



Фармакокинетика потенциального противоэпилептического средства ГИЖ-298 у крыс после различных режимов дозирования

© Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Жердев В. П.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

На крысах изучена фармакокинетика соединения ГИЖ-298 при разных режимах дозирования. Целью настоящего исследования явилось изучение ФК ГИЖ-298 после его многократного внутрижелудочного введения.

Методы. Исследование проведено на беспородных крысах-самцах. Концентрации ГИЖ-298 в плазме крови животных определяли методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Оценку фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом.

Результаты. После однократного и многократного (4 раза с интервалом дозирования 3 ч) внутрижелудочного введения в дозе 60 мг/кг исследуемое вещество в плазме крови животных определялось на протяжении 4 ч. Режим введения ГИЖ-298 не повлиял на величину его периода полувыведения и среднее время удерживания в организме. Установлено, что ГИЖ-298 кумулируется в организме крыс.

Ключевые слова: фармакокинетика; противосудорожное средство; ГИЖ-298; кумуляция

Для цитирования:

Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Жердев В. П. Фармакокинетика потенциального противоэпилептического средства ГИЖ-298 у крыс после различных режимов дозирования. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(2):57–61. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-57-61>. EDN: GCFORG

Поступила: 28.05.2024. **В доработанном виде:** 12.06.2024. **Принята к печати:** 27.06.2024. **Опубликована:** 30.06.2024.

Pharmacokinetics of a potential antiepileptic drug GIZh-298

© Gennadiy B. Kolyvanov, Alexander A. Litvin, Oxana Yu. Kravtsova, Oxana G. Gribakina, Vladimir P. Zherdev
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

GIZh-298 pharmacokinetics was studied in rats after different dosage regimens.

The aim of this study was to study GIZh-298 pharmacokinetics after its multiple intragastric administration.

Methods. The study was conducted on outbred male rats. The concentrations of GIZh-298 in the blood plasma were determined by HPLC with mass-spectrometric detection. Pharmacokinetic parameters were evaluated using a model-independent method.

Results. After single and multiple (4 times with a dosage interval of 3 hours) intragastric administrations at 60 mg/kg dose, the test substance in the blood plasma was determined for 4 hours. The mode of administration of GIZh-298 did not affect the value of its half-life and the mean residence time. It has been established that GIZh-298 accumulates in the rats.

Keywords: preclinical pharmacokinetics; antiepileptic drug; tandem HPLC-mass spectrometry; accumulation

For citations:

Kolyvanov GB, Litvin AA, Kravtsova OYu, Gribakina OG, Zherdev VP. Pharmacokinetics of a potential antiepileptic drug GIZh-298. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(2):57–61. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-57-61>. EDN: GCFORG

Received: 28.05.2024. **Revision received:** 12.06.2024. **Accepted:** 27.06.2024. **Published:** 30.06.2024.

Введение / Introduction

Противосудорожные препараты являются наиболее распространёнными в терапии эпилептических судорог, однако приблизительно 30 % пациентов фармакорезистентны к ним, поэтому создание новых соединений, обладающих высокой противосудорожной активностью в сочетании с минимальными побочными эффектами, является на сегодняшний день актуальной задачей [1].

Среди производных оксимов 4-бензоилпиридинол с противосудорожным действием наибольшей активностью и наименьшей токсичностью обладал О-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина оксалат (рабочий шифр — ГИЖ-298) [2]. Это соединение устраняет первично-генерализованные судороги в тестах антагонизма с максимальным электрошоком и коразолом в дозах 0,5–100 мг/кг у грызунов внутрибрюшинно (в/б). ГИЖ-298 имеет большую терапевтическую широту, поскольку LD₅₀ после в/б введения

составляет 316 мг/кг (мышь) [3]. Установлено, что через 50 мин после однократного в/б введения крысам (60 мг/кг) ГИЖ-298 многократно снижал число продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов в ипси-, контрлатеральной коре (в 46 раз), гиппокампе и гипоталамусе (в 28 раз), вызванных гомоцистеином тиалактона, и у 100 % животных устранял генерализованные тонико-клонические судороги, возникающие в развёрнутой стадии эпилептического статуса [4]. Полученные данные демонстрируют высокий потенциал ГИЖ-298 для дальнейшего изучения в качестве противоэпилептического препарата.

