

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ КАЛЬЦИТА, ОБРАБОТАННОГО ПО ТИБЕТСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

А.А. Торопова¹, Е.А. Лосев^{2,3}, А.А. Огиенко⁴, Т.Н. Дребущак^{2,3}, В.В. Болдырев^{2,3}, Т.А. Асеева¹

¹ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (г. Улан-Удэ),

²Научный Образовательный центр «Молекулярный дизайн и экологически чистые технологии» НГУ (г. Новосибирск),

³ФГБУН «Институт химии твердого тела и механохимии» СО РАН (г. Новосибирск),

⁴ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН (г. Новосибирск)

Experimental evaluation of anti-inflammatory effect of calcite processed by Tibetan technology

A.A. Toropova¹, E.A. Losev^{2,3}, A.A. Ogienko⁴, T.N. Drebuschak^{2,3}, V.V. Boldyrev^{2,3}, T.A. Aseeva¹

¹Institute of General and Experimental Biology SB RAS (Ulan-Ude, Russia),

²Center of Molecular Design and Environmentally Friendly Technologies (Novosibirsk, Russia),

³Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS (Novosibirsk, Russia),

⁴Institute of Cytology and Genetics SB RAS (Novosibirsk, Russia)

РЕЗЮМЕ

Кальцит (известковый шпат, CaCO_3) широко используется в тибетской медицине для лечения заболеваний, в основе которых лежат нарушения обмена веществ. В настоящей работе описаны результаты исследования оригинальной технологии подготовки кальцита, включающей прокаливание и обработку в разных средах (вода, кислое молоко, пиво). С применением рентгенофазового анализа, сканирующей электронной микроскопии и ИК-спектроскопии показано, что в исследуемых образцах на поверхности кальцита образуются пленки с разной степенью кристалличности, содержащие $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Согласно данным фармакологических исследований, наиболее выраженное ингибирующее действие на альтеративную и экссудативную фазы воспалительного процесса характерно для кальцита, обработанного пивом ($\text{CaCO}_3^{\text{(пиво)}}$). Активность исследованных образцов и препарата сравнения (индометацин) располагается в порядке убывания: $\text{CaCO}_3^{\text{(пиво)}}$ – индометацин – $\text{CaCO}_3^{\text{(вода)}}$ – $\text{CaCO}_3^{\text{(кисломолочное)}}$ – $\text{CaCO}_3^{\text{(прокаленный)}}$.

Ключевые слова: кальцит, рентгенофазный анализ, сканирующая электронная микроскопия, ИК-спектроскопия, противовоспалительная активность.

RESUME

Calcite (CaCO_3) is a widely used in Tibetan medicine mineral for treatment of diseases caused by disturbances of metabolic disorders. Present paper aimed at a study of the original technology of preparation of calcite including calcination and slaking in the different media (water, sour milk, beer). Using X-ray phase analysis, scanning electron microscopy and IR-spectroscopy the formation of films with different crystallinity containing of $\text{Ca}(\text{OH})_2$ at the surface of calcite samples was shown. These changes were formed as a result of epitaxy-caused deformation. According to pharmacological data the most pronounced inhibitory effect on alterative and exudative phases of the inflammatory process was observed for calcite sample treated by beer ($\text{CaCO}_3^{\text{(beer)}}$). Anti-inflammatory activity of test samples and indometacin (reference compound) was following, $\text{CaCO}_3^{\text{(beer)}}$ – indometacin – $\text{CaCO}_3^{\text{(water)}}$ – $\text{CaCO}_3^{\text{(calcined)}}$ – $\text{CaCO}_3^{\text{(sour milk)}}$ (in decreasing order).

Keywords: calcite, X-ray phase analysis, scanning electron microscopy, IR-spectroscopy, anti-inflammatory activity.

