

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.21

14.04.01 Технология получения лекарств

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ГОМОГЕНАТЕ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

© Лосенкова С.О., Новиков В.Е.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценка состояния процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной активности в ткани головного мозга крыс при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и на фоне ее фармакологической коррекции трансдермальным этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 30 мг/кг с применением экспресс-метода, основанного на методике регистрации индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилуминометра.

Методика. У 20 крыс (равное соотношение самцов и самок) исследованы показатели индуцированной биохемилюминесценции в ткани головного мозга крыс при ЧМТ, а также на фоне фармакологической коррекции этилметилгидроксипиридина сукцинатом (мексидол) при его трансдермальном введении в дозе 30 мг/кг в форме трансдермальной терапевтической системы (ТДТС) и внутрибрюшинном введении в дозе 15 мг/кг в сравнительном аспекте.

Результаты. При фармакологической коррекции отека-набухания головного мозга животных доказана церебропротекторная активность этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидол) при его трансдермальном (чрескожном) введении, проявляющаяся не только в уменьшении содержания общей и свободной воды, в повышении содержания связанной воды и коэффициента гидратации, но и снижении активности процессов свободно-радикального окисления в гомогенате ткани головного мозга при курсовом трансдермальном введении в течение 5 дней до черепно-мозговой травмы и 3-х дней после травмы в дозе 30 мг/кг с периодичностью замены трансдермальной терапевтической системы 1 раз через 3 дня.

Заключение. Результаты исследования указывают на то, что сохраняется фармакологическая активность этилметилгидроксипиридина сукцината при его трансдермальном (чрескожном) введении. Трансдермальный этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 30 мг/кг при курсовом введении снижает активацию процессов свободно-радикального окисления (СРО) в гомогенате ткани головного мозга.

Ключевые слова: антиоксиданты/антигипоксанты, черепно-мозговая травма, свободно-радикальное окисление липидов, трансдермальный этилметилгидроксипиридина сукцинат

EXPERIMENTAL STUDY OF TRANSDERMAL ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE IMPACT ON FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN THE TISSUE HOMOGENATE OF RATS BRAIN

Losenkova S.O., Novicov V.E.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. The aim of this study was to assess the state of free-radical oxidation lipid processes and antioxidant activity in the brain tissue of rats in traumatic brain injury and against the background of its pharmacological correction of transdermular ethylmethylhydriptide succinate in a dose of 30 mg/kg using an express method based on registration of the biochemiluminometer.

Methods. In 20 rats (equal ratio of males and females) the indicators of induced biochemiluminescence in the brain tissue of rats at traumatic brain injury, and against the background of pharmacological

correction of ethylmethylhydripyridine succinate (mexidol) at its transdermal intake in a dose of 30 mg/kg in the form of transdermal therapeutic system (TDTs) were assessed and intra-abdominal administration in a dose of 15 mg/kg in a comparative aspect was given.

Results. At pharmacological correction of edema-swelling of brain of animals cerebroprotective activity of ethyl methylhydroxypyridine succinate (mexidol) is proved at transdermal (percutaneous) introducing, which manifests itself not only in the reduction of the content of total and free water, increase in the content of bound water and coefficient of hydration, but also in decrease the activity of free radical oxidation processes in the tissue homogenate of brain in the course of transdermal introduction for 5 days prior to the traumatic brain injury and 3 days after the injury in a dose of 30 mg/kg with intervals of replacement of transdermal therapeutic system 1 time in 3 days.

Conclusion. The results of the study indicate that the pharmacological activity of ethylmethylhydroxypyridine succinate during its transdermal (perskin) introduction is maintained. Transdermal ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 30 mg/kg during course administration reduces the activation of free-radical oxidation (SRO) processes in the homogenate of brain tissue.

Keywords: antioxidants/antihypoxants, craniocerebral injury, free radical oxidation of lipids, transdermal ethyl methyl hydroxypyridine succinate

Введение

Нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различных патологических состояниях является основным метаболическим синдромом, формирующим развитие многочисленных морфофункциональных изменений. Свободные радикалы являются активными участниками большого числа химических реакций, протекающих в клетках. Как правило, уже на начальной стадии любого заболевания, происходит резкая активация ПОЛ с последующим угнетением антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. Результаты исследований последних лет убедительно продемонстрировали ведущую роль свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты в тканях сердечной мышцы в патогенезе сердечной недостаточности, развития поражений сосудов, других органов и тканей [1, 4, 6]. Головной мозг является идеальной средой для протекания процессов липидной перекисидации, поскольку имеет все необходимые условия: высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, низкая активность ферментных антиоксидантов. Кроме того, в ткани головного мозга протекают интенсивные обменные процессы с высоким потреблением кислорода, являющимся инициатором и основным участником СРО.

