

Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении

Р.М. Катаева¹, Э.Ф. Аглетдинов², К.В. Булыгин^{3,4},
В.А. Катаев¹, Н.А. Иванова⁵, С.Ф. Габдрахманова⁵, Т.А. Сапожникова⁵

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа, Россия;

²АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. И.М. Ломоносова»,
г. Москва, Россия;

⁵Уфимский Институт химии ФГБУН «Уфимский федеральный исследовательский центр»
Российской академии наук, г. Уфа, Россия

Аннотация

Цель – установить основные фармакокинетические параметры 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 410 белых беспородных крысах – самках массой 180–220 г. 11-дезоксимизопростол вводили крысам интрагастрально в дозе 2,0 мг/кг. Взятие крови и органов для исследования производилось через 6, 12, 15, 30 мин и ежедневно в течение 12 ч после введения. Через данные промежутки времени определялась концентрация препарата в крови и гомогенатах тканей лабораторных животных, а в моче – каждый час в течение суток. Хроматографическое разделение осуществлялось при помощи жидкостного хроматографа (Shimadzu, Япония LC-20 PROMINENCE с диодно-матричным детектором SPD-20A).

Результаты. 11-дезоксимизопростол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (6,625 мкг/мл) соединения в плазме крови достигается к 15 мин после внутрижелудочного введения. При этом происходит одновременное увеличение концентрации метаболита – 11-дезоксимизопростоловой кислоты. Максимальная концентрация (23,547 мкг/мл) метаболита в плазме крови достигается через 30 мин после введения 11-дезоксимизопростола. 11-дезоксимизопростол интенсивно распределяется по органам и тканям, при этом соединение имеет наиболее высокую тропность к миометрию и печени. Наименьшие количества исследуемого вещества были выявлены в легких, головном мозге и большом сальнике. Активный метаболит 11-дезоксимизопростола интенсивно распределяется в органах и тканях, при этом в наибольших количествах он был выявлен в миометрии, печени и почках. Наименьшие количества исследуемого вещества были выявлены в легких, головном мозге и большом сальнике. В моче 11-дезоксимизопростоловая кислота определяется в течение первых суток исследования, при этом максимум выведения приходится на 6–8 ч после введения.

Выводы. 11-дезоксимизопростол имеет небольшой период полувыведения при внутрижелудочном введении ($T_{1/2} = 0,550$ ч), что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств. Характер фармакокинетической кривой носит моноэкспоненциальный характер.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопростол, крыса, хроматография, фармакокинетика.

Для цитирования: Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Булыгин К.В. и др. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении. Сеченовский вестник. 2019; 10 (1): 22–28. DOI: 10.26442/22187332.2019.1.22-28

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Катаева Роксана Маратовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 450074, Россия, г. Уфа, ул. Габдуллы Амантая, 1

Тел.: +7 (989) 950-11-11

E-mail: roksana.kataeva@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 23.11.2018

Статья принята к печати: 01.03.2019

The study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration

Roxana M. Kataeva¹, Eduard F. Agletdinov², Kirill V. Bulygin^{3,4},
Valery A. Kataev¹, Nadezhda A. Ivanova⁵,
Svetlana F. Gabdrakhmanova⁵, Tatiana A. Sapozhnikova⁵

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Vector-Best, Novosibirsk, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁵Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Abstract

The aim – to establish the main pharmacokinetic parameters of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration.

Materials and methods. The experiments were performed on 410 white outbred rats – females weighing 180–220 g. 11-deoxymisoprostol was administered to rats intragastrally at a dose of 2.0 mg/kg. Blood and organs were taken for examination at 6, 12, 15, 30 minutes and hourly for 12 hours after administration. After these intervals, the concentration of the drug in the blood and tissue homogenates of laboratory animals was determined, and in the urine – every hour during the day. Chromatographic separation was carried out using a liquid chromatograph (Shimadzu, Japan LC-20 PROMINENCE with a diode-array detector SPD-20A).