Сложность разработки эффективных и безопасных средств для лечения воспалительных заболеваний заключается в том, что воспаление – поливалентный и динамичный процесс с множеством альтернативных и перекрещивающихся путей в процессе обмена веществ, существующих как на уровне внутриклеточных

взаимодействий сигнальных каскадов, так и на уровне регуляции продукции медиаторов воспаления [10]. В соответствии с этим, влияние только на одну мишень патогенеза не всегда обеспечивает достаточное фармакологическое действие [16]. В настоящее время в арсенале современной медицины имеется большое ко-

личество противовоспалительных лекарственных средств, применение которых ограничено в связи с многочисленными побочными эффектами, отрицательно влияющими на реализацию физиологических процессов в организме. В этой связи, актуальным представляется изучение лекарственных средств тибетской медицины, поскольку для некоторых композиций в эксперименте уже доказаны поливалентность их действия и высокая эффективность [1, 6], но дальнейшие разработки сдерживаются отсутствием исследований по изучению тибетской технологии изготовления лекарств. Единичные публикации в этой области свидетельствуют о необходимости изучения тибетских технологий, поскольку предполагается, что обработка сырья перед получением лекарств влияет на выход действующих веществ, повышает его биодоступность и фармакотерапевтическую эффективность [2, 15].

Весьма перспективны в этом отношении составы, содержащие кальцит и используемые в арсенале традиционной тибетской медицины в качестве успокаивающих, *уравновешивающих* средств [8]. Кальцит (CaCO_3) – природный минерал из группы карбонатов, широко используемый в тибетской медицине для лечения болезней *Слизи* [11], т.е. заболеваний, в основе которых лежат нарушения функции иммунной системы, обмена веществ и нейро-гуморальной регуляции. Подробное описание процессов подготовки отдельных компонентов сложных лекарственных препаратов, содержащих как органические (растения, разные органы и ткани от животных), так и неорганические компоненты (металлы, минералы и проч.) дано в тибетском сочинении по приготовлению лекарственных эликсиров «Кунсал-Нанзод» [3]. В частности, согласно этому сочинению схема обработки кальцита заключается в обжиге его с последующим гашением в разных средах (табл. 1).

Цель исследования: воспроизвести ти-

бетскую технологию обработки кальцита и определить фармакологическую активность полученных образцов на различных стадиях воспалительного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории медико-биологических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН подготовлены три образца кальцита, которые согласно текстам тибетского источника [3] прокалили при $t = 800^\circ\text{C}$, а затем погасили соответственно в воде, кислом молоке и пиве. Рентгенофазный анализ (РФА), ИК-спектроскопия и сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) образцов были проведены под руководством академика Болдырева В.В. Сканирующая электронная микроскопия проведена на приборе фирмы «Хитачи» («Hitachi») ТМ-3000. РФА проведен на многофункциональном дифрактометре D8-GADDS фирмы Брукер (Bruker) с двухкоординатным детектором Hi-Star (излучение $\text{Cu-K}\alpha$, графитовый монохроматор, коллиматор 0,5 мм, фокусировка на образце, съемка на отражение). Дифрактограммы были получены двумя разными способами: стандартным образом от всей массы образца и под малым углом падения первичного пучка от тонкого поверхностного слоя. Обработка данных проводилась с использованием программных пакетов, поставленных вместе с дифрактометром (GADDS, EVA, WIN-METRIC), и порошковой базы данных PDF-2. Запись ИК-спектров неполного внутреннего отражения (НПВО) производилась на ИК-фурье спектрометре DigiLab Excalibur 3100, Varian. Спектры были записаны в диапазоне $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$ с разрешением 2 см^{-1} на приставке MIRacle ATR, Pike.

Противовоспалительная активность образцов кальцита была изучена в лаборатории безопасности биологически активности веществ ИОЭБ СО РАН. Фармакологические исследования выполнены в зимне-весенний период на 144 белых крысах-самцах линии *Wistar* с исходной массой 180–200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с

Таблица 1

Обработка кальцита (по материалам «Кунсал-Нанзод, ч.1, С.15)

