гломерулосклерозом ($r=0,845$, $p<0,05$).

Ми оцінювали точність діагностики гломерулосклерозу за рівнем біомаркера суsС сироватки крові за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту. Діагностику гломерулосклерозу здійснювали двома методами: перший – ПМДН, вважається стандартом діагностики, другий – визначення маркера суsС у сироватці крові. Результати наведені в таблиці 1.5.

Таблиця 1.5

Діагностика гломерулосклерозу методом ПМДН і визначення маркера цистатину С у сироватці крові

Метод	Метод – біопсія нирки		
	Діагноз	Гломерулосклероз	Відсутність гломерулосклерозу
Біомаркер цистатин С	Гломерулосклероз	27	0
	Відсутність гломерулосклерозу	2	52

ДЧ методу визначення наявності гломерулосклерозу за маркером суsС сироватки крові становила 93,1%, ДС – 100%, діагностична ефективність – 96,55%.

Аналіз операційних характеристик методу діагностики гломерулосклерозу за допомогою маркера суsС сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики є високо чутливим і специфічним, з ефективністю 96,55%.

Крім того, за допомогою кореляційного аналізу виявили прямий зв'язок середньої сили між рівнем суsС сироватки крові та рівнем ПУ ($r=0,36$, $p<0,05$), що також підтверджує діагностичну цінність маркера суsС сироватки крові.

Висновки

1. Хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками гломерулярного ураження, ніж пацієнти з ХГН без АГ.

2. На підставі здійсненого рангового кореляційного аналізу Спірмена доведена наявність зв'язку різної сили між суsС сироватки крові та показниками ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН, найсильніший прямий зв'язок виявили між суsС крові та гломерулосклерозом ($r=0,845$, $p<0,05$).

3. За допомогою операційних характеристик тесту продемонстровано: діагностика гломерулосклерозу за рівнем суsС сироватки крові є високо чутливим і специфічним методом, що має ефективність 96,55%.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення діагностики ураження клубочкового апарату при ХГН залишається вкрай актуальною проблемою внутрішніх хвороб. Сучасні стратегії нефропротекції у пацієнтів із ХГН можуть бути переосмислені шляхом спрямування на рівні біологічних маркерів, які вказують на ступінь гломерулярного ураження. Тому виявлення нових мішеней нефропротекції відкриває перспективні обрії у діагностиці та лікуванні хворих на ХГН. Застосування маркера (суsС) дасть можливість виявити хворих із нефропатією на ранніх стадіях, визначити прогноз захворювання та стратегію лікування.

Список літератури

1. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк та ін. // Український журнал нефрології і діалізу. – 2011. – №4(32). – С. 3–11.
2. Biomarkers in chronic kidney disease: a review / R.G. Fasset, K.S. Venuthurupalli, C.G. Glenda et al. // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80. – P. 806–821.
3. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина и др. // Нефрология. – 2013. – Т. 17. – №1. – С. 60–69.
4. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / R. Hojs, S. Bevc, R. Ekart et al. // Clin. Nephrol. – 2008. – Vol. 70(1). – P. 7–10.



5. Coppo R. The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy / R. Coppo, D. Cattaran // *Sec. Biol. Med. Sci.* – 2010. – MASA, XXXI. – №1. – P. 241–248.
- References**
1. Kolesnyk, M. O., Saidakova, N. O., Kozliuk, N. I., Vladziivska, H. S., & Kulyzkii, M. V. (2011). Medyko-profilaktychna dopomoha khvorym nefrolohichnoho profilu v Ukraini [Medical and preventive care to patients of renal profile in Ukraine]. *Ukrainskii zhurnal nefrologii i dializu*, 4 (32), 3–11. [in Ukrainian].
 2. Fasset, R. G., Venuthurupalli, K. S., Glenda, C. G., Coombs, J. S., Cooper, M. A., & Hoy, W. E. (2011). Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.*, 80, 806–821. doi: 10.1038/ki.2011.198.
 3. Proletov, Ya. Yu., Saganova, E. S., Galkina, O. V., Zubina, I. M., Bogdanova, E. O., Sipovskii, V. G., & Smirnov, A. V. (2013). Rol' nekotorykh biomarkerov v ocenke kharaktera khronicheskogo povrezhdeniya pochek u pacientov s pervichnymi glomerulopatiyami [The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies]. *Nefrologiya*, 17(1), 60–69.
 4. Hojs, R., Bevc, S., Ekart, R., Gorenjak, M., & Puklavec, L. (2008). Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 70(1), 7–10.
 5. Coppo, R., & Cattaran, D. (2010). The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy. *Sec. Biol. Med. Sci.*, XXXI (1), 241–248.

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медичний університет.

Долинна М. О., асистент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: mdolinnaya@yandex.ru.

Сведения об авторах:

Крайдашенко О. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Долинная М. А., ассистент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: mdolinnaya@yandex.ru.

Information about authors:

Kraydashenko O. V., MD, professor, Head of Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University.

Dolynnaya M. A., assistant of Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: mdolinnaya@yandex.ru.

Поступила в редакцию 09.04.2015 г.