

Autorská práva: Strelyaeva Angelina Vadimovna

STUDIE TOXICITY A FARMAKOLOGICKÉ STUDIE O PŮSOBENÍ ROSTLINNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A NOVÝCH EXTRAGENTŮ

Specializace: 15.00.02 - farmaceutická chemie, farmakognozie; 14.00.25 - farmakologie, klinická farmakologie

Tato práce byla provedena na Moskevské lékařské akademii I. M. Sečenova, Samarkandském státním lékařském institutu pojmenovaném po akad. I. M. Sečenov Moskevská lékařská akademie.

Vědeční poradci:

Akademik Ruské akademie vzdělávání, doktor medicíny, profesor N. V. Čebyšev

Doktor farmaceutických věd, profesorka Irina Alexandrovna Samylina, ruská farmakognostická vědkyně, specialista v oblasti standardizace rostlinných léčivých přípravků.

Oficiální oponenti:

Doktor farmacie, profesor D.A. Muravyova,

doktor medicíny, profesor R.D. Seyfulla,

doktor medicíny, profesor H.A. Romanenko.

Vedoucí organizátor:

Všeruský výzkumný ústav léčivých a aromatických rostlin Ruské akademie zemědělských věd.

Obhajoba této disertační práce se bude konat dne 17. března 2003 v 15:00 hodin v disertační radě D.208.040.09 Moskevské lékařské akademie I.L.M. Sečenova. I-LM. Sečenov Moskevská lékařská akademie na adrese: 121019. Moskva. Nikitsky bulvar, 13.

Do disertační práce je možné nahlédnout v Ústřední vědecké lékařské knihovně Sečenovské lékařské akademie v Moskvě (117998, Moskva, Nachimovský prospekt 49). Disertační práce je k dispozici v Ústřední vědecké lékařské knihovně Sečenovské lékařské akademie v Moskvě (117998, Moskva, Nachimovský prospekt, 49).

Autorský abstrakt rozeslán " T " leden 2003. Vědecký tajemník oborové rady D.208.040.09 doktor farmacie N. P. Sadchikova

OBECNÝ PŘEHLED PRÁCE

Problém relevance. Již tisíce let lidstvo používá léčivé rostliny k léčbě různých onemocnění. Množství syntetických léků, které způsobují alergická a chronická onemocnění, vedlo ke zvýšenému zájmu o léčivé rostliny. Přípravky z léčivých rostlin zaujímají významný podíl na celkovém objemu léčivých přípravků.

Perspektivní léčivé rostliny, které byly použity k výrobě širokospektrálních přípravků, si zaslouží zvláštní pozornost výzkumníků.

Ořešák královský (*Juglans regia* L.) je léčivá rostlina, o jejímž využití v lidovém léčení a veterinární medicíně svědčí více než 10 000 literárních pramenů. Používá se homeopatický lék *Juglans* z listů ořešáku (Kent L.T., 1997).

Podle E.Barbas et al. (1993), D.Chenevard et al. (1994), R.E.Loiko a T.S.Shirko (1994), Z.A.Troyan et al. (1999) obsahují plody a listy vlašských ořechů velké množství biologicky aktivních látek, včetně vitaminů, mastných kyselin, makro a mikroprvků. Farmaceutická věda dosud dostatečně nevyužila léčivý potenciál této rostliny.

L. G. Malenkov a spoluautoři (1995) patentovali léčivý přípravek **Todicamp** získaný z plodů vlašských ořechů v mléčně-voskové zralosti pomocí olejové frakce lepefr, která je součástí oleje vařícího se při teplotě do 150 °C. Ještě předtím se více než 30 let v lidovém léčitelství úspěšně používal parafínový (petrolejový) extrakt z plodů zeleného ořešáku k léčbě radikulitidy, prostatitidy, cirhózy jater, imunodeficiencie a nádorů (S. Kašnický, 1990).

V současné době se používají jako léčiva produkty získané z ropných produktů. Například vazelinový olej, produkt z rafinovaného oleje, se používá vnitřně u dětí i dospělých při zácpě (M.D. Maškovskij, 1989, 1999; D.A. Charkevič, 1993, 1999).

V Rusku a dalších zemích se používá přípravek **petrolej**, který má široké spektrum farmakologického působení (Charette J., 1997, Glaz V.G., 1998). **Petrolej se používá od roku 1913 (Frenkel L.D., 1913, 1993) bez vedlejších a toxických účinků a v současné době je volně dostupný v ruských lékárnách.**

Podle Oniščenka (2000) trpí v Rusku ročně více než milion lidí parazitárními chorobami. Takové onemocnění, jako je echinokokóza, je doprovázeno sekundárním imunodeficitem a funkční nedostatečností jater (V. K. Gostischev a kol., 1999, 2000, Biryukov Yu.V. a kol., 1999-2002, Chebyshev N.V. a kol., 1998-2002). Existuje ale nedostatek domácích přípravků na bázi léčivých rostlin.

Problém je obzvláště palčivý vzhledem k tomu, že používání surovin s antiechinokokovými, hepatoprotektivními a imunotropními vlastnostmi je velkým problémem.

Todicamp byl v 90. letech vyráběn v Tádžikistánu a prodáván v Uzbekistánu. **Todicamp** a **Cheblin-SC-1 (CSK-1)**, které jsme získali a které představují parafínový extrakt ze zelených plodů vlašských ořechů v mléčné zralosti, se také začaly používat při léčbě lidí a zvířat. Situaci nezvládá lékařská a veterinární praxe, ani věda. V tomto ohledu se zdá být vhodné studovat toxicitu a farmakologickou aktivitu léčivých látek na bázi léčivých rostlinných surovin a extrakčních látek z ropných produktů. Klinická studie **Todicampu** a **CSK-1** vyžaduje analýzu.

Cíl studie

Cílem studie bylo prozkoumat farmakologickou aktivitu a toxicitu přípravků **Todicamp** a **CSK-1** a dalších léčiv vyrobených extrakcí rostlinných surovin přečištěnými ropnými produkty.

Cíle výzkumu

1. Zkoumat chemické složení plodů vlašských ořechů během zrání, aby bylo možné určit optimální dobu sklizně suroviny.
2. Provést experimentální studii složení uhlovodíkového extraktu z plodů zelených vlašských ořechů.
3. Studovat akutní toxicitu při intragastrickém podávání přípravků získaných z léčivých rostlinných surovin za použití nových extrakčních látek.
4. Studium chronické toxicity při dlouhodobých intragastrických injekcích a kožních aplikacích **Todicampu** a **CSK-1** u zvířat.
5. Stanovení imunotoxicity, alergenity, em-biototoxicity, teratogenity, mutagenity a DNA poškozujících účinků **Todicampu** a **CSK-1**.
6. Studium farmakologického účinku přípravků získaných z rostlinných léčivých surovin s použitím nových extrakčních látek:
 - a) Antiparazitární aktivita studovaných přípravků;
 - b) Hepatoprotektivní, imunomodulační a antimikrobiální vlastnosti studovaných léčiv.
7. Vývoj laboratorního modelu pro korekci reziduální dutiny při echinocetomii a antiparazitární přípravky.
8. Vývoj nové metody imunodiagnostiky echinokokózy.
9. Vyhodnocení klinických studií **Todicampu** a **CSK-1** v Uzbekistánu.

10. Vypracování doporučení pro praktické využití výsledků výzkumu.

Vědecká novinka. Z plodů vlašských ořechů v mléčně voskové zralosti jsme na vědeckém základě vytvořili přípravky CSK-1, cheblin (Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Samylina Y.A., Kovalenko F.P. Method of obtaining means for the treatment of larval and strobular echinococcosis cheblin - SC-1 // Pat. RF № 2136303. Bul. - 1999. - No.25; Chebyshev N.V., Strelyaeva A.B., Samylina I.A., Kovalenko T.F. Method of preparation cheblin possessing antascarid action // Pat. RF № 2136304. Bk>l. - 1999. - 25; Gostiščev V.K., Streljajev A.B., Čebyšev N.V. Metoda korekce reziduální dutiny při echinokoktomii u dospělých. - Patent Ruské federace č. 2177443. - Bul. - 2002. -- č. 1.) a ukazuje se, že podle projevu toxicity byly **Todicamp** a CSK-1 klasifikovány K. K. Sidorovem (1973) jako chalotoxické a prakticky netoxické (IV. a V. třída toxicity).

Byla studována dynamika akumulace účinných látek v plodech vlašských ořechů a zdůvodněno načasování sklizně surovin.

Nejdříve byly odhaleny hepatoprotektivní, imunomodulační a antimikrobiální vlastnosti **Todicampu** a CSK-1.

Byla zjištěna anthelmintická a protisvědívá aktivita **Todicampu** a CSK-1.

Byla vyvinuta nová metoda imunodiagnostiky echinokokózy u zvířat, založená na principu reakce vazby antigenu na lymfocyty. Terapeutická účinnost přípravků **Todicamp** a CSK-1 byla testována veterinárními specialisty v produkčních podmínkách v chovatelských komplexech.

Byl vytvořen laboratorní model hydatidózy echinokokózy u zvířat za účelem vývoje metody korekce reziduální dutiny při echinokoktomii a použití antiparazitárních látek.

Teoreticky byl vytvořen předpoklad pro rozvoj nového směru ve farmacii, a to najít rostlinné přípravky využívající extrakty získané z ropných produktů, které byly důkladně očištěny od toxických látek.

Praktický význam

Farmakognostickými studiemi bylo zjištěno, že největší množství biologicky účinných látek obsahují zelené plody rostliny v polovině května. Na příkladu přípravy FGC-1 se nám otevírá možnost vyrábět řadu léčivých přípravků s využitím purifikovaného leteckého parafínu a leneferu. Přípravky **Todicamp** a CSK-1 jsou slibné pro použití v lékařství a veterinární medicíně.

Výsledky implementace

Přípravky **Todicamp** a CSK-1 se používají v chirurgické praxi v Uzbekistánské republice k léčbě pacientů s echinokokózou různých lokalizací, i k léčbě reziduální dutiny po echinokoktomii. Vyvinutá imunologická metoda diagnostiky echinokokózy je široce využívána na chirurgických klinikách SamGosMi a se používá k detekci onemocnění. Imunotropní vlastnosti **Todicampu** a CSK-1 byly využity k imunorehabilitaci pacientů.

Výsledky výzkumu jsou implementovány do vzdělávacího procesu na katedrách obecné biologie, genetiky a parazitologie, farmakognozie, farmakologie s kurzy technologie léků I.M. Sechenova Moskevské lékařské akademie.

Přípravky **Todicamp** a CSK-1 byly testovány veterinárními a chovatelskými odborníky v Uzbekistánské republice pro léčbu nemocných zvířat.

Body předložené na obhajobu

1. Studium složení lipofilních a hydrofilních frakcí plodů vlašských ořechů v dynamice akumulace biologicky aktivních látek během zrání.
2. Výsledky toxicity **Todicampu** a CSK-1.
3. Farmakologická aktivita **Todicampu** a CSK-1 (antihelmintická, proti poškrábání, hepatoprotektivní, imunotropní, antimikrobiální).
4. Výsledky preklinických experimentálních studií **Todicampu** a CSK-1.

Schválení práce

Materiály z disertační práce byly prezentovány na:

Republiková vědecko-praktická konference s mezinárodní účastí "Plicní a pleurální nanoinfekce" (Samarkand, 1998);

Vědecká konference věnovaná 80. výročí založení Institutu lékařské parazitologie a tropické medicíny pojmenovaného po I. M. Sečenovovi (Moskva, 2000); VII, VIII, IX, IX a IX ruské národní konference S.Sečenova

První moskevská státní lékařská akademie pojmenovaná po E.I.Marcinovském (Moskva, 2000); VII, VIII a IX ruský národní kongres "Člověk a medicína" (Moskva, 2000, 2001, 2002);

Mezinárodní vědecká konference "Problematika echinokokózy" (Machačkala, 2000);

Vědecká konference "Problematika echinokokózy" (Jizzakh, 2001);

Vědecká konference Vědecko-výzkumného ústavu lékařské parazitologie pojmenovaného po L.M. Isajevovi (Moskva, Rusko, 2001); Scientif. I.P. Pavlova (Samarkand, 2002);

Vědecké konference Moskevské lékařské akademie I.M. Sečenova (2000, 2001, 2002).

Propojení výzkumných cílů s plánem problémů farmaceutických věd

Disertační práce je vypracována v souladu s plánem vědeckých výzkumů katedry farmakognozie Sečenovovy moskevské lékařské akademie na téma "Farmakogostické studium léčivých rostlinných surovin, lékařských sbírek, lékových forem ze surovin a vývoj metod jejich standardizace s ohledem na antropogenní faktory" (kód předmětu 0407093) odpovídá problematice č. 1006 Akademie lékařských věd Ruské federace (státní registrační číslo 01-93-000-69-76).

Publikace

K tématu práce bylo publikováno celkem 66 prací, z toho 3 monografie, 3 patenty na vynález, 10 abstraktů, 50 článků.

Diplomová práce má 325 stran. Skládá se z úvodu, sedmi kapitol vlastního výzkumu, diskuse výsledků, závěrů a seznamu literatury. Práce je ilustrována 25 obrázky. Odkazy zahrnují 320 zdrojů v ruštině a 122 v cizích jazycích.

Jsem hluboce vděčný akademiku N. V. Čebyševovi a profesoru I. A. Samylnayovi za jejich konzultační pomoc při práci na mé disertační práci. Jsem velmi vděčný akad. RAS a RAMS, profesor, rektor Sečenovovy moskevské lékařské akademie M.A.Palcev a rektor Ruské státní lékařské univerzity, akad. Rektor Ruské státní lékařské univerzity, akademik Ruské akademie lékařských věd, profesor V.N. Yarygiyu, akad. RAMS, Prof. A.P. Arzamastsevovi za možnost předložit práci k obhajobě na Sečenovské MMA, farmakologům: dopisujícímu členu RAMS, Prof. V.P. Fisenkovi, Prof. N.D. Bunyatyanovi, T.I. Muravyevovi za společné publikování a redakci práce.

Vyjadřuji poděkování těmto vědeckým pracovníkům: A. G. Malenkovovi, L. F. Šaškinovi, M. I. Golubevové, A. K. Gabčenkovi, L. A. Radkevičovi, G. N. Zolotarevové, G. P. Kudrinovi, G. V. Tananové, L. V. Něčuškinovi za pomoc při provádění výzkumu a také chirurgům: akad. mal. V. Birjukovovi, S. A. Dadvanimu, A. S. Salamovovi, B. U. Sabirovovi, A. M. Šamsijevovi za společnou práci v oblasti echinokokózy a Prof. V. P. Krotovovi, V. I. Korolkovovi za společnou práci na klinickém a fyziologickém stavu léčených opic. Děkuji chemikovi L. G. Nehamkinovi, imunologům G. P. Kudrinovi a S. K. Abilevovi za pomoc při experimentech.

Jsme vděční zejména akad. A.G. Malenkov a spoluautorům za klinickou studii **Todicampu** při léčbě nemocných sportovců a akad. B.S.Tursunovi, který předsedal komisi pro klinické zkoušení léků při léčbě echinokokózy a dalších parazitárních onemocnění.

HLAVNÍ PŘÍNOS PRÁCE

Materiály a metody výzkumu

Jedenáct sérií zelených plodů a semen ořešáku královského (*Juglans regia* L.) bylo zkoumáno podle metod popsaných ve Státním lékopise (GF X, XI). Příprava vzorků, popelení, stanovení obsahu sušiny, tuku (metoda odtučněných

zbytků), bílkovinného dusíku (podle Kjeldahla), fosforu a draslíku a cukrů bylo provedeno podle doporučení a metod uvedených A. I. Ermakovou (1972). Na Kjeltecu, ke stanovení celkového obsahu dusíku byl použit mokřý popel. Pomocí spektrofotometru "Plasma-100" bylo složení minerálů zjišťováno metodou atomové emise. Pro kvantifikaci volných a vázaných aminokyselin byla provedena hydrolýza suchého odtučněného vzorku s 6n HCl (1:100) po dobu 24 h při 105 °C a poté bylo aminokyselinové spektrum zobrazeno pomocí analyzátoru AAA-39.

Z plodů vlašských ořechů ve fázi mléčné zralosti jsme získali přípravky **Todicamp**, CSK-1 a cheblin (Strelyaeva A.B., Malenkov A.G., Chebyshev N.V., Samylina I.A., 1995, 1999).

Todicamp byl vyroben následujícím způsobem. Vlašské ořechy byly rozdrceny na velikost částic 1 mm a extrahovány olejovou frakcí s nízkým obsahem uhlovodíků v poměru suroviny k extraktu (1:3) za intenzivního míchání.

Todicamp je průhledná kapalina světle žluté až tmavě žluté barvy s charakteristickým zápachem. Kyselost 0,1 až 0,3, nerozpustný ve vodě a alkoholu, bez chuti. Jeho hustota je 0,720 až 0,750 g/cm³. Stabilní při skladování. Doba skladování 3 roky.

Metoda přípravy CSK-1 se od metody přípravy **Todicampu** liší tím, že jako extrakční činidlo se používá letecký parafín, který prošel dvoustupňovým procesem čištění.

Způsob získání přípravku **Cheblin** se od předchozího liší tím, že se do konečného výrobku přidává slunečnicový olej až do celkového obsahu mastných olejů -11 %. Cheblin je průhledná žlutá kapalina s ostrým specifickým zápachem, prakticky nerozpustná ve vodě, ethylalkoholu, rozpustná v toluenu, chloroformu, hexanu, se stejným objemem acetonu tvoří sraženinu, rozpustnou v přebytku acetonu. Fyzikálně-chemické vlastnosti: suchý zbytek je 0,63-0,85; viskozita 1,60-1,92; číslo kyselosti 0,37-0,52; jodové číslo 1,64-1,86; etherové číslo 72,62-78,49; číslo zmýdelnění 73,0-78,49; obsah karotenoidů (v mg %) 0,47-0,62, pokud jde o beta-karoten, obsah chlorofylu (mg %) 0,12-0,19; hustota od 0,750 do 0,770 g/cm³. Stabilní při skladování, nekazí se po dobu 3 let.

Způsob přípravy přípravku Sadlin-CK-3 se od přípravy CSK-1 liší takto: léčivou surovinou jsou kořeny akonitinu (*Akonitum napellus* L.) v poměru 1:10 (1 díl akonitu, 10 -extraktant). Jak při získávání přípravků CSK-1 a cheblin, tak při výrobě léku Sadlin-CS-3 (SC-3) se jako extrakční činidlo používá parafín (petrolej) TC-I GOST 10227 (1986). Toxicita této značky leteckého parafínu byla studována pomocí moderních metod, což umožnilo považovat ji za málo toxickou látku.

SK-4 se připravuje stejným způsobem jako CSK-1, ale surovinou jsou plody hořké mandle *Amygdalus amara* L. ve stádiu mléčné zralosti.

SK-5 se připravuje stejným způsobem jako CSK-1, ale surovinou jsou plody sladké mandle *Amygdalus . dulcis* L. ve stádiu mléčné zralosti.

Přípravek SK-6 se připravuje stejným způsobem jako CSK-1, ale jako léčivé suroviny se používají čerstvé listy a deštník se semeny ve stádiu mléčné zralosti *Ferula assa-foetida* L..

T. V. Pastushenko a kol. (1985), M. D. Belenky (1963), J. T. Litchfield, F. J. Wilcoxon (1943), B. M. Shtabsky a kol. (1980) studovali a vypočítávali toxicitu léčiv ze skupiny SC. Při studiu různých vlastností léčiv jsme se řídili články "Pokynů pro experimentální (preklinické) studium nových farmakologických látek" (M" 2000).

