

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.256.55:632.938-026.86

**Р. М. Катаева<sup>1</sup>, В. Н. Перфилова<sup>2</sup>✉, Э. Ф. Аглетдинов<sup>3</sup>, В. А. Катаев<sup>4</sup>,  
Т. Р. Гизатуллин<sup>5</sup>, Г. М. Латыпова<sup>6</sup>**

<sup>1,2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>3</sup> АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р.п. Кольцово, Россия

<sup>1,4,6</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>5</sup> Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

<sup>2</sup> ✉ [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru)

## ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА ПРИ КУРСОВОМ ВВЕДЕНИИ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ПЕЧЕНИ

**Аннотация.** С целью интегральной оценки про- и антиоксидантных эффектов 11-дезоксимизоростола *in vivo* при его ежедневном внутрижелудочном введении в трех дозах определяли уровни продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в печени. Наблюдалось транзитное усиление липопероксидации на первые и третьи сутки введения 11-дезоксимизоростола в исследуемых дозах, на седьмые сутки уровень продуктов перекисного окисления липидов не отличался статистически значимо при сравнении с соответствующими значениями контрольной группы. Усиление свободнорадикальных процессов в печени при курсовом введении исследуемого препарата может быть отражением активации ферментных систем биотрансформации ксенобиотиков. Восстановление контрольных уровней свободнорадикального окисления липидов и белков к седьмым суткам курсового введения сопряжено с активацией антиоксидантных систем.

**Ключевые слова:** 11-дезоксимизоростол, мизопроустол, антиоксиданты, печень

**Для цитирования:** Влияние 11-дезоксимизоростола при курсовом введении на свободнорадикальное окисление в печени / Р. М. Катаева, В. Н. Перфилова, Э. Ф. Аглетдинов [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2022. № 1. С. 39–44.

ORIGINAL ORTICLE

**R. M. Kataeva<sup>1</sup>, V. N. Perfilova<sup>2</sup>✉, E. F. Agletdinov<sup>3</sup>, V. A. Kataev<sup>4</sup>,  
T. R. Gizatullin<sup>5</sup>, G. M. Latypova<sup>6</sup>**

<sup>1,2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> АО "Vector-Best", Novosibirsk region, settlement Koltsovo, Russia

<sup>1,4,6</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>5</sup> Bashkir State University, Ufa, Russia

<sup>2</sup> ✉ [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru)

## INFLUENCE OF 11-DEOXYMISOPROSTOL AT COURSE ADMINISTRATION ON FREE-RADICAL OXIDATION IN THE LIVER

**Abstract.** For the purpose of integral assessment of the pro – and antioxidant effects of 11-deoxymizorostol *in vivo* with its daily intragastric administration in three doses, the levels of products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in the liver were determined. A transient increase in lipid peroxidation was observed on the first and third days of administration of 11-deoxyimisoprostol in the studied doses; on the seventh day, the level of lipid peroxidation products did not statistically significantly differ from the corresponding values of the control group. Strengthening of free radical processes in the liver during the course of administration of the study drug may be a reflection of the activation of enzyme systems of biotransformation of xenobiotics and antioxidant protection.

**Keywords:** 11-deoxyimisoprostol, misoprostol, antioxidants, liver

**For citation:** Influence of 11-deoximisoprostol at course administration on free-radical oxidation in the liver / R. M. Kataeva, V. N. Perfilova, E. F. Agletdinov, V. A. Kataev, T. R. Gizatullin, G. M. Latypova // Volgograd scientific and medical journal. 2022. No. 1. С. 39–44.

Простагландины (ПГ) – производные эссенциальных жирных кислот, обладающие широчайшим спектром активности. Разработка и внедрение в практику синтетических аналогов ПГ является актуальной проблемой, а потребность в лекарственных средствах, содержащих простагландиновый фрагмент и обладающих доказанным терапевтическим эффектом, оказывающих минимум побочных действий, постоянно растет, что значительно расширяет области их применения [9].

Ранее были продемонстрированы антирадикальное и антиоксидантное действие этилового эфира ( $\pm$ )-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1 11-дезоксими-зопростолана (ДМП) [3, 5]. Но, невзирая на отчетливую активность в условиях модельных систем *in vitro*, не представляется возможным однозначное заключение о направленности и выраженности эффектов 11-ДМП как модулятора свободнорадикальных процессов *in vivo*. Конкретизация механизмов действия изучаемого вещества на про- и антиоксидантные системы, возможные ткане- и органоспецифичные особенности, зависимость «доза – эффект» на уровне органов и организма, а также весьма вероятные для 11-ДМП свойства непрямого модулятора про- и антиоксидантных систем, могут быть установлены только в условиях отдельной серии экспериментов *in vivo*.

