

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79>

Перспективы использования простагландина 11-дезоксимизопростола в акушерстве и гинекологии: для медикаментозного аборта и для стимуляции и начала родовой деятельности (экспериментальная работа)

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Р.М. Катаева, Э.Ф. Бердигулова, А.Р. Янбарисова, Д.Д. Громенко

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. По данным ВОЗ (2015), осложнениями аборта обусловлено 8% материнских смертей. Данная статистика послужила причиной поиска новых путей для безопасного прерывания беременности на ранних сроках. В 2010 году на Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Лиссабоне медикаментозный аборт назвали «мировой революцией». Уже в 2012 году благодаря внедрению медикаментозного прерывания беременности материнская смертность после аборта сократилась на 20 тыс. человек. Медикаментозный аборт с помощью препаратов простагландинов, которые можно использовать для решения этой задачи, более безопасен, чем хирургический, так как выскабливание полости матки может вызвать воспалительные процессы, механические травмы и привести к бесплодию. В Российской Федерации сертифицирован один препарат простагландина для медикаментозного прерывания беременности — мизопропрост 200 мкг. Однако данный препарат дорогостоящий, так как его получают в результате сложного химического синтеза. В Уфимском институте химии РАН (УФИХ РАН) в результате направленного поиска утеротоников среди 11-дезоксипростагландинов E- и F-групп обнаружен перспективный аналог простагландина E1 с более высокой утеротонической активностью, чем у мизопростола. Это 11-дезоксимизопропрост (11-ДМП), который в несколько раз дешевле и более доступен для синтеза.

Цель работы — сравнить фармакологические свойства мизопростола и 11-ДМП.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на нелинейных белых крысах массой 190–210 г. Весь экспериментальный период животных содержали на стандартном рационе. Наблюдение и оценку состояния животных проводили ежедневно. Животных распределили по шести опытным группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10%), в каждой экспериментальной группе — по 20 животных. Введение препарата производили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг.

Для оценки иммунотоксических свойств исследовали показатели неспецифического, специфического гуморального и клеточного иммунитета крыс, оценивали его влияние на массу лимфоидных органов и их клеточность. Аллергенные свойства 11-ДМП оценивали в методах анафилактического шока, непрямой реакции дегрануляции тучных клеток, реакции иммунных комплексов и конъюнктивальной пробы.

Результаты. При введении 11-ДМП снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении, а также гибели животных не отмечалось ни в одной из изучаемых групп самцов или самок. Индекс фертильности достоверно не различался во всех экспериментальных группах. Среднее количество плодов на одну самку, соотношение крысят по полу и уровень гибели новорождённых крысят не изменялись в помётах всех экспериментальных групп.

При исследовании аллергенного действия препарата показано, что 11-ДМП не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в реакциях дегрануляции тучных клеток, иммунных комплексов, а также в конъюнктивальной пробе.

Заключение. При изучении фармакологических свойств выявлено, что 11-ДМП по сравнению с мизопропростом имеет более высокие утеротонические свойства, широта его терапевтического действия в 2 раза больше, токсичность в 2 раза меньше, при этом он стабильнее и имеет более доступный путь химического синтеза.

Ключевые слова: простагландины; мизопропрост; медикаментозный аборт; стимуляция родовой деятельности; 11-дезоксимизопропрост (11-ДМП); утеротоническая активность.

Как цитировать:

Ящук А.Г., Мусин И.И., Катаева Р.М., Бердигулова Э.Ф., Янбарисова А.Р., Громенко Д.Д. Перспективы использования простагландина 11-дезоксимизопростола в акушерстве и гинекологии: для медикаментозного аборта и для стимуляции и начала родовой деятельности (экспериментальная работа) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 73–79. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79

Рукопись получена: 25.07.2022

Рукопись одобрена: 04.02.2023

Опубликована: 17.03.2023

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79>

Prospects for the use of prostaglandin 11-deoxymisoprostol in obstetrics and gynecology: For medical abortion and the induction and initiation of labor (experimental work)

Alfiya G. Yashchuk, Il'nur I. Musin, Roksana M. Kataeva, Aliya R. Yanbarisova, Ehnzhe F. Berdigulova, Dar'ya D. Gromenko