Способ обработки	Свойства после обработки
Обжиг + чанг (пиво или ячменное вино крепостью 9-14 ⁰)	Приобретает горячее свойство, используют в <i>согревающих</i> составах
Обжиг + дар (кислое молоко)	Становится нейтральным по <i>жару</i> и <i>холоду</i> , используют в <i>уравновешивающих</i> составах
Обжиг + вода	Приобретает холодные свойства, используют в <i>прохладных</i> составах
Обжиг без последующего гашения	Обладает сильным <i>жаром</i> , разъедает, отторгает гниль

Таблица 2

Изменение противовоспалительной активности CaCO_3 после обработки по тибетской технологии

CaCO ₃ и вид гашения	Противовоспалительная активность			Изменения в образцах по данным РФА	
	Антиальтерат.	Антиэкссудат.	Пролиферат.	С поверхности	В целом весь образец
CaCO ₃ негашеный	+	++	«-П»	Хорошо окристаллизованные фазы (узкие пики) гидроксида кальция, кальцита, следы оксида кальция	Кальцит, следы гидроксида кальция
CaCO ₃ ^(вода)	++	+	«+П»	Хорошо окристаллизованная фаза (узкие пики) гидроксида кальция, следы кальцита	Кальцит, следы гидроксида кальция
CaCO ₃ ^(пиво)	++ (= индометацину)	++	«+П»	Мелкодисперсная фаза (уширенные пики) гидроксида кальция, слабая интенсивности пиков	Кальцит
CaCO ₃ ^(кислое молоко)	-	-	«-П»	Кристаллических фаз не обнаружено	Кальцит

Примечание. «++» – выраженная, «+» – умеренная, «-» – не выраженная противовоспалительная активность; «+П» – пролиферативная активность, «-П» – антипролиферативная активность.

использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.77 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (№86/609/ЕЕС, Страсбург, 1986).

При изучении противовоспалительной активности воспроизведены классические модели асептического воспаления (АВ), позволяющие оценить влияние исследуемых средств на разные стадии данного процесса, а также позволяющие определить некоторые механизмы их противовоспалительного действия.

Все животные были разделены на 6 групп, по 8 животных в каждой группе: контрольная (АВ + H₂O); опытная 1 (АВ + CaCO₃ негашеный); опытная 2 (АВ + CaCO₃^(вода)); опытная 3 (АВ + CaCO₃^(кислое молоко)); опытная 4 (АВ + CaCO₃^(пиво)); опытная 5 (АВ + индометацин). Образцы кальцита вводили животным внутрижелудочно в экспериментально-терапевтической дозе 130 мг/кг (установлена предварительно), в виде водной взвеси. Препарат сравнения – индометацин («Софарма», Болгария) использовали в изоэффективной дозе 10 мг/кг массы животного. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в эквивалентном объеме на всех этапах исследования.

Влияние средств на процессы альтерации и регенерации тканей оценивали по динамике заживления кожно-мышечного дефекта, вызванного подкожным введением 0,5 мл 9 % уксусной кислоты с одновременным внутрибрюшинным введением декстрана в дозе 300 мг/кг [5]. Исследуемые образцы CaCO₃ и референтный препарат вводили за 1 час до инъекции раствора уксусной кислоты, а затем ежедневно 1 раз в сутки в течение 28 дней. На 7-е, 14-е и 28-е сутки эксперимента оценивали площадь некротизированной ткани планиметрическим методом.

Изучение антиэкссудативной активности проводили на модели острого асептического

воспаления, вызванного субплантарным введением в заднюю правую конечность крысы 0,1 мл 3 % раствора формалина [7]. За 3 часа до субплантарного введения формалина и через 5 и 18 часов после инициации воспаления животным интрагастрально вводили исследуемые средства и препарат сравнения. Животные контрольной группы в равном объеме и сходном режиме получали воду дистиллированную. Оценку антиэкссудативного эффекта средств проводили онкометрическим методом через 24 часа после введения формалина, вычисляя процент угнетения отека лапки по отношению к контролю.

