

УДК 544.016.2:[577.352:615.31]

СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МОДЕЛЬНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАНАХ: КАЛОРИМЕТРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**О.В. Ващенко, Л.В. Будянская***Институт сцинтилляционных материалов НТК «Институт монокристаллов НАН Украины»,
пр. Науки, 60, Харьков, 61001, Украина
olga_v@isma.kharkov.ua*

Поступила в редакцию 11 октября 2016 года

Принята 18 октября 2016 года

Исследовано совместное действие лекарственных веществ (ЛВ) в мультибислоиных модельных липидных мембранах *L*- α -дипальмитоилфосфатидилхолина. Сдвиг температуры основного фазового перехода модельной мембраны в присутствии ЛВ (ΔT_m), определяемый методом дифференциальной сканирующей калориметрии, был использован как основной показатель их мембранотропного действия (МД). Были подобраны пары ЛВ с различной липофильностью и характером индивидуального МД; дополнительно был использован холестерин как компонент биомембран с хорошо изученным МД. Выявление и идентификацию эффектов совместного действия ЛВ проводили путём сравнения значений ΔT_m , полученных при их индивидуальном и совместном введении в мембрану. Эффекты совместного действия оказались одинаковыми для гидрофобного азитромицина и гидрофильного сукцинилхолина в сочетаниях как с повидоном, так и с холестерином. При исследовании совместного действия основного и вспомогательного веществ препаратов установлено, что в парах азитромицин-лактоза и азитромицин-диметилсульфоксид имело место преимущество МД основного действующего вещества, тогда как в паре амиксин-гипромелоза наблюдалась аддитивность МД обоих ЛВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные вещества, модельные липидные мембраны, мембранотропное действие, совместное действие, дифференциальная сканирующая калориметрия.

СУМІСНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН У МОДЕЛЬНИХ ЛІПІДНИХ МЕМБРАНАХ: КАЛОРИМЕТРИЧНІ ЕФЕКТИ**О.В. Ващенко, Л.В. Будянська***Институт сцинтилляційних матеріалів НАНУ, пр. Науки, 60, Харків, 61001, Україна*

Досліджена сумісна дія лікарських речовин (ЛР) в мультибішарових модельних ліпідних мембранах *L*- α -дипальмітоїлфосфатидилхоліну. Зсув температури основного фазового переходу модельної мембрани у присутності ЛР (ΔT_m), визначений методом диференціальної скануючої калориметрії, був використаний як основний показник мембранотропної дії (МД) досліджуваних речовин. Були підібрані пари ЛР із різною ліпофільністю та характером мембранотропної дії; додатково був використаний холестерин як компонент біомембран з добре відомим МД. Встановлення та ідентифікацію ефектів сумісної дії ЛР було проведено шляхом порівняння значень ΔT_m , отриманих при їх індивідуальному та сумісному введенні в мембрану. Ефекти сумісної дії виявилися однаковими для гідрофобного азітроміцину та гідрофільного сукцинілхоліну у комбінаціях як із повідоном, так і з холестерином. При дослідженні сумісної дії основної та допоміжної речовин препаратів встановлено, що у парах азітроміцин-лактоза та азітроміцин-діметилсульфоксид спостерігалася перевага МД основної діючої речовини, тоді як у парі аміксин-гіпромелоза встановлено адитивність МД обох ЛР.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лікарські речовини, модельні ліпідні мембрани, мембранотропна дія, сумісна дія, диференціальна скануюча калориметрія.

JOINT ACTION OF PHARMACEUTICALS IN MODEL LIPID MEMBRANES: CALORIMETRIC EFFECTS**O.V. Vashchenko, L.V. Budianska***Institute for Scintillation Materials NAS of Ukraine, 60 Nauky Ave., 61001 Kharkov, Ukraine*

