

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ХИТОЗАН В КОМБИНАЦИИ С ТАУРИНОМ И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

С.Х. ДОБА, А.В. БУЗЛАМА, Е.Л. КАРПОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
ул. Университетская пл., д. 1, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: silversleman23@gmail.com

Аннотация. Цель исследования. Разработать гель, содержащий хитозан и таурин, подтвердить совместимость компонентов методом ИК-спектроскопии, изучить его противовоспалительную активность в доклинических исследованиях на лабораторных животных. **Материалы и методы исследования.** Исследования совместимости компонентов разрабатываемого геля, содержащего хитозан и таурин, проводили методом ИК-спектроскопии на оборудовании Vertex 70 (ИК-спектрометр с Фурье-преобразователем Bruker Optik GmbH, Германия), диапазон 4000-1000 см⁻¹, последующую обработку ИК-спектров осуществляли при помощи программного обеспечения OMNIC 7 и Origin 8.1. Экспериментальные исследования были проведены с помощью научно-технической базы ЦКПНО ВГУ. **Результаты и их обсуждение.** Разработан гель для приема внутрь следующего состава: хитозан 1%, таурин 4%, 0,25% уксусной кислоты; полученный гель прозрачный, гомогенный без твердых инородных включений, pH 4,77, стабильный при хранении в прозрачной стеклянной таре при комнатной температуре в течение 2 лет. Компоненты разработанного геля являются совместимыми, так как по данным ИК-спектроскопии характеристические полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям сульфогруппы в молекуле таурина, аминогруппы в молекуле хитозана присутствуют в их смеси, при этом в смеси не наблюдается новых полос поглощения. В доклиническом исследовании изучена противовоспалительная активность разработанного геля на лабораторных животных на модели НПВС-гастропатии в 3-х дозах (0,08, 0,16 и 0,24 мл/100 г массы тела). **Выводы.** Подтверждена совместимость компонентов разрабатываемого геля с использованием метода ИК-спектроскопии. Комбинация, содержащая хитозан и таурин в лекарственной форме гель для приема внутрь при однократном профилактическом пероральном применении на модели НПВС-гастропатии в дозе 0,24 мл/100г проявляет достаточную противовоспалительную активность (расчетное значение индекса противовоспалительной активности 2,2), что превышает эффект препарата сравнения альгельдрат+магния гидроксид (препарат маалокс).

Ключевые слова: хитозан, таурин, гель для приема внутрь, противовоспалительный препарат, противовоспалительная активность, ИК-спектроскопия, фармакология, доклинические исследования.

STUDY OF THE ANTIULCER ACTIVITY OF A GEL CONTAINING CHITOSAN AND TAURINE AND CONFIRMATION OF THEIR COMPATIBILITY BY IR-SPECTROSCOPY

S.H. DOBA, A.V. BUZLAMA, E.L. KARPOVA

Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394018, Russia,
e-mail: silversleman23@gmail.com

Abstract. Purpose of the study. To develop a gel containing chitosan and taurine, confirm the compatibility of the components by IR spectroscopy, and study its antiulcer activity in preclinical studies on laboratory animals. **Materials and methods.** Studies of the compatibility of the components of the developed gel containing chitosan and taurine were carried out by IR spectroscopy on Vertex 70 equipment (IR spectrometer with a Fourier transform Bruker Optik GmbH, Germany), range 4000-1000 cm⁻¹, the subsequent processing of the IR spectra was carried out at software help OMNIC 7 and Origin 8.1. Experimental studies were carried out using the scientific and technical base of the center for Shared Use of Scientific Equipment (CKPSO) VSU. **Results and discussion.** A gel for oral administration of the following composition has been developed: chitosan 1%, taurine 4%, acetic acid 0.25%; the obtained gel is transparent, homogeneous without solid foreign inclusions, pH 4.77, stable when stored in a transparent glass container at room temperature for 2 years. The components of the developed gel are compatible, since, according to IR spectroscopy data, characteristic absorption bands corresponding to stretching vibrations of the sulfo group in the taurine molecule, amino groups in the chitosan molecule are present in their mixture, while no new absorption bands are observed in the mixture. In a preclinical study, the antiulcer activity of the developed gel was studied in laboratory animals using a model of NSAID induced gastropathy in 3 doses (0.08, 0.16 and 0.24 ml / 100 g of body weight). **Conclusions.** The compatibility of the components of the developed gel was confirmed using the method of IR spectroscopy. The combination con-