Results. 11-deoxymisoprostol is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. The maximum (6.625 µg/ml) of the compound in the blood plasma is reached 15 minutes after intragastric administration. When this occurs, a simultaneous increase in the concentration of the metabolite – 11-deoxymisoprostolic acid. The maximum concentration (23.547 µg/ml) of the metabolite in the blood plasma is reached 30 minutes after the administration of 11-deoxymisoprostol. 11-deoxymisoprostol is intensively distributed throughout the organs and tissues, while the compound has the highest affinity for myometrium and liver. The smallest quantities of the test substance were found in the lungs, the brain, and the omentum. The active metabolite of 11-deoxymisoprostol is intensively distributed in organs and tissues, while in the greatest amounts it was detected in the myometrium and the liver and kidneys. The smallest quantities of the test substance were found in the lungs, the brain, and the omentum. In the urine, 11-deoxymisoprostolic acid is determined during the first days of the study, with a maximum clearance of 6–8 hours after administration.

Conclusion. 11-deoxymisoprostol has a short half-life after intragastric administration ($T_{1/2}=0,550$ h), which indicates the absence of cumulative properties. The nature of the pharmacokinetic curve is monoexponential.

Key words: 11-deoxymisoprostol, rat, chromatography, pharmacokinetics.

For citation: Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Bulygin K.V. et al. The study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (1): 22–28.

DOI: 10.26442/22187332.2019.1.22-28

CONTACT INFORMATION:

Roxana M. Kataeva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Bashkir State Medical University

Address: 1, Gabdully Amantaya str., Ufa, 450074, Russia

Tel.: +7 (989) 950-11-11

E-mail: roksana.kataeva@mail.ru

The article received: 23.11.2018

The article approved for publication: 01.03.2018

ВВЕДЕНИЕ

Важным разделом создания новых лекарственных средств является изучение экспериментальной фармакокинетики. Данные исследования позволяют изучить процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ. Знание фармакокинетических свойств позволяет обосновать выбор путей и методов их введения, выявить ткани, в которые они проникают наиболее

интенсивно и/или в которых удерживаются наиболее длительно, установить основные пути элиминации фармакологического средства. Создание новых лекарственных препаратов, доклинические исследования, первая фаза клинических испытаний невозможны без серьезных фармакокинетических исследований [1, 9].

Исследуемое вещество 11-дезоксимизопропростол (11-ДМП) – этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-

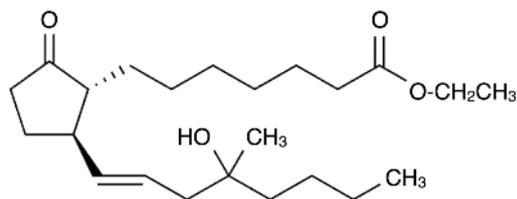


РИС. 1. Этиловый эфир (\pm)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1 (11-дезоксимизопростол).
FIG. 1. (\pm)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1 (11-deoxyimisolprostol) ethyl ester.

16-метил-16-гидроксипростагландина E1 (рис. 1), относится к ряду 11-дезоксипростагландинов и близко по химическому строению с мизопростолом. Описаны противовоспалительная и ряд других видов активности соединений 11-ДМП [2–7].

Цель исследования – установить основные фармакокинетические параметры 11-ДМП при внутрижелудочном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования фармакокинетики 11-ДМП, синтезированного в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Института органической химии Уфимского научного центра РАН, и лекарственного средства 11-дезоксимизопростол таблетки 0,2 мг (11-ДМП таблетки) проводились в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Эксперименты выполнены на 410 белых беспородных крысах – самках массой 180–220 г, которые содержались в условиях вивария на стандартной диете. За 12 ч до проведения экспериментов животных лишали доступа к пище без ограничения потребления воды.

Исследуемое вещество вводили животным в форме суспензии в 1% крахмальном геле. Перед приготовлением суспензии 11-ДМП таблетки растирали в ступке до однородного порошка. Рабочие разведения препарата готовили в день введения. 11-ДМП вводили крысам интрагастрально в дозе 2,0 мг/кг. Взятие крови и органов для исследования производилось через 6, 12, 15, 30 мин и ежедневно в течение 12 ч после введения, мочу лабораторных животных собирали каждый час в течение суток.