Joint action of a number of pharmaceuticals has been studied in multibilayer model membranes of *L*- α -dipalmitoylphosphatidylcholine. Shift of the main phase transition temperature of the membrane under the pharmaceuticals introduction (ΔT_m) was determined by means of differential scanning calorimetry

and used as a basic factor of their membranotropic action (MA). Pairs of pharmaceuticals were selected with various character of lipophylicity and MA; cholesterol was used as the membrane compound with the well-known MA. Revelation and identification of the effects of joint action was performed by comparison of ΔT_m values under separate and joint introduction of the pharmaceuticals. Effects of joint action appear similar for hydrophobic azithromycin and hydrophilic succinyleholine in their combinations both with povidone and with cholesterol. Examination of joint action of an active pharmaceutical ingredient (API) and an excipient allowed us to establish a certain advantage of the API's MA in the pairs azithromycin-lactose and azithromycin-dimetylsulfoxide, and additivity of the MA in the pair amixin-hypromelose.

KEY WORDS: pharmaceuticals, model lipid membranes, membranotropic action, joint action, differential scanning calorimetry.

Подавляющее большинство современных фармпрепаратов являются многокомпонентными системами, состоящими из действующего вещества и набора вспомогательных веществ [1]. В последнее время особый интерес вызывают межкомпонентные взаимодействия в фармпрепаратах на разных этапах их применения, существенно влияющие на их эффективность [1-3]. Одним из важнейших этапов действия фармпрепарата является его транспорт через клеточную мембрану, что обуславливает дальнейшее его распределение в биологических жидкостях, органах и тканях [1,4]. Наиболее распространённым механизмом транспорта лекарственных веществ считается пассивная диффузия через липидный бислой [4,5]. Взаимодействие лекарственных веществ (ЛВ) с липидным бислоем может приводить к его уплотнению либо разрыхлению [6-10], что во многих случаях коррелирует с повышением либо понижением проницаемости бислоя и является составляющей общего действия фармпрепарата.

В качестве физического параметра, адекватно отражающего термодинамическое состояние липидного бислоя, в ряде работ выступает температура основного фазового перехода мембраны (T_m) [9, 11]. При введении какого-либо вещества в липидную мембрану значение T_m может повышаться ($\Delta T_m > 0$) либо снижаться ($\Delta T_m < 0$). Соответственно, можно говорить о положительном либо отрицательном знаке мембранотропного действия (МД) данного вещества.

Универсальная терминология всех эффектов совместного действия (взаимодействия) ЛВ на сегодняшний день не выработана. Принято выделять несколько принципиально разных случаев: общий эффект равен алгебраической сумме отдельных эффектов (аддитивность), больше неё (синергизм) или же меньше (антагонизм) [1, 2]. При этом под синергизмом (от греч. *συνέργεια* — сотрудничество, содействие, взаимодействие) подразумевается одновременное действие в одном направлении двух или нескольких веществ, а антагонизмом (от греч. *ανταγωνισμός* — спор, борьба, конкуренция) обозначают противоположное влияние. Эффекты совместного действия ЛВ были установлены в модельных липидных мембранах [12-14], хотя чаще, естественно, описываются в связи с их фармацевтическим действием [15, 16]. Описанные в литературе эффекты совместного действия ЛВ сведены в табл. 1, являющейся несколько расширенным вариантом по сравнению с [1, 2] на том основании, что МД, в отличие от терапевтического действия, разнонаправленно и характеризуется как положительными, так и отрицательными значениями.

В данной работе рассмотрен вопрос совместного действия нескольких попарно подобранных компонентов фармпрепаратов в условиях модельной липидной мембраны, являющейся широко используемой средой для моделирования лекарственных взаимодействий [7-11]. Для этого были подобраны и исследованы комбинации пар веществ с различным знаком МД, а также пары «действующее вещество – вспомогательное вещество».

Таблица 1

Эффекты совместного действия лекарственных средств (\mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B — эффекты веществ А и Б в отдельности; \mathcal{E}_{AB} — их совместный эффект).

