

Л.В. Іванов¹, В.Г. Кравченко²¹Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, Київ²Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Особливості фармакокінетики препарату «Цидипол» при ректальному введенні і нашкірному нанесенні як підстава для його клінічного застосування

«Цидипол» є комбінованим препаратом у формі розчину хлор-коричного альдегіду в димексиді і поліетиленгліколі (ПЕГ-400).

Мета роботи — вивчити фармакокінетику препарату «Цидипол» при ректальному введенні і нашкірному нанесенні, а також оцінити особливості його метаболізму в організмі тварин.

Матеріали та методи. Досліди проведені на кролях породи шиншила (по шість тварин для кожного шляху введення), у яких з допомогою методу газової хроматографії досліджували плазму крові через певні проміжки часу після введення препарату

Результати та обговорення. Фармакокінетичний профіль препарату при нашкірному нанесенні тваринам характеризується наявністю півгодинного лаг (прихованого)-періоду, а потім реєструються повільне всмоктування циміналю з максимальним накопиченням (T_{max}) 3 год, повільна його елімінація із організму тварини з періодом напіввиведення ($T_{0,5}$) 5,3 год і коефіцієнтом елімінації (K_{el}) 0,13. Об'єм розподілу циміналю (V_p) при нашкірному нанесенні «Цидиполу» становить 10500 мл. При ректальному введенні його фармакокінетичний профіль характеризується повільним усмоктуванням циміналю з періодом напівабсорбції 1,1 год, $T_{max} = 2,5$ год, і достатньо повільним виведенням із організму тварин ($T_{0,5} = 5,1$ год, $K_{el} = 0,13$). V_p циміналю становить 3600 мл, що свідчить про його здатність накопичуватись у тканинах у більш високих концентраціях, ніж у крові.

Висновки. Встановлено, що час трансмембранної дифузії ПЕГ-400 і час напівусмоктування циміналю майже подібні, тобто подолання мембранних бар'єрів циміналю відбувається в локальному оточенні його розчинників і препарат «Цидипол» при ректальному введенні і нашкірному нанесенні всмоктується з розчинниками як єдине ціле. Накопичуваний V_p препарату в шкірі і слизовій оболонці прямої кишки оцінені як позитивні для реалізації фармакотерапевтичного ефекту. Отримані дані дають вагомий підстави для використання «Цидиполу» в дерматології і косметології, а також при патологічних процесах у прямій кишці.

Ключові слова

«Цидипол», фармакокінетика, плазма крові, газова хроматографія.

«Цидипол», розроблений в Українській медичній стоматологічній академії (УМСА) і Державному науковому центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ) як препарат для індивідуальної профілактики венеричних хвороб, дозволений МОЗ для медичного застосування і промислового виробництва (наказ № 229, 1988 р.). Цей лікарський засіб як винахід зареєстровано, крім України, в Міжнародному патентному центрі (Женева), на нього отримано патенти США і РФ [17]. Це густа прозора рідина, що має колір від слабо- до темно-жовтого із маловираженим

специфічним запахом. «Цидипол» є комбінованим препаратом у формі розчину хлор-коричного альдегіду в димексиді і поліетиленгліколі (ПЕГ-400). Альдегід (циміналь) — головний активний фармакологічний інгредієнт (АФІ) препарату. «Цидипол» характеризується доволі низьким ступенем токсичності і є практично нешкідливим [13, 14]. Його визнано високо-ефективним засобом для місцевого лікування жінок із неускладненими формами урогенітального трихомоніазу, а в комбінації із системними препаратами (метронідазол, трихопрл) — з уск-

Таблиця 1. Концентрації циміналю в плазмі крові кролів при ректальному введенні «Цидиполу»

Показник	Ректальне введення «Цидиполу»					
	0,5	1	1,5	2,5	5	8
Час відбору крові, год						
Концентрація циміналю в плазмі крові, мкг/мл	0,8 ± 0,13	2,4 ± 0,19	3,3 ± 0,26	3,8 ± 0,32	2,2 ± 0,28	1,5 ± 0,21
Величина метаболіту піка, мм	52,8 ± 2,68	132,0 ± 6,7	151,0 ± 7,7	140,0 ± 7,7	60,0 ± 3,6	37,0 ± 2,0