Kumulační koeficient (1CST1) byl vypočten podle vzorce:

= ad5C

kde bD, os je hodnota smrtelné dávky stanovená v pokusu s chronickou toxicitou;

bDboas je hodnota smrtelné dávky stanovená v pokusu s akutní toxicitou.

Chemické složení plodů zelených vlašských ořechů

Studovali jsme 12 vzorků plodů zelených vlašských ořechů v různých stádiích mléčné zralosti podle obecně uznávaných metod. Použili jsme 12 stromů 40leté odrůdy vytvořené vědci z Ústavu vinohradnictví a zahradnictví Shreder, které byly sklizeny od 4. do 9. května (první sklizeň), od 16. do 19. května (druhá sklizeň), od 25. do 28. května (třetí sklizeň), od 1. do 7. července (čtvrtá sklizeň), od 1. do 5. října (pátá sklizeň).

Z údajů uvedených v tabulce 1 vyplývá, že nejnižší množství lipofilních a hydrofilních bioaktivních látek se nachází v plodech vlašských ořechů v první dekádě května. S dozráváním plodů se množství těchto látek zvyšuje.

Obsah popela a některých látek se může mírně lišit v závislosti na roce sběru. Chemické složení zelených plodů vlašských ořechů sklizených v první dekádě května 1998 (tabulka 1) se tedy mírně liší v obsahu popela sklizně 1999 (tabulka 2). Množství minerálních látek v plodech vlašských ořechů se rovněž lišilo v závislosti na ročním období (tab. 2 a obr. 1). Nejvyšší množství popela, celkového dusíku, fosforu a draslíku obsahovala zralá semena vlašských ořechů v prvních dnech října a nejnižší v první dekádě května. Mikroživiny se v plodech vlašských ořechů hromadí během jejich zrání (obr. 2).

Bylo zjištěno, že v plodech vlašských ořechů se hromadí lipofilní i hydrofilní bioaktivní látky v dostatečném množství, aby mohly sloužit jako základ různých léčiv.

Tabulka 1

Výsledky studie chemického složení plodů vlašských ořechů (v % hmotnostních)

Ukazatele Provedeného výzkumu

Tabulka 1

Таблица 1
Результаты исследования химического состава плодов грецкого ореха
(в % от массы)

Показатели	Исследования проведены				
	первая де- када мая	вторая де- када мая	третья де- када мая	первая де- када июля	первая де- када октября
Сухой остаток	11,80±0,09	16,70±0,44	23,7±0,8	57,65±0,78	92,70±0,35
Зола	0,21±0,01	0,41±0,02	1,0±0,05	1,90±0,11	1,90±0,08
Сахара	0,22±0,01	0,44±0,01	0,9±0,04	1,78±0,08	4,04±0,11
Моносахариды	0,15±0,013	0,18±0,01	0,40±0,03	0,72±0,05	1,39±0,09
Сахароза	0,072±0,08	0,26±0,01	0,50±0,09	1,06±0,06	2,61±0,19
Дубильные вещества	0,26±0,02	0,52±0,03	1,10±0,22	1,40±0,07	1,60±0,08
Белок	0,38±0,022	0,76±0,05	1,60±0,08	3,20±0,16	11,34±0,24
Клетчатка	0,64±0,02	1,30±0,04	1,50±0,05	2,19±0,06	2,30±0,10
Жирные масла	1,10±0,05	2,30±0,1	4,70±0,22	9,50±0,41	65,91±0,23

Poznámka. Rozdíl mezi sloupci čísel je statisticky významný: $P < 0,05$ při 12,06 - 2,14.

Ukázalo se, že největší množství vitaminů se hromadí v zelených plodech vlašských ořechů ve třetí dekádě května, pak prudce klesá a ve zralých plodech (jádru) zůstávají stopy některých vitaminů (tabulka 3). Například obsah kyseliny askorbové v první dekádě května dosahuje 701 mg % v sušině, maximum je zaznamenáno ve třetí dekádě května - 2775,5 mg % v sušině, ve zralých plodech se nacházejí její stopy. Vitamíny B₁, B₂, PP a karoten dosahují maxima ve třetí dekádě května a jejich obsah se několikrát násobně snižuje do září až října (obr. 3).

Tukový olej, který jsme získali z plodů vlašských ořechů, má světle žlutou barvu, příjemnou chuť a specifickou aromatickou vůni.

Olejové konstanty: d₂₀ 0,87; n_D 1,470, číslo zmýdelnění (mg KOH/g) 161,71; číslo kyselosti 0,54; číslo etheru 161,17, jodové číslo 127,5; Reichert-Meisselovo číslo 2,15; Polenského číslo 0,21; nezmýdelnitelné látky 0,92 %.

Таблица 2
Минеральный состав плодов грецкого ореха (в % от массы)

Минералы	Исследования проведены				
	первая декада мая	вторая декада мая	третья декада мая	первая декада июля	первая декада октября
Зола, %	0,32±0,01	0,61±0,09	1,22±0,01	1,67±0,03	2,17±0,01
P, %	0,06±0,01	0,13±0,01	0,25±0,01	0,35±0,01	0,41±0,024
K, %	0,106±0,005	0,20±0,04	0,40±0,14	0,60±0,02	0,65±0,03
Mg, мг/0,1 кг	23,02±0,53	45,98±1,05	91,10±2,10	101,66±2,15	176,50±19,40
Ca, мг/0,1 кг	12,91±0,70	25,15±1,38	49,60±2,80	60,52±2,73	111,50±0,64
Fe, мг/кг	13,53±0,68	26,99±1,35	54,10±2,68	64,08±2,68	105,10±0,32
Mn, мг/кг	10,79±0,51	21,59±1,31	43,13±2,64	53,13±2,64	59,40±1,05
Ni, мг/кг	0,97±0,10	1,96±0,20	3,90±0,41	5,94±0,39	13,03±0,06
Zn, мг/кг	6,14±0,23	12,38±0,43	24,75±0,27	25,75±0,86	32,93±0,09
B, мг/кг	0,91±0,09	1,98±0,25	3,90±0,29	5,98±0,29	10,35±0,10
Cu, мг/кг	1,02±0,07	2,02±0,12	4,10±0,23	5,06±0,23	8,38±0,06
Al, мг/кг	11,23±0,73	22,42±1,5	41,60±1,21	61,53±1,21	58,30±0,18
Sr, мг/кг	0,83±0,09	1,68±0,19	3,30±0,32	5,29±0,32	5,63±0,01
Cr, мг/кг	0,34±0,01	0,68±0,03	1,40±0,07	2,41±0,06	2,93±0,02

Poznámka. Rozdíl mezi sloupci čísel je statisticky významný: $P < 0,05$ při 1 2,06 - 2,14.

Organické sloučeniny obsažené v oleji a jejich příslušnost k určitým třídám sloučenin byly stanoveny metodou TLC a porovnány se svědky.

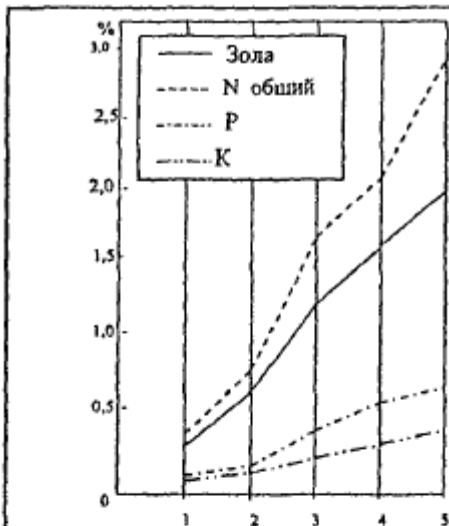


Рис. 1. Изменение количества отдельных минералов в процессе созревания плодов грецкого ореха (1, 2, 3 – соответствующие декады мая, 4 – июль, 5 – октябрь).

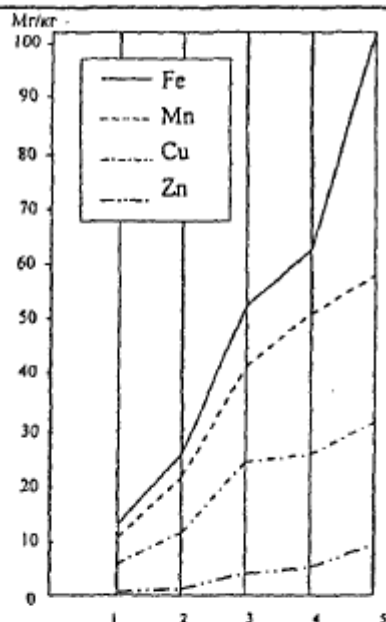


Рис. 2. Изменение содержания микроэлементов в процессе созревания плодов грецкого ореха (1, 2, 3 – соответствующие декады мая, 4 – июль, 5 – октябрь).

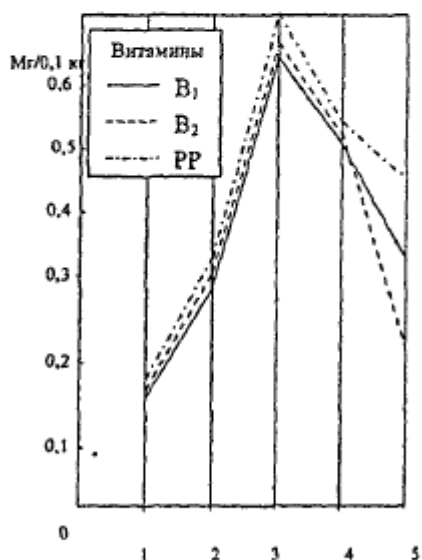


Рис. 3. Изменение содержания витаминов B₁, B₂, PP в процессе созревания плодов грецкого ореха (1, 2, 3 – соответствующие декады мая, 4 – июль, 5 – октябрь).

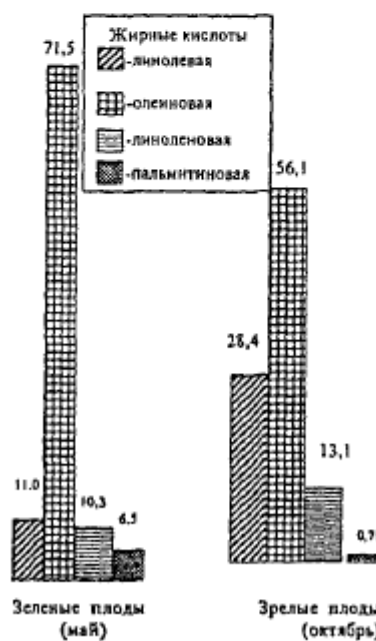


Рис. 4. Соотношение отдельных жирных кислот в плодах зеленого и зрелого грецкого ореха (%).

Z oleje z plodů vlašských ořechů jsme izolovali následující mastné kyseliny: kapriolová (0,1-0,2 %), laurová (0,1-0,2 %), myristová (0,1-0,3 %), palmitová (0,7-6,4 %), stearová (0,3- 0,7 %), palmitolejová (0,1-0,3 %), olejová (11,0-28,4 %), linolová (56,1-71,5 %), linolová (10,3-13,1 %).

Poměr mastných kyselin v oleji z vlašských ořechů se mění s tím, jak plody dozrávají a tvoří se semena. Zelené plody vlašského ořechu tak mají 71,5 % kyseliny linolové, zralé plody 56,1 %, zelené plody 11,0 % kyseliny olejové a zralé plody 0,71 % (obr. 4).

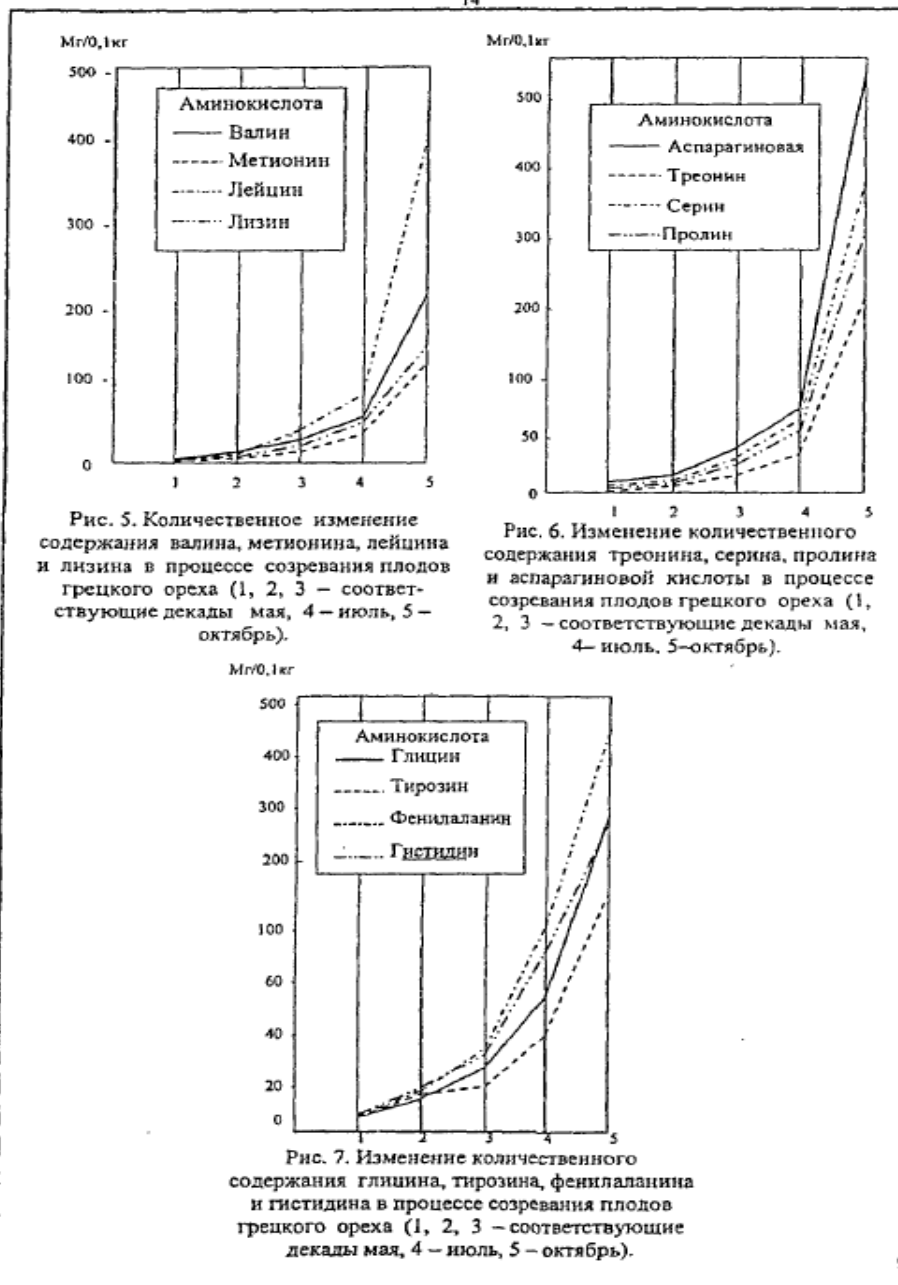
Zkoumali jsme složení aminokyselin v plodech vlašských ořechů. Identifikovali jsme 17 aminokyselin: monoaminodikarboxylové (asparagin a kyselina glutamová), diaminokarboxylové (lysin), aromatické (fenylalanin, tyrosin), obsahující síru (cystin, metionin), cyklické (prolin) a další - glycín, sérii, treonin, alanin, valin, leucin, izoleidin, histidin, arginin, což plně odpovídá R.E. Loiko a kol. (1999). Při dozrávání plodů vlašských ořechů dochází ke kvantitativní akumulaci všech námi identifikovaných aminokyselin (obr. 5-7).

Таблица 3
Содержание витаминов в плодах грецкого ореха
(в мг % на сырую массу)

Вита- мины	Исследования проведены				
	первая де- када мая	вторая де- када мая	третья де- када мая	первая де- када июля	первая де- када октяб- ря
B ₁	0,136±0,004	0,267±0,003	0,530±0,006	0,436±0,003	0,300±0,011
B ₂	0,142±0,001	0,280±0,005	0,571±0,004	0,427±0,003	0,200±0,016
PP	0,152±0,003	0,306±0,003	0,60±0,001	0,489±0,009	0,40±0,0230
C	701,0±7,25	1401,0±14,3	2775,5±133,1	1295,0±8,44	0,177±0,027
Каро- тин	2,28±0,013	4,57±0,025	8,41±0,075	4,10±0,04	1,92±0,103

Poznámka. Rozdíl mezi sloupci čísel je statisticky významný: P<0,05 při 1 2,06 - 2,14.

Vysoký obsah různých aminokyselin v plodech vlašských ořechů z nich činí cennou dietní potravinu a zdroj mnoha léčivých látek.



Kromě toho jsme z plodů zelených vlašských ořechů ve stadiu mléčné zralosti izolovali a identifikovali: Goglon (2,5 %), éterický olej (0,04 %), kyselina gallová (0,03 %), kyselina ellagová (0,1%), beta-hydrojuglon (0,4 %), alfa-hydrojuglon-glukosid C¹⁸H³⁰O⁷ (0,7 %), 3-arabinosid kvercetin C³⁰H⁴⁴O¹⁶ (0,2 %), 3-arabinosid kaempferolu C²⁰H²⁰O¹² (0,5 %).

Složení silice (v %) bylo stanoveno takto: alfa-pinen 10,95, beta-pinen 4,08, chloroform 2,65, kapronový aldehyd 5,29, A3-karen 4,75, kariofyllen 21,54, longifolen 15,12, humulen 7,78, alfa-terpineol 8,56, gama-kadinen 7,34, sigma-kadinen 6,35, hamazulen 1,52.

Tokoferoly byly izolovány z oleje z plodů zelených vlašských ořechů a identifikovány pomocí standardů tokoferolů z bavlny a sójového oleje. Poměr tokoferolů byl následující: alfa-tokoferoly 37 %, beta-tokoferoly 33 % a gama-tokoferoly 30 %.

Studium složení uhlovodíkového extraktu z plodů zelených vlašských ořechů

Tři vzorky extraktů získaných stejnou technologií - zpracování rozdrčené hmoty plodů zeleného ořechu s frakcí extrahovanou z parafínu, vaření v rozmezí teplot 100-150 °C. Uhlovodíkový extragent - frakce 100-150 °C - obsahuje převážně parafinické uhlovodíky - 80 %, malé množství aromatických uhlovodíků 6-8 %, zbytek - uhlovodíky naftenické řady. Aromatické uhlovodíky jsou zastoupeny monocyklickými strukturami, benzoly. Bi-, tri- a polycyklické uhlovodíky se vyskytují ve stopovém množství. Sloučeniny síry tvoří setiny procenta (0,01 %). Složení vzorků č. 2 a č. 3 bylo zkoumáno ve srovnání se vzorkem č. 1.

Složení výše uvedených extraktů bylo studováno ve srovnání s čistým extragentem - uhlovodíkovou frakcí 100-150 °C.

Vzorky byly vyšetřeny pomocí tenkovrstvé chromatografie a chromatografotografie, hmotnostní spektrometrie s chemickou ionizací a elektronovým nárazem za použití přímého nástřiku vzorku do oblasti iontového zdroje hmotnostního spektrometru (obr. 8,9). Vzorek byl vstříknut po předběžném odstranění olejové frakce, extrakčního činidla. Extrakt v kapalném stavu byl vstříknut přes baňku do iontového zdroje hmotnostního spektrometru. Za účelem upřesnění identifikace složek extraktu během jejich separace tenkovrstvou chromatografií byl výchozí vzorek podroben adsorpční separaci na aktivovaném silikagelu za námi vytvořených podmínek.

