

# Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении COVID-19 инфекцией

В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова, И.Г. Ульченко, Ю.А. Лутай

## Medicinal induction of lung regeneration in their damage with COVID-19 infection

V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova, I.G. Ulchenko, Yu.A. Lutai

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** альвеолоциты I и II типов, индукция регенерации, глюкокортикостероиды, рациональное питание, оротат калия.

### Резюме

#### Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении covid-19 инфекцией

В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова, И.Г. Ульченко, Ю.А. Лутай

Лечение COVID-19 поражения легких представляет собой комплексную задачу. Применение противовирусных антицитоклиновых средств, антител, глюкокортикостероидов, кислородной поддержки и антикоагулянтов относится к базисным методам лечения. Между тем заслуживает внимания вопрос индукции регенерации альвеолоцитов I и II типа, эндотелия кровеносных сосудов малого круга кровообращения. Несомненно, в нашем арсенале нет прямых методов прижизненной оценки интенсивности регенерации, об этом можно судить косвенно, по интенсивности убыли остро воспалительных изменений в легких – рентгенологических симптомах «матового стекла», консолидации, минимализации фиброзных изменений паренхимы легких или отсутствия последствий остро воспалительных проявлений – тракционных бронхоэктазов, «сотового легкого», поэтому будет не лишним представить патогенетическое обоснование целесообразности медикаментозной индукции регенерации легких.

Поражение альвеолоцитов I и II типов, соответственно, влечет за собой уменьшение площади барьера «воздух-кровь», уменьшение продукции сурфактанта, коллапс альвеол, кровоизлияния, прекращение генерации альвеолоцитов. Данные явления усугубляются поражением микроцирку-

*Жукова Наталья Валериевна*, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

*Килесса Владимир Владимирович*, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

*Костюкова Елена Андреевна*, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

*Лутай Юлия Александровна*, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

*Ульченко Ирина Григорьевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». medfarm@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

*Шкадова Марина Геннадьевна*, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

ляторного русла. Применение глюкокортикостероидов способствует регенерации альвеолоцитов II типа, антикоагулянт обеспечивает внутрикапиллярный ток крови и, соответственно, улучшает ток межклеточной жидкости в интерстиции легкого, дополнительное применение оротата калия в целом может способствовать интенсификации регенерации легких.

Рациональное питание, богатое нуклеиновыми кислотами, белками, жирами, витаминами и углеводами позволит восполнить дефицит материала, необходимого для восстановительных процессов.

Ключевые слова: альвеолоциты I и II типов, индукция регенерации, глюкокортикостероиды, рациональное питание, оротат калия.

## Summary

### Medicinal induction of lung regeneration in their damage with covid-19 infection

*V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova, I.G. Ulchenko, Yu.A. Lutai*

Treating COVID-19 lung damage is a complex task. The use of antiviral anticytokine agents, antibodies, glucocorticosteroids, oxygen support, and anticoagulants are among the basic methods of treatment. Meanwhile, the question of induction of regeneration of type I and II alveolocytes, the endothelium of the blood vessels of the pulmonary circulation, deserves attention. Undoubtedly, in our arsenal there are no direct methods of intravital assessment of the intensity of regeneration, this can be judged indirectly, by the intensity of the decrease in acute inflammatory changes in the lungs – radiological symptoms of «ground glass», consolidation, minimization of fibrotic changes in the lung parenchyma or the absence of the consequences of acute inflammatory manifestations – traction bronchiectasis, the cellular lung, therefore it will not be superfluous to present a pathogenetic substantiation of the advisability of drug induction of lung regeneration.

Damage to alveolocytes of types I and II, respectively, entails: a decrease in the area of the air-blood barrier; a decrease in surfactant production, collapse of alveoli, hemorrhages, and cessation of the generation of alveolocytes. These phenomena are aggravated by the defeat of the microvasculature. The use of glucocorticosteroids promotes the regeneration of type II alveolocytes, the anticoagulant provides intracapillary blood flow and, accordingly, improves the flow of intercellular fluid in the interstitium of the lung, additional use of potassium orotate in general can contribute to the intensification of lung regeneration.

A rational diet rich in nucleic acids, proteins, fats, vitamins and carbohydrates will make up for the deficiency of the material necessary for recovery processes.

Key words: alveolocytes of I and II types, induction of regeneration, glucocorticosteroids, rational nutrition, potassium orotate.