Таблиця 2. Концентрації циміналю в плазмі крові кролів при нашкірному нанесенні «Цидиполу»

Показник	Нашкірне нанесення «Цидиполу»				
	0,5	0,75	3	5	9
Час відбору крові, год					
Концентрація циміналю в плазмі крові, мкг/мл	0	0,17 ± 0,055	0,8 ± 0,14	0,6 ± 0,15	0,3 ± 0,1
Величина метаболіту піка, мм	0	28,0 ± 1,6	108,0 ± 6,0	34,8 ± 2,0	14,0 ± 1,2

ладними. Спосіб такого лікування викладено в «Інформаційному листі МОЗ України про нововведення в медичну практику» (1996). За результатами експериментально-клінічних досліджень у «Цидиполі» виявлено низку нових фармакотерапевтичних ефектів, зокрема протівірусний, ранозагоювальний, протигрибковий, протизапальний та ін. [2, 12, 15, 16].

Оскільки «Цидипол» призначений для місцевого нанесення на слизову оболонку і шкіру, метою роботи стало вивчення фармакокінетики головного АФІ «Цидиполу» при ректальному введенні і нашкірному нанесенні кролям, а також оцінка можливого метаболіту циміналю з допомогою високочутливого методу газової хроматографії. Враховуючи значну кількість в «Цидиполі» мембранотропного розчинника (ПЕГ-400), передбачалось оцінити його вплив на характер фармакокінетичного профілю циміналю за обох шляхів уведення, а також визначити швидкість дифузії ПЕГ-400 через мембранні бар'єри в клітинах тканин.

Матеріали та методи

Вивчення фармакокінетики «Цидиполу» проводили у кролів породи шиншила масою 2—2,5 кг (по шість тварин для кожного способу введення препарату). З метою кількісного визначення циміналю в плазмі крові кролів при ректальному введенні їм вводили *per rectum* 6 мл препарату скляним шприцем із наконечником 8 см. Кров забирали з крайової вени вуха через визначені проміжки часу після введення препарату. Для нашкірного нанесення «Цидиполу» в кролів вибривали на спині і на боці ділянку шкіри від шерсті площею 150 см². Наносили 6 мл препара-

ту і втирали його в шкіру, потім відбирали кров і подальші маніпуляції проводили аналогічно таким для ректального способу введення. Отримані результати обробляли з використанням методів варіаційної статистики з допомогою стандартних пакетів програм Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. Для порівняння результатів між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента для виборок з нерівними дисперсіями. Вираховували середні величини і стандартне відхилення. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За результатами аналізу х²оматограм визначали концентрацію циміналю в плазмі крові кролів у різні проміжки часу після ректального введення і нашкірного нанесення «Цидиполу». Хроматограми показали наявність у плазмі крові тварин за обох шляхів застосування значних за інтенсивністю піків метаболіту циміналю (в мм), яка після ректального введення майже в 6 разів перевищувала хроматографічні піки циміналю, а при нашкірному нанесенні — в 7 разів. Визначити концентрацію метаболіту в плазмі крові тварин було неможливо, оскільки для цього був потрібний чистий метаболіт циміналю. Тому для оцінки характеру змін метаболізму циміналю у часі у кролів визначали інтенсивність хроматографічних піків (табл. 1 і 2). При аналізі особливостей фармакокінетичних профілів (усмоктування і елімінації) циміналю в препараті «Цидипол» визначали не тільки ліпофільність циміналю, а й наявність у лікарській формі великої кількості водорозчинного ПЕГ-400 (близько 95%), який, як і інші неводні розчинники (ди-

мексид, пропіленгліколь, ПЕГ-1500 та ін.) активно використовують як фармацевтичні допоміжні речовини (ФДР) у м'яких лікарських формах [7,9]. Після вивчення механізму впливу ФДР на їхню біодоступність було встановлено, що осмотично активні ПЕГ з різною молекулярною масою добре взаємодіють з мембранами різних клітин, витискаючи відповідно до конкурентного механізму лікарські речовини (ЛР) із мембрани, які значною мірою впливають на плинність ліпідів мембран клітин, спричиняють дегідратацію клітин і можуть дифундувати всередину клітин (низькомолекулярні ПЕГ-300, ПЕГ-400 і ПЕГ-600) [3—11, 18]. Усі ці чинники справляють суттєвий вплив на біодоступність та інші параметри фармакокінетики ЛР