16

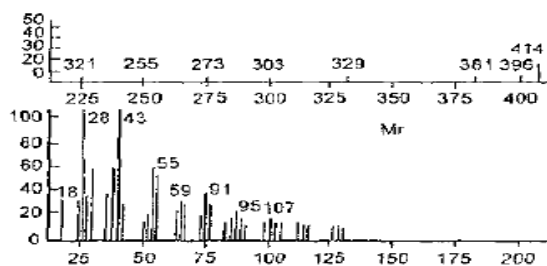


Рис. 8. Масс-спектр образца 2 (пик №2 на термограмме).

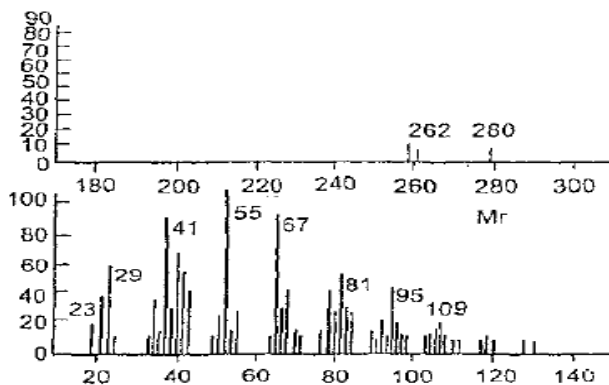


Рис. 9. Масс-спектр образца 2 (пик №1 на термограмме).

Vzorky ořechových extraktů byly podrobeny komplexní studii s použitím instrumentálních analytických metod uvedených ve schématu 1.

Vzorek studie zahrnoval:

1. Přímá analýza extraktů pomocí chromatografie a hmotnostní spektrometrie s nárazem elektronů s použitím válce a přímo do oblasti iontového zdroje hmotnostního spektrometru přímým nástřikem po předběžném odstranění extraktu, olejové frakce.

2. Analýza extraktů podrobených předběžné adsorpční separaci na aktivovaném silikagelu.

Podmínky vývoje byly zvoleny tak, aby chromatografická pohyblivost složek byla v širokém rozmezí: $1^{\wedge}=0,1-0,7$.

Požadované separační účinnosti bylo dosaženo dvoustupňovým vyvoláním desky s prvkem výše uvedeného složení. Změnou dráhy vývoje (vzdálenost začátek-konec) bylo dosaženo vysoké separační účinnosti se separací několika skupin sloučenin, jejichž celkový počet dosáhl 7.

Hmotnostní spektra výchozích extraktů vzorků 2 a 3 získaných pomocí BCB 2091 při teplotě válce 200 °C byla identická a shodovala se s hmotnostním spektrem extraktu (vzorek 1) olejové frakce 100-150 °C.

V hmotnostních spektrech adsorpčních rozdělovacích frakcí (vzorek 2GF, 2XF, 2CXF) byly zaznamenány pouze píky příslušných prvků rozpouštědel - hexanu, chloroformu a ethylalkoholu.

Absenci charakteristických píků v hmotnostních spektrech iontů, sloučenin odlišných od rozpouštědel, lze vysvětlit buď nízkou koncentrací extrahované látky, nebo její extrémně nízkou těkavostí.

V chromatogramech původního extraktu (vzorek 2) a adsorpčních separačních frakcí (chloroform - vzorek 2CF a alkohol-chloroform - vzorek 2CF), stejně jako v hmotnostních spektrech, nejsou žádné píky složek rozlišených rozpouštědlem, přestože teplota kolony byla zvýšena na 280 °C.

Pořízením hmotnostních spekter původního extraktu, zejména chloroformové a alkohol-chloroformové frakce, bylo zjištěno, že po odpaření rozpouštědla se vytvořila tenká vrstva látky. Pro zahuštění látky bylo 200 μ l extraktu umístěno do speciální ampule a rozpouštědlo bylo odpařeno při pokojové teplotě. Na stěnách ampule se vytvořil povlak látky. Ampulka byla vložena přímo do prostoru iontového zdroje hmotnostního spektrometru. Teplota ampulky s analyzovanou látkou byla naprogramována v rozmezí 80 až 450 °C (obr. 8, 9).

Obrázek 1: Výzkumné metody pro extragentu a přípravky.

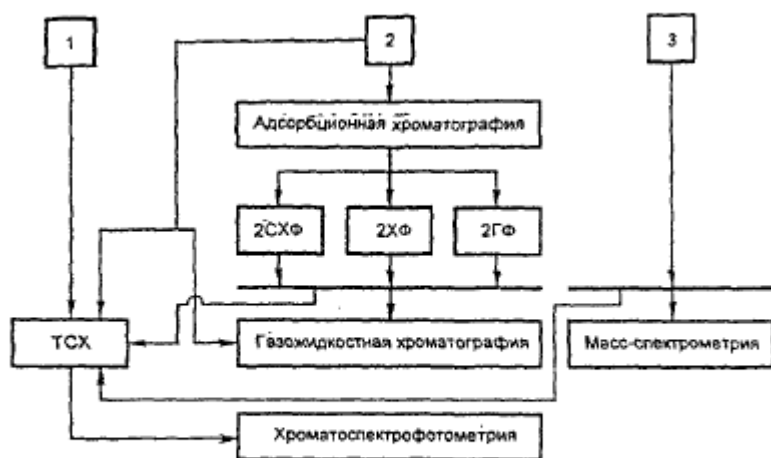


Схема 1. Методы исследований экстрагентов и препаратов.

Obrázek 10: Termogram vzorku 2.

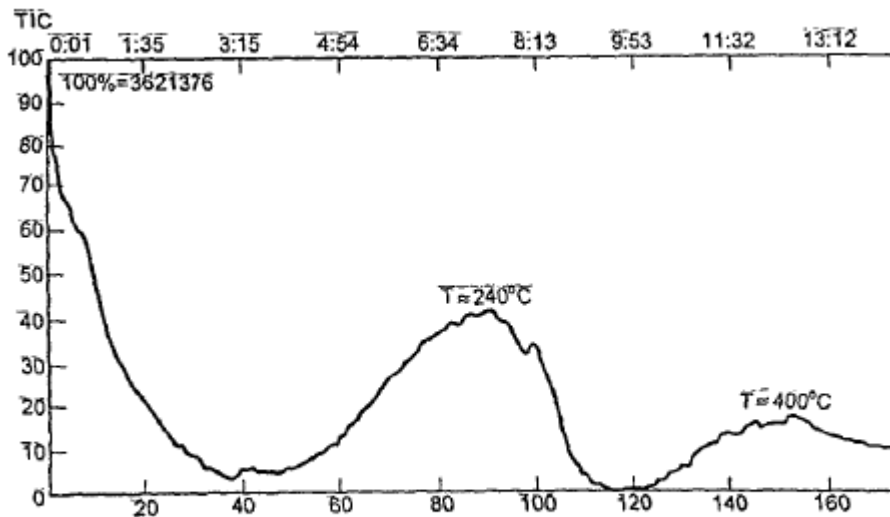


Рис. 10. Термограмма образца 2.

Obrázek 10 ukazuje termogram produktů odpařování vzorku 2. Křivka vykazuje dvě odpařovací maxima, první při 240-260 °C a druhé při 390-430 °C.

Zkoumání termogramů naznačuje přítomnost nejméně dvou typů nebo skupin sloučenin se zvolenými molekulovými hmotnostmi 414 a 337.

Navzdory náročným podmínkám odpařování se nepodařilo látku z ampulky zcela odpařit. Většina z něj zůstala na stěně ampule.

Zkoumání hmotnostního termogramu po celé odpařovací křivce za účelem detekce 5-oxy-1,4-naftochinonu (juglonu) ukázalo nepřítomnost této sloučeniny v suchém zbytku extraktu (obrázek 10).

Obrázky 11, 12 ukazují TC-chromatogramy původního extraktu (vzorek 2), jeho chloroformové (vzorek 2CF) a alkoholchloroformové (vzorek 2CF) frakce získané metodou 1 separace. Souběžně s nimi byl za stejných podmínek chromatografován vzorek extraktu - olejová frakce 100-150 °C (vzorek 1).

Jak je patrné z chromatogramu, v metodě 1 bylo zjištěno 5 skupin sloučenin s různou polaritou a chromatografickou pohyblivostí. Chromatografická pohyblivost složek má tyto hodnoty: $W = 0,02; 0,07; 0,14; 0,34; 0,50$.

Při chromatografii vzorku 1 projde vzorek zcela do cíle. Ve vzorku nebyly zjištěny žádné vyšší uhlovodíkové nečistoty ani žádné heteroatomické sloučeniny.

Ze srovnání chromatogramů výchozího extraktu (vzorek 2) a frakcí jeho adsorpční separace (vzorky 2CF, 2CF) je zřejmé, že mají blízké skupinové složení. V každém vzorku je přítomno 5 skupin sloučenin se stejnou chromatografickou pohyblivostí. Separace na silikagelu zřejmě nezajišťuje požadovanou separační účinnost.

Podle literatury umožňuje index CG za standardních a směrově modifikovaných chromatografických podmínek posoudit základní rozdíly ve složení separovaných produktů. Řád velikosti M tedy umožňuje identifikovat dvě skupiny sloučenin ve složení vzorku 2: Skupina I - slabě polární sloučeniny (složky IV a V s $CG = 0,34$ a $0,50$), které mohou být zastoupeny uhlovodíkovými strukturami se slabě polárními substituenty, především v postranním řetězci a s nízkým obsahem heteroatomů; skupina II - polární vysokomolekulární sloučeniny (složky I, II, III, s nízkou $CG - 0,02; 0,07; 0,14$). Podlouhlý tvar chromatografických skvrn těchto látek a nízká hodnota CG naznačují, že jsou heterogenní nebo jsou zastoupeny sloučeninami s širokým frakčním složením.

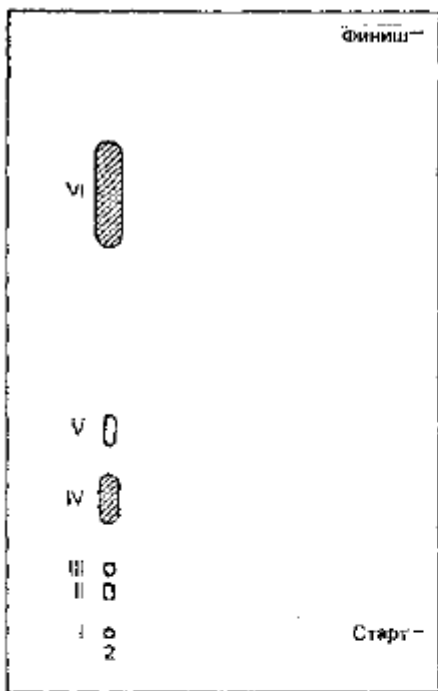


Рис.11. Тонкослойная хроматограмма исходного экстракта.

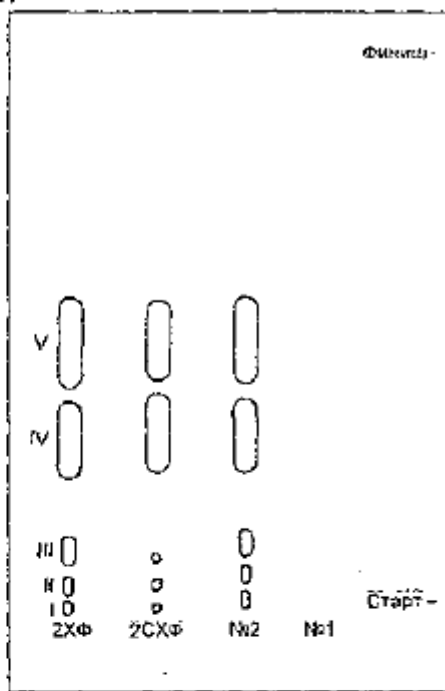


Рис.12. Тонкослойная хроматограмма различных фракций тодикампа.

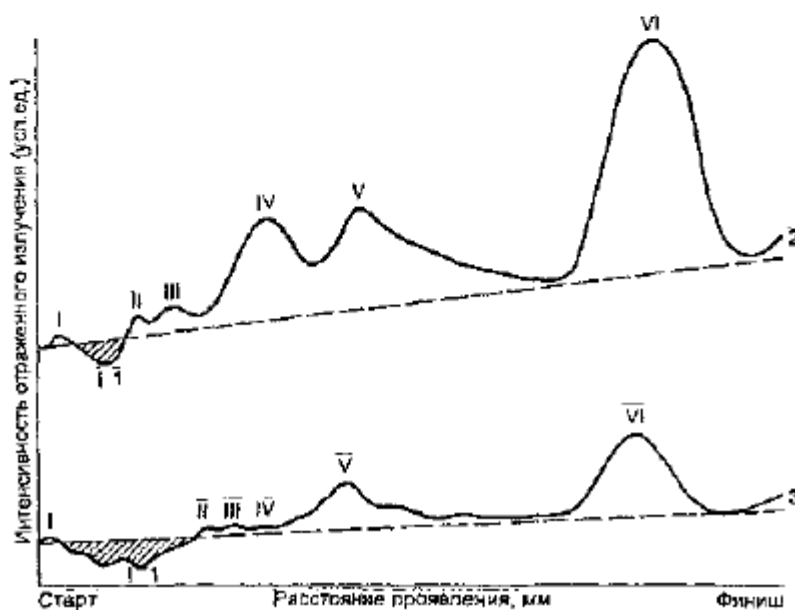


Рис. 13. УФ-спектры образцов 2 и 3 тодикампа.

Obrázek 13: UV spektra vzorků 2 a 3 Todikamp.

Zvětšením vzdálenosti prvního a druhého stupně byly vytvořeny podmínky pro účinnější separaci sloučenin skupiny II. Z celkového pohledu na chromatogramy vzorků 2, 2CF a 2CF získaných uvedenými metodami na obr. 12, 13 je patrné, že za nových podmínek separace se nízkopolární sloučeniny - složky IV a V - spojují do jedné skvrny ($R_f = 0,60$) a u vysokopolárních se nachází 5 skupin sloučenin (místo tří u metody 1). Určitá selektivita při adsorpční separaci extraktu (vzorek 2) na silikagelu AFM je zjištěna cestou I. Složka III se koncentrovala s $R_f = 0,08$ převážně v alkohol-chloroformové frakci 2ChF a složka IV ($R_f = 0,19$) - v chloroformové frakci (vzorek 2ChF).

Obrázek 13 ukazuje intenzitu odraženého světla vzorků 2 a 3 na spektrofotometru KM-3 v UV oblasti ($\lambda = 370$ nm).

Scangram vzorku 2 jasně zaznamenává hlavní složky 1-IV dříve zjištěné pomocí TLC.

Pík VI má nejvyšší intenzitu, což lze vysvětlit přítomností aromatického kruhu ve struktuře konjugované vazby a také vysokou koncentrací složky.

Vrcholy IV a V ($R_f = 0,19$ a $0,21$) jsou mírně nižší. Píky polárních složek I, II, P1 ($R_f = 0,02$, $0,09$) mají nízkou intenzitu.

Pozoruhodný je výskyt píku I1 ve skenogramu, který na rozdíl od ostatních může patřit sloučenině, která neabsorbuje, ale odráží UV záření.

Podobné "anomální" píky s širší základnou jsou přítomny ve skenech vzorku 3. Kvantifikace složek extraktu a jejich identifikace bude vyžadovat vývoj speciální separační techniky a přítomnost jednotlivých svědeckých látek.

Oleje používané k výrobě todi-kampu se nazývají lenefr. Získává se z oleje s těmito námi stanovenými fyzikálně-chemickými parametry: hustota při 20°C kg/m^3 - 807, bod varu - 51°C , destilace při 75°C - 3%, při 100°C - 10%, při 150°C - 28%, při 175°C - 36%, při 200°C - 42%, při 250°C - 53%, při 300°C - 65%, při 350°C - 76%, obsah chloridových solí - 2,5 mg/l, obsah mechanických nečistot - 0,0064%, obsah síry - 0,12%.

Lenefr je homogenní kapalina, průhledná, bezbarvá, pohyblivá, s charakteristickým benzínovým zápachem, rozpustná v ropných produktech, acetonu a jiných organických rozpouštědlech, nerozpustná ve vodě a alkoholu. Frakce není mísitelná s kyselinou sírovou ve všech koncentracích.

Stanovili jsme fyzikálně-chemické vlastnosti Lenefr: hustota 740 až 760 kg/m^3 (při 20°C), index lomu 1,410 až 1,420 (při 20°C), viskozita 0,7 až $0,9 \text{ mm}^2/\text{s}$ (při 20°C), kyselost 0,06 až 0,3 mg KOH na 100 cm^3 vzorku, 50 až 53 % čistých uhlovodíků, 33 až 39 % naftenických uhlovodíků, z toho 31 až 36 % monocyklických, 2,0 až 5 % bicyklických, aromatické uhlovodíky - nejvýše 11 %, včetně monocyklických (alkylbenzenů) - nejvýše 10,8 %, indany, tetraliny - nejvýše 0,2 %, polycyklické - žádné, hmotnostní podíl nenasycených uhlovodíků - 1,4 %, mechanické nečistoty - žádné, voda - žádná, síra - od 0,02 do 0,03 %, fistule - žádná.

V našem výzkumu jsme na přípravu 1 kg **Todicampu** použili 1,7 kg zelených plodů vlašských ořechů a 0,75 kg lenefru. Procento vlašských ořechů - 70 %, lenefr - 30 % (v této studii použita jedna z variant výroby **Todicampu**). Při tomto způsobu výroby: **Todikamp** je průhledná, pohyblivá kapalina jasně žluté barvy s charakteristickým zápachem. Je rozpustný v ropných produktech, acetonu a dalších organických rozpouštědlech. Je nerozpustný ve vodě a alkoholu a nemísí se s kyselinami o různých koncentracích. Vyvinuli jsme metodu pro určení pravosti **Todicampu**. Za tímto účelem se 3 ml **Todikampu** zalijí vodou na objem 50 ml. K 10 ml výsledné směsi se přidají 2 kapky roztoku chloridu železitého. Směs zezelená a vysráží se sraženina. Poté se do směsi nalijí 2 ml vody na objem 10 ml a k obsahu se přidají 2 kapky roztoku chloridu železitého. Zelené zbarvení je zachováno.

Pravost **Todicampu** se určuje také spektrální metodou v infračerveném spektru. Byla pořízena IR spektra lenefre, **Todicampu** a CSK-1. Spektra byla pořízena v oblasti 400 až 6000 cm^{-1} .

V IR spektrech všech vzorků jsou pozorovány intenzivní absorpční pásy při $2800\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$ a 1460 a 1375 cm^{-1} odpovídající vibračním skupinám CHg a CHn. Absorpční pásy při 1600 cm^{-1} odpovídají vibračním C = C skeletu aromatického kruhu. V IR spektru extraktu z vlašských ořechů je intenzivní absorpční pás při 1740 cm^{-1} , který odpovídá valenčním vibračním C = O, a absorpční pás při 1170 cm^{-1} , který souvisí s vibracemi karbonylové skupiny (C = O), typickými pro estery karboxylových kyselin.

Výsledky našeho výzkumu fyzikálně-chemických vlastností todicampu: hustota při 20°C - 760 až 770 kg/m^3 , index lomu při 20°C - 1,424 až 1,426, viskozita při 20°C - 0,70 až $0,90 \text{ mm}^2/\text{s}$, kyselost - 1,5 až 3,0 mg KOH na 100 ml přípravku, mezní uhlovodíky - 47 až 52 %, naftenické uhlovodíky, včetně mono - od 27 do 37 %, bi-, tri- od 3 do 9 %, aromatické uhlovodíky - nejvýše 12 %, hmotnostní podíl nenasycených uhlovodíků - nejvýše 1,4 %, mechanické nečistoty - žádné, voda - žádná, síra - 0,02 až 0,03 %, obsah těžké kovy (vanad, kobalt, molybden) - žádné (do 10,5 %), - suchý zbytek - nejvýše 1,5 %; olovo - žádné - do 10,5 %. V **Todicampu** byl relativní obsah mastných kyselin v celkových lipidech jako procento součtu metylesterů mastných kyselin: linolenová 10,3, linolová 71,3, olejová 10,5, stearová 1,0, palmitová 7,0, palmitoolejová, pentadecenová a myristová - stopy.

