

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1335

И.Г. Кузнецова¹, Е.Г. Дубовик², Н.С. Дубовик¹, Т.Н. Комаров¹, Ю.В. Медведев¹,
Л.А. Меньшикова¹, С.Е. Северин¹, И.Е. Шохин¹, Т.А. Ярушок¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация

Биораспределение полимерной транспортной формы рифабутина

Одним из направлений увеличения эффективности лекарственных средств является создание транспортной системы доставки лекарств в целевой орган. Широко распространенный метод — включение лекарственного вещества в состав биodeградируемого полимера с образованием наноразмерной транспортной формы лекарства. **Цель исследования:** изучить биораспределение по тканям транспортной системы антибиотика рифабутин на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, а также сравнить ее с чистой субстанцией рифабутин. **Методы:** препараты вводили перорально, через атравматический металлический зонд в дозе 10 мг/кг. Далее через определенные промежутки времени экспериментальных животных умерщвляли методом дислокации шейных позвонков. Пробоподготовка органов к анализу осуществлялась жидкость-жидкостной экстракцией. Концентрацию действующего вещества измеряли с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты:** в исследование включали восьминедельных крыс линии Wistar обоего пола массой 0,22±0,02 кг. Животные были разделены на 2 группы. Исследуемая группа получала антибиотик в полимерной форме, а группа сравнения — субстанцию рифабутин. Через временные интервалы 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 15 ч, 24 ч после введения препарата производили резекцию печени, легких, селезенки, почек, кишечника, желудка, сердца и мозга, соответственно, и измеряли их массу. В мозге препарат не обнаруживался. В остальных исследуемых тканях рифабутин определялся уже через 10 мин после введения, а максимальная концентрация препарата достигалась в органах спустя 1,5–3,5 ч. Концентрации рифабутин, определяемые в легких, оказались статистически значимо ($p < 0,05$) выше после введения полимерной формы препарата. Коэффициент распределения полимерной формы в печени и легких был максимальным (15,83 и 10,14 мкг/г, соответственно) по сравнению с субстанцией. Минимальное количество (0,02 мкг/г) действующего вещества наблюдали в сердце. **Заключение:** показано, что включение рифабутин в полимерную форму значительно изменяет его локализацию по органам и тканям. Установлено повышенное накопление наноконструкции рифабутин в тканях легких, печени и селезенки.

Ключевые слова: рифабутин, сополимер молочной и гликолевой кислот, высокоэффективная жидкостная хроматография, биораспределение.

(Для цитирования: Кузнецова И.Г., Дубовик Е.Г., Дубовик Н.С., Комаров Т.Н., Медведев Ю.В., Меньшикова Л.А., Северин С.Е., Шохин И.Е., Ярушок Т.А. Биораспределение полимерной транспортной формы рифабутин. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 366–371. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1335)

I.G. Kuznetsova¹, E.G. Dubovik², N.S. Dubovik¹, T.N. Komarov¹, Y.V. Medvedev¹,
L.A. Menshikova¹, S.E. Severin¹, I.E. Shohin¹, T.A. Yarushok¹¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation² Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