Целью исследования явилась оценка состояния процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной активности в ткани головного мозга крыс при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и на фоне ее фармакологической коррекции трансдермальным этилметилгидроксипиридина сукцинатом в дозе 30 мг/кг с применением экспресс-метода, основанного на методике регистрации индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра.

Методика

В эксперименте участвовало 40 крыс с приблизительно равным соотношением самцов и самок массой 220-230 г. Все животные были разбиты на 4 группы: группа интактных животных (без моделирования черепно-мозговой травмы (ЧМТ)), контрольная группа животных с моделированием ЧМТ, опытная группа животных, которым накладывали трансдермальную терапевтическую систему (ТДТС) матриксного типа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на кожу, предварительно депилированную в области между лопатками за сутки до эксперимента.

ТДТС, полученную авторами согласно патенту площадью 25 см² с содержанием в 1 см² 4 мг ЛС [5], накладывали на 5 дней до ЧМТ и 3 дня после травмы в дозе 30 мг/кг веса животного с определенной площадью (1,7-1,8 см²). Спектр исследуемых автором доз ТДТС в целом включал дозы 10, 20, 30, 50, 100 мг/кг веса крысы. Кожу животного предварительно обрабатывали раствором 20% этанола. За 30 мин. до ЧМТ трансдермальную терапевтическую систему удаляли с поверхности кожи и после операции (в момент пробуждения животного) накладывали новую еще на 3 дня. Степень высвобождения этилметилгидроксипиридина сукцината из ТДТС по

результатам предварительно проведенных биофармацевтических исследований *in vitro* методом диализа составила 56,7%.

Согласно литературным данным этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозах 10-50 мг/кг веса животного проявляет в эксперименте церебропротекторную, гастропротекторную активность, при этом более эффективны его профилактические или лечебно-профилактические схемы введения.

Животным группы сравнения в/б вводили фармацевтическую субстанцию этилметилгидроксипиридина сукцината (ООО «Бион», г. Обнинск) после растворения ее *ex tempore* в дозе 15 мг/кг массы тела животного в стерильном физиологическом растворе натрия хлорида (5,0мл/кг) на протяжении 5 дней до операции и 3 дней после ЧМТ. Последнюю инъекцию осуществляли за 30 мин. до забоя животных. Доза этилметилгидроксипиридина сукцината в группе сравнения была взята в количестве, эквивалентном терапевтической дозе взрослого человека с учетом коэффициента межвидового переноса.

Черепно-мозговую травму моделировали следующим образом: крысу усыпляли под эфирным наркозом, голову животного прочно фиксировали в специальном станке, не сдавливая сосуды и не нарушая дыхательную функцию. Стерильным инструментом рассекали мягкие ткани головы, освобождая доступ к левой теменной кости черепа. С помощью зубоврачебной бормашины типа БЕРП-10 (Россия) производили трепанацию этой кости в области, расположенной на 2 мм сзади от лобной кости и на 1,5 мм латеральнее сагиттального шва, выпиливая костную пластинку размером 4,4 мм. Для нанесения дозированной травмы мозговой ткани на одинаковую глубину использовали специальную градуированную иглу. Через отверстие в черепе последовательно наносили 20 уколов в мозговую ткань на глубину 4 мм. Дефект костной ткани закрывали мягкими тканями и зашивали. В качестве антисептика для обработки операционного поля и операционной раны использовали спиртовой раствор йода. После операции по выходе животных из наркоза им накладывали ТДТС с определённой площадью.

Через 3 сут. ТДТС удаляли с поверхности кожи и животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом. С целью определения содержания фракций воды в гомогенате мозговой ткани после декапитации черепную коробку животного освобождали от мягких тканей, а затем вскрывали через большое затылочное отверстие. После этого мозжечок отсекали от полушарий. Из теменной доли левого (травмированного) полушария в перифокальной к месту травмы области вырезали кусочек мозговой ткани массой 75-100 мг так, чтобы в нем содержалось серое и белое вещество, и с помощью лабораторного гомогенизатора готовили гомогенат. К 500 мг гомогената ткани мозга прибавляли 5,0 мл фосфатного буфера и центрифугировали. Далее проводили исследование супернатанта на биохемилюминометре 3606М (Россия) по методике, представленной в литературе [3]. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием пакета StatGraphics Plus (ver. 5.1), Statpoint Technologies, США.