Пролиферативную стадию воспалительного процесса изучали по методу Ф.П. Тринус и соавт. [9]. Крысам, находившимся под эфирным наркозом, имплантировали под кожу в области спины в асептических условиях стерильные ватные шарики массой 15 мг, после чего рану послойно ушивали. Растворы образцов CaCO₃ и индометацин вводили внутрижелудочно 1 раз в сутки в течение 7 дней, после чего шарик с образовавшейся грануляционно-фиброзной тканью (ГФТ) извлекали и высушивали до постоянной массы при 70 °С, в течение 24 часов. Пролиферативную реакцию оценивали по разнице между массой высушенной гранулемы и исходной массой ватного тампона.

Результаты фармакологических исследований обрабатывали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни с использованием пакета Statistica 6.0. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$ [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На модели альтеративной стадии воспалительного процесса установлено, что курсовое введение исследуемых средств в той или иной степени оказывает антиальтеративное действие, снижая степень деструкции ткани, вызванной инъекцией флогогенного

агента. Так, кальцит обработанный пивом, в экспериментально-терапевтической дозе 130 мг/кг массы животного, уменьшает площадь альтерации на 7-е, 14-е и 28-е сутки эксперимента на 24, 64 и 50 %, соответственно, по сравнению с данными животных контрольной группы (рис. 1).

Введение кальцита негашеного и кальцита, обработанного водой, оказывает умеренное антиальтеративное действие, снижая степень деструкции ткани во все сроки наблюдения. При этом, на 7 сутки эксперимента на фоне введения кальцита негашеного и кальцита, обработанного водой, площадь некроза уменьшается на 34 и 24 %, соответственно, по сравнению с контролем. На 14-е и 28-е сутки исследования в группе животных, получавших кальцит негашеный, процесс альтерации снижается на 59 и 31 %, соответственно, а в группе, получавшей кальцит, обработанный водой – на 54 и 50%, соответственно, по сравнению с показателями у животных контрольной группы.

Антиальтеративная активность исследуемых образцов снижается в ряду: $\text{CaCO}_3^{(\text{пиво})} > \text{индометацин} > \text{CaCO}_3^{(\text{вода})} > \text{CaCO}_3^{(\text{кислое молоко})} > \text{CaCO}_3^{(\text{негашеный})}$.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в период альтеративной стадии воспалительного процесса, сопровождающейся повреждением клеточных элементов ткани, нарушением метаболизма (преобладание реакций катаболизма), разобщением процессов окисления и фосфорилирования, необходимо применение согревающих средств, мягко корригирующих обменные процессы в очаге воспаления. Именно таким действием обладает CaCO_3 , обработанный пивом, который за счет своих «теплых» свойств, по-видимому, улучшает окислительно-восстановительные процессы в зоне повреждения, ограничивает накопление промежуточных продуктов гликолиза, угнетает развитие метаболического ацидоза. Противоальтеративное действие $\text{CaCO}_3^{(\text{пиво})}$ сопоставимо с таковым препарата сравнения. Кальцит, обработанный водой, кислым молоком, а также кальцит негашеный оказывают умеренное антиальтеративное действие, которое обусловлено их «холодным», или чрезмерно горячим свойствами.

При оценке антиэкссудативного действия установлено, что кальцит негашеный и кальцит, обработанный пивом, проявляют выраженную противовоспалительную активность на стадии экссудации, снижая степень отека конечности в среднем на 31 % по сравнению с контролем (рис. 2). Вероятно, в осно-

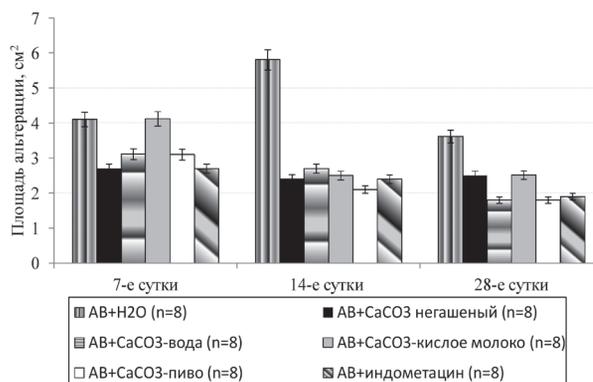


Рис. 1. Влияние образцов кальцита на альтерацию и регенерацию тканей при остром асептическом воспалении у белых крыс ($p \leq 0,05$).

