

УДК 544.16; 678.01; 615.31

DOI: 10.15372/ChUR2019129

## Супрамолекулярные системы доставки молекул лекарственных веществ на основе водорастворимых растительных метаболитов. Физико-химические, фармакологические свойства и особенности механохимического получения

А. В. ДУШКИН<sup>1</sup>, Е. С. МЕТЕЛЕВА<sup>1</sup>, Т. Г. ТОЛСТИКОВА<sup>2</sup>, М. В. ХВОСТОВ<sup>2,3</sup>, Н. Э. ПОЛЯКОВ<sup>1,4</sup>, Н. З. ЛЯХОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, (Россия)

E-mail: dushkin@solid.nsc.ru

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, Новосибирск (Россия)

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск (Россия)

<sup>4</sup>Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения РАН, Новосибирск, (Россия)

### Аннотация

В кратком обзоре обобщены результаты проводимых в РАН комплексных фармакологических и физико-химических исследований супрамолекулярных систем доставки молекул лекарственных веществ на основе водорастворимых растительных метаболитов – полисахаридов и глицирризиновой кислоты, а также ее производных. Показана перспективность создания лекарственных средств, биологически активных добавок и средств защиты растений повышенной эффективности и безопасности. Продемонстрированы преимущества твердофазной механохимической технологии получения водорастворимых композиций малорастворимых лекарственных веществ.

**Ключевые слова:** системы доставки лекарств, механохимия, полисахариды, арабиногалактан, глицирризиновая кислота, сапонины, везикулярные системы, межмолекулярные комплексы, мембранная проницаемость, фармакокинетические характеристики, биодоступность, токсичность, фармакологическое действие

### ИННОВАЦИОННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В МИРОВОЙ ФАРМАЦИИ – DRUG DELIVERY & DRUG DISCOVERY

Развитие технологий здравоохранения, неотъемлемой частью которых является фармация, за последние полтора века позволили более чем в два раза увеличить среднюю продолжительность жизни человека в развитых странах. Таким образом, большинство людей обречено употреблять различные лекарственные средства для поддержания и улучшения своего здоровья. Выявление новых, ранее редко встречавшихся заболеваний, а также заболеваний, связанных

с увеличением продолжительности жизни (сердечно-сосудистых и онкологических), делает необходимым разработку новых препаратов и усовершенствование уже использующихся.

До начала 2000-х годов основным инновационным направлением в фармации было создание новых действующих веществ. В английском языке для этого даже применяется специальный термин – Drug Discovery. Этот процесс заключается в поиске и многообразных испытаниях новых синтезированных или природных химически модифицированных органических соединений.

Причем по статистике из порядка 10 000 “стартовых” соединений до промышленного выпуска доходит только одно. Испытания препаратов могут длиться многие годы, в среднем 9–12 лет, а стоимость разработки, по разным оценкам, может составлять от 0.3 до 2 (в среднем 0.8) млрд долл. США [1].

Другим направлением инноваций является улучшение фармакологических свойств уже используемых в фармации действующих веществ за счет их направленного транспорта в заданную область организма, органа или клетки, а также контроля скорости, времени и места действия лекарства в организме. Англоязычное название этого направления – Drug Delivery. Здесь длительность и стоимость разработок, как правило, в несколько раз меньше. Тем не менее, и этот путь позволяет выводить в обращение высокоэффективные лекарства [2–4].

По вышеописанным экономическим причинам удельный вес разработок Drug Delivery в последнее время становится доминирующим. Так, мировой объем продаж лекарств в 2017 г., изготовленных по технологиям Drug Delivery, оценивается более чем в 500 млрд долл. США [5], с прогнозом ежегодного роста ~7 %, в то время как рынок “новых молекул” – Drug Discovery – примерно в 40 млрд долл. США [6]. Следует отметить, что ускоренное развитие разработок Drug Delivery особенно предпочтительно для стран, обладающих недостаточным уровнем производства собственных лекарств, но стремящихся к ускоренному развитию в этой области. Именно к таким странам относится Россия, где доля отечественных препаратов в общем потреблении в стоимостном выражении занимает не более 1/3 части рынка, в то время как в физическом исчислении (т. е. в количестве проданных упаковок) – до 2/3. Фактически отечественная фармакологическая промышленность производит в основном устаревшие дешевые препараты. Потребность в эффективных и безопасных лекарственных средствах удовлетворяется за счет импорта более дорогих лекарств.

#### **СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЛЯ ОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. ПРЕИМУЩЕСТВО РАСТИТЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ**

Твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы, драже и пр.) наиболее популярны для применения в так называемых развитых странах: объем их продаж достигает ~85 % фарма-

цевтического рынка [7]. Однако не менее 40 % этих препаратов обладают серьезными недостатками – они классифицируются как практически нерастворимые. Это заставляет применять завышенные дозы лекарств, снижает эффективность их действия за счет неоптимальных фармакокинетических параметров и зачастую приводит к проявлению нежелательных побочных токсических эффектов [8]. Исследования, связанные с разработкой инновационных отечественных препаратов с использованием технологии Drug Delivery, были начаты в Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова (НАОХ) под руководством академика Г. А. Толстикова в содружестве с другими институтами Сибирского отделения РАН. С помощью многочисленных экспериментов на животных было показано, что комплексообразование молекул лекарственных веществ (ЛВ) со специально отобранными растительными гликозидами и полисахаридами позволяет существенно (в 10–150 раз) снизить терапевтически активную дозу лекарства, уменьшить (вплоть до полного исчезновения в некоторых случаях) вредные побочные эффекты и в некоторых случаях усилить нетипичные, так называемые плейотропные свойства препаратов [9–11]. Показано, что такие значительные и благоприятные изменения фармакологических характеристик происходят благодаря образованию супрамолекулярных комплексов типа “гость – хозяин”, где “гость” – молекулы ЛВ, а “хозяин” – частица-носитель – макромолекула полисахарида, мицелла гликозида и пр. Фармакологический эффект таких структур, вероятно, достигается за счет ряда факторов, важнейшие из них – увеличение растворимости, мембранной проницаемости, биодоступности, снижение пресистемного метаболизма ферментами желудочно-кишечного тракта и пр. Таким образом, благодаря использованию подхода Drug Delivery облегчается “доставка” молекул лекарств к активным центрам соответствующих рецепторов организма.

По нашему опыту, наиболее эффективными “хозяевами” из исследованных веществ являются водорастворимые растительные вещества – глицирризиновая кислота (рис. 1) и полисахарид арабиногалактан.

