

показателей ВСР после физической нагрузки на фоне приема препарата приводит к снижению вегетативной напряженности и регрессу проявлений вегето-сосудистых отклонений. Хорошо сбалансированная регуляция сердечно-сосудистой системы позволяет максимально использовать функциональные возможности, обеспечивает необходимую экономизацию функций при работе на выносливость и определяет быстроту восстановительных процессов.

Таким образом, прием препарата на протяжении 3х недель способствует быстрому восстановлению функционального состояния организма после физической нагрузки по сравнению с исходным состоянием, что отражает его адаптогенные и анаболические свойства, положительно влияющие на работоспособность человека. После более длительного приема фитопрепарата - 6 недель – значимого улучшения вегетативных показателей у лиц в возрасте до 50 лет не выявлено, то есть с позиций вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой системы длительный прием препарата «Экдифит» не дает желаемого эффекта. Кроме этого, выявлена зависимость вегетативных показателей от возраста обследуемых – чем старше возраст, тем менее выражен эффект воздействия фитопрепарата на их физическую работоспособность.

Выбор оптимальной медикаментозной терапии с учетом фона вегетативной регуляции сердца, контроль эффективности проводимой терапии и коррекция дозы препаратов необходимы при оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Ушаков И.Б. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека // Изд.: Медицина. – 2007. – 260 с.
2. Карилхан И., Альжанов С.С., Бердин А.Г., Медиянова А.М., Кусаинова Д.Д., Адекенов С.М. Адаптогенные свойства экстракта серпухи венценосной // X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». –М. – 2003. – С. 719-720.
3. Кусаинова Д.Д., Карилхан И. Актопротектор «Экдифит» и его фармацевтические показатели // Фармация Казахстана: специальный выпуск. – 2005. – С. 41-42.
4. Кудряшов В.Э., Иванов С.В., Белецкий Ю.В. Количественная оценка нарушений кровообращения (пробы с физической нагрузкой). М.: Медицина. – 2000. – 224с.
5. Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. – ИГМА, Иваново, 2-е изд. - 2008. – 548 с.
6. Цицурин В.И., Габдуллина Е.Ж. Спектральный анализ ВСР в оценке адаптационных резервов организма // Научн.-практ. конф. «Медико-биологические вопросы состояния сердечнососудистой системы: проблемы и перспективы». -Алматы. – 2012. – С.71.
7. Цицурин В.И., Габдуллина Е.Ж., Клейнбок И.Я. Оценка адаптивных возможностей организма человека методом компьютерного анализа вариабельности сердечного ритма //Вестник КазНУ. Серия биол. – 2007. – № 4(34). – С.134 -137.

УДК 615.1

Ю.А. Шаповалов*, С.Т. Тулеуханов, А.В. Немыкина, Е.В. Швецова, Д.Ю. Шаповалов
НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
*e-mail: yu.shapovalov@mail.ru

Эффективная модель разработки и производства лекарственных средств

Одним из путей поиска новых лекарственных средств является создание полного цикла производства фармацевтических препаратов с использованием методов компьютерного моделирования, сверхкритической флюидной технологии, комбинаторного синтеза, высокопроизводительного биоскрининга. Описанная в статье модель разработки лекарственных средств позволяет существенно увеличить вероятность нахождения эффективных медицинских препаратов от 10 до 30%, сокращая при этом их поиск с 10-15 до 3-4 лет.

Ключевые слова: лекарства, компьютерное моделирование, сверхкритической флюидной технологии, биоскрининг

Y.A. Shapovalov, S.T. Tuleuhanov, A.V. Nemikina, E.V. Shvetsov, D.Shapovalov

Effective model of the development and production of drugs

One way to search for new drugs is to create a full-cycle production of pharmaceuticals using computer modeling techniques, supercritical fluid technology, combinatorial synthesis, high bioscreening. The described model of drug development can significantly increase the likelihood of finding effective medicines from 10 to 30%, while reducing their search from 10-15 to 3-4 years.

Keywords: medicine, computer modeling, supercritical fluid technology, bioscreening

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы, а также Концепция реформирования медицинской науки на 2008-2012 годы отмечают, что сфера науки в Казахстане в области здравоохранения существенно отстает от мировых стандартов, производимая ею отечественная научная продукция низкого качества, не востребована и соответственно, неконкурентоспособна /1,2/.