ве противоекссудативного действия образца $\text{CaCO}_3^{(\text{пиво})}$ лежит его согревающее свойство, способствующее улучшению кровообращения и микроциркуляции, снижению сосудистой проницаемости, за счет, по-видимому, его мембраностабилизирующего действия, а также минимизации энергодефицита и оптимизации энергетического обмена в очаге воспаления. CaCO_3 негашеный, обладающий сильным жаром, незначительно уступает по своему эффекту $\text{CaCO}_3^{(\text{пиво})}$. Кальцит, обработанный водой или молоком, оказывают умеренное антиэкссудативное действие, снижая выраженность экссудативно-инфильтративных явлений на 17 и 8 %, соответственно, по сравнению с контролем.

Противовоспалительная активность исследуемых средств на стадии экссудации снижается в ряду:

индометацин – $\text{CaCO}_3^{(\text{пиво})}$ – CaCO_3 негашеный – $\text{CaCO}_3^{(\text{вода})}$ – $\text{CaCO}_3^{(\text{кислое молоко})}$.

При моделировании пролиферативной стадии воспалительного процесса выявлено, что при введении кальцита негашеного и каль-

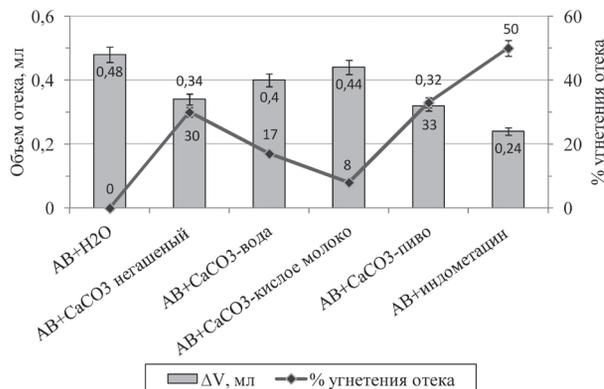


Рис. 2. Влияние образцов кальцита на экссудацию при остром асептическом воспалении конечности у белых крыс ($p \leq 0,05$).

цита, обработанного молоком, наблюдается снижение интенсивности пролиферации на 5 и 10 %, соответственно, что указывает на тенденцию к проявлению их антипродуктивной активности (рис. 3). При этом ингибирование пролиферативного процесса в группе животных получавших CaCO_3 (кислое молоко), близко к такому эффекту индометацина. Образец « CaCO_3 -кислое молоко» характеризующийся нейтральным по жару и холоду свойством, по-видимому, оказывает тормозящее влияние на реакции кининообразования, препятствует избыточному разрастанию соединительной ткани, способствуя тем самым лучшему восстановлению нормальной структуры и функции поврежденного участка.

Кальцит, обработанный водой, незначительно повышает пролиферативную активность, стимулируя образование гранулемы на 11 %. Введение кальцита, обработанного пивом, оказывает выраженную продуктивную активность, стимулируя процесс развития грануляционно-фиброзной ткани на 33 % по сравнению с данными в контрольной группе животных.

Антипролиферативная активность исследуемых средств снижается в ряду: индометацин > CaCO_3 (кислое молоко) > CaCO_3 негашеный > CaCO_3 (вода) > CaCO_3 (пиво)

Полученные в эксперименте данные о противовоспалительной активности кальцита, гашенного в разных средах, согласуются с данными рентгенофазового анализа и сканирующей электронной микроскопии. По данным СЭМ на поверхности образцов кальцита (CaCO_3 (пиво)) имеются островки других фаз. По данным РФА во всех образцах обнаружен кальцит без изменения параметров элементарной ячейки в пределах ошибки эксперимента (карточки кальцита 05-0586 и 86-0174 из PDF). Присутствие других кристаллических фаз сконцентрировано в основном на поверхности. Оксид кальция CaO идентифицирован по карточке 82-1690, гидроксид кальция Ca(OH)_2 – по карточке 84-1263. Отличия в образцах, гашенных в указанных средах, состоит в основном в разном состоянии тонкого поверхностного слоя (табл. 2). На поверхности образца, гашенного в кислом молоке, по данным РФА не обнаружено никаких кристаллических фаз. Видимо, он покрыт достаточно толстым слоем некристаллической пленки. Образец CaCO_3 (пиво) отличается тем, что фаза Ca(OH)_2 , покрывающая поверхность кальцита, находится в мелкодисперсном состоянии и, возможно, имеется некая дополнительная некристаллическая пленка, ослабляющая интенсивность дифракционных пиков. Состояние поверхности может оказывать влияние

