

МАТЕРИАЛЫ
МЕЖДУНАРОДНОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО СЕМИНАРА
«АЦИЗОЛ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ЦИНКДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ»

18–19 февраля 2010 г., Санкт-Петербург

**АЦИЗОЛ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ЦИНКДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ**

ACIZOL AS A REMEDY AGAINST ZINC DEFICIENCY

**З.Х. Бабаниязова¹, Х.Х. Бабаниязов^{1*}, И.А. Радионов¹,
А.В. Скальный², И.С. Бобр³**

Z.Kh. Babaniyazova¹, Kh.Kh. Babaniyazov^{1*}, I.A. Radionov¹, A.V. Skalny², I.S. Bobr³

¹ ЗАО «Ацизол Фарма», Москва

² АНО «Центр биотической медицины», Москва

³ Московский медико-стоматологический университет, Москва

¹ CJSC «Acyzol Pharma», Moscow, Russia

² ANO «Centre for Biotic Medicine», Moscow, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ацизол, гипоксия, цинк, редокс-потенциал

KEYWORDS: Acizol, hypoxia, zinc, redox potential

РЕЗЮМЕ: В настоящей работе представлены данные экспериментальных доклинических и клинических исследований безопасности лекарственных форм Ацизола, их специфической антидотной активности при отравлениях продуктами термодеструкции, солями тяжелых металлов, эффективности в качестве средств патогенетической терапии при пневмониях, токсикогипоксических энцефалопатиях, гепатитах, заболеваниях пародонта, кардиопротекторной и противояритмической активности, а также эффективности в качестве препарата цинка при цинкдефицитных состояниях.

ABSTRACT: The article presents data on preclinical and clinical studies of Acizol, its safety, specific antidote activity at poisoning by products of thermal degradation, heavy metal salts, efficacy as a means of pathogenetic therapy for pneumonia, toxic hypoxic encephalopathy, hepatitis, periodontal disease, cardioprotective and antiarrhythmic activity as well as its efficacy as a zinc containing drug in cases of zinc deficiency.

Сетевой характер организации обменных процессов, возможность «перетекания» энергоинформационных потоков на клеточном, тканевом и организменном уровнях создают непреодолимые трудности для эффективного вмешательства в управление метаболическими процессами в живом организме и, соответственно, для оказания действенной фармакологической помощи больным. Невозможно оценить последствия вмешательства в живую систему, в которой пластические, информационные и энергетические потоки, все время перестраиваясь, определяют постоянное обновление и воспроизведение ее структурных компонентов на всех уровнях организации, начиная от клетки и кончая самим организмом, как в норме, так и при развитии патологического процесса.

Кризис современной медицины как раз и заключается в ограниченности, фрагментарности наших знаний о живом. Воздействуя на какое-либо звено в сложной многомерной сети, мы пытаемся восстановить всю цепочку нарушенных взаимодействий метаболического процесса. Этим и объясняется низкая эффективность наших усилий.

* Адрес для переписки: Бабаниязов Хайрулла Хайдарович; 117216, Москва, б-р Дм. Донского 12–16; E-mail: acyzol@mail.ru

На современном уровне развития медицины эффективное и безопасное вмешательство в сложнейшие сети энергоинформационных отношений в организме, определяющих как развитие заболевания, так и выздоровление, весьма проблематично, поскольку необходимо учитывать сотни взаимопределяющих и зачастую конфликтующих процессов. Однако, несмотря на тесную связь энергетической и информационной составляющих любого патологического процесса, возможностей вмешательства в энергетические потоки существенно больше. Это связано с существованием всего двух принципиально важных механизмов получения энергии в клетках: гликолизом и клеточным дыханием — бескислородным и основанным на кислороде способах получения энергии.

Наличие всего нескольких принципиально важных кислородных режимов ткани, а в общем случае — ее редокс-состояний открывает возможность целенаправленного вмешательства в управление функциональной активностью и характером структурных преобразований клеток. Это существенно проще, чем вмешиваться в сложные сети информационно-взаимодействий с бесчисленным множеством участников.

