

Кукушкин Г.В.¹, Журавлева М.В.^{2,3}, Свиридкина Л.П.⁴, Юров Д.Е.¹

О НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ КАРИПАЗИМА

¹ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва;

²ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва;

⁴Управляющая компания доктора Хуннинен, 119049, г. Москва

♦ В экспериментах на кроликах и мышах изучено влияние протеолитического фермента млечного сока папайи (карипазима) на скорость лимфатического дренажа тканей и фармакокинетику цефотаксима. Определяли время удаления лимфотропного красителя синий Эванс из брыжейки мышей при его введении на фоне карипазима, концентрацию цефотаксима в динамике в течение суток в плазме крови кроликов, а также в плазме крови, тканях кишечника и печени мышей через 1,5 и 24 часа при введении антибиотика после инъекции карипазима. Выявлено наличие у карипазима лимфостимулирующих свойств. Его предварительное введение повышает концентрацию цефотаксима в плазме крови кроликов по сравнению с моновведением антибиотика во всех временных точках исследования (1,5; 3; 4,5; 6; 8; 12 и 24 часа). Это совпадает с данными, полученными при исследовании уровня антибиотика в плазме крови мышей. Введение цефотаксима после инъекции карипазима приводит к увеличению его содержания в ткани кишечника, как через 1,5, так и через 24 часа, но не влияет на накопление антибиотика в печени. Соотношение концентраций цефотаксима «ткань печени/кровь» у мышей в основной группе значительно ниже, чем в контрольной группе, и через 1,5 часа, и через 24 часа эксперимента, что косвенно свидетельствует об уменьшении печеночной экстракции антибиотика. Полученные данные свидетельствуют о наличии у карипазима свойств эндолимфатического проводника.

Ключевые слова: карипазим; цефотаксим; фармакокинетика; лимфатический дренаж.

Для цитирования: Кукушкин Г.В., Журавлева М.В., Свиридкина Л.П., Юров Д.Е. О новых фармакологических эффектах карипазима. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(1): 41–44.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2020-26-1-41-44>

Для корреспонденции: Кукушкин Герман Владимирович, канд. мед. наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, E-mail: germanpharm@yandex.ru

Kukushkin G.V.¹, Zhuravleva M.V.^{2,3}, Sviridkina L.P.⁴, Yurov D.E.¹

NEW PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF CARIPAZIM

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation;

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 127051, Moscow, Russian Federation;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), 119991, Moscow, Russian Federation;

⁴Hunninen management company, 119049, Moscow, Russian Federation

♦ The effects of a proteolytic enzyme found in papaya milk juice (caripazim) on the rate of lymphatic drainage of tissues and the pharmacokinetics of cefotaxime were studied in experiments on rabbits and mice. During the study, caripazim was administered to experimental animals, and the rate of removal of Evans blue from the mesentery of mice, as well as the concentration of cefotaxime over time in the blood plasma of rabbits and the blood plasma, intestinal tissues, and livers of mice, after 1.5 and 24 h of antibiotic administration following injection of caripazim, were determined. Thus, the lymphostimulatory properties of caripazim were revealed. Its preliminary administration increased the concentration of cefotaxime in the blood plasma of rabbits in comparison with single administration of an antibiotic at all points of the study (1.5, 3, 4.5, 6, 8, 12, and 24 h). This coincides with the data from the study of the level of antibiotic in the blood plasma of mice. Administration of cefotaxime after injection of caripazim leads to an increase in its content in the intestinal tissue, after both 1.5 and 24 h, but does not affect at the accumulation of the antibiotic in the liver. The concentration ratio «liver tissue / blood» in mice in the main group was significantly lower than that in the control group, both 1.5 and 24 h into the experiment, which indirectly indicates a decrease in hepatic antibiotic extraction. The data obtained indicates that caripazim has the properties of an endolymphatic conductor.

Keywords: caripazim; cefotaxime; pharmacokinetics; lymphatic drainage.