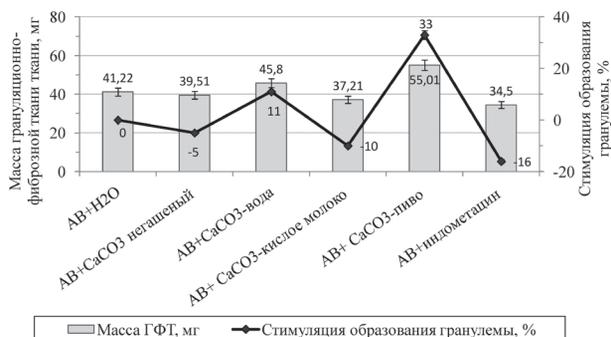


Рис. 3. Влияние образцов кальцита на процессы пролиферации при асептическом воспалении у белых крыс ($p \leq 0,05$).

на процессы растворения и, тем самым, изменять фармакологическую активность.

Мы полагаем, что замеченные изменения в порошковых дифрактограммах и фармакологической активности образцов связаны с разупорядочением, вследствие полной или частичной аморфизации гидроксидов кальция на поверхности. Возможно, причиной разупорядочения является структурное несоответствие (misfit) решёток кальцита и продуктов реакции на его поверхности [12, 13, 14]. Более детальное исследование этого эффекта планируется провести в будущем.

При сравнении ИК-спектров образцов необожженного кальцита и обожженного кальцита после гашения в кислом молоке (CaCO_3 (кислое молоко)) обнаружено появление новых слабоинтенсивных полос: дуплеты при 2921 и 2854 cm^{-1} , а также при 1794 и 1745 cm^{-1} . Кроме того, отмечается широкая полоса с несколькими максимумами в области 1036–1166 cm^{-1} . Данные полосы, не относящиеся к кальциту, были зафиксированы исключительно в образцах, прошедших гашение в кислом молоке. Поскольку в состав молока входят белки и различные жирные кислоты, то можно предположить, что в момент вскипания на поверхности кальцита абсорбируются молекулярные соединения, содержащие в своем составе гидроксильные группы. В таком случае две полосы в диапазоне от 2930 до 2850 cm^{-1} можно отнести к связанным валентным колебаниям О-Н-группы. Полосы в диапазоне 1740–1800 и 1036–1166 cm^{-1} относятся к скелетным колебаниям абсорбированных молекул и их точное отнесение весьма проблематично (области валентных и деформационных колебаний С-Н, С-С, С-N и С-О связей).

Результаты фармакологических экспериментов свидетельствуют о том, что курсовое введение животным исследуемых средств, в той или иной степени, оказывает противовоспалительное действие. Так, кальцит негашеный в экспериментально-терапевтической

дозе 130 мг/кг обладает умеренной противовоспалительной и выраженной антиэкссудативной активностью, а также проявляет тенденцию к снижению интенсивности пролиферации. В эксперименте показано, что кальцит, гашеный водой, оказывает выраженное антиальтеративное и умеренное пролиферативное действие. Кальцит, обработанный кислым молоком, проявляет умеренную антиальтеративную и антиэкссудативную активность, а также характеризуется тенденцией к антипродуктивному эффекту. Для кальцита, обработанного пивом, выявлены выраженные антиальтеративный и антиэкссудативный эффекты, а также наблюдается интенсификация пролиферативного процесса путем образования грануляционно-фиброзной ткани в очаге воспаления. Таким образом, фармакологическая активность исследованных образцов и препарата сравнения располагается в порядке убывания: CaCO_3 (пиво) – индометацин – CaCO_3 (вода) – CaCO_3 негашеный – CaCO_3 (кислое молоко). Полученные данные подтверждают информацию тибетских источников об изменении свойств кальцита после обработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Воспроизведена технология обработки кальцита согласно текстам тибетского источника «Кунсал-Нанзод»: обработка пивом (для получения согревающего лекарства), обработка кислым молоком (для получения нейтрального) и обработка водой (для получения лекарства с прохладными свойствами).