Глицирризиновая кислота (ГК) — тритерпеновый гликозид из экстракта корня солодки. Она обладает широким спектром биологической активности и используется в медицине для лечения и профилактики различных заболева-

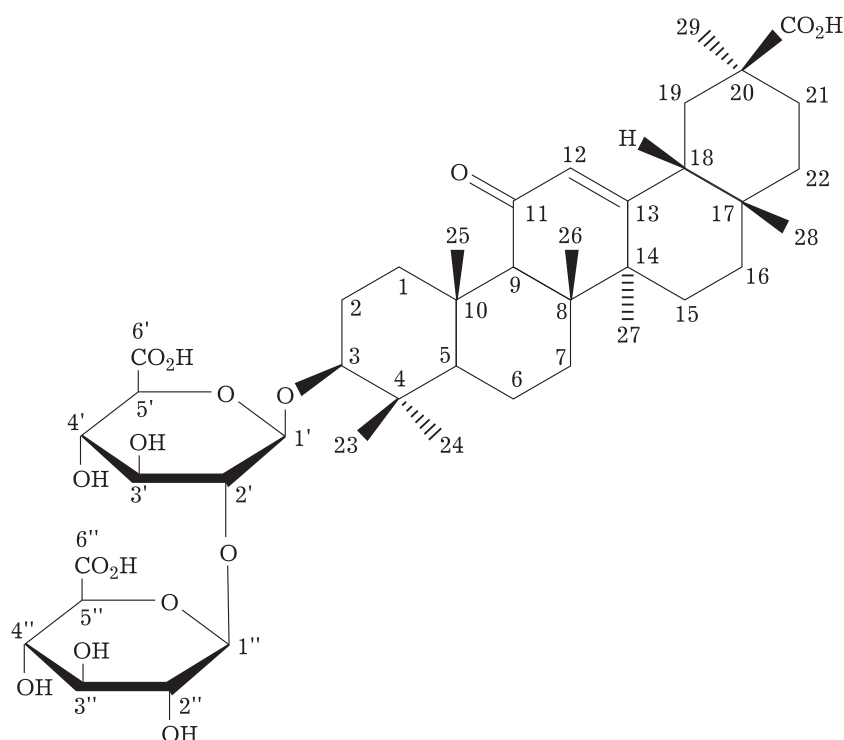


Рис. 1. Структура глицирризиновой кислоты.

ний [12, 13]. Химически молекула глицирризиновой кислоты имеет липофильно-гидрофильные свойства, характерные для растительных сапонинов, и в водных растворах образует самоассоциаты – димеры и мицеллы, в которые могут включаться молекулы лекарств [14–20]. Это, в свою очередь, открывает широкие перспективы для использования ГК в качестве средства доставки лекарств [10, 12, 21]. Имеются основания предполагать, что ГК можно использовать для адресной доставки лекарственных препаратов в ткани печени [22, 23]. В частности, сообщалось об эффективности применения конъюгатов ГК для адресной доставки доксорубина (антибиотика антрациклинового ряда, обладающего противоопухолевой активностью) в клетки печени [23]. Сходные эффекты замечены и для комплексообразования ГК с лекарственными препаратами других классов [24–26].

Другое перспективное соединение – водорастворимый полисахарид арабиногалактан (АГ), выделяемый из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii*) [27]. Содержание АГ составляет до 15 % от массы сухой древесины. Необходимо подчеркнуть, что оба вида лиственницы являются главными составляющими лесных массивов Горного Алтая и Восточной Сибири. Выделение и

очистка АГ производится по технологии, разработанной в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения РАН. В качестве сырья могут быть использованы отходы лесосеки, лесопиления, целлюлозно-бумажной промышленности. Таким образом, АГ по своей доступности не имеет конкурентов среди природных и биосинтетических полисахаридов. В настоящее время субстанция АГ производится рядом предприятий России и используется в качестве биологически активной добавки (БАВ) к пище. Макромолекулы АГ из древесины лиственницы имеют разветвленное строение. Главная цепь макромолекулы состоит из звеньев галактозы, соединенных  $\beta$ -(1→3)-гликозидными связями, а боковые цепи, присоединенные к основной цепи посредством  $\beta$ -(1→6)-гликозидных связей, – из звеньев галактозы и арабинозы, из единичных звеньев арабинозы, а также уроновых кислот, в основном глюкуроновой [27]. Эти особенности строения способствует образованию прочных комплексов с молекулами ЛВ. Способность к образованию супрамолекулярных комплексов у ГК и АГ удивляет не только широтой охвата различных ЛВ, но и неизбежным появлением у полученных препаратов вышеописанных преимуществ [17]. Однако для практического применения АГ и ГК в фармацевтике необходимо понимать молекулярные

механизмы усиления терапевтической активности лекарств в составе комплексов с этими средствами доставки. Именно этому вопросу были посвящены исследования, проводимые в последние годы в Институте химии твердого тела и механохимии (ИХТТМ), НИОХ и Институте химической кинетики и горения (ИХКГ) Сибирского отделения РАН.

#### ПРЕИМУЩЕСТВА МЕХАНОХИМИЧЕСКОГО ПУТИ ПОЛУЧЕНИЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Одним из преимуществ разработок новых систем доставки лекарств, ведущихся в Новосибирском научном центре, является применение твердофазной механохимической технологии получения супрамолекулярных комплексов, представляющих собой комплексы включения малорастворимых лекарственных соединений со средствами доставки. Можно утверждать, что российские ученые занимают передовые позиции в этой области. Масштабные исследования в этом направлении начались в 60-х годах прошлого века и в Сибирском отделении РАН наиболее интенсивно проводились школой академика В. В. Болдырева. Хотя ЛВ проявляют фармакологическое действие в растворе, свойства раствора во многом определяются составом и структурой исходных твердых композиций, а твердые фазы веществ – это “прямой” объект изучения химии твердого тела.

В последнее десятилетие в совместных работах сотрудников ИХТТМ, НИОХ, ИХКГ и других институтов Сибирского отделения и других отделений РАН обоснована перспективность применения механохимической технологии для получения усовершенствованных систем доставки лекарств [17, 28, 29]. Предмет механохимии твердых веществ – это исследование превращений этих веществ под действием высоких давлений и деформаций. Существует множество конструкций аппаратов, в которых создаются условия для механохимических превращений. Наиболее популярны из них – это мельницы для “сухого” помола твердых веществ. Однако процесс обработки не сводится только к измельчению материалов. Превращения твердых веществ в механохимии весьма многообразны (рис. 2).

Видно, что измельчение является только первой стадией, затем измельченные частички “сбиваются” в агрегаты, а при продолжении механической активации происходит своего рода “молекулярное” смешение твердых веществ. В зависимости от природы веществ могут происходить химические реакции или образовываться твердые фазы, в которых молекулы вступают в разного рода взаимодействия. Для тех, кто знаком с традиционной химией, может показаться удивительной возможность химических реакций между твердыми веществами без участия жидких фаз. Не менее поразительно, что с небольшими энергозатратами можно получить композиционный материал, каждая части-