Отсутствие действенных мер в данной области создает угрозу медицинской науке Республики Казахстан стать полностью зависимой от иностранных разработчиков новых медицинских технологий. Отмечается, что назрела необходимость создания эффективной модели функционирования отечественной медицинской науки, отражающей реальные требования и приоритеты современной медицинской науки развитых стран. При этом комплекс планируемых мероприятий должен охватывать процесс от исследований до последующей их практической реализации [1,2].

В своём развитии фармацевтическая отрасль опирается на успехи в биологии и химии, в ней цикл появления новой продукции гораздо длиннее, чем в других отраслях. Особенностью создания лекарственных средств и доведения их до серийного производства является высокая научно- и ресурсоемкость разработок. Как правило, новое лекарство разрабатывается 10-15 лет и должно пройти достаточно продолжительные и дорогие клинические испытания. Так Ассоциация Pharmaceutical Research and Manufacturers of America считает, что из 10000 кандидатов до стадии доклинических исследований доходит 250 препаратов, из них только пять переходит на стадию клинических испытаний, а на рынок выходит лишь одно лекарственное средство [3]. Сейчас при создании инновационного продукта необходимо 5–10 млн. долл. США, тогда как оригинальный продукт будет дороже, тем более, что он потенциально должен быть ориентирован на экспорт. А клинические испытания за рубежом потребуют порядка 10–30 млн. долл. США /4/. Простые расчеты эффективности внедрения в практику научных исследований показывают, что в мире она составляет лишь 0,01%. Таким образом, при существующей в Казахстане примитивной системе создания инновационных синтетических продуктов в области фармации в ближайшие годы не следует ожидать национальных брендов, которые смогут выйти на мировой рынок.

Считают /4/, что развитие фармацевтической промышленности в Республике Казахстан, скорее всего, возможно, лишь за счет развития простых фитохимических производств, что обусловлено наличием в республике уникальной сырьевой базы лекарственных растений и традиционной направленностью отечественных производителей субстанций лекарственных препаратов на переработку лекарственного растительного сырья.

Существует мнение [4], что для опережающего рывка в развитии отечественного фармацевтического производства в стране пока нет ни соответствующих технологий, ни людей, способных работать на таких производствах. Надо покупать западных специалистов, обучать молодёжь, что потребует дополнительного финансирования. А иностранные компании пока не стремятся размещать свои производства в Казахстане.

В связи с вышеизложенным, возникает мысль, неужели так все безнадежно и Казахстану отведено место десятилетиями находиться в состоянии технологической импотенции в области создания своих высокотехнологичных инновационных фармацевтических препаратов и производств.

Сейчас в Казахстане при разработке новых синтетических фармацевтических препаратов ученые чаще всего используют случайный (интуитивный), возможно, по аналогии принципы поиска лекарственных форм. Такая схема поиска лекарственных препаратов, обеспечивающая с вероятностью ниже 0,1% нахождение целевого продукта, приводится на Рисунок 1.

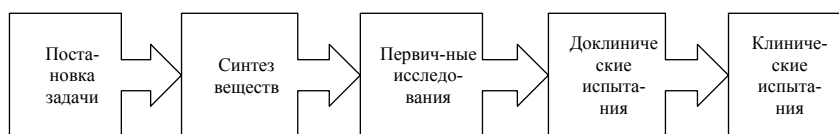


Рисунок 1- Существующая схема поиска лекарственных препаратов

Существующая схема поиска лекарственных препаратов на первом этапе включает определение задачи, разработку плана синтеза и синтез химических соединений, первичные исследования

полученного соединения с обязательным изучением их физико-химических свойств, после чего препарат проходит доклинические испытания. В случае удачного прохождения доклинических исследований препарат допускается к клиническим и расширенным клиническим испытаниям.

За последние два десятилетия в фармацевтической отрасли произошел качественный скачок, который на порядки повысил эффективность научных исследований в ведущих фармацевтических компаниях и значительно увеличил вероятность нахождения лекарственных средств (ЛС) от 10 до 30% сокращая при этом поиск ЛС до 3-4 лет [5]. Современная технология конструирования новых лекарственных препаратов (драг-дизайн) приводится на Рисунок 2.