For citation: Kukushkin G.V., Zhuravleva M.V., Sviridkina L.P., Yurov D.E. New pharmacological effects of caripazim. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2020; 26(1): 41–44. (in Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2020-26-1-41-44>

For correspondence: German V. Kukushkin, candidate of medical sciences, professor of the chair of pharmacology “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University”, 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: germanpharm@yandex.ru

Information about authors:

Kukushkin G.V., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Zhuravleva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Sviridkina L.P., <https://orcid.org/0000-0002-4537-7456>

Yurov D.E., <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.02.20

Accepted 25.02.20

Актуальность исследования

Карипазим – ферментный препарат, получаемый из высушенного млечного сока дынного дерева *Carica papaya* с общей протеолитической активностью 350 ПЕ.

По химическому составу он представляет собой сумму водорастворимых протеолитических ферментов, активными компонентами которого являются папаин, химо-папаин А и В, пептидаза А и В. По действию аналогич-

чен лекозиму и его составляющим. Согласно инструкции, карипазим используется наружно при ожогах III-а степени для ускорения отторжения струпов и очищения раневых поверхностей от остатков гнойно-некротических тканей [1]. Однако в мировой медицинской практике препарат нашел более широкое применение [2,3]. В экспериментальных исследованиях показано, что экстракты из различных частей папайи обладают ранозаживляющей [4], противовоспалительной [5], антибактериальной [6], антифунгальной [7] и антиамебной [8] активностью. Имеется опыт использования экстракта листьев растения при лечении лихорадки Денге [9]. Пр продемонстрировано гипогликемическое, гиполипидемическое [10] и антиоксидантное [11] действие папайи. Применение этого лекарственного растения приводит к снижению артериального давления [12], увеличению диуреза [13], а также к нефропротективному [14], противоопухолевому и иммуномодулирующему [15] эффектам. В нашей стране карипазим наиболее часто используется в неврологии для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. При этом препарат вводится методом электро- или фонофореза [16–20]. Установлено, что такая терапия обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома, восстановление объема движений, достижение длительной ремиссии заболевания [21]. Многообразие эффектов, которым обладает лекарственное растение *Carica papaya*, подтолкнуло нас к поиску новых возможностей в использовании млечного сока папайи.

Цель исследования: изучить влияние препарата с протеолитической ферментной активностью карипазима на лимфатический дренаж (ЛД) тканей и фармакокинетику цефотаксима (ЦФ).

Материал и методы

Влияние карипазима на скорость ЛД тканей исследовали на 16 белых беспородных мышах в двух группах животных: контрольной и основной (по 8 животных в каждой группе). Мышам основной группы под общей анестезией за 15 минут до начала определения скорости ЛД тканей в заднюю лапу вводили 0,9 ПЕ карипазима (флаконы по 350 ПЕ, ЗАО «Вифитех», Россия). Животным контрольной группы инъекцировали 0,3 мл физиологического раствора. Скорость ЛД тканей определяли по времени (мин) удаления из брыжейки предварительно введенного в нее 2%-ного раствора лимфотропного красителя Evans blau («Merck») в объеме 0,002 мл.

Фармакокинетику ЦФ (клафоран, флаконы по 1,0 г, Авестис Фарма Лтд, Великобритания) изучали на 18-ти половозрелых кроликах весом 3 кг. Животным контрольной группы (9 кроликов) внутримышечно в верх-

нюю треть задней конечности вводили ЦФ в дозе 140 мг. Кроликам основной группы (9 животных) такую же дозу антибиотика вводили через 5 минут после предварительной инъекции 50 ПЕ карипазима. Забор крови производили из краевой вены уха кроликов в течение суток: через 1,5 и 3 часа, 4,5 и 6 часов, 8, 12 часов и 24 часа после инъекции лекарственных препаратов. Общее количество взятых проб плазмы крови кроликов, в которых проведено определение концентрации антибиотика, составило 126 (по 63 в каждой серии экспериментов).

