

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: **«Особливості біохімічної відповіді організму в умовах трансдермального та перорального введення похідного калікс[4]арену на моделі карагінан-індукованого запалення»**

«Specific biochemical manifestations in the organs by transdermal and oral administration of kaliks[4]arene derivative on model of carrageenan-inducing inflammation»

Виконала: студентка VI курсу заочної форми навчання
напряму підготовки 6.040101 Хімія
Кириленко Єлизавета Олександрівна

Керівник: к. б. н., доц. Александрова О. І.
Рецензент: д. б. н., с.н.с Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ____ від _____ 2018 р.

Захищено на засіданні ЕК №__
протокол № ____ від «____» _____ 2018 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Завідувач кафедри
_____ академік Андронаті С.А.
(підпис)

Голова ЕК
_____ д. х. н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Одеса – 2018

ЗМІСТ

Вступ.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Характеристика макроциклічних сполук	8
1.1.1. Використання похідних порфірину в медицині	8
1.1.2. Використання похідних краун – етерів в медицині.....	10
1.2. Характеристика каліксаренів.....	11
1.2.1. Особливості хімічної структури каліксаренів.....	11
1.2.2. Застосування каліксаренів в медицині.....	13
1.3. Ібупрофен, як представник групи нестероїдних протизапальних засобів.....	15
1.3.1. Загальні властивості ібупрофену.....	17
1.3.2. Фармакодинамічні властивості ібупрофену.....	18
1.3.3. Фармакокінетичні властивості ібупрофену.....	19
1.4. Хімічна модифікація, як метод одержання нових лікарських засобів.....	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	26
2.1. Матеріали та реактиви.....	26
2.2. Методи.....	28
2.2.1. Експериментальні тварини	28
2.2.2. Методика перорального введення	28
2.2.3. Методика приготування основи для м`якої лікарської форми	28
2.2.4. Методика системного трансдермального введення	29
2.2.5. Методика індукування каррагінанового запалення у щурів ...	29
2.2.6. Методика визначення активності холінестерази	30
2.2.7. Методика визначення серомукоїдів.....	31
2.2.8. Методика визначення загального білка в плазмі крові біуретовим методом.....	32
2.2.9. Метод підрахунку кількості лейкоцитів в крові щурів	32
2.3. Обговорення результатів дослідження	34

2.3.1. Динаміка зміни морфологічних показників ураженої кінцівки щурів в умовах протизапальної терапії при системному трансдермальному введенні модифікованого каліксарену та ібупрофену на карагінан-індукованому набряку.....	34
2.3.2. Динаміка зміни морфологічних показників ураженої кінцівки щурів в умовах протизапальної терапії при сумісному системному трансдермальному введенні модифікованого каліксарену та ібупрофену на карагінан-індукованому набряку.....	36
2.3.3. Динаміка зміни рівня лейкоцитів у крові експериментальних тварин в умовах системної терапії карагінанового набряку.....	37
2.3.4. Спектрофотометричне визначення активності холінестерази в плазмі крові експериментальних щурів під час запалення за умов системного трансдермального введення модифікованого каліксарену та ібупрофену.....	39
2.3.5. Турбодиметричне визначення вмісту серомукоїдів в плазмі крові дослідних щурів під час запалення за умов системного трансдермального введення модифікованого каліксарену та ібупрофену.....	41
2.3.6. Дослідження вмісту загального білка в плазмі крові експериментальних тварин при терапії запалення в умовах системного трансдермального введення модифікованого каліксарену та ібупрофену.....	42
2.3.7. Динаміка зміни морфологічних показників ураженої кінцівки щурів в умовах протизапальної терапії при пероральному введенні модифікованого каліксарену та ібупрофену на карагінан-індукованому набряку.....	44
2.3.8. Динаміка зміни морфологічних показників ураженої кінцівки щурів в умовах протизапальної терапії при пероральному сумісному введенні модифікованого каліксарену та ібупрофену на	