Недостаток кислорода, как основного участника окислительно-восстановительных реакций, приводит к нарушению (дисбалансу) редокс-систем и развитию патологических состояний, требующих фармакологической коррекции.

Кроме того, в поддержании баланса окислительно-восстановительных потенциалов ведущую роль играют доноры и акцепторы электронов, которые переводят молекулярный кислород в его активные формы. Не сам кислород, а только сбалансированные его активные формы определяют условия гомеостаза метаболических процессов. В этом смысле одинаковая роль с кислородом отводится микроэлементам и витаминам — естественные участники лигандообразования в биологической системе, направленной на сбалансирование редокс-потенциала. Поэтому при вмешательстве в управление метаболическими процессами в организме должны учитываться не только оптимизация режима кислородного обеспечения, но и способы регулирования его активных форм. Немаловажное значение при этом имеет и степень активности ферментных систем в достижении управляемости этими процессами. Эссенциальные микроэлементы являются основой функционирования ферментных систем, и их недостаток может отразиться крайне негативно на жизнеспособности клеток. Исходя из этого, разработанная нами концепция редокс-регуляции функциональной активности и структурной перестройки органов и тканей позволяет на принципиально новой основе подойти к проблеме фармакологической помощи больным при метаболических нарушениях и широчайшем круге заболеваний.

Лекарственные средства, создаваемые на основе концепции редокс-регуляции, активируют и индуцируют все защитные ресурсы организма на всех

уровнях биологической организации, возвращая показатели гомеостаза к нормальным значениям путем регуляции и синхронизации биологических потоков: химического (метаболического), энергетического и информационного. Сигнальный характер поведения лекарств в биологических системах в совокупности со свойством сопрягающего фактора редокс-регуляции позволяет им правильно формировать реакцию адаптации и воспалительную реакцию на всех стадиях развития патофизиологического процесса. Одновременное выполнение функции индуктора и агента, мобилизующего защитные ресурсы на всех уровнях биологической организации, объясняют их особенности биологического поведения и эффективность в биологических системах. Такими свойствами обладают и препараты цинка. Общеизвестно, что цинк входит в состав более чем 250 ферментных систем и прямо влияет на их активность. Именно поэтому дефицит цинка сопровождается развитием метаболических нарушений с многочисленными тяжелыми патологиями (ишемическая болезнь сердца, гепатиты, заболевания легких, кожи, онкологические заболевания и др.). Коррекция таких нарушений препаратами цинка показана в наших исследованиях.

Иллюстрацией тому является разработанный нами препарат на основе цинка Ацизол — бис(1-винилимидазол-N)цинкдиацетат, оптимизирующий не только режим кислородного обеспечения, но и являющийся регулятором редокс-состояний.

Целью исследований явилось изучение фармакологической эффективности лекарственных форм Ацизола при различных патологиях. Экспериментальные и клинические исследования проводились в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств», части 1, 3 (Официальное издание Фармакологического комитета. М., 1985), «Правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (РД 64-126-91., М., 1992), «Правилами доклинических исследований безопасности и эффективности фармакологических средств» (в кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Минздрав России, Ремедиум, 2000, с. 7—17) и др.

Механизм действия Ацизола объясняется его влиянием на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода, улучшаются кислородсвязывающие (снижение константы Хилла) и газотранспортные свойства крови. Эти свойства препарата обеспечивают устойчивость к гипоксии тканей, наиболее чувствительных к недостатку кислорода.

Фармакологические свойства Ацизола:

- снижает выраженность интоксикации при отравлении оксидом углерода по показателям тяжести метаболического ацидоза, сохранению функций центральной нервной системы;
- ускоряет элиминацию монооксида углерода (СО) из организма;

- снижает потребность организма в кислороде;
- повышает устойчивость к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку кислорода;
- восполняет дефицит цинка в тканях;
- стимулирует резервную антиокислительную активность клеток;
- индуцирует микросомальные монооксигеназы в печени;
- ускоряет репаративные процессы, обладает гепатопротекторной активностью;
- обладает общим адаптогенным действием;
- активизирует работу центральной нервной системы;
- улучшает вегетомоторную и психомоторную саморегуляции и повышает физическую и операторскую работоспособность.

