

УДК 591.441:547.857.4

А.А. Власова, В.И. Лузин

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОМОРФОМЕТРИИ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЁНКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ КОФЕИНА И КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ

Кофеин – один из наиболее часто употребляемых фармакологически активных пуриновых соединений, содержащихся главным образом в кофе, чае и энергетических напитках [1]. Содержание кофеина в сырье и различных продуктах колеблется в достаточно широких пределах. Кофейные зерна содержат до 1,5% кофеина, в чайных листьях его содержание может достигать 5%, а в энергетиках на российском рынке около 25-40 мг кофеина на 100 г напитка, или около 125-160 мг на 500 мл и 63-100 на 250 мл [2].

Однако, не смотря на такие масштабы потребления, однозначных данных о влиянии кофеина на морфологическое строение органов до сих пор не представлено. В мировой литературе можно найти множество противоречивых данных о воздействии кофеина на организм, как в положительном, так и в отрицательном ключе, что также затрудняет осознание степени проблемы его потребления [1]. Особый интерес вызывает вопрос влияния данного представителя метилксантинов на состояние иммунной системы, и в частности на селезёнку, так как совсем недавно остро стоял вопрос устойчивости и эффективности иммунной системы в условиях мировой пандемии [3, 4].

Селезенка является одним из наибольших лимфоидных органов организма. Она вносит большой вклад в развитие и поддержание клеточного и гуморального иммунного ответа, количественный и качественный состав иммунных клеток крови, лимфы и других лимфоидных органов – играет основополагающую роль в иммунном гомеостазе организма [5]. Ранее нами было изучено, как кофеин влияет на органомерические параметры селезенки, в том числе на ее объём и возможности применения мексидола в качестве корректора гипотрофических изменений [6].

ЦЕЛЬ

Установить динамику изменения микроморфометрических показателей белой пульпы се-

лезёнки у половозрелых крыс при избыточном потреблении кофеина и возможной коррекции мексидолом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 72 белых крысах-самцах ювенильного возраста с исходной массой тела 130-140 г. Животные были распределены на 3 группы: 1-я группа – контроль; 2-я группа – крысы, которые получали кофеин (лекарственная форма: Кофеинбензоат натрия, «Дарница», раствор для инъекций, № UA/7534/01/01 от 21.03.2018) в дозе 120 мг/кг/сутки без коррекции; 3-я группа – получали кофеин и в качестве корректора мексидол (лекарственная форма: производитель ЗиО-ЗДОРОВЬЕ, ЗАО (Россия), рег. №: ЛП-Н (000086)-(РГ-RU) от 30.10.20 – Бессрочно) в дозе 50 мг/кг/сутки. Через 7, 14, 30 и 90 суток после начала приёма препарата животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом с соблюдением норм этического обращения с животными [6-8].

Селезёнку крыс разрезали на фрагменты диаметром до 1 см, фиксация проводилась в формалине без предварительного промывания в воде. Затем после промывания – фиксация спиртами восходящей концентрации и заливка хлороформом, а затем фиксация в парафине. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, полученные при помощи санного микротомы ESM-150S (Япония), и мазки-отпечатки окрашивали гематоксилин-эозином. Готовые гистологические препараты исследовали и фотографировали, используя цитоморфологический комплекс, в состав которого входили микроскоп OLYMPUS CX-41 и цифровая видеокамера OLYMPUS SP 500 UZ. При исследовании селезенки изучались шесть гистологических срезов с каждого объекта, измерения проводились в 6 полях зрения каждого среза.

В ходе исследования нами измерялись следующие параметры белой пульпы селезёнки крыс: диаметр лимфатического узелка, диаметр герминативного центра лимфатического узелка, ширина периартериальной зоны лимфатического узелка, ширина мантийной зоны лимфатического узелка, ширина маргинальной зоны лимфатического узелка, ширина периартериального лимфатического влагалища (ПАЛВ).

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные цифровые данные оценивались в первую очередь при сопоставлении с аналогичными показателями группы контрольных животных (см. табл.).

За период наблюдения с 7 по 90 сутки площадь белой пульпы селезёнки половозрелых крыс контрольной группы увеличилась с $1,43 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ до $2,12 \pm 0,03 \text{ мм}^2$.