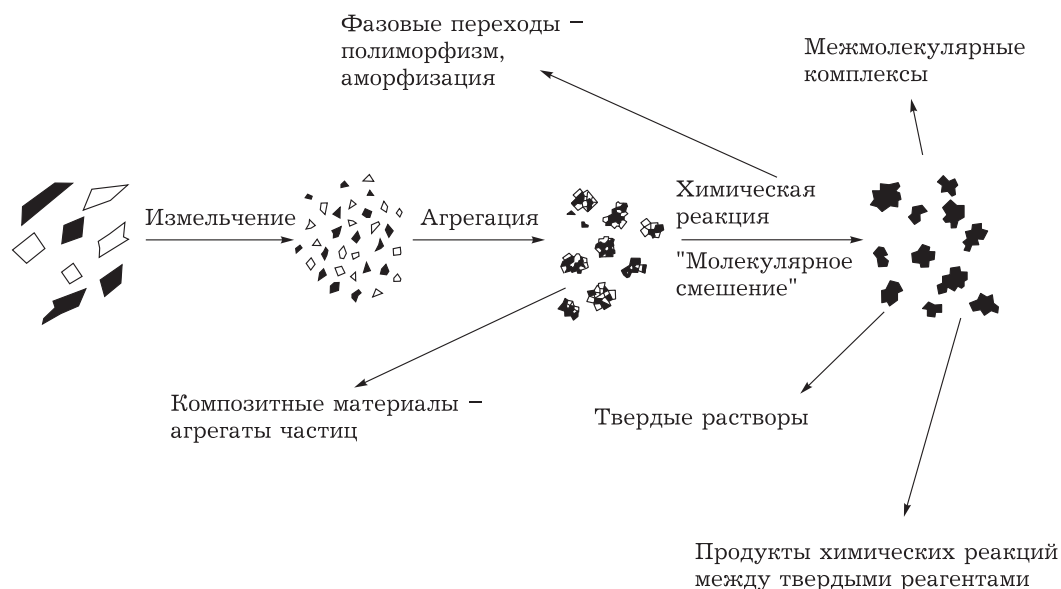


Рис. 2. Схема механохимических превращений смеси органических соединений.

ца порошка которого представляет собой агрегат ультрадисперсных частиц твердых веществ-реагентов. Затем, при тепловом воздействии или гидратации, быстро происходит химическая реакция с образованием целевых продуктов. Все эти возможности были показаны нами еще в начале 1990-х годов [30, 31].

#### **МЕХАНИЗМЫ УСИЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ СО СРЕДСТВАМИ ДОСТАВКИ**

В направлении разработки инновационных лекарств по принципу Drug Delivery используются многообразные подходы. В настоящее время, вероятно, самый популярный – “адресная” доставка лекарств в область патологических процессов организма или к чувствительным рецепторам. Для этого молекулы ЛВ каким-либо образом прикрепляются к частицам-носителям, которые и осуществляют такую целевую доставку. Не менее востребованы методы повышения растворимости и скорости растворения ЛВ. Растворимость играет существенную роль в действии лекарств, прежде всего, предназначенных для перорального приема, так как максимальная скорость пассивного транспорта препарата через биологические мембраны – основной путь для поглощения молекул ЛВ – зависит от проницаемости мембраны и концентрации. Следует отметить, что образование водорастворимых супрамолекулярных комплексов, как правило, также сопровождается повышением водорастворимости ЛВ. Более того, степень увеличения растворимости свидетельствует о прочности комплексообразования и ее удобно использовать как меру стабильности образующихся супрамолекулярных систем типа “гость – хозяин” [32].

Оказывается, механохимическая технология обеспечивает наиболее эффективный путь получения твердых композиций ЛВ, образующих при растворении весь спектр систем доставки типа “гость – хозяин”. По сравнению с известными традиционными жидкофазными технологиями синтеза механохимическая технология позволяет “сочетать” вещества, независимо от их растворимости, создавать более прочные системы “гость – хозяин” и избегать нежелательных побочных химических реакций. В зависимости от липофильности молекул “гостя” и “прочности” получаемых супрамолекулярных систем типа “гость – хозяин”, в наших экспери-

ментах наблюдалось увеличение растворимости до  $10^3$  раз. Следует отметить, что при механохимическом получении прочность комплексов, как правило, на 1–2 порядка выше, чем для таковых, полученных смешением компонентов в растворе.

Согласно проведенным исследованиям полученных композиций методами рентгенофазового и термического анализа, во всех случаях в необработанных смесях присутствуют характерные для кристаллических фаз ЛВ рефлексы (на рентгенограммах) и фазовый переход плавления (на термограммах), которые исчезают либо значительно уменьшаются после механической обработки в мельницах. Это свидетельствует о том, что для механически обработанной смеси характерна частичная или полная потеря кристалличности исследованных ЛВ. При этом происходит разупорядочение твердой фазы ЛВ, молекулярное диспергирование ЛВ в избыток твердой фазы комплексообразователей с образованием твердых растворов либо межмолекулярных комплексов. В последнем случае изменение растворимости указывает на формирование более прочных комплексов в твердой фазе, чем из водных растворов исследованных композиций. Вероятно, гидратная оболочка гидрофильных “носителей” – АГ и ГК – затрудняет образование систем “гость – хозяин”.

Дополнительно, в последние годы нами была проведена серия физико-химических исследований свойств полученных композиций в растворах, позволившая установить молекулярные механизмы усиления биодоступности многих ЛВ в составе комплексов включения со средствами доставки – ГК и АГ. В случае растворения композиций на основе ГК и АГ природа супрамолекулярных образований изменяется. Установлено, что при растворении в водной среде ГК образует различные самоассоциаты – от димеров при низкой концентрации до мицелл при концентрации выше критической концентрации мицеллообразования [14–19]. Так, методом гелепроникающей хроматографии показано, что мицеллы ГК обладают массой 46–67 кДа и состоят из 50–80 молекул этой кислоты [16, 17]. На рис. 3 представлены примеры геле-хроматограмм раствора ГК.

Методом ЯМР-релаксации показано, что при растворении механохимически синтезированных композиций молекулы ЛВ включаются в мицеллы ГК [33–37]. Благодаря высокой чувствительности времени спин-спиновой ядерной релаксации к вращательной подвижности молекул, метод ЯМР-релаксации широко применяется

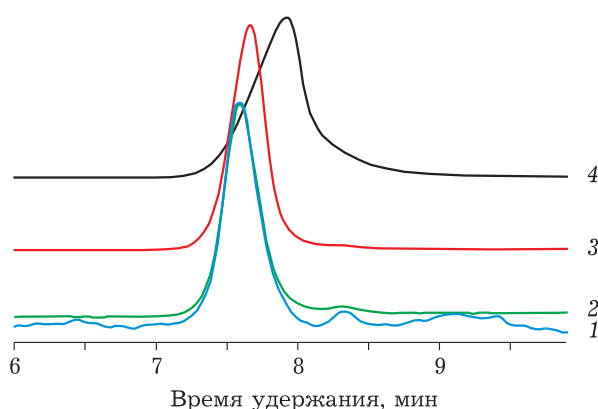


Рис. 3. Гель-хроматограммы растворов ГК при различных концентрациях, %: 0,001 (1), 0,01 (2), 0,1 (3), 0,5 (4).

для изучения межмолекулярного взаимодействия в растворах, и в частности, для доказательства образования комплексов включения молекул ЛВ и изучения их взаимодействия с клеточными мембранами [37–43]. Так, при образовании комплексов включения с ГК и АГ, времена протонной релаксации уменьшаются в десятки раз. В качестве примера на рис. 4 приведены кинетики спада сигнала ЯМР в релаксационном эксперименте для ароматических протонов аторвастатина (АТС) в отсутствии и в присутствии ГК. Отметим, что особенностью ГК является ее способность образовывать ассоциаты и комплексы с молекулами ЛВ не только в воде, но и в органических растворителях [12].