<i>карагінан-індукованому набряку.....</i>	46
2.3.9. <i>Динаміка зміни рівня лейкоцитів у крові експериментальних тварин в умовах пероральної терапії карагінанового набряку.....</i>	48
2.3.10. <i>Спектрофотометричне визначення активності холінестерази в плазмі крові експериментальних щурів під час запалення за умов перорального введення модифікованого каліксарену та ібупрофену.....</i>	50
2.3.11. <i>Турбодиметричне визначення вмісту серомукоїдів в плазмі крові дослідних щурів під час запалення за умов перорального введення модифікованого каліксарену та ібупрофену.....</i>	51
2.3.12. <i>Дослідження вмісту загального білка в плазмі крові експериментальних тварин при терапії запалення в умовах перорального введення модифікованого каліксарену та ібупрофену..</i>	52
ВИСНОВКИ.....	54
ЛІТЕРАТУРА.....	55

ВСТУП

Проблема болю – це актуальне питання медичної галузі, яке пов'язане з використанням анальгетиків, не стероїдних протизапальних препаратів, що призводить до розвитку побічних реакцій, особливо які пов'язані з патологіями шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. До патологічного стану шлунково-кишкового тракту можна віднести такі ускладнення, як кровотечі, виразкові утворення; до патологічного стану серцево-судинної системи можна віднести інфаркти та підвищення артеріального тиску, тахікардію і т.д. [1, 2].

Запальний процес в цілому викликає відповідну реакцію організму на дію пошкоджуючих факторів зовнішнього середовища. При системних запальних захворюваннях, наприклад, сполучної тканини, застосування протизапальних засобів є обов'язковим компонентом терапії.

Вибір будь якого нестероїдного протизапального препарату для терапії запального стану визначається багатьма факторами. З точки зору самого засобу такими факторами виступають ефективність, зручність дозування, безпека, лікарська форма, ціна. З точки зору пацієнта такими факторами є індивідуальна непереносимість, супутні та основні хвороби, приймання інших лікарських засобів [3].

Спектр показань для використання нестероїдних протизапальних препаратів стосується гострих та хронічних запальних процесів, больових синдромів [4].

Завдяки поєднанню таких фармакологічних властивостей як протизапальна та анальгезуюча, нестероїдні протизапальні препарати при хронічних станах використовуються на протязі місяців та років. У даному випадку є ризик виникнення побічних ефектів, що робить актуальним питання пошуку нових нестероїдних протизапальних засобів з більшою терапевтичною ефективністю та з мінімальним проявом небажаних реакцій.

У медичній практиці широке застосування знайшов яскравий представник не стероїдних протизапальних препаратів – ібупрофен. Цей препарат використовувався у першій ланки лікування патологічного стану, або як супутний препарат при комплексній терапії. Вперше на світовому ринку ліків він з'явився у 70 роках, і зарекомендував себе як препарат м'якої дії стосовно прояву побічних реакцій. Крім того, ібупрофен дуже поширений в педіатрії для лікування стану лихоманки у дітей [5, 6].

Каліксарени – це хімічні сполуки, які з'явилися близько 30 років тому назад і до сих пір привертають увагу фармацевтів, фармакологів завдяки своїм властивостям. Це макроциклічні сполуки - продукти циклічної олігомеризації фенолу з формальдегідом. Для отримання нових фармакологічно-активних субстанцій функціолізації підлягає верхній або нижній обід хімічної чаші [7, 8]. Крім того, каліксарени можуть бути використані для доставки генів у живі клітини [9].

В нашому випадку для отримання нової фармакологічної субстанції були приєднані 2 залишки молекули ібупрофену по нижньому ободу калікс[4]арену. На кафедрі раніше вже вивчалась протизапальна дія модифікованого калікс[4]арену, але, до якого по нижньому ободу приєднувалась лише один залишок молекули ібупрофену. Визначення запальної активності та біохімічних показників крові експериментальних тварин при системному трансдермальному та пероральному введенні запропонованої сполуки та ібупрофену досліджується вперше.

Метою нашого дослідження було вивчення біохімічної відповіді організму в умовах протизапальної дії нової сполуки, яка отримана шляхом модифікації калікс[4]арену двома залишками ібупрофену по нижньому ободу при його трансдермальному та пероральному введенні сумісно з ібупрофеном.

Для досягнення цієї мети треба було вирішити наступні завдання:

1. Вивчити деякі біохімічні показники крові щурів в умовах каррагінан-індукованного набряку при трансдермальному системному введенні модифікованого каліксарену, ібупрофену та при їх сумісному введенні.