Biodistribution of Rifabutin Polymeric Transport Form

Background: One way to increase drug efficacy is to provide a drug delivery transport system to the target organ. A widely used method is to incorporate the drug in a biodegradable polymer composition with forming nanosized drug's transport forms. **Objective:** Our aim was to investigate the tissue biodistribution of antibiotic rifabutin transport system based on lactic and glycolic acids copolymer, and to compare it with the pure substance of rifabutin. **Methods:** These substances were administered to two groups of rats intragastrically in the doses of 10 mg/kg. After a certain period of time, the animals were sacrificed by cervical dislocation. Samples preparation for analysis was carried out of the liquid-liquid extraction. Active substance's concentrations were measured by high performance liquid chromatography method. **Results:** The study included 8-week-aged Wistar rats of both sexes weighing 0.22±0.02 kg. Animals were divided into 2 groups. The study group received polymer form of antibiotic, and the comparison group received substance of rifabutin. In intervals of 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h, 15 h, 24 h after drug administration liver, lung, spleen, kidney, intestines, stomach, heart and brain were resected respectively. Organs were measured by their weight. The drug was not detected in the brain. Rifabutin was determined in other examined tissues within 10 minutes and the maximum drug concentration in organs was fixed in 1.5–3.5 hours after administration. The rifabutin concentrations defined in the lungs were significantly higher in polymer form ($p < 0.05$). The polymer form's distribution coefficient was higher in the liver and lungs (15.83 and 10.14 µg/g respectively) in comparison with the substance one. The minimum amount of the active ingredient was observed in the heart (0.02 µg/g). **Conclusion:** It is shown that the inclusion of the drug in a polymeric form substantially alters its localization in organs and tissues. Extensive biodistribution nanorifabutin in lung tissue, liver and spleen is established.

Key words: rifabutin, polylactide-co-glycolide, high performance liquid chromatography, biodistribution.

(For citation: Kuznetsova I.G., Dubovik E.G., Dubovik N.S., Komarov T.N., Medvedev Y.V., Menshikova L.A., Severin S.E., Shohin I.E., Yarushok T.A. Biodistribution of Rifabutin Polymeric Transport Form *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 366–371. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1335)

Обоснование

Рифабутин, химически модифицированное производное рифамицина S, является мощным антибиотиком широкого спектра действия. Рифабутин активен в отношении микобактерий туберкулеза, в т.ч. и рифампицину-стойчивых штаммов, поэтому его применяют для лечения туберкулеза в сочетании с другими препаратами. Антибиотик также используют в составе комплексной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori*, при гемофильной инфекции, инфекциях мягких тканей, лечении менингита, пневмонии, хламидиоза, лепры и т.д. [1].

Недостаток рифабутина заключается в его низкой растворимости. Другое отрицательное свойство рифабутина — его плохая всасываемость при приеме внутрь. Рифабутин обладает низкой селективностью действия, и при введении антибиотика больным лишь небольшая его доза попадает в клетку-мишень. Особенно сильное снижение эффективности лечения наблюдается при внутриклеточной локализации возбудителей инфекционных заболеваний [2]. Существенная часть введенной дозы рифабутина метаболизируется в организме и экскретируется, не успев оказать терапевтического воздействия на клетки-мишени. По этой причине в долгосрочной терапии рифабутином возникает множество нежелательных явлений, самыми частыми из которых являются кожные аллергические реакции, эозинофилия, тошнота, рвота, увеличение активности печеночных ферментов, головная боль, боль в суставах, канальцевый некроз, расстройство зрения и кроветворения [3]. Способность транспортных систем на основе биodeградируемых полимеров обеспечивать доставку лекарственных препаратов внутрь клетки делает их перспективными носителями для доставки рифабутина к органу-мишени. В случае внутриклеточных инфекций полимерные формы облегчают проникновение лекарственных препаратов внутрь клетки. Кроме того, полимерные частицы существенно увеличивают биодоступность лекарственных веществ при различных путях введения [4]. Поскольку введение рифабутина в состав полимерной формы приводит к изменению его свойств, необходимо изучить изменения в его распределении по органам и тканям во времени.

Целью нашего исследования было изучение распределения в тканях субстанции рифабутина и частиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, содержащих рифабутин.

Методы

Дизайн исследования

Исследование по биораспределению выполнено с помощью параллельного дизайна согласно методическим руководствам и нормативным документам, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации, согласованным с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей. Животные были разделены на 2 группы. Опытная группа получала полимерную транспортную форму рифабутина, группа сравнения — субстанцию рифабутина. Препараты вводили перорально, через атравматический металлический зонд, в дозе 10 мг/кг.

Критерии соответствия

В исследование включали здоровых крыс линии Wistar обоего пола в возрасте 8 нед.