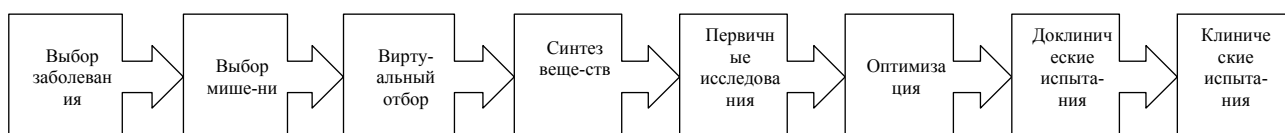


Рисунок 2 - Современная технология конструирования новых лекарственных препаратов

На начальном этапе по Рисунок 2 определяется заболевание, а также целевое вещество, которое должно обладать соответствующей биологической активностью. Важнейшим элементом драг-дизайна является правильный выбор мишени (мишенью называют макромолекулярную биологическую структуру, предположительно связанную с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию, наиболее часто встречающиеся мишени – это рецепторы и ферменты), воздействуя на которую лекарствами (низкомолекулярным веществом) возможно регулировать биохимические процессы. В настоящее время выявлено значительное число фармакологических мишеней от ~1200 (Target Therapeutic Database) до ~2600 (ChEMBL database) и даже 14000 потенциальных мишеней (Wishart et al., 2007). Следует отметить, что потенциальные мишени, не могут быть использованы при проведении длительных и дорогостоящих научных разработок. Биохимическая классификация исследуемых биологических мишеней и их численное соотношение с указанием области их терапевтического воздействия приводится в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация молекулярных мишеней в современной фармацевтической индустрии и области их терапевтического воздействия

Биомишени	Показания	Численное соотношение, %
Фосфодиэстеразные ферменты	Респираторные и сердечнососудистые заболевания, расстройства мочеполовой системы	47
Протеазные ферменты	ВИЧ, воспалительные, сосудистые и опухолевые заболевания	
GPCR-рецепторы (рецепторы связанные с белками)	Болезни центральной нервной системы, сердечнососудистые заболевания, мигрени, диабет, опухоли	30
Ядерные рецепторы	Опухолевые, воспалительные и дерматологические заболевания, болезни эндокринной и мочеполовой систем, диабет	4
Другие рецепторы		4
Тирозиновые протеинкиназы (транспортёры)	Опухолевые, дерматологические, воспалительные заболевания	4
Ионные каналы	Сердечнососудистые заболевания	7
ДНК	Наследственные болезни	1
Другие		3

В качестве примера приведем пример медикаментозного лечения онкологических заболеваний. Известно, что в развитии большого числа онкологических заболеваний принимают участие ферменты протеинкиназы. Таким образом, ингибируя мишень фермент - протеинкиназу клеток можно предотвратить деление и, следовательно, рост опухоли /6/.

Это стало возможным благодаря технологии «виртуального отбора (скрининга)» – компьютерного моделирования активности соединений по отношению к биологическим мишеням. Компьютерное моделирование в настоящее время становится неотъемлемой частью процесса исследования

биологической активности (БА). Существует целый ряд эффективных алгоритмов, позволяющих моделировать и в дальнейшем прогнозировать различные биохимические свойства органических соединений, включая их метаболическую стабильность и способность образовывать активные комплексы с биологическими мишенями. Среди таких алгоритмов особое место занимают методы нелинейного картирования [7].

Кроме методов нелинейного картирования существует ряд других, эффективных подходов, позволяющих осуществлять комплексный анализ многомерных данных. Моделирование осуществляется с использованием, как правило, расчетных молекулярных дескрипторов (признаков), которые в общем случае представляют числовой эквивалент свойств молекулы (структуры), например, молекулярный вес, общая площадь полярной поверхности, количество потенциальных доноров и акцепторов водородной связи и др. Исследования виртуального скрининга направлены на изучение взаимодействия лигандов с рецепторами с использованием методов молекулярного докинга, и компьютерного прогнозирования БА веществ. Компьютерные системы, позволяют еще до синтеза прогнозировать химические структуры лекарств и их воздействие на биомишени, сравнивая новые химические структуры со структурами, для которых известны экспериментальные данные по БА. Методом «виртуального скрининга» представляется возможным предсказывать биологическую активность, классифицируя 80-90% имеющихся коллекций соединений, а также еще не существующих в природе веществ. Достигнутый уровень точности позволяет использовать этот метод для модификации и оптимизации библиотек соединений при планировании синтеза.

