

Bu yayının için tartişmalarına, istatistiklere ve yazar profillerine bakın: <https://www.researchgate.net/publication/335789787>

## Sapropel ölüKremlerin Antiinflamatuvar Aktivitesinin İ ncelenmesi

Makale · Ağ ustos 2019  
DOI: 10.21276/sjmps.2019.5.8.8

ALINTILAR

3

OKUMALAR

130

2 yazar dahil:



**Oksana Strus**

Danylo Halytsky Lviv Ulusal Tıp Üniversitesi

25 YAYIN 69 ALINTI

PROFİLİ GÖR

## Sapropel Özlükremlerin Antiinflatuar Aktivitesinin İncelenmesi

Oksana Strus<sup>1\*</sup>, Nataliia Polovko<sup>2</sup>, Oksana Şatalova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İlaç Teknolojisi ve Biyofarmasötik Bölümü Danylo Halytsky Lviv Ulusal Tıp Üniversitesi; 69, Pekarska caddesi, Lviv, Ukrayna, 79010

<sup>2</sup> İlaç Teknolojisi Bölümü Ulusal Eczacılık Üniversitesi; 4, Valentynivska caddesi, Kharkiv, Ukrayna, 61121

<sup>3</sup> İnsan Fizyolojisi ve Anatomisi Bölümü Ulusal Eczacılık Üniversitesi, 12, Kulykivska caddesi, Kharkiv, Ukrayna, 61000

DOI:10.21276/sjmeps.2019.5.8.8

| Geliş Tarihi: 20.08.2019 | Kabul Tarihi: 27.08.2019 | Yayın tarihi: 30.08.2019

\* Sorumlu yazar: Oksana Strus

### Soyut

Eşsiz bir doğal organik ürün olan Sapropel, çok bileşenli bileşimi sayesinde geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Ukrayna'daki sapropel kaynakları yaklaşık 74,5 milyon tondur. Etkili ilaç ürünleri hazırlamak için umut verici bir hammadde olarak Ukrayna'daki önemli doğal sapropel kaynakları dikkate alındığında, sapropel, krem bileşiminin geliştirilmesi için aktif bir bileşen olarak kullanıldı. Hayvanlarda akut fotodinamik deri enflamasyonu (UV eritem) modelinde sapropel özlükremlerin anti inflammatuar aktivitesi araştırıldı. Sapropel özlükremlerin anti inflammatuar özellikler gösterdiği, akut fotodinamik inflamasyonun yoğunluğunu azalttığı ve tedavi süresini kısalttığı tespit edilmiştir.

İncelenen tıbbi ürünlerin anti-inflamatuar aktivitesi, büyük ölçüde aktif maddenin konsantrasyonuna bağlıdır.

**Anahtar kelimeler:** Sapropel ekstraktları, antiinflatuar aktivite, UV eritem, karşılaştırma ürünü

Telif hakkı © 2019: Bu, Creative Commons Atıf lisansı koşulları altında dağıtılan ve ticari olmayan kullanım için (Ticari Olmayan veya CC-BY-NC) herhangi bir ortamda sınırsız kullanıma, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren açık erişimli bir makaledir. orijinal yazar ve kaynak kredilendirilir.

### GİRİŞ

Sapropel, mineral tuzların sulu çözeltileri, düşük moleküler organik bileşikler, vitaminler, enzimler, bitki ve hayvan kaynaklı kalıntılar ve sapropel'e jel benzeri bir kıvam veren karmaşık organik maddelerden oluşan tatlı su göllerinin dip tortusudur [1, 2].

Hümk maddeler, sapropeldeki suda çözünen biyolojik olarak aktif maddelerin ana grubudur. Belirgin bir biyolojik aktiviteye sahiptirler, kötü huylu tümörlerin gelişimini engellerler, antiviral, yara iyileşmesi ve antiinflatuar aktiviteye sahiptirler [3-5].

Sapropel, gliseritler, doymuş ve doymamış organik asitler, fosfolipidler (lesitinler, sefalinler) ve steroller ile temsil edilen bir lipid kompleksi içerir. Sapropelin lipid fraksiyonunda karotenoidler, ksantofiller, klorofiller bulunmuştur [6].