Условия проведения

Животных содержали в стандартных условиях вивария на полусинтетическом рационе, пищевая и биологическая ценность которого полностью удовлетворяла их физиологические потребности. Доступ к пище и воде не ограничивали. Все животные до начала эксперимента находились на карантине не менее 14 сут. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) [5]. После введения препаратов через определенные промежутки времени животных умерщвляли методом дислокации шейных позвонков.

Продолжительность исследования

Исследовалась однократная доза рифабутина 10 мг/кг. В качестве конечных временных точек для резекции органов были выбраны интервалы 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 15 ч, 24 ч после введения препаратов.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемой группе животных вводили полимерную транспортную форму рифабутина, выполненную по методике, описанной ниже. Полимерные частицы получали методом преципитации непосредственно перед применением препарата путем смешения концентрата с водным раствором до конечной концентрации диметилсульфоксида 5–10%. Для получения концентрата в трехгорлую стеклянную колбу при 20–25 °С последовательно загружали ингредиенты, приведенные в табл. 1.

Смесь перемешивали и нагревали на колбонагревателе при 50–60 °С до полного растворения твердой фазы, после чего охлаждали до комнатной температуры в течение 20–30 мин [6].

Исходы исследования

Достижением исхода исследования считалось определение концентрации рифабутина в легких, печени, селезенке, кишечнике, желудке, почках, сердце.

Методы регистрации исходов

Пробоподготовку органов к анализу осуществляли посредством жидкость-жидкостной экстракции. Для проведения пробоподготовки навеску органа измельчали и гомогенизировали с 5 мл фосфатного буфера (0,1 М, рН = 7,4). До анализа гомогенат хранился при температуре от -45 до -50 °С. Непосредственно перед анализом образцы гомогената размораживали, встряхивали на орбитальном шейкере в течение 10 мин. К 400 мкл гомогената добавляли 0,02% бутилгидрокситолуол в 200 мкл ацетонитрила для стабилизации рифабутина, затем интенсивно перемешивали на вортексе в течение 30 с. Рифабутин экстрагировали из полученной смеси 2 мл раствора дихлорметана и н-гексана (1:1). Далее пробы центрифугировали в течение 10 мин с частотой 13 000 об./мин.

Таблица 1. Состав полимерной формы рифабутина

Наименование компонента	% масс.
Рифабутин	2,95÷3,05
Сополимер молочной и гликолевой кислот 50/50	2,95÷3,05
D-маннит	2,95÷3,05
Полисорбат 80	0,95÷1,00
Диметилсульфоксид	Остальное

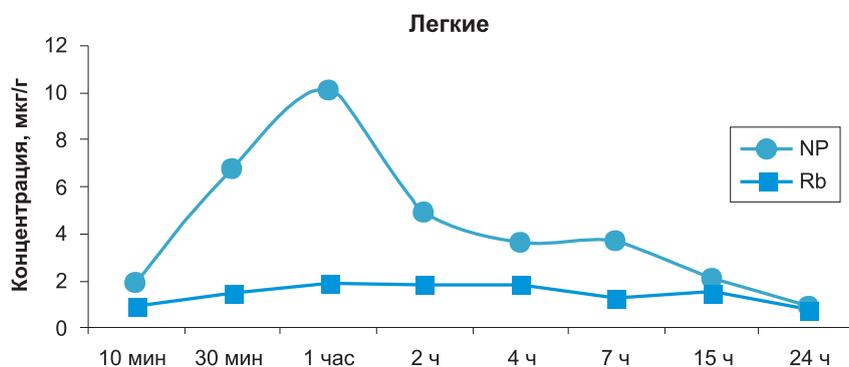


Рис. 1. Концентрации полимерной формы рифабутина (NP) и субстанции рифабутина (Rb) в легких крыс при пероральном введении.

Органический слой отделяли. Процедуру экстракции повторяли еще раз. Объединенные фракции органического слоя переносили в пробирки для испарителя и упаривали под током азота при 43 °С досуха в испарителе Thermo Reacti-Therm (США) [7]. Получившийся сухой остаток перерастворяли в 400 мкл ацетонитрила и переносили надосадочную жидкость в хроматографические пробирки.