Ацизол обладает большой широтой терапевтического действия и безопасен при длительном (90 дней) ежедневном внутримышечном, внутривенном и пероральном введении экспериментальным теплокровным животным (грызунам и негрызунам — собакам). Применение Ацизола не вызывает патологических сдвигов биохимических показателей, не оказывает негативного влияния на основные физиологические системы и внутренние органы. Испытанные лекарственные формы препарата не обладают раздражающим действием и не провоцируют развития аллергических реакций. Препарат нормализует состояние печеночной паренхимы, имеет иммуномодулирующее действие. В испытанных дозах и схемах введения Ацизол не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, а также не влияет на репродуктивную функцию при 90-дневном введении эксперимен-

тальным животным. Защитный индекс антидотной активности препарата при отравлениях продуктами горения выше 1,45 (Отчет..., 2004.)

Результаты клинического исследования показали высокую эффективность антидотных свойств препарата. Это подтверждается двукратным снижением в крови больных исходной концентрации СО через час после его введения и усилением периода полураспада СО в 5,3 раза по сравнению с традиционной терапией, что сопровождается повышением уровня сознания у пострадавших в первые часы лечения, отсутствием смертельных исходов в исследуемой группе больных, при 50% летальности в контрольной, а также снижением количества койко-дней в 2 раза. Прием препарата в качестве лечебного средства способствовал нормализации липидного обмена: отмечалось снижение уровня холестерина и липопroteидов низкой и очень низкой плотности. Картина эндотоксикоза на фоне ежедневного применения Ацизола носит значительно менее выраженный характер, что, вероятно, обусловлено не только антидотным, но и антиоксидантным, иммуномодулирующим и адаптогенным действием Ацизола (Отчет..., 2005).

Результаты профилактического применения Ацизола при проведении спасательных работ приведены на рисунке 1.

Указанные свойства позволили предложить Ацизол в качестве профилактического и лечебного антидота монооксида углерода и других продуктов термодеструкции.

В экспериментах и в ходе клинических исследований была изучена эффективность Ацизола для