Prybych yatağının sapropelinden elde edilen sapropel ekstraktlarının, sıçanların termal iltihaplanma modeli üzerinde antiinflatuar ve onarıcı aktivite çalışmalarının elde edilen sonuçları, dokuların granülasyonunu ve epitelizasyonunu hızlandırma kabiliyetini ve anti mevcudiyetini göstermektedir.

Sapropel özlerinin enflamatuar (yanma önleyici) etkisi. Daha fazla ifade edilen antiinflatuar aktivite, yağ sapropel özütü[4].

Çalışmamızın amacı, sapropel özüçeren kremlerin fotokoruyucu aktivitesinin varlığını belirlemek ve krem bileşimindeki farmakolojik konsantrasyonlarını doğrulamaktır.

### MALZEMELER VE YÖNTEMLER

#### Malzemeler

%5 ve 10 oranında sulu sapropel özütü(SE) içeren kremler, %5 ve 10 oranında sulu SE ve %15 oranında yağ SE içeren kremler çalışmanın amacını oluşturmuştur. ve karşılaştırma ürünü- "Panthenol" merhem, "Hemofarm AD", Sırbistan. Test numuneleri 4 oC sıcaklıkta saklandı.

Sulu ve yağ SE'leri, Ukrayna'nın Volyn bölgesinde bulunan sapropel Prybych yatağından elde edildi [7]. Sapropel, 0,1 N alkali solüsyonları ile muamele edilmiş ve homojen bir karışım elde etmek için 50 - 60°C'de 60 dakika 3000 rot/dk hızında Kavitasyon uygulanmıştır. Nihai ekstrakt, 1:10 bazal hacme kadar buharlaştırıldı. Stresli ve limon asidi ile pH 7.0'a ayarlanmıştır [8, 9].

SE yağ ını elde etmek için iki fazlı ekstraksiyon kullanıldı. Kurutulmuş sapropel (yerli sapropelin 1:2 oranında %95 etil alkol ile işlenmesiyle) 1:5 oranında %90 etil alkol ile 50°C sıcaklıkta refluks erleninde 1 saat ekstrakte edilir. Elde edilen ekstrakt, vakuumda buharlaştırılarak elde edilen sıvı yağ ı ile 50-60 °C sıcaklıkta 2-3 saat karıştırılarak ekstrakte edildi.

SE'li krem prototiplerinin incelenen organoleptik, fiziksel ve kimyasal özelliklerine uygun olarak, mısır yağ ı içeren emülsiyon edici baz, emülgatör no. 1, setilstearyl alkol (CSA) ve arıtılmış su [10]. Yapılan deneysel araştırmalar sonucunda SE'nin emülsiyon bazının fizikokimyasal ve reolojik özellikleri üzerindeki etkisi belirlenmiştir. Emülsiyon bazında SE konsantrasyonunun artırılması, kremin pH değ erinde artışa ve viskozitesinde azalmaya neden olur. SE'nin bir emülsiyon bazına %20'ye kadar bir konsantrasyonda dahil edilmesi, bazın yapısal ve mekanik özelliklerini korur ve bu nedenle, bileşimin daha fazla düzeltilmesini gerektirmez [11]. Sapropel ekstresi ile krema üretiminin teknolojik parametreleri kanıtlandı ve üretimi için teknolojik şema geliştirildi [9].

"Hemofarm AD" (Sırbistan) tarafından üretilen komparatör ürün- "Pantenol" merhem, 50 mg / g konsantrasyonda aktif bileşen- deksipantenol içerir ve üreticinin açıklamasına göre, cilt ve mukoza zarlarının hızlı iyileşmesi için kullanılır. çeşitli kaynaklı yaralanmalar: çizikler, termal ve güneş yanıkları, ameliyat sonrası aseptik yaralar, bülöz ve kabarcıklı dermatit, deri greftleri.

#### Yöntemler

##### Örnekleme

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, "Hayvan Deneylerinin Genel Etik İlkeleri" (Ukrayna, 2001), 21 Şubat 2006 tarihli "Hayvanların Zalim Muameleden Korunmasına Dair" Ukrayna Yasası ve protokol ile onaylanmıştır. Biyoetik Muayene Komisyonu'nun (8.11.2017 tarih ve 65 sayılı), Ukrayna Eğ itim ve Bilim, Gençlik ve Spor Bakanlığı'nın 1 Mart 2012 tarih ve 249 sayılı "Hayvan araştırmalarının, hayvan deneylerinin bilimsel kurumlar " ve Avrupa Parlamentosu Direktifi [12-14] hükümlerine uygun olarak.