Přípravky **Todicamp** a CSK-1 obsahují biologicky aktivní látky z plodů zeleného ořešáku.

Studie toxicity léčiv ve skupině SC

Studie na bílých myších

Todicamp v různých dávkách byl podán intragastricky 50 samcům a 50 samicím bílých myší o živé hmotnosti 20 - 22 g a stejnému počtu bílých potkanů o živé hmotnosti 190 - 210 g. Myši a potkani byli rozděleni do 10 skupin, z nichž každá se skládala ze dvou podskupin po 5 samcích a 5 samicích. Samci a samice byli chováni odděleně. Před podáním léku byla zvířata zvážena a byly provedeny krevní testy, které ukázaly, že se skupiny statisticky významně nelišily v tělesné hmotnosti a krevních hodnotách.

První skupina myší představovala kontrolní skupinu; zvířatům v této skupině bylo intragastricky aplikováno 0,3 až 0,5 ml fyziologického roztoku. Zvířatům z ostatních skupin bylo jednorázově aplikováno od 2,0 do 18 g/kg hmotnosti batolete. Po podání léčiva uhynuly 2 myši (jeden samec a jedna samice) 2.-3. den ve skupině 7, 5 myší (2 samci a 3 samice) ve skupině 8, 8 myší (3 samci, 5 samic) ve skupině 9, 10 myší (5 samců a 5 samic) ve skupině 10.

Litchfield a Wilcoxon vypočítali letální dávky **todicampu** pro bílé myši: $LD_{50} = 14666 \pm 584,9$ mg/kg, $LD_{10} = 1733,3$ MH/KG, $LD_{84} = 16266,7$ mg/kg.

U mrtvých myší bylo provedeno postmortální vyšetření. Histologické vyšetření odhalilo dyscirkulační změny s ložisky buněčné a tkáňové nekrózy v mozku, srdci a játrech.

Studie na potkanech

Podobných výsledků bylo dosaženo při intragastrickém podání **todicampu** bílým outbredním potkanům. Potkani z první skupiny sloužili jako kontrolní a byli intragastricky injikováni 3,0 až 4,0 ml fyziologického roztoku. Dávky **todicampu** podávané potkanům intragastricky se pohybovaly od 2,0 do 18,0 g/kg. Potkani ze skupin 2-5 snášeli intragastrické podání **todicampu** dobře, stejně jako zvířata z první skupiny, kterým byl podán fyziologický roztok.

Na základě experimentálních studií byly vypočteny letální dávky **todicampu** při intragastrickém podání bílým potkanům: $LD_{50} = 14760,0 \pm 501,42$ mg/kg, $LD_{10} = 11674$ mg/kg, $LD_{100} = 15560$ Mg/kg.

Studie na selatech

U 15 selat ve věku 4 měsíců byla provedena řada fyziologických, helmintologických, hematologických a biochemických testů. Z těchto selat bylo 5 byli nosiči askarid a tvořili 3. skupinu. První skupině 5 selat (kontrola) bylo intragastricky aplikováno 10 g/kg fyziologického roztoku, druhé skupině (5 selat), která byla helmintologicky a klinicky zdravá, bylo aplikováno 10 g/kg **todicampu** a třetí skupině 12 g/kg **todicampu**. Komplexní krevní testy byly provedeny 7, 14, 21 a 30 dní po podání **todicampu**. Po podání **todicampu** u třetí skupiny selat byly během jednoho dne ve výkalech zachyceny 1 až 4 kusy askarid (11 až 14 cm dlouhé). Poté byla selata poražena a následovalo vyšetření jejich střev na přítomnost helmintů. Všechna selata byla prostá askaridóz.

Studie na psech (plemeno bígl)

10 štěňat plemene bígl ve věku 4 měsíců, rozdělených do dvou skupin: 5 mláďat (agelmitóza), 5 mláďat (toxokaróza), byl proveden test s vysokou dávkou **todikampu**. Zvířata byla zvážena a před podáním léčiva byla provedena řada fyziologických, hematologických a biochemických testů. První skupině mláďat (kontrola) byl intragastricky aplikován fyziologický roztok v dávce 10 g/kg, druhé skupině 10 g/kg **todicampu**. Během jednoho dne byla mláďata bez toxokarózy. Jejich počet se pohyboval od 1 do 7 kusů o délce 5 až 9 cm. Uvolnění mláďat z helmintů bylo potvrzeno otevřením jejich střev.

Studie akutní toxicity **todicampu** na bílých myších a potkanech, na opicích, selatech a štěňatech ukázala, že jednorázové intragastrické podání **todicampu** v dávkách 100krát vyšších, než je terapeutické antihelmintikum (100 mg/kg), nemá žádný toxický účinek.

Chronická toxicita **todicampu** při intragastrickém podání byla studována u 100 bílých myší a 60 bílých potkanů v celkové dávce až 50-77 g/kg. U bílých myší byla $LD_{50} = 63667,7 \pm 1754,8$ mg/kg, $LD_{10} = 58860$ mg/kg, $LD_{100} = 72460$ mg/kg. Samice bílých myší byly citlivější na chronickou otravu **todicampem** než samci: u samic $LD_{50} = 61875 \pm 980,3$ mg/kg, u samců $LD_{50} = 64980 \pm 995,4$ mg/kg ($P < 0,05$, $t = 2,06$).

Na základě provedených studií bylo u potkanů stanoveno, že $LD_{50} = 75833,312924,7$ mg/kg, $LD_{10} = 61166,7$ mg/kg, $LD_{100} = 83833,3$ mg/kg. Samice potkanů byly v chronickém experimentu citlivější na **todikamp** než samci: u samic $LD_{50} = 74157,4 \pm 1575,7$ mg/kg, u samců $LD_{50} = 76978,3 \pm 1489,3$ mg/kg. Když celková dávka **todicampu** překročí 60,0 g/kg, podávaná potkanům intragastricky, dochází k úhynu zvířat.

Studie na opicích

Subkutánní podání **todicampu** do oblasti stehna bylo studováno na 6 opicích, kterým byl lék podáván dvakrát v ranních hodinách (10-12 hodin) v intervalu 13 dnů v dávkách 0,02 a 0,1 ml subkutánně. Bez ohledu na dávku léku reagovaly opice na injekci energicky. Pro snížení možnosti infiltrace byla oblast stehna v místě vpichu masírována po dobu 3-5 minut. Pouze 10-12 minut po injekci opice se uklidnily (obvykle opice nereagují déle než 2-5 minut na injekce antibiotik, vitamínů nebo jiných léků, ať už injekcí nebo injekčně).

Frekvenční a amplitudová analýza EKG zaznamenaného ve standardních svodech neodhalila žádné poruchy vzrušivosti a vedení v myokardu; rytmus zůstal během experimentu sinusový. Denní změny chronotropní aktivity srdce odpovídaly změnám charakteristickým pro opice ve fixovaném stavu na křesle pro primáty (obr. 14,15). Výsledky komplexních studií umožnily dospět k závěru, že lék nevykazuje na organismus opic žádný toxický účinek.

Anti-echinokokózní aktivitu **todicampu** jsme stanovili u 25 psů a 15 prasat, kteří byli experimentálně infikováni strobilární a larvální echinokokózou podle konvenčních metod. Přitom při léčbě strobilární echinokokózy psů byl ED₅₀ 10 mg/kg, při léčbě echinokokózy plic a jater prasat byl ED₅₀ 20 mg/kg.

Pokusy s chronickou toxicitou **todicampu** byly provedeny na 15 mláďatech získaných od dvou fen bíglů a 15 selatech získaných od jedné nechovné prasnice. Zvířata byla chována ve standardních viváriích, o která se starali vědci zootechnici a veterináři.

Každý typ zvířat byl rozdělen do 3 skupin: kontrolní skupina dostávala destilovanou vodu jednou denně po dobu 6 měsíců; druhá skupina mláďat dostávala 10 mg/kg (UED₅₀) **todicamp**; druhá skupina selat dostávala 20 mg/kg (UED₅₀) **todicamp**; třetí skupina mláďat dostávala 100 mg/kg (UED₅₀) a třetí skupina selat dostávala 200 mg/kg (10 UED₅₀) **todicamp**. Vyšetření zvířat v kontrolní a pokusné skupině bylo provedeno podle standardního protokolu doporučeného MHRAF (2000). Testované látky byly zvířatům podávány denně po dobu 6 měsíců, po vysazení léků bylo provedeno pozorování a studie po dobu dalších 6 měsíců.

Po celou dobu pokusu se zvířata cítila dobře, jejich srst byla lesklá, viditelné sliznice byly světle růžové, močení a vyprazdňování normální, chuť k jídlu dobrá, aktivita vysoká, vývoj a růst odpovídal normálním hodnotám psů a prasat. V kardiovaskulárním systému nebyly zjištěny žádné abnormality.

Statistické zpracování krevních testů psů ukázalo, že mezi kontrolní skupinou a skupinou léčenou **todicampem** nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu erytrocytů, retikulocytů, trombocytů, leukocytů, hematokritu, rychlosti srážení a odolnosti erytrocytů.

Obsah cholesterolu v krvi byl 4,47±0,13 mmol/l u kontrolních psů a 5,88±0,047 mmol/l u třetí skupiny psů; triglyceridy byly 1,32±0,5 a 1,75±0,06 mmol/l. Je zřejmé, že výrazné změny některých krevních parametrů u psů při měsíčním podávání **todicampu** v dávce 10 U₅₀ nesouvisí s toxickým působením testované látky, ale jsou reakcí organismu na podání biologicky aktivní látky, neboť za 6 měsíců po každodenním podávání **todicampu** došlo k normalizaci výrazných biochemických ukazatelů a mezi zvířaty tří skupin nebyl zjištěn statisticky spolehlivý rozdíl ve studovaných biochemických ukazatelích. Kromě toho byla živá hmotnost zvířat, která dostávala **todicamp**, nejvyšší ve srovnání s kontrolními skupinami.

U selat pod vlivem dlouhodobého intragastrického podávání **todicampu** ve stejných dávkách jako u psů nebyly v průběhu celého pokusu zjištěny statisticky významné odchylky ve studovaných biochemických ukazatelích krve ve srovnání s kontrolou. V údajích z celkového rozboru krve všech pokusných zvířat se však obsah erytrocytů, hemoglobinu, leukocytů a rychlost sedimentace po 6 měsících od začátku pokusu změnila. Jestliže u selat první skupiny (kontrolní) před podáním **todicampu** byl počet červených krvinek 7,5±0,1b-10¹²/l, hemoglobin 109,0±3,85 g/l, leukocyty 7,4±0,36-¹/l, sedimentace 24,1±1,4 mm/hod, za 6 měsíců od začátku pokusu se tyto parametry změnila: Počet erytrocytů a hemoglobinu se snížil na 6,9 ±0,17- 10¹²/l a 97,0 ± 3,74 g/l, hladina leukocytů se zvýšila na 9,60±0,13-10¹/l a SLE na 32,2 ± 1,16 mm/hod. Ke stejným změnám došlo i u selat druhé a třetí skupiny. Tyto odchylky nesouvisely s nepříznivým nebo toxickým účinkem **todicampu**, ale byly odrazem věkové fyziologie prasat, kdy mladá zvířata mají zvýšený počet erytrocytů a hemoglobinu v krvi, snížený počet leukocytů a zpomalený SLE a ve vyšším věku, např. šestiměsíčním, zvýšený počet leukocytů a SLE a snížený počet erytrocytů a hemoglobinu.

Patologicko-anatomické vyšetření psů a prasat neprokázalo žádný rozdíl mezi kontrolními a pokusnými zvířaty. Histologické vyšetření mozku, srdce, jater, ledvin, plic, sleziny, brzlíku, nadledvin, žaludku, střev, močového měchýře, slinivky břišní, kostní dřeně, štítné žlázy, lymfatických uzlin.

Počet prasat u samců, dělohy a vaječníků u samic nevykazoval žádný rozdíl mezi kontrolními a zkušenými psy a prasaty.

Dlouhodobé, každodenní šestiměsíční perorální podávání todicampu psům a prasatům v dávkách U50 a 10 U50 tedy nezpůsobuje funkční a morfologické změny životně důležitých orgánů.

Studie na činčílách

Byly provedeny dvě série pokusů s dlouhodobou aplikací (od 1 do 6 měsíců) todicampu a lenefru na kůži bílých potkanů a činčilových králíků. V každé sérii pokusů bylo použito 50 potkanů albínů a 30 králíků rozdělených do 5 skupin: 10 zvířat ve skupině potkanů a 6 zvířat ve skupině králíků. Všechna zvířata první skupiny dostala na kůži destilovanou vodu, zvířata druhé a třetí skupiny dostala lenefur, zvířata čtvrté a páté skupiny dostala todicamp. Sudým skupinám zvířat byl aplikován lenefur a todicamp v dávce UD50, lichým skupinám v dávce 10 UD50. Byly použity techniky stanovené Farmaceutickým výborem Ruské federace (2000). Provedené výzkumy ukázaly, že todicamp a lenefr při dlouhodobé kožní aplikaci zvířatům v dávkách U50 a 10 U50 nezpůsobují poruchy funkcí a morfologie životně důležitých orgánů. Byly pozorovány drobné odchylky v biochemických parametrech (zvýšení obsahu močoviny v séru). Po vysazení léku byly pozorovány mírné změny hematologických parametrů (snížený počet retikulocytů, zrychlená srážlivost krve), které však byly reverzibilní.

Při studiu imunotoxických a alergenních účinků byly zohledněny reakce buněčné a humorální imunity, "okamžité" a "opozděné" typy přecitlivělosti.

Dvě injekce todicampu v dávkách 0,002 a 0,01 ml/myš nezpůsobily změny sérových protilátek proti herntrocytům (hemaglutininů). Senzibilizace morčat todikampem a rozpouštědlem v dávkách 0,1 a 0,5 mg/kg neměla žádný vliv na rozvoj reakce přecitlivělosti opožděného typu (DSH) a žádný vliv na reakci aktivní kožní anafylaxe (AKA). Senzibilizace morčat todikampem a rozpouštědlem (0,1 a 0,02 ml/kg) permissivní intrakardiální injekcí příslušného testovaného léčiva v dávce 0,04 ml/kg nevyvolala u zvířat anafylaktickou reakci. U citrovaných morčat způsobila intrakardiální injekce testovaných přípravků v dávce 3krát vyšší, než je senzibilizující dávka, 20 % úmrtí zvířat. Senzibilizace morčat todicampem (0,1 ml/kg) v kombinaci s proteinovým antigenem (loch IgG) nemá žádný vliv na rozvoj anafylaxe vyvolané IgG.

Bylo zjištěno, že v terapeutických dávkách nemá todikamp imunitní toxicitu ani alergenní vlastnosti.

A.G. Malenkov a A.M. Torchinsky (1995, 2002) studovali embryotoxicitu todicampu především na činčilových králících a bílých potkanech. Bylo použito 75 králíků a 75 bílých potkanů. Studie byly

Studie reprodukční toxicity farmakologických látek byla provedena podle metodických pokynů (Lyubimov B.I. et al., 2000). Bylo zjištěno, že léčivo nemá žádné embryotoxické ani teratogenní vlastnosti.

Schopnost **todicampu** indukovat genové mutace u bakterií za podmínek metabolické aktivace in vitro a in vivo, chromozomové aberace v buňkách myši kostní dřeně a dominantní letální mutace v myších zárodečných buňkách byly studovány podle A.D. Durnev et al. (2000). Mutagenní účinek léčiva nebyl zjištěn u žádné z použitých metod.

Stejně metody, které byly použity ke studiu toxicity todicampu, byly použity i ke studiu CSK-1. Při pokusech byly použity různé druhy zvířat: bílé myši a potkani, králíci, morčata, štěňata, selata, kuřata, opice.

Pokusy provedené na akutní a chronické toxicitě CSK-1 ukázaly, že toxicita CSK-1 je o něco nižší než toxicita **todicampu**.

Při pokusech na králících a potkanech bylo prokázáno, že kožní aplikace CSK-1 a jeho extraktu po dobu 30 dnů je neškodná. Při pokusech bylo rovněž zjištěno, že CSK-1 nemá imunotoxické a alergenní účinky, nemá embryotoxicitu ani teragogenitu léčiva. V terapeutických dávkách nemá CSK-1 mutagenní a DNA poškozující aktivitu.

Toxicita protinádorových látek obsahujících benzylbenzoát s až 10% obsahem **todicampu** nebo CSK-1 byla studována na 50 morčatech a 40 potkanech albínech. Působení todicampu a CSK-1 snižovalo toxicitu benzylbenzoátu.

Byly provedeny studie akutní toxicity přípravků CK-3 a CK-6.

Toxické dávky SC-3 pro bílé myši byly: TD₁₆ = 0,85 g/kg, TD_m = 2,2 g/kg, TD₅₀ = 1,53 ± 0,17 g/kg při P < 0,05 t = 2,06. Maximální nesmrtící dávka je 3,0 g/kg. Lék v dávkách 0,05-0,80 g/kg nezpůsobil negativní změny v celkovém krevním obraze.

U bílých potkanů TD₆ = 0,96 g/kg, TD₄ = 3,48 g/kg, TD₀ = 2,22 ± 0,42 g/kg s P < 0,05 t = 2,06. Pod vlivem přípravku SC-3 v dávce vyšší než 1 g/kg se u potkanů projevila otrava, která byla reverzibilní, krátkodobá a zvířata se rychle zotavila.

U tříměsíčních kuřat Ala-tau bylo bD₁₆ = 0,6 g/kg, bD₈₄ = 1,17 g/kg, bD₅₀ = 0,88 ± 0,07 g/kg při P < 0,05 t = 2,06. V porovnání s myšmi a potkany byla kuřata citlivější na toxické účinky SC-3.

Pro mláďata bígla byly toxické dávky SC-3: TD₆ = 1,1 g/kg, TD_m = 2,8 g/kg, TD₅₀ = 1,95 ± 0,28 g/kg při P < 0,05 t = 2,06. Při toxických dávkách na-

Otrava psů byla reverzibilní a psi se zotavili během 3 až 5 dnů.

Na základě experimentálních studií byla vypočtena akutní toxicita SC-6: Pro bílé myši - TD₁₆ = 427 mg/kg, TD₈₄ = 1107 mg/kg, TD₅₀ = 767 ± 87,7 mg/kg, pro bílé potkany - TD₁₆ = 560 mg/kg, TD_m = 1240 mg/kg, TD₅₀ = 900 ± 85,7 mg/kg, pro mláďata - TD₆ = 478,3 mg/kg, TD_{v4} = 1611 mg/kg, TD_{bio} = 1045 ± 146,2 mg/kg, pro kuřata - TD₁₆ = 261,85 mg/kg, TD_o = 457,14 ± 50,14 mg/kg, TD_^ = 651,4 ± 146,2 mg/kg.

Z předloženého materiálu vyplývá, že SC-3 a SC-6 mají vyšší toxicitu než todicamp a CSK-1, a hloubkové studie těchto léčivých přípravků byly ukončeny.

