

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ (КРЫС)

© Шорманов В.К., Бесходарная М.И., Сипливый Г.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305004, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Эналаприл – лекарственное средство из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Цель: изучение особенностей распределения эналаприла в организме теплокровных животных (крыс) с нормально функционирующей выделительной функцией почек и в условиях ее нарушения.

Материалы и методы. Аналитом явился эналаприл (N-N-(1S)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил-L-аланил-L-пролина малеат). Аналит изолировали из биоматриц путем инфузии. Для очистки эналаприла применяли полу-препаративную колоночную хроматографию, для определения – методы ТСХ, ВЭЖХ и спектрофотометрии.

Результаты. Для изолирования аналита предложена смесь ацетон-метанол (4:6), очищали аналит в колонке (150×10 мм) сорбента «Силасорб С-8» (элюент изопропанол-вода (9:1)), определяли на пластинах «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ (элюент – этанол), по поглощению УФ-света в среде этанола и методом ВЭЖХ (колонок Luna® 5 мкм C-18 100А 250,0×4,0 мм; элюент – метанол-ацетонитрил-фосфатный буфер с pH=3 (40:5:55)). После отравления крыс эналаприлом (LD50×3) преимущественное присутствие аналита у здоровых животных отмечалось в легких (61,7±5,0), тонком кишечнике с содержимым (46,5±5,1), желудке с содержимым (43,6±5,0), крови (43,1±4,1), у животных с поражением выделительной функции почек – в почках (154,4±18,6), крови (52,6±2,2), желудке с содержимым (41,9±3,7), тонком кишечнике с содержимым (36,8±6,6).

Заключение. Нарушение выделительной функции почек приводит к изменению локализации эналаприла в организме и значительному увеличению присутствия токсиканта в крови, почках и селезенке.

Ключевые слова: эналаприл; биологический материал; извлечение; определение; распределение у теплокровных.

Шорманов Владимир Камбулатович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8872-0691. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Бесходарная Марина Игоревна – очный аспирант кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8309-8725. E-mail: Rmaruna_kursk_med@mail.ru

Сипливый Геннадий Вячеславович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры урологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0175-3445. E-mail: SipliviyGV@kursksmu.net

Эналаприла малеат (N-N-(1S)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил-L-аланил-L-пролина малеат). Брутто-формула $C_{20}H_{28}N_2O_5$. Химическая структура эналаприла в форме малеата отражена на рисунке 1.

Эналаприл (в виде малеата) – биологически активная субстанция, обладающая гипотензивной активностью и относящаяся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Эналаприл – пролекарство, биоактивирующееся до эналаприлата.

Рассматриваемое соединение – это белый или почти белый кристаллический порошок (диапазон плавления 142-147°C), который легко растворим в ДМФА и метаноле, умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, плохо – в хлороформе. Масса 1 моля этого соединения – 492,53 [1, 2].

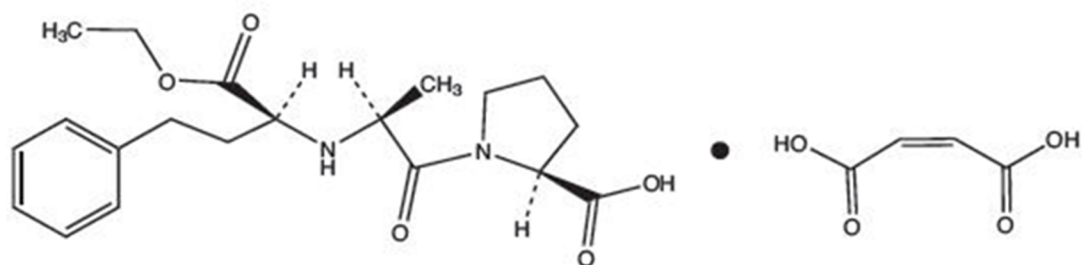


Рис. 1. Структурная формула эналаприла в форме малеата.

Fig. 1. Structural formula of enalapril in maleate form.