Лимфатические узелки располагаются между ПАЛВ и маргинальной зоной, и считаются В-зависимой зоной белой пульпы селезёнки [5]. Диаметр лимфатического узелка увеличил-

ся с $572,42 \pm 7,54 \text{ мкм}$ до $766,65 \pm 7,45 \text{ мкм}$. Лимфатические узелки могут содержать герминативные центры, которые образуются при антигенной стимуляции [5]. Диаметр герминативного центра лимфатического узелка также увеличивался и составлял $187,56 \pm 2,35 \text{ мкм}$ на 7 сутки эксперимента и $255,20 \pm 3,07 \text{ мкм}$ на 90 сутки. Ширина периартериальной зоны лимфатических узелков изменялась от $117,22 \pm 1,98 \text{ мкм}$ до $156,40 \pm 1,92 \text{ мкм}$.

В состав мантийной зоны входят плазмоциты и лимфоциты, между которыми можно выявить ретикулярные волокна [5]. Ширина мантийной зоны варьировала от $64,11 \pm 1,13 \text{ мкм}$ до $84,82 \pm 1,24 \text{ мкм}$ по всем срокам наблюдения. Когда трабекулярные артерии впадают в паренхиму, они приобретают оболочку из лимфоцитов, известную как ПАЛВ [10]. Ширина периартериального лимфатического влагалища увеличивалась от $218,42 \pm 3,68 \text{ мкм}$ до $289,10 \pm 3,11 \text{ мкм}$.

Маргинальная зона лимфатического узелка содержит такие антигенпрезентирующие клетки как дендритные клетки и макрофаги. Некоторые макрофаги белой пульпы относятся к специализированному виду, известному как металлофильные макрофаги [10]. Ширина маргинальной зоны лимфатического узелка также изменялась по ходу эксперимента и на 7 сутки состав-

Таблица.

Микроморфометрические показатели белой пульпы селезёнки половозрелых крыс

Группа	Сроки, сут.	Диаметр лимфатического узелка, мкм	Диаметр герминативного центра лимфатического узелка, мкм	Ширина периартериальной зоны лимфатического узелка, мкм	Ширина мантийной зоны лимфатического узелка, мкм	Ширина маргинальной зоны лимфатического узелка, мкм	Ширина периартериального влагалища, мкм
Контроль	7	$572,42 \pm 7,54$	$187,56 \pm 2,35$	$117,22 \pm 1,98$	$64,11 \pm 1,13$	$109,11 \pm 1,49$	$218,42 \pm 3,68$
	14	$622,67 \pm 9,19$	$201,31 \pm 2,45$	$125,94 \pm 1,61$	$69,00 \pm 1,21$	$116,89 \pm 1,16$	$233,25 \pm 3,06$
	30	$670,97 \pm 10,49$	$220,83 \pm 2,37$	$136,19 \pm 1,64$	$74,03 \pm 1,19$	$124,92 \pm 1,93$	$250,81 \pm 3,08$
	90	$766,65 \pm 7,45$	$255,20 \pm 3,07$	$156,40 \pm 1,92$	$84,82 \pm 1,24$	$143,84 \pm 1,56$	$289,10 \pm 3,11$
Кофеин	7	$582,92 \pm 8,87$	$192,08 \pm 2,81$	$119,03 \pm 1,87$	$65,08 \pm 1,21$	$110,89 \pm 1,61$	$221,92 \pm 1,96$
	14	$631,11 \pm 9,49$	$207,61 \pm 2,25$	$132,14 \pm 1,52^*$	$70,78 \pm 1,23$	$121,89 \pm 1,50^*$	$241,88 \pm 1,83^*$
	30	$686,69 \pm 9,78$	$231,17 \pm 2,74^*$	$142,36 \pm 1,96^*$	$77,06 \pm 1,20$	$131,36 \pm 1,49^*$	$261,72 \pm 2,00^*$
	90	$795,96 \pm 9,67^*$	$267,97 \pm 2,64^*$	$164,72 \pm 2,41^*$	$89,36 \pm 1,41^*$	$152,02 \pm 1,60^*$	$302,75 \pm 2,33^*$
Кофеин + Мексидол	7	$585,75 \pm 8,86$	$192,69 \pm 2,65$	$120,08 \pm 2,08$	$64,89 \pm 1,19$	$111,81 \pm 1,59$	$223,11 \pm 3,25$
	14	$623,67 \pm 9,75$	$205,39 \pm 3,37$	$129,44 \pm 1,92$	$69,03 \pm 1,22$	$119,19 \pm 1,57$	$237,19 \pm 3,54$
	30	$675,28 \pm 8,57$	$222,18 \pm 2,15^{\#}$	$136,06 \pm 1,49^{\#}$	$76,28 \pm 1,18$	$127,64 \pm 2,02$	$257,17 \pm 3,41$
	90	$771,26 \pm 8,05$	$257,53 \pm 3,19^{\#}$	$156,77 \pm 2,24^{\#}$	$88,11 \pm 1,14$	$146,03 \pm 1,90^{\#}$	$292,13 \pm 3,81^{\#}$

Примечание: * – обозначает статистически значимое отличие от группы «Контроль»; # – обозначает статистически значимое отличие от группы «Кофеин».

