

билиарного тракта / Е.В.Лузина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* - 1998. - Т.VIII, № 5. - С.175.

8. Чекман І.С. *Метаболічні препарати в сучасній експериментальній та клінічній фармакології* / І.С. Чекман // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. статей*. - 2002. - Вип. 8. - С 11-17.

9. Moseley R.H. *Liver and biliary tracts* / R.H.Moseley // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2003. - V.19. - P.185-193.

#### Резюме

**Гусач В.Ю.** Використання мексикору у лікуванні хворих молодого віку із гіпертонічною хворобою в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом.

В статті надано результати використання мексикору в лікуванні хворих молодого віку на гіпертонічну хворобу в сполученні із хронічним безкам'яним холециститом. Включення мексикору у комплекс терапії цих хворих позитивно впливає на клінічний стан хворих, збільшуючі толерантність до фізичних навантажень та покращує якість життя.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, хронічний безкам'яний холецистит, молодий вік, ліпопероксидація, антиоксидантний захист, мексикор.

#### Резюме

**Гусач В.Ю.** *Использование мексикора в терапии больных молодого возраста гипертонической болезнью в сочетании с хроническим бескаменным холециститом.*

В статье описано положительное влияние мексикора в комплексной терапии пациентов молодого возраста с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и хроническим некалькулезным холециститом. В результате проделанного анализа результатов исследования выявлено положительное влияние препарата на клинические и лабораторные показатели у больных молодого возраста с коморбидной патологией.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, хронический некалькулезный холецистит, липопероксидация, антиоксидантная защита, мексикор.

#### Summary

**Gusach V.Yu.** *Mexikor as a drug which using in treatment of the young age patients with hypertonic disease and chronic acalculus cholecystitis.*

In this article the positive influencing of mexikor as a drug which using in treatment of the young age patients with hypertonic disease and chronic acalculus cholecystitis is presented. This was as a result of the researching of 70 patients of the young age with hypertonic disease and chronic acalculus cholecystitis.

**Key words:** hypertonic disease, chronic acalculus cholecystitis, lipoperoxidation, antioxidation protection, mexikor.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак*

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 615.214 + 615.451.16

## ВИЗНАЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ, ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ТА ІМУНОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФІТОПРЕПАРАТУ, ЩО ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АЛОПЕЦІЇ

О. Ю. Галкін, В. Ф. Соловйова, О. М. Дуган  
Національний технічний університет України "Київський  
політехнічний інститут" (Київ)  
ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА" (Київ)  
ДП "Державний науково-дослідний центр з проблем  
гігієни харчування" МОЗ України (Київ)

### Вступ

Алопеція (випадіння волосся) залишається надзвичайно актуальною проблемою, займаючи в структурі патології шкіри значну питому вагу [1-3]. До того ж від стану волосся, яке є придатком шкіри, нерідко залежить доля людини, оскільки у людей через дану косметичну ваду може страждати психіка, вони можуть ставати дратівливими, замкнутими, фактично усуваючись від активного способу життя. Важливо відмітити, що єдина концепція патогенезу алопецій до тепер відсутня, недостатньо вивчено різноманіття їх клінічних проявів, а проблема терапії остаточно так і не вирішена [4].

Розрізняють алопеції вроджені і набуті (осередкова, дифузна, андрогенетична, токсична, травматична, рубцева, сифілітична, лепрозна, симптоматична тощо) [1, 2]. Серед набутих алопецій найбільш поширена осередкова алопеція, яка може розвинути в будь-якому віці у представників обох статей. Етіологія осередкової алопеції остаточно не встановлена, а патогенез доволі складний, оскільки в її основі лежать різні патогенетичні механізми, серед яких патології з боку центральної нервової системи, зокрема супрасегментарних структур головного мозку, а також психогенні, діенцефальні, нейрорецепторні та веге-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

тативні порушення [4, 5]. Не так давно була встановлена провідна роль імунних і аутоімунних порушень у патогенезі осередкової алопеції. Зокрема, роль цитокинів в механізмах розвитку облісіння підтверджується виявленням зниження рівня інтерлейкінів (ІЛ) 4 та 2 у хворих з тяжкою формою захворювання в порівнянні з контролем, що може вказувати на зниження функціональної активності Т-хелперів [6]. Встановлено ознаки вторинного імунодефіцитного стану, що супроводжуються депресією Т-клітинної ланки імунітету, пригніченням фагоцитарної і метаболічної активності клітин периферичної крові, збільшенням кількості В-лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів IgG, IgM, IgA, а також циркулюючих імунних комплексів [7].