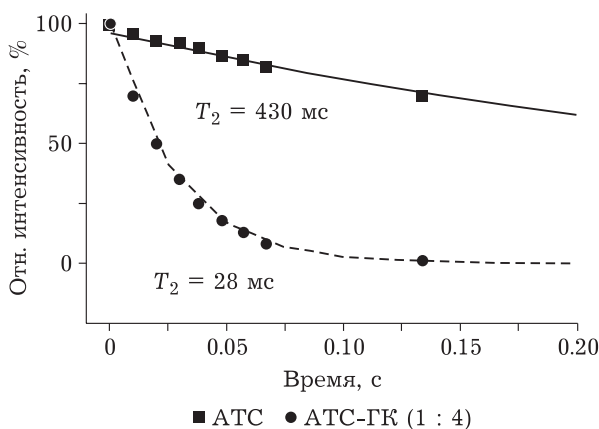


Рис. 4. Зависимости интенсивности сигнала ЯМР ароматических протонов аторвастатина (АТС, концентрация 2 ммоль/л) от времени в 40 % водно-метанольном растворе в отсутствии (1) и в присутствии (2) ГК (АТС-ГК = 1 : 4) при температуре 30 °С. Точки – эксперимент, сплошные линии – расчет.

Анализ экспериментальных данных по изменению времен протонной релаксации при комплексобразовании позволил выявить существенные преимущества механохимической технологии получения комплексов включения. Показано, что молекулярное диспергирование лекарства в полимерной матрице АГ сохраняется при растворении твердой дисперсии, в результате получают более стабильные комплексы, чем при растворении смеси веществ без их предварительной механической активации. Очень часто при растворении в воде неактивированной “физической” смеси малорастворимых лекарственных соединений со средствами доставки происходит быстрая агрегация молекул лекарства и выпадение их в осадок. Механическое активирование смеси значительно уменьшает вклад самоассоциации [44, 45].

Показано, что средства доставки (АГ и ГК) способны не только повышать растворимость включенных соединений, но и увеличивать их мембранную проницаемость. Установлено, что ГК способна увеличивать проницаемость мембран эритроцитов и клеток миелоидного лейкоза для модельных молекул путем ее внедрения в липидный бислой мембраны [38, 39]. Способность ГК проникать внутрь липидного бислоя и взаимодействовать с липидной мембраной установлена методами ЯМР и молекулярной динамики. При этом молекулы ГК могут воздействовать на молекулярную подвижность компонентов мембраны (липиды и холестерин), оказывая

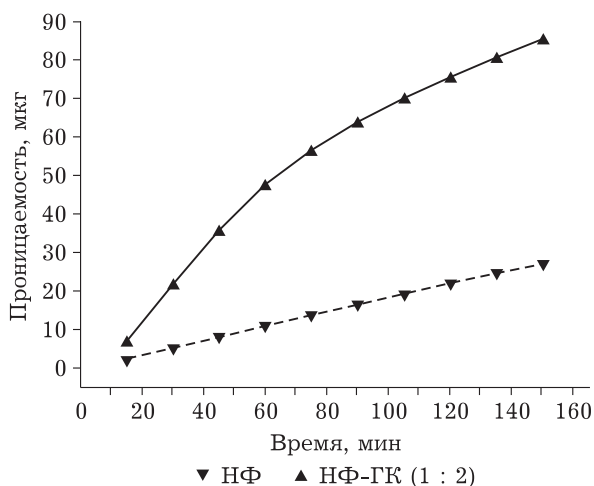


Рис. 5. Эксперимент РАМРА: кинетики прохождения молекул НФ через модельную мембрану в свободном виде и в виде комплекса с ГК (НФ-ГК = 1 : 2). Чистый НФ использовался в виде насыщенного раствора в воде при 37 °С, концентрация комплекса – 5 мг/мл.

мембрано-опосредованное действие на связанные с мембраной белки и влияя на их активность [40–43]. Это может частично прояснить влияние ГК на терапевтические свойства лекарственных соединений в составе супрамолекулярных комплексов.

В случае комплексов с АГ, вероятно, имеет место “концентрационный” механизм увеличения оральной абсорбции [46], основанный на повышении локальной концентрации молекул “гостя”, в том числе и за счет вероятной адгезии молекул АГ к клеткам кишечного эпителия.

Для моделирования абсорбции препаратов в желудочно-кишечном тракте *in vitro* высокую эффективность показал метод исследования трансмембранного переноса на искусственных мембранах, так называемый Parallel Artificial Membrane Permeability Assay – ПАМПА. Этот метод первоначально был разработан для скрининга мембранной проницаемости индивидуальных молекул лекарственных соединений [47], однако в настоящее время он с успехом применяется и для исследования комплексов включения молекул ЛВ [26, 48]. В качестве примера на рис. 5 приведены кинетики прохождения молекул нифедипина через модельную мембрану в свободном виде и в виде комплекса с ГК (нифедипин-ГК = 1 : 2).

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИЙ СО СРЕДСТВАМИ ДОСТАВКИ

Ниже приводятся примеры, позволяющие оценить перспективность наших подходов. Антигипертензивный препарат “Нифедипин”, в течение нескольких десятков лет успешно применявшийся в терапии гипертонической болезни, стал вытесняться более дорогими его аналогами. Однако с появлением на рынке новых лекарственных форм нифедипина интерес врачей к этому недорогому препарату вновь вернулся. Форма нифедипина в виде комплекса с ГК, предлагаемая нами, должна занять особое место среди сердечно-сосудистых препаратов [35, 49]. В чем особенность нашего препарата? Он проявляет необходимую антигипертензивную активность (при внутривенном введении) при снижении в нем дозы нифедипина в 10 раз. Сочетание с ГК мощно усиливает вторичный эффект нифедипина – антиаритмическое действие. Повышается в несколько раз его растворимость, а следовательно, возможность применения внутривенных инъекций при скорой

помощи. Использование разработанного нами препарата будет способствовать существенному уменьшению риска прогрессирования стенокардии и других сердечно-сосудистых осложнений, а также предотвращению развития печеночной и почечной недостаточности. Таким образом, перевод нифедипина в подобную форму делает его полифункциональным препаратом. А препаратов такого рода на рынке лекарств не так уж много.

Препараты, называемые “статины”, являются эффективными средствами снижения липопротеинов низкой плотности и общего холестерина. О широте их применения в терапии атеросклероза можно судить по реализации на рынке лекарств. Так, объем продаж препаратов на основе синтетического статина – аторвастатина – превысил 10 млрд долл. США в год. В России годичный курс препарата “Липримар” стоит около 20 тыс. руб. Исследования, проведенные НИОХ СО РАН совместно с Институтом терапии СО РАМН, позволили установить, что супрамолекулярные комплексы статинов с ГК позволяют снизить в 3–5 раз терапевтическую дозу дорогого ЛВ и значительно уменьшить присущие статинам вредные побочные эффекты [24, 44, 50, 51].

Не менее убедительны другие примеры [25, 26, 45, 52–54]. Широко применяемые нестероидные противовоспалительные средства “Аспирин”, “Ортофен”, “Индометацин”, “Анальгин” и другие имеют существенный недостаток – деструктивные изменения слизистой оболочки желудка. Показано, что их супрамолекулярные комплексы с ГК и АГ эффективно действуют в существенно (2–20 раз) сниженных дозах. Особо важным свойством препаратов является резкое снижение токсичности и степени деструктивных поражений слизистой оболочки желудка. Кроме того, повышается защищенность печени и почек. Аналогичные изменения активности – многократное (до 20 раз) снижение действующих доз – наблюдаются при сочетании транквилизаторов “Сибазон”, “Мезапам”, нейролептика “Азалептин”, антиаритмика “Амиодарон”, антиоксиданта “Дигидрохверцетин” и др. с АГ.