**З**аболевание человека, вызываемое одноцепочным РНК-содержащим вирусом SARS-COV-2, является полиорганной патологией, но с эпицентром болезни в легких. В непрерывно обновляемых руководствах по лечению больных с COVID-поражением легких не акцентировано внимание на возможности целенаправленной медикаментозной индукции регенерации легких [1]. Очевидно, что это сложный вопрос: индуцировали регенерацию или нет, или только ликвидировали воспалительный процесс, но может быть это еще один шанс к выздоровлению.

Вирус одномоментно поражает альвеолоциты (альвеолярная фаза диффузного альвеолярного повреждения длится от 4-х до 37 суток), эндотелий кровеносных сосудов малого круга кровообращения, с развитием тромбогеморрагического синдрома в микроциркуляторном русле, тромбообразованием в артериях и венах и формированием интерстициального ангиогенного отека легких [2, 3].

При гистологическом исследовании легких, умерших от данного заболевания, Самсонова М.В. и соавт. [2] обнаружили десквамацию бронхиального и бронхоальвеолярного эпителия, десквамацию альвеолоцитов I и II типов, пролиферацию альвеолоцитов II типа, инфильтрацию стенок альвеол CD4+T-лимфоцитами, являющихся мощным источником цитокинов. Продолжительность же жизни CD4+T-лимфоцитов составляет, по данным Серова В.В. и Шехтера А.Б. [4], от 4-х до 6 месяцев. Кроме этого, Самсонова М.В. и соавт. [2] обнаружили вирусные частицы в цитоплазме альвеолоцитов II типа, которые, как известно, являются предшественниками, источником альвеолоцитов I типа, покрывающих большую поверхность стенок альвеол и обеспечивающих функционирование барьера «воздух-кровь». Альвеолоциты II типа (описано 3 их вида), имеют в физиологических условиях среднюю продолжительность жизни от 2-х до 8-ми суток, со средней скоростью обновления – 8-11 суток, тогда как

средняя скорость обновления альвеолоцитов I типа составляет от 56 до 62 суток. Альвеолоциты II типа являются источником сурфактанта, и уже спустя 18-24 часов после развития острого респираторного дистресс синдрома возникает его дефицит. Кроме этого, ухудшение кровоснабжения легких ведет к быстрому уменьшению метаболизма фосфолипидов, что способствует утрате стабильности альвеол, которая влечет развитие ателектазов, распространенных кровоизлияний [6]. При гистологическом исследовании [2] выявили расширение капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией их стенок, полнокровие капилляров со сладжами эритроцитов, с наличием мегакариоцитов (из одного мегакариоцита образуется 3-4 тыс. кровяных пластинок [7]), фибриновых (гиалиновых) тромбов, с очагами периваскулярных кровоизлияний.

Очевидно, что чем быстрее произойдет регенерация альвеолоцитов I и II типов при COVID-поражении легких, тем более вероятен благоприятный исход болезни.

Под регенерацией подразумевается образование новых клеточных и тканевых компонентов, своего рода омоложение структур [8]. Проблема стимуляции регенераторных процессов существует веками и интерес к ней то угасает, то загорается вновь. Регенерация, в свою очередь, основана на репарации ДНК. Репарация включает в себя репликацию – матричный процесс, приводящий к удвоению ДНК, при котором правильная последовательность оснований во вновь синтезированных нитях определяется принципом спаривания Уотсона-Крика и рекомбинацию – перераспределение генетического материала [9].

Существует понятие «генетический дефект». В него вкладывается тот смысл, что исходная генетическая информация есть, а реализоваться она не может в силу истощения «внутреннего» пула нуклеиновых кислот [10]. Источниками нуклеиновых кислот для новообразующихся клеток служат нуклеиновые кислоты в виде фрагментов ядер, образовавшиеся при цитолизе собственных клеток и экзогенно поступающих нуклеиновые кислоты [11]. О реутилизации нуклеиновых кислот свидетельствует и тот факт, что в ранние сроки облучения крыс усиление пролиферативной активности биосинтеза ДНК осуществляет за счет реутилизации ДНК, что было выявлено с помощью радиоактивных меток [12].

Экзогенно поступающие нуклеиновые кислоты после ферментативной обработки в тонкой кишке до пуриновых и пиримидиновых остатков поступают в кровотоки *v. portae*, в лимфатическую систему – в кишечный ствол брюшной части грудного протока [13, 14].