Учитывая относительно высокую тропность 11-ДМП к печени [4], возможность существенных различий в эффектах про- или антиоксиданта в зависимости от условий его применения [8], считаем целесообразным экспериментальное исследование, предусматривающее моделирование курсового применения 11-ДМП в нескольких дозах с регистрацией его про- и антиоксидантных эффектов.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить закономерности про- и антиоксидантных эффектов 11-ДМП в печени при его курсовом введении в различных дозах.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемое соединение (этиловый эфир ( $\pm$ )-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1, 11-ДМП) было синтезировано и предоставлено лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ФГБУН УФИХ РАН, г. Уфа.

Экспериментальные исследования спланированы и проведены на 120 белых лабораторных крысах. С целью интегральной оценки про- и антиоксидантных эффектов 11-ДМП *in vivo* при его ежедневном внутрижелудочном введении сформировано 12 экспериментальных групп лабораторных крыс – самцов ( $n = 10$ ): из них 3 группы животных получали масляный раствор 11-ДМП в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг в течение суток, 3 экспериментальные группы получали 11-ДМП в течение 3 суток ежедневно, и 3 – в течение 7 суток. Еще 3 контрольные группы животных получали внутрижелудочно эквивалентное количество растворителя в той же кратности, что и каждая из опытных групп. Животных умерщвляли через 24 часа после завершения введения 11-ДМП и производили взятие биологического материала для исследований. В гомогенатах печени определяли первичные, вторичные [2], и конечные [6] продукты липопероксидации, окислительной модификации (карбонилирования) белков (ОМБ) [7], активность ферментов антиоксидантной системы: глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы [1]. В работе использовали супернатант, полученный после центрифугирования (4000 об./мин, 20 минут, 4 °С) гомогенатов печени, приготовленных на 0,1 М Na-фосфатном буфере (рН 7,4).

Первичные и вторичные, а также конечные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) количественно определяли методом электронной спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) области после получения соответствующих экстрактов.

В результате переокисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) происходит трансформация двойных связей ацилов в диеновые конъюгаты (первичные продукты), что подтверждается появлением максимума поглощения в УФ-спектрах при 230–238 нм. Полученные результаты в сравнении с контрольными образцами позволяли оценить содержание гидроперекисей в липидном экстракте. Характерным подтверждением деструкции липидных гидроперекисей также является присутствие в УФ-спектре поглощения дополнительного максимума при 260–290 нм. Дополнительно регистрировали оптическую плотность экстрактов при (400  $\pm$  2) нм, отражающую уровни оснований Шиффа (конечные продукты ПОЛ) [6]. Для получения исследуемых образцов в качестве

экстрагента применяли смесь изопропилового спирта и гептана. Липидную вытяжку разделяли на фазы добавлением воды, очищенной в зависимости от полярности. Основное количество фосфолипидов сосредотачивается в водно-спиртовой фазе, а большая часть триацилглицеридов содержится в гептановой фазе [2]. Определение оптической плотности и запись спектров поглощения исследуемых экстрактов осуществляли на спектрофотометре СФ-56 (ОКБ «Спектр», Россия).

По установленным значениям оптических плотностей рассчитывали индексы окисления, как отношение оптических плотностей при определенных длинах волн –  $E_{232}/E_{220}$  и  $E_{278}/E_{220}$ . Первичные и вторичные, а также конечные продукты ПОЛ и их относительный уровень оценивали по соответствующим значениям индексов окисления.

Содержания карбонильных продуктов окислительной модификации белков производили методом электронной спектрофотометрии в УФ области. Метод основан на спектрофотометрическом определении динитрофенилгидразонов (ДНФГ), продуктов взаимодействия белков в результате их реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ). В полученных спектрах поглощения ДНФГ анализировали значение площади под кривой и устанавливали содержание дериватов карбонильных производных белков [7]. Применение данного методического подхода позволило определить содержание кетонных, альдегидных продуктов нейтрального и основного характера, общий уровень ОМБ, сопоставить значения первичных и вторичных маркеров ОМБ, и по полученным данным сделать предварительный вывод об основных путях нарушения нативной конформации белков.