Наиболее простым и объективным является экспресс-метод оценки антиоксидантной активности, основанный на методике регистрации индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра, данный метод использован в работе с целью исследования состояния процессов СРО в ткани головного мозга при ЧМТ и на фоне её фармакологической коррекции.

О состоянии процессов свободно-радикального окисления в ткани головного мозга, а также о состоянии антиоксидантной системы делали вывод, сравнивая следующие показатели индуцированной биохемилюминесценции: максимальная интенсивность хемилюминесцентного свечения (F_{max}) или величина индуцированной вспышки хемилюминесценции после введения в систему 3% раствора перекиси водорода, характеризующая количество субстрата (фосфолипидов), способного вступать в реакции СРО; величина светосуммы хемилюминесценции или площадь под кривой хемилюминесценции (S_{int}), отражающая интенсивность образования свободных радикалов и участие в процессе СРО антиоксидантных систем; тангенс угла подъёма быстрой вспышки (Ltg), отражающий скорость окисления липидов, содержащихся в модельной системе на момент добавления 3% раствора пероксида водорода; тангенс угла спада быстрой вспышки (Rtg), характеризующий скорость уменьшения количества промежуточных продуктов СРО, способных индуцировать новые реакции; время достижения максимума (T_{max}) или длительность быстрой вспышки, характеризующая скорость протекания индуцированной реакции. Замедление быстрой вспышки во времени, как правило, свидетельствует о высокой антиоксидантной активности. Определяли соотношение F_{max}/S , характеризующее общую антиоксидантную активность. Исследуемые показатели представлены в относительных единицах.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t) и критерия χ^2 при 5% уровне значимости. Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена на персональном компьютере с использованием программы «MS Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения состояния процессов свободнорадикального окисления в биосубстрате в динамике посттравматического периода и на фоне фармакологической коррекции трансдермальным этилметилгидроксипиридина сукцинатом при наложении ТДТС площадью 1,7-1,8 см² (в 1 см² – 4 мг ЛС), а также при внутривенном введении ЛС в дозе 15 мг/кг, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты исследования процессов свободно-радикального окисления (СРО) в ткани головного мозга крыс на фоне фармакологической коррекции ЧМТ, (M±m)

| Название параметра / группы | Ф _{max} . (усл.ед.) | S _{qr} (усл.ед.) | Ф _{max} /S (усл.ед.) | L _{tg} (усл.ед.) | R _{tg} (усл.ед.) | T _{max} (сек.) |
|---|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|------------------------------------|---|
| Интактная | 1355,0± 146,43 | 25841,7± 2203,64 | 0,052±0,006 | 137,95±7,94 | 37,82±2,85 | 8,38±0,99 |
| Контрольная (ТДТС без ЛС) | 1989,42± 143,60 | 45542,41± 3510,12 | 0,044±0,003 | 153,14±17,28 | 26,47±3,96 | 8,97±0,78 |
| Опытная (ТДТС с с дозой ЛС 30 мг/кг) | 1323,75± 90,70 p1<0,0001 | 26188,80±2 860,65 p1<0,0001 | 0,051±0,009 p1<0,01 | 92,77±8,93 p <0,0001; p1< 0,0001 | 31,42±3,71 p < 0,05; p2<0,01 | 26,29±5,84 p <0,0001; p1< 0,0001; p2<0,0001 |
| Контроль-ная (физ. раствор 5,0 мл/кг) | 1944,29± 119,14 | 39570,0± 2116,97 | 0,049±0,003 | 138,44±8,03 | 20,65±2,63 | 8,14±0,64 |
| Группа сравнения (внб в дозе 15 мг/кг) | 1307,29± 98,14 p1< 0,0001 | 26411,40± 1259,18 p1< 0,0001 | 0,051±0,006 | 94,54±8,03 p <0,0001 p1< 0,0001 | 36,98±2,58 p1< 0,0001 | 22,50±13,15 (50%) p <0,0001 p1< 0,0001 8,50±0,92 (50%) |

Примечание: p<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям интактной группы; p1<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям контрольной группы; p2<0,05 – достоверность различий по отношению к показателям группы сравнения. В таблице указан процент случаев

В ткани головного мозга наблюдалась выраженная интенсификация процессов липидной пероксидации в динамике ЧМТ в контрольной группе животных при наложении трансдермальной ТДТС без этилметилгидроксипиридина сукцината: увеличение значений максимальной интенсивности хемилюминесцентного свечения на 46,85% по сравнению с интактом (p<0,0001), принятым за 100%, величины светосуммы хемилюминесценции на 76,24% (p<0,0001), значения тангенса угла подъема быстрой вспышки на 14,46% (p<0,001), а также уменьшение значения Ф_{max}/S на 15,38% (p<0,001) и тангенса угла спада быстрой вспышки на 6,94% (p>0,05), что прямо указывало на выраженный дисбаланс в системе ПОЛ-АОС головного мозга и, косвенно, на нарастание вторичного повреждения нервной ткани, спровоцированных гипоксией и локальной ишемией ткани головного мозга в ответ на первичное повреждение.

