

УДК 547.481:546.183:591.69-9

НОВЫЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ СРЕДСТВ: ИЗУЧЕНИЕ АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ СОЛИ ФОСФОНИЯ И НИТРОЗАМЕЩЕННОГО БЕНЗОФУРОКСАНА

*И.В. Галкина, М.Х. Лутфуллин, С.Н. Егорова, Р.Ф. Мавлиханов,
Н.А. Лутфуллина, Н.В. Воробьева, Е.В. Тудрий, Л.В. Спатлова,
Л.М. Юсупова, В.И. Галкин*

Аннотация

Разработаны препаративные подходы к созданию нового типа антигельминтных лекарственных композиций на основе четвертичных солей фосфония с высшими алкильными радикалами в качестве мембранного якоря и нитрозамещенного бензофуроксана в качестве генератора NO и антиметаболита.

Изучено антигельминтное действие лекарственной формы «Дегельм» на 5-месячных поросятах при лечении нематодозов, вызываемых аскаридой *Ascaris suum*, эзофагостомой *Oesophagostomum dentatum* и власоглавом *Trichocephalus suis*.

Определена острая токсичность предлагаемого препарата – 3500 мг/кг. Из полученных результатов следует, что «Дегельм» не обладает токсическим действием (по классификации химических веществ по степени опасности в соответствии с ГОСТ 12.00.76 относится к 4 классу опасности) и приводит к фрагментации кутикулы нематод при использовании очень низких концентраций препарата.

Ключевые слова: антигельминтные препараты, четвертичные фосфониевые соли, динитробензофуроксан.

Введение

Лечение гельминтозов является актуальной проблемой медицины и ветеринарии. В отличие от простейших, грибов, вирусов и бактерий, имеющих достаточно нежный покров, многие гельминты, а особенно нематоды, имеют многослойную мышечную кутикулу, которая надежно защищает органы паразита. Данный факт обуславливает необходимость применения молекулярного подхода к синтезу новых антигельминтных препаратов, сочетающих высокую селективную токсичность для паразитов с низкой токсичностью для «хозяина» (человека или животного). При разработке такого рода препаратов следует учитывать существующие значительные физиологические и биохимические различия между организмами паразита и хозяина.

Результаты и их обсуждение

Антинематодозные препараты различной химической структуры, применяемые в настоящее время в медицине и ветеринарии, за небольшим исключением, по механизму действия на нематод делятся на две группы. К первой группе