Далее производилось определение концентрации в гомогенатах органов лабораторных животных, а также в моче. Гомогенаты готовились с использованием воды в соотношении 1:2. Для проведения экстракции добавлялись хлороформ и 1 М раствор хлористоводородной кислоты в соотношении 1:0,5. Распределение соединения в организме крыс изучали в миометрии, головном мозге, печени, поч-

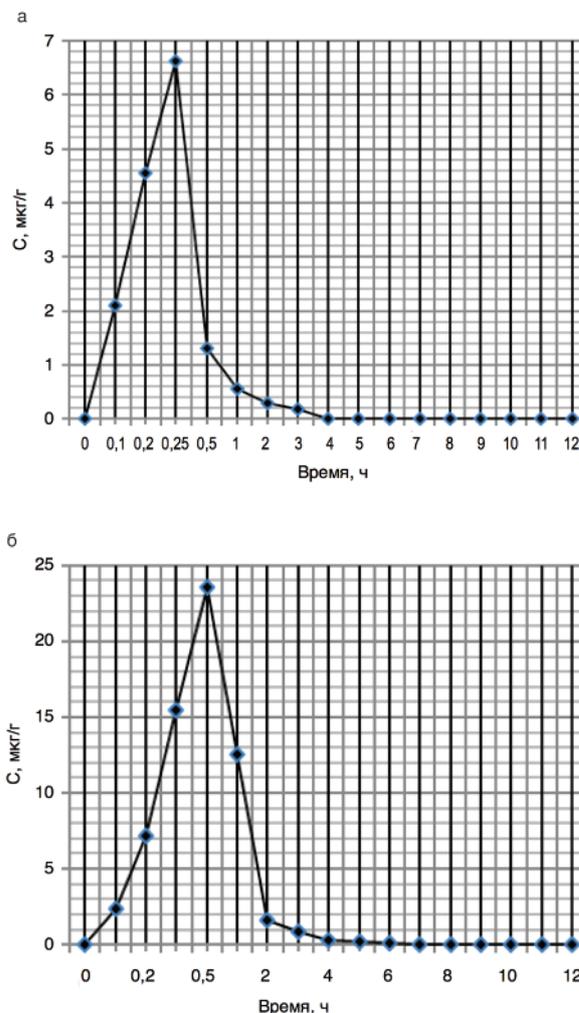


РИС. 2. Содержание 11-ДМП (а) и его активного метаболита (б) в плазме крови крыс при внутрижелудочном введении в дозе 2 мг/кг.
FIG. 2. The content of 11-deoxyimisolprostol (a) and its active metabolite (b) in rat blood plasma after intragastric administration at a dose of 2 mg/kg.

ках, миокарде, легких, селезенке, мышце (musculus quadriceps femoris), большом сальнике. Содержание изучаемых соединений определяли также в плазме крови.

В исследовании использовали жидкостной хроматограф (Shimadzu, Япония LC-20 PROMINENCE с диодно-матричным детектором SPD-20A). Хроматографическое разделение осуществлялось на колонке из нержавеющей стали, заполненной обращенно-фазовым сорбентом с октадецилсилильными группами Discovery C18 (5 мкм; 150×4,6 мм) и предколонкой, заполненной обращенно-фазовым сорбентом с октадецилсилильными группами (5 мкм, 20×4 мм), производитель Supelco [ОФС 1.2.1.2.0005.15 Высоэффективная жидкостная хроматография, ГФ-ХIV]. Оптимальными условиями количественного определения 11-ДМП и 11-дезокси-

Таблица 1. Фармакокинетические параметры 11-ДМП и его активного метаболита в плазме крови при внутрижелудочном введении в дозе 2 мг/кг, Me [25%; 75%]

Table 1. Pharmacokinetic parameters of 11-deoxymisoprostol and its active metabolite in blood plasma after intragastric administration at a dose of 2 mg/kg, Me [25%; 75%]

Параметр / Parameter	11-дезоксимизопроустол / 11-deoxymisoprostol	11-дезоксимизопроустоловая кислота / 11-deoxymisoprostolic acid
AUC, мкг/мл/ч	2,933 [2,798; 3,161]	23,363 [23,033; 24,994]
K_{el} , ч ⁻¹	1,257 [1,216; 1,413]	0,923 [0,881; 0,950]
$T_{1/2}$, ч	0,550 [0,490; 0,569]	0,750 [0,728; 0,786]
MRT, ч	0,714 [0,703; 0,767]	0,966 [0,896; 1,001]
C_{max} , мкг/мл	6,625	23,547
T_{max} , ч	0,250	0,500
Vd, л/кг	0,505 [0,502; 0,560]	0,883 [0,866; 0,971]
Cl, л/ч/кг	0,681 [0,632; 0,714]	0,856 [0,800; 0,868]

Таблица 2. Фармакокинетические параметры распределения 11-ДМП в органах и тканях при внутрижелудочном введении крысам в дозе 2 мг/кг, Me [25%; 75%]