Столь выраженная интенсификация процессов ПОЛ, на наш взгляд, обусловлена наличием всех необходимых условий для протекания реакций СРО в мозговой ткани, а именно, высокое содержание ненасыщенных жирных кислот, в первую очередь фосфолипидов клеточных мембран. При этом ткань головного мозга особенно богата фракциями легкоокисляемых фосфолипидов, таких как фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. Кроме того, для ткани головного мозга характерны относительно низкая активность ферментных антиоксидантов – каталазы и глутатионпероксидазы и высокая интенсивность обменных процессов с высоким потреблением кислорода, основного инициатора и участника СРО. Даже легкая ЧМТ способна спровоцировать выраженное и продолжительное снижение содержания в мозговой ткани таких естественных биоантиоксидантов как каталаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмин, α-токоферол после кратковременного повышения содержания некоторых из них, что может свидетельствовать о несостоятельности механизмов антирадикальной адаптации. Все это, а также другие факторы, определяющие вторичное, необратимое повреждение нервных клеток при краниocereбральных травмах определяют высокий уровень течения процессов ПОЛ в поврежденных участках головного мозга [3].

В контрольных группах животных при моделировании ЧМТ также отмечали выраженные изменения в содержании общей воды и соотношении её структурных фракций в гомогенате мозга в виде увеличения общей и свободной воды при одновременном снижении связанной воды.

Антиоксидант с антигипоксантами свойствами этилметилгидросипиридина сукцинат способен снижать активность реакций СРО, о чем свидетельствуют многочисленные литературные источники. Так в экспериментах на модели 18-часовой иммобилизации животных в определенном спектре доз доказана гастропротекторная активность трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината, проявляющаяся не только в уменьшении количества дефектов слизистой оболочки желудка (СОЖ), общей площади её поражения, но и в снижении скорости реакций СРО в гомогенате СОЖ, увеличении активности антиоксидантной системы организма. При этом трансдермальный этилметилгидросипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг (в 1 см² – 4 мг ЛВ) при его профилактическом 5-дневном применении до стрессорной иммобилизации, а также в момент воздействия стресса по своей гастропротекторной активности не уступал, а в некоторых дозах даже превышал активность этилметилгидросипиридина сукцината при его внутрижелудочном введении в дозе 20 мг/кг [2].

Литературные данные свидетельствуют также о способности этилметилгидросипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг при его профилактическом внутрижелудочном введении в течение 7 дней до моделирования острого иммобилизационно-болевого стресса, достоверно снижать патологически завышенные показатели индуцированной биохимиллюминесценции в гомогенате миокарда крыс [2].

При исследовании церебропротекторной активности трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината лечебно-профилактическое трансдермальное введение этилметилгидросипиридина сукцината в течение 5 дней до ЧМТ и 3-х дней после травмы в дозе 30 мг/кг веса животного способствовало уменьшению значения максимальной интенсивности хемиллюминесцентного свечения, величины светосуммы, обратно пропорциональной общей антиоксидантной активности, на 33,55% ($p_1 < 0,0001$) и 42,43% ($p_1 < 0,0001$) соответственно относительно контрольных значений и достоверно не отличались от показателей интактной группы животных и группы сравнения ($p_1, p_2 > 0,05$).

Трансдермальное введение этилметилгидросипиридина сукцината в дозе 30 мг/кг способствовало достоверному увеличению значения отношения Φ_{\max}/S , прямо пропорционального общей антиоксидантной активности, относительно показателя контрольной группы на 15,91% ($p < 0,001$) и не отличался от интактного показателя и показателя группы сравнения ($p_1, p_2 > 0,05$).

Трансдермальный этилметилгидросипиридина сукцинат в дозе 30 мг/кг способствовал достоверному снижению значения тангенса угла подъёма быстрой вспышки, характеризующего скорость уменьшения количества промежуточных продуктов СРО, на 32,75% ($p < 0,0001$) по отношению к интакту и на 41,83% ($p_1 < 0,0001$) по отношению к показателю контрольной группы. При этом значение данного показателя достоверно не отличалось от показателя группы сравнения ($p_2 > 0,05$).