На попередніх етапах дослідження нами був проведений фармакотерапевтичний та фітохімічний дизайн галенового препарату для лікування та профілактики алопеції [8-10]. Фітопрепарат являє собою складну настоянку із збору лікарської рослинної сировини, до складу якої входять корені лопуху справжнього, плоди софори японської, кореневища айру, листя кропиви, хмелю супліддя (шишки). Біологічно активні речовини даних лікарських рослин характеризуються знеболювальними, протисвербіжними, антисептичними та епітелізуючими властивостями - вони відновлюють структуру та функції шкіри, покращують кровообіг в капілярній системі шкіри, стимулюють в ній обмін речовин і трофічні процеси, покращують живлення шкіри голови [11, 12].

Слід зазначити, що головними критеріями успішного впровадження лікарських засобів у клінічну практику є їх безпечність та специфічна активність. У випадку досліджуваного фітопрепарату зовнішнього застосування важливими показниками безпеки є гостра токсичність, шкірно-резорбтивний вплив та сенсibiliзуюча дія.

**Метою** роботи було визначення токсичності, імунологічної та фармакологічної активності галенового препарату, що призначений для лікування та профілактики алопеції.

#### **Матеріали та методи дослідження**

*Дослідження токсикологічних властивостей.* Дослідження гострої токсичності проводили на білих нелінійних мишах

масою тіла 18-22 г. Попередньо деалкоголізовану і висушену настоянку фітопрепарату вводили внутрішньочеревно і внутрішньошлунково в діапазоні доз від 50 мл/кг до 300 мл/кг (у перерахунку на спиртовмісний витяг). Для цього складну настоянку концентрували під вакуумом, сушили над безводним калієм хлоридом при зниженому тиску. Сухий залишок подрібнювали до сипучого порошку коричневого кольору і зважували (10 мл вихідної настоянки відповідає 520 мг деалкоголізованої і висушеної настоянки). У всіх експериментах висушену настоянку вводили у вигляді 50% суспензії у ізотонічному розчині натрію хлориду. Спостереження за тваринами здійснювали протягом 72 годин. Реєстрували розвиток основних симптомів отруєння та час загибелі тварин. Для розрахунку середньої смертельної дози досліджуваної настоянки враховували виживаність тварин в тест-групах. У ході експерименту в міру збільшення дози настоянки спостерігали зниження рухової активності і реакції на захоплення рукою, порушення дихання (аж до повного пригнічення), зменшення кількості скорочень серцевого м'яза тварин. При збільшенні дози фітопрепарату, що вводилася експериментальним тваринам, на тлі зниження рухової активності тварин відзначали фібрилярні посмикування кінцівок, що переходять у клоніко-тонічні судоми. Загибель експериментальних тварин наступала на тлі клоніко-тонічних судом від зупинки дихання. Для визначення середньої летальної дози ( $LD_{50}$ ) використовували метод Міллера-Тейнтера [13, 14].

Вплив препарату на шкірні покриви досліджували 21-денним нанесенням продукту на шкіру морських свинок, на слизові оболонки ока - триразовим закапуванням 0,1 мл витяжок в кон'юнктивальний мішок ока кроликів. Шкірно-резорбтивну дію досліджували в дослідах на білих щурах, зануренням на 4 години 2/3 хвоста в досліджувані витяжки, з наступним визначенням сумаційно-порогового показника. Сенсibiliзуючу дію вивчали на морських свинка із застосуванням шкірно-алергічного тесту.

*Дослідження фармакологічної активності.* Вивчення антиексудативної активності фітопрепарату проводили на "жорсткій"

моделі запалення, якою є набряк кінцівки, викликаний субплантарним введенням 2% розчину формаліну. Досліджуваний препарат вводили одноразово внутрішньошлунково. Контрольні тварини отримували воду очищену в еквівалентному обсязі. Як препарат порівняння використовували натрію диклофенак у дозі 2,5 мг/кг, що відповідає його ефективній дозі.