Весьма перспективное направление наших исследований – создание антигельминтных препаратов для медицины и сельского хозяйства на основе уже широко использующихся ЛВ празиквантела, албендазола, фенбендазола и никлозамиды. В качестве комплексообразователей также использовались ГК и ее соли (в част-

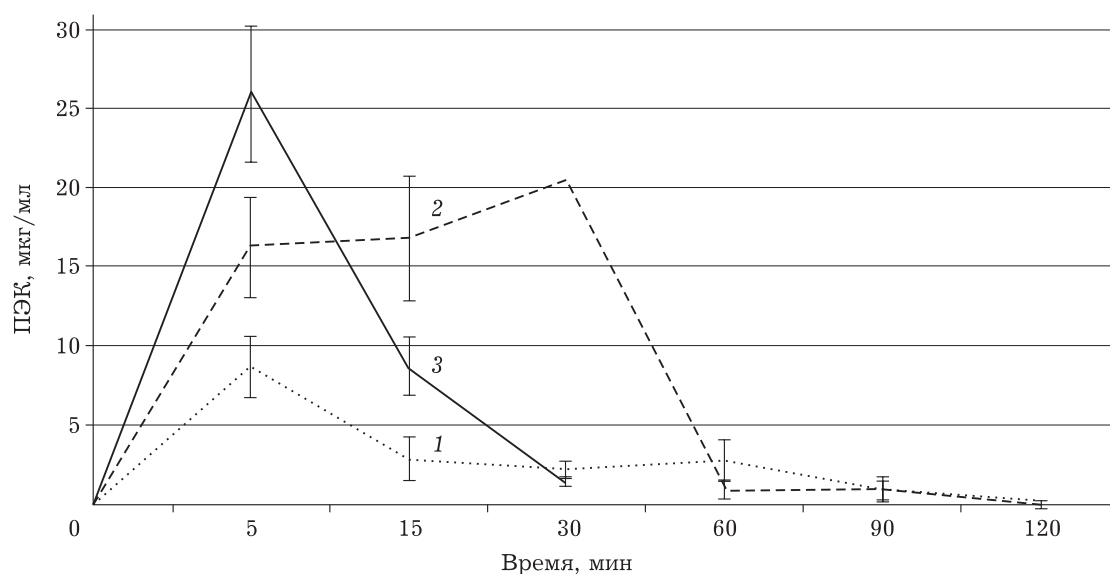


Рис. 6. Сравнительная фармакокинетика содержания празиквантела (ПЗК) в крови лабораторных животных (мышей) после приема различных форм препаратов при эквивалентных дозах ПЗК: 1 – субстанция празиквантела; 2 – композиция ПЗК–Na<sub>2</sub>ГК [25]; 3 – композиция ПЗК–АГ.

ности, динатриевая соль глицирризиновой кислоты – Na<sub>2</sub>ГК), АГ и гидроксипропилкрахмал. Во всех случаях, как на лабораторных, так и на сельскохозяйственных животных была показана возможность многократного (от 3 до 11 раз) снижения действующих доз препаратов и пониженная токсичность при их приеме [25, 37, 54, 55]. В качестве примера биологического механизма повышения действия одного из наиболее популярных ЛВ – празиквантела (ПЗК) – на рис. 6 приведена его фармакокинетика на лабораторных животных.

Всего нами исследовано несколько десятков широко использующихся ЛВ и в подавляющем большинстве случаев удалось добиться преимуществ, обсуждаемых выше. Основные полученные результаты суммированы в табл. 1.

Главным результатом проведенных исследований стала разработка препаратов – “кандидатов” для клинических исследований: “Глицидипин” – гипотензивное и антиаритмическое средство, “Симваглизин” – первый в России гипохолестеринимический агент, “Флуоглизин” – низкодозный антидепрессант и др.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

В последние годы существенно расширился список ЛВ, для которых доказано образование супрамолекулярных комплексов со средствами доставки, а также достигнут значительный

прогресс в понимании молекулярных механизмов усиления биологической активности лекарственных в составе таких комплексов. Таким образом, работы школы академика Г. А. Толстикова по конструированию и фармакологическим исследованиям систем “носителей” лекарственных соединений на основе растительных метаболитов в сочетании с разработкой уникальной механохимической технологии получения их супрамолекулярных комплексов с ЛВ открывают перспективы создания широкого спектра отечественных недорогих лекарственных средств различного назначения, базирующихся на инновационных технологиях Drug Delivery.

Разработанный нами подход к увеличению эффективности и безопасности лекарственных соединений также успешно применен при создании совместно с другими научными институтами (ИЦиГ СО РАН, ВНИИП им. К. И. Скрябина, ИНЭОС РАН) новых антигельминтных препаратов повышенной эффективности для лечения животных и человека [55–58], а также инновационных средств защиты растений [48, 59–65]. Последнее направление только начинает развиваться в мировой агрохимии, препараты с использованием наноразмерных средств доставки получили название “нанопестициды” [100, 101]. Исследования, проведенные в ИХТТМ СО РАН и ИХКГ СО РАН совместно с СФНЦА РАН и другими институтами РАН, показали перспективность данного направле-



ТАБЛИЦА 1

Основные результаты исследований супрамолекулярных систем на основе растительных метаболитов, включающих лекарственные и биологически активные вещества

| Лекарственные / биологически активные вещества  | Комплексирующие растительные метаболиты                                     | Супрамолекулярные системы доставки / увеличение растворимости | Результаты фармакологических тестов   | Ссылки на публикации       |
|---|---|---|---|----------------------------|
| Фунгицидные препараты для злаковых культур на основе тебуконазола   | Арабиногалактан, соли глицирризиновой кислоты, сухой экстракт корня солодки | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 10 раз         | Увеличение фунгицидной активности, ростостимулирование, снижение действующих доз тебуконазола в 2–5 раз, увеличение урожайности до 10 %     | [48, 61–67]                |
| Транквилизаторы диазепины – “Сибазон”, “Меазепам”, “Азалептин”  | Арабиногалактан, глицирризиновая кислота, пектин                            | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 50 раз         | Увеличение биодоступности, снижение действующих доз до 20 раз   | [32, 68]                   |
| Нестероидные противовоспалительные препараты – “Ацетилсалициловая кислота”, “Индометацин”, “Анальгин”, “Фенилбутадиион”, “Напроксен”, “Ибупрофен” | Арабиногалактан, глицирризиновая кислота, пектин                            | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 30 раз         | Увеличение биодоступности, повышение базовой фармакологической активности, снижение действующих доз   | [32, 45, 69–73]            |
| Гипертензивные и антиаритмические – нифедипин, варфарин, амиодарон  | Арабиногалактан, глицирризиновая кислота                                    | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 30 раз         | Уменьшение действующих доз в 10–100 раз   | [49, 53, 74–77]            |
| Полифенольные и пр. природные вещества растительного происхождения – кверцетин, дигидрокверцетин, дженипин, пуэарин, куркумин, рутин, каротиноиды | Арабиногалактан, глицирризиновая кислота, соли глицирризиновой кислоты      | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 1000 раз       | Увеличение антиоксидантного и капилляропротективного действия в 3–10 раз, противоопухолевой активности, увеличение биодоступности до 20 раз | [26,52, 78–85]             |
| Антигельминтики – албендазол, фенбендазол, никлозамид, празиквантель  | Арабиногалактан, глицирризиновая кислота и ее соли, гидроксипропилкрахмал   | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 500 раз        | Увеличение антигельминтной активности, биодоступности, снижение токсичности и действующих доз до 10 раз                                     | [25, 37, 54, 56–58, 86–99] |
| Статины – симвастатин, аторвастатин   | Арабиногалактан, соли глицирризиновой кислоты                               | Комплексообразование, включение в мицеллы / до 300 раз        | Увеличение гиполипидемической активности и биодоступности до 3–5 раз  | [66–68]                    |