Эналаприл токсичен для теплокровных. LD50 составляет у крыс 2973 мг/кг при пероральном введении, 849 мг/кг – при внутривенном. Летальность отмечается при однократных пероральных дозах эналаприла >1000 мг/кг у мышей и ≥ 1775 мг/кг у крыс [1].

В научных изданиях описано большое количество случаев отравления людей препаратами эналаприла, в том числе с летальным исходом [3-5].

Лекарственные средства группы иАПФ, к которым относится и эналаприл, широко применяются в медицине, в том числе для лечения заболеваний мочеполовой системы [6-8].

Так как исследуемые соединения в большей степени выводятся из организма почками, то использование их у больных с нарушением выделительной функции может привести к увеличению токсичности. Кроме того, может изменяться картина распределения в организме.

Широкое применение эналаприла, наличие случаев летального отравления делает актуальным изучение его в химико-токсикологическом отношении.

Вместе с тем многие вопросы химико-токсикологического анализа эналаприла остаются недостаточно разработанными [8, 9].

Целью данной научной работы явилось изучение особенностей распределения эналаприла в организме теплокровных животных (крыс) с нормально функционирующей выделительной функцией почек и в условиях ее нарушения.

Ключевые слова: эналаприл, распределение, биологический материал, очистка, идентификация и количественное определение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект анализа, используемый в настоящем исследовании, – эналаприла малеат (N-N-(1S)-3-фенил-1-(этоксикарбонил)пропил-L-аланил-L-пролина малеат) ФС.2.1.0106.18 с содержанием основного вещества $\geq 98,5\%$.

Особенности распределения эналаприла в организме теплокровных изучали параллельно на здоровых крысах породы Wistar и на крысах с поражением почек.

Для исследований отбирали 60 крыс-самцов 3-месячного возраста с массой тела 210-260 г. У части животных (30 особей) моделировали токсическое поражение почек. Для этого им вводили через зонд в желудок раствор ртути дихлорида из расчета 2 мг/кг. На третьи сутки делали вывод о нарушении выделительной функции почек по концентрации мочевины и креатинина. Концентрация мочевины составляла $130,4 \pm 11,2$ в организме здоровых крыс и

$251,4 \pm 25,2$ в организме крыс с нарушением выделительной функции почек, концентрация креатинина – $13,1 \pm 1,7$ и $26,7 \pm 2,4$ соответственно.

25 крысам-самцам (здоровым или имеющим поражение почек), объединенным в 5 групп по 5 особей, вводили через зонд в желудок эналаприл в виде водной суспензии из расчета 6973 мг/кг ($\approx 3LD_{50}$). Через 1 ч после введения животных подвергали эвтаназии. После гибели животных одинаковые органы и биожидкости, изъятые от особей внутри каждой группы, объединяли и изучали на наличие данного лекарственного средства. Параллельно исследовали органы и биожидкости животных контрольной группы, включающей 5 особей, которым в желудок вводили дистиллированную воду, не содержащую исследуемого вещества [8, 10].

В процессе исследования определенное количество биожидкости или ткани органа трупа, диспергированной до мелких (2-5 мм) частиц, обрабатывали 3/4 часа двукратным по массе количеством смеси ацетон-метанол в соотношении 4:6 соответственно, проводя перемешивание через каждые 1/6-1/4 часа. Извлечение декантировали, биоматрицу повторно обрабатывали согласно методике новой порцией изолирующего агента. Второе извлечение объединяли с первым и испаряли смесь в токе воздуха комнатной температуры (18-22°C) досуха. Остаток обрабатывали, перемешивая, 3 раза по 1/20 часа фракциями по 5 мл смеси ацетон-метанол (4:6). Получаемые при этом растворы соединяли, растворители испаряли досуха в токе воздуха.

Остаток растворяли в 3-4 мл смеси изопропанол-вода (9:1) и в растворенном виде вносили в колонку 150×10 мм сорбента «Силасорб С-8» 15 мкм. Элюировали подвижной фазой изопропанол-вода (9:1). Фракции собирали по 2 мл, объединяли фракции, содержащие аналит, и испаряли досуха. Сухой остаток растворяли в 10 мл этанола, получая, таким образом, раствор для исследования.