Оцінка антиексудативної активності фітопрепарату була також отримана на моделі адреналінового набряку легенів. Досліджувану рослину настоянку вводили одноразово внутрішньошлунково. Контрольні тварини отримували воду очищену в еквівалентному обсязі. Активність фітопрепарату порівнювали з антиексудативною дією диклофенаку натрію (2,5 мг/кг). Експериментальним тваринам фітопрепарат вводили внутрішньошлунково за 1 годину до експерименту.

Вивчення впливу фітопрепарату на проліферативний компонент запальної реакції оцінювали на моделі "ватяної гранульоми".

Дослідження біологічної активності. Для вивчення впливу фітопрепарату на тканинні макрофаги отримували клітини перитонеального ексудату (КПЕ) шляхом промивання черевної порожнини мишей Balb/c 10 мл середовища RPMI 1640. Отримані від 10-15 мишей КПЕ в концентрації  $(2-2,5) \times 10^6$  в 1 мл збирали в силіконізовані пробірки, перемішували, розливали по 1,5-2 мл в пластикові чашки Петрі (діаметр 35 мм) і інкубували 2 год при 37°C у зволоженій атмосфері з 5% CO<sub>2</sub>. Після інкубації клітини, що не прилипли до пластику, змивали, а клітини, що прикріпилися, додатково ополіскували середовищем RPMI 1640, що містить фітопрепарат в концентраціях від 50 до 400 мкг в 1 мл, й інкубували в зазначених умовах 24 год. По закінченню інкубації неприлипли клітини видаляли, а прилипли макрофаги фіксували 96° етанолом і фарбували азурином і еозином. Клітинний склад оцінювали під мікроскопом у прохідному світлі (зб. 1000), підраховуючи відсоток макрофагів у 10 полях зору, диференціюючи їх за розмірами (великі, середні, малі) і за формою (круглі і розпластані).

Продукцію макрофагами окисних радикалів досліджували

наступним чином. Суспензію КПЕ, отриману, як описано вище, розливали по 1 мл в пробірки хемілюмінографа й інкубували при температурі 37°C у зволоженій атмосфері 5% CO<sub>2</sub> протягом 2 год. Після інкубації неприлипли клітини змивали, а ті, що прикріпилися до пробірки, 2 рази промивали середовищем RPMI 1640, що містить фітопрепарат в концентраціях від 50 до 400 мкг в 1 мл, й інкубували в зазначених умовах ще 24 год. Після інкубації прибирали надосадову рідину, додавали 0,5 мл буферного розчину (рН 7,2), приготовленого з розчину Хенкса (без фенолового червоного), доповненого 5 мМ глюкози, 10 мМ HEPES-буфера, 0,62 мМ люмінолу (Sigma, США), і оцінювали рівень спонтанної та індукованої зимозаном хемілюмінесценції.

Для вивчення впливу фітопрепарату на клітини крові людини у здорових донорів вранці натщесерце забирали кров з ліктьової вени в пробірки з гепарином натрію за допомогою системи Vacutainer (Becton Dickinson, США) і використовували не пізніше ніж через 6 годин після отримання. Фітопрепарат розчиняли в концентрації 1 мг на 1 мл в середовищі RPMI 1640 і фільтрували через фільтр з розміром пор 0,22 мкм. Готували необхідні розведення препарату в повному середовищі RPMI 1640 в діапазоні доз від 50 до 300 мкг/мл і вносили по 0,2 мл в лунки 48-лункової панелі для культивування клітин (Nunc, Данія). Як негативний контроль вносили 0,2 мл повного середовища RPMI 1640. У всі лунки додавали по 0,2 мл цільної гепаринізованої крові. Зразки інкубували при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> протягом 6-48 год. Після інкубації відбирали по 0,2 мл культуральної рідини в центрифужні пробірки ємністю 0,5 мл і центрифугували при 10 000 об/хв протягом 15 хв. Надосадову рідину заморожували при мінус 70°C і зберігали до визначення вмісту цитокінів. Секрецію моноцитарних цитокінів досліджували методом імуноферментного аналізу (ІФА) в культуральному середовищі. Для вимірювання концентрації цитокінів використовували набори виробництва Вектор-Бест (Росія): Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації  $\gamma$ -інтерферону в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах "Гам-