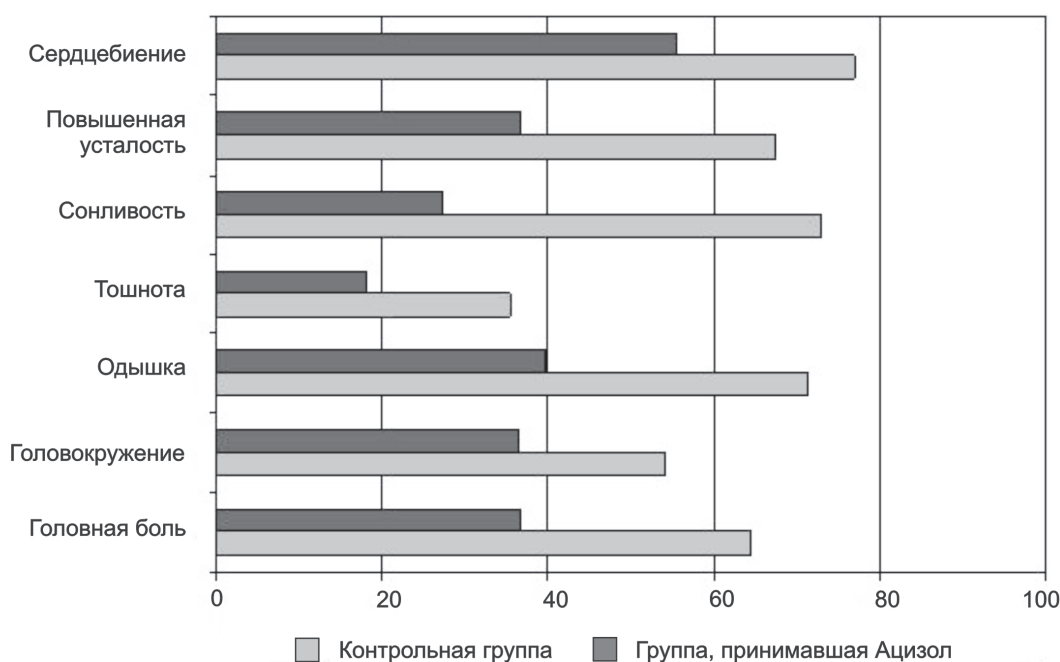


Рис. 1. Относительная распространенность (%) симптомов, свойственных интоксикации СО, среди пожарных, принимавших непосредственное участие в тушении самолета Ан-124 «Руслан» 6 декабря 1997 г.

профилактики и лечения токсикогипоксических энцефалопатий (ТГЭ), являющихся серьезной проблемой, отягощающей течение острых отравлений СО и другими продуктами горения. При анализе клинического течения экзогенных отравлений продуктами горения установлено, что изменения со стороны центральной нервной системы сохраняются и после выхода пострадавших из состояния комы. У выживших больных наблюдаются длительно протекающие психоневрологические расстройства, которые рассматриваются также как варианты течения ТГЭ. На фоне традиционной терапии летальность при ТГЭ составляет от 18 до 40%, а из выживших до 50% становятся инвалидами (Бабаниязов и др., 2008).

Нами установлено, что применение Ацизола позволяет снизить степень повреждения центральной нервной системы токсическими продуктами горения, что выражается в улучшении процессов долговременной памяти, способности к обучению, нормализации спонтанной двигательной активности и эмоционального поведения. Отмечалась меньшая выраженность повреждения структур органов-мишеней на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. Результаты экспериментальных исследований получили убедительное подтверждение у больных ТГЭ в Центре острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Бабаниязов и др., 2008).

Контрольная группа (32 пациента: 23 мужчины и 9 женщин) с острыми отравлениями монооксидом углерода и другими продуктами термодеструкции, получавшие традиционное лечение, причем 17 больным в комплекс лечения был включен метод гипербарической оксигенации (ГБО) и цитохром С в дозе 15–60 мг. Основная группа (31 пациент: 21 мужчина и 10 женщин) наряду с комплексным лечением получала препарат Ацизол в суточной дозе от 120 мг до 240 мг в течение 3–5 суток, 14 пациентов получали сеансы ГБО от 0,6 до 1 избыточной атмосферы по 2–10 сеансов.

Получен выраженный лечебный эффект препарата Ацизол при ТГЭ, обусловленных острыми отравлениями продуктами горения: ускорение восстановления сознания, предотвращение тяжелых неврологических осложнений у 70% больных, на треть сократился риск развития психических нарушений, в 2,4 раза уменьшилась частота разви-

тия пневмоний, летальность уменьшилась в 2,75 раза, в 2 раза реже наблюдались инвалидизирующие осложнения.

Было проведено исследование эффективности Ацизола при лечении пневмонии, осложняющие течение острых отравлений.

Под наблюдением находились 40 больных с острыми отравлениями, осложненными пневмониями, из них 20 пациентам (контрольная группа), в качестве патогенетического лечения воспалительных процессов в легких проводили методы физиотерапии (лазерное и ультрафиолетовое облучение крови, 20 больным (исследуемая группа) вводили Ацизол по 1 мл 6% раствора 4 раза в сутки в течение 6–7 дней, затем переходили на пероральный прием по 1 капсуле 3 раза в сутки до рентгенологического разрешения воспалительного процесса в легких (5–7 дней).

Применения различных лекарственных форм Ацизола в качестве патогенетического средства при пневмониях, осложняющие течение острых отравлений нейротоксическими продуктами, существенно снизили показатели летальности. Если при традиционном методе терапии смертность от нозокомиальной пневмонии составляла 20%, то в группе, где применяли Ацизол, она составляла 10%.