В отдельные емкости (чашки фарфоровые на 25 мл № 1 и № 2) вносили 0,2-4,0 мл и 4,0 мл соответственно раствора для исследования. Растворитель испаряли.

Остаток в чашке № 1 подвергали обработке небольшим (0,2-0,3 мл) количеством этанола, а полученный раствор полосой наносили на пластину «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ в область линии старта. Используя этанол как подвижную фазу, проводили параллельное хроматографирование аналита и вещества-свидетеля.

После элюирования аналита из неподвижной фазы проявленной хроматограммы этанолом поглощающую способность элюата исследовали в области «кварцевого» ультрафиолета.

Остаток в чашке № 2 растворяли в 4 мл подвижной фазы. 16 мкл полученного раствора

вводили в хроматограф. Хроматографировали на приборе Agilent 1100 с УФ-детектором в колонке с обращенной фазой, элюируя полярной подвижной фазой.

Аналит идентифицировали по времени удерживания. Количество аналита определяли, исходя из площади хроматографического пика, используя уравнение градуировочного графика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При идентификации методом ТСХ анализируемое вещество проявлялось на хроматограммах в УФ-свете в виде темного пятна на более светлом общем фоне пластины. Величина R_f его составляла $0,88 \pm 0,05$, что соответствовало величине R_f стандарта эналаприла.

В процессе идентификации методом УФ-спектрофотометрии сравнение спектральных кривых эналаприла, извлеченного из органов животных и очищенного по вышеописанной схеме, со спектром чистого вещества в этаноле обнаружилось совпадение формы спектральной кривой и положения точек экстремумов. Максимум определялся при длине волны 219 нм.

Результаты хроматографирования эналаприла в полупрепаративной колонке (150×10 мм) сорбента «Силасорб С-8» 15 мкм показали, что аналит в стандартных условиях проведения процесса содержится в 3-5 фракциях (5-10 мл) элюата.

В контрольных опытах при исследовании извлечений из тканей органов крыс, не получавших эналаприл, установлено отсутствие в них данного вещества.

Измеренное при 219 и 218 нм (длин волн для определения аналита методами спектрофотометрии и ВЭЖХ) фоновое поглощение части элюата, соответствующего фракциям, в которых возможно присутствие рассматриваемого вещества, не превышало 0,026 (соответствует присутствию в 1 мл фотометрируемых растворов эндогенных соединений из 1 г одинаковых органов животных) (измерение в области аналитической длины волны).

При использовании ВЭЖХ применялась колонка Luna® 5 мкм C-18 100A 250,0×4,0 мм. Элюирование осуществляли смесью метанол-ацетонитрил-фосфатный буферным раствором с $pH=3$ (40:5:55 по объему) со скоростью 1 мл/мин при температуре термостата колонки 20°C. Аналитической являлась длина волны 218 нм.

При идентификации методом ВЭЖХ время удерживания анализируемого соединения совпадало с таковым вещества-стандарта и составляло 8,62 мин. Рисунки 2 и 3 содержат изображения хроматограмм (ВЭЖХ) эналаприла-стандарта и аналита, извлеченного из биоматриц погибших от отравления здоровых крыс (на примере легких, тонкого кишечника с содержимым, желудка с содержимым и крови) и крыс с токсическим поражением почек (на примере почек, крови, желудка с содержимым, тонкого кишечника с содержимым).