2. Вивчити біохімічну відповідь організму експериментальних тварин в умовах каррагінан-індукованного набряку при пероральному введенні модифікованого каліксарену, ібупрофену та при їх сумісному пероральному введенні.

Магістерська робота є логічним продовженням бакалаврської роботи.

ВИСНОВКИ

1. Як системне трансдермальне введення так і пероральне введення досліджених сполук показало, що ібупрофен в основному більш ефективно діє в першу добу терапії, а модифікований каліксарен (з 2 залишками ібупрофену) більш ефективний в інтервалі з 3 доби терапії і до кінця експерименту, що обумовлено розміром та будовою молекул.

2. Було показано, що і при трансдермальному системному введенні і при пероральному оптимальною протизапальною терапією є використання сумісного введення досліджених сполук.

3. Як трансдермальна так і пероральна терапія призводить до зниження вмісту лейкоцитів у плазмі крові тварин у порівнянні з контролем запалення та скороченню гострої фази запалення.

4. Було показано, що вміст холінестерази та загального білку знижується при запальному процесі, а трансдермальна та пероральна терапія дослідженими сполуками дозволяє підвищити паталогічно низький рівень даних показників. Особливо ефективним є сумісне введення досліджених сполук та терапія модифікованим (двома залишками ібупрофену) каліксареном.

5. Було встановлено, що запальний процес призводить до патологічного підвищення вмісту серомукоїдів у плазмі крові тварин, а досліджена терапія вказаними сполуками призводить до зменшення даного показника на протязі 7 діб експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Викторова А.П., Викторов О.П., Кучер В.Г., Кашуба О.В. Безопасность современных НПВП. / А.П. Викторова, О.П. Викторов, В.Г. Кучер, О.В. Кашуба // Украинський ревматологічний журнал. – 2003. - № 4 (10). – С. 12 – 22.
2. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич // К.:Морион. – 2005. – 592 с.
3. Проценко Г.О. Безпечність застосування НПЗП у ревматологічній практиці. / Г.О. Проценко // Практикуючий лікар. – 2013. - № 4. – С. 22 – 25.
4. Вознюк Л.А., Яковлева О.О. Кардіоваскулярні та гастроінтестинальні ризики фармакотерапії НПЗП: протиріччя зберігаються. / Л.А. Вознюк, О.О. Яковлева // Медицина болу. – 2016. - № 4 (4). – С. 22 – 26.
5. Купко Н. Ефективність і безпечність використання ібупрофену в педіатричній практиці. / Н. Купко // Дитячий лікар . – 2011. - № 5 (12). – С. 55 – 62.
6. Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта /Р.М. Балабанові // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 5.- С. 265 – 269
7. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. / Ж.-М. Лен // Новосибирск: Наука. – 1998. — 334 с.
8. Bohmer V. Calixarenes, macrocycles with (almost) unli-mited possibilities. / V. Bohmer // Angewandte Chemie International Edition in English. — 1995. — V. 34. — P. 713-745.
9. Родік Р.В. Застосування каліксаренів для трансфекції ДНК у клітини. / Р.В. Родік //Укр.. біохім. Журн. – 2012. - № 5. – Т. 84. – С. 5 – 15.
10. Опейда Й., Швайка О. Глосарій термінів з хімії. / Й. Опейда, О. Швайка // Видання 2, електронне. – Київ. – 2017. – 739 с.
11. Kadish K. M., Smith K.M., Guilard R., Eds The Porphyrin Handbook. Applications: Past, Present and Future / K. M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard, Eds// New York: Academic Press. – 2000. – Vol 6. — 346 p.