При ректальному введенні кролям багато препаратів демонструють швидке всмоктування ЛР в системний кровотік [6, 8] з T_{\max} близько 1 год. На противагу цьому, при ректальному введенні «Цидиполу» його фармакокінетика характеризується повільним усмоктуванням циміналю з періодом напівабсорбції 1,1 год, $T_{\max} = 2,5$ год і достатньо повільним виведенням з організму тварин ($t_{0,5} = 5,1$ год, $K_{el} = 0,13$). При цьому в їхній крові спостерігаються незначні концентрації циміналю. Повільні всмоктування і елімінація «Цидиполу» перш за все пов'язані з ліпофільними властивостями циміналю, який за своєю природою має ефективно зв'язуватись з ліпідами мембран клітин тканин, затримуватись в них і довго циркулювати в організмі тварин.

Циміналь зазвичай всмоктується швидше, але через постійний і сильний метаболізм у печінці його концентрація в крові суттєво не підвищується. Кінетика метаболіту (див. табл. 1) демонструє його дуже високу концентрацію в крові тварин. Дані щодо цього факту досить рідко зустрічаються в літературі. Дуже висока концентрація в крові зумовлена ефектом першого проходження циміналю через печінку тварини, за якого при ректальному введенні препарату ЛР через ворітну вену відразу потрапляє в печінку і зазнає метаболізму. При цьому концентрація циміналю в крові тварин значно знижується. Швидке підвищення концентрації метаболіту на стадії всмоктування одночасно без запізнення кривої метаболіту від такої циміналю (час потрапляння циміналю до печінки) ще раз підтверджує ефект першого проходження через печінку. Крім того, ефективно зв'язування ліпофільного циміналю з мембранами клітин тканин і розподіл по тканинах і органах також знижує його рівень у крові і підвищує V_p в організмі тварин, який становить 3600 мл, що свідчить про

його здатність накопичуватись в тканинах у більш високих концентраціях, ніж у крові.

Біодоступність ЛР — це швидкість і повнота її всмоктування в організмі, яка залежить від багаторазового подолання мембранних бар'єрів у клітинах тканин і органів. Ліпофільність циміналю з цього боку є позитивною для реалізації фармакологічного ефекту (антисептичного, протизапального тощо), що потребує ефективного накопичення циміналю в тканинах прямої і товстої кишки, а також у прилеглих тканинах. Відомо, що ліпофільні ЛР затримуються в мембранах клітин (у ліпідному бішарі), оскільки мають підвищену спорідненість до ліпідів мембран клітин. Але ефективному і тривалому просуванню циміналю тканинами може перешкоджати внутрішньоклітинна вода, яка виштовхує молекули циміналю до мембрани. Тому ПЕГ-400, який розчиняє циміналь і змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, як і димексид, є оптимальним провідником, що забезпечує просування циміналю на початковому етапі всмоктування в такій складній системі, як клітини тканин. З огляду на те, що час трансмембранної дифузії ПЕГ-400 становить близько 1 год навіть для дуже щільної мембрани еритроцитів [1, 3, 11] і цей час порівняний з константами напіввсмоктування циміналю, можна припустити, що «Цидипол» при ректальному введенні всмоктується як єдине ціле на початкових етапах всмоктування і на етапах розподілу по прилеглих тканинах. Тобто подолання циміналем мембранних бар'єрів відбувається у локальному оточенні його розчинників — ІЕГ-400 і димексиду, що дає змогу йому не затримуватися надовго в мембранах, запобігаючи «висолюванню» у внутрішньоклітинній рідині тканин.

Невисокі концентрації циміналю в плазмі крові при ректальному введенні не є ознакою низької біодоступності «Цидиполу», а зумовлені швидким метаболізмом циміналю в печінці в результаті ефекту першого проходження циміналю через печінку. Про це свідчить дуже високий рівень метаболіту впродовж усього часу дослідження.