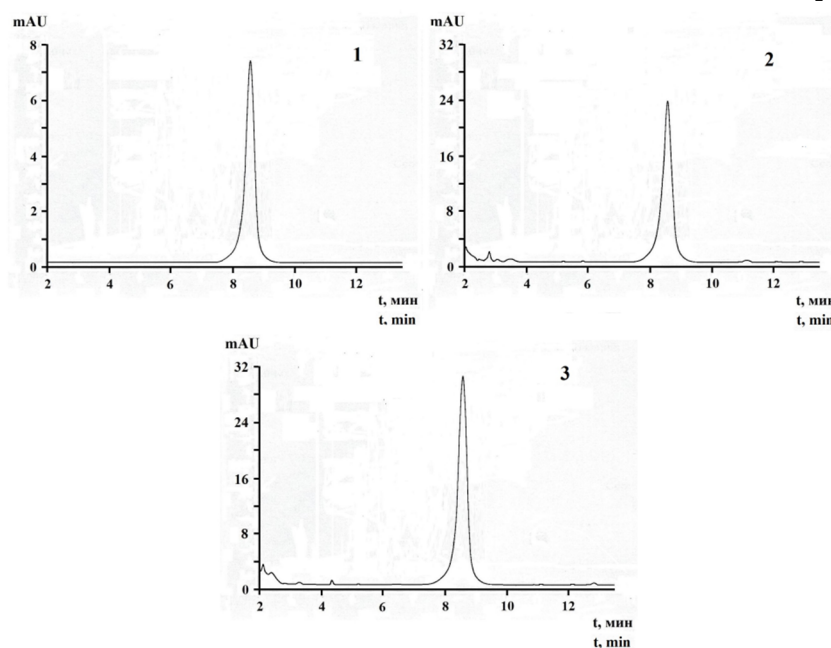


Рис. 2. Хроматограммы (ВЭЖХ) эналаприла (здоровые крысы): 1 – стандарта; 2 – аналита, выделенного из легких; 3 – аналита, выделенного из тонкого кишечника с содержимым.

Fig. 2. Chromatograms (HPLC) of enalapril (healthy rats): 1 – standard; 2 – analyte isolated from the lungs; 3 – analyte isolated from the small intestine with the contents.