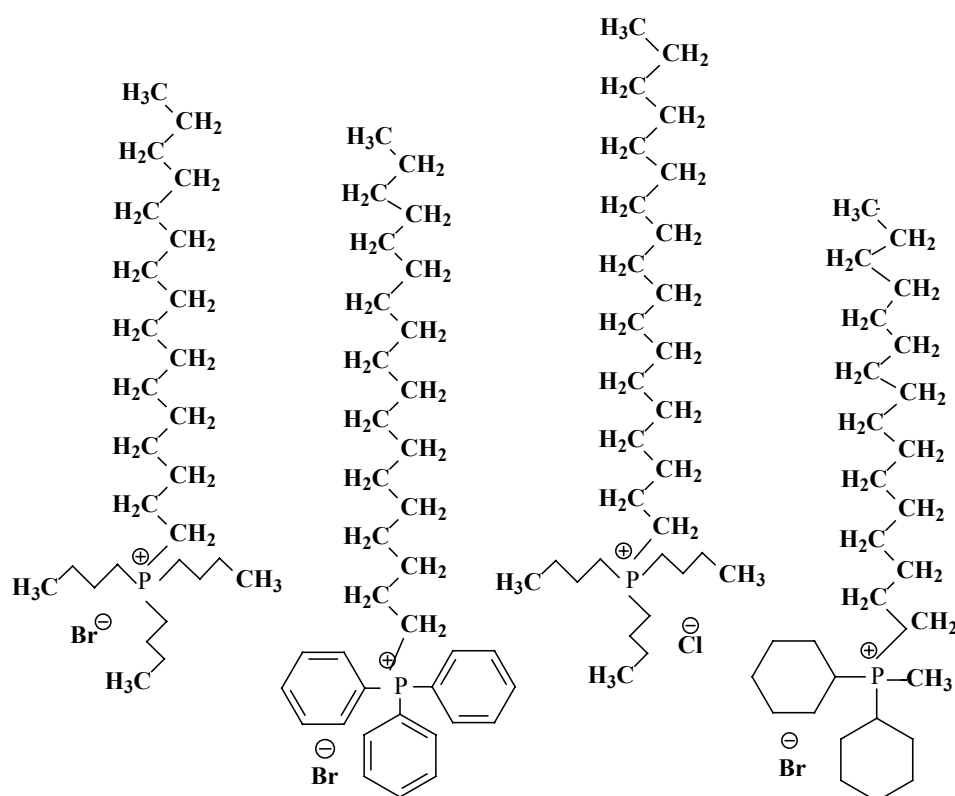


Рис. 1. Молекулярная структура синтезированных солей четвертичного фосфония

относятся вещества, влияющие на моторную активность: нарушающие нейромышечную передачу и вызывающие паралич у гельминта (производные диэтилендиамина, этаноламина, пиримидина и др.), ко второй – вещества, нарушающие энергетический обмен (хлорорганические углеводороды, производные бензимидазола и метилового эфира бензимидазолкарбаминовой кислоты и др.). Знание механизма антигельминтного действия имеет самостоятельную научную ценность и является основой для создания новых, более эффективных, по сравнению с существующими, препаратов [1, с. 929–935].

Синтезированные нами соединения – четвертичные соли фосфония с высшими алкильными радикалами (рис. 1) – с химической точки зрения не являются ни одним из вышеописанных производных, и механизм их действия на паразита сводится к разрыву мембраны гельминта.

Аналогичное действие оказывает четвертичная соль аммония – близкий по строению к четвертичной соли фосфония вагинальный контрацептив, спермицид и антисептик на основе бензалкония хлорида (рис. 2) «Фарматекс» [1, с. 956].

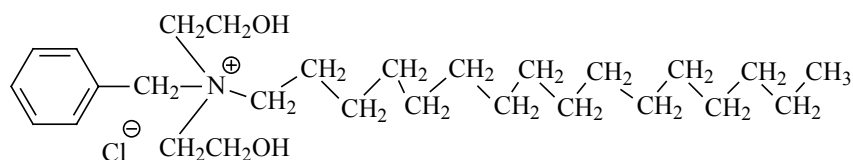


Рис. 2. Молекулярная структура бензалкония хлорида

Спермицидное действие бензалкония хлорида обусловлено способностью препарата повреждать мембраны сперматозоидов.

Таким образом, можно предположить, что фармакологически активные соединения, содержащие в своей химической структуре мембранный якорь [2, S. 230] в виде высшего алкильного радикала (от C₁₀ до C₁₈), способны в низших живых организмах повреждать поверхностные мембраны благодаря сходству с ними в строении (рис. 3).

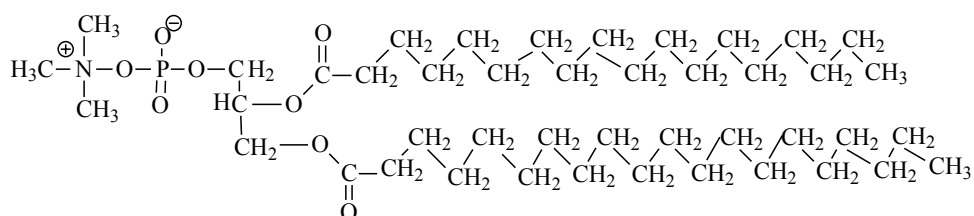


Рис. 3. Молекулярная структура фосфолипида биомембраны клетки

Важно отметить, что синтезированные соли фосфония (рис. 1) являются структурными аналогами фрагментов фосфолипидов биомембран клетки.

В свете вышесказанного в качестве примера была проведена апробация антинемотозного действия фармацевтической композиции «Дегельм», содержащей четвертичную соль фосфония с липидной компонентой биомембран (1) и бис-нитроанилинозамещенный динитробензофуросан (2) (рис. 4).