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства (ЛС) является доклиническое изучение его фармакокинетики (ФК) [5]. Ранее на крысах была изучена ФК соединения ГИЖ-298 при разных путях введения. После однократного внутрижелудочного (в/ж) и внутривенного (в/в) введений в дозе 60 мг/кг исследуемое вещество в плазме крови животных определялось на протяжении 4 ч. Период полувыведения ГИЖ-298 из плазмы крови составил 0,48 ч после в/в введения и 0,66 ч после в/ж. Абсолютная биодоступность соединения ГИЖ-298 после однократного в/ж введения составила 64,5 % [6]. Целью настоящего исследования явилось изучение ФК ГИЖ-298 после его многократного в/ж введения. Результаты ФК исследования после многократного введения ЛС необходимо сопоставить с данными его ФК, полученными после однократного введения. Таким образом, представляется возможным оценить изменения в выведении ЛС и предсказать уровень его стационарной концентрации (в пределах интервала дозирования) по данным, полученным после его однократного введения.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследовании использовали фармацевтическую субстанцию ГИЖ-298 — О-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина оксалата (серия 221222), синтезированную в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», как описано ранее [3]. Субстанция представляет собой гомогенный порошок белого цвета, растворима в воде, диметилсульфоксиде, умеренно растворима в этиловом спирте, нерастворима в хлороформе.

Исследование проводили на половозрелых белых беспородных крысах-самцах с массой тела 220 ± 30 г. Животные содержались в лабораторном виварии при 20–22 °С, относительной влажности воздуха 45–65 %, имели свободный доступ к корму и воде. Эксперименты проводили в соответствии с «Руководством по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Рекомендации коллегии Совета Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. №33).

Фармацевтическую субстанцию ГИЖ-298 вводили животным в дозе 60 мг/кг в виде суспензии в 1 % крахмальном клейстере. Содержание ЛС определяли в плазме крови до введения (контроль) и через 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 3 и 4 ч после его однократного введения и через 0,25; 0,5; 1; 2; 3 и 4 ч после четвертого введения (всего 4 введения с интервалом дозирования 3 ч.) Считается, что состояние равновесия достигается через 4–5 периодов полувыведения ЛС [7]. В нашем исследовании интервал дозирования (τ) составил 3 ч, что составило более 4 периодов полувыведения ГИЖ-298. На каждый временной интервал использовали по 3 животных. Образцы крови получали декапитацией крыс с последующим центрифугированием при 13500 об/мин в течение 15 мин для отделения плазмы (антикоагулянт 5 % K_2 ЭДТА). Далее образцы плазмы крови замораживали при -40 °С и хранили без добавления консервантов до анализа.

Количественное определение ГИЖ-298 в плазме крови животных проводили с помощью валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [8].

На основании данных «концентрация (С, нг/мл) — время (t, ч)» непараметрическим методом интегральных статистических моментов были рассчитаны основные ФК параметры [9, 10].

AUC_{0-t} (нг×ч/мл) — площадь под ФК кривой «концентрация ЛС — время». AUC_{0-t} рассчитывается с использованием линейно-логарифмического метода трапеций от момента введения до конкретного временного интервала;

$AUC_{0-\tau}$ (нг×ч/мл) — площадь под ФК кривой «концентрация ЛС — время» рассчитывается с использованием линейно-логарифмического метода трапеций от момента введения до τ ;

C_{max} (нг/мл) — максимальная концентрация ЛС в плазме крови при внесосудистом введении;

T_{max} (ч) — время достижения максимальной концентрации ЛС в плазме крови при внесосудистом введении;

k_{el} (1/ч) — константа скорости элиминации — параметр, характеризующий скорость выведения вещества из плазмы крови — абсолютное значение наклона конечного логарифмически линейного участка, идентифицированного на ФК кривой;

$t_{1/2}$ (ч) — период полувыведения — период, за который выводится половина введённой и всосавшейся дозы ЛС, рассчитывается, как $t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$;

MRT (ч) — среднее время удерживания ЛС в организме.