-
12. Mezo G., Herényi L., Habdas J. et al Syntheses and DNA binding of new cationic porphyrintetrapeptide conjugates / G. Mezo, L. Herényi, J. Habdas et al // *Biophysical Chemistry*. — 2011. — Vol. 155. — No. 1. P. 36—44.
13. Орлов В.Д., Удовицкий В.Г.. Свойства и применение веществ и материалов на основе дибензотетрааза[14]аннулена. / В. Д. Орлов, В. Г. Удовицкий // *ФП ФИП PSE*. — 2014. — Т. 12. — N 3. — С. 372 – 385.
14. Хираока М. Краун-соединения, свойства и применения. / М. Хираока // М. :Миг. — 1986. - 277 с.
15. Кратенко Р. І. Біологічні ефекти 15-краун-5 при дії на активність системи мітросомального окиснення та вільно радикальні процеси у під гострому експерименті. / Р. І. Кратенко // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2017. — № 3. — Т. 1 (137). — С. 82 – 87.
16. Лоскутова Ю.О. Пошук потенційних противірусних сполук в ряду краун-етерів, модифікованих синтетичними амінокислотами. / Лоскутова Ю.О. // *Тези доповіді. Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*. Харків. — 2016. — С. 15.
17. Gutsche, C. David (1989). *Calixarenes*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. — 1989 — Т. 1. — 399 p.
18. Bohmer V. *Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities*. / V. Bohmer// *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1995. — V. 34. — P. 713-745.
19. Gutsche C.D., In *Calixarenes Revisited*, Monographs in supramolecular chemistry; Stoddart J.F., Ed.;The Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K — 1998. — 348 p.
20. Alfonso I., Quesada R.. *Chemical Science* / I. Alfonso, R. Quesada.//. — 2013. — Vol. 4. — № 8. — P. 3009 – 3019.
21. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. В 2-х т.// Альберт А. - М.: Медицина, 1989.— 300 с.

-
22. Головенко М. Я. Високопродуктивні технології дослідження та створення лікарських засобів. Біофармація та фармакокінети-ка // Вісник фармакології та фармації. — 2002. — № 2. — С. 9–16.
23. Mourer M. Functional organisation and gain of activity: the case of the antibacterial para-guanidino-ethylcalix [4]arene / M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance [et al.] // Bioorg Med Chem Lett.— 2006.— № 16.— P. 2960.
24. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity.— 2004.— № 72.— P. 6318–6323.
25. Singh A. K. Development of chloride channel modulators / A. K. Singh, C. J. Venglarik, R. J. Bridges // Kidney Int.— 1995.— V.48.— P. 985–993.
26. Florent Perret. Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes / Perret Florent, Adina N. Lazar, Anthony W. Coleman // Chem. Commun. — 2006.— P. 2425–2438.
27. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
28. Кальченко В. І. Каліксарени. Перспективи, медико-біологічні застосування / Кальченко В. І., Робік Р. В., Бойко В. І / Журнал органічної та фармацевтичної хімії, 2005. — Т. 3, вип. 4. — С. 13–29.
29. Шнейдер Н. В. Процес розподілу калікс [4]арену в організмі мишей при внутрішньоочере винному введенні / Н. В. Шнейдер, О. П. Лук'яненко // Фармакологія та лікарська токсикологія.—2009.— № 3 (10).— С. 50–53.
30. Сякаев В. В., Шалаева Я. В., Казакова Э. Х. и др. Агрегация и комплексообразование в ряду тетраметилсульфонатных калікс[4]резорцинареннов / В. В. Сякаев, Я. В. Шалаева, Э. Х. Казакова и др. // Коллоидн. журн. — 2012. — 74, № 3. — С. 371 – 380.
31. Караханов Э.А.. Создание супрамолекулярных металлокомплексных каталитических систем для органического и нефтехимического синтеза /

Караханов Э.А., Максимов А.Л., Рунова Е. А. / Успехи химии. – 2005. – №1(74). –р. 104—119.

32. Boring E.. Catalytic aerobic oxidation of 2-chloroethyl ethylsulfide, a mustard simulant, under ambient conditions — Effect of solvents, ligands, and transition metals on reactivity/ Boring.E., Geletii Y.V., Hill C.L. / Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2001. – №1-2(176). –р. 49-63.

33. Thallapally PK, Lloyd GO, Atwood JL, Barbour LJ (2005). «Diffusion of water in a nonporous hydrophobic crystal». *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 44 (25): 3848-51.

34. Polymorphism of pure p-tert-butylcalix[4]arene: conclusive identification of the phase obtained by desolvation // *Chem. Commun.* - 2002. - 2952—2953.