Table 2. Pharmacokinetic parameters of the distribution of 11-deoxymisoprostol in organs and tissues after intragastric administration to rats at a dose of 2 mg/kg, Me [25%; 75%]

Орган / Organ	AUC, мкг×ч/мл	Ft
Печень / Liver	8,508 [7,637; 9,222]	2,817 [2,528; 3,053]
Миометрий / Myometrium	9,728 [8,792; 10,151]	3,221 [2,911; 3,361]
Почки / Kidneys	5,415 [5,251; 6,285]	1,793 [1,738; 2,081]
Миокард / Myocardium	4,962 [4,838; 5,599]	1,643 [1,602; 1,854]
Мышца / Muscle	4,208 [4,165; 4,299]	1,393 [1,379; 1,423]
Селезенка / Spleen	3,821 [3,753; 4,257]	1,265 [1,242; 1,409]
Легкие / Lungs	3,291 [3,040; 3,294]	1,089 [1,006; 1,090]
Головной мозг / Brain	2,532 [2,507; 2,784]	0,838 [0,830; 0,922]
Большой сальник / Omentum	2,437 [2,165; 2,544]	0,806 [0,716; 0,842]

мизопроустоловой кислоты являются: мобильная фаза, состоящая из смеси ацетонитрила и 0,067% ортофосфорной кислоты (рН 2,5) в соотношении 50:50% (v/v); скорость потока элюента – 1,0 мл/мин; температура хроматографирования – 35°C; продолжительность хроматографии – 23 мин; аналитическая длина волны – 195 нм; ширина щели – 4 нм.

Концентрация рассчитывалась по площади пиков растворов анализируемых образцов по сравнению с растворами, приготовленными на подвижной фазе (калибровочный график), с использованием 11-дезоксимизопроустоловой кислоты и 11-ДМП. Зависимость площадей пиков от концентрации исследуемых соединений анализировалась методом регрессионного анализа.

Для оценки фармакокинетических свойств изучаемых действующих веществ рассчитывали ряд параметров: площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), общий (кажущийся) клиренс (cl), константа элиминации (K_{el}), общий (кажущийся) объем распределения (Vd), период полувыведения ($T_{1/2}$), среднее время удерживания, характеризующее среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT). Для оценки интенсивности проникновения вещества в ткани использовалось вычисление тканевой

доступности (ft), определяемой отношением значения AUC в ткани к соответствующей величине AUC в крови [8].

Обработка результатов исследования проводилась при помощи программы Microsoft Excel 2017 и пакета Statistica 10.0 фирмы StatSoft. В группах выборки оценивали следующие параметры: значения медианы (Me), нижний (Q 25%) и верхний квартили (Q 75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фармакокинетический профиль 11-ДМП в плазме крови при внутрижелудочном введении у крыс (рис. 2) имеет фазу повышения концентрации, или фазу всасывания, в течение которой происходит достижение максимальной концентрации в плазме крови. Вторая часть фармакокинетической кривой характеризует элиминацию препарата из плазмы крови (фаза снижения концентрации препарата). Соединение 11-ДМП быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (6,625 мкг/мл) соединения в плазме крови достигается к 15 мин после введения. При этом происходит одновременное увеличение концентрации метаболита. Фармакокинетический профиль активного мета-

Таблица 3. Фармакокинетические параметры распределения активного метаболита 11-ДМП – 11-дезоксимизопростоловой кислоты в органах и тканях при внутрижелудочном введении 11-ДМП в дозе 2 мг/кг, Me [25%;75%]

Table 3. Pharmacokinetic parameters of the distribution of the active metabolite of 11-deoxyimisoprostol – 11-deoxyimisoprostolic acid in organs and tissues with the intragastric administration of 11-deoxyimisoprostol at a dose of 2 mg/kg, Me [25%; 75%]

Орган / Organ	AUC, мкг×ч/мл	Ft
Печень / Liver	77,736 [77,088; 89,061]	3,278 [3,250; 3,755]
Миометрий / Myometrium	81,151 [76,714; 107,479]	3,422 [3,235; 4,532]
Почки / Kidneys	274,459 [238,446; 275,007]	11,573 [10,055; 11,596]
Миокард / Myocardium	13,148 [13,066; 14,773]	0,554 [0,548; 0,623]
Мышца / Muscle	8,181 [7,324; 8,839]	0,345 [0,308; 0,372]
Селезенка / Spleen	9,155 [9,022; 9,791]	0,386 [0,380; 0,412]
Легкие / Lungs	5,404 [5,239; 5,473]	0,227 [0,221; 0,230]
Головной мозг / Brain	7,709 [7,583; 7,839]	0,325 [0,319; 0,330]
Большой сальник / Omentum	8,676 [8,081; 9,187]	0,365 [0,340; 0,387]