Хроматографический анализ образцов проводили на жидкостном хроматографе Agilent серии 1200 Infinity с фотодиодматричным детектором (Agilent Technologies, США), оснащенном бинарным насосом, автосамплером, предколонкой, термостатом колонок. Данные обрабатывали при помощи программного обеспечения ChemStation (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на хроматографической колонке Zorbax Eclipse Plus C18 4,6×150 мм, 5 мкм (США) с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 4,6×12,5 мм, 5 мкм (США) при 40 °С. В качестве подвижной фазы использовали 0,05 М ацетатный буферный раствор с рН 4,5 — ацетонитрил 52:48. Скорость потока подвижной фазы составила 1 мл/мин, объем вводимой пробы — 5 мкл. Детекцию производили при длине волны 278,0±4,0 нм с записью спектра в диапазоне 200–400 нм. Время хроматографирования одной пробы составило 10 мин, время выхода рифабутина — около 6,3 мин.

Для пробоподготовки использовали шейкер типа вортекс Heidolph Reax Top (Германия), шейкер Biosan (Латвия), центрифугу Thermo Scientific SL16 (Германия); взятие навески осуществляли при помощи весов A&D GR-200 (Япония); реактивы и биоматериал дозировали с использованием дозаторов Ленпипет Лайт (Россия) объемом 100–1000, 20–200 и 10–100 мкл.

В работе применяли следующие реактивы: субстанция рифабутина (Taizhou Tianrui Chempharm Co., Ltd, Китай); сополимер молочной и гликолевой кислот (polylactide-co-glycolide, PLGA, 50/50, Lactel, США); D-маннит (Sigma-Aldrich, США), диметилсульфоксид (Riedel-de Haen, Германия), бутилгидрокситолуол (химически чистый, Scharlau, Испания), ацетонитрил (Scharlau, Испания), гексан (Scharlau, Испания), дихлорметан (Scharlau, Испания), воду очищенную.

Стандартные растворы хранили в холодильнике при температуре 2–8 °С. Исходный раствор рифабутина готовили путем растворения навески стандарта в метаноле и хранили в фармацевтическом холодильнике при температуре 2–8 °С. Рабочие стандартные растворы готовили путем разведения исходного стандартного раствора метанолом.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft, Inc, США) и Excel (Microsoft, США) для персонального компьютера. Достоверность измерений оценивали при помощи t-теста Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и соответствующих им стандартных ошибок среднего (m).

Результаты

Объект исследования

Исследование проводили на 120 здоровых восьминедельных крысах линии Wistar обоего пола массой 0,22±0,02 кг.

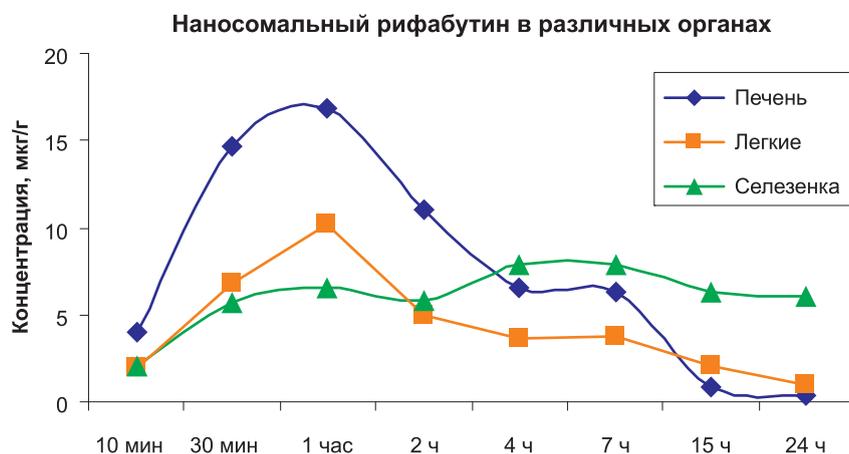


Рис. 2. Концентрации полимерной формы рифабутина в различных органах крыс при пероральном введении.