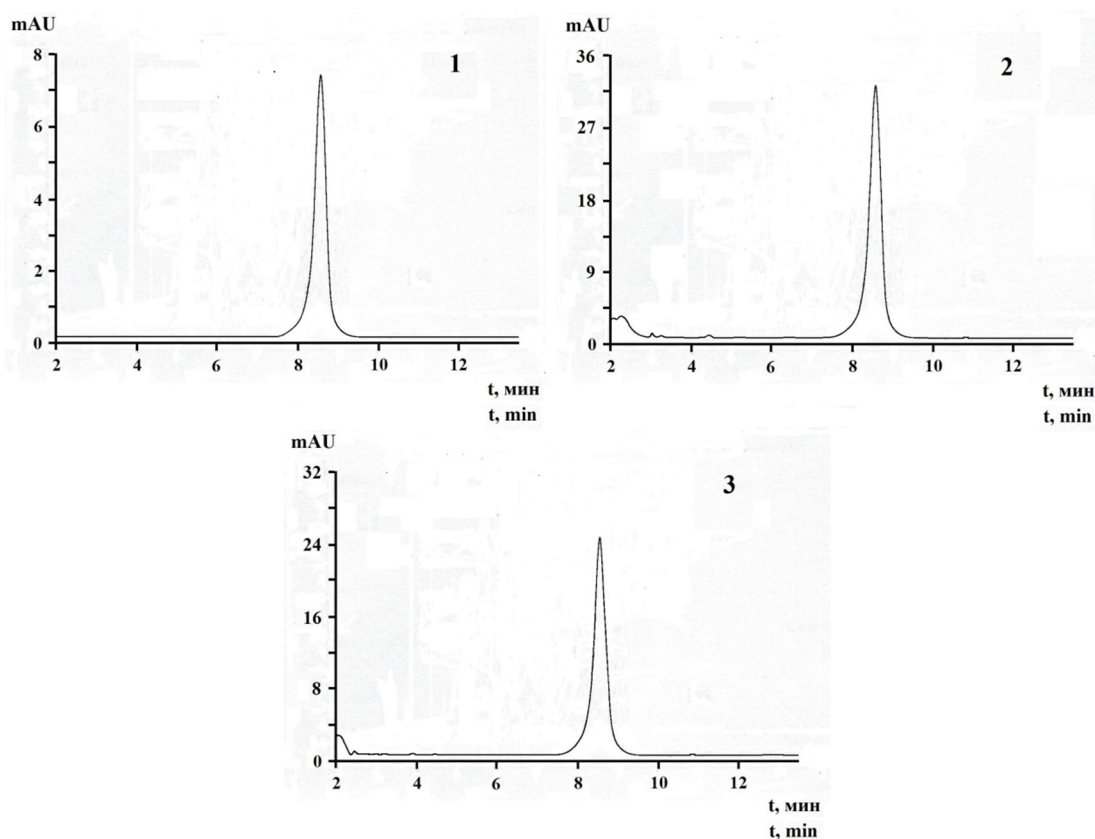


Рис. 3. Хроматограммы (ВЭЖХ) эналаприла (крысы с поражением почек): 1 – стандарта; 2 – аналита, выделенного из почек; 3 – аналита, выделенного из крови.

Fig. 3. Chromatograms (HPLC) of enalapril (rats with kidney damage): 1 – standard; 2 – analyte isolated from kidneys; 3 – analyte isolated from blood.

Таблица 1

Table 1

Содержание эналаприла в биологических объектах, взятых от трупов здоровых крыс

Enalapril content in biological objects taken from the corpses of healthy rats

Биологический объект Biological object	Найдено, мг/100 г Found, mg/100 g			
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$
Желудок и его содержимое Stomach and its contents	43.9	4.1	1.8	5.0
Тонкий кишечник и его содержимое Small intestine and its contents	46.5	4.1	1.8	5.1
Кровь Blood	43.1	3.3	1.5	4.1
Печень Liver	29.6	3.5	1.6	4.4
Почки Kidneys	28.5	2.4	1.1	3.0
Скелетная мускулатура Skeletal muscles	22.4	1.7	0.8	2.1
Миокард Myocardium	17.0	3.7	1.7	4.6
Легкие Lungs	61.7	4.0	1.8	5.0
Селезенка Spleen	26.5	2.6	1.2	3.2

Таблица 2

Table 2

Содержание эналаприла в биологических объектах, взятых от трупов крыс
с токсическим поражением почек

Content of enalapril in biological objects taken from the corpses of rats with toxic kidney damage

Биологический объект Biological object	Найдено, мг/100 г Found, mg/100 g			
	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$
Желудок и его содержимое Stomach and its contents	41.9	3.0	1.3	3.7
Тонкий кишечник и его содержимое Small intestine and its contents	36.8	5.3	2.4	6.6
Кровь Blood	52.6	1.8	0.8	2.2
Печень Liver	24.7	3.0	1.4	3.8
Почки Kidneys	154.4	15.0	6.7	18.6
Скелетная мускулатура Skeletal muscles	30.1	2.1	0.9	2.6
Миокард Myocardium	18.8	3.1	1.4	3.8
Легкие Lungs	34.3	4.6	2.0	5.7
Селезенка Spleen	33.2	6.5	2.9	8.1

Как можно видеть, на хроматограммах анализируемого вещества не обнаруживалось (по сравнению с хроматограммой вещества-стандарта) присутствие дополнительных пиков и заметного смещения базовой линии.

Рассчитанное уравнение градуировочного графика для определения эналаприла методом ВЭЖХ имеет вид: $S=1,097514 \cdot C+0,577178$ (S – площадь пика, C – хроматографируемое количество аналита, нг).

Относительная ошибка среднего результата при определении эналаприла методом ВЭЖХ находится в пределах $\pm 1,2\%$ ($n=6$; $P=0,95$).

Результаты определения эналаприла в органах отравленных животных со здоровыми почками и имеющих токсическое поражение почек представлены в таблицах 1 и 2.

Содержание указанных таблиц позволяет заключить, что попавший через желудок в организм здоровых крыс эналаприл после наступления летального исхода от воздействия его тройной LD50 в значительной степени содержался (мг/100 г) в легких ($61,7 \pm 5,0$), тонком кишечнике с содержимым ($46,5 \pm 5,1$), желудке с содержимым ($43,6 \pm 5,0$) и крови ($43,1 \pm 4,1$) трупов животных. Меньшее присутствие эналаприла отмечалось в печени ($29,6 \pm 4,4$) и почках ($28,5 \pm 3,0$).