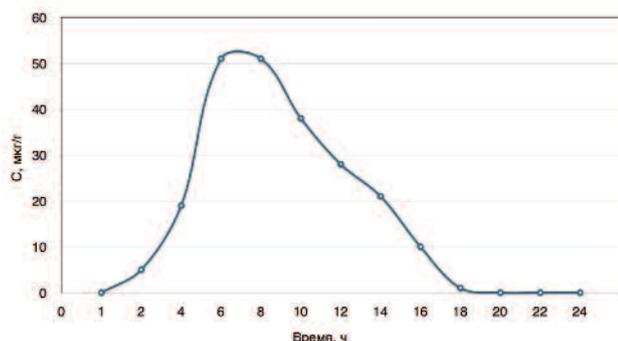


РИС. 3. Содержание активного метаболита 11-ДМП (11-дезоксимизопростоловая кислота) в моче крыс при внутрижелудочном введении 11-ДМП в дозе 2 мг/кг.

FIG. 3. The content of the active metabolite of 11-deoxyimisoprostol (11-deoxyimisoprostolic acid) in the urine of rats after intragastric administration of 11-deoxyimisoprostol at a dose of 2 mg/kg.

болита соединения 11-дезоксимизопростола – 11-дезоксимизопростоловой кислоты также имеет фазы повышения концентрации и элиминации. Максимальная концентрация (23,547 мкг/мл) метаболита в плазме крови достигается через 30 мин после внутрижелудочного введения 11-ДМП.

Основные фармакокинетические параметры (табл. 1) показывают невысокие значения периода полувыведения ($T_{1/2}=0,550$ ч) и среднего времени удерживания в организме одной молекулы препарата ($MRT=0,714$ ч) соединения 11-ДМП.

11-ДМП интенсивно распределяется по органам и тканям, при этом соединение имеет наиболее высокую тропность к миометрию и печени. Относительно высокой оказалась тропность по отношению к тканям с хорошей васкуляризацией (почки, миокард, селезенка, мышца). Наименьшие количества исследуемого вещества были выявлены в легких, головном мозге и большом сальнике (табл. 2).

Активный метаболит 11-дезоксимизопростола (11-дезоксимизопростоловая кислота) также интенсивно распределяется в органах и тканях, при этом в наибольших количествах он был выявлен в миометрии, печени и почках, причем в почках его относительно высокая концентрация поддерживалась вплоть до 6-го часа исследований. Также относительно высокой оказалась тропность по отношению к тканям с обильным кровоснабжением (почки, миокард, селезенка, мышца). Наименьшие количества исследуемого вещества были выявлены в легких, головном мозге и большом сальнике (табл. 3).

При изучении экскреции активного метаболита было выявлено, что 11-дезоксимизопростоловая кислота определяется в моче в течение первых суток исследования. При этом максимум выведения приходится на 6–8 ч после введения (рис. 3). Таким образом, основная часть измененной субстанции выводится через почки.