В настоящее время имеется большое число программных средств, позволяющих решать задачи предсказания БА на основании структурной формулы вещества. Некоторые библиотеки, используемые для виртуального скрининга, включают около 100 млн. соединений. Для прогнозирования свойств соединений используется программный комплекс Smart Mining. Набор алгоритмов программного комплекса Smart Mining эффективен при оценке мишень-специфической активности больших библиотек соединений. В практике виртуального скрининга используется также компьютерная программа PASS [8,9], предсказывающая около 4000 видов биологической активности. При этом программа может оценивать воздействие одного лиганда на многие мишени или искать вещества, потенциально обладающие комбинацией фармакологических эффектов. В оцениваемый спектр активности входят также побочные эффекты, токсичность, взаимодействие с ферментами, метаболизирующими лекарства в организме, и с транспортирующими их к мишени со средней точностью более 90%.

Следует отметить, что при проведении виртуального скрининга успешно используется также компьютерная программа GUSAR, которая дополняет программу PASS [10]. А именно, если программа PASS обеспечивает отбор химических соединений с требуемыми видами БА, программа GUSAR дает количественную оценку этой БА. Компьютерная программа GUSAR требует наличия обучающей выборки соединений по известным БА соединениям. Использование в GUSAR химических дескрипторов и прогнозируемых PASS спектров БА, позволяет дать интерпретацию воздействия токсических веществ на биомишени, определять перечень потенциальных мишеней, на которые воздействуют токсические вещества.

Практическая ценность методов виртуального скрининга заключается в возможности при минимальных затратах времени и средств дать оценку потенциального воздействия низкомолекулярных органических соединений (потенциальных лекарственных препаратов) на различные белковые мишени, вовлеченные в процесс возникновения и развития заболевания.

Последующим этапом поиска потенциальных лекарственных средств является синтез соединений-кандидатов, полученных после предварительно проведенного виртуального скрининга. Для решения задач синтеза кандидатов лекарственных средств, ключевой является комбинаторная химия. С помощью комбинаторной химии в настоящее время удалось синтезировать сложные химические соединения, типичные для живой природы при минимальных затратах времени и средств.

Таким образом, потребностью современных фармацевтических компаний, является поиск новых химических соединений. В этой связи Казахстан является неисчерпаемым источником поставки на отечественный и зарубежный фармацевтический рынок продуктов и полупродуктов, выделенных из растительного сырья. Благоприятные географические и почвенно-климатические условия способствуют произрастанию на территории Казахстана около 6000 видов растений, из них свыше 700 являются эндемиками, а 262 вида официально признаны лекарственными растениями [11].

Для успешного вхождения в мировой фармацевтический рынок в качестве разработчика новых оригинальных ЛС, а также поставщика полупродуктов для зарубежных фармацевтических компаний необходимо расширить промышленное выращивание лекарственных растений, а также создать высокотехнологичные производства по их переработке, например, методом сверхкритической флюидной экстракции (СКФЭ).

Технология СКФЭ основывается на использовании состояния вещества, в котором его температура и давление превышают критические параметры. Существенным отличием сверхкритических флюидных технологий (СКФТ) от существующих, является их эффективное энергосбережение и экологическая безопасность.

Сверхкритическое состояние возможно для большинства жидких и газообразных веществ. В фармацевтическом производстве сверхкритические флюиды, в том числе сверхкритический диоксид углерода (СК-СО₂) широко применяют для извлечения суммы веществ, из растительного, животного, микробиологического сырья. Так СК-СО₂ используется при получении компонентов фармацевтической и пищевой промышленности. Экстракционные параметры СО₂ при этом варьируются в диапазоне от 35 и 80°C, при давлении 73 атм. Объем используемых экстракторов составлял от нескольких миллилитров в лабораторном масштабе и нескольких кубометров в промышленном [12].

Известно, что природное растительное сырье включает в себя комплекс биологически активных веществ (БАВ), содержание которых в исходном материале минимально. СКФЭ позволяет отделить БАВ от остальных ингредиентов, в количествах превышающих их получение традиционными методами экстракции. Технология СКФЭ обеспечивает получение высококонцентрированных экстрактов без следовых количеств СО₂ в готовой продукции. Низкая температура протекания СКФЭ, не более 70°C, сохраняет БАВ и микробиологическую чистоту продукта экстракции в нативном соотношении. Следует отметить, что высокоочищенные экстракты могут быть получены уже за несколько стадий технологического процесса.

