

© КОРОЖАН Н.В., БУЗУК Г.Н., 2015

СТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА МЕМБРАНЫ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ И ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ ОЛИСТВЕННОЙ

КОРОЖАН Н.В., БУЗУК Г.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель – изучить противоаллергическую активность настоев и настоек травы череды трехраздельной и травы череды олиственной на модели стабилизации мембран тучных клеток *in vitro*.

Исследование проводили на трех группах беспородных мышей-самцов, по 5 особей в каждой. Для сенсибилизации использовали аллерген эпидермальный из шерсти кошки, для окраски выделенных тучных клеток – 0,1% раствор толуидинового синего, в качестве препарата сравнения – 5 мг/мл раствор натрия кромогликата.

Стабилизирующее действие настоев и настоек травы видов череды на мембраны тучных клеток носило дозозависимый характер. Наибольшее снижение количества дегранулированных тучных клеток с 19-22% отмечалось при добавлении настоев и настоек в дозе 10 мг/мл среды (до 5-10%). Снижение дозы приводило к уменьшению выраженности стабилизирующего действия на мембраны тучных клеток. Во всех случаях количество дегранулированных тучных клеток статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось от такового в контроле с аллергеном для сенсибилизированной группы. При этом рассчитанные значения ED_{50} для исследуемых средств статистически значимо не различались ни для различных лекарственных форм на основе конкретного вида сырья, ни для одинаковых лекарственных форм на основе разных видов сырья. Статистически значимых отличий в стабилизирующем действии настоев и настоек травы видов череды в дозе 10 мг/мл и раствора натрия кромогликата не выявлено ($p < 0,05$).

Компоненты настоев и настоек травы череды трехраздельной и череды олиственной не обладали способностью вызывать анафилактическую реакцию в исследуемых дозах.

Таким образом, настои и настойки исследуемых видов череды оказывали выраженное стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток *in vitro*. Исходя из полученных данных, трава череды олиственной может быть рекомендована как противоаллергическое средство наряду с травой череды трехраздельной. Выбор лекарственной формы из указанного сырья обосновывается лишь удобством ее применения.

Ключевые слова: череды трава, стабилизация мембраны тучных клеток, доза полумаксимального эффекта, натрия кромогликат.

Abstract.

The aim of this research was to study antiallergic activity of *Bidens tripartita* and *Bidens frondosa* herbs infusions and tinctures on the model of membrane stabilization of mast cells *in vitro*.

The study was carried out on three groups of mongrel male mice, each including 5 animals. The epidermal cat's hair allergen was used for sensitization, to dye isolated mast cells 0,1% toluidine blue solution was made use of, 5 mg/ml sodium cromoglycate solution was used as a reference drug.

Stabilizing effect of infusions and tinctures on mast cell membranes was dose-dependent. The greatest reduction in the degranulated mast cells number was noted when adding 10 mg/ml infusions or tinctures (from 19-22% to 5-10%). The decrease of the dose resulted in less marked stabilizing effect on mast cell membranes.

Degranulated mast cells number statistically significantly ($p < 0,05$) differed from that in the control. Calculated ED_{50} values for the tested medicines were not significantly different for any of various forms based on a specific raw material or for the same forms based on different raw materials. Statistically significant differences in the stabilizing effect of infusions and tinctures of *Bidens* species in the dose of 10 mg/ml and sodium cromoglycate solution were not detected ($p < 0,05$).

Bidens species components of infusions and tinctures didn't possess any potential to cause anaphylactoid reactions

in the studied doses.

Thus *Bidens* species infusions and tinctures produced marked stabilizing effect on mast cell membranes in vitro. Based on the obtained data, *Bidens frondosa* herb may be recommended as an antiallergic agent together with *Bidens tripartita* herb. The choice of the form from the raw material in question is based only upon the convenience of its application.

Key words: *Bidens* herb, stabilization of mast cell membranes, half-maximum effect dose, sodium cromoglycate.