ляла $109,11 \pm 1,49$ мкм, а на 90 сутки эксперимента – $143,84 \pm 1,56$ мкм.

Следовательно, наблюдается постепенное увеличение показателей белой пульпы контрольной группы с 7 по 90 сутки наблюдения.

При избыточном потреблении кофеина площадь белой пульпы селезёнки была выше значений группы контроля на 4,71% и 4,81% на 30 и 90 сутки эксперимента.

Диаметр лимфатического узелка был выше, чем в 1-й группе на 3,82% на 90 сутки. Диаметр герминативного центра лимфатического узелка был выше группы контрольных животных на 4,68% и 5,0% на 30 и 90 сутки соответственно. Периартериальная зона реагировала на избыток кофеина на 14, 30 и 90 сутки: её ширина была выше на 4,92%, 4,53% и 5,32%. Также на 14, 30 и 90 сутки эксперимента показатели ширины маргинальной зоны и ширины ПАЛВ были выше значений контроля на 4,28% и 3,70%, 5,16% и 4,35% и 5,69% и 4,72% соответственно. Мантийная зона белой пульпы селезенки была выше, чем в 1й группе на 5,35% только на 90 сутки.

Таким образом, употребление кофеина в избыточной дозе сопровождается увеличением площади белой пульпы половозрелых крыс и отдельных её морфологических компонентов с 14 по 90 сутки эксперимента. Максимальные отклонения исследуемых показателей регистрировались преимущественно к 90 суткам.

Мексидол – это препарат с поликомпонентным, мультитаргетным механизмом действия. При этом основными его механизмами являются антиоксидантный и мембранотропный эффекты [11].

При подкожном введении мексидола на фоне избыточного потребления кофеина статистически значимые отличия от животных группы контроля зарегистрированы не были, при этом выраженные отличия от 2-й группы были отмечены на 30 и 90 сутки.

В ходе исследования было выявлено, что наиболее чувствительными к корректирующему эффекту мексидола были периартериальная зона, маргинальная зона, ПАЛВ и герминативный центр лимфатического узелка. Так на 30 и 90 сутки диаметр герминативного узелка 3-й группы был ниже, чем в группе кофеина на 3,89% и 3,90%, при этом показатель ширины периартериальной зоны также был ниже на 4,43% и 4,83% соответственно. Ширина маргинальной зоны и ширина ПАЛВ была меньше значения 2-й группы на 3,95% и на 3,51% на 90 сутки эксперимента.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что подкожное введение мексидола на

употребления кофеина в избыточной дозе, сопровождается положительной динамикой изменения микроморфометрических показателей селезёнки белой пульпы ювенильных крыс в сравнении со 2-й группой. Наиболее выраженный эффект мексидола достигается к 30 и 90 суткам.

Ранее нами было выявлено, что кофеин в избыточной дозе способен вызывать гипотрофию селезёнки, при этом изменяя соотношение её функциональных отделов: увеличивалась площадь белой пульпы и стромы, при уменьшении общей площади и площади красной пульпы селезёнки [7, 12].

Кофеин – это лекарственное вещество, которое осуществляет свои эффекты через связывание с аналогами пурина, в частности с аденозиновыми рецепторами, которые в достатке содержатся в иммунокомпетентных клетках, мозге, сердце, сосудах, почках и в селезёнке [13]. Кофеин блокирует фермент фосфодиэстеразу, разрушающий цАМФ, что приводит к его накоплению в клетках. цАМФ – вторичный медиатор, через который осуществляются эффекты различных физиологически активных веществ, прежде всего, адреналина. Таким образом, накопление цАМФ приводит к адреналино-подобным эффектам [14]. В медицине кофеин применяется в составе средств от головной боли, при мигрени, как стимулятор дыхания, для повышения умственной и физической работоспособности, для устранения сонливости [14]. Помимо медицинских целей, данное вещество активно применяется в пищевой промышленности, что делает его одним из самых распространенных психоактивных веществ в мире [1, 2]. В литературе также можно встретить информацию о способности кофеина влиять на миграцию иммунных клеток, в том числе Т- и В- лимфоцитов и макрофагов, что может косвенно объяснять увеличение площади белой пульпы селезенки и её морфологических компонентов [4].