Prelinik çalışmalarda, NPhU, Kharkiv'in merkezi araştırma laboratuvarının vivaryumunda yetiştirilen deney hayvanları kullanılmıştır. Ukrayna Sağlık Bakanlığı (MHU), sertifika

12.08.2015 tarih ve 58/15 sayılı, 07.12.2019 tarihine kadar geçerlidir), mevcut sıhhi ve hijyenik standartlara uygun olarak donatılmıştır. Hayvan araştırmaları, Kharkiv'deki NPhU'daki morfofonksiyonel araştırmaların problem laboratuvarı temelinde yürütülmüştür (Ukrayna Ulusal Akreditasyon Kurumu Akreditasyon Sertifikası No. 2H1422 tarih ve 07.09.2017, 06.09.2022 tarihine kadar geçerlidir).

Sıç anlarda deri iltihabının ultraviyole (UV) eritem yöntemi Sapropel özütü içeren krem örneklerinin anti-enflamatuar aktivitesinin araştırılması, farelerde ultraviyole (UV) eritem modeli üzerinde gerçekleştirilmiştir [18].

Sıç anlarda akut fotodinamik cilt yaralanmasına, DRT 125-1 tipi bir cıva-kuvvars lambası (ultraviyole radyasyon aralığı 230-400 nm'dir) ile ışınlayıcı Promin "ZEMI" neden oldu.

Deney hayvanları standart sıhhi koşullarda tutuldu: deney sırasında hayvanlar, 19-24 ° C sıcaklıkta, % 50'den fazla olmayan nemde, "gündüz-gece" doğ al ışık rejiminde, plastik kafeslerde vivaryumda tutuldu. , ve dengeli bir diyetle (Laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı için sağ lık rehberi [15-17]). Deney öncesi hayvanlar 7 gün içinde test için odaya alıştırdı.

Çalışmalar, standart vivaryum koşullarında, standart bir diyetle tutulan, 180-220 g ağırlığında, 3-4 aylık (dişi) klinik olarak sağ lıklı beyaz, üremeyen sıç anlar üzerinde yapılmıştır [15,17,18].

Deney hayvanları, her birinde 6 hayvan olacak şekilde beş gruba ayrıldı (n = 6):

I – kontrol patolojisi (CP) - ultraviyole eritemli tedavi edilmemiş hayvanlar;

II – karşılaştırma grubu - karşılaştırma ürünü "Panthenol" merhem ("Hemofarm AD", Sırbistan) ile tedavi edilen ultraviyole eritemli (UV eritemli) hayvanlar.

III – tıbbi ürünle tedavi edilen UV eritemli hayvanlar - %10 sulu SE ve %15 yağ SE içeren krem;

IV - ile tedavi edilen UV eritemli hayvanlar tıbbi ürün - %5 sulu SE içeren krem;

V – tıbbi ürünle tedavi edilen UV eritemli hayvanlar - sırasıyla %5 ve %15 sulu ve yağ SE'li krem.

Deneyden bir gün önce sol taraftaki hayvan yünü alındı. Işınlamadan önce, hayvanlara barbamil (0.8 ml

100 g hayvan külesi başına %1 sulu barbamil solüsyonu), epilasyon yapılan cilt alanı geniş bir örtü ile kaplandı. Işınlayıcı hayvandan 10 cm uzaklıkta bulunan 1<sup>2</sup> cm açıklıklı siva; maruz kalma süresi 60 saniyeydi.

Preparasyonlar cilt yüzeyine uygulandı. Işınlamadan hemen sonra ve ardından deneyin 1. gününden 7. gününe kadar günlük olarak 25 mg / m<sup>2</sup>'lik bir koşullu terapötik doz [18].

Çalışılan preparatların anti-inflamatuar aktivitesi, deri kıvrımı ile 7 gün boyunca değ erlendirildi.

IIEG - deney gruplarının (EG) hayvan derisi üzerindeki inflammatuar reaksiyonun yoğ unluğ unu işaret ederken, IICP - kontrol patoloji grubunun (CP) hayvan derisi üzerindeki inflammatuar reaksiyonun yoğ unluğ unu işaret eder.

Tüm deney hayvanları, farklı bir süre boyunca tedavi edildi.