Анализируя полученные данные, можно сделать заключение о том, что 11-ДМП имеет небольшой период полувыведения ($T_{1/2}=0,550$ ч) при внутрижелудочном введении, что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств. Характер фармакокинетической кривой носит моноэкспоненциальный характер. Наибольшая тропность продемонстрирована для печени и миометрии, наименьшая – для легких, головного мозга и большого сальника. Показано, что 11-ДМП выводится почками в виде метаболита – 11-дезоксимизопростоловой кислоты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К., 2012. [Mironov A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Volume 1. Moscow: Grief and K., 2012 (in Russian).]
2. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Карачурина Л.Т. и др. Противоязвенные свойства 11-дезоксимизопроста. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003; 1: 16–7. [Sapozhnikova T.A., Zarudy F.S., Karachurina L.T. et al. Anti-ulcer properties of 11-deoxyimisoprostol. Experimental and Clinical Pharmacology. 2003; 1: 16–7 (in Russian).]
3. Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж. и др. Влияние аналога мизопроста – 11-дезоксимизопроста на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010; 73 (3): 18–20. [Gabbrakhmanova S.F., Sapozhnikova T.A., Baschenko N.Zh. et al. The effect of misoprostol analogue 11-deoxyimisoprostol on the contractile activity of the uterus of rats and its abortive properties. Experimental and Clinical Pharmacology. 2010; 73 (3): 18–20 (in Russian).]
4. Карачурина Л.Т., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С. и др. Противовоспалительные и противоязвенные свойства бисгемифталата бетулина. Хим.-фармацевт. журн. 2002; 36 (8): 3233. [Karachurina L.T., Sapozhnikova T.A., Zarudy F.S. et al. Anti-inflammatory and anti-ulcer properties of betulin bishemiphthalate. Chem.-Pharmac. J. 2002; 36 (8): 3233 (in Russian).]
5. Иванова Н.А., Кузнецов О.М., Шайнурова А.М. и др. Простаноиды LXXIV. Противоязвенная активность мизопроста и его 11-дезоксипроста. Синтез мизопроста. Хим.-фармацевт. журн. 1998; 1: 12–4. [Ivanova N.A., Kuznetsov O.M., Shaynurova A.M. et al. Prostanoids LXXIV. Antiulcer activity of misoprostol and its 11-deoxyanalogue. Synthesis of misoprostol. Chem.-Pharmac. J. 1998; 11: 12–4 (in Russian).]
6. Басченко Н.Ж., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф. и др. Гастрозащитные свойства аналога простагландина E1 11-дезоксимизопроста и его влияние на уровень сиаловых кислот в ткани желудка при язвенной болезни у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006; 142 (10): 451–4. [Baschenko N.Zh., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. et al. Gastroprotective properties of prostaglandin E1 analogue 11-deoxyimisoprostol and its effect on the level of sialic acids in the tissue of the stomach in peptic ulcer in rats. Bull. experiment. biol. and medicine. 2006; 142 (10): 451–4 (in Russian).]
7. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А. и др. Изучение иммунотоксичности и аллергенных свойств 11-дезоксимизопроста. Фундаментальные исследования. 2014; 10: 10. [Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. et al. Study of immunotoxicity and allergenic properties of 11-deoxyimisoprostol. Fundamental research. 2014; 10: 10 (in Russian).]
8. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно независимые параметры фармакокинетики. Фармакология и токсикология. М.: Наука, 1986; 49 (5): 118–27. [Piotrovsky V.K. The method of statistical moments and integral model-independent parameters of pharmacokinetics. Pharmacology and toxicology. Moscow: Science, 1986; 49 (5): 118–27 (in Russian).]
9. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Иванова Н.А. и др. Изучение репродуктивной токсичности перспективного нового лекарственного средства «11-дезоксимизопростол». Современные проблемы науки и образования. 2015; 1-1: 1284. [Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Ivanova N.A. et al. Study of reproductive toxicity of promising new medicinal product “11-deoxyimisoprostol”. Modern Problems of Science and Education. 2015; 1-1: 1284 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Катаева Роксана Маратовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-9549>

Аглетдинов Эдуард Феликсович, д-р мед. наук, заместитель генерального директора по научной работе АО «Вектор-Бест»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-2020>

Бульгин Кирилл Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); доцент кафедры нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>

Катаев Валерий Алексеевич, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-0601>

Roxana M. Kataeva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Bashkir State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-9549>

Eduard F. Agletdinov, MD, PhD, DSc, Deputy Director General for Research, Vector-Best
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-2020>

Kirill V. Bulygin, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Human Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor at the Department of Normal and Topographic Anatomy, M.V. Lomonosov Moscow State University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>

Valery A. Kataev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacy of ICPE, Bashkir State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-0601>

Иванова Надежда Александровна, канд. хим. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии ФГБУН «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3101-1285>

Габдрахманова Светлана Фаритовна, младший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии ФГБУН «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-1717>

Сапожникова Татьяна Алексеевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии ФГБУН «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7611-8193>

Nadezhda A. Ivanova, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory of the low molecular bioregulators synthesis, Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3101-1285>

Svetlana F. Gabdrakhmanova, Junior Researcher of the Laboratory of the low molecular bioregulators synthesis, Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-1717>

Tatiana A. Sapozhnikova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of the low molecular bioregulators synthesis, Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7611-8193>