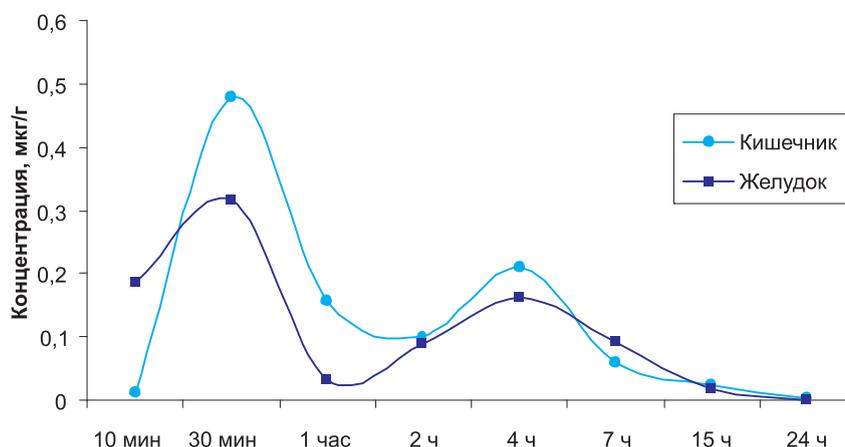


Рис. 3. Концентрации полимерной формы рифабутина в желудке и кишечнике крыс при пероральном введении.

Основные результаты исследования

Для оценки биорапределения по тканям транспортную форму рифабутина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (NP) и субстанцию рифабутина (Rb) вводили экспериментальным животным перорально в дозе 10 мг/кг.

На рис. 1 заметно типичное для частиц накопление в легких, обусловленное их захватом макрофагами легких [8].

Содержание рифабутина в печени и селезенке в случае введения полимерной композиции также увеличено, что обусловлено захватом частиц клетками ретикулоэндотелиальной системы и их поступлением в печень и селезенку (рис. 2) [9].

При пероральном приеме максимальная концентрация полимерной композиции рифабутина в желудочно-кишечном тракте достигалась через 30 мин после введения. Через 4 ч после введения полимерной формы

рифабутина в желудке и кишечнике наблюдали второй, менее выраженный, подъем концентрации рифабутина (рис. 3).

Результаты нашего исследования показали снижение концентрации рифабутина в почках в случае введения его наносомальной формы (рис. 4).

Также заметно уменьшение содержания рифабутина в сердце в случае введения полимерной формы (рис. 5).

Максимальная концентрация действующего вещества в органах достигается достаточно быстро, о чем свидетельствуют значения T_{max} . Наибольшее накопление препарата обнаружено в печени и легких, наименьшее — в сердце. Определяемые в органах концентрации рифабутина в полимерной форме представлены в табл. 2.

Обсуждение

Сравнение профилей распределения лекарственного вещества в составе полимерного носителя и в форме субстанции является важным этапом разработки полимерных систем доставки действующих веществ и оценки их будущей эффективности. Транспортная форма рифабутина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот хорошо проникает в сильно васкуляризованные органы. Попадая в кровоток, полимерные частицы быстро адсорбируют белки плазмы, в т.ч. опсонизируются компонентами системы комплемента. Опсонизированные частицы распознаются и захватываются ретикулоэндотелиальной системой, макрофагами печени, селезенки, альвеолярными макрофагами. Основная роль в процессе захвата и метаболизма принадлежит купферовским клеткам печени. Захват частиц макрофагами происходит путем эндо- и фагоцитоза. В результате внутриклеточная

Таблица 2. Максимальная концентрация (C_{max}) полимерной формы рифабутина в органах и время ее достижения (T_{max})