Регистрацию карбонильных производных осуществляли параллельно в двух вариантах: оценка спонтанной ОМБ: реакция с 2,4-динитрофенилгидразином в нативной пробе исследуемого материала, и оценка металл-катализируемой (металл-зависимой, индуцированной) окислительной модификации белков, осуществляемой после предварительно *in vitro* – индукции окисления белков исследуемого материала компонентами реакционной смеси, содержащей приготовленные *ex tempore* растворы  $FeSO_4$ , пероксида водорода и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Результат выражался в ЕД/г белка. Концентрацию белка

в исследуемых экстрактах определяли микробиуретовым методом. Определение оптической плотности и запись спектров поглощения исследуемых экстрактов осуществляли на спектрофотометре СФ-56 (ОКБ «Спектр», Россия). На первом этапе проводили отдельную оценку спонтанной и металл-зависимой ОМБ. На втором этапе осуществляли расчет отношений результатов измерений продуктов спонтанного окисления к индуцированному в соответствии с реакцией Фентона, при этом результат измерения индуцированного окисления принимали за 100 %. Полученные данные позволили охарактеризовать резервно-адаптационный потенциал (РАП) исследуемой ткани [7], и дать интегральную оценку мощности антиоксидантных систем исследуемой ткани.

Об активности глутатионпероксидазы (ГП) судили по количеству израсходованного в ходе реакции глутатиона, которое детектировали с помощью реактива Элмана [5,5-дитиобис (2-нитробензойной кислоты)]. В качестве субстрата в реакции использовали гидроперекись третбутила [1]. Определение оптической плотности и запись спектров поглощения исследуемых экстрактов осуществляли на спектрофотометре СФ-56 (ОКБ «Спектр», Россия).

Результаты активности супероксиддисмутазы (СОД) в исследуемых экстрактах устанавливали путем фиксации кинетики подавления накопления адренохрома в окислительно-восстановительной системе адреналин-адренохром. В УФ-спектрах поглощения при длине волны ( $480 \pm 2$ ) нм определяли адренохром, образующегося из адреналина в щелочной среде. Фотометрическую детекцию осуществляли с использованием анализатора биожидкостей «Флюорат-02-АБЛФТ» (НПО «Люмекс», Россия).

Для исследования использовали супернатант, полученный после центрифугирования (4000 об./мин, 20 минут, 4 °С) гомогенатов тканей, приготовленных на 0,1 М Na-фосфатном буфере (рН 7,4). Активность фермента рассчитывали с учетом разведения исследуемого образца биологического материала, соотнося с содержанием белка в пробе, и выражали в Ед/с · 1 мг белка [1].

Определение активности каталазы в биологическом материале производили методом электронной спектрофотометрии в УФ области. Метод основан на образовании устойчивого окрашенного комплекса пероксида водорода с солями молибдена. На спектрофотометре

СФ-56 (ОКБ «Спектр», Россия) осуществляли запись и регистрацию спектров образовавшегося комплекса при длине волны ( $410 \pm 2$ ) нм. Раствор молибдата аммония, добавленный до первой инкубации, служил контролем. Расчет удельной активности фермента осуществляли с учетом разведения образца исследуемого материала, соотнося с содержанием белка в пробе, и выражали в Ед/с·1 мг белка.

С помощью программных пакетов MS Excel 2010 и Statistica 10 for Windows осуществляли статистическую обработку полученных данных. Полученные результаты представлены в виде медианы и величин 25 и 75 перцентилей. Выявление достоверных различий между

группами данных осуществляли с использованием U теста Манн – Уитни.

С целью определения статистической взаимосвязи между изучаемыми параметрами был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При введении 11-ДМП в исследуемых дозах в печени наблюдали транзиторное усиление ПОЛ на первые и третьи сутки курсового введения (см. табл.).

### Влияние 11-ДМП на содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белка, активность антиоксидантных ферментов в печени при внутрижелудочном введении [Me (LQ; UQ)]