ма-Интерферон-ИФА-БЕСТ", Набір реагентів для імуоферментного визначення концентрації альфа-інтерферону в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах "Альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ", Набір реагентів для імуоферментного визначення концентрації фактора некрозу пухлин-альфа в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах "Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ", Набір реагентів для імуоферментного визначення концентрації інтерлейкіну-8 у біологічних рідинах людини і культуральних середовищах "Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ", Набір реагентів для імуоферментного визначення концентрації інтерлейкіну-2 у біологічних рідинах людини і культуральних середовищах "Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ", Набір реагентів для імуоферментного визначення концентрації інтерлейкіну-1 бета у біологічних рідинах людини і культуральних середовищах "Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ". Інтенсивність реакції вимірювали на аналізаторі-фотометрі імуоферментному Multiskan Ascent 354 (Labsystems, Угорщина).

Всі дослідження проводили із дотриманням міжнародних та національних біоетичних рекомендацій [15, 16].

#### Отримані результати та їх обговорення

Результати визначення гострої токсичності фітопрепарату наведено на рис. 1. Середня смертельна доза досліджуваного препарату при внутрішньочеревному введенні склала 142,0 мл/кг. Визначити середню летальну дозу при внутрішньошлунковому введенні не вдалося, оскільки максимальні об'єми суспензії препарату, що вводилися тваринам (0,5 мл), не викликали їх загибелі. Отримані результати дають змогу зробити висновки про низьку токсичність досліджуваного фітопрепарату.

Нанесення фітопрепарату на шкіру морських свинок протягом 21 дня, за даними візуального та морфологічного дослідження не викликало яких-небудь відхилень від норми. Триразове закапування 0,1 мл настоянки у кон'юнктивальний мішок ока кроликів не супроводжувалося подразненням слизових оболонок.

При вивченні шкірно-резорбтивної дії фітопрепарату було встановлено, що 4-х годинне занурення хвоста білих щурів в досліджувану настоянку достовірно не змінювало сумацинно-

пороговий показник (СПП); для контрольного дослідження СПП склав  $13,0 \pm 0,8$  мА, а для дослідження із фітопрепаратом -  $13,5 \pm 0,9$  мА.

Шкірно-алергічний тест, проведений на морських свинках, був негативним.

Таким чином, досліджуваний фітопрепарат за основними показниками ГОСТ 12.1.007-76 може бути віднесений до 4 класу малонебезпечних речовин [17].

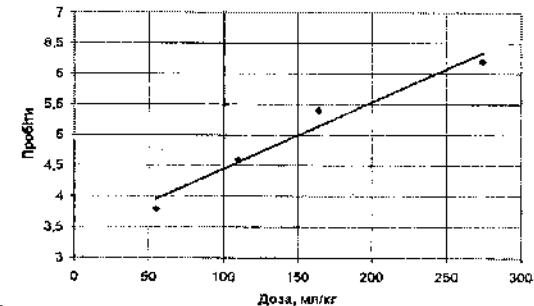


Рис. 1. Результати оцінки гострої токсичності фітопрепарату графічним методом Міллера-Тейнера.

Результати експериментів з вивчення антиексудативної активності фітопрепарату представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

#### Вплив фітопрепарату на фазу ексудації процесу запалення (модель формаліновою набряку)

№	Препарат	Доза	Зміна об'єму кінцівок	
			абсолютне значення, $M \pm m$	% до контролю
1	Контроль (вода очищена)	2 мл/кг	$0,88 \pm 0,12$	100
2	Диклофенак натрію	2,5 мг/кг	$0,12 \pm 0,01$	13,5
3	Фітопрепарат	2 мл/кг	$0,55 \pm 0,09$	62,7

Примітки: в табл. 1-3 в кожній групі по 10 тварин. Різниця від контролю є статистично суттєвою ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що фітопрепарат пригнічує вираженість фази ексудації процесу запалення. Антиексудативна активність досліджуваної настоянки поступається дії препарату порівняння диклофенаку натрію в 4,64 разів. Внутрішньошлункове введення фітопрепарату призводило до зниження вираженості ексудативної реакції, викликаній субплантарним введенням 2%

розчину формаліну на 37,3%; у випадку диклофенаку натрію спостерігалось зниження об'єму кінцівок на 86,5%.