taining chitosan and taurine in the dosage form is a gel for oral administration with a single prophylactic oral administration in the model of NSAID-gastropathy at a dose of 0.24 ml / 100 g shows sufficient antiulcer activity (the calculated value of the antiulcer activity index is 2.2), which exceeds the effect of the drug comparisons algeldrate + magnesium hydroxide (drug maalox).

Key words: chitosan, taurine, oral gel, antiulcer agent, antiulcer activity, IR spectroscopy, pharmacology, preclinical studies.

Введение. Лечение кислотозависимых заболеваний ЖКТ, включая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, до настоящего времени остается актуальной проблемой гастроэнтерологии и фармакотерапии, что обусловлено широкой распространенностью заболевания. В настоящее время среди препаратов данной фармакотерапевтической категории существует большое разнообразие лекарственных форм, из них перспективной для дальнейших разработок является гель для приема внутрь. Лекарственная форма гель имеет ряд преимуществ – удобство и простота применения, обволакивающий эффект, обеспечение защиты от микробной контаминации, а также способность пролонгировать действие лекарственных веществ. Кроме того, удобство приема позволяет использовать лекарственные препараты в форме геля для приема внутрь у особых категорий пациентов – в детской практике, у пожилых, а также для пациентов с нарушениями глотания [13].

В качестве гелеобразующей основы был выбран природный полисахарид хитозан – деацетилированное производное хитина, представляющее собой полимер, состоящий из *N*-ацетил-2-амино-2-дезоксид-*D*-глюкопиранозы, связанной 1-4-гликозидными связями. Известно, что хитозан является нетоксичным, биосовместимым материалом, при пероральном применении мышам LD_{50} превышает 16 г/кг, т.е. нетоксичное вещество [8]. В предыдущих исследованиях российских и зарубежных ученых доказано, что хитозан обладает многочисленными биологическими свойствами, такими как противовоспалительное, ранозаживляющее, антибактериальное, иммуностимулирующее, кровоостанавливающее и др. [9, 6, 12], которые делают хитозан перспективным активным ингредиентом для разработки новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В единичных экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что хитозан и его производные проявляют противоязвенную активность. Так, в исследовании авторов *Ito* и др. (2000) [11] сравнивали эффекты хитозана с *низкой молекулярной массой (LMW)*, хитозана с *высокой молекулярной массой (HMW)* и хитина на вызванное этанолом повреждение слизистой оболочки и заживление язв желудка у крыс. В качестве препаратов сравнения использовали сукралфат и циметидин, соединения суспендировали в 1% гуммиарабике и вводили перорально. Сукралфат в пероральных дозах 250 и 500 мг/кг предотвратил язвообразование на 93% и 99% соответственно, циметидин в дозе 100 мг/кг на 61%. *LMW* хитозан в пероральных дозах 250, 500 и 1000 мг/кг предотвратил повреждение слизистой оболочки желудка на 87%, 95% и 99% соответственно, а *HMW* хитозан в пероральных дозах 250 и 500 мг/кг на 64% и 83 мг/кг соответственно. В данном исследовании не указана определенная лекарственная форма, и при этом использованы достаточно высокие дозы хитозана, которые при перерасчете для человека являются высокими и не вполне удобны для клинического применения.