Результаты экспериментальных доклинических исследований показали явное преимущество Ацизола в различных лекарственных формах по сравнению с другими гепатопротекторами, как Карсил, Легалон и Эссенциале форте при лечении токсических гепатитов (Бабаниязов др., 2006).

Ацизол оказывает профилактическое и лечебное действие при отравлениях такими ядами, как дихлорэтан, фенацетин, четыреххлористый углерод и др., что подтверждено в экспериментах на животных. Обнаружена высокая эффективность Ацизола при сочетанном поражении печени дихлорэтаном и фенацетином — модель вирусного гепатита. В группе без лечения к 20-му дню наблюдалась 80% гибель животных, в группе, получавшей Легалон, погибло 50% крыс, в группе, получавшей Эссенциале форте, — 30%, а в группе, получавшей Ацизол, гибели животных не отмечалось (табл. 1).

Нами проведены экспериментальные и клинические исследования эффективности различных лекарственных форм Ацизола (и их комбинаций) при лечении заболеваний пародонта (стоматиты,

Таблица 1. Морфометрические показатели печени у экспериментальных животных

Показатели	Экспериментальные группы				
	Интактные животные	Без лечения	Лечение Ацизолом	Лечение Эссенциале форте	Лечение Легалоном
Масса тела, г	190 ± 5	150 ± 10*	180 ± 15	170 ± 5*	160 ± 10*
Относительная масса печени, мг/100 г массы тела	27,7 ± 1.1	56,2 ± 1.2*	31,3 ± 1.3*	42,2 ± 1.8*	46,6 ± 1.6*

* Достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

пародонтиты, пародонтоз) различной степени тяжести. Полученные результаты показали, что применение Ацизола сопровождалось быстрым выздоровлением и стойкой ремиссией как в эксперименте, так и в клинике. При этом у больных сахарным диабетом II типа наблюдали снижение уровня глюкозы в крови на 20%. (Некрасов и др., 2006).

Также изучалась кардиопротекторная эффективность Ацизола (Бабаниязов и др., 2007). Применяемые в настоящее время средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы имеют ряд существенных недостатков при их относительно невысокой эффективности. Так, длительное применение Милдроната, Предуктала и других препаратов, считающихся наиболее эффективными кардиопротекторами, приводит к гепатозу и жировому перерождению кардиомиоцитов, что сопровождается развитием хронической сердечной недостаточности и увеличивает риск повторного инфаркта. Результаты проведенных нами экспериментальных исследований показали высокую эффективность Ацизола для профилактики и лечения инфаркта миокарда, миокардита, а также хлоридкальциевой аритмии, при отсутствии какого-либо побочного действия.

Так, Ацизол обладает противоаритмическими свойствами, проявляющимися в достоверном удлинении латентного периода аритмии в 2,3 раза, достоверном удлинении времени наступления фибрилляции желудочков в 1,7 раза и достоверном удлинении времени жизни экспериментальных животных в 1,4 раза. Достоверно снижает частоту возникновения инфаркта миокарда, повышает выживаемость животных, уменьшает площадь очага некроза миокарда, способствует более быстрому восстановлению коронарного кровотока в раннем постинфарктном периоде, способствует снижению активации ПОЛ и повышению уровня АОЗ миокарда. Ацизол оказывает выраженный лечебный эффект при экспериментальном катехоламиновом миокардите, предотвращает уменьшение сократительной активности миокарда, уменьшает перегрузки правых отделов сердца, приводит к регрессии воспалительных изменений в кардиомиоцитах, уменьшает выраженность цитолиза и повышает интенсивность тканевого дыхания. Применение исследуемых препаратов положительно влияет на морфометрические и биохимические показатели у экспериментальных животных (табл. 2).