Растения и их компоненты длительное время рассматривались как аллергены и считались этиологическими факторами ряда аллергических заболеваний. Однако последние экспериментальные и клинические данные свидетельствуют также о противоположном — противоаллергическом действии биологически активных веществ растительного происхождения [1]. Особый интерес среди них представляет растительное сырье, содержащее флавоноиды и полисахариды [2-3]. Одним из перспективных источников такого сырья являются растения рода череды. Высушенная надземная часть ряда представителей данного рода издавна применяется в народной медицине в качестве противоаллергического средства [4-6].

На территории Республики Беларусь встречается пять видов череды, из которых наиболее распространены череда трехраздельная и череда олиственная [7].

Изучению противоаллергической активности травы череды трехраздельной посвящен ряд работ [8-10]. Изучение данного вида активности проводилось на модели системной анафилаксии и пассивной кожной анафилаксии, также имеются данные об изучении влияния настойки и настоя на систему комплемента. Надо отметить, что зачастую полученные данные не согласуются между собой. В связи с этим изучение противоаллергической активности травы череды трехраздельной и обоснование оптимальной лекарственной формы для лечения аллергических заболеваний является актуальным.

Кроме того, практически отсутствуют данные о противоаллергической активности других видов череды. Наибольший интерес в данном случае представляет трава череды олиственной как растения, достаточно распространенного на территории Республики Беларусь и наиболее близкого по компонентному составу траве череды трехраздельной [11].

Целью данной работы является изучение противоаллергической активности настоев и

настоек травы череды трехраздельной и травы череды олиственной на модели стабилизации мембран тучных клеток in vitro.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись настой и настойка травы череды трехраздельной и настой и настойка травы череды олиственной.

Настои из травы исследуемых видов череды получали согласно методике, изложенной в общей статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Настои, отвары, чай» [12]. Полученный настой травы череды трехраздельной содержал $0,6 \pm 0,2$ мг/мл полисахаридов и $9,6 \pm 0,6$ мг/мл флавоноидов, настой травы череды олиственной, соответственно, $1,6 \pm 0,5$ мг/мл и $12,9 \pm 1,0$ мг/мл.

Настойки получали методом мацерации. Для этого навеску сырья заливали 60% (об/об) этиловым спиртом и настаивали в течение 5 суток. Сырье отжимали, добавляли небольшой объем 60% (об/об) этилового спирта и повторно отжимали. Вытяжки объединяли и фильтровали через бумажный фильтр, после чего доводили до требуемого исходного объема. Полученная таким образом настойка травы череды трехраздельной содержала $45,6 \pm 6,5$ мг/мл флавоноидов, настойка травы череды олиственной – $43,4 \pm 5,1$ мг/мл. Полисахариды в данной лекарственной форме не обнаружены.

Полученные настои и настойки упаривали. Сухой остаток растворяли в воде очищенной, объем которой рассчитывали, исходя из исследуемых доз. Выбор доз осуществляли, исходя из литературных данных о противоаллергической активности других видов череды [13].

Изучение специфической активности проводили на беспородных мышах-самцах массой 18-22 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская область, Всеволожский район). Животные содержались в виварии ВГМУ в соответствии с установлен-

ными требованиями [14-15]. В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными [15]. Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных соответствовала общепринятым рекомендациям [16-18].

Изучение противоаллергической активности проводили на модели стабилизации мембран тучных клеток *in vitro*. Опытных животных делили на три группы: интактная, «плацебо» и исследуемая, по 5 особей в каждой. Интактная группа в течение 14 дней не подвергалась никаким манипуляциям. Исследуемую группу сенсибилизировали аллергеном эпидермальным из шерсти кошки («Биомед имени И.И. Мечникова», Россия) по рекомендуемой схеме [19]. Аллерген был любезно предоставлен кафедрой клинической иммунологии и аллергологии УО «ВГМУ». Аллерген 500 PNU/мл в объеме 0,1 мл (2300-2800 PNU/кг веса животного) вводили внутривенно 2 раза с интервалом в один день. Через день после последней инъекции животным вводили аллерген в дозе 1000 PNU/мл в объеме 0,1 мл (4500-5500 PNU/кг). Выполняли две инъекции с интервалом в один день. Группе «плацебо» по аналогичной схеме вводили забуференный физиологический раствор с pH=7,4, полученный согласно рекомендациям Государственной фармакопеей Республики Беларусь [20].