У погибших от отравления эналаприлом животных с поражением выделительной функции почек токсикант в значительной степени содержался в почках ($154,4 \pm 18,6$), крови ($52,6 \pm 2,2$), желудке с содержимым ($41,9 \pm 3,7$), тонком кишечнике с содержимым ($36,8 \pm 6,6$) трупов животных. Меньшее присутствие эналаприла отмечалось в легких ($34,3 \pm 5,7$) и селезенке ($33,2 \pm 8,1$).

Сравнивая характер локализации эналаприла в трупах здоровых животных и животных с токсическим поражением почек, можно заключить, что нарушение выделительной функции почек приводит к изменению локализации аналита в органах и крови и к значительному увеличению присутствия токсиканта в крови, почках и селезенке.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы.

1. Разработана схема исследования биоматериала на присутствие в нем эналаприла методами экстракции, спектрофотометрии и хроматографии (ТСХ, колоночная хроматография обычного давления, ВЭЖХ).

2. Проведено изучение характера распределения эналаприла, введенного внутрижелудочно в количестве LD50 $\times 3$, по органам и тканям

здоровых теплокровных (крысы) и теплокровных с токсическим поражением функции почек.

3. Выявлено, что преимущественными объектами содержания эналаприла в организмах здоровых животных (мг/100 г) явились легкие ($61,7 \pm 5,0$), тонкий кишечник с содержимым ($46,5 \pm 5,1$), желудок с содержимым ($43,6 \pm 5,0$) и кровь ($43,1 \pm 4,1$), а в организмах, имеющих почечную патологию, – почки ($154,4 \pm 18,6$), кровь ($52,6 \pm 2,2$), желудок с содержимым ($41,9 \pm 3,7$), тонкий кишечник с содержимым ($36,8 \pm 6,6$).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета от 20.04.2018 г., протокол № 4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Шорманов В.К. – разработка концепции и дизайна; Бесходарная М.И. – анализ и интерпретация данных; Сипливы Г.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5388961, Enalapril maleate. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Enalapril-maleate>
2. Enalapril maleate salt. Sigma brand products are sold through Sigma-Aldrich, Inc. URL: <https://www.sigmaaldrich.cn/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/325/033/e6888pis.pdf>
3. Murki S., Kumar P., Dutta S., Narang A. Fatal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(3):235–237. DOI: 10.1080/14767050500072862.
4. ACE inhibitor-induced angioedema can be fatal. Medsafe: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. *Prescriber Update.* 2023;44(2):29–30.
5. Denny J.T., Denny A.M., Shaikh H., Shaikh S., Chaudhry M. Near-Fatal Angioedema Compromising the Airway in a Patient Following Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Formulary Substitution. *Journal of Medical Cases.* 2015;6(1):24–26. DOI: 10.14740/jmc2019w.
6. Purclutepe O., Iskender G., Kiper H.D., Tezcanli B., Selvi N., Avci C.B., Kosova B., Gokbulut A.A., et al. Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukemia cells includes STAT5A. *Cancer Research.* 2012;32:2885–2893.
7. Silva P.S., Fontana V., Louison M.R., Lacchini R., Silva Jr W.A., Biagi C., Tanus-Santos J.E. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive response to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):167–177. DOI: 10.1007/s00228-012-1326-2.
8. Шорманов В.К., Бесходарная М.И., Сипливы Г.В., Сипливая Л.Е. Особенности изолирования эналаприла из биологического материала. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(2):82–88 [Shormanov V.K., Beskhodarnaya M.I., Siplivy G.V., Siplivaya L.E. Features of isolation of enalapril from biological material. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2020;(2):82–88 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/11. EDN: MCJOGQ
9. Spanakis M., Niopas I. GC-MS Simultaneous Determination of Enalapril and Enalaprilat in Human Plasma: Application to a Clinical Pharmacokinetic Study. *Chromatographia.* 2010;72:957–962. DOI: 10.1365/s10337-010-1744-1.
10. Шорманов В.К., Иванов В.П., Королев В.А., Маслов С.В., Жуков Д.А., Олимпиев И.Б., Олейник С.М. Судебно-химическое определение фурадана. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2005;48(3):27–31 [Shormanov V.K., Ivanov V.P., Korolev V.A., Maslov S.V., Zhukov D.A., Olimpiev I.B., Olejnik S.M. Forensic chemical determination of furadan. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2005;48(3):27–31 (in Russ.)]. EDN: ZRSWMH.