FARMAKOLOGICKÁ AKTIVITA PŘÍPRAVKŮ NA BÁZI LÉČIVÝCH BYLIN A NOVÝCH EXTRAGENTY

Hepatoprotektivní vlastnosti todicampu a CSK-1

Studie na myších, potkanech, morčatech, psech a selatech

Pokusy byly provedeny na 60 bílých myších (hmotnost 17-19 g), 40 bílých potkanech (180-200 g), 47 psech (5-7 kg) a 34 selatech (11-14 kg). U selat byla akutní hepatitida důsledkem otravy toxickými chemickými látkami. U myší bylo akutní selhání jater dosaženo subkutánní injekcí tetrachlormethanu, předem zředěného ve sterilním slunečnicovém oleji v poměru 1:1, v dávce 0,6 ml/kg po dobu tří dnů. U psů byla použita další technika: parafínový extrakt z akonitové zeleně byl podáván perorálně v dávce 2,8 g/kg. Toxická hepatitida u psů byla vyvolána podáním pouze jedné látky. Volné aminokyseliny v krevním séru byly stanoveny dříve popsány metodami.

Referenčním přípravkem byl Essenciale, který byl podáván perorálně po dobu 10 po sobě jdoucích dnů v dávce 25 mg/kg/den. Léčiva CSK-1 a **todicamp** byla podávána v dávce 0,1 mg/kg perorálně po dobu 10 dnů (použit homeopatický princip). U myší, potkanů a psů jsme zjistili toxickou hepatitidu, zvláště výraznou u psů.

V kontrolní skupině myší, kde nebyly podávány žádné terapeutické látky, dosáhla letalita 50 %. Ve skupině myší, kde byl podáván přípravek Essenciale, se letalita snížila na 20 %. Vlivem léčiva CHSK-1 nebyla u myší zaznamenána letalita a šestý den po léčbě se projevila tendence k normalizaci celkového krevního obrazu. To je v souladu s literárními údaji o terapeutickém účinku léku CSK-1 a jeho analogu **todicampu** u jaterní cirhózy.

U neléčených morčat byla mortalita až 40 %; ve skupině léčené FCS-1 nebyla zaznamenána žádná mortalita.

U pokusných psů s toxickou hepatitidou byl pozorován průjem, snížená chuť k jídlu, zvýšená tělesná teplota, zvýšená tepová frekvence, dechová frekvence, změna barvy viditelných sliznic (hysterické, cyanotické, anemické).

Závažné poškození jater u pokusných psů bylo doprovázeno statisticky významným poklesem počtu hemoglobinu, erytrocytů a leukocytů v krvi ve srovnání s kontrolními zvířaty. Kromě toho se v krevním séru psů s jaterní insuficiencí snížilo množství celkových bílkovin, albuminu, globulinu, snížil se také index leukocytární intoxikace (LII), ale zvýšilo se množství močoviny, amoniaku, triglyceridy, glukóza, celkový bilirubin, kreatin, alaninaminotransferáza (ALAT), asparaginaminotransferáza (AST), glutamintransferáza (GTP), alkalická fosfatáza (ALP), laktátdehydrogenáza (LDH), draslík, vápník; Thymolový test byl prudce zvýšen, množství leucinu, serinu se zvýšilo, množství alaninu, argininu, kyseliny asparagové, valinu, histidinu, lysinu, me-thioninu, tyrosinu, tryptofanu, threoninu, fenylalaninu se snížilo, což je statisticky významné (P < 0,05).

Ve skupině neléčených psů dosáhla mortalita 60 %, ve skupině zvířat léčených přípravkem Essenciale klesla na 20 %. Ve skupině psů léčených přípravkem CSK-1 nebyla pozorována žádná mortalita.

Za 10 dní po zahájení léčby psů PSK-1 se projevila tendence k normalizaci hematologických a biochemických parametrů krve, které L. V. Gladskih (1997) hodnotil jako objektivní testy detoxikační terapie při funkční insuficienci jater. Současně byla zjištěna normalizace obsahu volných aminokyselin v krevním séru, což by podle našeho názoru mělo být rovněž považováno za objektivní test stanovení funkční nedostatečnosti jater a projev toxicity testovaného přípravku.

Během detoxikační léčby pokusných zvířat bylo kromě zlepšení laboratorních hodnot pozorováno i zlepšení jejich celkového stavu.

Hepatoprotektivní vlastnosti přípravku CHSK-1 přispěly k zabránění letality otrávených zvířat s výraznou funkční nedostatečností jater, což podmínilo zlepšení imunitního stavu v přítomnosti sekundární imunodeficiency u pokusných zvířat.

Výrazné funkční selhání jater u zvířat je tedy doprovázeno průjmem, sníženou chutí k jídlu, zvýšenou tělesnou teplotou, zvýšenou tepovou frekvencí, dechovou frekvencí, změnou barvy viditelných sliznic, změnami biochemických a hematologických parametrů, hlubokou poruchou metabolismu bílkovin a aminokyselin, což svědčí o poškození jater.

Léčivo CSK-1 má výrazný hepatoprotektivní účinek, zabraňuje úmrtnosti zvířat, normalizuje hematologické a biochemické parametry. Vysoká detoxikační účinnost léku je pravděpodobně způsobena jeho imunomodulačními vlastnostmi.

Hepatoprotektivní vlastnosti **todicampu** a CSK-1 byly zjištěny při pokusech na opicích v rámci studie toxicity těchto léčiv.

Studium akutní toxicity **todicampu** na opicích (makaky rhesus) o živé hmotnosti od 4,4 do 5,2 kg ve věku pěti měsíců, jejich ošetřování a udržování probíhalo podle vývoje Státního výzkumného centra Ruské federace Ústavu lékařských a biologických problémů RAS s využitím metod fyziologických, hematologických a biochemických studií Ruského státního výzkumného centra IMBP RAS. Jedna skupina 5 opic byla kontrolní. Fyziologický roztok jim byl podán v dávce 10 g/kg, 5 opicím bylo intragastricky podáno 10 g/kg todicampu. Komplexní testy byly provedeny 7, 14, 21 a 40 dní po podání testované látky.

Opice z kontrolní skupiny byly klinicky zdravé. U opic z experimentální skupiny byla helmintologickými vyšetřovacími metodami izolována vajíčka syfágů v trusu. V živé hmotnosti se mírně lišily od opic kontrolní skupiny a v krvi došlo ke zvýšení leukocytů, eozinofilů, segmentovaných neutrofilů, SLE, zvýšení aktivity alaninových (ALAT) a asparaginových (AsAT) aminotransferáz, snížení lymfocytů a živé hmotnosti.

Za 14 dní po podání testované látky opicím se v krvi zvířat projevila tendence k normalizaci studovaných ukazatelů. Před podáním todicampu u skupiny opic infikovaných helminty byl jejich sedimentogram 7,1±0,8 mm/hod, za 14 dní po podání léku se snížil na 4,5±0,6 mm/hod, zatímco podíl eozinofilů byl 7,6±0,5, za 14 dní po podání todicampu se snížil na 6,8±0,9, lymfocyty se zvýšily z 52,812,4 % na 57,0±1,6 %. Po 21 dnech od podání todicampu došlo u infikovaných opic k normalizaci počtu červených krvinek a procenta lymfocytů a aktivity ALAT a AsAT.

Ve studii toxicity třítydenní léčby echinokokózy přípravkem FGC-1 v pokusech na 9 opicích jsme zjistili zlepšení funkčního stavu jater. Po komplexních studiích dostávaly opice první týden 150 mg/kg PSK-1 denně nalačno, druhý týden 300 mg/kg, třetí týden 450 mg/kg PSK-1. Zvířata snášela léčivo lehce a bez nežádoucích účinků. Před podáním FCS-1 byla ve výkalech všech 9 opic nalezena vajíčka sypavek (druhá příslušnost byla určena infekcí myší).

Během třítydenního podávání zvyšujících se dávek CSK-1 opicím nebyla pozorována žádná toxicita ani nežádoucí účinky.

Při třítydenní léčbě FCS-1 došlo také k normalizaci biochemických parametrů krve opic, a to v rostoucí míře.

dávek. Před injekcí PSK-1 opicím byla aktivita AsAT 156,0±3,5 nm/s.l, zatímco po 98 dnech od začátku injekce klesla na 26,0⁹9,7 nm/s.l, což je statisticky významné (P<0,05). Snížila se také aktivita ALAT. Vlivem ČSK-1 tedy došlo k normalizaci funkčního stavu jater.

Imunotropní a antimikrobiální vlastnosti CSK-1 a Todicampu

Pokusy byly prováděny na samcích bílých outbredních myši o hmotnosti 18-19 g. Myši byly infikovány zárodečnými elementy echinokoka od operovaných pacientů. Jako srovnávací léčivo se širokým spektrem imunotropního účinku bylo použito polyoxidonium.

Ampicilin byl podáván v dávce 50 mg/kg intramuskulárně po dobu 4 dnů, cyklofosfan intraperitoneálně v dávce 50 mg/kg 5x, polyoxidonium v dávce 1 mg intramuskulárně po dobu 2-10 dnů, levamizol intragastricky v dávce 30 mg/kg po dobu 5-6 dnů, todicamp a CSK-1 intragastricky v dávce 50 mg/kg po dobu 2-10 dnů. Myelopid byl podáván pod kůži v dávce 1 mg/kg každý druhý den, celkem 5 injekcí.

Účinek testovaných přípravků na humorální imunitu při echinokokóze byl hodnocen podle počtu buněk tvořících protilátky (AOC) ve slezině myši na červené krvinky berana podle metody N.K.Jerne.

Stav T-buněčné imunity byl hodnocen pomocí opožděné reakce přecitlivělosti (DHS) na dinitro-chlorbenzen (DNCB). Redukční test s nitrotetrazoliovou modří (NST-test) určil schopnost aktivovat metabolismus závislý na kyslíku a funkční aktivita fagocytů byla hodnocena podle schopnosti absorbovat latexové částice.

Výsledek s ohledem na infekci byl hodnocen u 1 utroperitoneální infekce myši *Proteus mirabilis* - 4641 v dávce 140 - 200 milionů mikrobiálních tělísek denní kultury, což odpovídá 1,25 - 2 LD₅₀. LD₅₀ patogenu byla odhadnuta podle Litchfield-Wilcoxon. Přežití zvířat bylo stanoveno pozorováním zvířat až do jejich úhynu po infekci.

Výsledkem pokusů bylo zjištění, že cyklofosfan u pokusných myši způsobuje imunosupresi. Ve srovnání s kontrolní skupinou u myši infikovaných echinokokózou byl počet AOC a splenocytů ve slezině statisticky významně snížen ($P < 0,05$), což svědčí o imunosupresi.

Ampicilin proti cyklofosfanu a echinokokóze nezměnil protilátkovou logenzi. Ampicilin, levamizol, tak-tivin na cyklofosfan a echinokokóza nezměnily závažnost reakce GGT na DNCB. Tyto léky na pozadí cyklofosfanu nebo echinokokózy nezměnily počet AOC a počet splenocytů.

Polyoxidon na pozadí cyklofosfanu nebo experimentální echinokokózy zvýšil počet AOS a splenocytů ve slezině pokusných zvířat, což lze hodnotit jako výraznou imunokorekci.

Ampicilin, taktivin a levamizol na pozadí cyklofosfanu nebo echinokokózy nezměnily fagocytární aktivitu neutrofilů a makrofágů myši. Naopak polyoxidon na pozadí cyklofosfanu nebo echinokokózy vykazoval tendenci normalizovat fagocytární aktivitu neutrofilů a makrofágů.

Myši z kontrolní skupiny infikované echinokokózou a ze skupiny, které byl aplikován cyklofosfan, uhynuly do jednoho dne po infekci.

Taktivin na echinokokózu nebo cyklofosfan prodloužil život infikovaných myši ve srovnání s kontrolou o $5,53 \pm 0,55$ dne. Ve všech skupinách ampicilin prodloužil život infikovaných myši z $2,29 \pm 0,76$ na $5,74 \pm 0,85$ dne. Polyoxidonium na pozadí cyklofosfanu po infekci prodloužilo délku života myši až na téměř tři dny. Nejvyšší délka života myši pod vlivem kultivace protheinokokózy byla ve skupinách infikovaných echinokokózou a léčených polyoxidoniem, todicampem a PSK-1.

Echinokokóza myši způsobená lidskými kmeny parazita je tedy doprovázena imunosupresí, při níž imunomodulátory přispívají k normalizaci narušených částí buněčné a humorální imunity. Polyoxidonium, **todicamp** a CSF-1 se ukázaly jako nejúčinnější z přípravků uvažovaných v této práci.

Při imunosupresi vyvolané cyklofosfanem nebo echinokokózou mají polyoxidonium, todicamp a CSF-1 tendenci normalizovat buněčnou a humorální imunitu i fagocytózu neutrofilů a makrofágů.

Studie imunitního stavu 28 bavlíkových potkanů (7 intaktních, 21 infikovaných alveolární echinokokózou) poskytla příležitost posoudit přípravek CSK-1 jako moderní imunoreakční prostředek.

Naše studie ukázaly, že u potkanů infikovaných alveolární echinokokózou statisticky významně stoupá množství T-supresorů, imunoglobulinů A, M, B a cirkulujících imunitních komplexů (CIC) v krvi, ale klesá množství T-lymfocytů a T-helperů.

Sedm bavlňkových potkanů infikovaných alveolární echinokokózou dostávalo po dobu tří týdnů perorálně přípravek CSK-1 ve zvyšujících se dávkách (první týden - denně perorálně 0,1 g/kg, druhý týden - 0,26 g/kg, třetí týden - 0,34 g/kg), další skupina stejných potkanů byla tři týdny léčena taktivinem, který byl podáván parenterálně denně v dávce 0,2 ml na zvíře.

Vlivem přípravku CSK-1 se v krvi bavlňkových potkanů statisticky spolehlivě zvýšil počet T-lymfocytů, T-helper buněk, snížil počet imunoglobulinů A, M, B a CIC ve srovnání s infikovanými kontrolními zvířaty. Pod vlivem taktivinu se počet T-lymfocytů a T-helperových buněk zvyšuje.

U nakažených zvířat byla pozorována tendence k normalizaci imunitního stavu.

Jeho imunoreaktivní vlastnosti byly ve srovnání s CSC-1 výrazně slabší. Například pod vlivem taktivinu se v krvi potkanů infikovaných alveolární echinokokózou zvýšil počet T-lymfocytů a tento rozdíl byl statisticky významný ve srovnání s neléčenými kontrolními zvířaty, ale zároveň byl počet T-lymfocytů statisticky významně nižší ve srovnání s ukazateli potkanů léčených DSC-1. Parametry humorální imunity potkanů léčených taktivinem se nezměnily. Pitvy ukázaly, že taktivin nezpůsobuje inhibici růstu parazitických larev. Protvozohynokokózní účinek přípravku CSK-1 je neoddelitelně spojen s jeho imunoreaktivními vlastnostmi, prudce potlačoval růst parazitárních larvocyst. Výsledky studií na potkanech jsme potvrdili na selatech infikovaných v pokusu echinokokózou a léčených podle uvedené metody CSC-1, přičemž referenčním léčivem bylo polyoxidonium. V pokusu se selaty nebyl DSC-1 z hlediska imunoreakčních vlastností horší než polyoxidonium.

Antimikrobiální aktivita **todicampu** a CSK-1 byla potvrzena stanovením citlivosti patogenní mikroflóry izolované z echinokokové tekutiny parazitované u ovcí (28 zvířat) a prasat (22 zvířat). Rezistence obecné mikroflóry ke kefadimu byla zjištěna u 2 zvířat (4 %), ke gentamicinu u 28 zvířat (56 %), k epoceliu u 14 zvířat (28 %), ke kefazolu u 8 zvířat (16 %), ke klaforanu u 10 zvířat (20 %), k todicampu u 8 zvířat (16 %), k CSK-1 u 10 zvířat (20 %), k penicilinu u 40 zvířat (80 %), k erytromycinu u 44 zvířat (88 %). V klinických podmínkách A.H.Rakhimov et al (2002) jiným způsobem potvrdili antimikrobiální aktivitu **todicampu** a FSK-1 na úrovni kefadimu při léčbě horečnatých pacientů s echinokokózou, kteří podstoupili operaci, a v larvocystách odhalili patogenní mikroflóru zjištěním její citlivosti na antibiotika. B.U. Sabirov et al. (2002) stejným způsobem prokázali antistafylokokovou aktivitu CSK-1 a todicampu.

Antiparazitární aktivita studovaných přípravků Anthelmintická účinnost přípravků skupiny SC byla studována na laboratorních modelech helmintových infekcí (syfachiáza, hymenolepidóza a trichocefalóza bílých myší, askarióza a heterakidóza slepic, echinokokóza potkanů a prasat) a na zvířatech spontánně infikovaných helmintovými chorobami. Důsledně se dodržovala doporučení B. A. Astafieva a dalších (1989, 2002). Většinu našich materiálů o antiparazitární aktivitě považujeme za předběžné povahy, a to i z toho důvodu, že klinické studie todicampu a CSK-1 prováděli významní vědci z Uzbekistánské republiky. Byly nám poskytnuty zákony, protokoly, výpisy z kazuistik a původní kazuistiky klinických studií léků. Důsledně jsme dodržovali rozhodnutí Rady expertů pro medicínu Vyšší atestační komise Ruské federace.

Autoři této zprávy pracovali na základě řady pokynů pro biomedicínský výzkum na lidech (VAK Bulletin, Moskva, 2002, č. 3, s. 73-76).

Nejprve byla v experimentu zjištěna účinnost CSK-1 proti echinokokóze u selat a potkanů infikovaných echinokokózou. Poté byl proveden pokus na 12 skupinách bavlňných potkanů, přičemž každá skupina měla 7 zvířat. Potkani skupiny 1 nebyli infikováni alveolární echinokokózou. Zvířata ze skupin 2-12 byla infikována alveolární echinokokózou podle výše popsaných metod. (B.A. Astafiev a kol., 2000). Zvířata druhé skupiny byla podrobena desetidenní experimentální infestaci (DEI) se stanovením hmotnosti parazitických larev (PL). Třetí skupina byla kontrolní a nebyla jí podávána žádná anthelmintika.

Po stanovení DEI byl bavlňným potkanům čtvrté skupiny intragastricky aplikován CSK-1 v dávce 100 mg/kg během prvního týdne, 260 mg/kg během druhého týdne a 340 mg/kg během třetího týdne; potkanům páté skupiny byl podán **todicamp** ve stejných dávkách, šesté skupině SC-3, sedmé SC-4, osmé SC-5, deváté SC-6; desáté a jedenácté skupině potkanů byly aplikovány srovnávací léky. mebendazol na desáté a albendazol na jedenácté dítě po dobu tří týdnů ve zvyšujících se dávkách (první týden 20 mg/kg, druhý týden 40 mg/kg, třetí týden 60 mg/kg). Potkanům skupiny 12 byl aplikován purifikovaný parafin v dávkách CSK-1 a **todicamp** a. Zvířata byla uspána 40 dní po infekci.

Ve stejném experimentu byly indexy inhibice růstu parazitických larev (ITRLI) pro CSK-1 následující: ITRPL-1, 87,88 %; ITRPL-2, 91,13 %; ITRPL-3, 92,81 %; pro todicamp, 86,96; 90,56; 91,56 %; pro SC-3, 83,27; 87,70; 86,25 %; pro SC-4, 49,27; 66,66; 65,52 %; pro SC-5 67,06; 80,61; 67,50 %; pro SC-6 82,35; 79,21; 71,56 %; pro albendazol 47,3; 74,33; 60,0 %; pro mebendazol 65,35; 79,21; 71,56 %; pro extraktant 40,05; 47,33; 50,94 %. Nejvyšší antiechinokokózní aktivita mezi testovanými látkami byla zjištěna u CSK-1, todicamp a SC-3.