Со дня последней инъекции отсчитывали семь дней и осуществляли дислокацию шейных позвонков животных исследуемой группы и группы «плацебо». Для интактной группы

данную операцию проводили спустя семь дней от момента введения животных данной группы в эксперимент. Затем животным в брюшную полость вводили 10 мл подогретого до 37°C фосфатного забуференного физиологического раствора с pH=7,4 и в течение 1-2 минут массировали брюшную стенку мыши, после чего иглой со шприцем забирали промывную жидкость из брюшной полости, переносили в пробирку с гепарином (20 ед/мл), центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость сливали, осадок клеток смешивали с забуференным физиологическим раствором с pH=7,4, получая суспензию, содержащую $1,0 \cdot 10^5$ клеток/мл. Из полученной от каждого животного суспензии тучных клеток формировали контрольные и исследуемые пробы. К контрольным пробам добавляли забуференный физиологический раствор с pH=7,4 или аллерген в дозе 100 PNU/мл в объеме 0,1 мл. К исследуемым пробам добавляли растворенные сухие остатки настоев или настоек в дозах 10, 5 и 2,5 мг/мл среды и аллерген в дозе 100 PNU/мл в объеме 0,1 мл. Пробирки инкубировали в термостате при 37°C в течение 15 мин. В результате получали пробы для анализа, состав которых представлен в таблице 1.

К указанным пробам добавляли 0,1% раствор толуидинового синего и пробы дополнительно инкубировали в термостате при 37°C в течение 20 мин. Указанный краситель является специфичным и окрашивает в синий цвет только тучные клетки. Возможные в пробе макрофаги и лимфоциты, более крупные, чем

Таблица 1 – Состав проб для изучения стабилизации мембран тучных клеток

Реактивы	Группа (n животных=5)								
	Интактная группа			Группа «плацебо»			Исследуемая группа		
	Контроль (физ. р-р)	Контроль (аллерген)	Исследуемые пробы	Контроль (физ. р-р)	Контроль (аллерген)	Исследуемые пробы	Контроль (физ. р-р)	Контроль (аллерген)	Исследуемые пробы
Физиологический раствор, мл	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2
Аллерген 100 PNU/мл, мл	0	0,1	0	0	0,1	0	0	0,1	0,1
Настой/настойка вида череды, мл	0	0	0,1	0	0	0,1	0	0	0,1

тучные клетки, окрашиваются толуидиновым синим в красно-фиолетовый цвет. Эритроциты, которые иногда присутствуют в исследуемых пробах, в данном случае не окрашиваются и выглядят как округлые клетки, которые в 5-7 раз меньше, чем тучные клетки.

В 20 мкл полученной пробы производили подсчет 100 тучных клеток, среди которых определяли количество дегранулированных тучных клеток. Для каждой пробы подсчет проводили в двух повторностях.

В качестве препарата сравнения использовали 5 мг/мл раствор натрия кромогликата как вещества, наиболее близкого по структуре к веществам травы видов череды – флавоноидам [21].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «Statistica Advanced 10.0». Для сравнения результатов использовали непараметрические критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.

Результаты

Как известно, количество дегранулированных тучных клеток является показателем состояния сенсibilизации организма к данному аллергену или наличия анафилактической реакции организма [22].

На первом этапе исследования изучали количество дегранулированных тучных клеток в интактной группе, а также в группе «плацебо». При этом контроль с физиологическим раствором в интактной группе позволял оценить базисный уровень дегрануляции, характерный для организма животных в норме. Контроль с физиологическим раствором в группе «плацебо» отражал влияние факторов стресса на состояние тучных клеток. Контроль с аллергеном в указанных группах проводился для подтверждения отсутствия сенсibilизации

организма животных к используемому аллергену. Кроме того, изучалось влияние настоев и настоек травы видов череды на состояние тучных клеток с целью выявления возможной анафилактической реакции на компоненты лекарственных форм. Полученные результаты приведены в таблице 2. Внешний вид тучных клеток для указанных групп, а также для исследуемой группы приведен на рисунке 1.

