

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ГЛИКЛАЗИДА – СУСПЕНЗИЯ И ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПЛАСТЫРЬ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

С. Е. Стороженко¹, Э. Ф. Степанова², О. Ф. Веселова¹,
А. И. Сливкин³, А. В. Морозов², Е. Е. Савельева¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

²Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 23.07.2019 г.

Аннотация. Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа всё больше приобретает размеры неинфекционной эпидемии. В настоящее время, во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с СД 2-го типа, причем приоритетной задачей такого подхода является достижение оптимального соотношения эффективности и безопасности лечения. При персонифицированном подходе к терапии СД 2-го, необходимо иметь несколько препаратов с разнообразной фармакокинетической характеристикой. Одной из альтернативных пероральных лекарственных форм в настоящее время является суспензия. Среди различных систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) в последние годы все большую распространенность получили трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Они представлены для непрерывной подачи содержащихся в них ЛВ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заранее заданной скоростью. Объектом исследования являлись трансдермальный пластырь и суспензия гликлазида.

Изучение сахароснижающей активности разработанных лекарственных форм гликлазида проводили на модели аллоксанового сахарного диабета у крыс, относительно таблетированной лекарственной формы гликлазида.

После однократного введения оригинальной суспензии гликлазида концентрация глюкозы снижается через 4 часа, продолжительность эффекта составляет 8 часов, в то время как концентрация глюкозы в группе, получающей препарат сравнения, начинала снижаться через 12 часов после введения препарата, продолжительность эффекта составляла 16 часов. Концентрация глюкозы в плазме крови животных, получающих гликлазид в форме трансдермального пластыря, снижается через 24 часа с момента нанесения пластыря на кожный покров, продолжительность эффекта составляет 24 часа. При этом в течении 18 часов средний уровень глюкозы в крови животных оставался стабильным. В то время как концентрация глюкозы в группе, получающей препарат сравнения, начинает снижаться уже через 12 часов после нанесения препарата, однако продолжительность эффекта составляет 16 часов. По результатам изучения сахароснижающей активности можно сделать заключение, что после однократного введения оригинальной суспензии гликлазида снижение уровня глюкозы в крови наступает быстрее чем у таблетированной формы, однако эффект менее продолжителен. В то время как применение гликлазида в форме трансдермального пластыря способствует пролонгированию сахароснижающего эффекта по сравнению с таблетированной формой.

Ключевые слова: гликлазид, трансдермальный пластырь гликлазида, суспензия гликлазида, фармакокинетика, сахароснижающая активность.

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа всё больше приобретает размеры неинфекционной эпидемии. Большая социальная значимость СД в настоящее время обусловлена

риском хронических осложнений, приводящих к ранней инвалидизации, ухудшению качества жизни больных и сокращению ее продолжительности, распространенность которых пропорциональна распространенности самого заболевания. На территории Российской Федерации на диспан-

серном учете с диагнозом сахарный диабет находится более 4 млн человек, из них 92% с диагнозом сахарный диабет 2-го типа [1].

По данным современных исследований, одним из важнейших методов уменьшения прогрессирования СД 2-го типа и его осложнений является контроль гликемии. Следовательно, актуальным остается вопрос выбора лекарственных препаратов с точки зрения безопасности для коррекции гликемии при СД 2 типа. За последние годы, ассортимент сахароснижающих лекарственных препаратов значительно расширился. В настоящее время, во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с СД 2-го типа, причем приоритетной задачей такого подхода является достижение оптимального соотношения эффективности и безопасности лечения. Среди существующих групп сахароснижающих лекарственных средств, производные сульфонилмочевины, а именно гликлазид, не потеряли своей актуальности. Гликлазид характеризуется в отношении низкого риска развития гипогликемических состояний, а также безопасностью при сочетанной кардиоваскулярной патологии [2-5].

На территории Российской Федерации гликлазид выпускается в форме таблеток с модифицированным высвобождением по 30 и 60 мг, не смотря на преимущества таблетированной лекарственной формы не все пациенты могут свободно проглатывать таблетки. Следовательно, при персонализированном подходе к терапии СД 2-го, необходимо иметь несколько препаратов различного механизма действия и с разнообразной фармакокинетической характеристикой [6-9].

Одной из альтернативных пероральных лекарственных форм в настоящее время является суспензия. На долю суспензий, выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, приходится около 1% от общей массы лекарственных форм. Применение суспензий в фармации дает возможность вводить твердые, не растворимые в дисперсионной среде вещества в жидкую дисперсионную среду, обеспечивая при этом большую суммарную поверхность лекарственного вещества и, следовательно, большую терапевтическую активность, а также позволяет обеспечить пролонгированность действия.