Аналогічні результати по оцінці антиексудативної дії настоїнки отримані на моделі адреналінового набряку легенів. Активність фітопрепарату порівнювали з антиексудативною дією диклофенаку натрію (2,5 мг/кг). Досліджуваний рослинний засіб експериментальним тваринам вводили внутрішньо-шлунково за 1 годину до експерименту. Отримані дані представлені в таблиці 2. Встановлено, що фітопрепарат пригнічує вираженість набряку легенів експериментальних тварин на 21%, що поступається активності препарату порівняння.

Таблиця 2

### Вплив фітопрепарату на фазу ексудації процесу запалення (модель адреналінового набряку легенів)

№	Препарат	Доза	Легеневий коефіцієнт	
			абсолютне значення, $M \pm m$ , г	% до контролю
1	Інтактні тварини	-	0,69±0,08	39,7
2	Контроль (вода очищена)	2 мл/кг	1,74±0,12	100
3	Диклофенак натрію	2,5 мг/кг	1,02±0,01	58,6
4	Фітопрепарат	2 мл/кг	1,37±0,09	79,0

Результати експериментів з вивчення впливу фітопрепарату на проліферативний компонент запаленої реакції оцінювали на моделі "ватяної гранульоми" (таблиця 3). Аналіз отриманих даних свідчить, про те, що препарат порівняння диклофенак натрію пригнічує процес проліферації на 75% порівняно з контролем; антипроліферативна дія досліджуваного препарату є меншою та складає 50,6% в порівнянні із контролем.

Таблиця 3

### Вплив фітопрепарату на фазу проліферації процесу запалення (модель "ватяної гранульоми")

№	Препарат	Доза	Маса грануляційно-фіброзної тканини	
			абсолютне значення, $M \pm m$ , мг	$\Delta$ % до контролю
1	Контроль (вода очищена)	2 мл/кг	139,8±7,6	100
2	Диклофенак натрію	2,5 мг/кг	35,6±7,5	75,0
3	Фітопрепарат	2 мл/кг	70,7±6,1	50,6

Таким чином, досліджуваний фітопрепарат має протизапальну дію. Він виявляє антиексудативний і антипроліферативний ефекти.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Цікавими були результати вивчення біологічної активності фітопрепарату. Було встановлено, що тканинні макрофаги миші, отримані з перитонеального ексудату, активуються при їх культивуванні *in vitro* в присутності фітопрепарату. Активація макрофагів проявляється зміною їх розмірів та форми, а також їх метаболічної та ферментативної активностей.

КПЕ отримували у мишей Balb/c та інкубували в присутності фітопрепарату. Облік морфологічних характеристик макрофагів показав, що під впливом фітопрепарату відбувалося зменшення вмісту розпластаних форм макрофагів при одночасному зростанні кількості клітин округлої форми. При цьому встановлено дворазове збільшення відсотка великих макрофагів округлої форми, що свідчить про активацію великої популяції тканинних макрофагів в умовах прямого впливу на ці клітини фітопрепарату *in vitro*. Активуючий вплив на макрофаги було зареєстровано в широкому діапазоні концентрацій фітопрепарату - від 50 до 400 мкг/мл.

Зустрічаючись з мікроорганізмами, макрофаги виробляють перекиси та окисні радикали, за допомогою яких вони ефективно вбивають бактерії та інші мікроорганізми. Це один з найбільш дієвих механізмів макрофагального захисту. Встановлено, що фітопрепарат підвищує здатність макрофагів до продукції окисних метаболітів при зустрічі з компонентами мікроорганізмів.

Результати вивчення впливу фітопрепарату на продукцію активних радикалів і перекисів за інтенсивністю хемілюмінесценції представлені на рис. 2. Інкубація перитонеальних макрофагів у присутності фітопрепарату протягом 24 год не впливала на рівень їх спонтанної хемілюмінесценції, але помітно (на 26%) підвищувала здатність клітин до продукції окисних метаболітів у відповідь на зимозан. При цьому збільшення хемілюмінесцентної активності відбувається поступово у діапазоні концентрацій фітопрепарату від 50 до 200 мкг/мл, а максимальний ефект досягається при концентрації 300 мкг/мл, що добре узгоджується з концентрацією фітопрепарату, що приводить до максимальної активації макрофагів, якщо судити з їх морфологічними ознаками. Спадання хемілюмінесцентної активності макрофагів при подальшому

збільшенні концентрації фітопрепарату може бути пов'язане із збільшенням його токсичного ефекту на клітини.