İ statistiksel analiz

Elde edilen sonuç ların istatistiksel analizi, Student t-kriteri kullanılarak ve kişisel bilgisayar ve Microsoft Excel yazılımı kullanılarak, ortalama aritmetik ortalamanın (M), ortalama aritmetik hatalarının indekslerinin tanımı ile varyasyon istatistikleri yöntemiyle gerçekleştirildi. anlamına gelir (m); karşılaştırma grupları arasındaki olası fark. Ortalama aritmetik ortalamalar arasındaki fark şu noktada istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi: \* p <0.05 [20].

mm cinsinden bir kumpas ile ölç ülen kalınlık ve derinin durumu.

Deney hayvanlarının derisindeki iltihaplanma derecesi şu noktalarda değ erlendirildi: 0 - eritem yokluğ u; 1 - zayıf eritem (pembe ton), 2 - orta derecede eritem (pembemsi-kırmızı ton), ince cilt soyulması; 3 - belirgin eritem (kırmızı ton), büyük ölç ekli cilt soyulması ve noktasal kanama; 4 - dramatik olarak ifade edilen eritem (parlak kırmızı ton), lokal nekroz ve kanamalar [19].

İ laç ların anti-inflamatuar aktivitesi (AIA, %) aşağı ıdaki formüle belirlenir:

—,

#### SONUÇ LAR VE TARTIŞ MA Veri literatürüne

göre, sapropeller geniş bir yelpazede farmakolojik aktiviteleri ile ilişkilendirilen vitaminler, makro ve mikro elementler, amino asitler, hü mik maddeler, östrojen benzeri bileşikler, karbonhidratlar, yağ lar, enzimler, antibiyotikler iç erir [2].

Derideki enflamatuar süreç yoğ unluğ u, araştırma preparatlarının anti-enflamatuar aktivitesi ve sıç anların deri kıvrım kalınlığı na ilişkin araştırma sonuç ları Tablo 1-3'te sunulmaktadır.

Elde edilen verilere göre, fotodinamik deri iltihabının makroskobik bulguları yavaş yavaş geliş ti ve kontrol patoloji grubunda (SP) ışınlama sonrası 2-3. günlerde maksimum yoğ unluğ a ulaşt ı (Tablo 1). Derinin iltihaplanması, dokuların şiş mesi, hiperemi, kanamalar ve ü serli hemorajik kabukların geliş imi ile karakterize edildi. CP grubunda inflammatuar reaksiyon yoğ unluğ u ve deri kıvrım kalınlığı ı göstergelerine göre cildin tam restorasyonu ışınlamadan sonraki 14. günde göz lendi.

Tablo-1: Akut fotodinamik model üzerinde sıç an derisindeki inflammatuar reaksiyonun şiddeti inflamasyon, puan ( M±m, n=6)

Grup	Gözlem süresi, günler				
	1	2	3	6	7
I	1,00±0,00	1,33±0,21*	3,67±0,21#	2,50±0,22*	2,33±0,21*
II	0,50±0,22*		2,50±0,22*	1,83±0,17*	1,33±0,21*
III	0,83±0,17		2,17±0,31*	1,50±0,22*	1,17±0,17*
IV	0,83±0,17		3,67±0,21#	3,33±0,21#	2,67±0,21#
V	0,83±0,17		2,33±0,33*	1,67±0,21*	1,33±0,21*

Notlar: \* - fark, grup I (CP) değ erlerine göre istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0,05; # - fark istatistiksel olarak grup II (karşılaştırma grubu) değ erlerine göre anlamlı, p<0,05.

Deneyin 2-7. gününde sapropel ekstraktı ile jel tedavisinin arka planında, yoğ unlukta önemli bir azalma oldu.

azalma ile karakterize edilen deney hayvanlarının fotodinamik deri iltihabı

ödem ve hiperemi ve deri kıvrımında azalma

CP grubuna göre kalınlık (Tablo 2).