Фармакокінетичний профіль «Цидиполу» при нашкірному нанесенні помітно відрізняється від такого при ректальному введенні: на стадії всмоктування спостерігається півгодинний лаг (прихований)-період, коли в плазмі крові циміналь не реєструється, потім відбувається його повільне всмоктування з $T_{\max} = 3$ год і повільна його елімінація із організму тварин з $T_{0,5} = 5,3$ год і $K_{el} = 0,13$. Фармакокінетична крива при нашкірному нанесенні «Цидиполу» характеризується низьким рівнем циміналю в плазмі крові.

Низький рівень усмоктування може бути зумовлений кількома причинами: накопиченням циміналю у верхньому ліпофільному кератиноному шарі шкіри, коли невелика кількість циміналю, що потрапила в кров, швидко і повністю метаболізується; наявністю градієнта зволоження кількох шарів шкіри між ліпофільним поверхневим кератиновим шаром і внутрішнім базальним шаром, який містить воду, що спричиняє різницю між швидкістю усмоктування циміналю і його розчинника ПЕГ-400 через тканини шкіри. Це призводить до часткового і локального дефіциту розчинника ПЕГ-400 в тканинах шкіри і пояснює загальний низький рівень циміналю в плазмі крові. В той же час накопичення циміналю в шкірі є позитивним фактом, оскільки дає можливість «Цидиполу» реалізувати повноцінний фармакологічний ефект. При нашкірному нанесенні препарату «Цидипол» V_p циміналю становить 10500 мл.

Висновки

Вивчено фармакокінетику «Цидиполу» при ректальному введенні і нашкірному нанесенні кролям. Фармакокінетичний профіль препарату при нашкірному нанесенні характеризується наявністю півгодинного лаг-періоду, коли з допомогою методу газової хроматографії в плаз-

мі крові циміналь не виявляється, а потім реєструються його повільне усмоктування з $T_{max} = 3$ год і повільна елімінація із організму тварин з $T_{0,5} = 5,3$ год і $Ke_1 = 0,13$. При ректальному введенні фармакокінетика «Цидиполу» характеризується повільним усмоктуванням циміналю з періодом напівабсорбції 1,1 год, $T_{max} = 2,5$ год і достатньо повільним виведенням із організму тварин ($T_{0,5} = 5,1$ год, $Ke_1 = 0,13$). Незначні концентрації циміналю в крові тварин зумовлені ефектом першого проходження через печінку, що підтверджується високим рівнем його метаболіту в плазмі крові. Повільне усмоктування і елімінація «Цидиполу» пов'язані з ліпофільними властивостями циміналю, який ефективно зв'язується з ліпідами мембран клітин тканин, затримується в них і довго циркулює в організмі тварин. V_p циміналю становить 3600 мл, що свідчить про його здатність накопичуватись у тканинах у більш високих концентраціях, ніж у крові. Встановлено, що час трансмембранної дифузії ПЕГ-400 і час напівусмоктування циміналю майже подібні, тобто подолання мембранних бар'єрів циміналю відбувається в локальному оточенні його розчинників і препарат «Цидипол» при ректальному введенні і нашкірному нанесенні усмоктується з розчинниками як єдине ціле.

Список літератури

1. Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е., Рыбальченко В.К. Структура и функция биологических мембран.— К.: Вища шк., 1981,— 336 с.
2. Безшапочний С.Б., Кравченко В.Г., Гришина І.С. Мікози зовнішнього вуха та їх раціональне лікування // Жури, вушних, носових і горлових хвороб,— 2017,— № 2.— С. 22-28.
3. Иванов Л.В., Моисеев В.А., Гаврилова и др. Способ определения степени деструкции клеток.— А.с. 1049808 СССР, МКИ,- №3353854; Заявлено 10.11.1981; Опубл. 23.06.1983.- Бюл. № 39.- 4 с.
4. Иванов Л.В., Ляпунов И.А., Цымбал Л.В. и др. Влияние состава двухкомпонентных растворителей на биологические мембраны // Хим.-фармац. жури. —1986,— № 12.— С. 1437-1443.
5. Иванов Л.В. Изучение механизмов дегидратации клеток эритроцитов под действием гидрофильных неводных растворителей // Фармаком.— 1998.— № 5.— С. 43—47.
6. Иванов Л.В. Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов, содержащих нитазол // Фармаком.— 1998.— №2.- С. 51-56.
7. Иванов Л.В. Изучение взаимодействия некоторых гидрофильных неводных растворителей с биомембранами различных клеток методами спиновых и флуоресцентных зондов // Фармаком.— 1999.— № 2,— С. 45—47.
8. Иванов Л.В., Орлова И.И. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов // Технология и стандартизация лекарств.— Харьков, 2000.— Т. 2,— С. 558-615.
9. Иванов Л.В. Мембранотропные свойства лекарственных