Вторым компонентом для разработки геля был выбран таурин, который представляет собой аминокислоту, которая является 2-аминопроизводным этансульфоновой кислоты. Это естественная аминокислота, образующаяся в результате метаболизма метионина и цистеина. По данным отдельных доклинических исследований таурин обладает антиоксидантным, противовоспалительным, ангиопротекторным, мембраностабилизирующим, осморегулирующим действием [3, 4, 10]. В исследовании Холодова Д. Б. (2017) установлено, что в опытах *in vivo* на модели НПВС-гастропатии пероральное профилактическое введение крысам прокаина и таурина в дозах 1,07 мг/кг и 7,14 мг/кг снижает количество эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка, вызванных кеторолака трометаминном (в дозе 0,94 мг/кг соответственно на 87% и 90%). [7]. Приведенные данные свидетельствуют о перспективности включения таурина в состав разрабатываемого геля.

Цель исследования – разработать гель, содержащий хитозан и таурин, подтвердить совместимость компонентов методом ИК-спектроскопии, изучить его противоязвенную активность в доклинических исследованиях на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Фармацевтические субстанции и реактивы: 1 – хитозан высоковязкий (*Sigma-Aldrich*, Япония) из панцирей краба с деацетилированием 80%, 2 – фармацевтические субстанции х/ч: таурин, уксусная кислота ледяная (ЗАО «Вектон», Россия), 3 – препарат сравнения алгельдрат+магния гидроксид (лекарственный препарат Маалокс, суспензия 250 мл во флаконе, *Sanofi-Aventis France*, Франция).

Исследования совместимости компонентов разрабатываемого геля, содержащего хитозан и таурин, проводили методом ИК-спектроскопии на оборудовании *Vertex 70* (ИК-спектрометр с Фурье-преобразователем *Bruker Optik GmbH*, Германия), диапазон 4000-1000 cm^{-1} , последующую обработку полученных ИК-спектров поглощения веществ по отдельности и в смеси осуществляли при помощи про-

граммного обеспечения *OMNIC 7* и *Origin 8.1*. Образец геля на основе хитозана с таурином (ХТ) предварительно высушивали, отдельные компоненты (хитозан, таурин), входящие в состав геля подвергались измерению без предварительной пробоподготовки. Используя программу *OMNIC 7* производили идентификацию полученных спектров по базе данных. Экспериментальные исследования были проведены с помощью научно-технической базы ЦКПНО ВГУ.

Экспериментальная модель: НПВС-индуцированный язвенный генез [1], вызываемый однократным пероральным введением диклофенака натрия (лекарственный препарат диклофенак, раствор для инъекций 25 мг/мл, *Solopharm*, Россия) в язвенной дозе 50 мг/кг. Животным опытных групп изучаемые препараты (маалокс или гель хитозана с таурином) вводили однократно перорально за 1 ч до диклофенака натрия. Тест-система – белые аутбредные конвенциональные крысы самцы, всего 35 голов, по 7 в каждой группе. Степень язвообразования на слизистой оболочке желудка оценивали через 3 ч после введения диклофенака натрия, эвтаназия передозировкой хлороформного наркоза. Проводили подсчет количества язвенных дефектов на слизистой оболочке желудка животных и определяли площадь язв планиметрически [2], рассчитывали индекс Паулса (ИП) исходя из площади язв по формуле:

$$IP_s = \frac{S \times F\%}{100\%}$$

где IP_s – Индекс Паулса по критерию площадь язв, S – суммарная площадь язв в среднем из расчета на одно животное, мм², F – процентное количество животных с язвами в группе, %.

На основании полученных значений индекса Паулса в контрольной и опытной группах определяли величину Противоязвенной активности по формуле:

$$AU = \frac{IP_k}{IP_e}$$

где AU – противоязвенная активность изучаемого препарата, IP_k – Индекс Паулса в контрольной группе, IP_e – Индекс Паулса в опытной группе; величина AU больше 2,0 свидетельствует о наличии достаточной противоязвенной активности изучаемого препарата.

