

Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза

З.М. Галеева^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7241-3352, e-mail: zarina26@bk.ru

Р.Г. Тухбатуллина², ORCID: 0000-0002-5316-8902, e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

А.И. Гайсина³, ORCID: 0000-0002-0006-8123, e-mail: gaisinaaida@mail.ru

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

² Институт фармации Казанского государственного медицинского университета; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Значима роль дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в злокачественном перерождении слизистой оболочки желудка, доказанная иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител к p53, PCNA, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD31, полимеразной цепной реакции для обнаружения генов CDX1, CDX2, FXR. Ключевыми канцерогенными компонентами желчи являются лизолецитин и конъюгированные желчные кислоты. В ассоциации с *Helicobacter pylori* билиарный рефлюкс повышает риск малигнизации. ДГР как один из этиологических факторов риска развития рака желудка определяет необходимость в проведении детальных диагностических исследований в клинической практике.

Ключевые слова: атрофический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, желчные кислоты, пролиферация, аденокарцинома желудка

Для цитирования: Галеева З.М., Тухбатуллина Р.Г., Гайсина А.И. Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза. *Медицинский совет*. 2019;(14):108-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-108-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Duodenogastric reflux: a look at the problem in terms of carcinogenesis

Zarina M. Galeeva^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7241-3352, e-mail: zarina26@bk.ru

Ruzaliya G. Toukhatullina², ORCID: 0000-0002-5316-8902, e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

Aida I. Gaisina³, ORCID: 0000-0002-0006-8123, e-mail: gaisinaaida@mail.ru

¹ Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

³ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The role of duodenogastric reflux (DGR) in malignant degeneration of the gastric mucosa. It was demonstrated by immunohistochemistry using monoclonal antibodies to p53, PCNA, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD31 and the polymerase chain reaction to detect CDX1, CDX2, FXR genes. The main carcinogenic components of bile are lysolecithin and conjugated bile acids. Biliary reflux increases the risk of malignant tumors in combination with *Helicobacter pylori*. DGR is one of the etiological factors for gastric cancer, so it determines the necessity for detailed diagnosis in clinical practice.

Keywords: atrophic gastritis, duodenogastric reflux, bile acids, proliferation, gastric adenocarcinoma.

For citing: Galeeva Z.M., Toukhatullina R.G., Gaisina A.I. Duodenogastric reflux: a look at the problem in terms of carcinogenesis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):108-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-108-111.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, играет важную роль в этиологии и патогенезе атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, в результате чего может развиться рак желудка кишечного типа [1]. Другим не менее значимым этиологическим фактором развития хронического гастрита является дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Ввиду того, что хроническое воспаление желудка предрасполагает к раку, в том числе и *H. pylori*-ассоциированное воспаление, возникает вопрос о взаимосвязи гастрита, вызванного ДГР (рефлюкс-гастрита), с канцерогенезом [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

Желчный, или щелочной, рефлюкс – это ретроградное поступление желчи из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше располагающиеся органы: желудок, пищевод, ротовую полость. Следовательно, рефлюкс может быть дуоденогастральным, дуоденогастроэзофагальным и дуоденогастроэзофагооральным.

Физиологический ДГР у здоровых людей занимает 34,4–45,6% времени суток, преимущественно ночью. Менее продолжителен у лиц мужского пола и старшего возраста. При увеличении частоты и продолжительности рефлюкса появляются признаки, характерные для рефлюкс-гастрита. Рефлюкс появляется в основном ввиду нарушения замыкательной способности привратника, хронического дуоденостаза и связанной с ним дуоденальной гипертензией. Такие нарушения, как правило, являются результатом оперативных вмешательств с изменением анатомической целостности, а именно: резекции желудка, гастроэнтеростомии, энтеростомии, ваготомии, холецистэктомии. Однако и функциональные нарушения в виде дискоординации моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного канала могут также стать причиной патологического рефлюкса [1].