35. Jerry L. Atwood,* Leonard J. Barbour,* Praveen K. Thallapally and Trevor B. Wirsig A crystalline organic substrate absorbs methane under STP conditions *Chem. Commun.*, 2005, 51-53

36. Бевза О. В., Веклич Т. О., Шкрабак О. А., Родік Р. В., Кальченко В. І., С. О. Костерін. КаліКс[4]арен с-107 як високоафінний супрамолекулярний інгібітор Na⁺,K⁺-АТРази плазматичної мембрани. / О. В. Бевза , Т. О. Веклич , О. а. Шкрабак , р. В. Родік, В. І. кальченко, С. О. Костерін. // *Укр. біохім. журн.* – 2013. – Т. 85. – № 2. – С. 5 – 19.

37. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств / И.В. ВАсилевский // *Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине.* Минск.- 2010.- С 428 – 433.

38. Страчунский Л.С. Нестероидные противовоспалительные препараты / Страчунский Л.С., Козлов С.Н.: методическое пособие. – Смоленская государственная медицинская академия. - 2011. – 89 с.

39. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в трапевтической практике// *Справочник поликлинического врача.*- 2010, №4.

40. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные средства / Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина А.И. – К. – 1999. – 322 с.

-
41. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВС / А.Е. Каратеев, Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова, Насонов Е.Л. // Научно-практическая ревматология.-2012.- № 3.- С. 101 – 133.
42. Журавлева М.В. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных средств: возможности применения ацеклофенака/ М.В. Журавлева// Фарматека. – 2011. – № 9. – С. 8-12.
43. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика/ И.В. Василевский // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.- 2014.- № 6.- С. 5 – 23.
44. Каратаев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении боли в терапевтической практике. – Справочник поликлинического врача.- 2010. - №4. –с.3-7.
45. Быкова Е.О. Ибупрофен в педиатрической практике / Врач. – 2005. - №1. – с.51-54.
46. Блохин Б.М. Нурофен в практике и лечении боли / российский педиатрический журнал. – 2005. - №1. – с.49-51.
47. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина»/ А.Е. Каратаев // Современная ревматология.- 2013.- № 2.- С. 88 – 94.
48. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств/ И.В. Василевский // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине. Минск.- 2010.- С 428 – 433
49. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства / Насонов Е.Л. – М.: Анко – 2000. – с.143.
50. Баренбойм Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска/Баренбойм Г. М., Маленков В. Г. — М.: Наука, 1986.— 363 с
51. Каметани Т. Лекарства и органический синтез//Гипотезы, прогноз, будущее науки/ Каметани Т., Касаи К. — М.: Знание. – 2010.— С. 123–131.
52. Оганесян Э.Т./Прогноз и целенаправленный синтез N-гетероциклических производных / Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Магонов М.М., Иванов Р.В.,

Кулешова С.А., Ивашев М.Н., Али Алькаф, Смирнова Л.П., Ротенко А.А. /
Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 6 – С. 109-110

53. Д. Г. Иванченко. Синтетические исследования по поиску биоактивных соединений в ряду 8-гидразинотеоброминив / Д. Г. Иванченко, М. И. Романенко, А. А. Мартынюк, К. В. Александрова, О. Б. Макоид // Проблемы синтеза биологически активных веществ и создание на их основе лекарственных субстанций: материалы украинских научно-практической конф., 26 февраля 2009 г. — М.: Изд-во НФаУ. – 2009. — С. 61.

54. Thomas G. Fundamentals of Medicinal Chemistry. N.-Y.: Wiley. – 2013. – 320 p.

55. Зефирова О.Н. Медицинская химия (medicinal chemistry). Краткий исторический очерк, определения и цели. Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2/ Зефирова О.Н., Зефирова Н.С. – М.: Химия. – 2000. – Т. 41., № 1. – С. 43–47.

56. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями/ Л. М. Ягупольский // К. : Наук. Думка. – 2006. — С. 90-105.

57. Ель Ідріссі А. Синтез та дослідження гострої токсичності деяких амінокислотних похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону / Ель Ідріссі А., Бринь І.О. Журахівська Л.Р. та ін // Вісн. Нац. ун-ту “Львівська політехніка”. – 2002. – № 461. – С. 218–220.