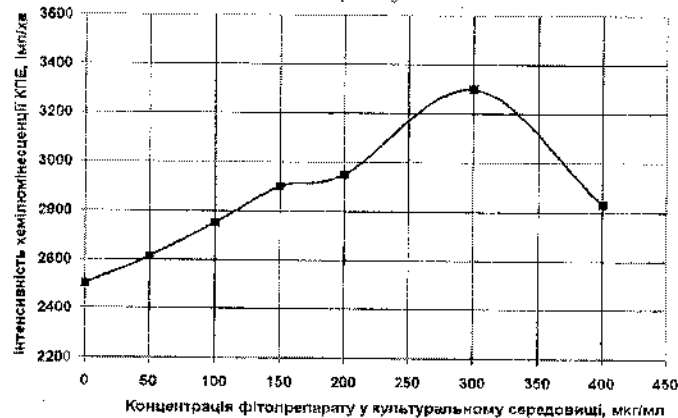


Рис. 2. Інтенсивність хемілюмінесценції клітин перитонеального ексудату у відповідь на опсонізовані зимозан після попереднього культивування клітин у присутності фітопрепарату.

При дослідженні секреції моноцитарних цитокінів при їх культивуванні у середовищі із фітопрепаратом було встановлено виражений вплив останнього на продукцію інтерферону-гамма (ІФН-γ) та ІЛ-2. Не було помічено впливу фітопрепарату на секрецію інтерферону-альфа, фактору некрозу пухлин-альфа, ІЛ-1 та ІЛ-8. На рис. 3 представлена дозова залежність вироблення ІФН-γ та ІЛ-2 моноцитами людини від концентрації фітопрепарату.

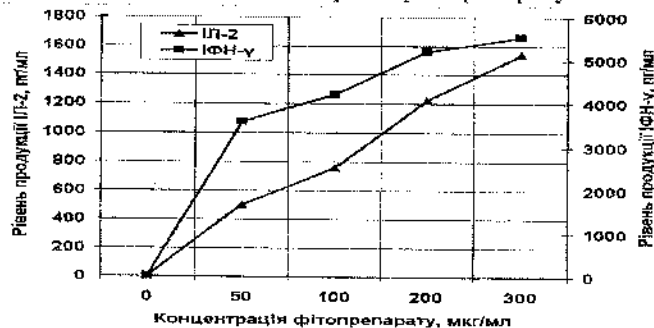


Рис. 3. Вміст цитокінів у культуральному середовищі клітин периферійної крові людини через 12 годин (ІЛ-2) та 48 годин (ІФН-γ) після інкубації із фітопрепаратом.

Як відомо ІЛ-2 синтезується переважно Т-лімфоцитами: Т-хелперами (CD4) - близько 90% та Т-кілерами (CD8) - близько 10%, у процесі активації антигенами та міогенами [18]. Природні кілери та макрофаги також є продуцентами ІЛ-2. З огляду на вищенаведене результати визначення зміни активності тканинних макрофагів під впливом фітопрепарату цілком узгоджуються із результатами досліджень секреції цитокінів. Важливо відмітити, що імунний ІФН стимулює продукування ІЛ-2 [18, 19], таким чином кореляція між індукцією синтезу ІФН-γ та ІЛ-2, що була отримана у досліді, є цілком природною. Отримані дані опосередковано свідчать про стимуляцію фітопрепаратом Т-хелперної ланки імунітету, що за даними різних авторів є важливим для збільшення співвідношення CD4/CD8 клітин в епітелії волосяних фолікулів та зменшення апоптозу клітин [20-22].

### Висновки

1. Проведені дослідження гострої токсичності фітопрепарату дозволили встановити  $LD_{50}$  при його внутрішньочеревному введенні (142,0 мл/кг). При вивченні впливу фітопрепарату на шкіру та слизові оболонки не було виявлено відхилень від норми. Фітопрепарат був віднесений до класу малонебезпечних речовин.

2. При проведенні фармакологічних досліджень виявлено протизапальну активність фітопрепарату за рахунок антиексудативного і антипроліферативного ефектів, що обумовлено наявністю флавоноїдів та дубильних речовин.