Среди известных антиоксидантов мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки [11]. Ранее нами была высказана теория, что воздействие кофеина на органометрические показатели селезёнки может быть связано с недостаточным кровоснабжением органа за счет длительно протекающего влияния кофеина на сосуды селезенки [12]. Исходя из этого, можно сделать выводы о возможном эффекте коррекции мексидола за счёт улучшения кровотока и питания клеточных мембран морфологических отделов селезёнки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребление кофеина в избыточной дозе сопровождается увеличением площади белой пульпы селезёнки и её морфологических составляющих у половозрелых крыс. Максимальное воздействие на орган наблюдается на 30 и 90 сутки эксперимента, при этом наиболее чув-

ствительными к эффектам кофеина оказались периаартериальная и маргинальная зоны селезёнки, а также периаартериальные лимфатические влагалища. Мексидол, выступающий в роли корректора, показал наибольший эффект на 30 и 90 сутки, воздействуя в большей степени на показатели ширины периаартериальной зоны и ширины ПАЛВ.

А.А. Власова, В.И. Лузин

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, Луганск

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОМОРФОМЕТРИИ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЁНКИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ КОФЕИНА И КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ

Целью исследования было выявить изменения микроморфометрических параметров белой пульпы селезёнки ювенильных крыс при потреблении кофеина в избыточной дозе и применении мексидола в качестве возможного корректора. Материалы и методы: эксперимент проведен на 72 половозрелых белых крысах-самцах с исходной массой тела 130-140г, распределенных на 3 группы: 1-я группа – контроль, 2-я группа – крысы, которые употребляли кофеин в дозе 120 мг/кг/сутки без коррекции, 3-я группа – употребляли кофеин на фоне коррекции мексидолом в дозе 50 мг/кг/сутки. Сроки эксперимента составили 7, 14, 30 и 90 суток. Оценка микроморфометрических показателей проводилась на гистологических срезах (поперечные срезы на уровне ворот селезёнки). Результаты и их обсуждение: избыточное потребление кофеина сопровождается увеличением площади белой пульпы 4,71% и 4,81% на 30 и 90 сутки. Максимальные

отклонения исследуемых параметров белой пульпы селезенки регистрировались преимущественно к 30 и 90 суткам. При этом было выявлено, что наибольшее воздействие кофеин оказывает на периаартериальную зону селезёнки, её периаартериальные лимфатические влагалища и маргинальную зону. Мексидол демонстрировал максимальный эффект на 90 сутки. Заключение. Употребление кофеина в избыточной дозе сопровождается явлением увеличении площади белой пульпы селезёнки и её морфологических составляющих у крыс ювенильного возраста. Мексидол способен уменьшать воздействие кофеина за счет своего антиоксидантного эффекта и способности влиять на сосудистый компонент селезенки, демонстрируя максимальную эффективность на 90 сутки у половозрелых крыс.

Ключевые слова: селезёнка, крысы, белая пульпа, кофеин, мексидол.

А.А. Vlasova, V.I. Luzin

FSBEI HE «Saint Luka Lugansk State Medical University» MOH Russia, Lugansk

DYNAMICS OF MICROMORPHOMETRY OF THE WHITE PULP OF THE SPLEEN OF SEXUALLY MATURE RATS WITH EXCESSIVE CAFFEINE CONSUMPTION AND CORRECTION WITH MEXIDOL

The aim of the study was to identify changes in the micromorphometric parameters of the white pulp of the spleen of juvenile rats with excessive caffeine intake and the use of mexidol as a possible corrector. Materials and methods: the experiment was conducted on 72 mature white male rats with an initial body weight of 130-140 g, divided into 3 groups: group 1 – control, group 2 – rats, who consumed caffeine at a dose of 120 mg/kg/day without correction, group 3 – caffeine was consumed against the background of correction with mexidol at a dose of 50 mg / kg / day. The terms of the experiment were 7, 14, 30 and 90 days. The evaluation of micromorphometric parameters was carried out on histological sections (cross sections at the level of the spleen gate). Results and discussion: excessive caffeine consumption is accompanied by an increase in the area of white pulp by 4.71%

and 4.81% on the 30th and 90th days. The maximum deviations of the studied parameters of the white pulp of the spleen were recorded mainly by 30 and 90 days. At the same time, it was found that caffeine has the greatest effect on the periarterial zone of the spleen, its periarterial lymphatic vaginas and the marginal zone. Mexidol showed the maximum effect on day 90. Conclusion. The use of caffeine in an excessive dose is accompanied by the phenomenon of an increase in the area of the white pulp of the spleen and its morphological components in juvenile rats. Mexidol is able to reduce the effects of caffeine due to its antioxidant effect and the ability to influence the vascular component of the spleen with maximum effectiveness on day 90 in mature rats.