Studie na ovčích s echinokokózou

U 45 ovcí spontánně infikovaných echinokokózou byla testována třítýdenní léčba **todicampem** nebo FCS-1. Patnáct ovcí tvořilo kontrolní skupinu, kterým nebyly podávány žádné léky, 15 ovcím infikovaným echinokokózou byl intragastricky aplikován Todicamp ve zvyšujících se dávkách po dobu tří týdnů, 15 ovcím infikovaným echinokokózou byl podáván USC-1. V prvním týdnu bylo podáváno 100 mg/kg denně, ve druhém týdnu 260 mg/kg a ve třetím týdnu 340 mg/kg testované látky. Po 15 dnech byla léčba opakována. Tři měsíce po ukončení pokusu byla zvířata usmrcena a bylo provedeno helmintologické vyšetření. Echinokoky byly lokalizovány v plicích a játrech, přičemž velikost cyst se u léčených a kontrolních zvířat pohybovala od 0,5 do 3,5 cm. U léčených zvířat ztratily cysty pružnost, byly ochablé, scvrklé a zvrásněné, u kontrol s výrazným intravezikálním tlakem (pružné, husté). Pod vlivem todicampa se snížil počet zárodečných buněk" o 70 až 80 %.

Studie na opicích s echinokokózou

15 pětiměsíčních opic bylo infikováno intragastrickou injekcí echinokokových vajíček od dárcovského psa infikovaného echinokokem od operovaného pacienta. Dávka na zvíře byla 3000 vajec. Patnáct dní po infekci mělo všech 15 opic pozitivní scolex-precipitaci a reakci na vazbu lymfocytárních antigenů na echinokokózu. Třicet dní po infekci bylo 8 opic léčeno třítýdenní kúrou zvyšujících se dávek CSK-1 a 7 opic zvyšujícími se dávkami todicampu. Dávky byly podobné dávkám podávaným potkanům a ovcím při echinokokóze. Měsíc po provedené léčbě imunologické reakce vymizely a 90 dní po infekci byly negativní. Zvířata ve zdravém stavu byla z pokusu vyřazena. Známými metodami jsme infikovali 30 bílých outbredních potkanů hydatidózní echinokokózou (GE) a 30 bílých myší alveolární echinokokózou (AE).

Studie na myších a potkanech s echinokokózou

Deset dní po infekci byla u 5 bílých potkanů a 5 bílých myší stanovena počáteční hmotnost vyvinutých parazitických larev (TTL). Během tří týdnů bylo 10 potkanům infikovaným GE podáváno ve zvyšujících se dávkách **todicamp** a 10 potkanům CSK-I. Dávky léků byly stejné. V prvním týdnu 0,2 g/kg denně, ve druhém týdnu 0,52 g/kg a ve třetím týdnu 0,64 g/kg. Celková dávka každého léku byla 9,8 g/kg.

Ve stejných dávkách bylo 10 myším infikovaným AE intragastricky aplikováno **todicamp** a 10 FCS-1. Kontrolní skupinu tvořilo 5 potkanů infikovaných GE a 5 myší infikovaných AE. Nebyla jim podávána žádná anthelmintika. Destilovaná voda byla podávána v závislosti na dávce léků. Nebyly pozorovány žádné toxické účinky léčiv, ITRL byly u testovaných látek vyšší než 90 %.

Výsledky našich výzkumů na zvířatech byly překontrolovány dalšími vědci (Los D.P., 1998; Pogosov A.G., 1998; Tursunov B.S. et al, 2000; Gabchenko A.K. et al, 2000; Sabirov B.U. et al, 2000; Mamutov S. et al, 2002) a získali jsme potvrzení antiechinokokového účinku todicampu a PSK-1.

Při experimentální syfachiáze a hymenolepidóze bílých myší přípravky **todicamp** a CSK-1 v dávce 100 mg/kg zvířata zcela zbavily nákazy, jak ukázala pitva. U trichocefalu myší se však dávky 300 mg/kg ukázaly jako neúčinné. Ani dávky 500 mg/kg nezbavily všechna zvířata nákazy.

U 6 skupin králíků po 7 zvířatech, spontánně infikovaných svrabem, byla testována 20% emulze benzylnbenzoátu, todicampu a CSK-1 proti parazitům. První skupina králíků byla kontrolní a byla jí aplikována destilovaná voda. Druhá skupina zvířat byla ošetřena 20% emulzí benzylnbenzoátu, třetí skupina **todicampem**.

Čtvrtá skupina byla ošetřena směsí 20% emulze benzylnbenzoátu a todicampu (emulze 90%, todicamp 10% hmotnosti), pátá CSK-1, šestá 20% emulzí benzylnbenzoátu a CSK-1 (emulze 90%, CSK-1 10% hmotnosti) třikrát v intervalu 24 hodin. Po léčbě zůstalo všech sedm králíků v kontrolní skupině nemocných, ve druhé skupině se uzdravili 4 králíci, ve třetí skupině 5, ve čtvrté skupině 7, v páté skupině 4, v šesté skupině 7. Todicamp a CSK-1 tedy mají

antirabické vlastnosti na úrovni 20% benzipbenzoátové emulze. Působení 10% todicampu nebo CSK-1 zvyšuje protiskrápěcí aktivitu benzybenzoátu.

B. S. Tursunov et al. (2002), navzdory skutečnosti, že patogen svrabu je specifický pro hostitelský druh, provedli klinickou studii todicampu a CSK-1 v kombinacích léků použitých v našem experimentu na 67 pacientech se svrabem v klinických podmínkách, čímž potvrdili náš výsledek.

Todicamp a CSK-1, které se staly prostředky lidové medicíny, začaly být nezávisle vyráběny obyvatelstvem a používány samostatně. V naší práci předkládáme materiály o léčbě echinokokózy lidí a dalších parazitárních onemocnění pomocí todicampu a CSK-1, které patří profesorům z Uzbeké republiky: B.U.U.Sabirov, B.S.Tursunov, A.R.Salamov, S.A.Abdullayev, A.K.Gabchenko, docenti: O.M.Mamyshev, E.E.Kabilov, Z.I.Murtazaev, E.Mamarajabov, O.H.Odilov, S.I.Narzullayev a další. Pokud jde o tyto materiály, dospěli jsme k závěru, že protvoparazitární a imunokorekční schopnost todicampu a CSK-1 musí být nutně testována na ruských klinikách se souhlasem ruského farmaceutického výboru a materiály citované v naší disertační práci by měly být považovány za preklinické studie.

Úkolem našeho výzkumu bylo také uplatnit biologický přístup a provést společně s chirurgy V. K. Gostiščevem, J. V. Birjukovem, S. A. Dadvani vytvořit metodu korekce reziduální dutiny při echinokokektomii jater u dospělých, která umožní snížit traumatismus operace, vyloučit poškození žlučových a krevních cév, zabránit vzniku sekundárních ne parazitárních a parazitárních cyst v pooperačním období a použít k léčbě reziduální dutiny přípravky s antiechinokokovými a hojivými účinky na rány.

Problém byl řešen resekci fibrózní čepičky po celém obvodu včetně zdravého jaterního parenchymu o tloušťce 1-H mm, odstraněním chitinové blány a echinokokové tekutiny s embryonálními elementy, dekontaminací dutiny ChSC-1 nebo todicampem, sešitím krvácejících cév okrajů resekované jaterní tkáně tenkými samostatnými uzlinovými stehy katgutem.

Metoda se prakticky provádí takto. V endotracheální anestezii je pacient laparotomizován a je odhalena echinokoková cysta s bělavým, bělavým povrchem, která vystupuje z povrchu jater.

vláknité pouzdro. Vazivový obal parazita, který není pokryt jaterní tkání, bělavé barvy, se podélně rozřízne v celém průměru. Zbytky echinokokové tekutiny se odstraní a dutina se dezinfikuje CSK-1, todicampem nebo glycerinem. Následně se vyřízne bělavá část fibrózního pouzdra a 1-3 mm jaterního parenchymu.

Z resekovaných okrajů jater se krvácející cévy sešijí samostatnými tenkými uzlíkovými stehy z katgutem. Okrajová resekce jater se provádí za účelem stimulace regeneračních procesů v resekované oblasti. Kromě toho se resekované okraje a volné části jaterního parenchymu nepřisijí ke dnu dutiny, protože taková fixace může způsobit inhibici procesu regenerace jater a nevylučuje poškození žlučových cest a cév. V pooperačním období se používají léky proti echinokokóze: CSK-1 nebo todicamp.

Klinickému použití předcházely experimenty s cílem vytvořit laboratorní model echinokokózy vhodný pro chirurgy. Byla použita námi vyvinutá metoda pro infekci selat echinokokózou. Za tímto účelem bylo 24 bílým nelineárním myším obou pohlaví intraperitoneálně injikováno 2000 protoskopic echinokoků od operovaného pacienta. Den 260 po infekci byly myši otevřeny a z vyvinutých cyst byly extrahovány živé zralé protoskolexy a acefaloklasty a 18 patnáctidenních selat bylo intraperitoneálně infikováno injekcí 1000 protoskolexů a 100 acefaloklastů a 100 echinokokových vajíček od dárcovských psů. Šest měsíců po infekci bylo provedeno ultrazvukové vyšetření orgánů břišní dutiny selat. U 5 zvířat byl zjištěn echinokok v játrech o průměru až 7-11 cm. Zvířata byla operována podle naší metody. Zbytková dutina byla ošetřena přípravkem CSK-1 nebo todicampem.

Chirurgové z Uzbekistánu: Shamsiev A.M. et al (1995), Baimuradov N.S. (1997), Melieva M.S. (1997), Sabirov B.U. et al (1999), Rafikov A.A. (1999), Khaidarov G.A. (1999) operovali navrhovanou metodou více než 300 pacientů ve věku od 3 do 60 let bez komplikací a vedlejších účinků **TODICAMP** a PSK-1.

Poprvé jsme vyvinuli a použili reakci vazby lymfocytů na antigen (ALAR) k diagnostice echinokokózy u zvířat.

Principem metody je vytvoření komplexu lymfocytů vázajících antigen s erytrocyty s echinokokovými antigeny. K ověření citlivosti ASL byla testována krev zvířat s potvrzenou diagnózou echinokokózy. Jako antigen byla použita čerstvá echinokoková tekutina, která byla naložena na erytrocyty. Při kontaktu senzibilizovaných lymfocytů s indikovanými erytrocyty vzniká charakteristický růžicový vzor, který snadno identifikovatelné pod mikroskopem, což

odráží počet ASL schopných specificky reagovat na daný antigen. V paralelních testech byl zkoumán kontrolní antigen (albumin) a počet ASL reagujících s tímto antigenem byl vypočítán z rozdílu mezi testovanými a kontrolními vzorky. Je třeba mít na paměti, že detekce ASL v reakci s různými antigeny v krvi zdravých zvířat by neměla být překvapivá, protože v těle existují buňky rozpoznávající antigeny, které jsou geneticky naprogramovány reagovat na jakýkoli antigen. Tyto buňky jsou schopny cirkulovat v krvi a lymfatickém řečišti. Pro každý druh zvířat se odvodí rozdíl ASL mezi nemocnými a zdravými zvířaty a na základě tohoto rozdílu se stanoví přesná diagnóza. Specifita reakce pro diagnostiku echinokokózy u zvířat je nejméně 98 %, u lidí 99 % (Shamsiev A.M. et al., 1997-2000; Gostischev V.K. et al., 1999, 2000).

Protizánětlivé, analgetické, lokálně dráždivé látky vlastnosti todicampu a CSK-1

Malenkov (1995) referovali o klinické studii **todicampu** u sportovců trpících akutní lumbosakrální radikulitidou.

Byly provedeny klinické studie přípravku **todicamp** (u dobrovolníků) ve srovnání s masť apisartron (Německo) s cílem zjistit protizánětlivé a lokálně dráždivé účinky u sportovců s exacerbací lumbosakrální radikulitidy.

Všichni vyšetřovaní sportovci podstoupili lékařské prohlídky.

Před léčbou sportovci podstoupili celou řadu fyziologických, biochemických a přístrojových vyšetření. Tato vyšetření byla prováděna během léčby a po ní. Sportovci s alergickým onemocněním byli ze sledování vyloučeni.

Sportovci s bolestmi byli podrobena aplikaci **todicampu** na bolestivou oblast bederní páteře s předběžnou expozicí 5 minut, aby bylo možné vybrat individuální prahovou citlivost pro každého sportovce. Expozice s výskytem hyperémie a pocitu pálení, tepla a brnění byla považována za pozitivní. Doba expozice se pohybovala od 5 do 60 minut. Doba léčby byla 10 dní.

Výsledkem byl výrazný pozitivní účinek, který se projevil snížením příznaků bolesti u 14 pacientů, uspokojivý výsledek u 6 sportovců, u jednoho pacienta nebyl účinek žádný v důsledku tolerance na lék, u dvou sportovců na začátku léčby - popáleniny 1. a 2. stupně.

B.U.Sabirov et al. (2000) a B.S.Tursunov et al. (2000) testovali přípravek CSK-1 ve formě obkladů při léčbě 117 pacientů s echinokokózou. Věk pacientů se pohyboval od 18 do 50 let. U těchto pacientů se podle autorů osvědčila zevní aplikace PSK-1 při léčbě artralgií, myalgií, radiculitis, lumbago, pohmožděniny a výrony, akutní burzitida a teudovapschitida nebyla horší než tradiční léčba srovnávacím přípravkem finalgonovou masť.

Zhodnocením výsledků výše uvedených autorů lze konstatovat, že todicamp má dobrou terapeutickou aktivitu u exacerbací lumbosakrální radikulitidy různé etiologie. Přípravek je dostatečně účinný protizánětlivý, analgetický a lokálně dráždivý prostředek. Má dobrý zahřívací a myorelaxační účinek, což umožňuje jeho použití jako prostředku k prevenci zatížení nervosvalového aparátu po intenzivní fyzické aktivitě. CSK-1 má protizánětlivé, analgetické, lokálně dráždivé a imunomodulační vlastnosti. Při léčbě artralgií, myalgií, radikulitidy, lumbago, pohmožděnin a výronů, akutní burzitidy, tendovaginitidy FSK-1 není horší než finalgonová masť.

Použití todicampu a CSK-1 ve veterinární medicíně

Veterinární věda nebyla při testování **todicampu** a CSK-1 ušetřena. Na žádost vedoucích pracovníků oddělení živočišné výroby a veterinární vědy Republiky Uzbekistán jsme poskytli přípravky **todicamp** a CSK-1 k produkčnímu testování. Byla zřízena autoritativní komise, v níž zasedli lékaři veterinární vědy i zástupci lékařské vědy. Byl vypracován zákon o výsledcích testování přípravků **todicamp** a CSK-1 pro léčbu různých onemocnění zvířat. Obsah tohoto dokumentu je uveden v tomto dokumentu.

Přípravky **todicamp** a CSK-1 byly testovány při léčbě 97 vyhublých mladých kusů skotu, které nebylo možné léčit antibiotiky a jinými léčivy. Jednalo se o oslabená zvířata, která zaostávala v růstu a vývoji. Za normálních okolností by taková zvířata uhynula. Lék byl podáván po dobu 5 dnů denně intragastricky v dávce 0,1 ml/kg. Všechna zvířata se uzdravila.

Todicamp a CSF-1 byly testovány na 500 kuřatech postižených askariózou a heteracidózou. 250 kuřat bylo ošetřeno todicampem a 250 kuřat bylo ošetřeno FCS-1. Dávka byla 0,5 ml/kg intragastricky. Všechna mláďata se uzdravila.

1250 bahnic, ovcí pibracotta ze stáda, u nichž bylo speciálními studii prokázáno, že jsou nemocné echinokokózou, bylo zařazeno do výkrmu. 620 bylo ošetřeno todicampem a 630 CSK-1. Byla aplikována třítydenní léčba ve zvyšujících se dávkách: první týden 0,1 ml/kg, druhý týden 0,2 ml/kg, třetí týden 0,3 ml/kg. Zvířata se uzdravila a při pitvě byla většina echinokoků a zárodečných elementů mrtvá. Bylo dosaženo vysokého ekonomického efektu.

U 28 ovcí s echinokokózou byly ke korekci reziduální dutiny úspěšně použity todi-Camp a CSK-1, které byly zavedeny do lékařské chirurgie pro léčbu echinokokózy.

Třítydenní léčba todicampem a CSK-1 úspěšně vyléčila 30 ovcí s lézemi sarkocystového sarkocefalu a při pitvě byla zjištěna mortalita parazitů.

75 selat se sekundární imunodeficiencí dostávalo po dobu jednoho týdne 0,5 mg/kg léku (41 todicamp, 34 CSK-1). Zvířata se uzdravila - bylo dosaženo dobrého ekonomického efektu. Přípravky byly účinné i při ošetření postižených kopyt aplikací (75 telat, 150 jehňat, 35 hříbat).

Testovaná léčiva se ukázala jako velmi účinná při léčbě onemocnění kloubů u telat neznámé etiologie (87 telat), která měla výrazný sekundární imunodeficit.

Todicamp v dávce 0,3 ml/kg byl testován na 37 psech s toxokarózou, toxaskaridózou. Všechna zvířata byla bez parazitů a následně se uzdravila. Stejnou dávkou bylo vyléčeno 57 krav z tympanie.

Todicamp byl testován na 39 prasatech postižených askariózou v dávce 0,2 ml perorálně a všechna zvířata se uzdravila.

U všech imunodeficitních stavů, gastritidy, hepatitidy a funkčního selhání jater zvířat jsou todicamp a CSF (0,05 mg/kg) účinné v nízkých dávkách, zatímco u parazitárních onemocnění je třeba dávku léků zvýšit na 0,1 - 0,3 ml/kg. Tyto léky nejsou toxické a nemají žádné vedlejší účinky.

ZÁVĚR:

1.

Bylo zjištěno, že plody vlašských ořechů obsahují biologicky aktivní látky: bílkoviny, aminokyseliny, třísloviny, cukry, vlákninu, mastné oleje, vitamíny. Z vlašských ořechů ve stádiu mléčné zralosti je izolovaný mastný olej světle žluté barvy, příjemné chuti, se zvláštní aromatickou vůní. Konstituenty olejů: di04 0,87; n20n 1,1470; číslo zmydelnění (mg KOH/g) 161,71; číslo kyselosti 0,54; číslo etheru 161,17; jodové číslo 127,5; Reichert-Meisselovo číslo 2,15; Polenského číslo 0,21; nezmýdelnitelné látky 0,92 %.

V oleji z plodů vlašských ořechů byly identifikovány tyto mastné kyseliny: kapriolová (0,1-0,2 %), laurová (0,1-0,2 %), myristová (0,1-0,3 %), palmitová (0,7-6,4 %), stearová (0,3-0,7 %), palmitolejová (0,1-0,3 %), olejová (11,0-28,4 %), linolová (56,1-71,5 %), linolenová (10,3-13,1 %). Zelené plody vlašských ořechů jsou bohaté na vitaminy: C, PP, B2 a karoten.

2.

Z plodů zelených vlašských ořechů ve fázi mléčné zralosti jsme izolovali: Juglon (2,5 %), silice (0,04 %), kyselina gallová (0,03 %), kyselina elagová (0,1 %), beta-hydrojuglon (0,4 %), alfa-hydrojuglon glukosid C⁴HiOz (0,7 %), 3-arabinosid kvercetin C₂₀Hi₈O₈ (0,2 %), 3-arabinosid kaempferolu C₂₀H₂₀O₁₂ (0,5 %). Složení esenciálního oleje (v %): alfapinen 10,95, beta-pinen 4,08, chloroform 2,65, kapronový aldehyd 5,29, D3-karen 4,75, kariofynen 21,54, longifolen 15,12, humulen 7,78, alfa-terpineol 8,56, gama-kadinen 7,34, sigma-kadinen 6,35, hamazulen 1,52. Olej z plodů zelených vlašských ořechů obsahoval 37 % alfa-tokoferolů, 33 % beta-tokoferolů a 30 % gama-tokoferolů.