Методом СКФЭ возможно получение индивидуальных БАВ из суммарных экстрактов за счет разделения, при сбросе давления исключая таким образом, промежуточные трудоемкие и энергозатратные стадии производства индивидуальных веществ. Современные сверхкритические установки позволяют получать до 12 наименований индивидуальных продуктов из одного растительного сырья. В таблице 2 перечислены классы органических соединений, которые могут быть получены с использованием метода СКФЭ.

Таблица 2 - Классы органических соединений, получаемые СКФЭ из лекарственных растений

Витамины жирорастворимые	Насыщенные жирные кислоты	Катехины
Токоферолы	Ненасыщенные жирные кислоты	Кумарины
Каротиноиды	Полиненасыщенные жирные кислоты	Андростероны
Ликопин	Воска	Фитостерины
Фосфолипиды	Пигменты	Ситостерол
Триглицериды	Терпены	Сангвиритрин
Алкалоиды	Терпеноиды	

Глубокую очистку и разделение суммы веществ на индивидуальные компоненты производят используя высокопроизводительные препаративные сверхкритические хроматографы, например, SFC-MS Prep 15/30/100 с масс-детектором, создающий рабочее давление до 300 бар и температуру до 90°C с возможностью подключения до 10 колонок. Применяя СК-СО₂ в качестве растворителя биоорганических веществ, возможно, извлекать из исходного растительного сырья значительную часть известных на сегодняшний день ценных БАВ. Решение этой проблемы в предлагаемом направлении является ключевым в создании конкурентоспособных оригинальных ЛС. Таким образом, современный уровень технического оснащения позволяет получать практически любые химические соединения, необходимые для модификации и синтеза кандидатов ЛС с помощью комбинаторной химии.

После успешного завершения синтеза ряда соединений, кандидатов в ЛС вещества проходят комплекс исследований и подвергаются высокопроизводительному биологическому скринингу (ВБС). Поиск ЛС к избранной мишени основывается на доступности высокоочищенной и

идентифицированной мишени. Такие тест-системы с хорошо охарактеризованными свойствами могут быть использованы для тестирования лигандов, найденных виртуальным скринингом в химических базах данных и оптимизации химической структуры найденных ранее лекарственных форм. На базе ВБС формируется группа соединений «лидеров», которые в дальнейшем подвергаются различным испытаниям по программе фармакокинетики, фармакодинамики, на токсичность и пр. Современные технологии ВБС позволяют производить с реальными образцами до 100-400 тыс. мини экспериментов в день, а ультра-высокопроизводительный скрининг анализирует более 1 млн. образцов в день, причем объем анализируемого образца не превышает 1 мкл.

Выявленные «лидеры» проходят оптимизацию, заключающуюся в синтезе многих производных активной молекулы с их последующим тестированием на той же тест-модели для выявления наиболее активных структур. Пройдя описанный выше путь конструирования новых лекарственных препаратов «лидеры» допускаются, в соответствии с принятыми правилами, к доклиническим и клиническим испытаниям.

Такие подходы поиска новых ЛС сейчас успешно используются в технологически развитых фармацевтических центрах США, Евросоюза, Азии. Проводимые во многих странах научные и прикладные исследования показывают перспективность системного комплексного подхода с применением компьютерного моделирования в решении задачи разработки и производства новых лекарственных форм.

Таким образом, разработка новых лекарственных препаратов является многоэтапным процессом, в котором задействованы информатики, химики, биологи, генетики, фармакологи, врачи-клиницисты. Для организации полного цикла разработки лекарственных препаратов нужно пройти сложный организационный путь, привлекая для решения поставленной задачи имеющийся интеллектуальный потенциал, а также существующие инфраструктуры созданных научно-исследовательских учреждений. Совершенно очевидно, что разработка лекарственных препаратов в Казахстане возможна только на основе интеграции и кооперации интеллектуального потенциала, объединенного единой целью и задачами. Примером такой интеграции может служить Исследовательский институт химического разнообразия (ИИХР), действующий на базе Центра высоких технологий «ХИМРАР» (г. Химки), выполняющего научно-исследовательские работы для крупнейших российских и международных фармацевтических и агропромышленных компаний. Целью ИИХР, является объединение мировых достижений в области комбинаторной, медицинской, компьютерной химии, а также высокопроизводительного биоскрининга с высочайшим научным потенциалом и опытом российских ученых [13].