Название	Эффект	Условия
Синергизм	$\mathcal{E}_{AB} > \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B$	$\mathcal{E}_A \neq 0$ и $\mathcal{E}_B \neq 0$
Сенситизация	— " —	$\mathcal{E}_A = 0$ или $\mathcal{E}_B = 0$
Аддитивность (суммация)	$\mathcal{E}_{AB} = \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B$	\mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B любые
Антагонизм	$\mathcal{E}_{AB} < \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B$	$\mathcal{E}_A \neq 0$ и $\mathcal{E}_B \neq 0$
Десенситизация	— " —	$\mathcal{E}_A = 0$ или $\mathcal{E}_B = 0$

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы следующие химически чистые вещества: *L*- α -дипальмитоилфосфатидилхолин, ДПФХ («Avanti Polar Lipids», США), азитромицин дигидрат («Biochemie, S.A.», Испания), амиксин («Интерхим», Одесса), гипромелоза («Tian Ruitai cellulose», Китай), диметилсульфоксид обезвоженный («Gaylord Chemical», США), лактозы моногидрат («Molkerei MEGGLE Wasserburg», Германия), сукцинилохолин дигидрат («Enamine», Киев), холестерин («Sigma-Aldrich», Германия), повидон К-29/32 («International Speciality Products», Швейцария), вода бидистиллированная.

Для приготовления мультибислойных мембран ДПФХ, содержащих 65 % воды к ДПФХ в кристаллической форме добавляли требуемое количество воды либо такое же количество раствора исследуемых водорастворимых вещества. Нерастворимые в воде вещества предварительно растворяли в очищенном этиловом спирте вместе с ДПФХ, удаляли растворитель с помощью концентратора «Concentrator Plus» («Eppendorf») и далее готовили так, как описано выше. Концентрации индивидуальных веществ, вводимых в мембрану ДПФХ, представлены в табл. 2.

Исследования проводили методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с помощью калориметра «Mettler DSC 1». Для каждой из исследованных систем проводили 2 цикла охлаждение – нагревание со скоростью сканирования 2 К/мин. Были определены температуры основного фазового перехода (T_m) и предперехода (T_p), а также сдвиг этих параметров в присутствии ЛВ:

$$\Delta T_{m/p} = T_{m/p} - T_{m/p}^0, \quad (1)$$

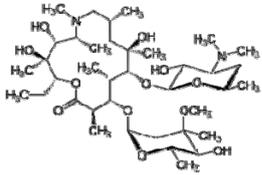
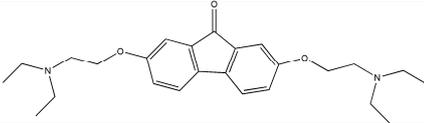
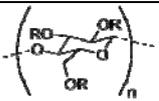
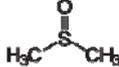
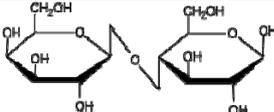
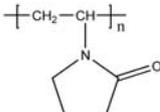
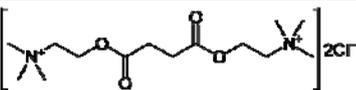
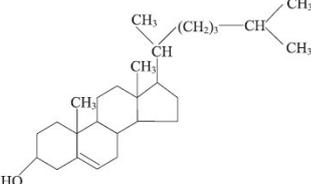
где $T_{m/p}$ — значения T_m и T_p для мембран с ЛВ; $T_{m/p}^0$ — соответствующие значения для чистой мембраны ДПФХ. Экспериментальная погрешность определения температур фазовых переходов составляла 0,1 °С.

Для более детального изучения эффектов совместного мембранотропного действия был применён метод квазибинарных диаграмм, предложенный в [17]. При исследовании методом квазибинарных диаграмм в каждой из исследованных систем сохранялось одинаковым общее содержание двух компонентов: 2,5 масс. % для системы «амиксин – гипромелоза» и 5,0 % для систем «амиксин – ДМСО» и «азитромицин – лактоза». Мольная доля каждого компонента варьировалась от 0,0 до 1,0. Такая постановка эксперимента, согласно [18], позволяла выявить эффекты совместного действия нитратов по отклонениям термодинамических параметров от аддитивности.

Некоторые из использованных ЛВ являются действующими веществами фармпрепаратов (ДВ), другие – вспомогательными (ВВ); холестерин был взят как компонент биомембран с хорошо изученным мембранотропным действием (табл. 2).

Таблица 2

Структура и некоторые характеристики используемых веществ.