3. Встановлена помірна імуностимулююча активність фітопрепарату на клітини моноцитарного ряду, що підтверджується морфологічно-метаболічною активацією макрофагів, а також збільшенням продукції інтерлейкіну-2 та імунного інтерферону моноцитами крові людини (в умовах *in vitro*).

### Література

1. Романенко Г.Ф. Болезни волос, сальных и потовых желез / Г.Ф.Романенко, О.С.Рождественская // Кожные и венерические болезни : руководство для врачей. Т.2 / под ред. Ю.К.Скрипкина. - М.: Медицина, 1995. - С. 475-493.
2. Скрипкин Ю.К. Болезни волос / Ю.К.Скрипкин, Б.М.Дацковский. - М.: Знание, 1989. - 64 с.

3. Калюжная Л.Д. Болезни волос / Л.Д.Калюжная. - Київ : Здоров'я, 1991. - 96 с.

4. Солошенко Э.Н. Клинические разновидности алопеций: патогенез, дифференциальная диагностика, терапия / Э.Н.Солошенко // Международный медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С. 102-109.

5. Калюжная Л. Д. Обоснование патогенетического лечения круговидного облысения / Л. Д.Калюжная, Л. А.Деревянко // Лікарська справа. - 1992. - № 4. - С. 81-84.

6. Гаджигорова А.Г. Активность различных субпопуляций Т-клеток-хелперов в зависимости от клинической формы гнездовой алопеции / А.Г.Гаджигорова, А.Л.Пухальский, К.Н.Суворова // Вестник дерматологии и венерологии. - 1999. - № 4. - С. 69-71.

7. Бобейко Ю. С. Порівняльна характеристика імунологічних показників у хворих на осередкову алопецію / Ю.С.-Бобейко // Матер. наук.-практ. конф. Молодих вчених ХМА-ПО "Нові технології в медицині". - Харків, 2002. - С. 7-8.

8. Галкін О.Ю. Фітохімічний дизайн галенового препарату для лікування та профілактики різних форм алопеції / О.Ю.Галкін // Біологічні дослідження молодих вчених в Україні : матеріали X Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих науковців (28-29 жовтня 2010 р., м. Київ). - Київ : КНУ ім.Тараса Шевченка, 2010. - С. 16-17.

9. Галкін О.Ю. Фармакотерапевтичний дизайн галенового препарату для профілактики та лікування алопеції / О.Ю.Галкін // Медична наука - 2010 : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (16-17 грудня 2010 р., м. Полтава). - Полтава: ВДНЗУ "УМСА", 2010. - С. 97.

10. Galkin O.Yu., Kotov A.G. Study of biologically active substances content in herbal preparation for the treatment and prevention of alopecia // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2010. - №1. - С. 25-29.

11. Практическая фитотерапия / Т.А.Виноградова, Б.Н.Гажев, В.М.Виноградов, В.К.Мартынов. - СПб.: Нева, 1998. - 638 с.

12. Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М.Ковальов, О.І.Павлій, Т.І.Ісакова ; за ред. В.М.Ковальова. - Харків: Прапор, 2000. - 703 с.

13. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медгиз, 1963.

14. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков / В.Ю.Урбах. - М.: Изд-во АН СССР, 1963. - 321 с.

15. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова. - Київ : Авіцена, 2002. - 156 с.

16. Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. - Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. - 28 с.

17. ГОСТ 12.1.007-76 (1999). Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. - М.: Стандартинформ, 2007. - 7 с.

18. Імунологія : Підручник / [А.Ю. Вершигора, Є.У. Пастер, Д.В. Колибо та ін.; за заг. ред. Є.У. Пастер]. - Київ : Вища школа, 2005. - 599 с.

19. Спивак Н.Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н.Я.Спивак, Л.Н.Лазаренко, О.Н.Михайленко. - Київ : Фитосоциоцентр, 2002. - 164 с.

20. Применение препарата Циклоферон® (линимент) в местной терапии гнездовой алопеции : методические рекомендации / составитель: В. Г. Корнишева. - СПб.: СПбМА-ПО, 2010. - 36 с.

21. Increased ratio of helper to suppressor T-cell in alopecia areata / В. В. J.Mayewski, M. S.Koh, D. R.Taylor [et al.] // Br. J. Dermatol. - 1984. - Vol. 110. - P. 171-175.