- и фармацевтических вспомогательных веществ. Проблемы поиска, скрининга и биодоступности лекарственных веществ: Материалы IV науч.-практ. семинара Координационного Совета Отделения химии НАН Украины по проблеме «Научные основы создания лекарственных средств».— Гурзуф, 2003.— С. 28—33.
10. Иванов Л.В., Георгиевский В.П. Изучение механизмов влияния вспомогательных веществ на биодоступность: Материалы I Международной науч.-практ. конфер. «Создание, производство, стандартизация, фармакоэкономика лекарственных средств и биологических добавок».— Тернополь, 2004,— С. 47—52.
11. Иванов Л.В., Картель Н.Т. Характеризация реологических свойств поверхности нанобиообъектов методом спиновых зондов.— К.: Поверхность, 2012.— Вып. 4 (19).— С. 334-348.
12. Козак И.В., Геник Б.Л., Тороус І.М., Присяжна С.І. Цидипол в комплексній терапії істинної міхурниці: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конфер. молодих учених «Медицина наука в практику охорони здоров'я».— Полтава, 2017.- С. 27.
13. Кравченко В.Г., Хаджай Я.И., Лукашов С.В., Левченко В.В. Экспериментальная оценка острой токсичности цидипола — препарата для индивидуальной профилактики венерических болезней // Дерматология и венерология.- 1988.- № 23.- С. 94-97.
14. Кравченко В.Г. Cidipol — Цидипол. Информационные материалы для зарубежного патентования (на англ. и рус. яз.).— Полтава, 1992.— 31 с.
15. Лебедюк М.М., Кравченко В.Г., Запольський Е.М., Лебедюк К.М. Експериментальне обґрунтування і клінічна оцінка противірусних властивостей Цидипола — антисептичного лікарського засобу з широким спектром

- фармакологічної дії // Укр. журн. дермат., венерол., косметол.- 2017.- № 1 (63).- С. 99-105.
16. Літвін О.С., Дашук А.М. та ін. Спосіб лікування вугрової хвороби в стадії загострення, поєднаної із дисбіозом кишечника.— Патент України на винахід 27.11.2017.— 5 с.
 17. Патент України № 104.— 1992 р.; Патент Рос. Федерації № 1637807.- 1993 г.; Патент США № 801, 444, Jan. 31-1989 г. «Средство для индивидуальной профилактики венерических болезней и лечения урогенитального трихомониаза»; Патент України № 112956, 10.11.2016 р.
 18. Сандомирський В.П., Пінсон І.Я., Криворотько І.В. та ін. Вивчення процесів дегідратації ізольованої шкіри шурів під дією гідрофільних неводних розчинників // Фармаком.— 1998.— № 6.— С. 41—44.
 19. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филев В.А. Фармакокинетика.— М.: Медицина. 1980,— 423 с.

А.В. Иванов¹, В.Г. Кравченко²

¹ Інститут хімії поверхні імені А.А. Чуйко НАН України, Київ

² Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Особенности фармакокинетики препарата «Цидипол» при ректальном введении и наружном нанесении как основание для его клинического использования

«Цидипол» является комбинированным препаратом в форме раствора хлор-коричного альдегида в димексиде и полиэтиленгликоле (ПЭГ-400).

Цель работы — изучить фармакокинетику препарата «Цидипол» при ректальном введении и наружном нанесении, а также оценить особенности его метаболизма в организме животных.

Материалы и методы. Исследования проведены на кроликах породы шиншилла (по шесть животных для каждого пути введения), у которых с помощью метода газовой хроматографии исследовали плазму крови через определенные промежутки времени после введения препарата.