Вещество	Структурная формула	Характеристика	Концентрация в ДПФХ, масс. %	Знак ΔT_m
Азитромицин		ДВ	5,0	–
Амиксин		ДВ	2,5	–
Гипромеллоза	 R = H или CH ₃ или CH ₂ CH(OH)CH ₃	ВВ	2,5	+
Диметилсульфоксид		ВВ	5,0	+
Лактозы моногидрат		ВВ	5,0	+
Повидон		ВВ	10,0	+
Сукцинилхолин		ДВ	5,0	+
Холестерин		компонент биомембран	10,0	–

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы нами был определён характер МД каждого из исследуемых ЛВ (см. табл. 2) по параметру ΔT_m , определённого по формуле (1). Были подобраны пары веществ с различным характером МД: оба ЛВ с $\Delta T_m > 0$ (сукцинилхолин и повидон), оба ЛВ с $\Delta T_m < 0$ (азитромицин и холестерин), а также ЛВ с противоположными знаками ΔT_m (сукцинилхолин и холестерин; азитромицин и повидон). Известно, что гидрофобные холестерин и азитромицин локализуются большей частью в объёме липидного бислоя [19, 20], тогда как дикатион сукцинилхолин и гидрофильный полимер повидон, по всей видимости, остаются на его поверхности. Таким образом, в подобранных парах были реализованы различные варианты взаимного расположения ЛВ в бислое. Значения ΔT_m мембраны, полученные в присутствии указанных веществ и их сочетаний, представлены на рис. 1. Эффекты совместного действия, определённые согласно табл. 1, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Эффекты совместного действия пар ЛВ (А — азитромицин, С — сукцинилхолин, П — повидон, Х — холестерин).

Пара	Характер мембранотропного действия	Взаимная локализация ЛВ в бислое	Эффект
А + П	- / +	разная	Антагонизм
А + Х	- / -	одинаковая (объём)	Аддитивность
С + П	+ / +	одинаковая (поверхность)	Антагонизм
С + Х	+ / -	разная	Аддитивность

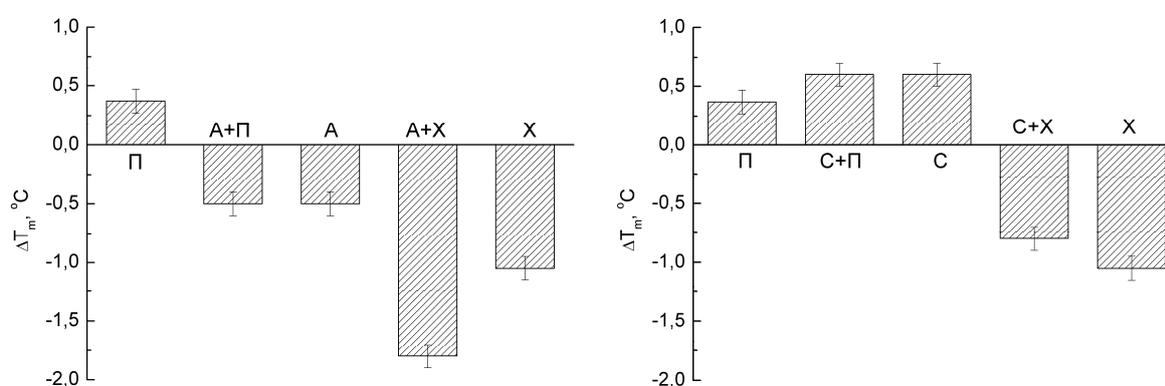


Рис. 1. Сдвиги температуры основного фазового перехода (ΔT_m) в присутствии азитромицина (А), сукцинилхолина (С), повидона (П), холестерина (Х) и их сочетаний.

Как можно видеть, эффекты совместного действия одинаковы для гидрофобного азитромицина и гидрофильного сукцинилхолина: в обоих парах с повидоном наблюдался антагонизм, а с холестерином — аддитивность МД. Таким образом, в выбранных сочетаниях ЛВ их совместное действие не зависело от взаимной локализации в бислое, а также от характера их мембранотропной активности.