22. Narisawa Y. Apoptotic pocket-like structures of the terminal hair follicles of the human scalp / Y.Narisawa, K.Nachimoto, H.Kohda // J. Dermatol. SciJ. - 1977. - Vol. 14, № 1. - P. 45-53.

#### Резюме

Галкін О.Ю., Соловійова В.Ф., Дуган О.М. Визначення токсичності, фармакологічної та імунологічної активності фітопрепарату, що призначений для лікування та профілактики алопеції.

Проведені дослідження гострої токсичності фітопрепарату дозволили встановити LD<sub>50</sub> при його внутрішньочеревному введенні (142,0 мл/кг). При вивченні впливу фітопрепарату на шкіру та слизові оболонки не було

виявлено відхилень від норми. Фітопрепарат був віднесений до класу малонебезпечних речовин. При проведенні фармакологічних досліджень виявлено протизапальну активність фітопрепарату. Встановлена помірна імуностимулююча активність фітопрепарату на клітини моноцитарного ряду, що підтверджується морфологічно-метаболічною активацією макрофагів, а також збільшенням продукції інтерлейкіну-2 та імунного інтерферону моноцитами крові людини (в умовах *in vitro*).

**Ключові слова:** фітопрепарат, токсичність, фармакологічна активність, імунотимуючі властивості.

#### Резюме

Галкин А.Ю., Соловьева В.Ф., Дуган А.М. *Определения токсичности фармакологической и иммунологической активности фитопрепарата, предназначенного для лечения и профилактики алопеции.*

Проведенные исследования острой токсичности фитопрепарата позволили установить LD<sub>50</sub> при его внутривенном введении (142,0 мл/кг). При изучении влияния фитопрепарата на кожу и слизистые оболочки не было обнаружено отклонений от нормы. Фитопрепарат был отнесен к классу малобезопасных веществ. При проведении фармакологических исследований выявлена противовоспалительная активность фитопрепарата. Установлена умеренная иммуностимулирующая активность фитопрепарата на клетки моноцитарного ряда, что подтверждается морфологически-метаболической активацией макрофагов, а также увеличением продукции интерлейкина-2 и иммунного интерферона моноцитами крови человека (в условиях *in vitro*).

**Ключевые слова:** фитопрепарат, токсичность, фармакологическая активность, иммуномодулирующие свойства.

#### Summary

Galkin O.Yu., Solovyova V.F., Dugan O.M. *The toxicity, pharmacological and immunological activity of phytopreparation for the treatment and prevention of alopecia.*

The investigations of acute toxicity of phytopreparation identified its LD<sub>50</sub> intraperitoneal (142.0 ml/kg). In examining the impact phytopreparation the skin and mucous membranes was not detected abnormalities. Phytomedication was assigned to the small hazardous class substances. It has been found anti-inflammatory activity by phytopreparation antiexudative and antiproliferative effects, due to the presence of flavonoids and tannins. It has been found moderate immunostimulating activity of phytopreparation (in conditions *in vitro*).

**Key words:** phytopreparation, toxicity, pharmacological activity and immunomodulatory properties.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П.Гудзенко

## ВПЛИВ МІЛДРОКАРДУ НА МОРФО- ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КАРДІО- РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Г.А.Ігнатенко, І.В.Мухіп, О.М.Гончаров  
Донецький національний медичний університет  
ім. М.Горького

#### Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН), хронічні форми ішемічної форми серця (ІХС), порушення серцевого ритму і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - найбільш поширені захворювання населення розвинених країн світу, що складають понад 50% в структурі смертності [5, 6, 8]. Синхронний перебіг ХСН і ХОЗЛ завжди супроводжується синдромом "взаємного обтяження" [9, 10], а основними патогенетичними механізмами є: хронічна вісцеральна гіпоксія, порушення бронхіальної провідності і процесів дифузії газів, зміни циркуляції крові в малому колі кровообігу, порушення серцевого ритму, прогресивне погіршення систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка, підвищення тромбогенності крові, мікроциркуляторні розлади [11, 12, 13, 23].

Недостатньо розробленими залишаються питання патогенезу, факторів взаємного обтяження та ефективного лікування хворих на таку сукупну кардіо-респіраторну патологію.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася згідно планової наукової теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Донецького національного медичного університету ім. М.Горького "Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології" (№ держреєстрації 0108U009884).