Кроме оптимизации режима кислородного обеспечения, Ацизол, как препарат цинка, сбалансирован окислительно-восстановительный процесс в клетках, выступая в качестве универсального регулятора энергообмена. Обладает мембранопротекторным свойством, препятствует образованию высокорекреационных форм кислорода элементами тяжелых металлов, поступающих в организм в составе выхлопных газов или загрязненного воздуха. Так, профилактическое применение Ацизола у животных с 14-дневным внутрижелудочным введением ацетата свинца полностью нивелировало изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, что говорит о высокой профилактической

эффективности препарата при отравлениях солями тяжелых металлов (Брин и др., 2008).

На большом фактическом материале (более 1 тыс. человек) показана эффективность Ацизола в профилактике и лечении цинкдефицитных состояний, алкогольной интоксикации, дерматозов и восстановлении сперматогенеза (Скальный А.В. и др., 1996).

Нами доказаны возможности создания различных лекарственных форм Ацизола для наружного применения (мази, кремы, пасты, гели и растворы). Использование таких средств показали их высокую активность при лечении заболеваний кожи (дерматиты, дерматозы, трофические и длительно не заживающие язвы и др.), слизистой оболочки (стоматиты, пародонтиты, пародонтоз, баланопоститы и др.), а также эффективность в качестве косметического средства. Доказано, что при лечении длительно незаживающих язв средства на основе Ацизола по эффективности превосходят все препараты подобного класса (Бабаниязова и др., 2005).

В процессе наших исследований выявлены и другие не менее важные свойства цинка. Установлено, что наиболее активными и безопасными препаратами гипобиотической защиты при гипоксических состояниях являются металлокомплексы с цинком (аналоги Ацизола): продолжительность жизни животных в эксперименте с применением таких металлокомплексов при гипоксии с гиперкапнией увеличивалась до 3 раз (Трофимов и др., 2008).

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований показали безопасность и широкий спектр терапевтического эффекта у изученных фармакологических свойств Ацизола.

Полученные данные позволяют утверждать о важности для живой системы микроэлемента цинка — важного участника в регуляции окислительно-восстановительных процессов в организме. Есть все основания предполагать, что Ацизол проявляет свои свойства в связи с высокой биодоступностью иона цинка оптимальным для него лиганда — винилимидазола. В этой связи можно рекомендовать повсеместное внедрение лекарственных форм Ацизола в качестве средства патогенетической терапии для оказания действенной помощи при широком круге заболеваний, а также решить проблему цинкдефицитных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

Бабаниязов Х.Х., Ильишченко К.К., Леженина Н.Ф., Баринов В.А., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П., Станкевич В.К., Байкалова Л.В., Бабаниязова З.Х., Пронина Н.В., Шилов В.Н. Средство для лечения отравлений и их осложнений. Патент на изобретения № 2331417, 2008.

Бабаниязов Х.Х., Зайцева М.А., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Баринов В.А., Пронина Н.В., Бабаниязова З.Х., Станкевич В.К., Байкалова Л.В., Грачев Н.С., Гришак Д.Д., Некрасов М.С. Коронароактивное, антиишемическое и антиаритмическое средство. Патент на изобретения № 2290927, 2007.

Таблица 2. Морфометрические и биохимические показатели у экспериментальных животных