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: According to WHO (2015), abortion complications account for 8% of maternal deaths. These statistics have prompted the search for new ways to safely terminate early pregnancy. In 2010, at the World Congress of Obstetricians and Gynecologists in Lisbon, medical abortion was called a "world revolution." Due to the introduction of medical abortion, maternal mortality after abortion decreased by 20,000 persons in 2012. Medical abortion using prostaglandin preparations, which can be used to solve this problem, is safer than surgical abortion, since curettage of the uterine cavity can cause inflammation, mechanical trauma, and infertility. In the Russian Federation, a prostaglandin preparation (misoprostol 200 mcg) has been certified for medical termination of pregnancy. However, this drug is expensive, as it is manufactured through complex chemical synthesis. At the Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences (UIC, RAS), due to a directed search for uterotonics among 11-deoxyprostaglandins of the E- and F-groups, a promising analog of prostaglandin E1 with a higher uterotonic activity than misoprostol was revealed. The agent is 11-deoxymisoprostol (11-DMP), which is several times cheaper and more accessible for synthesis.

AIM: This study aimed to compare the pharmacological properties of misoprostol and 11-deoxymisoprostol.

MATERIALS AND METHODS: The experiments were performed on non-linear white rats weighing 190–210 g. The animals were fed with a standard diet for the entire experimental period. Animals were monitored and assessed on a daily basis. Animals were divided into six experimental groups, using their body weight as the main criterion for randomization (deviation of body weight values within the group was no more than 10%), with 20 animals in each experimental group. The drug was administered intragastrically at a dose of 10 mg/kg.

To assess the immunotoxic properties, we studied the indicators of nonspecific and specific humoral immunity and cellular immunity in rats and assessed its effect on the mass of lymphoid organs and their cellularity. The allergenic properties of 11-DMP were evaluated using the methods of anaphylactic shock, indirect reaction of mast cell degranulation, reaction of immune complexes, and conjunctival test.

RESULTS: After administration of 11-DMP, a decrease in the rate of weight gain, changes in behavior, and death of animals were not observed in any of the studied groups of males or females. The fertility index did not differ significantly in all experimental groups.

The average number of fetuses per female, the sex ratio of rat pups, and the death rate of newborn rat pups did not change in the broods of all experimental groups.

The study of the allergenic effect of the drug revealed that 11-DMP does not have allergenic properties, as shown by the reactions of mast cell degranulation, immune complexes, and the conjunctival test.

CONCLUSIONS: When studying the pharmacological properties, it was revealed that 11-DMP compared with misoprostol has higher uterotonic properties; the therapeutic margin is 2 times greater, the toxicity is 2 times lower, and it is more stable and has a more accessible route of chemical synthesis.

Keywords: prostaglandins; misoprostol; medical abortion; stimulation of labor activity; 11-deoxymisoprostol (11-DMP); uterotonic activity.

To cite this article:

Yashchuk AG, Musin II, Kataeva RM, Yanborisova AR, Berdigulova EF, Gromenko DD. Prospects for the use of prostaglandin 11-deoxymisoprostol in obstetrics and gynecology: For medical abortion and the induction and initiation of labor (experimental work). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):73–79. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79

Received: 25.07.2022

Accepted: 04.02.2023

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ (2015), осложнениями аборта обусловлено 8% материнских смертей. Данная статистика послужила причиной поиска новых путей для безопасного прерывания беременности на ранних сроках. В 2010 году на Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Лиссабоне медикаментозный аборт назвали «мировой революцией» [1]. Уже в 2012 году благодаря внедрению медикаментозного прерывания беременности материнская смертность после аборта сократилась на 20 тыс. человек [2].

Простагландины — важное звено в гормонально-ферментной системе, они участвуют в подготовке матки к родам. С целью достижения оптимальной биологической готовности к родам, особенно в случаях осложнённой родовой деятельности, отсутствия родовой деятельности при переносенной беременности или при дородовом разрыве плодных оболочек, начиная с 1970 года в современном акушерстве успешно используются синтетические аналоги простагландинов E1, E2 и F2α.

При изучении плотности распространения рецепторов к простагландинам на клетках миометрия установлено, что «сократительные» рецепторы типов EP1 и EP3 преимущественно располагаются в дне матки, а «расслабляющие» рецепторы типов EP2 и EP4 — в нижнем сегменте матки [3, 4].

На основании этого можно предположить, что назначение простагландина E1 с целью индукции родов — физиологически обоснованный метод родовозбуждения. В Российской Федерации сертифицирован один препарат простагландина для медикаментозного прерывания беременности — мизопростол 200 мкг [2].