Дополнительно концентрацию ЦФ определяли у 36-ти белых беспородных мышей весом 20 г в двух контрольных и двух основных группах (по 9 мышей в каждой группе). Животным контрольных групп в мышцу задней лапы вводили 3 мг ЦФ. Мышам основных групп такую же дозу антибиотика вводили через 5 минут после предварительной инъекции 0,9 ПЕ карипазима. Концентрацию ЦФ определяли в тканях печени, стенки кишечника и плазме крови мышей через 1,5 часа (первые группы экспериментов) и 24 часа (вторые группы экспериментов) после введения препаратов. Для оценки состояния процессов элиминации антибиотика печенью рассчитывали соотношение его концентраций «ткань печени/плазма крови».

Концентрацию ЦФ в плазме крови и тканях животных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Во всех сериях экспериментов дозы препаратов для мышей и кроликов рассчитывали с учетом коэффициента пересчета с человека на животное [22].

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики по Стьюденту для связанных и несвязанных величин.

Результаты

Карипазим укорачивал время выведения лимфотропного красителя из брыжейки мышей с $36,75 \pm 0,56$ до $28,25 \pm 0,59$ мин (на 23%, $p < 0,001$).

В плазме крови кроликов (табл. 1) концентрация ЦФ на всем протяжении исследований была выше в группе животных, которым антибиотик вводился после предварительной инъекции карипазима. Так, через 1,5 часа, его содержание в основной группе было выше, чем в контрольной группе, в 2,4 раза, через 3 часа – в 2,6 раза, через 4,5 часа – в 1,7 раза, через 6 часов – в 2,3 раза, через 8 часов – в 1,7 раза, через 12 часов – в 1,8 раза, через 24 часа – в 2,5 раза. Максимальное различие уровня ЦФ в основной и контрольной группах исследований отмечалось через 1,5 и 24 часа после введения препаратов.

Результаты определения концентраций ЦФ в тканях и плазме крови мышей представлены в табл. 2.

Таблица 1

Влияние карипазима на концентрацию (мкг/мл) ЦФ в плазме крови кроликов ($M \pm m$)

Препараты	Время от начала введения						
	1,5 ч	3 ч	4,5 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч
ЦФ	$35,91 \pm 4,87$	$6,21 \pm 0,90$	$1,81 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,01$
Карипазим+ЦФ	$85,80 \pm 4,87$ $p < 0,001$	$15,86 \pm 0,99$ $p < 0,001$	$3,12 \pm 0,44$ $p < 0,05$	$0,98 \pm 0,17$ $p < 0,05$	$0,54 \pm 0,08$ $p < 0,05$	$0,44 \pm 0,05$ $p < 0,01$	$0,30 \pm 0,04$ $p < 0,005$

Таблица 2

Концентрация ЦФ в тканях кишечника, печени (мкг/г), плазме крови (мкг/мл) мышей и соотношение концентраций антибиотика «ткань печени/плазма крови» через 1,5 и 24 часа после его введения различными способами (M±m)

Препараты	Время после введения	
	1,5 часа	24 часа
Ткань кишечника		
ЦФ	0,412±0,072	0,154±0,031; $p^1<0,05$
Карипазим+ЦФ	1,163±0,057; $p^2<0,001$	0,462±0,040; $p^1<0,001$; $p^2<0,001$
Ткань печени		
ЦФ	0,275±0,021	0,033±0,009; $p^1<0,001$
Карипазим+ЦФ	0,299±0,051; $p^2>0,2$	0,034±0,005; $p^1<0,001$; $p^2>0,2$
Плазма крови		
ЦФ	0,126±0,021	0,016±0,004; $p^1<0,001$
Карипазим+ЦФ	0,308±0,038; $p^2<0,001$	0,038±0,008; $p^1<0,001$; $p^2<0,05$
Соотношение концентраций «ткань печени/плазма крови»		
ЦФ	2,18±0,18	2,06±0,41; $p^1>0,2$
Карипазим+ЦФ	0,97±0,34; $p^2<0,05$	1,08±0,10; $p^1>0,2$; $p^2<0,05$

Примечание: p^1 – показатель статистической значимости при сравнении концентраций ЦФ в группах животных через 1,5 и 24 часа после введения; p^2 – показатель статистической значимости концентраций ЦФ по отношению к группе животных с его моновведением.