Кроме возможности пролонгированного действия, характерным преимуществом в сравнении с другими лекарственными формами (порошки, таблетки), суспензии позволяют обеспечить более выраженный фармакологический эффект; ма-

скировку неприятного вкуса и запаха, удобство в применении, что особенно важно в педиатрии и гериатрии [10-12].

Среди различных систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) в последние годы все большую распространенность получили трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Они представлены для непрерывной подачи содержащихся в них ЛВ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного (ограниченного только медицинскими показаниями) времени с заранее заданной скоростью. ТТС принадлежит к новому поколению лекарственных форм, в которых используется технология контролируемого высвобождения ЛВ. Она основана на том, что ЛВ непрерывно подается в организм со скоростью, создающей в кровотоке постоянный уровень концентрации ЛВ, близкий к минимальному терапевтическому уровню. В отличие от этого уровень концентрации ЛВ при использовании традиционных лекарственных форм имеет пики, которые могут достигать токсического уровня, когда проявляются побочные эффекты. Трансдермальные пластыри являются альтернативой пероральным лекарственным формам. Пластыри уменьшают проблемы, связанные с применением пероральных препаратов, снижается частота применения ЛВ, отмечается выраженное удобство использования, особенно для таких целевых групп, как пожилые люди и дети [13-15].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования являлись трансдермальный пластырь и суспензия гликлазида.

Изучение сахароснижающей активности инновационных лекарственных форм гликлазида – трансдермального пластыря и суспензии проводили на модели сахарного диабета у крыс. В настоящее время существует несколько моделей экспериментального сахарного диабета: хирургическая модель, химическая модель, эндокринная модель, иммунная модель, генетическая модель. Наиболее распространенными являются химические модели сахарного диабета, одним из которых является аллоксановый сахарный диабет. Диабетогенное действие аллоксана связано с его избирательным быстрым накоплением в β -клетках поджелудочной железы. Аллоксан повреждает ДНК клетки посредством образования перекисей и свободных радикалов, которые образуются в процессе его метаболизма. Предварительное введение никотинамида, минимизирует повреж-

Таблица 1

Дизайн исследования разработанных лекарственных форм гликлазида.

Группа	Число животных	Получаемый препарат	Доза препарата
1	14	однократное введение оригинальной суспензии гликлазида	60 мг/кг
2	10	однократное введение дисперсионной среды - плацебо	эквивалентный объём
3	14	однократное введение суспензии таблеток с модифицированным высвобождением гликлазида – Диабетон МВ	60 мг/кг
4	9	однократная экспозиция трансдермального пластыря гликлазида	60 мг/кг
5	9	однократная экспозиция пластыря - плацебо	эквивалентная масса

дающее действие цитотоксина, оказывая протективное действие на островки Лангерганса поджелудочной железы [16-19].

Для постановки модели сахарного диабета 2-го типа половозрелым крысам - самцам линии Vistar, массой 200-220 грамм, внутривенно вводился 5% раствор аллоксана моногидрата в изотоническом растворе натрия хлорида, с предварительным введением 5% раствора никотинамида. Доза аллоксана моногидрата и никотинамида составляла 200 мг/кг и 230 мг/кг соответственно. Животных лишали пищи за 24 ч до начала эксперимента и на время его проведения [20].

Через 4 суток, модельные животные с высоким уровнем гликемии (больше 20 ммоль/л) были отобраны для изучения гипогликемической активности разработанных лекарственных форм и разделены на 5 групп. В таблице 1 представлен дизайн эксперимента.

Группы 2 и 5 являлись контрольными группами для экспериментальных групп 1 и 4 соответственно. Группа 3 являлась группой сравнения для групп 1 и 4.

В качестве препарата плацебо животным в группе 2 вводили дисперсионную среду в объеме эквивалентном объёмам введения животным групп 1 и 2. В качестве препарата плацебо использовали трансдермальный пластырь из состава которого был исключен гликлазид, время экспозиции пластыря на коже животных группы 5 соответствовало времени экспозиции пластыря на коже животных группы 4.

Измерение уровня глюкозы в крови животных проводили с помощью глюкометра Accu-Chek Performa Nano, до начала эксперимента и через 4, 6, 8, 12, 24, 28, 36, 48, 72 часа после введения оригинальной суспензии гликлазида и препарата сравнения, измерение уровня глюкозы в крови контрольной группы 3 проводилось в те же временные интервалы. Измерение уровня глюкозы в крови животных групп 4 и 5 проводили до начала эксперимента и через 2, 4, 6, 8, 12, 24, 30, 36, 48, 60, 72 часа после нанесения исследуемого препарата и препарата плацебо на кожу животных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В таблице 2 представлены усредненные значения уровня глюкозы в плазме крови экспериментальных групп животных, после введения исследуемой суспензии гликлазида, препарата сравнения и контрольной группы.