Орган	C_{max} , мкг/г	T_{max} , ч
Легкие	10,1437±0,0002	0,91±0,004
Печень	15,8321±0,0049	1,7±0,02
Селезенка	7,8895±0,0487	4,0±0,01
Кишечник	0,4794±0,0312	0,5±0,02
Желудок	0,3175±0,002	0,67±0,03
Почки	0,0956±0,068	1,14±0,02
Сердце	0,0152±0,0001	0,58±0,01

Почки

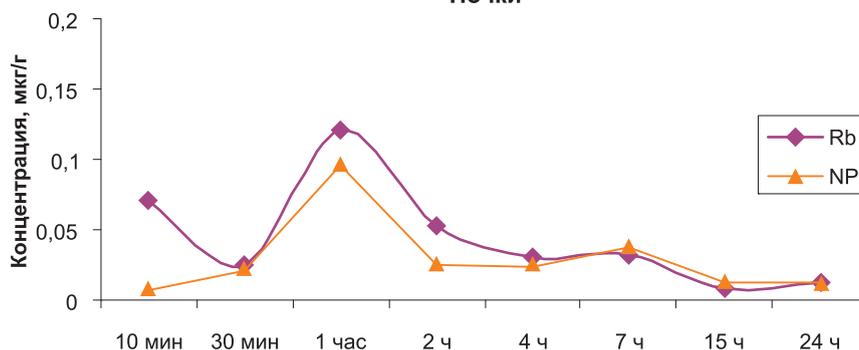


Рис. 4. Концентрации полимерной формы рифабутина (NP) и субстанции рифабутина (Rb) в почках крыс при пероральном введении.

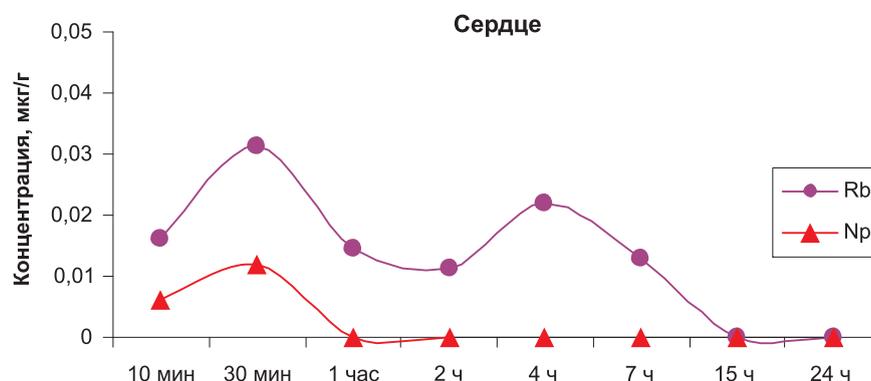


Рис. 5. Концентрации полимерной формы рифабутина (NP) и субстанции рифабутина (Rb) в сердце крыс при пероральном введении.

концентрация после введения лекарственного вещества в составе полимерных частиц в несколько раз превышает концентрацию, достигаемую при введении препарата в стандартной форме. Этим объясняется высокая эффективность антибиотиков в составе полимерных частиц при лечении инфекций, локализованных внутри макрофагов [10].

Все полученные нами кривые биораспределения рифабутина в полимерной форме значительно отличаются от кривых чистой субстанции ($p < 0,05$).

370

Эффективность абсорбции и транспорта полимерных частиц через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта определяется способностью этих частиц прилипать к стенкам желудочно-кишечного тракта (биоадгезивные свойства). Использование полимерных систем особенно эффективно при использовании труднорастворимых веществ с низкой биодоступностью, как в случае с рифабутином. При пероральном введении рифабутина в составе полимерных частиц увеличивается абсолютная биодоступность, а максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее.

Важным аспектом рифабутина является его биораспределение в почках. Применение рифабутина сопряжено с развитием нефропатии [11]. Поскольку максимальная концентрация полимерной формы рифабутина ниже максимальной концентрации при применении субстанции, то использование препарата в таком виде способно снизить его нефротоксическое воздействие

[12]. Таким же образом можно снизить кардиотоксичность рифабутина.