При воздействии аллергена на тучные клетки, выделенные из животных сенсibilизированной группы, отмечалась неравномерная окраска тучных клеток, значительное увеличение их в размере, а иногда – и повреждение (разрыв) мембраны (рис. 1, В).

Стабилизирующее действие на тучные клетки настоев травы череды трехраздельной и травы череды олиственной при добавлении их к клеткам сенсibilизированной группы в присутствии аллергена носило дозозависимый характер, что представлено на рисунках 2 и 3. При этом отмечалось сохранение целостности мембран тучных клеток, а также уменьшение клеток, характеризующихся другими признаками дегрануляции (рис. 1, Д, Е).

Стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток настоек травы череды трехраздельной и травы череды олиственной (рис. 1, Ж, З) также носило дозозависимый характер, что представлено на рисунках 4 и 5.

Окрашивание тучных клеток в присутствии настоек в зеленый цвет обусловлено взаимодействием флавоноидов настоек с красителем.

Добавление раствора натрия кромогликата уменьшает дегрануляцию тучных клеток под действием аллергена до 3-5% ($p < 0,05$) (рис. 1, Д).

Обсуждение

Нами было установлено, что в случае контроля с физиологическим раствором в ин-

Таблица 2 – Процент дегрануляции тучных клеток в интактной группе и группе «плацебо»

Группа	Контроль (физ. р-р)	Контроль (аллерген)	Настой, 10 мг/мл		Настойка, 10 мг/мл	
			травы ЧТ	травы ЧО	травы ЧТ	травы ЧО
Интактная	6,8±1,6	14,2±1,8*	8,2±1,4	5,4±2,1	7,8±2,5	8,2±1,0
«Плацебо»	7,8±1,8	14,8±1,6*	8,6±1,1	6,0±1,5*	6,4±1,4	7,0±1,5

Примечание: * - статистически значимые отличия ($p < 0,05$) относительно контроля (физ. р-р) в каждой группе; ЧТ – череда трехраздельная, ЧО – череда олиственная.