Более тонко эффекты МД могут быть изучены с использованием метода квазибинарных диаграмм. Нами были подобраны вещества с ярко выраженным противоположным характером МД: амиксин и диметилсульфоксид (ДМСО). Диаграммы пары «амиксин – ДМСО» для сдвига основного фазового перехода (ΔT_m) и предперехода (ΔT_p) представлены на рис. 2. Как можно видеть, диаграммы обоих переходов в режимах нагревания и охлаждения нелинейны, т.е. совместное действие амиксина и ДМСО неаддитивно. Отклонение от линейности происходит в сторону мембранотропного эффекта амиксина во всём концентрационном диапазоне. Между тем, концентрационная зависимость ΔT_m для чистого амиксина в указанном диапазоне линейна (см. рис. 3, а), т. е. его МД аддитивно по концентрации.

Учитывая, что амиксин является действующим веществом препаратов, а ДМСО часто используется как вспомогательное вещество, способствующие усилению всасывания препарата, возникает закономерный вопрос об эффектах совместного действия основного и вспомогательного веществ, входящих в состав одного и того же препарата. В качестве таких систем нами были выбраны пары «амиксин – гипромеллоза» и «азитромицин – лактоза». Результаты, полученные в этих системах, представлены на рис. 4.

Полученные эффекты совместного действия оказались различными. Для пары

«амиксин – гипромелоза» (рис. 4, а) не наблюдалось существенного отклонения от линейности для ΔT_m , тогда как для пары «азитромицин – лактоза» (рис. 4, б) зарегистрировано отклонение ΔT_m в сторону МД азитромицина. В то же время зависимость $\Delta T_m(c)$ в этом диапазоне концентраций линейна (см. рис. 3, б), т. е. МД азитромицина является массово-аддитивным.

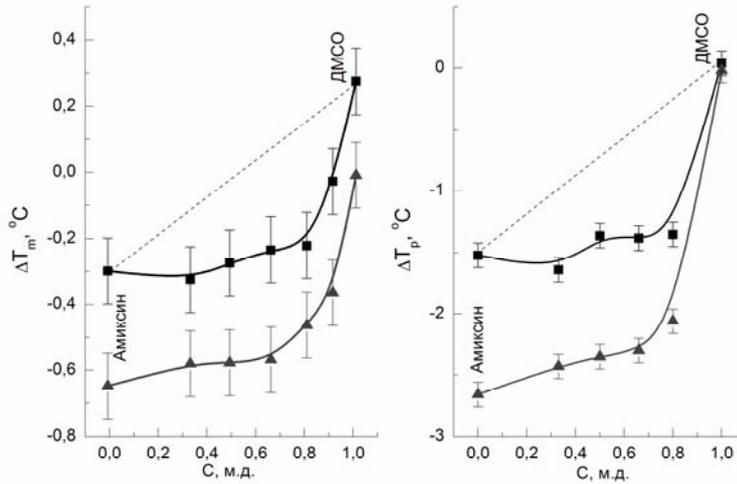


Рис. 2. Зависимости ΔT_m и ΔT_p от мольной доли ДМСО в паре «амиксин – ДМСО» при нагревании (■) и охлаждении (▲).

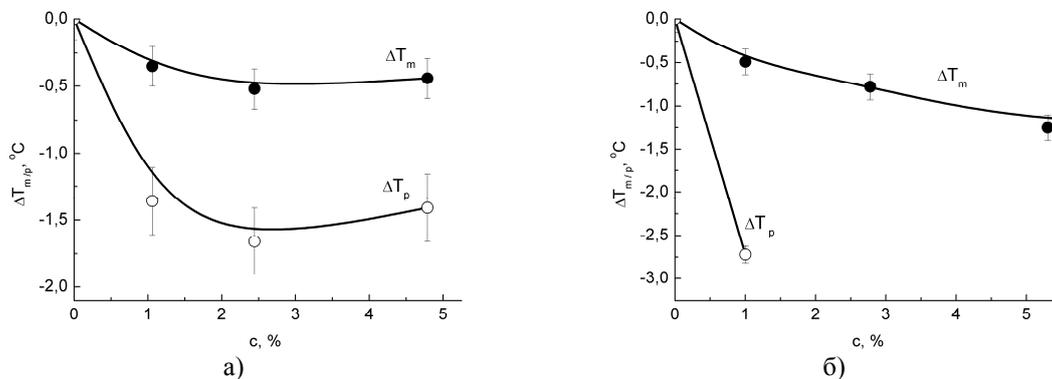


Рис. 3. Зависимости ΔT_m (●) и ΔT_p (○) от концентрации амиксина (а) и азитромицина (б) в мембране ДПФХ.