Заключение

Применение полимерной транспортной системы позволяет оптимизировать биораспределение антибиотика рифабутина. В исследовании установлено повышенное накопление полимерной композиции рифабутина в тканях легких, печени и селезенки. Поскольку частицы эффективно захватываются легочными макрофагами, полимерная форма рифабутина может использоваться для терапии внутриклеточно расположенных патогенов. Такой подход позволит увеличить эффективность лечения тяжелых бактериальных респираторных заболеваний, например туберкулеза легких. При этом снизится вероятность развития нежелательных явлений, поскольку происходит накопление действующего вещества в целевых клетках и снижается концентрация в периферических тканях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunin С.М. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22 (Suppl. 1): 3–14.
2. Chaisson R.E. Potential role of rifabutin in prophylaxis for tuberculosis and infections due to multiple opportunistic pathogens. *Clin. Infect. Diseases.* 1996; 22: 61–69.
3. Griffith D.E. Risk-Benefit Assessment of Therapies for Mycobacterium avium Complex Infections. *Drug Safety.* 1999; 21 (2): 137–152.
4. Kulkarni P.R., Yadav J.D., Vaidya K.A. Liposomes: a novel drug delivery system. *Int. J. Curr. Pharmaceutic. Res.* 2011; 3 (2): 10–18.
5. Приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Правила лабораторной практики». Доступно на: URL: <http://www.rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (дата обращения: 05.03.2015).
6. Кузнецова И.Г., Северин С.Е. Использование сополимера молочной и гликолевой кислот для получения наноразмерных лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013; 4: 30–37.
7. Kaur J., Muttli P., Verma R.K., Kumar K., Yadav A.B., Sharma R., Misra A. A hand-held apparatus for «nose-only» exposure of mice to inhalable microparticles as a dry powder inhalation targeting lung and airway macrophages. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 7 (4–5): 351.
8. Verma R.K., Kaur J., Kumar K., Yadav A.B., Misra A. Intracellular time course, pharmacokinetics, and biodistribution of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (9): 3195–3201.
9. Kumar V.R., Mukker J.K., Singh R.S., Kumar K., Verma P.R., Misra A. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques. *Mol. Pharm.* 2012; 2; 9 (4): 1011–1016.
10. Koudriakova T., Iatsimirskaia E., Tulebaev S., Spetie D., Utkin I., Mullet D., Thompson T., Vouros P., Gerber N. *In vivo* disposition and metabolism by liver and enterocyte microsomes of the antitubercular drug rifabutin in rats. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1996; 279 (3): 1300–1309.

11. Card J.W., Zeldin D.C., Bonner J.C., Nestmann E.R. Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 295: 400–411.
12. Benedetti M.S. Inducing properties of rifabutin and effects on the pharmacokinetics and metabolism of concomitant drugs. *Pharm. Res.* 1995; 32 (4): 177–187.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кузнецова Ирина Геннадьевна, старший преподаватель кафедры биологической химии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, доб. 3145, **e-mail:** irinal105@rambler.ru

Дубовик Екатерина Геннадьевна, аспирант кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Адрес: 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, **тел.:** +7 (495) 939-10-00, доб. 2401, **e-mail:** dubovik@mail.ru

Дубовик Наталья Сергеевна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, доб. 1636, **e-mail:** berezanatawa@yandex.ru

Комаров Тимофей Николаевич, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** t.n.komarov@yandex.ru

Медведев Юрий Владимирович, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** y125195@yandex.ru

Меньшикова Лилия Андреевна, аспирант кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** lily-chka@mail.ru

Северин Сергей Евгеньевич, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой биологической химии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (499) 613-23-20, **e-mail:** sergsev@inbox.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** sovdep2007@yandex.ru

Ярушок Татьяна Александровна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** doctormarmalade@mail.ru