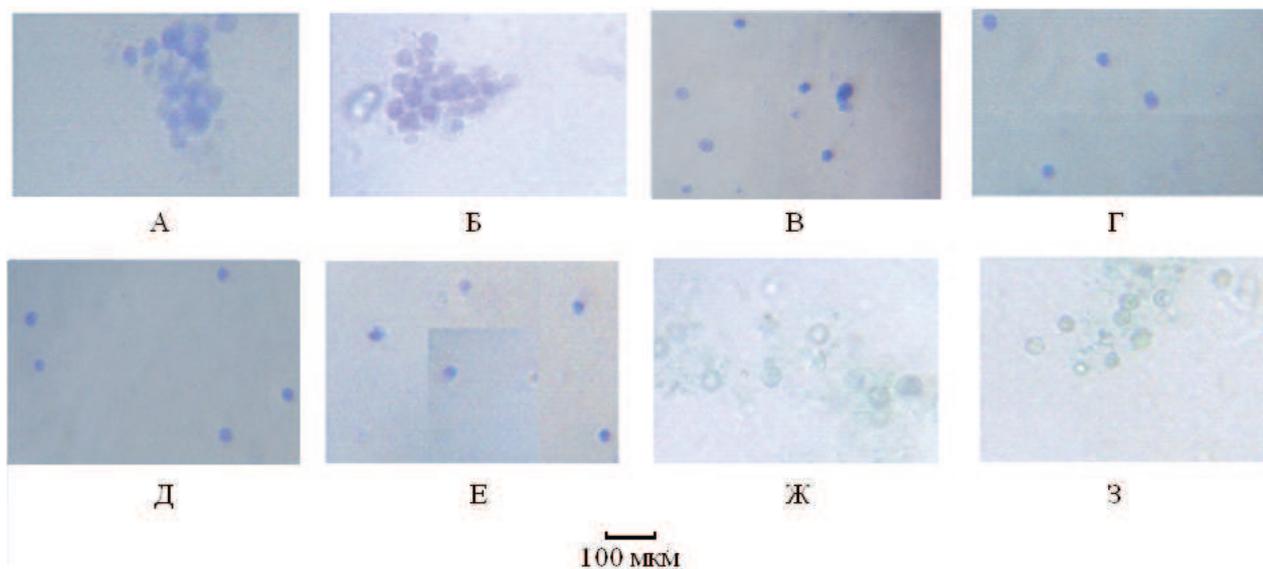


Рисунок 1 – Внешний вид тучных клеток в исследуемых пробах:
 А – контроль (физ. р-р) интактной группы; Б – контроль (физ. р-р) группы «плацебо»;
 В – контроль (аллерген) исследуемой группы; Г – исследуемая группа – препарат сравнения;
 Д - исследуемая группа – настой травы череды трехраздельной 10 мг/мл;
 Е – исследуемая группа – настой травы череды олиственной 10 мг/мл;
 Ж – исследуемая группа – настойка травы череды трехраздельной 10 мг/мл;
 З – исследуемая группа – настойка травы череды олиственной 10 мг/мл.

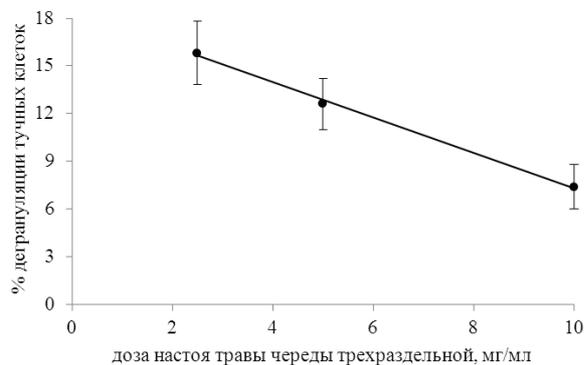


Рисунок 2 – Дозозависимый эффект настоя травы череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток.

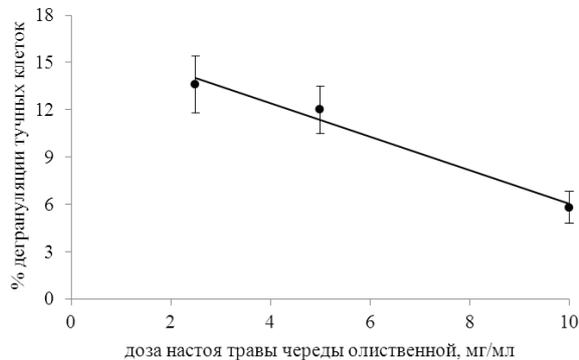


Рисунок 3 – Дозозависимый эффект настоя травы череды олиственной на стабилизацию тучных клеток.

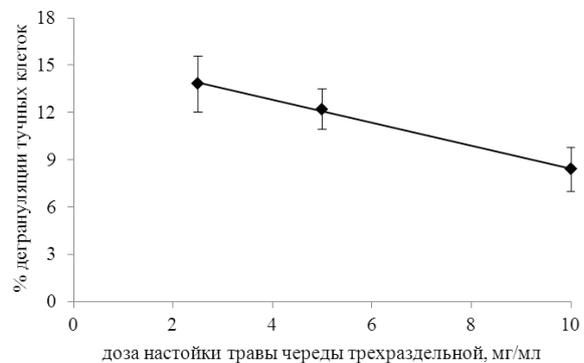


Рисунок 4 – Дозозависимый эффект настойки травы череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток.