Поступила в редакцию 28.11.2023

Подписана в печать 25.05.2024

Для цитирования: Шорманов В.К., Бесходарная М.И., Сипливы Г.В. Особенности распределения эналаприла в организме теплокровных животных (крысы). *Человек и его здоровье.* 2024;27(1):73–79. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/09. EDN: CIMHTM.

FEATURES OF ENALAPRIL DISTRIBUTION IN THE BODY OF WARM BLOODED ANIMALS (RATS)

© Shormanov V.K., Beskhodarnaya M.I., Siplivy G.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Enalapril is a drug from the group of angiotensin converting enzyme inhibitors.

Objective: to study the distribution characteristics of enalapril in the body of warm-blooded animals (rats) with normal renal excretory function and in conditions of its impairment.

Materials and methods. The analyte was enalapril (N-[N-[(1S)-3-phenyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]-L-alanyl]-L-proline maleate). The analyte was isolated from biomatrices by infusion. Semi-preparative column chromatography was used for the purification of enalapril, and TLC, HPLC and spectrophotometric methods were used for the determination.

Results. To isolate the analyte, a mixture of acetone-methanol (4:6) was proposed; the analyte was purified in a column (150×10 mm) of Silasorb S-8 sorbent (eluent isopropanol-water (9:1)), determined on Sorbfil PTSKh plates -AF-B-UV (eluent – ethanol), by absorption of UV light in ethanol and by HPLC (Luna® 5 µm C-18 100A 250. 0×4.0 mm column; eluent – methanol-acetonitrile-phosphate buffer with pH=3 (40:5:55)). After poisoning of rats with enalapril (LD50×3), the predominant presence of the analyte in healthy animals was found in the lungs (61.7 ± 5.0), small intestine with contents (46.5±5.1), stomach with contents (43.6±5.0), blood (43.1±4.1), in animals with impaired renal excretory function - in kidneys (154.4±18.6), blood (52.6±2.2), stomach with contents (41.9±3.7), small intestine with contents (36.8±6.6).

Conclusion. Impairment of renal excretion leads to a change in the localisation of enalapril in the body and a significant increase in the presence of the toxicant in the blood, kidneys and spleen.

Keywords: enalapril; biological material; extraction; determination; distribution in warm-blooded animals.

Shormanov Vladimir K. – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor at the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8872-0691. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru (corresponding author)

Beshodarnaya Marina I. – Full-time graduate student at the Department of Pharmaceutical Toxicological and Analytical Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8309-8725. E-mail: Rmaruna_kursk_med@mail.ru

Siplivy Gennady V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Urology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0175-3445. E-mail: SiplivyjGV@kursksmu.net

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH ETHICS PRINCIPLES

The study protocol was approved by the regional ethics committee of the Kursk State Medical University on 04/20/2018, protocol No. 4

AUTHORS CONTRIBUTION

Shormanov V.K. – concept and design development;
Beshodarnaya M.I. – analysis and interpretation of data;
Siplivy G.V. – justification of the manuscript or review of critical intellectual content.

Received 28.11.2023

Accepted 25.05.2024

For citation: Shormanov V.K., Beskhodarnaya M.I., Siplivy G.V. Features of enalapril distribution in the body of warm blooded animals (rats). *Humans and their health*. 2024;27(1):73–79. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/09. EDN: CIMHTM.