Значение тангенса угла спада быстрой вспышки, характеризующего скорость уменьшения количества промежуточных продуктов СРО, в опытной группе с дозой трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината 30 мг/кг, было достоверно меньше интактного показателя и показателя группы сравнения на 16,92% ($p < 0,05$) и 15,04% ($p_2 < 0,01$) соответственно и достоверно превышало контрольный показатель на 24,93% ($p_1 < 0,001$).

При применении трансдермального этилметилгидросипиридина сукцината в дозе 30 мг/кг в 100% случаев наблюдали отсроченное время достижения максимума быстрой вспышки, составляющей $26,29 \pm 5,84$ с. Значение данного показателя достоверно превышало интактный, контрольный показатель, а также T_{\max} группы сравнения в 3,14 раза ($p_1 < 0,0001$), в 2,94 раза ($p_1 < 0,0001$), в 3,09 раза ($p_2 < 0,0001$) соответственно. Отсроченное время достижения максимума, как правило, свидетельствует о высокой антиоксидантной активности препарата.

Таким образом, в эксперименте установлено, что через 3 сут. после нанесения травматического повреждения в мозговой ткани контрольных животных в отличие от опытных отмечали выраженную активацию процессов СРО. На фоне фармакологической коррекции ЧМТ трансдермальным этилметилгидросипиридина сукцинатом в дозе 30 мг/кг степень активации процессов СРО была достоверно меньше контрольной группы и по ряду показателей достоверно не отличалась от группы сравнения. При этом отношение Φ_{\max}/S в опытной группе с дозой 30 мг/кг, обратно пропорциональное СРО и характеризующее общую антиоксидантную активность, достоверно превышало контрольный показатель и не имело отличий от группы сравнения.

Результаты экспериментов по исследованию динамики изменений в содержании общей воды, свободной и связанной фракции, значения коэффициента гидратации указывают на то, что трансдермальный этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 30 мг/кг оказывает положительное дозозависимое влияние различной степени выраженности на процессы гидратации в ткани головного мозга на модели ЧМТ: при курсовом лечебно-профилактическом применении проявляет церебропротекторную активность в дозе 30 мг/кг, проявляющуюся в уменьшении общей воды, ее свободной фракции и увеличении содержания связанной воды и значения коэффициента гидратации.

Заключение

Результаты исследования указывают на то, что сохраняется фармакологическая активность субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината при его трансдермальном (чрескожном) введении. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в форме ТДТС в дозе 30 мг/кг не только нивелирует патологически завышенные или заниженные показатели гидратации в ткани головного мозга при курсовом лечебно-профилактическом введении в течение 5 дней до ЧМТ и 3 дней после, но и достоверно снижает активацию процессов свободно-радикального окисления (СРО) в гомогенате ткани головного мозга, достоверно не отличаясь по эффективности от группы сравнения с внутрибрюшинным введением раствора этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 15 мг/кг.

Литература (references)

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксантами в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – Санкт-Петербург: ДЕАН, 2001. – 400 с. [Abramchenko V.V. *Antioxidanti i antigipoksanti v akusherstve (Oksidativnij stress v akusherstve i ego terapij antioksidantami i antigipoxantami)*. Antioxidants and antihypoxants in obstetrics (Oxidative stress in obstetrics and its therapy with antioxidants and antihypoxants). – Saint Petersburg: DEAN, 2001. – 400 p. (in Russian)]
2. Крикова А.В., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Протекторные эффекты современных антиоксидантов и антигипоксантов. – Смоленск: Изд. «Принт Экспресс», 2016. – 202 с. [Krikova A.V., Losenkova S.O., Novikov V.E. *Protectornii effekti sovremennich antioksidantov i antigipoksantov*. Protective effects of current antioxidants and antihypoxants. – Smolensk: Publishing House, 2016. (in Russian)]
3. Кулагин К.Н. Фармакодинамика производных 3-оксипиридина при черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 22 с. [Kulagin K.N. *Farmakodinamica proizvodnih 3-oksiipiridina pri cherepno-mozgovoï travme (cand.dis.)*. Pharmacodynamics of derivatives of 3-hydroxypyridine in head injury (Author's Abstract of Candidats Thesis). – Smolensk, 2005. – 22 c. (In Russian)]
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novicov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terpii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2010. – V.10, N3. – P. 3-12. (in Russian)]
5. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. Трансдермальный пластырь // Патент РФ на изобретение № 2445123. Опубликовано 20.03.2012. Бюллетень №8. [Losenkova S.O., Stepanova E.F., Novicov V.E. *Transdermalnij plaster*. Transdermal patch // Patent of Russian Federation №2445123. Publication 20.03.2012. Bulluten N8. (In Russian)]
6. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novicov V.E. *Psihofarmakolgiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]

Информация об авторах

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info