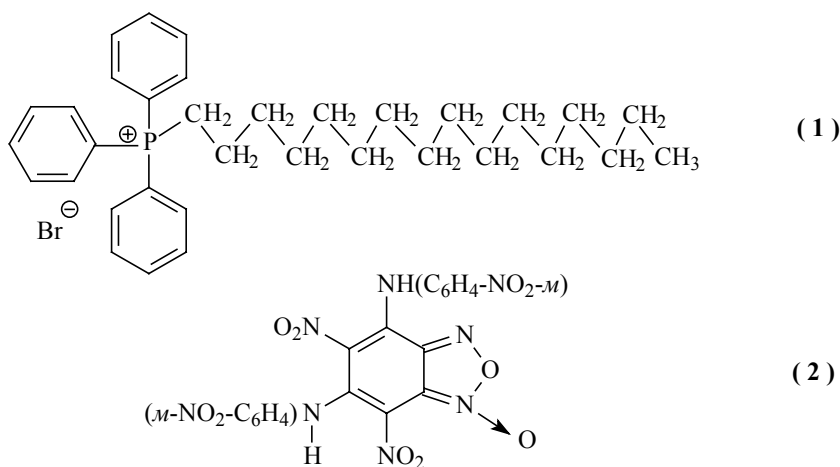


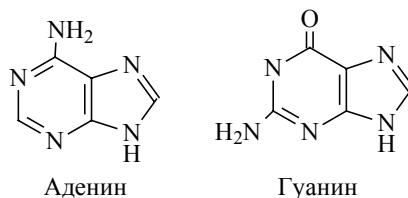
Рис. 4. Молекулярная структура составляющих фармацевтической композиции «Дегельм»: (1) – четвертичной соли фосфония с липидной компонентой биомембран; (2) – бис-нитроанилинозамещенного динитробензофуросана

В качестве наполнителя антигельминтной композиции «Дегельм» использовали кристаллическую медицинскую глюкозу (ГОСТ 975-88), которая является основным питательным веществом для гельминтов и, таким образом, может служить приманкой.

Компонент (1) представляет собой катионный детергент, который встраивается в клеточную мембрану кутикулы нематод (так называемый мембранный якорь), блокирует ее барьерные функции и вызывает деструкцию кутикулы гельминта, делая ее доступной для проникновения пищеварительных соков хозяина.

Полифункциональный компонент (2), обладая значительно более низкой антигельминтной активностью и высокой антибактериальной по сравнению с 1-м компонентом [3], существенно усиливает его активность благодаря своей способности генерировать до 6 молекул NO из одной молекулы бензофураксана [4, 5] под действием серосодержащих (H_2S) компонентов кишечника, что позволяет заметно снизить концентрацию компонента (1) в композиции «Дегельм». Аналогичное тиолзависимое высвобождение оксида азота из фураксанов подробно описано в исследовании [6].

Важной особенностью (2) также является структурное сходство с нуклеоснованиями (пуриновыми основаниями) ДНК и РНК, такими, как аденин и гуанин, которые обладают способностью встраиваться между цепями ДНК или РНК и быть ответственными за связывание с различными рецепторами мембраны клетки:



Поскольку большинство микроорганизмов и гельминтов не способны синтезировать пурины, должны получать их от организма хозяина и, соответственно, иметь ферментные системы, пригодные для их метаболизма, антиметаболитическое действие производных бензофураксана, в данном случае (2), по-видимому, способствует реализации их антибактериального и антигельминтного действия.

Механизм синергизма (1) и (2) пока остается до конца не изученным, можно лишь констатировать факт значительной активизации процесса встраивания липидного «хвоста» синтетического аналога биомембраны в мембрану кутикулы паразита, что в конечном счете приводит к разрыву последней.

Для объяснения этого феномена нами совместно с сотрудниками кафедры фармацевтической химии Нижегородской государственной медицинской академии были проведены исследования [7] по изучению взаимодействия синтезированных солей фосфония (1) с лецитином на модели ленгмюровских монослоев. Установлено, что фосфониевые бромиды с высшими алкильными радикалами взаимодействуют с лецитином и, следовательно, могут включаться в липидные слои биомембран паразитов, кардинально изменяя их состояние. Увеличение эффективной молекулярной площади лецитина в мембране приводит к образованию пор и, в предельном случае, к разрыву биомембраны, что может служить объяснением антибактериального и антипаразитарного действия трифенил(алкил)фосфоний бромидов [7].