ния развития агропромышленного комплекса РФ [48, 59–62]. В частности, с использованием различных физико-химических методов исследования было продемонстрировано увеличение проницаемости пестицидов в комплексах с ГК и АГ через оболочку зерна кукурузы, ячменя, рапса, пшеницы при предпосевном протравливании семян [48, 59, 60]. При этом достигалось и существенное снижение пора-

жения растений болезнями и вредителями. Положительный эффект применения нанопестицидов был получен и при вегетативной обработке растений [63–65].

Работа выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект 0301-2019-0005). Авторы также благодарят за поддержку РФФИ (грант 18-13-00047), РФФИ и правительство Новосибирской области (грант 18-416-540007).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Dickson M. The Cost of the New Drug Discovery and Development [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.discoverymedicine.com/Michael-Dickson/2009/06/20/the-cost-of-new-drug-discovery-and-development> (дата обращения 02.04.2019).
- 2 Baichwal A. R. // *Drug Development & Delivery*. 2001. Vol. 1, No. 1. P. 1–25.
- 3 Lopalco A., Denora N. Nanoformulations for Drug Delivery: Safety, Toxicity, and Efficacy / in: *Computational Toxicology: Methods and Protocols*. O. Nicolotti (ed.), Springer, 2018. P. 347–365.
- 4 Tekade R. K., Maheshwari R., Tekade M. Biopolymer-based composites: drug delivery and biomedical applications. Woodhead Publishing, 2017. P. 81–106.
- 5 Drug Delivery Systems Market (Delivery System – Intrauterine Implants, Prodrug Implants, Polymeric Drug Delivery, Targeted Drug Delivery; Application – Infectious Diseases, Oncology, Urology, Diabetes, CNS; Route of Administration – Oral, Injectable, Inhalation, Transdermal, Ocular, Nasal, and Topical) – Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast 2017 – 2025 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.transparencymarketresearch.com/drug-delivery-systems-market.html> (дата обращения 04.04.2019).
- 6 Global Drug Discovery Market Report 2018: Technologies, Market share and Industry Forecasts 2017–2024 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.businesswire.com/news/home/20190102005428/en/Global-Drug-Discovery-Market-Report-2018-Technologies> (дата обращения 04.04.2019).
- 7 Savjani K. T., Gajjar A. K., Savjani J. K. International Scholarly Research Network. ISRN Pharmaceuticals, 2012.
- 8 Takagi T., Ramachandran Ch., Bermejo M., Yamashita S., Yu L. X., Amidon G. L. // *Molecular Pharmaceutics*. 2006. Vol. 3, No. 6. P. 631–646.
- 9 Толстикова Т. Г., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. // *Вестн. РАН*. 2007. Т. 77, № 10. С. 867–874.
- 10 Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Bryzgalov A. O. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2009. V. 9, No. 11. P. 1317–1328.
- 11 Tolstikova T. G., Onischuk A. A., Sorokina I. V., Baklanov A. M., Karasev V. V., Boldyrev V. V., Fomin V. M., Khvostov M. V., Bryzgalov A. O., Tolstikov G. A. // in book: *Aerosols Handbook Measurement, Dosimetry and Health effects*. Russer L. S. and Harley N. H. (Eds.). CRC Press, Taylor&Francis group, London, New York, 2012, Chapter 11, P. 249–285.
- 12 Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. // *Int. J. Pharm.* 2019. No. 559. P. 271–279.
- 13 Shibata S. // *J. Pharm. Soc. Japan*. 2000. Vol. 120, No. 10. P. 849–862.
- 14 Petrova S. S., Schlotgauer A. A., Kruppa A. I., Leshina T. V. // *Z. Phys. Chem.* 2017. Vol. 231, No. 4. P. 839–855.
- 15 Zelikman M. V., Kim A. V., Medvedev N. N., Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. // *J. Struct. Chem.* 2015. Vol. 56, No. 1. P. 67–76.
- 16 Dushkin A. V., Meteleva E. S., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Dolgikh M. P. // *Chem. Sustain. Dev.* 2010. Vol. 18. P. 437–444.
- 17 Dushkin A. V., Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Tolstikov G. A. // In: D. N. Karunaratne (Ed.), *The Complex World of Polysaccharides*. InTech, Rijeka, Croatia. 2012. P. 573–602.
- 18 Borisenko S. N., Lekar A. V., Milov A. A., Vetrova E. V., Borisenko N. I. // *Chemistry of plant materials*. 2013. No. 2. P. 85–92.
- 19 Wang Y., Zhao B., Wang S., Liang Q., Cai Y., Yang F., Li G. // *Drug Delivery*. 2016. No. 23. P. 1623–1635.
- 20 Matsuoka K., Miyajima R., Ishida I., Karasawa S., Yoshimura T. // *Physicochemical and Engineering Aspects*. 2015. No. 500. P. 112–117.
- 21 Su X., Wu L., Hu M., Dong W., Xu M., Zhang P. // *Biomed. Pharmacother.* 2017. No. 95. P. 670–678.
- 22 Zu Y., Meng L., Zhao X., Ge Y., Yu X., Zhang Y., Deng Y. // *Int. J. Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 1207–1222.
- 23 Chopdey P. K., Tekade R. K., Mehra N. K., Mody N., Jain N. K. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2015. Vol. 15. P. 1088–1100.
- 24 Kong R., Zhu X., Meteleva E. S., Polyakov N. E., Khvostov M. V., Baev D. S., Tolstikova T. G., Dushkin A. V., Su W. // *Drug Delivery and Translational Research*. 2018. Vol. 8, № 5. P. 1200–1213.
- 25 Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Tsyganov M. A., Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2018. Vol. 481. P. 228–231.
- 26 Zhang Q., Polyakov N. E., Chistyachenko Yu. S., Khvostov M. V., Frolova T. S., Tolstikova T. G., Dushkin A. V., Su W. // *Drug Delivery*. 2018. V. 25, № 1. P. 198–209.
- 27 Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Остроухова Л. А. // *Химия раст. сырья*. 2003. № 1. С. 27–37.
- 28 Душкин А. В. // *Хим. уст. разв.* 2004. Т. 12, № 3. С. 251–274.
- 29 Dushkin A. V. // in: *High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders*. M. Sopicka-Lizer (Ed.). Woodhead Publishing Limited, Oxford, 2010. P. 249–273.
- 30 Dushkin A. V., Nagovitsina E. V., Boldyrev V. V., Druganov A. G. // *Сиб. хим. журн.* 1991. Т. 5. С. 75–81.
- 31 Dushkin A. V., Rykova Z. Yu., Boldyrev V. V., Shakhtshneider T. P. // *Int. J. Mechanochem. Mech. Alloying*. 1994. No. 1. P. 1–10.
- 32 Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Толстиков Г. А., Поляков Н. Э., Медведева Е. Н., Неверова Н. А., Бабкин В. А. // *Извест. РАН, сер. хим.* 2008. № 6. С. 1274–1282.
- 33 Apanasenko I. E., Selyutina O. Yu., Polyakov N. E., Suntsova L. P., Meteleva E. S., Dushkin A. V., Vachali P., Bernstein P. S. // *Archiv. Biochem. Biophys.* 2015. Vol. 572. P. 58–65.
- 34 Polyakov N. E., Leshina T. V., Salakhutdinov N. F., Kispert L. D. // *J. Phys. Chem. B*. 2006. Vol. 110. P. 6991–6998.
- 35 Polyakov N. E., Khan V. K., Taraban M. B., Leshina T. V. // *J. Phys. Chem. B*. 2008. Vol. 112. P. 4435–4440.
- 36 Polyakov N. E., Magyar A., Kispert L. D. // *J. Phys. Chem. B*. 2013. Vol. 117, No. 35. P. 10173–10182.
- 37 Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Selyutina O. Yu., Tolstikova T. G., Frolova T. S., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2019. Vol. 50. P. 66–77.
- 38 Selyutina O. Yu., Polyakov N. E., Korneev D. V., Zaitsev B. N. // *Drug Delivery*. 2016. Vol. 23, No. 3. P. 848–855.
- 39 Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Shilov A. G., Khalikov S. S., Polyakov N. E. // *Rus. Chem. Bull.* 2017. Vol. 66, No. 1. P. 129–135.
- 40 Gluschenko O. Yu., Polyakov N. E., Leshina T. V. // *Applied Magnetic Resonance*. 2011. Vol. 41, No. 2–4. P. 283–294.
- 41 Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Kim A. V., Shelepova E. A., Khalikov S. S., Polyakov N. E. // *Colloids and Surfaces. B: Biointerfaces*. 2016. Vol. 147. P. 459–466.
- 42 Selyutina O. Yu., Polyakov N. E., Korneev D. V., Zaitsev B. N. // *Rus. Chem. Bull.* 2014. Vol. 63, No. 5. P. 1201–1204.