В ткани кишечника мышей и через 1,5 часа, и через 24 часа, концентрация ЦФ была выше после его введения на фоне карипазима: в 2,8 раза и 3,1 раза соответственно.

Накопление препарата в ткани печени в обеих группах исследования не различалось ни через 1,5 часа, ни через 24 часа.

В плазме крови мышей после инъекции ЦФ на фоне карипазима, по сравнению с моновведением антибиотика, его уровень был выше в 2,4 раза и через 1,5 часа, и через 24 часа наблюдения.

Показатель соотношения концентраций ЦФ «ткань печени/кровь» в основной группе был ниже, чем в контрольной: в 2,2 раза через 1,5 часа, и в 2,3 раза через 24 часа исследования.

Заключение

Результаты наших исследований выявили наличие у карипазима лимфостимулирующих свойств. Его предварительное введение повышает концентрацию ЦФ в плазме крови кроликов по сравнению с моновведением антибиотика во всех временных точках исследования (1,5; 3; 4,5; 6; 8; 12 и 24 часа). Это совпадает с данными, полученными при исследовании уровня антибиотика в плазме крови мышей. Введение ЦФ после инъекции карипазима приводит к увеличению его содержания в ткани кишечника, как через 1,5, так и через 24 часа, но не влияет на накопление антибиотика в печени. Соотношение концентраций ЦФ «ткань печени/кровь» у мышей в основной группе значительно ниже, чем в контрольной группе, и через 1,5 часа, и через 24 часа эксперимента, что косвенно свидетельствует об уменьшении печеночной экстракции антибиотика. Полученные данные

свидетельствуют о наличии у карипазима свойств эндолимфатического проводника. Следует отметить, что наши исследования проводились на фоне парентерального введения карипазима, тогда как в клинической практике он применяется в основном местно или электрофоретически. В связи с этим в практике клинической лимфологии мы рекомендуем применять электрофорез карипазима перед инъекцией лекарственных препаратов с использованием других эндолимфатических проводников для усиления лимфотропного действия. Введение карипазима осуществляется с прокладки, подключенной к положительному электроду, располагаемой в области лимфотропной инъекции. Отрицательный электрод размещается по ходу лимфооттока из данного региона. Такая методика проведения электрофореза позволяет дополнительно использовать лимфостимулирующее действие электрического тока малой плотности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по применению препарата карипазим. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ecd0662-d2c2-4f9f-ad90-98bf4506abcf&t=
2. Пенджиев А.М., Абдуллаев А. Научный обзор: эффективность использования протеолитических ферментов папайи в медицинской практике. *Наука. Мысль*. 2016; 6(7-1): 228-51.
3. Milind P., Gurditta. Basketful benefits of papaya. *Int Res J Pharm*. 2011; 2(7): 6-12.
4. Mahmood A., Sidik K., Salmah I. Wound healing activity of Carica papaya L. aqueous extract in rats. *Int J Mol Med Adv Sci*. 2005; 1(4): 398-401.
5. Owoyele B.V., Adebukola O.M., Funmilayo A.A., Soladoye A.O. Anti-inflammatory activities of ethanolic extract of Carica papaya leaves. *Inflammopharmacology*. 2008; 16(4): 168-73. Doi: 10.1007/s10787-008-7008-0.
6. Doughari J.H., Elmahmood A.M., Manzara S. Studies on the antibacterial activity of root extracts of Carica papaya L. *Afr J Microbiol Res*. 2007; 1(3): 37-41.
7. Nwinyi O.C., Abikoye B.A. Antifungal effects of pawpaw seeds extracts and papain on post harvest Carica papaya L. fruit rot. *Afr J Agric Res*. 2010; 5(12): 1531-5.
8. Sarker S.K., Begum N., Mondal D., Siddique Md.A., Rashid M.A. In vitro study of antiamebic effect of methanolic extract of mature seeds of Carica papaya on trophozoites of Entamoeba histolytica. *Bangladesh J Pharmacol*. 2010; 5(1): 45-7. Doi: 10.3329/bjpr.v5i1.5003.
9. Ahmad N., Fazal H., Ayaz M., Abbasi B.H., Mohammad I., Fazal L. Dengue fever treatment with Carica papaya leaves extracts. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011; 1(4): 330-3. Doi: 10.1016/S2221-1691(11)60055-5.
10. Adeneye A.A., Olagunju J.A. Preliminary hypoglycemic and hypolipidemic activities of aqueous seed extract of Carica papaya Linn. in Wistar rats. *Biol Med (Aligarh)*. 2009; 1(1): 1-10.
11. Srikanth G., Manohar Babu S., Kavitha C.H.N., Bhanaji Rao M.E., Vyaykumar N., Pradeep C.H. Studies on in-vitro antioxidant activities of Carica papaya aqueous leaf extract. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2010; 1(2): 59-65.
12. Koffi N., Marie-Solange T., Emma A.A., Noel Z.G. Ethnobotanical study of plants used to treat arterial hypertension in traditional medicine, by abbe and Krobou population of Agboville (Cote d'Ivoire). *Eur J Sci Res*. 2009; 35(1): 85-98.
13. Wright C.I., Van-Buren L., Kroner C.I., Koning M.M. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol*. 2007; 114(1): 1-31. Doi: 10.1016/j.jep.2007.07.023.