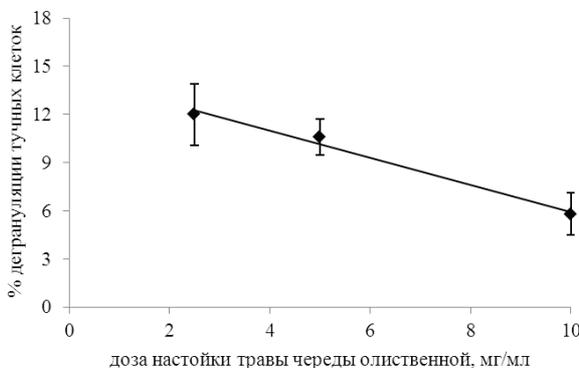


Рисунок 5 – Дозозависимый эффект настойки травы череды олиственной на стабилизацию тучных клеток.

тактной группе и группе «плацебо» более 90-95% тучных клеток были целыми, округлыми, без признаков дегрануляции (рис. 1, А, Б).

При воздействии аллергена на тучные клетки в интактной группе отмечается увеличение количество дегранулированных тучных клеток в 1,9-2,4 раза по сравнению с контролем и составляет 12-15%. Однако такое значение процента дегрануляции тучных клеток не свидетельствует о наличии сенсibilизации у животных интактной группы к данному аллергену. Количество дегранулированных тучных клеток при добавлении к клеткам интактной группы настоев или настоек из травы видов череды в присутствии физиологического раствора статистически значимо не отличалось от контроля ($p > 0,05$).

В группе «плацебо» при воздействии аллергена отмечается увеличение количества дегранулированных тучных клеток в 1,6-2,2 раза по сравнению с контролем и составляет 13-16%. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии сенсibilизации у животных группы «плацебо» к данному аллергену и подтверждают, что увеличение процента дегрануляции тучных клеток не связано с воздействием стрессовых факторов на животных. Количество дегранулированных тучных клеток при добавлении к клеткам группы «плацебо» настоев статистически значимо не отличалось от контроля ($p > 0,05$). Количество дегранулированных тучных клеток при добавлении к клеткам настойки травы череды олиственной статистически значимо отличалось от контроля ($p < 0,05$) и составляло 5-8%, что было ниже, чем в контроле данной группы с физиологическим раствором.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что компоненты настоев и настоек травы череды трехраздельной и череды олиственной не обладают способностью вызывать анафилактическую реакцию в исследуемых дозах.

Количество дегранулированных тучных клеток в контроле исследуемой (сенсibilизированной) группы статистически значимо не отличалось от контроля интактной группы ($p > 0,05$). Процент тучных клеток, дегранулированных при добавлении аллергена составил $20,4 \pm 1,4\%$, что свидетельствовало о выраженном проявлении аллергической реакции ($p < 0,05$).

Наибольшее снижение количества дегранулированных тучных клеток с 19-22% отмечалось при добавлении настоя травы череды трехраздельной в дозе 10 мг/мл среды (до 6-9%) и настоя травы череды олиственной в дозе 10 мг/мл (до 5-7%). Снижение дозы настоев приводило к снижению стабилизирующего действия на мембраны тучных клеток. Для дозы 5 мг/мл среды отмечено 10-14% дегранулированных тучных клеток, для дозы 2,5 мг/мл среды – 12-18%. Во всех случаях количество дегранулированных тучных клеток статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось от такового в контроле с аллергеном для сенсibilизированной группы. Статистически значимые отличия для различных доз настоев отмечались для доз 5 и 2,5 мг/мл ($p < 0,05$); для доз 10 и 5 мг/мл статистически значимых отличий не наблюдается ($p > 0,05$).

При добавлении к клеткам сенсibilизированной группы в присутствии аллергена настоек травы череды трехраздельной количество дегранулированных тучных клеток изменялось от 7-10% для дозы 10 мг/мл до 12-16% для дозы 2,5 мг/мл. При этом различия с контролем в присутствии аллергена статистически значимы ($p < 0,05$).