Антигельминтная активность композиции «Дегельм» апробирована на 6 изолированных спонтанно инвазированных нематодами свиньях обоего пола, пятимесячного возраста (23–25 кг), отобранных по результатам гельминтоописического исследования фекалий по методу Фюллеборна, в ООО «Колос» Тетюшского

Табл. 1

Характеристические данные испытуемых свиной до лечения и дозы лекарственных форм (1) и (2) на курс лечения (в квадратных скобках указана доза на 1 кг живого веса свиной)

№ свиной	№ группы	Диагноз	Количество яиц до лечения в 1 г фекалий	Картина крови до лечения	Дозы (1) и (2) на курс лечения [доза на 1 кг веса свиной]
1	1	Аскаридоз	140 ± 6.8	Анемия, лейкопения, эритроцитопения	100 мг (1) [4 мг/кг]; 1000 мг (2) [40 мг/кг]
2	1	Аскаридоз, эзофагостомоз	120 ± 7.1 28 ± 8.3	Анемия, лейкопения, эритроцитопения	100 мг (1) [4 мг/кг]; 1000 мг (2) [40 мг/кг]
3	2	Аскаридоз, токсокароз	210 ± 9.4 30 ± 6.9	Анемия, лейкопения, эритроцитопения	100 мг (1) [4 мг/кг]
4	2	Аскаридоз, трихоцефалез	196 ± 11.2 70 ± 6.7	Анемия, лейкопения, эритроцитопения	100 мг (1) [4 мг/кг]
5	3	Аскаридоз, трихоцефалез	80 ± 7.4 20 ± 5.6	Анемия, лейкопения, эритроцитопения	1000 мг (2) [40 мг/кг]
6	3	Аскаридоз, эзофагостомоз	180 ± 7.5 30 ± 6.7	Анемия, лейкопения, эритроцитопения	1000 мг (2) [40 мг/кг]

района Татарстана и в условиях вивария кафедры паразитологии и радиобиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Животные были разделены на 3 группы по 2 свиной в каждой для последующего испытания на них антигельминтной активности как композиции «Дегельм», так и ингредиентов (1) и (2) при их приеме внутрь с кормами. Характеристические данные испытуемых свиной до лечения и дозы лекарственных препаратов на курс дегельминтизации представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, во всех группах животных картина крови до лечения характеризовалась анемией, лейкоцитопенией, эритроцитопенией.

С целью изучения антигельминтной активности композиции и ее компонентов исследуемые препараты вводили животным перорально в облатках с кормами 2 раза в день – утром и вечером. Лекарственным препаратом для 1-й группы поросят стала полученная нами композиция «Дегельм» весом 0.5 г, состоящая из 0.025 г *n*-гексадецилтрифенилфосфонийбромида (1), 0.250 г динитробензофуноксана (2) и 0.250 г глюкозы. Для 2-й группы лекарственная форма весом 0.5 г содержала 0.025 г соли фосфония (1) и 0.475 г глюкозы. Для 3-й группы лекарственная форма весом 0.5 г содержала 0.250 г динитробензофуноксана (2) и 0.250 г глюкозы.

Фекалии свиней исследовали через 1, 2, 3 и 4 недели после применения испытываемых препаратов. Результаты копрологических исследований и оценка состояния животных приведены в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, в первой группе животных, принимавшей композицию «Дегельм», полная дегельминтизация произошла в течение 1–2 дней с дальнейшим двухнедельным постепенным очищением организма от остатков гельминтов и мертвых яиц. Показатели крови также нормализовались через 2 недели. Появлявшийся временно в течение первой недели кашель свидетельствовал о гибели личинок нематод в легких, а аллергические реакции были связаны с одновременной гибелью большого количества нематод. Кашель и аллергия были выражены незначительно и прошли самопроизвольно. Фекалии осветленного цвета пластилиновой консистенции появились однократно (на 10-й день) у 1-й свиньи (микроскопия выявила остатки кутикулы аскарид) и дважды у 2-й свиньи (на 7-й и 10-й день) в виде остатков кутикул эзофагостом и аскарид соответственно.

По сравнению со свиньями 2-й и 3-й групп, в 1-й группе животные после дегельминтизации были существенно более активны, поноса и каких-либо других побочных эффектов приема препаратов не наблюдалось. Необходимо отметить улучшение общего состояния животных и хороший аппетит после приема фармацевтической композиции «Дегельм». При патологоанатомическом исследовании в кишечнике гельминты обнаружены не были.