14. Olagunju J.A., Adeneye A.A., Fagbohunka B.S., Bisuga N.A. Nephroprotective activities of the aqueous seed extract of *Carica papaya* Linn. in carbon tetrachloride induced renal injured Wistar rats: a dose- and time-dependent study. *Biol Med (Aligarh)*. 2009; 1(1): 11–9.
15. Otsuki N., Dang N.H., Kumagai E., Kondo A., Iwata S., Morimoto C. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J Ethnopharmacol*. 2010; 127(3): 760–7. Doi: 10.1016/j.jep.2009.11.024.
16. Кутузов И.А., Найдин В.Л., Новиков Ю.О. Электрофорез карипазима и мануальная терапия в комплексном лечении пояснично-крестцовых корешковых синдромов. *Мануальная терапия*. 2002; (4): 57–8.
17. Абдыгулова И.Б., Абитова Г.К., Алымкулов Р.Д. Карипазим-электрофорез в комплексном лечении грыж поясничных межпозвонковых дисков. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2006; (2): 109–11.
18. Бейдик О.В., Степухович С.В., Немалеев С.А., Антонова Т.Н., Саккала Х.М.Ф., Бородулин В.Б. Опыт применения протеолитических ферментов в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2007; (2): 50–3.
19. Маргания Т.Х., Абшилава Д.С., Цискаридзе А.Р. Эффективность препарата Карипазим при дискогенных радикулопатиях поясницы: результаты слепого плацебо-контролируемого исследования. *Ліки України*. 2009; (9): 122–6.
20. Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н. Опыт применения препаратов папаина в комплексном лечении больных с остеоартрозом на фоне коморбидной патологии. *Крымский терапевтический журнал*. 2012; (1): 83–7.
21. Бейдик О.В., Антонова Т.Н., Степухович С.П., Саккала Х., Немалеев С., Мандров Д.В. Опыт применения препарата карипазим в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Гений ортопедии*. 2007; (2): 76–8.
22. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск: Издательство Челябинского государственного педагогического университета; 2000.
8. Sarker S.K., Begum N., Mondal D., Siddique Md.A., Rashid M.A. In vitro study of antiamebic effect of methanolic extract of mature seeds of *Carica papaya* on trophozoites of *Entamoeba histolytica*. *Bangladesh J Pharmacol*. 2010; 5(1): 45–7. Doi: 10.3329/bjp.v5i1.5003.
9. Ahmad N., Fazal H., Ayaz M., Abbasi B.H., Mohammad I., Fazal L. Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011; 1(4): 330–3. Doi: 10.1016/S2221-1691(11)60055-5.
10. Adeneye A.A., Olagunju J.A. Preliminary hypoglycemic and hypolipidemic activities of aqueous seed extract of *Carica papaya* Linn. in Wistar rats. *Biol Med (Aligarh)*. 2009; 1(1): 1–10.
11. Srikanth G., Manohar Babu S., Kavitha C.H.N., Bhanoji Rao M.E., Vyaykumar N., Pradeep C.H. Studies on in-vitro antioxidant activities of *Carica papaya* aqueous leaf extract. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2010; 1(2): 59–65.
12. Koffi N., Marie-Solange T., Emma A.A., Noel Z.G. Ethnobotanical study of plants used to treat arterial hypertension in traditional medicine, by abbey and Krobou population of Agboville (Cote d'Ivoire). *Eur J Sci Res*. 2009; 35(1): 85–98.
13. Wright C.I., Van-Buren L., Kroner C.I., Koning M.M. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol*. 2007; 114(1): 1–31. Doi: 10.1016/j.jep.2007.07.023.