3.

Pomocí komplexu metod adsorpce, tenkovrstvé chromatografie a hmotnostní spektrometrie bylo v extraktech ze zelených vlašských ořechů ve stádiu mléčně-voskové zralosti odhaleno 7 skupin sloučenin s různou polaritou, patřících do lipofilní frakce.

4.

Letální dávky **todicampu** při intragastrickém podání bílým myším: $tbio$ bylo $14b6b \pm 584,9$ mg/kg, $bD_{,6} = 11733,3$ mg/kg, $bD_{, <} = 16266,7$ mg/kg a při podání bílým potkanům: $bD_{50} = 14760,0 \pm 501,42$ mg/kg, $bD_{,6} = 11674$ mg/kg, $bD_{84} = 1560$ mg/kg. **Todicamp** má nízkou kumulativní kapacitu. **Todicamp** nemá imunotoxicitu, embryotoxicitu, mutagení a DNA poškozující aktivitu a alergizující vlastnosti. **Dlouhodobá aplikace todicampu** na kůži zvířat nevede k funkčním a morfologickým změnám životně důležitých orgánů. Toxicita CSK-1 je ještě nižší. Podle vyjádření toxických vlastností byly todicamp a FSK-1 klasifikovány K. K. Sidorovem (1973) jako málo a prakticky netoxické (IV. a V. třída toxicity).

5.

V laboratorních modelech ciphachiózy a hymenolepidózy bílých myší todicamp nebo FCS-1 v jednorázové intragastrické dávce 100 mg/kg zbavil všechna zvířata nákazy. Stejná dávka todicampu nebo FCS-1 se ukázala jako zcela neúčinná při léčbě experimentální trichoefaliázy bílých myší. U experimentální alveolární echinokokózy bavlíkových potkanů dosáhl index inhibice růstu parazitických larvocyst 90 %. U spontánních zvířat trpících svrabem vykazovaly todicamp a CSK-1 antiparazitární aktivitu na úrovni 20% emulze benzylbenzoátu. Přidání 10% todicampu nebo CSK-1 do 20% emulze benzylbenzoátu zvyšuje účinnost emulze proti svrabu a snižuje její toxicitu.

6.

Při experimentální toxické hepatitidě bílých myší pod vlivem intragastrického podání todicampu nebo FSK-1 se letalita snížila o 20-40 %. U experimentální toxické hepatitidy u psů došlo pod vlivem intragastrického podání terapeutických dávek PSK-1 k normalizaci biochemických parametrů krve charakterizujících funkční stav jater zvířat. V experimentu s opicemi s funkční nedostatečností jater došlo pod vlivem studovaných přípravků k normalizaci hladiny aminotransferáz v krvi.

7.

Echinokokóza myší způsobená lidskými kmeny parazita byla doprovázena imunosupresí, při níž mohou imunomodulátory...

Nejúčinnější byla léčba polyoxidonem, to-dicampem a CSF-1. Nejúčinnější byly polyoxidonium, to-dicamp a CSF-1. Při imunosupresi způsobené cyklofosfanem nebo echinokokózou vykazovaly polyoxidonium, todicamp a FSK-1 tendenci normalizovat buněčnou a humorální složku imunity, stejně jako fagocytózu neutrofilů a makrofágů. Experimentální alveolární echinokokóza bavlíkových potkanů je doprovázena sekundární imunodeficiencí. Třítýdenní intragastrické podávání terapeutických dávek CSK-1 vede k normalizaci parametrů imunity.

8.

Todicamp a CSK-1 mají antimikrobiální vlastnosti při intraperitoneální infekci myší *Proteus mirabilis* - 4641, protože prodlužují život myší. Bylo zjištěno, že patogenní mikroflóra izolovaná z tekutiny echinokokové larvocysty je citlivá na todicamp a HSC-1 na úrovni kefzolu, claforanu a kefadimu.

9.

Todicamp je poměrně účinný jako protizánětlivý, analgetický a lokálně dráždivý prostředek. Přípravek Todiacamp se doporučuje pro použití ve sportovní medicíně. TSC-1 má protizánětlivé, analgetické, lokálně dráždivé a imunomodulační vlastnosti. Při léčbě artralgií, myalgií, radikulitidy, lumbaga, pohmožděnin a výronů, akutní burzitidy, ten-dovaginitidy FSK-1 není horší než finalgonová mast. Díky své vysoké permeabilitě si CSK-1 zachoval imunomodulační vlastnosti i při vnější aplikaci.

Todicamp a CSK-1 byly úspěšně použity ve veterinární medicíně k léčbě helmintových infekcí, jakož i toxické hepatitidy a onemocnění drahého mladého skotu neznámé etiologie, doprovázených sekundárními imunodeficity.

Praktické pokyny

1.

Při výrobě nových lékových forem ze zelených plodů vlašských ořechů mléčné zralosti doporučujeme použít plody v druhé polovině května, kdy je nahromaděno největší množství biologicky aktivních látek. Slibné je studium nových extrakčních látek získaných z přečištěné netoxické olejové frakce s jejich využitím při extrakci léčivých rostlin.

2.

Navrhujeme využít vytvořený nový laboratorní model echinokokózy selat vhodný pro chirurgy při vývoji nových chirurgických zákroků. Infikování selat současně intraperitoneální implantací živých protoskopic a vajíček echinokoka per os vede k intenzivnímu růstu larvocyst v životně důležitých orgánech.

3.

Pro diagnostiku echinokokózy na chirurgických klinikách se doporučuje reakce vazby lymfocytů na antigen (ACII), která je přesná z 99 %.

4.

Při jaterní echiocektomii navrhujeme použít novou metodu korekce reziduální dutiny s její léčbou léky **todcamp** a cheblin-SC-1, která zajišťuje prevenci komplikací recidivy.

5.

Zavedení výsledků výzkumu do výuky na katedrách obecné biologie, genetiky, parazitologie, farmakognozie lékařských fakult v Rusku.

Hlavní výsledky práce jsou uvedeny v následujících publikacích:

1. Birjukov J.V., Streljajeva A.B., Čebišev N.V., Kovalenko F.P., Rasu-lov S.M., Pogosov A.G., Los D.P., Eshankulov U. Biologický přístup k chirurgické léčbě plicní echinokokózy // Hrudní a kardiovaskulární chirurgie. - 1998 - №5. - C.49 - 52.

2. Gostischev V.K., Streljaeva A.B., Chebyshev N.V., Los D.P., Pogosov A.G., Eshankulov U.S. Biological approach to surgical treatment of hepatic echinococcosis // Annals of Surgery - 1998. - №6. - C. 45 - 50.

Z. Chebyshev N.V., Streljaeva A.B., Kovalenko F.P., Samylina I.A., Raz-akov Sh.A., Ganizoda H.G., Sabirov B.U. Experimental echinococcosis and alveococcosis and test preparation CK-1 // Medicinal, Parasitol. - 1998. - №2. - C. 38-41.

D. Streljaeva A.V., Chebyshev N.V., Sadykov V.M., Pogosov A.G. Experimentální implantovaná echinokokóza u selat od lidí a testování terapeutického léku CK-1 // Medic. parasitol. and parasitic diseases. - 1998.-№ 4. - C. 42 - 44.

5. Tursunov B.S., Streljaeva A.V., Sadikov V.M. Modern approach to lung festering echinococcosis treatment // Suppurative diseases in lungs and pleura. - Samarkand, 1998.-P. 152.

6. Birjukov J.V., Streljajevová A.B., Sadykov R.V., Sabirov B.U., Tursunov B.S., Rasulov S.M. Moderní přístup k diagnostice a chirurgické léčbě plicní echinokokózy // Hrudní a kardiovaskulární chirurgie. -1999.-№ 4.-C. 46-50.

7. Ganizoda H.G., Chebyshev N.V., Streljaeva A.B., Sadykov V.M. Free amino acids in alcoholic and parasitic liver lesions. -M" 1999.-420 s.

8. Gostischev V.K., Streljaeva A.B., Shamsiev A.M., Baimuradov N.S., Sabirov B.U., Sadykov R.V., Eshankulov U.S. Imunitní stav, imunodiagnostika a imunokorekce při chirurgické léčbě jaterní echinokokózy // Annals of Surgery. - 1999. - №4. - C. 39 - 47.

9. Samylina I.A., Streljaeva A.B., Chebyshev N.V., Sadykov V.M. Study of acute toxicity of the drug cheblin-SK-1 // Pharmacy. - 1999. - № 2 -C. 34-37.

Y. Streljaeva A.B., Samylina I.A. Studium akutní toxicity purifikovaného leteckého parafínu - nového extraktu z léčivých rostlinných surovin // Pharmacy.- 1999.-¹ 1.- P. 18-21.

P. Streljaeva A.B. Studium použití léčiva cheblin-SK-1 při léčbě onemocnění psů a jeho toxicity // Problémy zdravotní ekologie, parazitologie a farmacie. -M., 1999. - C. 16 - 23.

12. Strelyaeva A.B.. Studie akutní toxicity surového leteckého parafínu // Tamtéž. - C. 23 - 27.
- P. Strelyaeva A.B. Studie účinnosti přípravků skupiny CK u ciphachiázy a enterobiázy // Tamtéž. - C. 27 - 31.
14. Strelyaeva A.B. Testování léků skupiny CK u hymenolepidózy // Tamtéž. - C. 31 - 36.
15. Strelyaeva A.B. Testování preparátů skupiny CK u askariózy a heteracidózy kuřat // Tamtéž. - C. 36 - 39.
16. Strelyaeva A.B. Testování přípravků CK group u experimentální trichocefalidity bílých myší // Tamtéž. - C. 39 - 43.
- P. Strelyaeva A.B. Obsah volných aminokyselin v jaterních lézích laboratorních zvířat a testování přípravků SC-1 // Tamtéž. -C. 73-80.
18. Strelyaeva A.B., Samylina I.A. Physico-chemical properties of preparation SK-1 // Ibid. - C. 172 - 183.
19. Strelyaeva A.B. Vliv přípravku Cheblin-SK-1 na stav imunity mladého skotu // Tamtéž, - S. 207 - 208.
20. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.B., Bunyatyan N.D. The most common and dangerous diseases caused by flatworms. MMA edition.-M., 1999.-27 s.
21. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.B., Samylina I.A., Kovalenko F.P. Method of preparation of remedy for treatment of larval and strobiliary echinococcosis cheblin-CK-1 // Patent of Russian Federation. RF № 2136303. Bul. - 1999. - №25.
22. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.B., Samylina I.A., Sadykov V.M., Kovalenko T.F., Logosov A.G. Způsob přípravy přípravku cheblinu s progivoaskaridním účinkem // Patent. ČÍSLO RF PATENTU 2136304. Bulletin. - 1999. - №25.
24. Birjukov J.V., Streljajeva A.B., Šamsijev A.M. Imunokorekce v chirurgické léčbě plicní echinokokózy I. Hrudní a kardiovaskulární chirurgie. - 2000. - № 1. - C. 53 - 62.
25. Birjukov J.V., Streljajeva A.B., Ilchamov F.A., Islambekov E.S., Musajev G.H., Kabilov E.E. Opyt chirurgické léčby plicní echinokokózy a aplikace preparátu cheblin-SK-1 // Tamtéž. - № 2. - C. 48 - 57.
26. Birjukov J.V., Streljajeva A.B., Sadykov V.M., Kovalenko F.P., Tur-sunov B.S., Rasulov S.M. Léčba dutiny cysty u hydatidové echinokokózy (experimentální a klinická studie) // Chirurgie. - 2000. - №5. -C. 27-29.
- 27. Gostshtsev V.K., Strelyaeva A.B., Bunyatyan N.D., Chebyshev N.V.; Ilkhamov F.A., Islambekov ES, Sabirov B.U. Immunocorrection in surgical treatment of liver echinococcosis with the use of Cheblin-SK-1 // Annals of Surgery. - 2000. - № 5. - C. 41 - 46.
28. Davdani S.A., Strelyaeva A.B., Gostischev V.K., Murtazaev Z.I., Sabirov B.U. Maloinvazivní chirurgické zákroky a chemoterapie u echinokokózy // Annals of surgery. - 2000. - №4. - C. 38 - 46.
29. Sadykov V.M., Strelyaeva A.B., Chebyshev N.V., Biryukov Yu.V., Kovalenko F.P., Rasulov S.M., Eshankulov U.S. Improvement of new method of surgical treatment of echinococcosis // Med. parasitol. and parasitic diseases. - 2000. -№3.-C. 40-43.
30. Sadykov V.M., Strelyaeva A.B., Gostischev V.K., Ilkhamov F.A., Kabilov E.E., Burieva N. Correction with cheblin-SK-1 preparation of amino acid exchange in surgical treatment of liver echinococcosis // Problems of Biology and Medicine. - 2000. - № 1. - C. 68 - 73.
31. Sadykov V.M., Strelyaeva A.B., Salamov A.S., Kabilov E.E., Mamy-sheva I.O. Experimentální a klinická studie echinokokózy // Journal of theoretical and clinical medicine. - 2000. - № 6. - C. 16 - 18.
32. Salamov A.S., Strelyaeva A.B., Biryukov Yu.V., Yusupov Sh.A., Mamy-sheva I.O., Sadykov R.V., Kabilov E.E., Sadykov V.M., Eshankulov U.S. Immunocorrection in surgical treatment of lung echinococcosis using cheblin-SK-1 preparation // Journal of Theoretical and Clinical Medicine. -2000. -№ 5. - C. 94- 100
33. Samylina I.A., Strelyaeva A.B. Studium akutní toxicity domácího petroleje na bílých potkanech // Echinokokóza z pohledu chirurgie, parazitologie a farmacie. - M" 2000. - C. 86 - 89.
34. Samylina I.A., Strelyaeva A. V., Fisenko V.P., Bunyatyan N.D., Sadykov V.M. Použití léku cheblin-SK-1 při léčbě echinokokózy. // Člověk a medicína. VII. ruský národní kongres. - M., 2000. -C. 542.

35. Strelyaeva A.B. Korekce metabolismu aminokyselin a imunitního stavu u sekundárních imunodeficiencí pomocí Cheblin-SK-1 // Pharmacia. - 2000. - № 4. - C. 46-48.
36. Streljajeva A.B., Sadykov V.M., Birjukov J.V. Imunita při podávání Cheblin-SC-1 na pozadí echinokokové imunosuprese // Bulletin všeobecného lékařství. - 2000. - № 2. - C. 82 - 85.
37. Strelyaeva A.B. Echinokokóza z pohledu chirurgie, biologie a farmacie. - M" 2000.-220 s.
38. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.B., Biryukov Yu.V., Sadykov V.M., Kovalenko F.P., Tursunov B.S. Use of homeopathic preparation cheb-lin-SK-1 in pathogenetic therapy of echinococcosis // Med. parasitol. and parasitic diseases. - 2000. - № 4. - C. 29-33.
39. Shamsiev A.M., Strelyaeva A.B., Rasulov S.M., Sadykov V.M. Application of lymphocyte antigen binding reaction (ASL) for diagnosis of echinococcosis // Problems of echinococcosis. - Machačkala, - 2000. - C. 137 - 138.
40. Bunyatyan ND, Chebyshev NV, Strelyaeva AB, Malenkov AG, Katsi-Tadze NS, Muravyeva TI Imunostimulační vlastnosti léku cheblin-SK-I u akutní toxické hepatitidy bílých myší // Mater. Mater. of VIII Russian National Congress "Man and Drug" - M., 2001. - C. 550.
41. Gostishev V.K., Strelyaeva A.B., Chebyshev N.V., Sadykov V.M., Pogosov A.G., Los D.P. Method of correction of residual cavity at liver echinococctomy in adults.-Patent RF №2177743. 2001. -№17.
42. Dadvani S.A., Strelyaeva A.B., Musaev G.H., Sabirov B.U. Immunorehabilitation of patients with pulmonary echinococcosis // International Journal on Immunorehabilitation. - 2001- Vol.3.- № 3 - P. 40-49.
43. Samylina I.A., Strelyaeva A.B., Chebyshev N.V., Sadykov V.M., Pogosov A.G. Studium akutní toxicity léku Sadlin-SK-3 // Farmacie. 2001. -№3.- C. 26-28.
44. Strelyaeva A.B., Murtazaev Z.I., Sadykov R.V. Použití léku cheblin-SK-1 v chirurgické léčbě solitární jaterní echinokokózy II Chirurgie Uzbekistánu. - 2001. - № 3. - C. 79.
45. Strelyaeva A.B. Imunotropní vlastnosti Cheblin-SK-1 // Farmacie. - 2001.- №1,-C. 29-30.
46. Strelyaeva A.B. Korekce jaterních funkcí pomocí léku cheblin-SK-1 // Farmacie. - 2001. - № 2. - C. 26 - 27.
47. Strelyaeva A.B. Imunokorekce při léčbě ko-multiple echinokokózy pomocí cheblin-SK-1 // Pharmacia,-2001-№ 6.- P. 19-23.
48. Strelyaeva A.B., Bunyatyan N.D., Samylina I.A., Biryukov Yu.V., Ibadova D.N. Imunita při podávání imunomodulátorů proti echinokokové imunosupresi // Experimental and Clinical Pharmacology. - 2001. - T. 64. - № 5. - C. 43 - 45.
49. Strelyaeva A.B., Murtazaev Z.I., Sadykov R.V. Použití léku cheblin-SK-1 při chirurgické léčbě solitární echinokokózy jater // Surgery of Uzbekistan. - 2001. -№3.- C. 79.
50. Biryukov Y.V., Islambekov E.S., Strelyaeva A.B., Sagieva A.T. Echinokokóza mediastina // Chirurgie. - 2002. - № 1. - C. 32 - 33.
51. Biryukov Y.V., Malenkov A.G., Sabirov B.U., Strelyaeva A.B., Sadykov P.A., Sagieva A.T., Narzullaev S.I. Experimentální a klinická studie echinokokózy srdce a pokus o její modelování // Hrudní a kardiovaskulární chirurgie. - 2002. - №4. - C. 40 - 46.
52. Bunyatyan ND, Malenkov AG, Strelyaeva AV, Shashkina LF, Golu-beva MI, Chebyshev NV, Samylina IA Chronická a akutní toxicita todicamp // Mater. IX. ruský národní kongres "Člověk a medicína",-M, 2002. - C. 589.
- _____53. Bunyatyan N.D., Malenkov A.G., Samylina I.A.7 Radkevich L.A.

A.V., Chebyshev N.V. Correction of amino acid metabolism in echinococcosis using Cheblin-SK-1 preparation // Ibid. - C. 589.

54. Dadvani S.A., Malenkov A.G., Streljaeva A.B., Gostischev V.K., Musaev G.H., Ilkhamov F.A., Tursunov B.S., Mamadaliev A.M. Immunorehabilitation of echinococcosis patients depending on methods of surgical intervention and immunomodulators used // International Journal on Immunorehabilitation. - 2002. - Vol.4. - N 1. - C. 12 - 19.

55. Malenkov A.G., Streljaeva A.B., Chebyshev N.V., Samylina I.A., Kudrina G.P., Bunyatyan N.D. Immunocorrective properties of todicamp in echinococcosis // Mater. IX. ruský národní kongres "Člověk a droga". - M., 2002. - C. 589.

56. Malenkov A.G., Streljaeva A.B., Krotov V.P., Korolkov V.I., Chebyshev N.V., Samylina I.A., Bunyatyan N.D., Radkevich L.A. Clinical and physiological state of monkeys after administration of todicamp and cheblin-SC-1 preparations // Ibid. - C. 655.