Полученные первичные данные подвергали статистической обработке общепринятыми методами математической статистики [5]. Вычисляли среднее арифметическое значение, стандартное отклонение и ошибку среднего. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $P < 0,05$; $P < 0,01$. Достоверность отличий оценивали при помощи t -критерия Стьюдента при параметрическом распределении, при непараметрическом распределении использовали критерий Вилкоксона и U критерий Манна-Уитни. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием лицензионных программ *Microsoft Office Excel 2007*, *Statistica 10.0*. на персональном компьютере *Asus X551M (ASUSTeK, Китай)*.

Результаты и их обсуждение. В результате исследований по разработке технологии изготовления геля экспериментальным путем определен его оптимальный состав: хитозан 1%, таурин 4%, 0,25 мл уксусной кислоты на 100 мл. Получен прозрачный, однородный гель без твердых инородных включений, pH 4,77. Установлено, что данный состав является стабильным при хранении в прозрачной стеклянной таре при комнатной температуре в течение 18 месяцев.

Оценка совместимости компонентов разработанного геля на основе хитозана, содержащего таурин, проведена при помощи метода ИК-спектроскопии, ИК-спектры хитозана, таурина и их смеси ХТ представлены на графике (рис.). В результате исследований методом ИК-спектроскопии установлено, что в ИК-спектре хитозана наблюдаются характеристические полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям первичной аминогруппы в области 3400-3300 см⁻¹. ИК-спектры субстанции таурина содержат характеристические полосы поглощения: 3130-3030 см⁻¹, 1660-1610 см⁻¹, 1550-1485 см⁻¹ отвечающие валентным колебаниям аминогруппы, в области 1207 см⁻¹ – сульфогруппе.

Полученные данные для смеси ХТ свидетельствуют о существовании всех полос поглощения хитозана и таурина в их смеси и отсутствие новых полос поглощения характерных для ковалентных связей, вероятность образования которых существовала при совместном присутствии компонентов. Незначительные смещения характеристических полос поглощения в смеси ХТ в сравнении с исследуемыми субстанциями, указывают на образование слабых, легко разрушаемых комплексов таурин-хитозан с участием молекул воды. Представленные результаты подтверждают возможность разработки стабильного геля на основе хитозана, содержащего таурин, и доказывают совместимость компонентов.

На следующем этапе исследования изучена противоязвенная активность разработанного геля в доклинических исследованиях (табл.). Установлено, что препарат сравнения маалокс (суспензия, в дозе 1,2 мл/кг, однократно перорально за 1 ч до диклофенака натрия) обеспечивает уменьшение количества язв на 10,7% и площади язв на 27,7%, проявляя противоязвенную активность слабой выраженности (расчетное значение индекса противоязвенной активности 1,38). При введении геля, содержащего хитозан с таурином, наблюдается прямая зависимость между дозой и выраженностью противоязвенной активности. Для дозы 0,08 мл/100 г массы тела животного уменьшение количества язв составило 13,4%, площади

язв – 23,6% по сравнению с контролем, расчетное значение противоязвенной активности 0,8, что характеризует отсутствие противоязвенного эффекта.