Удобно ввести параметр совместного действия J_{AB} , который одновременно отражает и тип, и величину эффекта совместного действия, позволяя сравнивать между собой однотипные эффекты:

$$J_{AB} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \Delta T_m^{add} - \Delta T_m^i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (1 - c_i) \Delta T_m^A + c_i \Delta T_m^B - \Delta T_m^i, \quad (2)$$

где ΔT_m^A — МД вещества А; ΔT_m^B — МД вещества Б; ΔT_m^{add} — аддитивное МД веществ А и Б; ΔT_m^i — МД системы i , содержащей вещества А и Б; n — количество таких систем c_i — мольная доля компонента Б относительно суммарного количества А и Б.

Параметр J_{AB} означает среднее отклонение от аддитивного значения параметра ΔT_m в ту или иную сторону и имеет размерность температуры. Знак параметра J_{AB} в сопоставлении со знаками МД веществ А и Б отражает тип эффекта совместного действия А и Б (см. табл. 4). Случаи 1 и 6 представляют собой классические случаи синергизма, случаи 2 и 5 описывают антагонизм. Случаи 3 и 4 не являются, в строгом

смысле, ни антагонизмом, ни синергизмом и отражают преимущество МД одного из компонентов при их совместном введении. Рассчитанные по формуле (2) значения J_{AB} составили $-0,2^{\circ}\text{C}$ для пары «амиксин – ДМСО» и $-0,3^{\circ}\text{C}$ для пары «азитромицин – лактоза», что достоверно превышает погрешность измерения. На основании табл. 4 и 2 можно установить, что в первой паре преимущество имеет МД амиксина, во второй — МД азитромицина.

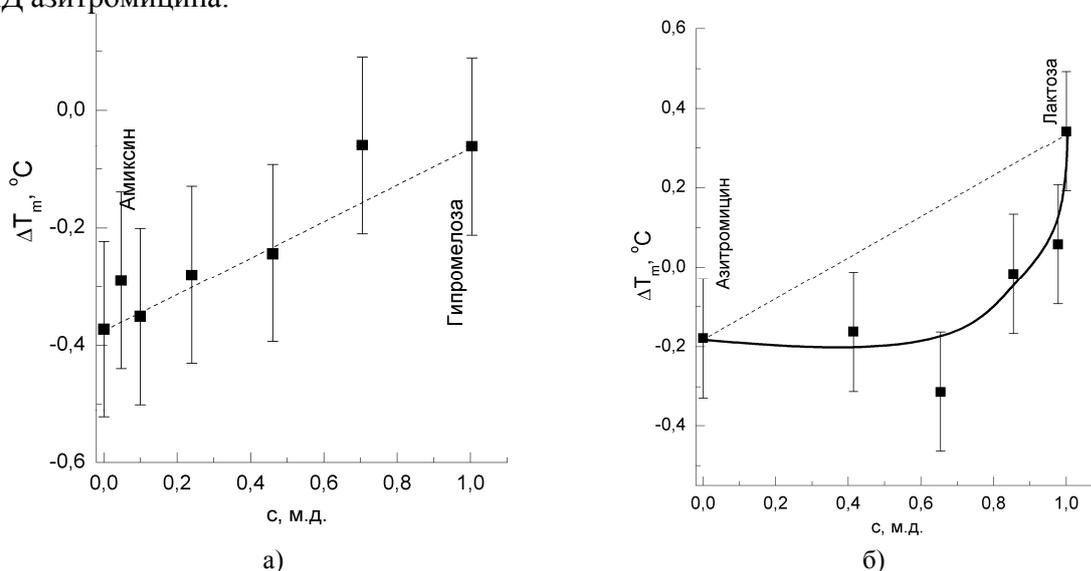


Рис. 4. Зависимости ΔT_m от мольной доли гипромеллозы в паре «амиксин – гипромеллоза» (а); от мольной доли лактозы в паре «азитромицин – лактоза» (б).