Мизопростол — синтетический аналог простагландина E1, синтезированный в 1993 году, запатентован как средство для профилактики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Возможность применения мизопростола в акушерстве обнаружена случайно: при назначении мизопростола для лечения пептических язв у беременных стали отмечать угрозу выкидыша и прерывание беременности на различных её сроках [5].

У мизопростола есть и недостатки. Основными побочными эффектами приёма мизопростола оказались гиперстимуляция матки, диарея, тошнота, рвота и головная боль. Мизопростол химически нестабилен, и даже в стабилизированных формах до истечения сроков хранения можно обнаружить ряд продуктов его распада [6, 7].

Заслуживает внимания также применение мизопростола с целью родовозбуждения у женщин с оперированной маткой. Первый клинический протокол родовозбуждения у беременной с рубцом на матке был проведён в 1999 году [8–10].

В феврале 2015 года Кохрейновская группа по беременности и родам опубликовала метаанализ,

посвящённый использованию простагландинов для стимуляции родов. В обзор были включены 280 исследований (48 068 пациенток). В ходе метаанализа установлено, что мизопростол является эффективным и безопасным препаратом, применяемым для индукции родов, и это позволяет считать его лучшим современным препаратом для медикаментозного родовозбуждения [11].

Однако мизопростол относительно дорогостоящий препарат, так как его получают в результате сложного химического синтеза, поэтому в Уфимском институте химии РАН в результате направленного поиска утеротоников среди 11-дезоксипростагландинов E- и F-групп обнаружен перспективный аналог простагландина E1 с более высокой утеротонической активностью, чем у мизопростола. Это 11-дезоксимизопростол (11-ДМП), который оказался в несколько раз дешевле и имел более доступный путь синтеза [12–16].

Цель работы — сравнить фармакологические свойства мизопростола и 11-ДМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах массой 190–210 г. Весь экспериментальный период животных содержали на стандартном рационе. Наблюдение и оценку состояния животных проводили ежедневно: осмотр и регистрацию среднего потребления воды и пищи, один раз в неделю животных взвешивали. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Клетки с животными помещали в отдельную комнату. Световой режим: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Температуру воздуха поддерживали в пределах 20–22°C, относительную влажность — 60–70%. Температуру и влажность воздуха регистрировали ежедневно. Был установлен режим проветривания, обеспечивающий объём свежего воздуха, равный около 15 объёмам помещения в час, концентрацию CO₂ не более 0,15% объёмных, аммиака — не более 0,001 мг/л. Животных распределили по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10%); в каждой экспериментальной группе по 20 животных.

Препарат 11-ДМП, таблетки (11-ДМП табл.), вводили животным в форме суспензии в 1% крахмальном геле. Введение препарата производили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг. Животным из групп контроля вводили 1% крахмальную гелевую (плацебо). В каждой группе было по 20 самцов или 20 самок. Введение препарата самцам проводили в течение 48 дней до спаривания с интактными самками. Самкам введение производилось в течение 15 дней до спаривания с интактными самцами.

Таким образом, в эксперименте использовали 6 опытных групп животных:

- 1-я группа — 20 самцов, крахмал (контроль), 48 дней;
- 2-я группа — 20 самцов, препарат (10 мг/кг), 48 дней;
- 3-я группа — 20 самок, крахмал (контроль), 15 дней;
- 4-я группа — 20 самок, препарат (10 мг/кг), 15 дней;
- 5-я группа — 20 интактных самцов;
- 6-я группа — 20 интактных самок.

Через 24 часа после окончания введения препарата самок подсаживали к соответствующей группе самцов сроком на 2 эстральных цикла (10 дней). Половину самок вскрывали на 17–21-й дни беременности, подсчитывали количество жёлтых тел, мест имплантации, количество живых и погибших плодов.

Индекс фертильности (ИФ) рассчитывали по следующей формуле [16]:

$$\text{ИФ} = \frac{\text{Число беременных самок}}{\text{Число подсаженных самок}} \times 100\%.$$

Для оценки иммунотоксических свойств исследовали показатели неспецифического, специфического гуморального и клеточного иммунитета крыс, оценивали его влияние на массу лимфоидных органов и их клеточность. Аллергенные свойства 11-ДМП оценивали в методах анафилактического шока, непрямой реакции дегрануляции тучных клеток, реакции иммунных комплексов и конъюнктивной пробы [12].

За единицу наблюдения при статистической обработке полученных результатов принимали одну самку или один помёт. Вторую половину самок оставляли до родов и проводили наблюдение за течением родов и физическим развитием потомства в период вскармливания.