На пути снятия импортзависимости Казахстана в лекарственных средствах и создания оригинального национального фармацевтического бренда нужно решить ряд задач, а именно:

- осуществить планирование и координацию проведения научных исследований и производства фармацевтической продукции;
- разработать методы синтеза новых гетероциклических соединений с использованием данных «виртуального» скрининга библиотек химических соединений и метода трехмерного молекулярного моделирования;
- разработать СКФТ получения продуктов и полупродуктов из растительного, животного, микробиологического сырья, а также индивидуальных БАВ;
- осуществить синтез и модификацию СКФ - полупродуктов, изучить физико-химических свойств полученных фармпродуктов;
- осуществить ВБС химических соединений с целью выявления их активности по отношению к различным ферментам, рецепторным системам, изучить фармакологические свойства фармпрепаратов;
- провести весь спектр доклинических и клинических исследований потенциальных ЛС;
- разработать технико-экономическое обоснование, создать промышленное производство наиболее перспективных ЛС.

Сфера науки в Казахстане в области здравоохранения существенно отстает от мировых стандартов, производимая ею отечественная научная продукция неконкурентоспособна. Отсутствие действенных мер в данной области создает угрозу медицинской науке Республики Казахстан стать полностью зависимой от иностранных разработчиков [1,2]. Исходя из вышесказанного, особую актуальность приобретает возрождение и наращивание темпов фармацевтического производства. Одним из путей

поиска новых лекарственных средств является создание полного цикла производства фармацевтических препаратов с использованием методов компьютерного моделирования, сверхкритической флюидной технологии, комбинаторного синтеза, высокопроизводительного биоскрининга. Описанная в статье модель разработки лекарственных средств позволяет существенно увеличить вероятность нахождения эффективных медицинских препаратов от 10 до 30%, сокращая при этом их поиск с 10-15 до 3-4 лет. Для разработки отечественных синтетических лекарственных средств, необходимо создать рабочий механизм, который будет включать вышеперечисленные технологии исследований и производства биопрепаратов, обеспечит полный цикл создания нового препарата – от идеи до коммерциализации продукции. Решений этой глобальной задачи возможно на основе интеграции и кооперации существующего интеллектуального потенциала с привлечением материальных ресурсов научных учреждений, центров, технопарков объединенных единой целью и задачами.

Литература

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы. Утверждена Указом Президента Республики Казахстан №1113 от 29 ноября 2010 года
2. Концепция реформирования медицинской науки Республики Казахстан на 2008-2012 годы. Утверждена приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан №79 от 19.02.2008 года
3. Чугунов А. Рациональный дизайн новых лекарственных средств. <http://abercade.ru/research/analysis/1940.html>
4. Состояние и прогноз развития фармацевтического рынка Казахстана. БТА аналитика. 8, 28, 37. http://www.bta.kz/files/9-farma_main.pdf
5. Фармацевтическая промышленность России. http://knowledge.allbest.ru/medicine/2c0b65635a3ad78b5d43b88421316c27_0.html
6. Казей В.И., Буланова Е.А., Карапетян Р.Н., Корякова А.Г., Долгова Н.В., Микитась О.А. Поиск новых противоопухолевых препаратов с использованием панели киназных ферментов. Материалы международной конференции «Биологические мишени для действия лекарственных препаратов нового поколения. Перспективы интеграции российских учёных в международную кооперацию» с.10
7. Иваненков Я.А., Бовина Е.Б., Балакин К.В. Методы нелинейного картирования для прогнозирования фармакологических свойств химических соединений. Успехи химии, 2009 Т.78(5) с. 503-523
8. Poroikov V., Filimonov D. PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances. In: Predictive Toxicology. Ed. By Christoph Helma. Taylor & Francis, 2005, p.459-478
9. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений. Российский химический журнал. 2006, Т.50, №2, с.66-75.
10. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Захаров А.В. и др. Компьютерное прогнозирование биологической активности химических соединений http://www.pharmaexpert.ru/passonline/downloads/articles/Lagunin_A-Abstract-Nov-16-2011.pdf
11. Введение в фитохимические исследования и выявление биологически активных веществ растений. КИЦ ОО «Школа 21 века», Алматы, 2008 г. с.20
12. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Поляков В.С. Развитие технологий, основанных на использовании сверхкритических флюидов. «Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика», том 1, № 1, 2006, с.27-51
13. Рекламные проспекты Исследовательского института химического разнообразия www.ihhr.ru, а также Центра высоких технологий «ХИМРАР» www.chemrar.ru 2006 г.