Tablo-2: Sıçanlarda akut fotodinamik deri iltihabı modelinde deri kıvrımının kalınlığı  $\mu$ , mm ( $M \pm m$ , n=6)

Grup	Gözlem süresi, gün 3					14			
	Başlangıç	1	7	Ben	2,27±0,06		2,57±0,09	2,23±0,06*	II 2,15±0,05
2,32±0,06*	III 2,20±0,05	IV 2,23±0,05	2,50±0,05	2,50±0,05	2,29±0,04	2,18±0,06	Notlar: - fark	Grup 05. #	2,20±0,06
istatistiksel	2,07±0,06			2,47±0,06*		2,43±0,09*			2,12±0,06
	2,05±0,06			2,48±0,07*		2,50±0,09*			2,13±0,07
	2,03±0,03			2,65±0,06#		2,68±0,04#			2,17±0,08
	2,05±0,03	2,00±0,05		2,52±0,03*		2,50±0,04*			2,10±0,04

grup II (karşılaştırma grubu) değ erlerine göre anlamlı,  $p < 0,05$ .

Böylece grup III ve V'de ultraviyole ışınlama sonrası 2. günde cilt yaralanmasının şiddetinde CP'ye göre sırasıyla %33,33 ve %28,57'ye azalma gözlemlendi.

Grup III ve V'deki kremlerin anti-inflamatuar aktivitesinin karşılaştırma ilacı düzeyinde olduğu u, grup IV'te ise referans ilaca göre anlamlı derecede düşük olduğu u not edilmelidir (Tablo 3).

Tablo-3: Sıçanlarda derinin akut fotodinamik inflamasyonu modelinde incelenen preparatların anti-inflamatuar aktivitesi, % (n=6)

Grup	Gözlem süresi, gün 3 28,57*					
	1	2	38,10*	4	6	7
III	1	2		4	6	52,94*
III	50,00* 16,67	23,81* 33,33*		45,00* 55,00*	50,00* 55,56*	58,82*
IV	-	-	-	-	-	-
Notlar: *	16,67 28,57*	33,33* 52,94*		50,00*	50,00*	

Notlar: \* - fark, grup I (CP) değ erlerine göre istatistiksel olarak anlamlıdır,  $p < 0,05$ ;

Grup III ve V'de gözlemlendiğimiz inflamatuvar reaksiyon şiddetindeki azalmaya deri kıvrım kalınlığı nda SP grubuna göre sırasıyla %9,8 ve %8,4 oranında anlamlı azalma eşlik etti (Tablo 2).

Ultraviyole ışınlamadan sonraki 3. günde, grup III ve Grup V'de sapropel ekstraktlı tıbbi preparatların antiinflamatuvar aktivitesi sırasıyla %38.10 ve %33.33 idi (Tablo 3). Grup III ve V'de inflamatuvar yanıtın yoğunluğu undaki azalmaya, deri kıvrım kalınlığı nda SP grubuna göre sırasıyla %10,04 ve %10,04 daha fazla azalma eşlik etti (Tablo 2).

UV ışınlama sonrası 6. günde grup III ve V'de sapropel ekstraktlı ilaçların antiinflamatuvar aktivitesi sırasıyla %55,56 ve %50,00 idi (tablo 3).

Benzer şekilde UV ışınlama sonrası 7. günde CP'ye göre Grup III ve V'de inflamatuvar yanıtta sırasıyla %58,82 ve %52,94 azalma gözlemlendi (Tablo 3).

## SONUÇLAR

Sapropel ekstresi içeren tıbbi ürünler anti-inflamatuar özelliklere sahiptir,

Akut fotodinamik inflamasyonun yoğunluğunu azaltın ve tedavi süresini kısaltın.

İncelenen tıbbi ürünlerin anti-inflamatuar aktivitesi, büyük ölçüde aktif maddenin konsantrasyonuna bağlıdır. Antiinflamatuvar etkinliğiindeki artışa göre, test numuneleri aşağıdaki sırayla düzenlenebilir: grup IV, grup V ve grup III (sırasıyla %10 ve %15 oranında sulu ve yağ SE içeren krem).

**TEŞEKKÜR** Ücretsiz sapropel örnekleri sağladığı için "Zander - Ukrayna" LTD'ye teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- Allard, B. (2006). Orman toprağı, tarım toprağı ve linyit yatağından hümk asitlerin kimyasal bileşimi üzerine karşılaştırmalı bir çalışma: bağli lipid, karbonhidrat ve amino asit dağılımları. Geoderma, 130(1-2), 77-96.
- Eliseev AN, Baguta MY, Belova SS (2011). Stepanov AA Sapropelin kimyasal bileşimi ve biyolojik özellikleri. Kursk Devlet Tarım Akademisi Bütteni, 1, 65-73.
- Klößing, R., & Helbig, B. (2005). Hümk maddelerin tıbbi yönleri ve uygulamaları. Tıbbi ve Farmasötik Uygulamalar için Biyopolimerler.