Показатель	Группа (кратность введения, дозы)			
	Контроль	0,5 мг/кг	1,0 мг/кг	2,0 мг/кг
Уровни продуктов перекисного окисления липидов				
1-кратное введение				
ДК [И], е.и.о.	0,709 [0,693; 0,731]	0,769 [0,729; 0,829]	0,903* [0,844; 0,965]	0,981* [0,945; 1,033]
3-кратное введение				
КДиСТ [Г], е.и.о.	0,474 [0,41; 0,615]	0,511 [0,492; 0,587]	0,572 [0,54; 0,626]	0,714* [0,62; 0,816]
ДК [И], е.и.о.	0,779 [0,761; 0,803]	0,801 [0,752; 0,864]	0,907* [0,887; 0,953]	0,973* [0,937; 1,024]
Окислительная модификация белков (ОМБ)				
1-кратное введение				
S <sub>общ.</sub> (МКО), ЕД/г белка	110,588 [97,066; 123,994]	109,021 [90,794; 121,55]	140,629* [114,133; 225,8]	134,634* [124,13; 153,236]
РАП, %	56,467 [53,959; 60,268]	58,878 [35,035; 65,645]	75,194* [63,407; 82,818]	77,473* [71,067; 79,428]
7-кратное введение				
S <sub>общ.</sub> (МКО), ЕД/г белка	83,696 [72,572; 90,681]	90,835 [74,889; 99,53]	115,004* [76,763; 165,38]	115,457* [109,447; 134,06]
РАП, %	53,774 [52,263; 57,38]	49,08 [24,384; 60,67]	67,644 [49,111; 70,097]	73,394* [65,855; 75,9]
Ферменты антиоксидантной защиты				
3-кратное введение				
СОД, Ед/с·1 мг белка	50,93 [44,317; 54,268]	46,89 [38,997; 79,754]	93,22* [83,256; 99,491]	53,001 [6,692; 60,216]
7-кратное введение				
ГП, нмоль/мин·1 мг белка	1232,62 [1104,1; 1331,9]	1279,13 [1219,92; 1406,3]	1811,7* [1447,6; 2164,1]	1552,04* [1442,3; 1667,8]

Примечание: в табл. представлены статистически значимые изменения [И] – изопропанольная фаза; [Г] – гелтановая фаза; е.и.о. – единицы окислительного индекса; КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены; ДК – диеновые конъюгаты; S<sub>общ.</sub> – общий уровень ОМБ; РАП – резервно-адаптационный потенциал; МКО – металл-катализируемое окисление; СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза; \* – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

При введении 11-ДМП в течение семи суток уровень продуктов ПОЛ статистически значимо не отличался от соответствующих значений контрольной группы. На первые и седьмые сутки курсового введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг было выявлено умеренное усиление металл-катализируемой при неизменном базальном уровне ОМБ (см. табл.).

Такие изменения закономерно сопровождались увеличением резервно-адаптационного потенциала (РАП). Не исключено, что развитие окислительного стресса в этих условиях сдерживается благодаря активации ферментативных антиоксидантных систем. При исследовании активности антиоксидантных ферментов в гомогенатах печени на третьи сутки введения 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг выявлен прирост активности супероксиддисмутазы (также следует учесть прямую дисмутазную активность 11-ДМП, продемонстрированную ранее) [3], и глутатионпероксидазы – на седьмые сутки курсового введения.

В результате проведенного исследования, можно определить оптимальные дозы и режимы введения 11-ДМП, позволяющие выявить его антиоксидантные эффекты *in vivo*. Учитывая, что уровень ДК отражает активность этапов инициации ПОЛ под действием свободных радикалов, можно предположить, что усиление диеновой конъюгации ацильных радикалов липидов на ранних сроках курсового введения исследуемого соединения отражает повышение активности систем биотрансформации ксенобиотиков в печени. Здесь также следует учесть и результаты фармакокинетических исследований, продемонстрировавших высокую гепатотропность 11-ДМП [4].

Представляется важным, что при введении 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг остается неизменным уровень ОМБ, не фиксируется значимый прирост уровней вторичных и конечных продуктов ПОЛ, что свидетельствует об адекватной реакции со стороны систем антиоксидантной защиты, ограничивающих ОМБ на ранних этапах и прерывающих ПОЛ на этапе инициации. Также обращает на себя внимание прямая зависимость интенсивности диеновой конъюгации липидов и ОМБ в печени от дозы 11-ДМП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При курсовом введении 11-ДМП наблюдается усиление свободнорадикальных процессов