Результаты и их обсуждение / Results and Discussion

Усреднённые ФК профили ГИЖ-298 в плазме крови крыс после различных режимов введения представлены на рис. 1. Соответствующие ФК характеристики исследуемого соединения в плазме крови животных представлены в табл. 1.

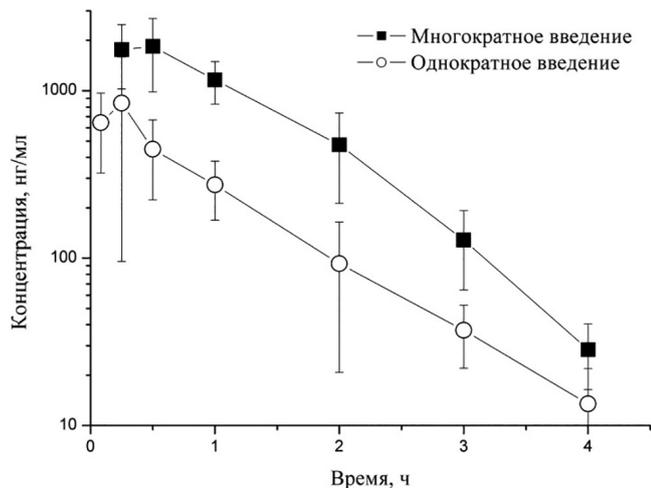


Рис. 1. Фармакокинетические профили ГИЖ-298 в плазме крови крыс после различных режимов дозирования в дозе 60 мг/кг, многократное введение: 4 раза с интервалом дозирования — 3 ч ($n = 3$; среднее \pm SD)
Fig. 1. Pharmacokinetic curves of GIZh-298 in the rat blood plasma after single and multiple (4 times within 3 hours of each other) administrations in dose 60 mg/kg, ($n = 3$; mean \pm SD)

Для достижения стационарных концентраций ЛВ в организме животного/человека, независимо от пути введения, используют повторяющееся дозирование через одинаковые промежутки времени (интервал дозирования — τ). Если рассматривать динамику концентрации ГИЖ-298 в рамках отдельного интервала дозирования (см. рис. 1), то можно отметить, что концентрация сначала быстро растёт, достигая своего максимума уже к 0,25 ч после введения, и далее падает в соответствии с соотношением скоростей всасывания и распределения/выведения.

Зная константу скорости элиминации ЛС или время его полувыведения, можно с определённой долей достоверности предсказать степень его кумуляции при повторяющемся режиме дозирования. Так, если ГИЖ-298 вводить с интервалом дозирования, равным времени его полувыведения (0,7 ч, табл. 1) кумуляция в стационарном состоянии будет приблизительно в два раза больше по сравнению с первой дозой, т. е. C_{\max} в стационарном состоянии будет в два раза превышать аналогичный параметр после введения первой дозы.

Для облегчения расчёта схем дозирования ЛВ часто используют среднюю стационарную концентрацию в течение интервала дозирования (C_{avg}), которую можно найти по формуле:

$$C_{\text{avg}} = \frac{\int_0^{\tau} C(t) dt}{\tau} = \frac{AUC_{0-\tau}}{\tau}, \quad (1)$$

где $AUC_{0-\tau}$ — площадь под ФК кривой от 0 до τ (3 ч) [10, 11].