ВЛИЯНИЕ ДГР НА ПРОЦЕССЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

На сегодняшний день активно изучаются патогенетические механизмы воздействия билиарного рефлюкса на слизистую оболочку желудка. Эпителий желудка характеризуется непрерывным клеточным обновлением. Стволовые недифференцированные клетки, способные к митозу, являются родоначальниками всей популяции клеток железистого эпителия, они делятся в определенных участках – генеративных или стартовых зонах. Далее клетки перемещаются в функциональную зону, где происходит дифференциация и приобретение структурных признаков зрелых клеток. Генеративная зона слизистой желудка представлена дном и шейкой желез. В них происходит 80–90% митозов. Иммуногистохимические исследования указали на наличие РНК, нейтральных и кислых мукополисахаридов, обладающих протективным действием от про-

теолитического действия желудочного сока на молодой эпителий. Постоянство структуры эпителия – гомеоморфоз обеспечивается только при координации фаз пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Фазы митотического цикла в них не синхронны. При любых повреждениях слизистой оболочки поражается лишь та часть клеток, фаза которых чувствительна к этому воздействию, остальные, находящиеся в другой фазе, не повреждаются и в дальнейшем обеспечивают восстановление пула.

Реакция желудка на повреждающий фактор регулируется по принципу обратной связи, а именно происходит ускорение миграции клеток и, соответственно, восстановление структуры, а также возвращение клеточного обновления в исходное состояние. Элиминация эпителиальных клеток происходит по пути апоптоза – это один из механизмов поддержания гомеоморфоза. Поэтому структурные изменения являются результатом нарушения одного из процессов регуляции клеточного обновления. Нарушения клеточного гомеостаза при билиарном рефлюксе можно рассматривать в количественном и качественном аспектах. Количественно дисрегуляторные явления характеризуются ускоренным перемещением клеток из генеративной зоны без полного созревания в зоны специализированных эпителиоцитов. Это приводит к функциональным нарушениям желудочных желез, а также к увеличению вероятности озлокачествления эпителиальных клеток [1]. В основе качественных нарушений лежит изменение программы стволовых клеток, развитие атипичного эпителия, а впоследствии – атрофии и метаплазии. Морфологические изменения при этом стереотипны: фовеолярная гиперплазия, отек и пролиферация ГМК в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Фовеолярную гиперплазию определяют как экспансию слизистых клеток. При рефлюкс-гастрите она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от гастрита типа В (хеликобактерного), для которого характерна гиперплазия как поверхностного, так и ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Клетки эпителия становятся резко уплощенными, базофильными, насыщенными РНК, почти не вырабатывают муцины, в них отмечается грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, что считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессированием пролиферации и формированием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает вероятность малигнизации [3].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ДГР

Изучению пролиферативной активности клеток слизистой оболочки желудка и выявлению кишечной метаплазии при ДГР посвящено множество работ отечественных и зарубежных ученых. Во многих исследованиях используется иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител к ядерному антигену p53 для оценки геномной нестабильности, к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), к антигенам CD10,

MUC2, являющимся маркерами кишечной метаплазии, к муцину MUC5AC и MUC6 – маркерам аденокарциномы желудка, к гликопротеину CD31 (PCAM-1) – эндотелиальному маркеру [4]. Также применяется метод ПЦР, позволяющий изучать молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития кишечной метаплазии. Так, гены CDX1, CDX2 – гомеозисные гены, являющиеся регуляторами эмбрионального развития и гемопоза у позвоночных, – закладывают кишечный фенотип и экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника. Они были обнаружены при кишечной метаплазии желудка и раке желудка кишечного типа [2, 5, 6].

Имеются данные о том, что ядерный фарнезоидный X-рецептор (FXR) экспрессируется в гепатоцитах и энтероцитах кишечника, является основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта желчных кислот, а именно угнетает синтез ЖК гепатоцитами и индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение ЖК из гепатоцитов и энтероцитов. Наличие гена FXR в эпителии слизистой оболочки желудка изучено недостаточно, однако имеются экспериментальные доказательства его присутствия и экспрессии в эпителиальных клетках желудка крысы (RGM-cells) и подтверждено влияние ЖК на кишечную метаплазию желудка и канцерогенное действие через данный рецептор. Существует множество вопросов о наличии FXR в эпителии желудка человека, о влиянии на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, роли рецептора при продолжительном воздействии желчных кислот на слизистую желудка, о возможностях таргетной терапии [4, 5].