Таблица 4

Определение эффектов совместного действия по знакам ΔT_m^A ; J_{AB} ; ΔT_m^B .

№	Знаки ΔT_m^A ; J_{AB} ; ΔT_m^B	Эффект
1.	+++	синергизм
2.	+ - +	антагонизм
3.	--+, ++-	преимущество А
4.	- + +, + - -	преимущество Б
5.	- + -	антагонизм
6.	---	синергизм

Таким образом, в двух из трёх рассмотренных пар ЛВ установлено преимущество мембранотропного действия ДВ по сравнению с ВВ, а в третьей паре наблюдалась аддитивность МД. Наблюдаемый эффект можно рассматривать как не прямое (опосредованное мембраной) взаимодействие между различными ЛВ, в т. ч. и между компонентами одного и того же фармпрепарата.

ВЫВОДЫ

Показано, что при совместном введении в модельную липидную мембрану ДПФХ гидрофильных сукцинилхолина и повидона, а также гидрофобного холестерина и азитромицина в парах с повидоном наблюдался антагонизм, а с холестерином — аддитивность мембранотропного действия. Наблюдаемые эффекты совместного действия напрямую не зависели от характера мембранотропного действия индивидуальных веществ, от степени их липофильности, а также от взаимной локализации в бислое.

Установлены эффекты совместного мембранотропного действия компонентов фармпрепаратов в парах «действующее вещество – вспомогательное вещество». Так, в

парах «азитромицин – лактоза» и «азитромицин – ДМСО» имело место преимущество мембранотропного действия основного действующего вещества; в паре «амиксин – гипромелоза» наблюдалась аддитивность мембранотропного действия обоих веществ.