- 43 Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Polyakov N. E. // *Rus. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64, No. 7. P.1555–1559.
- 44 Kong R., Zhu X., Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L. P., Polyakov N. E., Khovstov M. V., Baev D. S., Tolstikova T. G., Yu J., Dushkin A. V., Su W. // *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 534. P. 108–118.
- 45 Khvostov M. V., Borisov S. A., Tolstikova T. G., Dushkin A. V., Tsyrenova B. D., Chistyachenko Yu. S., Polyakov N. E., Dultseva G. G., Onischuk A. A., An'kov S. V. // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2017. Vol. 42. P. 431–440.
- 46 Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Комаров Д. А., Хвостов М. В., Толстикова Т. Г., Журко И. Ф., Кирилук И. А., Григорьев И. А., Ляхов Н. З. // *Докл. АН.* 2015. Т. 460, № 1. С. 107–110.
- 47 Kansy M, Senner F, Gubernator K. // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41, No. 7. P. 1007–1010.
- 48 Метелева Е. С., Евсеенко В. И., Теплякова О. И., Халиков С. С., Апанасенко И. Е., Поляков Н. Э., Душкин А. В., Власенко Н. Г. // *Хим. уст. разв.* 2018. Т. 26. С. 279–294.
- 49 Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Bryzgalov A. O., Dushkin A. V., Meteleva E. S. // *Letters in Drug Design and Discovery.* 2009. Vol. 6, No. 2. P. 155–158.
- 50 Патент РФ 2308947. 2007.
- 51 Kong R., Zhu X., Meteleva E. S., Dushkin A. V., Su W. // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2018. Vol. 46. P. 436–445.
- 52 Li B., Vachali P., Shen Z., Gorusupudi A., Nelson K., Besch B., Bartschi A., Longo S., Mattinson T., Shihab S., Suntsova L., Dushkin A., Polyakov N., Bernstein P. // *Experimental Eye Research.* 2017. Vol. 159. P. 123–131.
- 53 Xu W., Sun Y., Du L., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Su W. // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2018. Vol. 44. P. 399–405.
- 54 Xu W., Wen M., Yu J., Zhang Q., Polyakov N. E., Dushkin A. V., Su W. // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2018. Vol. 44, No. 12. P. 1924–1922.
- 55 Халиков С. С., Архипов И. А., Варламова А. И., Халиков М. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В. // *Юг России: экология, развитие.* 2016. Т. 11, № 1. С. 178–192.
- 56 Марченко В. А., Ефремова Е. А., Куринов Д. А., Душкин А. В. // *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями.* 2017. № 18. С. 255–258.
- 57 Варламова А. И., Архипов И. А., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Лимова Ю. В., Садов К. М., Халиков С. С. // *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями.* 2017. № 18. С. 87–89.
- 58 Варламова А. И., Архипов И. А., Одоевская И. М., Халиков С. С., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С. // *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями.* 2017. № 18. С. 90–92.
- 59 Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Khalikov S. S., Polyakov N. E. // *J. Agric. Food Chem.* 2017. Vol. 65, No. 31. P. 6582–6587.
- 60 Селютина О. Ю., Халиков С. С., Поляков Н. Э. // *Агрохимия.* 2017. № 4. С. 90–93.
- 61 Халиков С. С., Теплякова О. И., Власенко Н. Г., Халиков М. С., Евсеенко В. И., Душкин А. В. // *Хим. уст. разв.* 2015. Т. 23, № 5. С. 591–599.
- 62 Власенко Н. Г., Теплякова О. И., Метелева Е. С., Поляков Н. Э., Халиков С. С., Душкин А. В. // *Успехи соврем. естествознания.* 2017. № 12. С. 28–37.
- 63 Власенко Н. Г., Теплякова О. И., Бурлакова С. В., Евсеенко В. И., Душкин А. В. // *Сиб. вестн. с.-х. науки.* 2018. Т. 48, № 5. С. 5–13.
- 64 Теплякова О. И., Кулагин О. В., Метелева Е. С., Душкин А. В., Власенко Н. Г. // *Успехи соврем. естествознания.* 2018. № 12, ч. 2. С. 155–162.
- 65 Душкин А. В., Метелева Е. С., Хомиченко Н. Н., Власенко Н. Г., Теплякова О. И., Халиков С. С., Халиков М. С. // *Успехи соврем. естествознания.* 2016. № 11, ч. 2. С. 296–300.
- 66 Халиков С. С., Душкин А. В., Давлетов Р. Д., Евсеенко В. И. // *Фундамент. исслед.* 2013. № 10, ч. 12. С. 2695–2700.
- 67 Теплякова О. И., Власенко Н. Г., Душкин А. В., Халиков С. С. // *Агрохимия.* 2018. № 5. С. 33–38.
- 68 Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Толстик Г. А. // *Хим. уст. разв.* 2010. Т. 18, № 6. С. 719–728.
- 69 Душкин А. В., Метелева Е. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Долгих М. П., Толстик Г. А. // *Хим. уст. разв.* 2010. Т. 18, № 4. С. 517–525.
- 70 Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Поляков Н. Э., Ляхов Н. З., Толстик Г. А. // *Докл. АН.* 2013. Т. 451, № 1. С. 107–109.
- 71 Khvostov M. V., Tolstikova T. G., Borisov S. A., Zhukova N. A., Dushkin A. V., Chistyachenko Y. S., Polyakov N. E. // *Drug Delivery.* 2015. Vol. 22, No. 3. P. 400–407.
- 72 Khvostov M. V., Tolstikova T. G., Borisov S. A., Zhukova N. A., Dushkin A. V., Chistyachenko Yu. S., Polyakov N. E. // *Current Drug Delivery.* 2016. Vol. 13, No. 4. P. 582–589.
- 73 Борисов С. А., Хвостов М. В., Толстикова Т. Г., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С. // *Сиб. научный мед. журн.* 2017. Т. 37, № 4, С. 19–25.
- 74 Толстикова Т. Г., Хвостов М. В., Брызгалов А. О., Душкин А. В., Метелева Е. С. // *Биомед. химия.* 2010. Т. 56, № 2. С. 187–194.
- 75 Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Lifshits G. I., Dushkin A. V., Meteleva E. S. // *Letters in Drug Design & Discovery.* 2011. Vol. 8, No. 3. P. 201–204.
- 76 Khvostov M. V., Chernonosov A. A., Tolstikova T. G., Kaskin M. F., Fedorova O. S., Dushkin A. V. // *BioMed. Research Int.* 2013. P. 4.
- 77 Du L., Dushkin A. V., Chistyachenko Yu. S., Polyakov N. E., Su W. // *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry.* 2016. V. 85, No. 1. P. 93–104.
- 78 Polyakov N. E., Leshina T. V., Meteleva E. S., Dushkin A. V., Konovalova T. A., Kispert L. D. // *J. Phys. Chem. B.* 2009. Vol. 113, No. 1. P. 275–282.
- 79 Polyakov N. E., Kispert L. D. // *Carbohydrate Polymers.* 2015. Vol. 128, P. 207–219.
- 80 Apanasenko I. E., Selyutina O. Yu., Polyakov N. E., Suntsova L. P., Meteleva E. S., Dushkin A. V., Vachali P., Bernstein P. S. // *Archiv. Biochem. Biophys.* 2014. P. 1–8.
- 81 Pribytkova L. N., Gus'kov S. A., Dushkin A. V., Pisareva S. I. // *Chemistry of Natural Compounds.* 2011. No. 3. P. 333–336.
- 82 Сунцова Л. П., Метелева Е. С., Душкин А. В. // *Фундамент. исслед.* 2014. № 11, ч. 10. С. 2174–2179.
- 83 Петрова Е. С., Храпова М. В., Душкин А. В., Сунцова А. В. // *Хим. уст. разв.* 2015. Т. 23, №5. С. 585–589.
- 84 Xu W., Wen M., Dushkin A. V., Suntsova L. P., Markova I. D., Selyutina O. Y., Polyakov N. E. // *Current Drug Delivery.* 2018. Vol. 15, No. 5. P. 727–736.
- 85 Zhang Q., Suntsova L. P., Chistyachenko Yu. S., Evseenko V. I., Khvostov M. V., Polyakov N. E., Dushkin A. V., Su W. // *Int. J. Biolog. Macromol.* 2019. Vol. 128. P. 158–166.
- 86 Халиков С. С., Халиков М. С., Метелева Е. С., Гуськов С. А., Евсеенко В. И., Душкин А. В., Буранбаев В. С., Фазлаев Р. Г., Галимова В. З., Галиуллина А. М. // *Хим. уст. разв.* 2011. Т. 19, № 6. С. 699–703.
- 87 Гламаздин И. И., Архипов И. А., Одоевская И. М., Хилота Н. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В. // *Росс. паразит. журн.* 2013. № 3. С. 92–95.