Результаты обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики и выражали в виде среднего арифметической (M) и его стандартной ошибки (m). Применяли критерий непараметрической статистики Манна–Уитни (U). Обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период введения 11-ДМП табл. снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении, а также гибели животных не отмечалось ни в одной из изучаемых групп самцов и самок. Индекс фертильности достоверно не различался во всех экспериментальных группах (табл. 1).

При вскрытии самок не выявлено повышения уровня пред- и постимплантационной смертности в опытных группах по сравнению с соответствующими контрольными группами (табл. 2 и 3).

У оставленных рожать самок процесс родов и забота о потомстве были без особенностей. Среднее количество плодов на одну самку, соотношение крысят по полу, уровень гибели новорождённых крысят не изменялись в помётах всех экспериментальных групп. Сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открывания глаз в помётах как опытных, так и контрольных групп достоверно не различались (табл. 4 и 5).

Взвешивание крысят на 4-й, 7-й, 14-й и 21-й дни после родов показало, что масса тела крысят во всех экспериментальных группах достоверно не различалась (см. табл. 4 и 5).

При изучении иммунотоксических свойств 11-ДМП установлено, что препарат не вызывает изменений иммунитета, выявляемых по влиянию на лимфоидные органы, в реакции гиперчувствительности замедленного типа, образовании антител и фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов.

В результате изучения аллергенного действия препарата показано, что 11-ДМП не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в реакциях дегрануляции тучных клеток, иммунных комплексов, а также в конъюнктивной пробе.

Изучение фармакологической активности 11-дезоксимизопростола показало, что последний обладал вдвое меньшей токсичностью, чем мизопропростол, и, несмотря на отсутствие фармакологически важной 11-окси-функции, полученный новый аналог показал ряд полезных фармакологических свойств.

Таблица 1. Влияние 11-дезоксимизопростола (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг на плодовитость крыс

Table 1. Effect of 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg on the fertility of rats

Показатель	Группы самцов		Группы самок	
	контроль	11-ДМП	контроль	11-ДМП
Число самок, посаженных с самцами (или самцов, посаженных с самками)	20	20	20	20
Число оплодотворённых самок	20	20	20	20
Число беременных самок	20	20	20	20
Индекс фертильности, %	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2. Влияние 11-дезоксимизопроста (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг на репродуктивную способность крыс-самцов

Table 2. Effect of 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg on the reproductive ability of male rats

Показатель	Группы крыс-самок	
	контроль	11-ДМП
Число забеременевших самок	10	10
Количество жёлтых тел*	11,9±0,8	11,7±0,8
Количество мест имплантации*	11,2±0,6	11,1±0,7
Число живых плодов*	10,9±0,7	10,7±0,5

*В расчёте на одну самку.

*Per female.

Таблица 4. Показатели физического развития потомства крыс-самцов, получавших 11-дезоксимизопростол (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг в течение 48 дней до спаривания

Table 4. Indicators of physical development of the offspring of male rats treated with 11-deoxymisoprostol (11-DMP Tablets) at a dose of 10 mg/kg for 48 days before mating

Показатель	Экспериментальные группы самок	
	контроль	11-ДМП
Количество помётов	10	10
Число крысят,	58	59
в том числе живых	58	59
Гибель крысят в период вскармливания (количество)	3	2
Число самок	34	36
Число самцов	24	23
Соотношение полов (самки/самцы)	1,57	1,52
День отлипания ушной раковины	4,1±0,2	4,2±0,3
День появления первичного волосяного покрова	5,8±0,3	5,7±0,2
День прорезывания резцов	10,8±0,3	11,1±0,3
День открытия глаз	15,9±0,4	16,0±0,4
День опускания семенников	28,1±0,3	28,6±0,3
День открытия влагалища	34,2±0,6	33,3±0,5
Масса тела крысят, г		
на 4-й день	8,28±0,19	7,99±0,28
на 7-й день	14,17±0,30	13,05±1,24
на 14-й день	18,11±1,50	21,21±2,40
на 21-й день	27,61±2,44	28,55±2,38
Гибель самок в период вскармливания	0±0	0±0

Таблица 3. Влияние 11-дезоксимизопроста (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг на репродуктивную функцию крыс-самок

Table 3. Effect of 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg on the reproductive function of female rats

Показатель	Экспериментальные группы крыс-самок	
	контроль	11-ДМП
Число беременных самок	10	10
Количество жёлтых тел*	12,8±0,4	11,7±0,5
Количество мест имплантации*	12,1±0,4	11,9±0,6
Число живых плодов*	11,9±0,6	10,1±0,5

*В расчёте на одну самку.