Таблица 2.

Концентрация глюкозы в крови экспериментальных групп животных, при введении суспензии гликлазида.

Время, ч	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
0	24.6 ± 2.4	24.4 ± 2.4	25.2 ± 2.3
4	15.4 ± 1.4	24.0 ± 2.4	25.4 ± 2.3
6	11.2 ± 0.7	23.8 ± 2.4	25.2 ± 2.1
8	9.2 ± 0.3	23.0 ± 2.6	25.3 ± 2.2
12	10.2 ± 0.5	25.9 ± 1.4	16.7 ± 1.0
24	20.9 ± 1.5	26.7 ± 1.2	11.0 ± 0.8
28	22.4 ± 1.5	25.0 ± 2.2	12.0 ± 0.7
36	28.0 ± 1.4	22.7 ± 2.4	17.3 ± 1.0
48	25.1 ± 2.2	26.4 ± 1.5	22.4 ± 1.1
72	25.4 ± 1.0	24.3 ± 1.9	24.2 ± 0.6

По результатам, представленным в таблице 2 можно сказать, что после однократного введения оригинальной суспензии гликлазида концентрация глюкозы снижается через 4 часа, продолжительность эффекта составляет 8 часов, в то время как концентрация глюкозы в группе, получающей препарат сравнения, начинает снижаться через 12 часов после введения препарата, продолжительность эффекта составляет 16 часов. В контрольной группе концентрация глюкозы в крови не изменялась на протяжении эксперимента и находилась в диапазоне 22.7 ± 2.4 – 26.7 ± 1.2 ммоль/л. В процессе проведения эксперимента производили измерение глюкозы в плазме крови интактных животных, с целью определения нормального уровня глюкозы у животных без патологии. Концентрация глюкозы в плазме крови интактных животных составляла 10.0 ± 1.9 ммоль/л.

В таблице 3 представлены усредненные значения уровня глюкозы в плазме крови экспериментальных групп после экспозиции трансдермального пластыря гликлазида, введения препарата сравнения и контрольной группы. Время экспози-

ции пластыря с гликлазидом и препаратом плацебо составило 72 часа.

Таблица 3.

Концентрация глюкозы в крови экспериментальных групп животных, при нанесении трансдермального пластыря гликлазида.

Время, ч	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	Группа 3	Группа 4	Группа 5
0	24.4 ± 2.4	26.0 ± 2.4	27.0 ± 2.0
2	-	26.0 ± 2.2	27.0 ± 1.9
4	24.0 ± 2.4	25.5 ± 2.3	27.4 ± 2.2
6	23.8 ± 2.4	21.6 ± 2.1	27.2 ± 2.0
8	23.0 ± 2.6	21.5 ± 1.7	27.3 ± 1.5
12	25.9 ± 1.4	20.4 ± 1.5	27.0 ± 1.9
24	26.7 ± 1.2	16.1 ± 1.4	26.9 ± 2.1
28	25.0 ± 2.2	-	-
30	-	9.8 ± 0.8	27.6 ± 2.1
36	22.7 ± 2.4	9.8 ± 0.3	27.3 ± 1.4
48	26.4 ± 1.5	9.8 ± 0.3	27.5 ± 2.3
60	-	17.1 ± 1.0	27.2 ± 2.2
72	24.3 ± 1.9	21.3 ± 1.0	26.9 ± 1.4