В присутствии настоек травы череды олиственной количество дегранулированных тучных клеток уменьшалось от 10-12% при дозах 2,5 и 5 мг/мл до 5-7% при дозе 10 мг/мл. Данное уменьшение количества дегранулированных тучных клеток статистически значимо по сравнению с контролем в присутствии аллергена ($p < 0,05$).

Статистически значимые отличия для различных доз настоек отмечались для доз 5 и 2,5 мг/мл ($p < 0,05$); для доз 10 и 5 мг/мл статистически значимых отличий не наблюдается ($p > 0,05$).

Статистически значимых отличий в стабилизирующем действии настоев, настоек травы череды трехраздельной и травы череды олиственной в дозе 10 мг/мл и раствора натрия кромогликата не выявлено ($p < 0,05$).

Для доз 5 и 2,5 мг/мл для настоев и настоек травы видов череды также не выявлено статистически значимых отличий ($p < 0,05$).

Таким образом, максимальное снижение дегрануляции тучных клеток (E_{max}) с 19-22% до 5-9% отмечалось для исследуемых настоев и настоек в дозе 10 мг/мл. Максимальный

эффект (максимальная стабилизация тучных клеток в исследуемой группе в присутствии аллергена, E_{max}), а также рассчитанные полумаксимальные эффекты (E_{50}) для исследуемых лекарственных форм и дозы полумаксимального эффекта (ED_{50} , мг/мл) представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Уравнения регрессии, коэффициенты корреляции, максимальные и полумаксимальные эффекты и дозы полумаксимальных эффектов настоев и настоек травы череды трехраздельной и травы череды олиственной

	Настой		Настойка	
	травы ЧТ	травы ЧО	травы ЧТ	травы ЧО
Уравнение регрессии	$y=-1,08x+18,5$	$y=-1,02x+16,2$	$y=-0,72x+15,7$	$y=-0,84x+14,4$
R^2	0,991	0,972	0,998	0,986
E_{max}	$7,5\pm 1,5$	$5,8\pm 1,7$	$8,4\pm 1,4$	$5,8\pm 1,3$
E_{50}	$15,0\pm 3,0$	$11,6\pm 3,4$	$16,8\pm 2,7$	$11,6\pm 2,6$
ED_{50} , мг/мл	$2,3\pm 3,2$	$4,4\pm 3,5$	$3,6\pm 2,0$	$4,7\pm 2,2$

Примечание: ЧТ – череда трехраздельная, ЧО – череда олиственная, R^2 – коэффициент корреляции.

Значения E_{max} , E_{50} , ED_{50} статистически значимо не различались ни для различных лекарственных форм на основе конкретного вида сырья, ни для одинаковых лекарственных форм на основе разных видов сырья. Это позволяет сделать заключение о возможности равнозначного применения настоев и настоек для лечения аллергических реакций, при этом выбор оптимальной лекарственной формы в большей мере будет связан лишь с удобством применения. Кроме того, полученные результаты позволяют предложить траву череды олиственной как дополнительный источник получения череды травы наряду с травой череды трехраздельной.

Заключение

Изучена противоаллергическая активность настоев и настоек травы череды трехраздельной и травы череды олиственной на модели стабилизации мембраны тучных клеток *in vitro*. Установлено, что настои и настойки исследуемых видов череды оказывают выраженное стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток *in vitro*. При этом значения ED_{50} не различались ни для различных лекарственных форм на основе конкретного вида сырья, ни для одинаковых лекарственных форм на основе разных видов сырья.

Исходя из данных, трава череды олиственной может быть рекомендована как противоаллергическое средство наряду с травой череды трехраздельной. Выбор лекарственной формы из указанного сырья обосновывается лишь удобством ее применения.