Среди компонентов рефлюксата наиболее хорошо известен механизм повреждающего действия желчных кислот. Они обладают свойствами детергента, солюбилизируют липиды мембран поверхностного эпителия, снижая гидрофобный барьер желудка. Однако такой эффект зависит от кислотности желудочного содержимого: при низких значениях pH повреждающим эффектом обладают тауриновые конъюгаты, другие же преципитируют. Напротив, при высоком значении pH, что особенно характерно для культуры резецированного желудка, неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты обладают большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные. В состав рефлюксата при ДГР входят не только желчные кислоты, но и секрет слизистой оболочки кишечника, панкреатический секрет, являющиеся дополнительными травмирующими факторами. Определенную роль в повреждении желудочного эпителия играет лизолецитин, который образуется в результате гидролиза лецитина желчи фосфолипазой А. Установлено, что конъюгированные желчные кислоты (к примеру, тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают ярко выраженным повреждающим эффектом на слизистую желудка при низких значениях pH, что определяет их синергическое взаимодействие с соляной кислотой в патогенезе рефлюкс-гастрита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны в нейтральных и слабощелочных средах, поэтому прием антисекреторных препаратов усугубляет их повреждающее действие [3].

Подтверждено канцерогенное воздействие некоторых желчных кислот, таких как дезоксихолевая кислота, являющаяся побочным продуктом метаболизма кишечных бактерий; она ингибирует экспрессию гена-супрессора p53, продукт которого регулирует клеточный цикл и препятствует малигнизации клеток [4, 5].

Актуален вопрос о взаимодействии *H. pylori* и желчи в патогенезе развития гастрита типа С. Имеются данные об угнетении *H. pylori* желчными кислотами, это было продемонстрировано в работе M.L. Hanninen (1991), где под действием хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот (основных компонентов желчи) происходило разрушение бактерии *in vitro* [7]. Однако в клинических исследованиях имеются различные данные по этому вопросу.

В большом исследовании Т. Matsuhisa и соавт. (2013) обнаружена взаимосвязь между риском развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии и ДГР, а также наличие *H. pylori*. В исследовании приняло участие 2 283 пациента с наличием желчи в содержимом желудка натощак. Пациентов разделили на группы в зависимости от уровня концентрации желчных кислот. Выяснилось, что на развитие атрофического гастрита не влияет билиарный рефлюкс у пациентов с хеликобактерной инфекцией. Однако возникновение кишечной метаплазии связывают с повышением концентраций желчных кислот в желудке у *H. pylori*-отрицательных лиц [8]. В ходе недавних работ было обнаружено, что механизм действия желчных кислот на слизистую оболочку желудка, в том числе хенодезоксихолевой кислоты (ХДК), не связан с механизмом действия *H. pylori*. На культуре клеток было экспериментально показано, что ХДК дозозависимо увеличивает экспрессию генов Cdx2 и MUC2, что приводит к кишечной метаплазии эпителия желудка [9]. Данные были подтверждены и экспериментами *in vivo* по исследованию влияния ЖК на слизистую желудка у пациентов с *H. pylori*. Несмотря на это, желчные кислоты уменьшают степень выраженности воспаления, спровоцированного *H. pylori*, они вызывают развитие кишечной метаплазии, повышая риск малигнизации [7]. Однако отмечалось и взаимное влияние ЖК и *H. pylori* на состояние слизистой желудка в исследованиях пациентов с первичным билиарным рефлюксом. Оценка влияния рефлюксата на степень повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с диспепсией и хроническим гастритом показала, что изменения слизистой оболочки и колонизация хеликобактером коррелировали с длительностью ДГР [10]. В другом исследовании выявлено, что у *H. pylori*-позитивных пациентов с хроническим калькулезным холециститом ДГР наблюдался достоверно чаще, чем у здоровых *H. pylori*-негативных лиц [11].

Выводы

Таким образом, патологический билиарный рефлюкс может являться одним из факторов, способствующих канцерогенезу в слизистой оболочке желудка, что важно учитывать в клинической практике. 