14. Olagunju J.A., Adeneye A.A., Fagbohunka B.S., Bisuga N.A. Nephroprotective activities of the aqueous seed extract of *Carica papaya* Linn. in carbon tetrachloride induced renal injured Wistar rats: a dose- and time-dependent study. *Biol Med (Aligarh)*. 2009; 1(1): 11–9.
15. Otsuki N., Dang N.H., Kumagai E., Kondo A., Iwata S., Morimoto C. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J Ethnopharmacol*. 2010; 127(3): 760–7. Doi: 10.1016/j.jep.2009.11.024.
16. Kutuzov I.A., Naydin V.L., Novikov Yu.O. Caripazim electrophoresis and manual therapy in the complex treatment of lumbosacral radicular syndromes. *Manual'naya terapiya*. 2002; (4): 57–8. (in Russian)
17. Abdugulova I.B., Abitova G.K., Alymkulov R.D. Caripazim-electrophoresis in complex treatment of the lumbar intervertebral disks hernia. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*. 2006; (2): 109–11. (in Russian)
18. Beidick O.V., Stepukhovich C.V., Nemaliev S.A., Antonova T.N., Sakkala X.M.F., Borodulin V.B. Experience of administering proteolytic enzymes in treatment of degenerative dystrophic disorders of the locomotor system. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007; (2): 50–3. (in Russian)
19. Margania T.Kh., Abshilava D.S., Tsiskaridze A.R. The effectiveness of the drug Caripazim for discogenic radiculopathy of the lower back: the results of a blinded placebo control study. *Liki Ukraini*. 2009; (9): 122–6. (in Russian)
20. Pasiesshvil L.M., Bobro L.N. The experience of the drug papainus using in the complex treatment of patients with osteoarthritis and comorbid gastropathology. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2012; (1): 83–7. (in Russian)
21. Beidick O.V., Antonova T.N., Stepoukhovich S.P., Sakkalla Kh., Nemaliyev S.A., Mandrov D.V. The experience of Caripazim preparation use in treatment of the locomotor system degenerative diseases. *Geniy ortopedii*. 2007; (2): 76–8. (in Russian)
22. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. *Experimental modeling and laboratory assessment of adaptive body reactions*. [Eksperimental'noe modelirovaniye i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma]. Chelyabinsk: Izdatel'stvo Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta; 2000. (in Russian)

Поступила 18.02.20
Принята к печати 25.02.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кукушкин Герман Владимирович, к.м.н., профессор [German V. Kukushkin, MD, PhD, Professor]; адрес: 117997, Москва, Россия; [address: 117997, Moscow, Russian Federation]; E-mail: germanpharm@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Zhuravleva, MD, PhD, DSc, Professor]; E-mail: clinpharm23@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
Свиридкина Людмила Петровна, д.м.н., профессор [Lyudmila P. Sviridkina, MD, PhD, DSc, Professor]; E-mail: sviridkina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4537-7456>
Юров Дмитрий Евгеньевич, к.м.н. [Dmitry E. Yurov, MD, PhD]; E-mail: dmpharm@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>