Во 2-й группе, получавшей соль фосфония (1) и глюкозу, картина дегельминтизации оказалась более размытой, а очищение организма животного более длительным. Показатели крови нормализовались в течение 3 недель. У 4-й свиньи был отмечен затяжной процесс очищения, который ставит под сомнение полную дегельминтизацию. Таким образом, несмотря на разрушение кутикулы нематод под действием соли фосфония, прием соли (1) без динитробензофураксана (2) оказался менее эффективным, чем их совместное применение в композиции «Дегельм» (группа 1).

В 3-й группе свиней, получавшей динитробензофураксан (2) и глюкозу, наряду с частичной дегельминтизацией (выход мертвых неполовозрелых аскарид, от 8 до 15 см) через 4 недели были обнаружены яйца паразитов, а в дальнейшем у шестой свиньи появилась тенденция к их росту на фоне возникшей кишечной инфекции, что проявлялось в виде диареи, исхудания животного и сопровождалось лейкоцитозом крови. Таким образом, несмотря на наличие антигельминтной активности у динитробензофураксана, применение его менее эффективно по сравнению с композицией, содержащей динитробензофураксан и соль фосфония, так как, во-первых, кутикула нематод не разрушается и, во-вторых, присоединяется кишечная инфекция.

Появление большого количества яиц разного срока созревания в фекалиях свиней 1-й и 2-й групп объясняется нарушением целостности кутикулы гельминтов, а также их матки и яйцеводов, что делает тело гельминта доступным для пищеварительных соков кишечника хозяина. Результаты выращивания (инкубации) личинок из полученных таким образом яиц нематод показали полное отсутствие развития последних по сравнению с контрольным выращиванием.

Табл. 2
 Результаты копрологических исследований фекалий свиней после применения лекарственного препарата «Дегельм» и его компонентов

№ свиньи	№ группы, препарат	Диагноз	Количество яиц в 1 г фекалий				Примечание
			через 1 неделю	через 2 недели	через 3 недели	через 4 недели	
1	1 «Дегельм»	Аскаридоз	10500 ± 7 фрагментация яиц и кутикул	3500 ± 5.7 фрагментация яиц и кутикул	1420 ± 6.7	0	Фрагменты аскарид (2 нед.), разрушенные яйца разных стадий созревания, аллергия, кашель (1 нед.), на 2-й неделе показатели крови пришли в норму
2	1 «Дегельм»	Аскаридоз, эзофагостомоз	8950 ± 8.9 284 ± 8.3 фрагментация яиц и кутикул	3410 ± 9.2 52 ± 8.5 фрагментация яиц и кутикул	1100 ± 9.1	37 ± 8.7 -	Фрагменты эзофагостом (1 нед.), аскарид (2 нед.), разрушенные яйца разных стадий созревания, аллергия (1 нед.), на 2-й неделе показатели крови пришли в норму
3	2 соль фосфония (1), глюкоза	Аскаридоз, токсокароз	14120 ± 9.4 285 ± 6.9	4840 ± 7.8 68 ± 6.4	2120 ± 5.9 16 ± 5.5	425 ± 6.0 -	Состояние стабильное (1-2 нед.), на 3-й неделе показатели крови пришли в норму
4	2 соль фосфония (1), глюкоза	Аскаридоз, трихоцефалез	7750 ± 8.8 270 ± 6.1	1320 ± 5.9 68 ± 7.5	2630 ± 7.8 42 ± 6.8	730 ± 6.0 18 ± 5.8	Состояние стабильное (1-2 нед.), на 3-й неделе показатели крови пришли в норму
5	3 бензофуроксан (2), глюкоза	Аскаридоз, трихоцефалез	80 ± 7.4 20 ± 5.6 выход мертвых аскарид	68 ± 7.3 36 ± 7.4 выход мертвых аскарид	26 ± 7.9 15 ± 5.9 выход мертвых аскарид	22 ± 8.3 7 ± 5.8 выход мертвых аскарид	Вышло 9 мертвых аскарид с прозрачной кутикулой, показатели крови к 3-й неделе пришли в норму
6	3 бензофуроксан (2), глюкоза	Аскаридоз, эзофагостомоз	180 ± 7.5 30 ± 6.7	160 ± 7.7 17 ± 5.4 выход мертвых аскарид	46 ± 7.5 28 ± 8.5 выход мертвых аскарид	54.3 ± 8.9 - выход мертвых аскарид	Вышло 17 мертвых аскарид с прозрачной кутикулой, на фоне сохранения показателей крови появился лейкоцитоз