в печени. Снижение показателей окисления липидов и белков к седьмым суткам до уровня контрольной группы сопряжено с активацией антиоксидантных систем на третьи и седьмые сутки курсового введения 11-ДМП.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант». 2000. 104 с.
2. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский [и др.] // Вопросы медицинской химии. 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131.
3. Катаева Р. М., Степанова Е. М., Аглетдинов Э. Ф. Антирадикальная активность этилового эфира ( $\pm$ )-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксип-ростагландин Е1 // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11, № 6 (66). С. 58–60.
4. Катаева Р. М., Аглетдинов Э. Ф., Катаев В. А. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростагла при внутрижелудочном введении // Сеченовский вестник. 2019. Т. 10, № 1. С. 22–28.
5. Квантово-химическое прогнозирование антирадикальной активности 11-дезоксимизопростагла / Р. М. Катаева, Э. Ф. Аглетдинов, Г. М. Латыпова [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2020. № 3. С. 30–33.
6. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е. И. Львовская, И. А. Волчегорский, С. Е. Шемяков [и др.] // Вопросы медицинской химии. 1991. Т. 37, № 4. С. 92–93.
7. Фомина М. А., Абаленихина Ю. В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИОРязГМУ. 2014. 60 с.
8. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants // Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders). 2020. Vol. 20, no 1. С. 16–26.
9. Gastroprotective properties of 11-deoxymizoprostol (prostaglandin E 1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer / N. Z. Baschenko, T. A. Sapozhnikova, S. F. Gabdrakhmanova [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. 2006. Vol. 142, no 4. С. 467–469. <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0394-7>

## REFERENCES

1. Arutyunyan A. V., Dubinina E. E., Zybina N. N. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body: guidelines. SPb.: IKF "Foliant". 2000. 104 p. (In Russ.).
2. Volchegorsky I. A., Nalimov A. G., Yarovinsky B. G. et al. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy medicinskoj himii = Questions of medical chemistry*. 1989;35(1):127–131. (In Russ.).
3. Kataeva R. M., Stepanova E. M., Agletdinov E. F. Antiradical activity of ethyl ester ( $\pm$ )-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2016;11,66(6):58–60. (In Russ.).
4. Kataeva R. M., Agletdinov E. F., Kataev V. A. Investigation of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol with intragastric administration. *Sechenovskij vestnik = Sechenovskiy Bulletin*. 2019;10(1):22–28. (In Russ.).
5. Kataeva R. M., Agletdinov E. F., Latypova G. M. et al. Quantum-chemical prediction of the antiradical activity of 11-deoxymisoprostol. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Volgograd Journal of Medical Scientific Research*. 2020;3:30–33. (In Russ.).
6. Lvovskaya E. I., Volchegorskiy I. A., Shemyakov S. E. et al. Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation. *Voprosy medicinskoj himii = Questions of medicinal chemistry*. 1991;37(4):92–93. (In Russ.).
7. Fomina M. A., Abalenikhina Yu. V. A method for a comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids: guidelines. Ryazan: RIORAZGMU. 2014. 60 p. (In Russ.).
8. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2020;20(1):16–26.
9. Baschenko N. Z., Sapozhnikova T. A., Gabdrakhmanova S. F. et al. Gastroprotective properties of 11-deoxymisoprostol (prostaglandin E 1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2006;142(4):467–469. <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0394-7>

## Информация об авторах

**Катаева Роксана Маратовна** – аспирант кафедры фармакологии и фармации Института НМФО, [roksana.kataeva@mail.ru](mailto:roksana.kataeva@mail.ru)

**Перфилова Валентина Николаевна** – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и фармации Института НМФО, [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru)

**Аглетдинов Эдуард Феликсович** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, [agletdinov@vector-best.ru](mailto:agletdinov@vector-best.ru)

**Катаев Валерий Алексеевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации ИДПО, [centreles@mail.ru](mailto:centreles@mail.ru)

**Гизатуллин Тагир Рафаилович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры психологического сопровождения и клинической психологии, [UFA.RKPB1@doctorr.ru](mailto:UFA.RKPB1@doctorr.ru)

**Латыпова Гузель Минулловна** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации ИДПО, [79177525174@yandex.ru](mailto:79177525174@yandex.ru).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Information about authors

**Kataeva Roxsana Maratovna** – postgraduate student of the Department Pharmacology and Pharmacy INMFO, [roksana.kataeva@mail.ru](mailto:roksana.kataeva@mail.ru)

**Perfilova Valentina Nikolaevna** – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department Pharmacology and Pharmacy INMFO, [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru)

**Agletdinov Eduard Feliksovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor Associate, Deputy Director, [agletdinov@vector-best.ru](mailto:agletdinov@vector-best.ru)

**Kataev Valery Alekseevich** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy, [centreles@mail.ru](mailto:centreles@mail.ru)

**Gizatullin Tagir Rafailovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Psychological Support and Clinical Psychology, [UFA.RKPB1@doctorr.ru](mailto:UFA.RKPB1@doctorr.ru)

**Latypova Guzel Minullova** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmacy, [79177525174@yandex.ru](mailto:79177525174@yandex.ru)

**The authors declare no conflicts of interests.**

The article was submitted 27.01.2022; approved after reviewing 12.02.2022; accepted for publication 16.02.2022.