2. Установлен факт влияния способа обработки кальцита на степень выраженности антифлогистической активности. Наиболее выраженное противовоспалительное действие, на стадии альтерации и экссудации, характерно для образца кальцита, который после обжига гасили в пиве. Данный эффект обусловлен, по видимому, его *согревающим* свойством, корректирующим окислительно-восстановительные процессы в очаге воспаления.

3. Изучение древних знаний по технологии приготовления лекарств необходимо для объективной оценки фармакотерапевтической эффективности и установления механизма действия многокомпонентных композиций, в состав которых входит кальцит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Кудрин А.Н. и др. Лекарствоведение в тибетской медицине. – Новосибирск: Наука, 1989. – 192 с.

2. Баторова С.М., Яковлев Г.П., Асеева Т.А. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины. – Новосибирск: Наука, 2013. – 292 с.

3. Данзин Пунцог. «Кунсал-Нанзод». Тибетский медицинский трактат по приготовлению лекарственных эликсиров. (в 2 ч.) / Пер. с тибет. Д.Б. Дашиева. – Улан-Удэ: Ассоциация литераторов Бурятии, 1991. – Ч. 1. – 62 с.

4. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В. и др. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76, № 1. – С.5–8.

5. Ойвин И.А., Шетель С.Л. Методика изучения местных нарушений капиллярной проницаемости // Материалы по патогенезу воспаления и патологии белков крови. – Душанбе, 1961. – №5 – С.167–173.

6. Петров Е.В., Чехирова Г.В., Асеева Т.А., Николаев С.М. Лекарственные средства на основе растительных ресурсов Байкальского региона. – Новосибирск: изд-во СО РАН, 2008. – 94 с.

7. Стрельников Ю.Е. Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пириимидиновых производных // Фармакол. и токсик. – 1969 – №6. – С.526–531.

8. Сумати Праджня Кунпан - дудзи (Полезный для всех экстракт амриты): Большой рецептурный справочник Агинского дацана / пер. с тиб., предисл., примеч., указ. Д.Б. Дашиева. – Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН; Бурятский гос. Университет. – М.: Вост. лит., 2008. – 214 с.

9. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М.. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев, 1975. – 239 с.

10. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 7. – С. –696–707.

11. Чжуд-ши: Канон тибетской медицины. – М.: Вост. лит., 2001. – 766 с.

12. Abe K., Ogawa T., Uchino T. et al. Highly Efficient Amorphization of Drugs by the Participation of Molecular Complex // Transaction of the Materials Research Society of Japan. 2010. – Vol.35. – P.717–721

13. Boldyrev V.V., Bulens M., Delmon B. The Control of the Reactivity of Solids // Elsevier Sci. Amsterdam. – 1979. – P.24–30.

14. Lian Yu. Amorphous Pharmaceutical Solids: Preparation, characterization and stabilization // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – Vol.48 – P.27–42.

15. Lomovsky O.I., Aseeva T.A., Shatskaya S.S. Mechanochemical approach in technology of Tibetan medicines // International Conference «Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies: FMBT-2009, V/May, 29-30, Novosibirsk, Russia» / Book of abstracts. – Novosibirsk: ISSCM. – 2009. – 193 p.

16. Schmid-Schönbein G.W. Inflammation and the Autodigestion Hypothesis // Microcirculation. – 2009. – Vol.16, N4. – P.289–306.

Адрес автора

К.б.н., Торопова А.А., научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ

anyuta-tor@mail.ru