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ГИЖ-298 в плазме крови крыс после различных режимов введения в дозе 60 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of GIZh-298 in the rat blood plasma after single and multiple administrations in dose 60 mg/kg

Параметр	Размерность	Кратность введения	
		4	1
τ	ч	3	—
C_{\max}	нг/мл	1839,9	844,0
T_{\max}	ч	0,50	0,25
AUC_{0-t}	нг/мл \times ч	2741,6	786,5
$AUC_{0-\tau}$	нг/мл \times ч	—	742,1
C_{avg}	нг/мл	247,4	—
R_{ac}	—	2,1 (для C_{\max}) 3,9 (для AUC_{0-t})	—
k_{el}	ч ⁻¹	1,21	1,00
$t_{1/2}$	ч	0,6	0,7
MRT	ч	1,1	1,0

В нашем исследовании C_{avg} составила 247,4 нг/мл, что в 3,4 и 7,4 раза ниже C_{\max} после однократного и 4-кратного введения ГИЖ-298, соответственно. Таким образом, при разработке режима многократного (хронического) введения исследуемого ЛС экспериментальным животным следует увеличить интервал дозирования до 6–8 ч.

В то же время степень кумуляции препарата определяют R_{ac} (accumulation ratio — кумуляционное соотношение), сравнивая величины C_{\max} либо AUC после первого и n -го введений ЛС, соответственно [9, 12]. Величина R_{ac} ГИЖ-298 для C_{\max} составила 2,1 и для AUC_{0-t} — 3,9, соответственно. Полученные данные указывают, что ГИЖ-298 кумулируется в организме крыс. В доступной нам справочной литературе однозначных указаний о том, что то или иное значение R_{ac} является критическим с точки зрения безопасности дозирования препаратов, отсутствует. Более того, в практической медицине пациентам часто назначают препараты с большим периодом полувыведения, например, диазепам, фенобарбитал, дигоксин, амиодарон и др. [7]. Средние оценки периодов полувыведения этих препаратов превышают сутки, но дозировать их принято один или несколько раз в сутки. В этом случае кумуляция препарата значительна. И при проявлении нежелательных реакций дозу препарата снижают. Ещё одним аргументом в пользу того, что кумуляция ГИЖ-298 в плазме крови крыс не критична, говорят величины дозозависимых параметров — $t_{1/2}$ и среднего времени удерживания ЛС в организме (MRT, табл. 1). Из табл. 1 видно, что с ростом числа доз ГИЖ-298

эти показатели практически не изменились. Исходя из полученных нами данных можно заключить, что в случае успешного продвижения ГИЖ-298 в практику следует учитывать эффект кумуляции.

Заключение/Conclusion

В ходе исследования оценивалась фармакокинетика нового потенциального противоэпилептического средства ГИЖ-298 у крыс после различных режимов введения (однократного и 4-кратного). На основании рассчитанных фармакокинетических параметров выявлен кумулирующий эффект исследуемого соединения..

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Кольванов Геннадий Борисович

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
РИНЦ SPIN-код: 2538-8639

Gennady B. Kolyvanov

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
RSCI SPIN code: 2538-8639

Литвин Александр Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: litvin_aa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
РИНЦ SPIN-код: 6193-5770

Alexander A. Litvin

Corresponding author

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: litvin_aa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
RSCI SPIN code: 6193-5770

Кравцова Оксана Юрьевна

к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
РИНЦ SPIN-код: 1733-2330

Oxana Yu. Kravtsova

PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
RSCI SPIN code: 1733-2330

Грибакина Оксана Геннадьевна

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
РИНЦ SPIN-код: 6266-8161

Oxana G. Gribakina

PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of the Laboratory of Pharmacokinetics, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
RSCI SPIN code: 6266-8161

Жердев Владимир Павлович

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией
фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
РИНЦ SPIN-код: 2213-9592