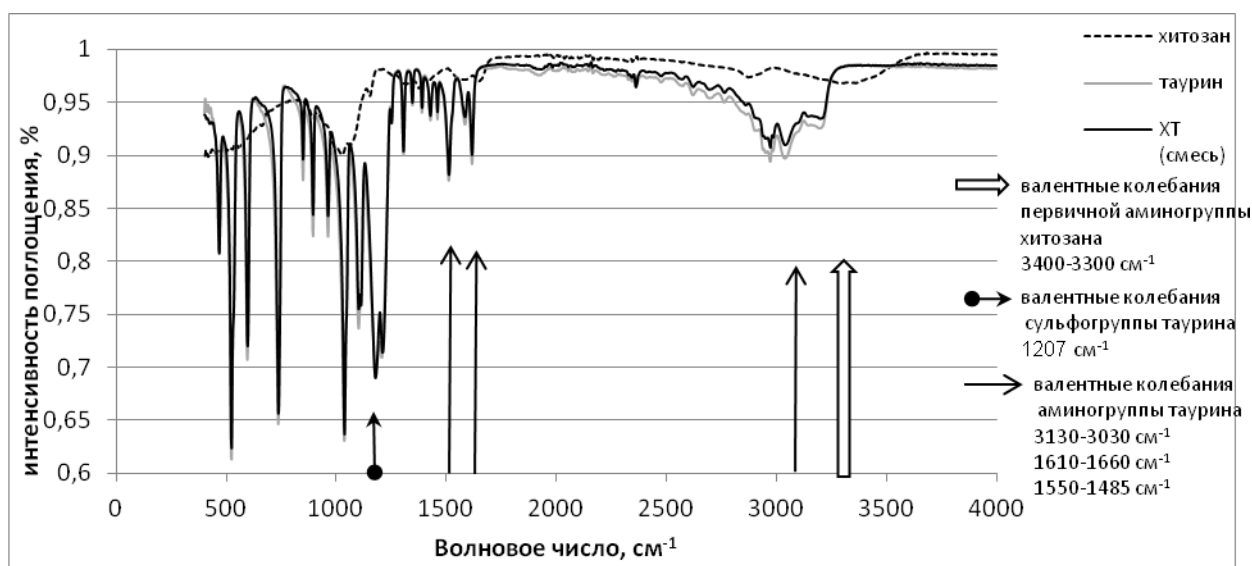


Рис. ИК-спектр хитозана, таурина и их смесь

Для дозы 0,16 мл/100 г выявлено незначительное уменьшение количества язв на 16,8%, достоверное ($P<0,05$) уменьшение площади язв на 45,3%, величина противоязвенная активность равна 1,8, что свидетельствует о противоязвенной активности слабой выраженности, однако при этом несколько превышает эффект препарата маалокс. Гель хитозана с таурином в дозе 0,24 мл/100 г обеспечил уменьшение количества язв на 5,6% и значительное достоверное ($P<0,01$) уменьшение площади язв на 56,3% по сравнению с контрольной группой животных, расчетное значение противоязвенной активности для данной дозы являлась наибольшим и составило 2,2, что свидетельствует о достаточно выраженной противоязвенной активности, превышает активность препарата сравнения маалокс и свидетельствует о перспективности дальнейших исследований эффективности применения разработанного геля, содержащего хитозан с таурином, для лечения кислотозависимых заболеваний.

Таблица

Оценка противоязвенной активности геля, содержащего хитозан и таурин на модели НПВС-гастропатии

Группы	Количество язв, шт.	Площадь язв, мм	Количество животных с язвами, %	Индекс Паулса	Противоязвенная активность
Контроль	14,82±1,225	46,94±5,792	100	46,94	–
Маалокс	13,23±2,276	33,92±6,340	100	33,92	1,38
Разница с контролем,%	-10,7%	-27,7%	–	–	–
Гель хитозана с таурином, 0,08 мл/100г	12,83±2,344	58,00±11,352	100	58	0,8
Разница с контролем,%	-13,4%	23,6%	–	–	–
Гель хитозана с таурином, 0,16 мл/100г	12,33±4,161	25,67±10,782 *	100	25,67	1,8
Разница с контролем,%	-16,8%	-45,3%	–	–	–
Гель хитозана с таурином, 0,24 мл/100г	14,00±3,416	20,50±7,325 **	100	20,50	2,2
Разница с контролем,%	-5,6%	-56,3%	–	–	–

Примечание: * – $P<0,05$, ** – $P<0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем

Выводы. Разработан гель для приема внутрь следующего состава: хитозан 1%, таурин 4%, 0,25% уксусной кислоты; полученный гель прозрачный, гомогенный без твердых инородных включений, *pH* 4,77, стабильный при хранении в прозрачной стеклянной таре при комнатной температуре в течение 2 лет. Компоненты разработанного геля являются совместимыми, так как по данным ИК-спектроскопии характеристические полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям сульфогруппы в молекуле таурина, аминогруппы в молекуле хитозана присутствуют в их смеси, при этом в смеси не наблюдается новых полос поглощения, что свидетельствует об отсутствии ковалентного связывания молекул таурина с макромолекулами хитозана. Комбинация, содержащая хитозан и таурин в лекарственной форме гель для приема внутрь при однократном профилактическом пероральном применении на модели НПВС-гастропатии в наибольшей из 3-х испытанных доз 0,24 мл/100г проявляет достаточную противовоспалительную активность (расчетное значение индекса противовоспалительной активности 2,2), что превышает эффект препарата сравнения альгельдрат+магния гидроксид (препарат маалокс).

Литература

1. Бузлама А.В., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Экспериментальная фармакология - принципы, модели, анализ: монография. Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2013. 362 с.
2. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Палетка для планиметрических измерений объектов в биологии и медицине: Патент на изобретение №114147. Оpubл. 10.03.2012 г. официальный бюллетень №7.
3. Гришук О.Л., Бердей И.И., Соколова Л.В.. Фармакологическое обоснование эффективной концентрации таурина на модели острого термического воспаления у животных // Фармацевтический журнал. 2013. Т. 1. С. 167–170.
4. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Воронков А.В., Новикова Н.А.. Современные представления о роли таурина в деятельности центральной нервной системы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77(5). С. 38–44.
5. Сепеглиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. Москва: Медицина, 1968. 420 с.
6. Федосов П.А., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Бузлама А.В., Сливкин А.И., Провоторова С.И. Доклиническое исследование эффективности и безопасности ранозаживляющего геля содержащего хитозан, таурин и аллантаин // Научный результат. 2017. Т. 3, Вып. 2. С. 14–28. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-14-28.
7. Холодов Д.Б. Новые подходы к профилактике НПВС-индуцированной гастропатии: автореф. дис. ... к.фарм.н. Белгород, 2017.
8. Arai K., Kinumaki T., Fujita T..Toxicity of chitosan // Bulletin Of Tokai Regional Fisheries Research Laboratory. 1968. Vol. 56. P. 89–94.
9. Buzlama A., Doba S., Dagher S. Slivkin A. Pharmacological and biological effects of chitosan // Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020. Vol. 13(2). P. 1043–1049. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00192.4.
10. Değim Z., Celebi N., Sayan H., Babül A., Erdoğan D., Take G. An investigation on skin wound healing in mice with a taurine-chitosan gel formulation // Amino acids. 2002. Vol. 22(2). P. 187–198. DOI: 10.1007/s007260200007
11. Ito M., Ban A., Ishihara M. Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods, in rats // The Japanese Journal of Pharmacology. 2000. Vol. 82(3). P. 218–225. DOI: 10.1254/jjp.82.218.
12. Pogorielov M.V., Sikora V.Z. Chitosan as a hemostatic agent: current state // European Journal of Medicine. Series B. 2015. Vol. 2(1). P. 24–33. DOI: 10.13187/ejm.s.b.2015.2.24.
13. Satyanarayana D.A., Kulkarni P.K. and Shivakumar H.G.. Gels and Jellies as a Dosage Form for Dysphagia Patients: A Review // Current Drug Therapy. 2011. Vol. 6(2). P. 79–86. DOI: 10.2174/157488511795304921