По результатам, представленным в таблице 2 можно сказать, что снижение концентрации глюкозы в плазме крови животных, получающих гликлазид в форме трансдермального пластыря, снижается через 24 часа с момента нанесения пластыря на кожный покров, продолжительность эффекта составляет 24 часа. При этом в течении 18 часов средний уровень глюкозы в крови животных оставался стабильным. В то время как концентрация глюкозы в группе, получающей препарат сравнения, начинает снижаться уже через 12 часов после нанесения препарата, однако продолжительность эффекта составляет 16 часов. В контрольной группе концентрация глюкозы в крови не изменялась на протяжении эксперимента и находилась в диапазоне 26.9 ± 2.1– 27.6 ± 2.1 ммоль/л. В процессе проведения эксперимента так же производили измерение глюкозы в плазме крови интактных животных, концентрация в плазме крови которых составила 10.0 ± 1.0 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам изучения сахароснижающей активности можно сделать заключение, что после однократного введения оригинальной суспензии гликлазида снижение уровня глюкозы в крови наступает быстрее чем у таблетированной формы, однако эффект менее продолжителен. В то время как применение гликлазида в форме трансдермального пластыря способствует пролонгированию сахароснижающего эффекта по сравнению с таблетированной формой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. // Сахарный диабет. 2018. № 3. С. 144-159.
2. Мкртумян А.М. // Эффективная фармакотерапия 2016. № 12. С. 16-20.
3. Мкртумян А.М. // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 36. С. 40-49.
4. Стороженко С.Т., Веселова О.Ф., Потупчик Т.В., Степанова Э.Ф., Гацких И.В., Игнатюк А.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. № 12. С. 3-15.
5. Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Полянская Е.А. // Артериальная гипертензия. 2016. № 4. С. 330-348.
6. Ахмедова Э.А., Дудинская Е.Н., Марданов Б.У., Абдалкина Е.Н., Канорский С.Г. // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. № 11. С. 8-14.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M. // Diabetes Care. 2014. Vol. 1, pp. 140–149.
8. Кононенко И.В., Смирнова О.М. // Эффективная фармакотерапия 2018. № 12. С. 6-12.
9. Подачина С.В. // Эффективная фармакотерапия 2017. № 9. С. 8-12.
10. Ершов Ю.А., Соколов Н.В., Старкова Н.Н., Тенцова А.И. // Химико-фармацевтический журнал. 1991. № 8. С.64-67.
11. Пантюхин А.В., Петров А.Ю., Пантюхина Е.В. // Журнал фундаментальные исследования. 2012. № 4. С.415-419.
12. Илькевич Е.В., Степанова Э.Ф., Степанова Н.Н., Глушко А.А. // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. №2. С. 155-159.
13. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Тохмахчи В.Н. // Химико-фармацевтический журнал. 2001. № 10. С. 51-52.
14. Лосенкова С.О. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. № 6. С. 54-57.
15. Кузнецова Е.Г., Рыжикова В.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. № 2. С. 152-162.
16. Akram M.R., Ahmad M., Abrar A., Sarfraz R.M., Asif M. // Drug Design, Development and Therapy. 2018. Vol. 12, pp. 349–364.
17. Титок Т.Г., Евсеенко А.А., Аджамиян Ф., Кордюм В.А. // Биополимеры и клетка. 1999. № 2. С. 103-108.
18. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. // Биомедицина. 2011. № 3. С. 12-18.

19. Можейко Л.А. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 3. С. 26-29.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно - Ясенецкого Минздрава России

Стороженко С. Е., старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ПО

E-mail: panisher-13@mail.ru

Веселова О. Ф., заведующий кафедрой фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО

E-mail: veselovaof@mail.ru

Савельева Е. Е. заведующий кафедрой фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ПО

E-mail: saveleva_ee@mail.ru

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

**Степанова Э. Ф., профессор, кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии*

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Морозов А. В., старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии

E-mail: pharmacchemistry@mail.ru

ФГБОУ ВО ВГУ

Сливкин А. И., заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

20. Банзаракшеев В.Г. // Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 4. С. 124-128.

FGBOU VO KrasGMU. prof. V.F. Voyno - Yasenetsky Ministry of Health of Russia

Storozhenko S. E., Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy with a course PO

E-mail: panisher-13@mail.ru

Veselova O. F., Head of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Counseling with a course PO

E-mail: veselovaof@mail.ru

Savelieva E. E., Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy with a course PO

E-mail: saveleva_ee@mail.ru

PMFI-branch of FGBOU VO in the Volga State Ministry of health of Russia

**Stepanova E. F., professor of the Department of pharmaceutical technology with a course of medical biotechnology*

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Morozov A. V., Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pyatigorsk.

e-mail: pharmacchemistry@mail.ru

Voronezh State University

Slivkin Alexey I., head of Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, of Engineering Technologies

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

INNOVATIVE MEDICINAL FORMS OF GLYCLASIDE - SUSPENSION AND TRANSDERMAL PATCH: DETERMINATION OF SAGARIZING ACTIVITY

S. E. Storozhenko¹, E. F. Stepanova², O. F. Veselov¹, A. I. Slivkin³, A. V. Morozov², E.E. Savelyev¹

¹*FGBOU VO «Krasnoyarsk State Medical University
named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia*

²*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute - branch
of FGBOU VO in Volga state medical University of the Ministry of health of Russia*

³*FGBOU VO «Voronezh state University»*

Abstract. The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) is increasingly becoming the size of a non-infectious epidemic. At present, the need for an individual approach to the treatment of patients with type

2 diabetes is recognized worldwide, and the priority objective of this approach is to achieve an optimal balance of efficacy and safety of treatment. With a personalized approach to the treatment of diabetes 2nd, it is necessary to have several drugs with various pharmacokinetic characteristics. One of the alternative oral dosage forms currently is suspension. Among the various drug delivery systems (DR) in recent years, transdermal therapeutic systems (TTC) have become increasingly common. They are presented for the continuous supply of the LP contained in them through the intact skin into the systemic circulation for a long time at a predetermined rate. The object of the study was a transdermal patch and suspension of gliclazide.