Vladimir P. Zherdev

PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
RSCI SPIN code: 2213-9592

Список литературы / References

1. Mensah JA, Johnson K, Reilly CA, et al. Evaluating the efficacy of prototype antiseizure drugs using a preclinical pharmacokinetic approach. *Epilepsia*. 2022 Nov;63(11):2937-2948. doi: 10.1111/epi.17402.
2. Патент РФ на изобретение № 2643091 С2/ 31.01.2018. Бюл. №4. Дурнев А.Д., Воронина Т.А., Литвинова С.А., и др. Производные оксимов 4-бензоилпиридина, обладающие противосудорожной активностью, как средства лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний. [Patent RU 2643091 С2/31.01.2018. Byul. №4 Durnev AD, Voronina TA, Litvinova SA, et al. 4-Benzoylpyridine oxime derivatives having anticonvulsant activity as agents for treatment of epilepsy and paroxysmal states. (In Russ.)]. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2643091C2_20180131.pdf. Ссылка активна на 24.05.2024.
3. Жмуренко Л.А., Мокров Г.В., Неробкова Л.Н., и др. Новое производное оксимов 4-бензоилпиридинов ГИЖ-298, обладающее противосудорожной активностью. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017;(1):22-26. [Zhurenko LA, Mokrov GV, Nerobkova LN, et al. Novel 4-benzoylpyridine oxime derivative GIZH-298 with anticonvulsant activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017;(1):22-26. (In Russ.)].
4. Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А., и др. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(2):57-66. [Gaydukov IO, Litvinova SA, Voronina TA, et al. 4-Benzoylpyridine oxime derivative (GIZH-298) versus valproic acid: the anticonvulsant potential effect in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya] 2017;9(2):57-66 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики новых лекарственных средств / Миронов А.Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2012. С. 865-880. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy farmakokinetiki novykh lekarstvennykh sredstv. Mironov AN (ed.). Moscow: Grif and K, 2012. P. 865-880. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3BEMMg>. Ссылка активна на 24.05.2024.

6. Грибакина О.Г., Кравцова О.Ю., Литвин А.А., и др. Фармакокинетика потенциального противоэпилептического средства ГИЖ-298 у крыс. *Экспер. и клин. фармакол.* 2023;86(5):40-44. [Gribakina OG, Kravtsova OYu, Litvin AA, et al. Pharmacokinetics of the potential pharmacological substance GIZH-298 in rats. *Exper and Clin pharmacol*. 2023;86(5):40-44. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-5-40-44.
7. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / Сергиенко В.И., Желлифф Р., Бондарева И.Б.; Рос. акад. мед. наук. Москва : Изд-во Рос. акад. мед. наук, 2003. 208 с. [Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB; RAMN. Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primeneniye. Moscow: Izdatelstvo RAMN, 2003. (In Russ.)]. ISBN 5790100317.
8. Бочков П. О., Кравцова О. Ю., Кольванов Г. Б., и др. Количественное определение потенциального противосудорожного средства ГИЖ-298 в плазме крови крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):37-45. [Bochkov PO, Kravtsova OYu, Kolyvanov GB, Litvin AA, Boyko SS, Zherdev VP. Quantification of a potential anticonvulsant drug GIZH-298 in rat plasma by liquid chromatography–mass spectrometry. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):37-45. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2022-3-37-45.
9. Фармакокинетика / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко; под ред. Г.И. Должич. Ростов н/Д : Феникс, 2001. 381. [Farmakokinetika. Karkishenko NN, Khoronko VV, Sergeeva SA, Karkishenko VN; Ed by Dolzhich GI. Rostov-na-Donu : Fenix, 2001. (In Russ.)]. ISBN 5-222-01504-1.
10. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 185 с. [Osnovy farmakokinetiki. Miroshnichenko II. Moscow: Geotar-Med, 2002 (In Russ.)]. ISBN 5-9231-0211-0.
11. Tsaïoun K (ed), Kate SA (ed). ADMET for medicinal chemists: a practical guide. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2011. ISBN: 978-0-470-48407-4.
12. Vogel HG, Maas J, Gebauer A. Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011. ISBN 9783540898924. doi: 10.1007/9783540898917. Доступно по: <http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/482301/Hans%20Gerhard%20Vogel.pdf>. Ссылка активна на 24.05.2024.