58. Скаіф Нікола. Синтез та протизапальна активність етилових ефірів 4-N-R-заміщених 1-R'-2-оксохінолін-3-карбонових кислот / Скаіф Нікола, П.О. Безуглий. // Всеукраїнська науково-практична конференція „Фармація XXI століття”: Тез. доп., 23-24 жовт. 2002 р. — Харків. – 2002. — С. 22-23.

59. Edwards C. K. PEGylated recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor type I (r - HU - sTNF - RI): novel high affinity TNF receptor designed for chronic inflammatory diseases / C. K. Edwards // Ann. Rheum. Dis. – 1999. - Vol. 58, N. 1. - P. 173 – 181. - ISSN 1008-8553.

60. Boyer N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C [Text] / N. Boyer, P. Marcellin // J. Hepatol. - 2000. - Vol. 32. - P. 98 – 112. - ISSN 0008-9923.

-
61. Delgado C. The uses and properties of PEG - linked proteins / C. Delgado, G. E. Francis, D. Fisher // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* - 1992. - Vol. 9. - N. 3 - 4. - P. 249 – 304. - ISSN 0027-2507.
62. Мартинов А. В. Хімічна модифікація високомолекулярних лікарських засобів— продуктів біотехнології як інструмент тонкого впливу на їх фармакологічні властивості / А. В. Мартинов В. П. Черних // *Клінічна фармація.*— 2002.— Т. 6, № 3.— С. 3–8.
63. Hershfield M. S. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol - modified adenosine deaminase / M. S. Hershfield, R. H. Buckley, M. Greenberg // *N. Engl. J. Med.* – 1987. - Vol. 316. - P. 589 – 596. - ISSN 1198-8923.
64. Wang Y. S. Identification of the major positional isomer of pegylated interferon – alfa2b / Y. S. Wang, S. Youngster, J. Bausch // *Biochemistry.* – 2000. - Vol. 39. - P. 10634 – 10640. - ISSN 0093-1005.
65. Bruce A. Clinical considerations in pegylated protein therapy/ A. Bruce // *From Research to Practice.* – 2001. - Vol. 3, N. 1. - P. 3 – 9. - ISSN 1192-1562.
66. Scott M. D. Camouflaged blood cells: low - technology bioengineering for transfusion medicine / M. D. Scott, A. J. Bradley, K. L. Murad // *Transfus. Med. Rev.* – 2000. - Vol. 14, N. 1. - P. 53 – 63. - ISSN 1893-8513.
67. Glue P. A dose ranging study of pegylated interferon - alfa2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group / P. Glue, R. Rouizer - Panis, C. Raffanel // *Hepatology.* – 2000. - Vol. 32, N. 3. - P. 674 – 653. - ISSN 1071-4839.
68. Колодяжна А.О. Асиметричний синтез модифікованих аналогів природних сполук. / А.О. Колодяжна // *Автореферат дисертації.* Київ. – 2017. – 48 с.
69. Mihaly B. E. Quantitative characterization of a repeated acute joint inflammation model in rats / B. E. Mihaly, M. Peter-Szabo, Gabriella G Kekesi // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2007. – Vol. 05. – P. 10 - 45.
70. Ravi V. T. Anti-Inflammatory Effect of Methanolic Extract of Solanum nigrum Linn Berries / V. T. Ravi, .S.M. Saleem, S.S. Patel, J. F. Ramamurthy, K. J.

Gauthaman // International Journal of Applied Research in Natural Products. – June-July 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 33-36.

71. Рыдловская А. В. Оценка противовоспалительного действия комбинированного препарата на модели каррагинанового отека у крыс линии Вистар. / А. В. Рыдловская, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. А. Иванова, и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им И.И. Мечникова. – 2006. – Т. 2, №3. – С. 236.

72. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии / Карпищенко А.И. - Санкт-Петербург: Интермедика, 2002. - С. 45-46.

73. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Камышников В. С.- Минск: Беларусь-2000. - С. 64-66.

74. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике./ В.С. Камышников, С.В. Камышникова // 2-ое издание, переработанное и дополненное. М.: МЕДпресс-информ. – 2004. - 920 с.

75. Вышевский А. Ш. Биохимия / Вышевский А. Ш., Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. - С. 380.

76. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. Пособие для врачей / Долгов В. В., Шевченко О. П. - М.: Наука. - 2003. - С. 67.