Как известно, нуклеиновые кислоты непосредственно играют существенную роль в системах неспецифической резистентности и иммунитета. Так, содержание ДНК в лейкоцитах составляет 20-30%

общего количества рибонуклеиновых кислот [15], а нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps (NETs)), представляя собой фибриллы из комплексов ДНК, являясь как бы отростками из клеточных мембран и обеспечивают противобактериальную защиту [16, 17].

Вирусы же оказывают негативное влияние на процесс репликации ДНК [18]. Предполагается, что одноцепочечный РНК-содержащий вирус SARS-COV-2 может использовать РНК альвеолоцитов, эндотелиоцитов, эпителия верхних дыхательных путей для самовоспроизведения [19]. Интерферон, обладая противовирусной активностью, способен и восстанавливать индуцированные разрывы ДНК [20]. Нуклеиновые кислоты, циркулирующие в периферической крови, по-видимому, являются ресурсом, который используется для репарации ДНК; содержание их достаточно сильно варьирует. Так, у здоровых детей в первые месяцы жизни суммарное содержание нуклеиновых кислот в периферической крови минимально, к 2-м годам их содержание нарастает, без половых различий [21]. У больных среднетяжелым и тяжелым сахарным диабетом содержание нуклеиновых кислот снижено [22]. При сердечной недостаточности, особенно застойной сердечной недостаточности, в крови увеличено содержание продуктов распада ДНК и РНК [23].

У детей бактериальной пневмонией и бронхообструктивным синдромом увеличено содержание нуклеиновых кислот в крови, по-видимому, из-за цитолиза нейтрофилов и «отдачи» нейтрофилами своих нейтрофильных ловушек [21]. При исследовании синтеза ДНК в родоначальных клетках красного костного мозга было установлено, что полное прекращение приема пищи ведет к чрезвычайно резкому и быстро наступающему уменьшению делящихся клеток в ростках кроветворения, особенно в миелоидном ростке [24]. Процессы нарушений функционирования ДНК, РНК и белков представляются звеньями одной цепи [25]. В связи с этим важным будет аспект физиологической скорости обновления их у млекопитающих. Так, у человека за 3 месяца обновляется 50% белков. У кролика обновляется весь фосфор, включая нуклеопротеиды клеточных ядер за 30 дней, а в его мышцах 15% фосфора обновляется за 3 часа. В печени крыс 50% рибонуклеиновой кислоты обновляется за 8 дней, медленнее обмен рибонуклеиновой кислоты осуществляется в почках, еще медленнее – в других органах. В теле белой мыши 50% всех жиров обновляется за 5 суток, в печени – за 1-2 суток. Эритроциты человека полностью разрушаются и обновляются за 3-4 месяца [26]. Таким образом, для физиологического обновления белков, жиров, необходима устойчивая репликация ДНК, а, следовательно, достаточное поступление извне нуклеиновых кислот. В качестве подтверждения данного тезиса следует обратиться к особенностям лечебного питания больных туберкулезом до проведения химиотерапии. Так, Ростошинский М. [27], в очередной раз констатируя

тот факт, что «чахоточные» больные гибнут от истощения, рекомендовал использовать мясо млекопитающих (сушеное, копченое, соленое, жареное, вареное, тушеное мясо), рыбу (сушеную, вяленую, копченую, жареную), яйца, ракообразные, свежие овощи и фрукты, жиры животного, растительного происхождения, овсяную муку, овсянку, при этом не акцентировал внимание на углеводах и подчеркивал, что необходимы и нуклеиновые кислоты, которые находятся в нативном состоянии. Нуклеиновые кислоты как средство лечения, предложил использовать русский врач Габричевский Г.Н. в 1892 г. [28]. Фукс Б.Б. и соавт. [29] описали заместительный эффект дрожжевой РНК, при ее дефиците в тканях. Таким образом, при таком истощающем организм заболевании, каким является COVID-19, необходимо в его лечении предусмотреть столь рациональное питание, чтобы было буквально насыщение организма нуклеиновыми кислотами, не говоря уже о аминокислотах, жирах, витаминах, углеводах, что сможет поддерживать регенерацию альвеолоцитов I и II типа, эндотелий кровеносных сосудов.

В качестве стимуляторов синтеза нуклеиновых кислот используют глюкокортикостероиды. Так, гидрокортизон индуцирует синтез РНК в печени [30]. Дексаметазон усиливает колонии и кластерообразующую способность красного костного мозга, появление на 5-6 сутки гиперплазии миелоидного ростка [31], глюкокортикоиды являются главными препаратами для созревания альвеолоцитов II типа и используются как индукторы созревания легких у недоношенных младенцев, в противном случае при рождении у них развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных, что требует применения, как сурфактанта, так и искусственной вентиляции легких [5, 32]. При COVID-19 поражении легких глюкокортикоиды применяются с момента констатации «пневмонии», до полной ликвидации остро воспалительных изменений в легких – «матового стекла», консолидации [19]. Кроме этого, обязательным является применение антикоагулянта.