В результате проведенного исследования было установлено, что полученная композиция «Дегельм» обладает высоким антинематодозным действием при низких лечебных дозах 0.047–0.044 г/кг, в то время как препараты пиперазинового ряда используются в дозах 0.33 г/кг, что значительно превышает дозу предлагаемого препарата.

Уровень острой токсичности антигельминтной композиции «Дегельм» при пероральном и внутривентральном введении у мышей (LD₅₀ 3500 мг/кг) соответствует категории *относительно безвредные* – IV класс токсичности по Измерову [8, с. 196–197].

Антибактериальная и антимикотическая активность ингредиентов композиции «Дегельм» обуславливала отсутствие расстройств стула и других признаков кишечной инфекции [3, 9].

Таким образом, лекарственная композиция «Дегельм», включающая три компонента: *n*-гексадецилтрифенилфосфоний бромид (1), 5,7-бис-(*m*-нитроанилино)-4,6-динитробензофуросан (2) в определенном весовом соотношении и глюкозу, – обладает высокой эффективностью при дегельминтизации животных в низких лечебных дозах. Каждый компонент данной композиции вносит свой вклад в антигельминтное и антибактериальное действие препарата.

В основу создания антигельминтного препарата «Дегельм» положен комплексный научно-методический подход, включающий теоретическое обоснование механизма действия потенциальных лекарственных веществ и состава фармацевтической композиции, направленный синтез биологически активных веществ, разработку лекарственной формы, изучение специфической фармакологической (антигельминтной) активности. Все это является необходимым для создания и внедрения в производство нового оригинального отечественного лекарственного препарата.

Экспериментальная часть

Синтез *n*-гексадецилтрифенилфосфоний бромида (1). *n*-гексадецилтрифенилфосфоний бромид (1) получали по реакции, описанной в работе [7].

Синтез замещенного бензофуросана (2). 5,7-бис-(*m*-нитроанилино)-4,6-динитробензофуросан (2) синтезировали согласно схеме, описанной в работе [10].

Индивидуальность, структура, чистота и термическая устойчивость подтверждены комплексом современных химических, физических и физико-химических методов исследования.

Рентгеноструктурные исследования выполнены на диффрактометре Nonius Карра CCD, оборудованном вращающимся анодным генератором Nonius FR591.

ЯМР ¹H, ³¹P и ¹³C спектральные исследования проводились на приборе AVANCE-400 фирмы Bruker.

ЭПР-исследования проведены на спектрометре Varian E-12 и BRUKER ELEXYS 680. Частота СВЧ – 9.7 ГГц. В работе использовалась смесь абсолютных растворителей этиловый спирт – диэтиловый эфир (1 : 3).

ИК-спектры сняты на фурье-спектрометре IFS 66 v/s.

Дериватограммы ТГ/ДСК записаны на приборе NETZSCH STA 449C в интервале температур от 20 °С до 400 °С со скоростью нагрева образца 10 °С в минуту в среде аргона.

Получение антигельминтной фармацевтической композиции «Дегельм» и препаратов сравнения (контроль). В фарфоровой ступке растирали небольшое количество глюкозы, смешивали ее с 0.25 г *n*-гексадецилтрифенилфосфоний бромида (1) и (или) 2.50 г 5,7-бис-(*m*-нитроанилино)-4,6-динитробензофуросана (2), добавляли глюкозу до общей массы порошковой смеси 5.25 г («Дегельм») или 5.0 г (смеси (1) и (2) с глюкозой) и перемешивали до получения однородного порошка красного цвета, которым наполняли 10 облаток (дозированные закрывающиеся контейнеры из крахмала).

Работа выполнена при финансовой поддержке совместной российско-американской программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRHE), REC-007, ВР4М07; гранта Минобрнауки РФ № 2.2.2.2/5013.