Результаты и обсуждение. Фармакокинетический профиль препарата при наружном нанесении животным характеризуется наличием получасового лаг (скрытого)-периода, а затем регистрируются медленное всасывание циминаля с максимальным накоплением (T_{max}) 3 ч, медленная его элиминация из организма животного с периодом полувыведения ($T_{0.5}$) 5,3 ч и коэффициентом элиминации (k_{el}) 0,13. Объем распределения циминаля (V_p) при наружном нанесении «Цидипола» составляет 10500 мл. При ректальном введении его фармакокинетический профиль характеризуется медленным всасыванием циминаля с периодом полуабсорбции 1,1ч, $T_{max} = 2,5$ ч, и достаточно медленным выведением из организма животных ($T_{0.5} = 5,1$ ч, $K_{el} = 0,13$). V_p циминаля составляет 3600 мл, что свидетельствует о его способности накапливаться в тканях в более высоких концентрациях, чем в крови.

Выводы. Установлено, что время трансмембранной диффузии ПЭГ-400 и время полувсасывания циминаля почти похоже, то есть преодоление мембранных барьеров циминаля происходит в локальном окружении его растворителей и препарат «Цидипол» при ректальном введении и наружном нанесении всасывается с растворителями как единое целое. Накапливаемый V_p препарата в коже и на слизистой оболочке прямой кишки оценены как позитивные для реализации фармакологического эффекта. Полученные результаты дают весомые основания для использования «Цидипола» в дерматологии и косметологии, а также при патологических процессах в прямой кишке.

Ключевые слова: «Цидипол», фармакокинетика, плазма крови, газовая хроматография.

L.V. Ivanov¹, V.G. Kravchenko²

¹ Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Aspects of pharmacokinetics of *Cidipol* drug while rectal and dermal application as basis for its clinical use

Cidipol is a combination drug in the form of a solution of chlorine-brown aldehyde in dimexide and polyethylene glycol (PEG-400).

Objective — to study the pharmacokinetics of *Cidipol* drug while rectal and dermal application, as also to evaluate the features of its metabolism in the body of animals.

Materials and methods. Experiments were carried out on rabbits of the chinchilla breed (six animals for each route of administration) in which blood plasma was examined by gas chromatography (GC) at certain intervals after the administration of the drug.

Results and discussion. The pharmacokinetic profile of the drug during external application to animals was characterized by the presence of a half-hour lag (hidden) period. Then slow absorption of ciminal with a maximum accumulation (T_{max}) of 3 hours, its slow elimination from the body of an animal with a half-life ($T_{0.5}$) of 5.3 hours and elimination coefficient (K_{el}) 0.13 were recorded. The volume of distribution of ciminal (V_p) with external application of *Cidipol* is 10 500 ml. When

administered rectally, its pharmacokinetic profile is characterized by a slow absorption of ciminal with a semi-absorption period of 1.1 hours, $T_{\max} = 2.5$ hours and a rather slow elimination from animals' body ($T_{0.5} = 5.1$ hours, $K_{el} = 0.13$). V_p of a ciminal makes up 3600 ml, which testifies to its ability to accumulate in tissues in higher concentration than in blood.

Conclusions. It is established that the time of transmembrane diffusion of PEG-400 and the time of semisuscitation of the ciminal are almost similar, that is, overcoming the membrane barriers of ciminal occurs in the local environment of its solvents, and the preparation *Cidipol* with rectal administration and application of the skin is absorbed with solvents as a whole. Accumulated V_p of the drug in the skin and on the mucous membrane of the rectum are evaluated as positive for the implementation of the pharmacological effect. The results obtained provide a good reason for the clinical use of *Cidipol* in dermatological and cosmetological practice, as well as in pathological processes in the rectum.

Key words: *Cidipol*, pharmacokinetics, blood plasma, gas chromatography.

Дані про авторів:

Іванов Леонід Вікторович, к. хім. н., пров. наук, співр. Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка

Тел. (044)713-42-40

E-mail: ivleon@ukr.net

Кравченко Володимир Григорович, д. мед. н., проф., проф.-консультант медико-консультативного центру «Медіпол»

36002, м. Полтава, вул. Європейська, 145.

Тел. (053) 250-89-32.

E-mail: vladkrav38@gmail.com