- 88 Чистяченко Ю. С., Хвостов М. В., Белоусов А. И., Жукова Н. А., Пахарукова М. Ю., Катохин А. В., Халиков С. С., Толстикова Т. Г., Душкин А. В., Мордвинов В. А., Ляхов Н. З. // Докл. АН. 2014. Т. 456, № 6. С. 741–743.
- 89 Гламаздин И. И., Архипов И. А., Курносова А. П., Халиков М. С., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В. // Ветеринария. 2014. № 5. С. 35–37.
- 90 Варламова А. И., Архипов И. А., Одоевская И. ., Данилевская Н. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В. // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2014. № 4. С. 43–44.
- 91 Варламова А. И., Долгошев В. А., Садов К. М., Белова Е. Е., Гламаздин И. И., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Дурдусов С. Д., Архипов В. А. // Росс. паразит. журн. 2015. № 1. С. 71–74.
- 92 Chistyachenko Y. S., Meteleva E. S., Pakharukova M. Y., Katokhin A. V., Khvostov M. V., Varlamova A. I., Glamazdin I. I., Khalikov S. S., Polyakov N. E., Arkhipov I. A., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Dushkin A. V., Lyakhov N. Z. // Current Drug Delivery. 2015. Vol. 12, No. 5. P. 477–490.
- 93 Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Метелева Е. С., Поляков Н. Э., Архипов И. А., Варламова А. И., Гламаздин И. И., Данилевская Н. В. // Хим. уст. разв. 2015. Т. 23, № 5. С. 567–577.
- 94 Мордвинов В. А., Пахарукова М. Ю., Катохин А. В., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Белоусов А. И., Хвостов М. В., Жукова Н. А., Халиков С. С., Толстикова Т. Г., Ляхов Н. З. // Хим. уст. разв. 2015. Т. 23, № 5. С. 579–584.
- 95 Варламова А. И., Лимова Ю. В., Садов К. М., Садова А. К., Белова Е. Е., Радионов А. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Скира В. Н., Архипов И. А. // Росс. паразит. журн. 2016. Т. 35, № 1. С. 87–90.
- 96 Пахарукова М. Ю., Душкин А. В., Мордвинов В. А. // Якут. мед. журн. 2016, Т. 2, № 54. С. 72–75.
- 97 Arkhipov I. A., Sadov K. M., Limova Y. V., Sadova A. K., Varlamova A. I., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Y. S. // Veterinary Parasitology. 2016. Vol. 246. P. 25–29.
- 98 Avgustinovitch D., Tsyganov M., Vishnivetskaya G., Kovner A., Sorokina I., Orlovskaya I., Toporkova L., Goinman E., Tolstikova T., Dushkin A., Lyakhov N., Mordvinov V. // Acta Tropica. 2019. V. 194. P. 1–12.
- 99 Kim A. V., Shelepova E. A., Selyutina O. Yu., Meteleva E. C., Dushkin A. V., Polyakov N. E. // Mol. Pharm. 2019. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00390.
- 100 Cicek S., Nadaroglu H. // Advances in Nano Research. 2015. No. 3. P. 207–223.
- 101 Nuruzzaman M., Rahman M. M., Liu Y., Naidu R. // J. Agric. Food Chem. 2016. Vol. 64. P. 1447–1483.