Summary

I.V. Galkina, M.Kh. Lutfullin, S.N. Egorova, R.F. Mavlikhanov, N.A. Lutfullina, N.V. Vorobijova, E.V. Tudriy, L.V. Spatlova, L.M. Yusupova, V.I. Galkin. Synthesis and Approbation of a New Generation of Antigelminth Means.

Preparative approaches were elaborated to creating a novel type of antigelminth means on the base of phosphonium salts with higher alkyl radical as a “membrane anchor” and nitro-substituted benzofuroxan as NO generator. The given composition *in vivo* breaks the energetic exchange at gelminth, getting through membranes of cell and mitochondria, destroying muscular cuticulum, which leads to fragmentary destruction of a parasite (under microscopical investigation). Experimental approbation of antigelminth action of preparation “Degelm” is carried out on pigs at treatment of nematode infections caused by *Ascaris suum*, *Oesophagostomum dentatum* and *Trichocephalus suis*. Sharp toxicity of the offered preparation is estimated at 3500 mg/kg. It is stated that “Degelm” does not possess toxic action, belongs to class 4 of danger (GOST 12.00.76) and leads to a fragmentation of nematode cuticulum at use in low doses.

Key words: antigelminth means, quaternary phosphonium salts, dinitrobenzofuroxan.

Литература

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
2. *Koolman J., Rohm K.-H.* Taschenatlas der Biochemie. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1998. – 469 S.
3. Пат. 2255935 РФ. 5,7-Дизамещенный-4,6-динитробензофуросан общей формулы С₆N₄O₆(R₁)₂, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью / Л.М. Юсупова, И.Ф. Фаляхов, Л.В. Спатлова, Т.В. Гарипова. – Оpubл. 10.07.2005, Бюл. № 19 (III ч.). – С. 822.
4. *Bohn H., Brendel J., Martorana P.A., Schonafinger K.* Cardiovascular actions of the furoxan CAS 1609, a novel nitric oxide donor // Br. J. Pharmacol. – 1995. – V. 114. – P. 1605–1612.
5. *Mu Li, Feng S-S., Go M.L.* Study of synthetisis and cardiovascular activity of some furoxan derivatives as potential NO-donors // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – V. 48, No 6. – P. 808–816.
6. *Medana C., Ermondi G., Fruttero R., Di Stilo A., Ferretti A., Gasco A.* Furoxanes as Nitric Oxide release and biological evaluation // J. Med. Chem. – 1994. – V. 37, No 25. – P. 4412–4416.

7. Галкина И.В., Мельникова Н.Б., Тудрий Е.В., Галкин В.И., Жильцова О.Е., Жукова О.В., Егорова С.Н. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами мембран // Фармация. – 2009. – № 4. – С. 35–38.
8. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (Справочник). – М.: Медицина, 1977. – 240 с.
9. Галкина И.В., Тудрий Е.В., Бахтиярова Ю.В., Егорова С.Н., Галкин В.И. Синтез, строение и исследование биологической активности солей фосфония // Материалы Рос. конф. «Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ», посв. 75-летию проф. И.А. Студенцовой. – Казань, 2008. – Вып. 4. – С. 23.
10. Юсупова Л.М., Гармонов С.Ю., Захаров И.М., Быков А.Р., Гарипов Т.В., Фалыхов И.Ф. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе лорпроизводных нитробензофуроксана // Вестн. Казан. технол. ун-та. – 2005. – № 1. – С. 103–111.

Поступила в редакцию
07.12.09

Галкина Ирина Васильевна – кандидат химических наук, доцент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: vig54@mail.ru

Лутфуллин Минсагит Хайруллович – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой паразитологии и радиобиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Егорова Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации ФПК и ППС Казанского государственного медицинского университета.

Мавлиханов Ранис Фаридович – аспирант кафедры паразитологии и радиобиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Лутфуллина Наиля Ахметовна – ассистент кафедры паразитологии и радиобиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Воробьева Наталья Владимировна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармации ФПК и ППС Казанского государственного медицинского университета.

Тудрий Елена Вадимовна – аспирант кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Спатлова Лидия Валентиновна – ассистент кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского государственного технологического университета.

Юсупова Луиза Магдануровна – доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского государственного технологического университета.

Галкин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой высокомолекулярных и элементоорганических соединений Казанского (Приволжского) федерального университета, член-корреспондент АН РТ, директор Химического института им. А.М. Бутлерова.