Поступила / Received 11.07.2019
Отрецензирована / Review 01.08.2019
Принята в печать / Accepted 15.08.2019

Список литературы

1. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. *Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*. 2006;(7):38-48. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1818>.
2. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S., Yoshihara M., Matsui H., Haruma K., Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2101-2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
3. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002;51(5):351-355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
4. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(5):32-45. Режим доступа: <https://docplayer.ru/54181985-A-f-sheptulina-e-n-shirokova-v-t-ivashkin-yad-ernye-receptory-v-regulyacii-transporta-i-metabolizma-zhelchnyh-kislot-32.html>.
5. Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Oshitani N., Arakawa T. Bile acid induced Cdx2 expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
6. Sung Hwa Kang, Young Hoon Kim, Young HoonRoh, Kwan Woo Kim, Chan Joong Choi, Min Chan Kim, Su Jin Kim, Hee Jin Kwon, Jin Han Cho, Jin Seok Jang, Jong Hun Lee. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017;21(3):131-137. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131.
7. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 498 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/1071904/>.
8. Matsuhiwa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;(3):217-221. doi: 10.3164/jcfn.11-90.
9. Yingji Xu, Toshio Watanabe, Tetsuya Tanigawa, Hirohisa Machida, Hirotohi Okazaki, Hirokazu Yamagami, Kenji Watanabe, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Nobuhide Oshitani, Tetsuo Arakawa. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
10. Abdel-Wahab M., Attallah A.M., Elshal M.F., Abdel-Raouf M., Zalata K.R., el-Ghawaly N., Ezzat F. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of Helicobacter pylori. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(15):880-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222708>.
11. Hanninen M.L. Sensitivity of Helicobacter pylori to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10(6):515-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915389>.

References

1. Mayev I.V., Zayrat'yants O.V., Kucheryavy Yu.A. Intestinal metaplasia of the stomach mucosa in gastroenterologist's practice: state-of-the-art. *Natsional'naya shkola gastroehnterologov, gepatologov = National school of gastroenterologists and hepatologists*. 2006;(7):38-48. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1818>.
2. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S., Yoshihara M., Matsui H., Haruma K., Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2101-2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
3. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002;51:351-355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
4. Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(5):32-45. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/54181985-A-f-sheptulina-e-n-shirokova-v-t-ivashkin-yad-ernye-receptory-v-regulyacii-transporta-i-metabolizma-zhelchnyh-kislot-32.html>.
5. Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Oshitani N., Arakawa T. Bile acid induced Cdx2 expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
6. Sung Hwa Kang, Young Hoon Kim, Young HoonRoh, Kwan Woo Kim, Chan Joong Choi, Min Chan Kim, Su Jin Kim, Hee Jin Kwon, Jin Han Cho, Jin Seok Jang, Jong Hun Lee. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017;21(3):131-137. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131.
7. Аруин Л.И. Капүүлер Л.Л., Исакон В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х, 1998. 498 с. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/1071904/>.
8. Matsuhiwa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;(3):217-221. doi: 10.3164/jcfn.11-90.
9. Yingji Xu, Toshio Watanabe, Tetsuya Tanigawa, Hirohisa Machida, Hirotohi Okazaki, Hirokazu Yamagami, Kenji Watanabe, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Nobuhide Oshitani, Tetsuo Arakawa. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
10. Abdel-Wahab M., Attallah A.M., Elshal M.F., Abdel-Raouf M., Zalata K.R., el-Ghawaly N., Ezzat F. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of Helicobacter pylori. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(15):880-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222708>.
11. Hanninen M.L. Sensitivity of Helicobacter pylori to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10(6):515-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915389>.

Информация об авторах:

Галева Зарина Мунировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; e-mail: zarina26@bk.ru

Тухатуллина Рузалия Габдулхаковна, д.ф.н., профессор, заведующая лабораторией биотехнологии, Институт фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

Гайсина Аида Ильшатовна, студентка 5-го курса медико-биологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gaisinaaida@mail.ru; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Information about the authors:

Zarina M. Galeeva, Cand. (Med.), Associate Professor, Chair for Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: zarina26@bk.ru

Ruzaliya G. Tuhbatullina, Dr. of Sci. (Ph), Professor, Head of Biotechnology Laboratory, Institute of Pharmacy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

Aida I. Gaisina, a 5th year student, Medical and Biological Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: gaisinaaida@mail.ru