The study of glucose-lowering activity of the developed dosage forms of gliclazide was performed on a model of alloxan diabetes mellitus in rats, relative to the tablet form of gliclazide.

After a single injection of the original suspension of gliclazide, the glucose concentration decreases after 4 hours, the duration of the effect is 8 hours, while the glucose concentration in the group receiving the reference drug, began to decrease 12 hours after the administration of the drug, the duration of the effect was 16 hours. The concentration of glucose in the blood plasma of animals receiving gliclazide in the form of a transdermal patch decreases after 24 hours from the moment the patch is applied to the skin, the duration of the effect is 24 hours. At the same time, during 18 hours the average blood glucose level in animals remained stable. While the glucose concentration in the group receiving the reference drug begins to decline already 12 hours after the application of the drug, however, the duration of the effect is 16 hours. According to the results of the study of glucose-lowering activity, it can be concluded that after a single injection of the original suspension of gliclazide, the decrease in the blood glucose level occurs faster than in the tablet form, but the effect is less lasting. While the use of gliclazide in the form of a transdermal patch contributes to the prolongation of the sugar-lowering effect in comparison with the tablet form.

Key words: gliclazide, gliclazide transdermal patch, gliclazide suspension, pharmacokinetics, glucose lowering activity.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sakharnyi diabet, 2018, No 3, pp. 144-159.
2. Mkrtumyan A.M., Effektivnaya farmakoterapiya, 2016. No 12, pp. 16-20.
3. Mkrtumyan A.M., Effektivnaya farmakoterapiya, 2018, No 36, pp. 40-49.
4. Storozhenko S.T., Veselova O.F., Potupchik T.V., Stepanova E.F., Gatskikh I.V., Ignatyuk A.V., Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii, 2018, No 12, pp. 3-15.
5. Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Polyanskaya E.A., Arterial'naya gipertenziya, 2016, No 4, pp. 330-348.
6. Akhmedova E.A., Dudinskaya E.N., Mardanov B.U., Abdalkina E.N., Kanorskii S.G., Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii, 2016, No 11, pp. 8-14.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Diabetes Care, 2014, Vol. 1, pp. 140-149.
8. Kononenko I.V., Smirnova O.M., Effektivnaya farmakoterapiya, 2018, No 12, pp. 6-12.
9. Podachina S.V., Effektivnaya farmakoterapiya, 2017, No 9, pp. 8-12.
10. Ershov Yu.A., Sokolov N.V., Starkova N.N., Tentsova A.I., Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal, 1991, No 8, pp. 64-67.
11. Pantyukhin A.V., Petrov A.Yu., Pantyukhina E.V., Zhurnal fundamental'nye issledovaniya, 2012, No 4, pp. 415-419.
12. Il'kevich E.V., Stepanova E.F., Stepanova N.N., Glushko A.A., Vestnik VGU, seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya, 2017, No 2. pp. 155-159.
13. Vasil'ev A.E., Krasnyuk I.I., Ravikumar S., Tokhmakhchi V.N., Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal, 2001, No 10, pp. 51-52.
14. Losenkova S.O., Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2008, No 6, pp. 54-57.
15. Kuznetsova E.G., Ryzhikova V.A., Salomatina L.A., Sevast'yanov V.I., Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov, 2016, No 2, pp. 152-162.
16. Akram M.R., Ahmad M., Abrar A., Sarfraz R.M., Asif M., Drug Design, Development and Therapy, 2018, Vol. 12, pp. 349-364.
17. Titok T.G., Evseenko A.A., Adzhamiyani F., Kordyum V.A., Biopolimery i kletka, 1999, No 2, pp. 103-108.
18. Spasov A.A., Voronkova M.P., Snigur G.L., Cheplyaeva N.I., Chepurnova M.V., Biomeditsina, 2011, No 3, pp. 12-18.
19. Mozheiko L.A., Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2013, No 3, pp. 26-29.
20. Banzaraksheev V.G., Zabaikal'skii meditsinskii vestnik, 2016, No 4, pp. 124-128.