В качестве медикаментов, стимулирующих регенерацию, давно использовали пиримидиновые производные: пентоксил (5-оксиметил-4-метилурацил), 4-метилурацил (метилурацил) [33]. Достаточно высокую эффективность в качестве индуктора стимуляции регенерации легких показал оротат калия. Так, в экспериментальных исследованиях Билич Г.Л. и соавт. [34] введение оротата калия на протяжении 30 суток опытным животным – крысам, после левосторонней пульмонэктомии привело к окончательному увеличению правого легкого на 194,0%, увеличению количества альвеол через 120 суток после операции на 160,2%, увеличению общей альвеолярной поверхности правого легкого на 191,7%. При этом в регенерировавшем легком не наблюдали ни эмфиземы, ни пневмосклероза.

Оротовая кислота усиливает синтез урацила и цитозина, включается в большом количестве в ДНК и РНК, увеличивает митотическую активность кле-

ток межальвеолярных перегородок, сокращает генерационное время альвеолоцитов II типа, усиливает включение меченного  $H^3$  тимидина в ядерную ДНК [35]. Оротовую кислоту получили из молока Biscaro G., Belloni E. в 1905 г. [36], и она является близким предшественником пиримидиновых оснований. Давыдов В.П. и Назаренко Г.Г. [37] сообщали, что пиримидины и глюкокортикостероиды на фоне этиотропного лечения, при пневмонии у детей более эффективны, чем только глюкокортикоиды.

Оротат калия, согласно инструкции, следует принимать по 250-500 мг 2-3 раза в сутки. Продолжительность приема 20-30 дней. В отдельных случаях можно увеличить дозу до 3 в сутки. При применении в высоких дозах на фоне малобелковой диеты возможно развитие дистрофии печени. Важным является то обстоятельство, что клетка предельно насыщается нуклеиновой кислотой, затем использует ее запасы при росте и делении [38].

Таким образом, в лечении больных с COVID-19 поражением легких, наряду с глюкокортикостероидами, заведомо индуцирующими регенерацию альвеолоцитов II типа и, соответственно, альвеолоцитов I типа, антикоагулянта, улучшающего внутрикапиллярный ток крови, патогенетически обосновано предусмотреть рациональное питание, богатое нуклеиновыми кислотами, белками, жирами, витаминами, углеводами, а также использование оротата калия с первого дня лечения как достаточно давно зарекомендовавшего себя стимулятора регенерации легких.

### Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). – 225 с.
2. Самсонова М.В., Черняев А.А., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30(15): 519-532.
3. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легких вариантов антигенного отека легких // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2020. Т.75. №2. С.115-117.
4. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М., «Медицина», 1981. – 312 с.
5. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. М. «Медицина». 1987. – 269 с.
6. Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобзев Г.В. Сурфактант легких. Киев, «Здоров'я», 1981. – 160 с.
7. Тимербаев В.Н. Кровяные пластинки и их роль в гемостазе // *Казанский медицинский журнал*. – 1971. – №3. – С.73-79.
8. Войткевич А.А. Регенерация и гипертрофия // *Арх.патол.* – 1966. – № 3. – С.3-11.
9. Жестяников В.А. Репарация ДНК и её биологическое значение из-во «Наука», А., 1979. – 284 с.
10. Заремба Е.Х., Васильева Р.О. Метаболизм нуклеиновых кислот та їх застосування в профілактичній медицині // *Сімейна медицина* 2011. – № 4. – С.101-103.
11. Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. Из-во «Мир», М. 1964. -182 с.
12. Кисельгоф Е.П., Мушкачева Г.С. Включение меченых предшественников в ДНК кроветворных органов при длительном γ-облучении // *Вопр.мед.химии*. – 1961. – № 5. – С.590-593.
13. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Підручник. Київ-Тернопіль. Укр. мед. Книга, 2000. – 508 с.
14. Ванханен В.В., Ванханен В.А., Циріяня В.І. *Нутріціологія. До-*

нецк. Донечина, 2001. – 474 с.