- WILEY-VCH Yayın Grubu & C. KGaA. Weinheim, 3-16.
4. Strus, OY, Polovko, NP, Maloshtan, LM, Yatsenko, EY (2014). Prybych yatağ ından elde edilen sapropel ekstraktlarının anti-enflamatuar ve onarıcı özelliklerinin incelenmesi. koleksiyon Scien'in. PL Shupyk NMAPE Personelinin Belgeleri, 23(4), 392-398.
5. Kala, Yakup, K. P., Peter, K.J. Chandramohanakumar, N. (2019). Terapötik ve ilaç dağ itim sistemi için güç lübir biyomateryal olarak hümk maddeler-inceleme. Uluslararası Uygulamalı Eczacılık Dergisi, 11(3), 1-4.
6. Tukhonovskaia, OA, Yevtuschenko, ID, Lohvinov SV (2000). Rahim uzantılarının akut enflamatuar hastalıklarının ilaç ç amuru ile elektroforez ile tedavi yönteminin deneysel ve klinik olarak doğ rulanması. Balneoloji, fizyoterapi ve tıp ve beden eđ itimi soruları, 4, 31-34.
7. Zander-Ukrayna. (2018). Bir hayatın iki yönü Şirket geç mişi. <http://www.zander-ukraine.com/about/history/>
8. Strus, OY, Polovko, NP (2016). Ekstraksiyon yöntemlerinin analizi ve sapropel özüt teknolojisinin iyileştirilmesi Coll. Scien'in. Personel Memb. of PL Shupyk NMAPE, 26, 266-71 9. Strus OY, Polovko NP, Yezerska OI (2019a). eczane. Sapropel özü ile krema üretiminin teknolojik parametrelerinin gerekç esi. Pharmacia, 66(1), 19-25.
10. Strus, O., Polovko, N., Plaskonis, Y. (2018). Sapropel ekstresi ile bir krem bileşiminin geliştirilmesinin araştırılması. Asya J Pharm Clin Res, 11(7), 147-50.
11. Strus, O., Polovko, N., Silaeva, L. (2019b). Sapropel özü içeren kremin bileşiminin gerekç esi. Int. J of Green Pharmacy, 13 (1), 42-47
12. Ukrayna Sağ ılık Bakanlığ ı'nın Emri. (2009). "İ laç ların klinik öncesi ç alışmasının yürütülmesi ve ilaç ların klinik öncesi ç alışması için materyallerin incelenmesi prosedürü". 14.12 tarihli 944 sayılı. Ş u adresten erişilebilir: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10> 13. Bilimsel amaç lar için kullanılan hayvanların korunmasına ilişkin 22 Eylül 2010 tarih ve 2010/63/EU sayılı Konsey Direktifi. Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi, L 276, 33-79.
14. Deneysel ve diğ er bilimsel amaç larla kullanılan omurgalı hayvanların korunmasına ilişkin Avrupa sözleşmesi. (1986). Avrupa Konseyi, Strasbourg, 53.
15. Laboratuvar Hayvan Kaynakları Enstitüsü(ABD). Bakım Komitesi, Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Ulusal Sağ ılık Enstitüleri (ABD). Araştırma Kaynakları Bölümü (1985). Laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı için kılavuz. Ulusal Akademiler.
16. Reznikov, OG (2003). Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde genel etik ilkeler. Endokrinoloji, 8(1), 142-145.
17. Ukrayna Hukuku. (2006). "Koruma konusunda Zalim Muameleden Hayvanlar", 21 Şubat 2006, No. 3447-IV/ Ukrayna Verkhovna Rada'nın verileri. Resmi baskı, 27. Ş u adresten erişilebilir: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15/> 18. Stefanov, OV (2001). Tıbbi ürünlerin klinik öncesi araştırması. Kılavuz İ lkeler, Kiev: Avicenna, 528.
19. Suvorov, SV, Rabkin, EB, Ç ernişova VI (1977). Deri eriteminin kantitatif değ erlendirmesi. Deneysel Biyoloji ve Tıp Bülteni, 83(2): 284-286.
20. Lapach, SM, Chubenko, A.V. (2001). Excel.-K: Morion, 408 kullanılarak tıbbi-biyolojik araştırmalarda istatistiksel yöntemler.