Показатели	Интактные животные	Контроль 14 дней	Контроль 21 день	Витамин Е	Ацизол
Масса тела, г	192 ± 10	182 ± 9	184 ± 8	192 ± 10	189 ± 15
Относительная масса сердца, мг/100 г массы тела	3,7 ± 0,1	4,2 ± 0,2*	4,6 ± 0,3*	3,3 ± 0,1**	3,5 ± 0,1**
Кислая фосфатаза, кровь, мккат/л	0,87 ± 0,11	1,83 ± 0,15*	2,28 ± 0,13*	1,05 ± 0,11**	0,98 ± 0,10**
Лактатдегидрогеназа, кровь, ммоль/ч/л	4,86 ± 0,30	9,13 ± 0,37	10,43 ± 0,23	6,45 ± 0,25*. **	5,18 ± 0,40*. **
Каталаза, кровь, мг·мл/мин	452 ± 21	272 ± 26*	254 ± 32*	370 ± 38*. **	383 ± 25*. **
Малоновый диальдегид, сыворотка, нмоль/мг белка	1,52 ± 0,27	4,98 ± 0,29	4,98 ± 0,29	2,87 ± 0,27*. **	2,23 ± 0,25*. **
Восстановленный глутатион, сердце, мг%	81 ± 9	43 ± 4*	38 ± 6*	62 ± 7*. **	76 ± 7*. **
Молочная кислота, сердце, мг%	57 ± 9	122 ± 15*	172 ± 11*	96 ± 9*. **	83 ± 9*. **
АТФ, сердце, мкмоль/г	2,26 ± 0,10	1,60 ± 0,10*	1,48 ± 0,11*	1,99 ± 0,08*. **	2,10 ± 0,10*. **
Сукцинатдегидрогеназа, сердце, мкг формазана/г белка/ч	153 ± 14	84 ± 11	71 ± 10	117 ± 12*. **	92 ± 12*. **
Интенсивность тканевого дыхания, сердце, мкл O ₂ /100 мг/ч	61 ± 6	41 ± 4*	34 ± 5*	59 ± 5**	53 ± 5**
Малоновый диальдегид, сердце, нмоль/мг белка	13,69 ± 0,35	22,35 ± 0,44*	27,85 ± 0,44*	15,06 ± 0,34*. **	16,10 ± 0,18*. **
Каталаза, сердце, мг·мл/мин	450 ± 21	237 ± 34*	187 ± 23*	345 ± 37*. **	393 ± 23*. **

* Достоверные отличия по сравнению с интактной группой, $p < 0,05$.** Достоверные отличия по сравнению с контролем ЭМ (14 дней), $p < 0,05$.

Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Станкевич В.К., Бабаниязова З.Х., Баринев В.А., Колбасов С.Е., Некрасов М.С., Пронина Н.В., Хамидуллин Н.М., Байкалова Л.В., Гришак Д.Д. Применение Ацизола в качестве гепатопротектора. Патент на изобретение № 2260427, 2006.

Бабаниязова З.Х., Баринев В.А., Шилов В.Н., Бабаниязов Х.Х., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П., Байкалова Л.В., Станкевич В.К., Хамидуллин Н.М., Некрасов М.С., Гришак Д.Д., Пронина Н.В. Средство на основе Ацизола. Патент на изобретения № 2247558, 2005.

Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Кабисов О.Т., Митцнев А.К., Пронина Н.В. Влияние Ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях хронической свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 25, № 3. С. 213.

Некрасов М.С., Бабаниязов Х.Х., Бобр И.С., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Баринев В.А., Пронина Н.В., Бабаниязова З.Х., Станкевич В.К., Байкалова Л.В., Гришак Д.Д., Хамидуллин Н.М., Шавва И.И. Средство для

лечения заболеваний пародонта. Патент на изобретения № 2301062, 2007.

Отчет о клинических исследованиях лекарственного средства Ацизол при острых отравлениях продуктами термодеструкции органических материалов / Центр острых отравлений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, рук. темы Е.А. Лужников. М., 2005. 40 с.

Отчет об экспериментальных доклинических исследованиях специфической активности и безопасности лекарственных форм Ацизола / Институт токсикологии ФМБА России, рук. темы С.П. Нечипоренко. СПб., 2004. 260 с.

Скальный А.В., Игнатов С.А., Лосев А.С. Способ лечения полиэлементозов у больных с клиническими проявлениями цинкдефицитных состояний. Патент на изобретения № 2053770, 1996.

Трофимов Б.А., Самойлов Н.Н., Станкевич В.К. и др. Изучение антигипоксических свойств металлокомплексных соединений производных винилимидазола на модели острой гипоксии с гиперкапнией // Вестник МАНЭБ. 2008. Т. 13, № 2. С. 185—186.