References

1. Buzlama AV, Nikolaevskiy VA, Chernov YuN, Slivkin AI. Eksperimental'naya farmakologiya - printsipy, modeli, analiz: monoografiya [Experimental pharmacology - principles, models, analysis]. Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskij tsentr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta; 2013. Russian.
2. Buzlama AV, Chernov YuN, Slivkin AI. Paletka dlya planimetricheskikh izmereniy ob'ektov v biologii i meditsine [Palette for planimetric measurements of objects in biology and medicine]: Russian Federetaion Patent na izobretenie № 114147. Opubl. 10.03.2012 g. ofitsial'nyy byulleten'. №7. Russian.
3. Grishchuk OL, Berdey II, Sokolova LV. Farmakologicheskoe obosnovanie effektivnoy konsentratsii taurina na modeli ostrogo termicheskogo vospaleniya u zhivotnykh [Pharmacological rationale for the effective

concentration of taurine in a model of acute thermal inflammation in animals]. *Farmatsevticheskiy zhurnal*. 2013;1:167-70. Russian.

4. Makarova LM, Pogorelyy VE, Voronkov A.V., Novikova N. A.. *Sovremennyye predstavleniya o roli taurina v deyatel'nosti tsentral'noy nervnoy sistemy* [Modern views on the role of taurine in the activity of the central nervous system]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014;77(5): 38-44. Russian.

5. Sepetliev DA. *Statisticheskie metody v nauchnykh meditsinskikh issledovaniyakh* [Statistical methods in scientific medical research.]. Moscow: Meditsina; 1968. Russian.

6. Fedosov PA, Nikolaevskiy VA, Chernov YuN, Buzlama AV, Slivkin AI, Provotorova SI. *Doklinicheskoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti ranozazhivlyayushchego gelya sodержashchego khitozan, taurin i allantoin* [preclinical study of the efficacy and safety of wound healing gel containing chitosan, taurine and allantoin]. *Nauchnyy rezul'tat*. 2017;3(2):14-28. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-14-28. Russian.

7. Kholodov DB. *Novyye podkhody k profilaktike npvs-indutsirovannoy gastropatii* [New approaches to the prevention of NSAID-induced gastropathy][dissertation]. Belgorod; 2017. Russian.

8. Arai K, Kinumaki T, Fujita T. *Toxicity of chitosan*. *Bulletin Of Tokai Regional Fisheries Research Laboratory*. 1968;56:89-94.

9. Buzlama A, Doba S, Dagher S, Slivkin A. *Pharmacological and biological effects of chitosan*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(2):1043-9. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00192.4.

10. Değim Z, Celebi N, Sayan H, Babül A, Erdoğan D, Take G. *An investigation on skin wound healing in mice with a taurine-chitosan gel formulation*. *Amino acids*. 2002;22(2):187-98. DOI: 10.1007/s007260200007

11. Ito M, Ban A, Ishihara M. *Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods, in rats*. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2000;82(3): 218-25. DOI: 10.1254/jjp.82.218.

12. Pogorielov MV, Sikora VZ. *Chitosan as a hemostatic agent: current state*. *European Journal of Medicine. Series B*. 2015;2(1):24-33. DOI: 10.13187/ejm.s.b.2015.2.24.

13. Satyanarayana DA, Kulkarni PK, Shivakumar HG. *Gels and Jellies as a Dosage Form for Dysphagia Patients: A Review*. *Current Drug Therapy*. 2011;6(2):79-86. DOI: 10.2174/157488511795304921.

Библиографическая ссылка:

Доба С.Х., Бузлама А.В., Карпова Е.Л. Изучение противоязвенной активности геля, содержащего хитозан в комбинации с таурином и подтверждение совместимости компонентов методом ИК-спектроскопии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/3-4.pdf> (дата обращения: 01.12.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16761*

Bibliographic reference:

Doba SH, Buzlama AV, Karpova EL. *Izuchenie protivoyazvennoj aktivnosti gelya, sodержashchego hitozan v kombinacii s taurinom i podtverzhdenie sovmestimosti komponentov metodom IK-spektroskopii* [Study of the antiulcer activity of a gel containing chitosan and taurine and confirmation of their compatibility by IR-spectroscopy]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Dec 01];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16761

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/e2020-6.pdf>