*Per female.

Таблица 5. Показатели физического развития потомства крыс-самок, получавших 11-дезоксимизопростол (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг в течение 10 дней до спаривания

Table 5. Indicators of physical development of offspring of female rats treated with 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg for 10 days before mating

Показатель	Экспериментальные группы самок	
	контроль	11-ДМП
Количество помётов	10	10
Число крысят,	54	55
в том числе живых	52	52
Гибель крысят в период вскармливания	2	1
Число самок	31	30
Число самцов	21	22
Соотношение полов (самцы/самки)	1,48	1,36
День отлипания ушной раковины	4,8±0,3	4,6±0,2
День появления первичного волосяного покрова	5,8±0,3	5,6±0,3
День прорезывания резцов	11,9±0,4	12,1±0,3
День открытия глаз	14,2±1,3	15,2±1,4
День опускания семенников	26,3±0,8	25,9±0,9
День открытия влагалища	34,2±1,4	33,9±1,8
Масса тела крысят, г		
на 4-й день	7,90±0,82	7,81±0,70
на 7-й день	12,98±1,13	13,21±1,23
на 14-й день	21,33±1,11	22,12±1,15
на 21-й день	28,91±2,12	31,14±2,16
Гибель самок в период вскармливания	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что 11-дезоксимизопропростол индуцирует сокращение гладких мышечных волокон миометрия и расширение шейки матки, что обеспечивает удаление плодного яйца. 11-ДМП по сравнению с мизопропростом имеет более высокие утеротонические свойства, ширина его терапевтического действия в 2 раза больше, токсичность в 2 раза меньше, при этом он стабильнее и имеет более доступный путь химического синтеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health*. 2014. Vol. 2, N. 6. P. e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
2. Пак В.Е., Ли К.И. Мифепристон и мизопропростол: вместе или отдельно? // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 3 (приложение). С. 83–86. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13911
3. Благодарный Г.В. Применение синтетического аналога простагландина E1 мизопростола с целью родовозбуждения // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66, № 1. С. 56–65. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD66156-65>
4. Abdel-Aleem H. Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: RHL Commentary // *The WHO Reproductive Health Library, World Health Organization*. Geneva, 2011. doi: 10.1515/jpm-2013-0215
5. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Е. Использование простагландинов в акушерской практике // *Вестник Авиценны*. 2016. № 4 (69). С. 83–87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83
6. Kararli T.T., Needham T.E., Seul S.J., et al. Physical state of misoprostol in hydroxypropyl methylcellulose films // *Pharm Res*. 1990. Vol. 7, N. 11. P. 1181–1185. doi: 10.1023/a:1015944628723
7. Berard V., Fiala Ch., Cameron Sh., et al. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N. 12. P. e112401. doi: 10.1371/journal.pone.0112401
8. Wing D.A., Lovett K., Paul R.H. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery // *Obstet Gynecol*. 1998. Vol. 91, N. 5 Pt 2. P. 828–830. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00553-x
9. Дикке Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности // *Практическая медицина*. 2017. № 7 (108). С. 35–40.
10. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Карачурина Л.Т., и др. Фармакологические свойства 11-дезоксимизопростола // Эк-

периментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 1. С. 34–36. doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-34-36

11. Alfirevic Z., Keeney E., Dowswell T., et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. h217. doi: 10.1136/bmj.h217

12. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Иванова Н.А., и др. Изучение репродуктивной токсичности перспективного нового лекарственного средства «11-дезоксимизопропростол» // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 1 ч 1. С. 1284. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25325006&ysclid=ldn915weo2315198715> Дата обращения: 02.02.2023.

13. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А., Иванова Н.А., Халиков Р.А. Изучение иммунотоксичности и аллергенных свойств 11-дезоксимизопростола // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10 ч 10. С. 1938–1941. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36675&ysclid=ldn88rhz86402646287> Дата обращения: 02.02.2023.

14. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Булыгин К.В., и др. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутривенном введении // *Сеченовский вестник*. 2019. Т. 10, № 1. С. 22–28. doi: 10.47093/22187332.2019.1.22-28

15. Катаева Р.М. Антиоксидантные эффекты 11-дезоксимизопростола в органах кроветворения и иммуногенеза при экспериментальном моделировании окислительного стресса // *V Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной науки и образования»*. С. 157–160. Сентябрь 25, 2020; Пенза. Режим доступа: https://docviewer.yandex.ru/view/852993768/?*=rUJsQ Дата обращения: 02.02.2023.

16. Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Иванова Н.А. Влияние аналога мизопростола — 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010. Т. 73, № 3. С. 18–20. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-3-18-20>

REFERENCES

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
2. Pak VE, Lee KI. Mifepristone and misoprostol: together or separately? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3 suppl.):83–86. (In Russ). doi: 10.24411/2303-9698-2019-13911
3. Blagodarniy GV. The use of a synthetic analogue of prostaglandin E₁ misoprostol for induction of labor. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(1):56–65. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD66156-65
4. Abdel-Aleem H. Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: RHL Commentary. *The WHO Reproductive Health Library, World Health Organization*. Geneva; 2011. doi: 10.1515/jpm-2013-0215
5. Saidova MA, Yusufi SJ, Rafieva ZH, Muhiddinova ZT. Application of prostaglandins in obstetrics. *Avicenna Bulletin*. 2016;(4):83–87. (In Russ). doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83
6. Kararli TT, Needham TE, Seul SJ, et al. Physical state of misoprostol in hydroxypropyl methylcellulose films. *Pharm Res*. 1990;7(11):1181–1185. doi: 10.1023/a:1015944628723
7. Berard V, Fiala Ch, Cameron Sh, et al. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion. *PLoS One*. 2014;9(12):e112401. doi: 10.1371/journal.pone.0112401
8. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5 Pt 2):828–830. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00553-x
9. Dikke GB. Indications and modern schemes of medicamentous termination of pregnancy. *Practical medicine*. 2017;(7):35–40. (In Russ).
10. Sapozhnikova TA, Zarudii FS, Karachurina LT, et al. Pharmacological properties of 11-deoxymisoprostol. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2003;66(1):34–36. (In Russ). doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-34-36
11. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217
12. Kataeva RM, Agletdinov EF, Ivanova NA, et al. Study of reproductive toxicity of promising new medicinal product «11-deoxymisoprostol». *Modern problems of science and education*. 2015;(1 Pt 1):1284–1284. (In Russ). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25325006&ysclid=ldn9l5weo2315198715>
13. Kataeva RM, Agletdinov EF, Kataev VA, Ivanova NA, Khalikov RA. Study of immunotoxicity and allergenic properties of 11-deoxy misoprostol. *Fundamental research*. 2014;(10 Pt 10):1938–1941. (In Russ). Available from: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36675&ysclid=ldn88rmz86402646287>
14. Kataeva RM, Agletdinov EF, Bulygin KV, et al. The study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):22–28. (In Russ). doi: 10.47093/22187332.2019.1.22-28
15. Kataeva RM. Antioxidant effects of 11-deoxymisoprostole in hemopoietic and immunogenesis organs under experimental modeling of oxidative stress. Proceedings of the V International scientific conference «Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki i obrazovaniya». 2020 Sept 25; Penza. (In Russ). Available from: https://docviewer.yandex.ru/view/852993768/?*=rUJsQ
16. Gabdrakhmanova SF, Sapozhnikova TA, Baschenko NZh, Zarudii FS, Ivanova NA. The effect of the analogue of misoprostol — 11-deoxymisoprostol on the contractile activity of the rat uterus and its abortive properties. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; 73(3):18–20. (In Russ). doi: 10.30906/0869-2092-2010-73-3-18-20

ОБ АВТОРАХ

- *Бердигулова Энже Филюсовна**, студентка;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru
- Ящук Альфия Галимовна**, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru
- Мусин Ильнур Ирекович**, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru
- Катаева Роксана Маратовна**, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-9549>;
e-mail: roksana.kataeva@mail.ru
- Янбарисова Алия Ринатовна**, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru
- Громенко Дарья Дмитриевна**, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

AUTHORS INFO

- *Ehnzhe F. Berdigulova**, student;
address: 3, Lenin str., Ufa, Republic of Bashkortostan,
450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru
- Alfiya G. Yashchuk**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru
- Il'nur I. Musin**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru
- Roksana M. Kataeva**, assistant lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-9549>;
e-mail: roksana.kataeva@mail.ru
- Aliya R. Yanbarisova**, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru
- Dar'ya D. Gromenko**, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author