Благодарности. Авторы благодарят за сотрудничество компании «Интерхим» (Одесса), «Ename» (Киев) и «Biochemie» (Испания).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Викторов А.П. Взаимодействие лекарств и пищи / А.П. Викторов, В.Г. Передрий, А.В. Щербак. – К.: Здоровья, 1991. – 240 с. / Viktorov A.P. Vzaimodejstvie lekarstv i pishchi / A.P. Viktorov, V.G. Peredrij, A.V. Shcherbak. – K.: Zdrorov'ja, 1991. – 240 s.
2. Балткайс Я.Я. Взаимодействие лекарственных веществ / Я.Я. Балткайс, В.А. Фатеев. – М.: Медицина, 1991. – 304 с. / Baltkajs Ya.Ya. Vzaimodejstvie lekarstvenny veshchestv / Ya.Ya. Baltkajs, V.A. Fateev. – M.: Meditsina, 1991. – 304 s.
3. К вопросу взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ / И.М. Перцев, Г.С. Башура, М.Т. Алюшин [и др.] // Фармация. – 1973. – № 5. – С. 67. / K voprosu vzaimodeystviya lekarstvennykh i vspomogatel'nykh veshchestv / I.M. Pertsev, G.S. Bashura, M.T. Alyushin [et al.] // Farmatsiya. – 1973. – № 5. – S. 67.
4. Кукес В.Г. Взаимодействие лекарственных средств / В.Г. Кукес // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 2. – С. 82-85. / Kukes V.G. Vzaimodeystviye lekarstvennykh sredstv / V.G. Kukes // Farmakol. i toksikol. – 1991. – № 2. – S. 82-85.
5. Orme M. Drug absorption in the gut / M. Orme // Br. J. Anaesth. – 1984. – V. 56. – P. 59-67.
6. Interactions of isoniazid with membrane models: Implications for drug mechanism of action / M. Pinheiro, A.S. Silva, S. Pisco, S. Reis // Chemistry and Physics of Lipids. – 2014. – V. 183. – P. 184-190.
7. Comparative study of the antimicrobial activity of bis(Na-caproyl-L-arginine)-1,3-propanediamine dihydrochloride and chlorhexidine dihydrochloride against Staphylococcus aureus and Escherichia coli / J.A. Castillo, P. Clapés, M. R. Infante [et al.] // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2006. – V. 57. – P. 691-698.
8. Membrane-drug interactions studied using model membrane systems / J. Knobloch, D.K. Suhendro, J.L. Zieleniecki [et al.] // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2015. – V. 22, N 6. – P. 714-718.
9. The role of the anticancer drug vinorelbine in lipid bilayers using differential scanning calorimetry and molecular modeling / C. Koukoulitsa, I. Kyrikou, C. Demetzos, T. Mavromoustakos // Chemistry and Physics of Lipids. – 2006. – V. 144. – P. 85-95.
10. Correlations between thermostability of multibilayer lipid structure and molecular parameters of guest molecules / A.O. Sadchenko, O.V. Vashchenko, N.A. Kasian [et al.] // Funct. Mater. – 2016. – V. 23, N. 2. – P. 230-235.
11. Seydel J.K. Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling / J.K. Seydel, M. Wiese. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – 2002. – 350 p.
12. Probing the combined effect of flunitrazepam and lidocaine on the stability and organization of bilayer lipid membranes. A differential scanning calorimetry and dynamic light scattering study / B. Caruso, J.M. Sánchez, D.A. Garsía [et al.] // Cell Biochem. Biophys. – 2013. – V. 66. – P. 461-475.
13. Lyotropic mesophase of hydrated phospholipids as model medium for studies of antimicrobial agents activity / O. Vashchenko, V. Pashynska, M. Kosevich [et al.] // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2011. – V. 507. – P. 155-163.
14. Термодинамические параметры фазовых переходов модельных липидных мембран как маркер мембранотропного действия антибиотиков в препаратах-аналогах / А.О. Красникова, О.В. Ващенко, Н.А. Касян [и др.] // Біофізичний вісник. – 2014. – Вип. – 32 (2). – С. 27-38. / Termodinamicheskiye parametry fazovykh perekhodov model'nykh lipidnykh membran kak marker membranotropnogo deystviya antibiotikov v preparatakh-analogakh / A.O. Krasnikova, O.V. Vashchenko, N.A. Kasyan [i dr.] // Biophys. Bull. – 2014. – Vip. – 32 (2). – S. 27-38.
15. Binderup M.L. Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures / M.L. Binderup, M. Dalgaard, L.O. Dragsted [et al.] – Schultz. – 2003. – 158 p.
16. Toxicity and Drug Testing / Ed. W. Acree ; [concluded : A. Jouyban, A. Pesce, A. Eder [et al.]] — InTech, – 2012. – 528 p.
17. Probing of the combined effect of bisquaternary ammonium antimicrobial agents and acetylsalicylic acid on model phospholipid membranes: differential scanning calorimetry and mass spectrometry studies / N. A. Kasian, V. A. Pashynska, O. V. Vashchenko [et al.] // Mol. Biosyst. – 2014. – V. 10. – P. 3155-3162.
18. Фиалков Ю.Я. Физическая химия неводных растворов / Ю.Я. Фиалков, А.Н. Житомирский, Ю.А. Тарасенко. – Л.: Химия. – 1973. – 376 с. / Fialkov Yu.Ya. Fizicheskaya khimiya nevodnykh rastvorov / Yu.Ya. Fialkov, A.N. Zhitomirskiy, Yu.A. Tarasenko. – L.: Khimiya. – 1973. – 376 s.
19. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes / H. Ohvo-Rekilä, B. Ramstedt, P. Leppimäki, J.P. Slotte // Progress in Lipid Research. – 2002. – V. 41. – P. 66-97.
20. Effect of the antibiotic azithromycin on thermotropic behavior of DOPC or DPPC bilayers / N. Fa, S. Ronkart, A. Schanck [et al.] // Chem Phys Lipids. – 2006. – V. 144, N. 1. – P. 108-116.