Литература

1. Куцык, Р. В. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии : (обзор литературы) / Р. В. Куцык, Б. М. Зузук, Л. М. Куровец // Провизор. – 1998. – № 8. – [Электронный ресурс]: http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N8/rast_antialerg.php?part_code=8&art_code=1098. – Дата доступа: 15.11.2014.
2. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств / Н. А. Криштанова [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 212-221.
3. Смирнова, О. В. Фитоиммунотерапия аллергических заболеваний / О. В. Смирнова, Ю. Н. Деркач, Н. С. Гурина // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 3. – С. 81-87.
4. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ) / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2010. – 453 с.
5. Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. a traditional Chinese medicine inhibits the production of inflammatory cytokines of vessel endothelial cells stimulated by sera from Henoch-Schönlein purpura patients / Y. Bo [et al.] // Journal of pharmacy and pharmacology. – 2012 Jun. – Vol. 64, N 6. – P. 882-887.
6. Connelly, P. Horrible weed or miracle herb? A review of *Bidens pilosa* / P. Connelly // Journal of the Australian Traditional Medicine Society. – 2009

- Jun. – Vol. 15, N 2. – P. 77-79.
7. Биологическое разнообразие Белорусского Поозерья / под ред. Л. М. Мерзвинского. – Витебск : УО «ВГУ им. П. М. Машерова», 2011. – 413 с.
 8. Фаращук, Н. Ф. К вопросу о механизме противоаллергического действия череды трехраздельной / Н. Ф. Фаращук // Здоровоохранение Белоруссии. – 1970. – № 2. – С. 61-62.
 9. Сысоева, Т. В. Фармакогностическое изучение ЛРС с противоаллергическим действием с целью создания на его основе лекарственных препаратов : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 / Т. В. Сысоева. – Уфа, 2011. – 192 с.
 10. Суяров, А.А. Изучение антиаллергического и иммуномодулирующего свойств экстракта череды трехраздельной / А.А. Суяров, А.К. Джапаров, М.Т. Алимова // Физиология и патология иммунной системы. – 2011. – №11. – 29-33 с.
 11. Корожан, Н. В. Сравнительный анализ компонентного состава спиртовых извлечений из травы видов череды методом жидкостной хроматографии / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Вестник фармации. – 2013. – № 4. – С. 49-56.
 12. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2008. – 472 с.
 13. Nogiuchi, M. Antiinflammatory and antiallergic activity of *Bidens pilosa* l. var. *radiata* Scherff / M. Nogiuchi, Y. Seyama // Journal of Health Science. – 2006. – Vol. 52, N 6. – P. 711-717.
 14. СанПиН 2.1.2.12-18-2006. Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев) : утв. постановлением от 31.10.2006 № 131 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск, 2006. – Ч. 9. – С. 2-23.
 15. Юденко, О. А. Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Витебского государственного медицинского университета и мерах по реализации требований биомедицинской этики : метод. указания / О. А. Юденко, Т. В. Буйнова. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 36 с.
 16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes / Council of Europe. – Strasbourg, 18.03.1986. – 51 p.
 17. Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Official Journal L 358. – 1986 Dec. – P. 1-28.
 18. ТКП 125-2008 (02040), ВУ. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика [Электронный ресурс]. – Введ. 01.05.08. – Минск, 2008. – Режим доступа: <http://www.vsmu.by/downloads/vivary/TKP-125-2008.pdf>.
 19. Выхристенко, Л. Р. Аллергоспецифическая иммунотерапия атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита пероральными низкодозовыми алерговакцинами : дис. ... док. мед. наук : 14.03.09 / Л. Р. Выхристенко. – Витебск, 2014. – 265 с.
 20. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2009. – 728 с.
 21. Сараф, А. С. Флавоноиды – как потенциальные противоаллергические соединения : (обзор) / А. С. Сараф, Э. Т. Оганесян // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – № 2. – С. 4-8.
 22. Степень дегрануляции тучных клеток как показатель противоаллергического действия лекарственных средств / Л. Т. Киричек [и др.] // Медицинская наука – 2010 : материалы Всеукраїнської науково-практичної конференції, Полтава, 16-17 грудня 2010 р. – Полтава, 2010. – С. 107-110.

Поступила 16.01.2015 г.

Принята в печать 06.02.2015 г.

Сведения об авторах:

Корожан Н.В. – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра фармакогнозии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 880-65-60, e-mail: k_natashka@mail.ru – Корожан Наталья Валерьевна.