Key words: spleen, rats, white pulp, caffeine, mexidol.

ЛИТЕРАТУРА

1. van Dam R.M., Hu F.B., Willett W.C. Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (4): 369-378. doi: 10.1056/nejmra1816604.
2. Опасные стимуляторы организма – энергетики. URL: <https://04.rosпотребнадзор.ru/index.php/consumer-information/faq/15953-14012022.html>
3. Reef Al.T., Ghanem E. Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulatory. *Immunobiology*. 2018; 12: 818-825.
4. Horrigan L.A., Kelly J.P., Connor T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 111 (3): 877-892.
5. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*. 2015; 145 (3): 334-346.
6. Грищенко А.А. Некоторые показатели органометрии селезенки ювенильных крыс на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022; 3: 30-33.
7. Беляков В.И., Инюшкина Е.М., Громова Д.С. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения: учебное пособие. Самара: Издательство Самарского университета. 2021. 96.
8. Толстенко А.А. Макро-микроморфометрическое исследование почек крыс различного возраста с избыточным потреблением кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2023; 1: 111-115.
9. Шеламова М.А., Инсарова Н.И., Лещенко В.Г. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы EXCEL: учеб. – метод. пособие. Минск: БГМУ. 2010. 96.
10. Lewis S.M., Williams A., Eisenbarth S.C. Structure and function of the immune system in the spleen. *Science Immunology*. 2014; 33: 6085.
11. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012; 12 (2): 86-90.
12. Грищенко А.А. Показатели макро-микроморфометрии селезенки крыс различного возраста на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 5 (173): 31-39.
13. Leonard T.K., Watson R.R., Mohs M.E. The effects of caffeine on various body systems: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 1987; 87 (8): 1048-1053.
14. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая Волна. 2005. 1200.

REFERENCES

1. van Dam R.M., Hu F.B., Willett W.C. Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (4): 369-378. doi: 10.1056/nejmra1816604.
2. Opasnye stimulyatory organizma – energetiki. URL: <https://04.rosпотребнадзор.ru/index.php/consumer-information/faq/15953-14012022.html> (in Russian).
3. Reef Al.T., Ghanem E. Caffeine: Well-known as psychotropic substance, but little as immunomodulatory. *Immunobiology*. 2018; 12: 818-825.
4. Horrigan L.A., Kelly J.P., Connor T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 111 (3): 877-892.
5. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*. 2015; 145 (3): 334-346.
6. Grishchenko A.A. Nekotorye pokazateli organometrii selezhenki yuvenil'nykh kryss na fone izbytochnogo potrebleniya kofeina pri vozmozhnoi korrektsii meksidolom. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2022; 3: 30-33 (in Russian).
7. Belyakov V.I., Inyushkina E.M., Gromova D.S. Laboratornye krysy: sodержanie, razvedenie i bioeticheskie aspekty ispol'zovaniya v eksperimentakh po fiziologii povedeniya: uchebnoe posobie. Samara: Izdatel'stvo Samarского universiteta. 2021. 96 (in Russian).
8. Tolstenko A.A. Makro-mikromorfometricheskoe issledovanie pochek kryss razlichnogo vozrasta s izbytochnym potrebleniem kofeina pri vozmozhnoi korrektsii meksidolom. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2023; 1: 111-115 (in Russian).
9. Shelamova M.A., Insarova N.I., Leshchenko V.G. Statisticheskii analiz mediko-biologicheskikh dannykh s ispol'zovaniem programmy EXCEL: ucheb. – metod. posobie. Minsk: BGMU. 2010. 96 (in Russian).
10. Lewis S.M., Williams A., Eisenbarth S.C. Structure and function of the immune system in the spleen. *Science Immunology*. 2014; 33: 6085.
11. Voronina T.A. Meksidol: spektr farmakologicheskikh efektov. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2012; 12 (2): 86-90 (in Russian).
12. Grishchenko A.A. Pokazateli makro-mikromorfometrii selezhenki kryss razlichnogo vozrasta na fone izbytochnogo potrebleniya kofeina pri vozmozhnoi korrektsii meksidolom. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii*. 2022; 5 (173): 31-39 (in Russian).
13. Leonard T.K., Watson R.R., Mohs M.E. The effects of caffeine on various body systems: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 1987; 87 (8): 1048-1053.
14. Mashkovskii M. D. Lekarstvennye sredstva. 15-e izd. M.: Novaya Volna. 2005. 1200 (in Russian).