15. Критский Г.А., Александров С.В. Диагностика радиационного поражения организма по определению нуклеиновых кислот в крови. Доклады АН СССР. – 1973. – Т. 209, № 3. – С. 728-731.
16. Brinkman V., Reichard U. Goosman C. et al. Neutrophil extra cellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. V.303. P.1632-1635.
17. Петрова М.А., Шубич М.Г. Открытие нейтрофильных внеклеточных ловушек – новый этап в изучении морфогенеза и функций нейтрофилов // *Морфология*. – 2011. – № 3. – С.89-96.
18. Блюмкин В.Н., Жданов В.М. Влияние вирусов на хромосомный аппарат и деление клеток. М. «Медицина», 1973. – 266 с.
19. Килесса В.В., Жукова Н.В., Шкадова М.Г., Костюкова Е.А. Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких в амбулаторном этапе // *Крымский терапевтический журнал*. – 2021. – № 1. – С. 37-40.
20. Синельникова Т.А., Засухина Г.А. Влияние интерферона на процессы поврежденной ДНК // *Доклады акад.наук СССР*. – 1981. – Т. 258. – № 5. – С. 1241-1232.
21. Каченко Ю.П. Содержание нуклеиновых кислот в сыворотке крови у детей раннего возраста при пневмонии с бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой // *Проблемы аллергии*. – Львов. – 1983. – С.127.
22. Зелинский С.Т., Гончаров Л.П., Зелинский В.А., Вернигородский В.С. Содержание нуклеиновых кислот и сульфгидрильных групп в плазме крови больных сахарным диабетом // *Вр.дело*. – № 6. – С.82-83.
23. Безбородько Б.Н., Селиваненко В.Г. Продукты распада ДНК и РНК в сыворотке крови у больных недостаточностью кровообращения // *Кардиология*. – 1972. – № 6. – С.76-79.
24. Шапиро Ю.А., Рабинович П.Э., Терских В.В., Наумова Т.А. Синтез ДНК в родоначальных клетках костного мозга при голодании // *Молек. биология*. – 1976. – Т.10, вып. 3. – С.664-669.
25. Кищенко Г.П. Возможный молекулярный механизм старения млекопитающих // *Биофизика*. – 1990. – Т.35, вып. 5. – С.821-826.
26. Бродский А.П. *Химия изотопов*. Из-во акад.наук СССР. М., 1957. – 595 с.
27. Ростопинский М. Проблема рационального питания туберкулезных. Симферополь. Тип. Таврического Губернского Земства, 1912, 2-е изд. – 57 с.
28. Рычнев В.Е., Фролов В.М. *Нуклеиновые кислоты и их терапевтическое применение* // *Вр.дело*. – 1981. – № 8. – С.114-118.
29. Фукс Б.Б., Шершневская С.Ф., Попова Л.М. и др. *Бюл. эксп. биол.* – 1969. – № 9. – С.23-26.
30. Гольдштейн Н.В. Влияние гидрокортизона на состояние хроматина печени крыс разного возраста // *Эндокринология*. – 1979. – Т. XXV, № 5. – С. 48-52.
31. Шахов В.П., Кириенко Е.В. Влияние гормонов коры надпочечников на колоние и кластерообразующую способность костного мозга // *Механизмы патологических реакций*. – 1980. – Т. IV. – С.11-14.
32. Роланд Р. Вауэр *Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение дистресс-синдрома новорожденных*. Из-во «Медицинская литература». М., 2011. – 96 с.
33. Лазарев Н.В., Гершинович М.А. Стимуляция лекарственными средствами репаративной регенерации и ее практическое значение // *Казанский медицинский журнал*. – 1965, № 6. – С.3-8.
34. Билич Г.А., Отмахов В.Н., Зельди П.П. Влияние оротаата калия на регенерацию легких. В кн. *Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике* Пошкар-Ола, 1979. – С.12-15.
35. Билич Г.А. Пиримидиновые производные как стимуляторы регенерации // *Казанский медицинский журнал*. – 1978. – № 3. – Т. LIX. – С.48-51.
36. Фельдман П.Х., Коган Н.А., Семичева Г.С. *Оротовая кислота 2С<sup>14</sup> (урацил-4-карбоновая кислота)*. В кн. *Меченые биологически активные вещества*. Атомиздат: М., 1966. – С.66-72.
37. Давыдов В.П., Назаренко Г.Г. В кн. *«Материалы конференции по проблемам применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины*. Л., 1966. – 236 с.
38. Кедровский Б.В., Трухачева К.П. *Докл. АН СССР*. 1952. – Т.86, №4. – 833 с.