57. Malenkov A.G., Malenkov D.A., Streljaeva A.B., Zolotareva G.N., Kudrina G.P., Bunyatyan N.D., Abilev S.K. Study of potential mutagenic activity of drugs todicamp and cheblin-SC-1 // Ibid. - C. 654.

58. Malenkov A.G., Malenkov D.A., Kudrina G.P., Zolotareva G.N., Abilev S.K., Bunyatyan N.D. Investigation of cytogenetic and DNA-damaging activity of drugs todicamp and cheblin-SK-1 // Ibid. - C. 654.

59. Malenkov A.G., Streljaeva A.B., Čebyšev N.V., Sadykov V.M. Studium místního dráždivého účinku léku todicamp a jeho vlivu na funkce životně důležitých orgánů // Farmacie. - 2002. - N2. C. 27 - 30.

60. Samylina I.A., Streljaeva A.B., Malenkov A.G. Chemical composition of green fruits of walnut // Problems of ecology, health, parasitology and pharmacy. - M., 2002. - C. 124 - 129.

61. Streljaeva A.B., Malenkov A.G., Samylina I.A., Chebyshev N.V., Tor-chinsky A.M., Bunyatyan N.D. Embryotoxicity of the drug todicamp // Mater. IX. ruský národní kongres "Člověk a medicína". - M., 2002. - C. 704.

62. Streljaeva A.B., Malenkov A.G., Radkevič L.A., Samylina I.A., Čebyšev N.V., Bunyatyan N.D. Korekce jaterních funkcí pomocí léku todicamp // Tamtéž. - C. 705.

63. Streljaeva A.B., Malenkov A.G., Shashkina L.F., Golubeva M.I., Chi-zhova E.T. Study of todicamp toxicity during application on animal skin // Problems of ecology, health, parasitology and pharmacy. - M., 2002-P.3-32

64. Chebyshev N.V., Streljaeva A.B., Sadykov V.M., Bunyatyan N.D., Samylina I.A., Sabirov B.U. Antimikrobiální, antiechinokokové a imunostimulační vlastnosti přípravku Cheblin-SK-1 // Med. parasitol. and parasitic diseases. - 2002. - N 1. - C. 33 - 35.

65. Chebyshev N.V., Streljaeva A.B., Malenkov A.G., Sadykov V.M., Islambekov E.S. Echinokokóza hrudních orgánů // Medicine. - M., 2002. - 420 c.

Studium akutní toxicity nového léku proti echinokokóze todicampu // Problémy ekologie, zdravotnictví, parazitologie a farmacie. - M., 2002. - C. 47 - 71

Podepsáno k tisku 4.1.2003. Formát 60x90, 1/32. Svazek 2.0 p.l. Náklad 100 výtisků. Vytiskla Moskevská lékařská akademie I. M. Sečenova. I.M. Sečenov Moscow Medical Academy, 2-6, B. Pirogovskaya, 119992, Moskva.

Obsah diplomové práce Streljaeva, Angelina Vadimovna :: 2003 :: Moskva

OBEZNÁ CHARAKTERISTIKA PRÁCE.

Kapitola 1: PŘEHLED LITERATURY.

1.1. Ze systematiky ořešáku.

1.2 Morfologie.

1.3 Chemické složení vlašského ořechu.

1.4 Použití vlašských ořechů a přípravků z nich v lidovém a vědeckém léčitelství.

1.5 Použití parafínu v medicíně.

1.6 Národohospodářský a zdravotní význam echinokokózy v Rusku a zemích SNS.

Kapitola 2: MATERIÁL A METODY VÝZKUMU.

Kapitola 3. CHEMICKÉ STUDIUM ZELENÝCH ZELENIN A SOUVISEJÍCÍCH PŘÍPRAVKŮ.

3.1 Chemické složení zelených plodů vlašských ořechů.

3.2 Experimentální studie složení uhlovodíkového extraktu plodů zeleného ořešáku.

Kapitola 4: STUDIE TOXICITY TODICAMPU.

4.1 Studie akutní toxicity todicampu.

4.2 Studie chronické toxicity todicampu.

4.3 Studie dlouhodobých účinků todicampu na zvířata.

4.3.1 Studie toxicity todicampu při aplikaci na kůži zvířat.

4.3.2 Dlouhodobé intragastrické podávání todicampu u psů a prasat.

4.4 Klinický a fyziologický stav opic vystavených působení todikampu.

4.5 Imunotoxické a alergické účinky todicampu.

4.6 Toxicita todikampu v přípravcích proti poškrábání obsahujících benzybenzoát.

4.7 Studie mutagenních a DNA poškozujících aktivit todikampu.

4.8 Studie vlivu todikampu na mechanickou integraci buněk do tkání.

Kapitola 5: Studie toxicity

CHEBLIN-SK

5.1 Akutní toxicita CSK-1.

5.2 Chronická toxicita CSK-1.

5.3 Klinický a fyziologický stav opic pod vlivem CSK-1.

5.4 Kožní expozice zvířat CSK-1.

5.5 Imunotoxicita a alergenní účinek CSK-1.

5.6 Embryotoxicita a teratogenita CSK-1.

5.7. studium mutagenní a DNA poškozující aktivity hsCR-1.

Kapitola 6. AKUTNÍ TOXICITA LÉČIV SK-3 A

SC-6.

6.1 Studie akutní toxicity SC-3.

6.2 Akutní toxicita SC-6.

Kapitola 7. FARMAKOLOGICKÁ AKTIVITA

Antiparazitární aktivita studovaných přípravků . 263 7.1. Účinnost přípravků skupiny SC proti ciphachiáze, askarióze, heteracidiáze, trichocefalii a hymenolepióze zvířat . 263 7.2. Testování SC přípravků u echinokokózy a svrabu

7.3 Hodnocení klinické studie todicampu a CSK-1 v léčbě echinokokózy na chirurgických klinikách v Uzbekistánu.

7.4 Imunotropní a antimikrobiální vlastnosti CSK-1 a todicampu.

7.5 Hepatoprotektivní vlastnosti todicampu a CSK-1.

7.6 Protizánětlivé, analgetické a lokálně dráždivé vlastnosti todicampu a CSK-1.

7.7 Použití přípravků todicamp a CSK-1 ve veterinární medicíně . 306 DISKUSE O VÝSLEDČÍCH

ZÁVĚRY.

Úvod k disertační práci na téma "Farmaceutická chemie a farmakognozie", Strelyaeva, Angelina Vadimovna, abstrakt

Relevance problému. Již tisíce let lidstvo používá léčivé rostliny k léčbě různých onemocnění. Množství syntetických léků, které způsobují alergická a chronická onemocnění, vedlo ke zvýšenému zájmu o léčivé rostliny. Přípravky z léčivých rostlin zaujímají významný podíl na celkovém objemu léčivých přípravků.

Perspektivní léčivé rostliny, které byly použity k výrobě širokospektrálních přípravků, si zaslouží zvláštní pozornost výzkumníků.

Ořešák královský (*Juglans regia* L.) je léčivá rostlina, které je věnováno více než 10 000 literárních pramenů odrážejících její využití v lidovém léčitelství a veterinární medicíně. Používá se homeopatický přípravek *Juglans* z listů vlašského ořechu (Kent L.T., 1997).

Podle E.Barbas et al. (1993), D.Chenevard et al. (1994), R.E.Loiko a T.S.Shirko (1994), Z.A.Troyan et al. (1999) obsahují plody a listy vlašských ořechů velké množství biologicky aktivních látek, včetně vitaminů, mastných kyselin, makro- a mikroprvků. Farmaceutická věda dosud dostatečně nevyužila léčivý potenciál této rostliny.

A.G.Malenkov a spoluautoři (1995) patentovali přípravek todicamp získaný z plodů vlašských ořechů v mléčné zralosti pomocí olejové frakce lenefre, která je součástí oleje vařícího se při teplotě do 150 °C. Ještě předtím se více než 30 let v lidovém léčitelství úspěšně používal parafínový extrakt z plodů zelených ořechů k léčbě radikulitidy, prostatitidy, cirhózy jater, imunodeficiencie a nádorů (Kašnický S., 1990).

V současné době se používá pro léčiva získaná z ropných produktů. Například vazelinový olej, produkt z rafinované ropy, se používá vnitřně u dětí i dospělých při zácpě (M. D. Maškovský,

1989, 1999; Harkevich D.A., 1993, 1999). V Rusku a dalších zemích se používá lék petrolej, vyrobený z ropy (Charette J., 1997, Glaz V.G., 1998), který má širokou škálu farmakologických účinků. Petrolej se používá od roku 1913 (Frenkel L.D., 1913, 1993) bez jakýchkoli vedlejších a toxických účinků a v současné době je volně dostupný v ruských lékárnách. *

Podle Oniščenka (2000) trpí v Rusku ročně více než milion lidí parazitárními chorobami. Takové onemocnění, jako je echinokokóza, je doprovázeno sekundární imunodeficiencí a funkční nedostatečností jater (V. K. Gostiščev a další, 1999, 2000, Birjukov J. V. a další, 1999-2002, Čebišev N. V. a další, 1998-2002). Nedostatek dostatečného množství domácích léčiv na bázi léčivých rostlin s antiechinokokózními, hepatoprotektivními a imunotropními účinky činí tento problém aktuálním.

Todicamp byl v 90. letech 20. století vyráběn v Tádžikistánu a prodáván v Uzbekistánu. Todicamp a Cheblin-SC-1 (CSK-1), které jsme získali a které představují parafínový extrakt ze zelených plodů vlašských ořechů v mléčné zralosti, se také začaly používat při léčbě lidí a zvířat. Situaci nezvládla lékařská a veterinární praxe ani věda. V tomto ohledu se zdá být vhodné studovat toxicitu a farmakologickou aktivitu léčivých látek na bázi léčivých rostlinných surovin a extrakčních látek z ropných produktů. Klinická studie todicampu a CSK-1 vyžaduje analýzu.

Cíl studie. Cílem studie bylo prozkoumat farmakologickou aktivitu a toxicitu přípravků todicamp a CSK-1 a dalších drog vyrobených extrakcí rostlinných surovin přečištěnými ropnými produkty.

Cíle výzkumu

1. Zkoumat chemické složení plodů vlašských ořechů během zrání, aby bylo možné určit optimální dobu sklizně suroviny.
2. Provést experimentální studii složení uhlovodíkového extraktu z plodů zelených vlašských ořechů.
3. studovat akutní toxicitu při intragastrickém podávání přípravků získaných z léčivých rostlinných surovin za použití nových extrakčních látek.
- 4: Studium chronické toxicity při dlouhodobých intragastrických injekcích a kožních aplikacích todicampu a CSK-1 u zvířat.
5. Stanovení imunotoxicity, alergenity, embryotoxicity, teratogenity, mutagenity a DNA poškozujících účinků todicampu a CSK-1.
6. Studium farmakologického účinku drog získaných z rostlinných léčivých surovin s použitím nových extrakčních látek: a) antiparazitární aktivita studovaných drog; b) hepatoprotektivní, imunomodulační a antimikrobiální vlastnosti studovaných drog.
7. Vývoj laboratorního modelu pro korekci reziduální dutiny při echinokoktomii a antiparazitární přípravky.
8. Vývoj nové metody imunodiagnostiky echinokokózy.
9. Vyhodnocení klinických studií todicampu a CSK-1 v Uzbekistánu.
10. Vypracovat doporučení pro využití výsledků výzkumu.

Vědecká novinka. Z plodů vlašských ořechů v mléčně voskové zralosti jsme na vědeckém základě vytvořili přípravky CSK-1, cheblin (Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Samylina I.A., Kovalenko F.P. Method of obtaining means for the treatment of larval and strobular echinococcosis cheblin-SK-1 // Pat. RF № 2136303. Bul. - 1999. - No.25; Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Samylina I.A., Kovalenko T.F. Method of preparation cheblin possessing antascarid action // RF Pat. RF № 2136304. Bulletin. - 1999. - Č. 25; Gostiščev V.K., Streljajeva A.V., Čebyšev N.V. Metoda korekce reziduální dutiny při echinokoktomii u dospělých. - Patent Ruské federace č. 2177443. - Bulletin-2002. - č. 1) a ukazuje se, že podle projevu toxických vlastností byly todicamp a CSK-1 klasifikovány K. K. Sidorovem (1973) jako mírně toxické a prakticky netoxické (IV. a V. třída toxicity).

Byla studována dynamika akumulace účinných látek v plodech vlašských ořechů a zdůvodněno načasování sklizně surovin.

Poprvé byly odhaleny hepatoprotektivní, imunomodulační a antimikrobiální vlastnosti todicampu a CSK-1.

Byla zjištěna anthelmintická a protisvědívá aktivita todicampu a CSK-1.

Byla vyvinuta nová metoda imunodiagnostiky echinokokózy u zvířat založená na principu reakce vazby antigenu na lymfocyty. Terapeutická účinnost přípravků todicamp a CSK-1 byla testována veterinárními specialisty v produkčních podmínkách v chovatelských komplexech.

Byl vytvořen laboratorní model hydatidózní echinokokózy u zvířat s cílem vyvinout způsob korekce reziduální dutiny při echinokoktomii a použití antiparazitárních látek.

Teoreticky byl vytvořen předpoklad pro rozvoj nového směru ve farmacii, a to najít rostlinné přípravky využívající extrakty získané z ropných produktů, které byly důkladně očištěny od toxických látek.

Praktický význam. Farmakognostickými studiemi bylo zjištěno, že největší množství biologicky účinných látek obsahují zelené plody rostliny v polovině května. Na příkladu přípravy FGC-1 se otevírá možnost výroby řady léčivých přípravků s využitím čištěného leteckého parafínu a lenefuru. Přípravky todicamp a CSK-1 jsou slibné pro použití v lékařství a veterinární medicíně.

Výsledky implementace. Přípravky todicamp a CSK-1 se v chirurgické praxi v Uzbekistánu používají k léčbě pacientů s echinokokózou různých lokalizací a také k léčbě reziduální dutiny po echinokoktomii. Na chirurgických klinikách

SamGosMi se k detekci onemocnění hojně využívá vyvinutá imunologická metoda pro diagnostiku echinokokózy. Imunotropní vlastnosti léků todicamp a CSK-1 se používají k imunorehabilitaci pacientů.

Výsledky výzkumu jsou implementovány do vzdělávacího procesu na katedrách obecné biologie, genetiky a parazitologie, farmakognozie, farmakologie s kurzem technologie léčiv Sechenov Moscow Medical Academy.

Přípravky todicamp a CSK-1 byly testovány veterinárními a chovatelskými odborníky v Uzbekistánské republice pro léčbu nemocných zvířat.

Body předložené na obhajobu

1. Studium složení lipofilních a hydrofilních frakcí plodů vlašských ořechů v dynamice akumulace bioaktivních látek během zrání.
2. Výsledky toxicity todicampu a CSK-1.
3. Farmakologická aktivita todicampu a CSK-1 (antihelmintická, proti poškrábání, hepatoprotektivní, imunotropní, antimikrobiální).
4. Výsledky preklinických experimentálních studií todicampu a CSK-1.

Schválení díla. Materiály z disertační práce byly prezentovány na: Republiková vědecko-praktická konference s mezinárodní účastí "Plicní a pleurální nanoinfekce" (Samarkand, 1998); Vědecká konference věnovaná 80. výročí Institutu lékařské parazitologie a tropické medicíny pojmenovaného po I. M. Sečenovovi Moskevská lékařská akademie. S.Sečenova První moskevská státní lékařská akademie pojmenovaná po E.I.Marcinovském (Moskva, 2000); VII, VIII a IX ruský národní kongres "Člověk a medicína" (Moskva, 2000, 2001, 2002); mezinárodní vědecko-praktická konference "Problematika echinokokózy" (Machačkala, 2000); vědecká konference "Problematika echinokokózy" (Jizzakh, 2001); vědecká konference Vědecko-výzkumného ústavu lékařské parazitologie pojmenovaná po J.M. Isakovovi. I.P. Pavlova (Samarkand, 2002); vědecké konference Moskevské lékařské akademie I.M. Sečenova (2000, 2001, 2002).

Propojení výzkumných cílů s plánem problémů farmaceutických věd

Disertační práce je vypracována v souladu s plánem vědeckých výzkumů katedry farmakognozie Sečenovské lékařské akademie v Moskvě na téma "Farmakognostické studium léčivých rostlinných surovin, léčivých sběrů, léčivých forem ze surovin a vývoj metod jejich standardizace s ohledem na antropogenní faktory" (kód tématu 0407093) odpovídá problematice č. 1006 lékařské vědy Ruské federace (číslo státní registrace 01-93-000-69-76).

10

Publikace

K tématu práce bylo publikováno celkem 66 prací, z toho 3 monografie, 3 patenty na vynález, 10 abstraktů a 50 článků.

Diplomová práce má 325 stran. Skládá se z úvodu, sedmi kapitol vlastního výzkumu, diskuse výsledků, závěrů a seznamu literatury. Práce je ilustrována 25 obrázky. Odkazy zahrnují 320 zdrojů v ruštině a 122 v cizích jazycích.

Závěr disertační práce na téma "Toxicita a farmakologická aktivita léčiv na bázi léčivých rostlinných surovin a nových extrakčních látek".

ZÁVĚRY

1 Bylo zjištěno, že plody vlašských ořechů obsahují biologicky aktivní látky: bílkoviny, aminokyseliny, třísloviny, cukry, vlákninu, mastné oleje a vitaminy. Z plodů vlašských ořechů ve stádiu mléčné voskové zralosti je izolovaný mastný olej světle žluté barvy, příjemné chuti, se zvláštní aromatickou vůní. Olejové konstanty: d_{20}^{20} 0,87; p_{20}^{20} 1,1470; číslo zmýdelnění (mg KOH/g) 161,71; číslo kyselosti 0,54; číslo etheru 161,17; jodové číslo 127,5; Reichert-Meisselovo

číslo 2,15; Polenského číslo 0,21; nezmýdelnitelné látky 0,92 %. V oleji z plodů vlašských ořechů byly identifikovány tyto mastné kyseliny: kapriolová (0,1-0,2 %), laurová (0,1-0,2 %), myristová (0,1-0,3 %), palmitová (0,76,4 %), stearová (0,3-0,7 %), palmitoolejová (0,1-0,3 %), olejová (11,0-28,4 %), linolová (56,1-71,5 %), linolenová (10,3-13,1 %). Zelené plody vlašských ořechů jsou bohaté na vitaminy: C, PP, B₁, B₂, karoten.

2. Z plodů zelených vlašských ořechů ve fázi mléčné zralosti jsme izolovali: Juglon (2,5 %), silice (0,04 %), kyselina gallová (0,03 %), kyselina elagová (0,1 %), beta-hydrojuglon (0,4 %), alfa-hydrojuglon glukosid C⁶H¹⁰O₆ (0,7 %), kvercetin 3-arabinosid C₁₅H₁₀O₈ (0,2 %), kampferol 3-arabinosid C₂₀H₂₀O₁₂ (0,5 %). Složení silice (v %): alpha-pinen 10,95, beta-pinen 4,08, chloroform 2,65, kapronový aldehyd 5,29, D3-karoyes 4,75, kariofyllen 21,54, longifolen 15,12, humulen 7,78, alpha-terpineol 8,56, gama-kadinen 7,34, sigma-kadinen 6,35, hamazulen 1,52. Olej z plodů zelených vlašských ořechů obsahoval 37 % alfa-tokoferolů, 33 % beta-tokoferolů a 30 % gama-tokoferolů.

3. Pomocí komplexu metod adsorpce, tenkovrstvé chromatografie a hmotnostní spektrometrie bylo v extraktech ze zelených vlašských ořechů ve stadiu mléčně-voskové zralosti odhaleno 7 skupin sloučenin s různou polaritou, patřících do lipofilní frakce.

4. Letální dávky todicampu při intragastrickém podání bílým myším: bD₅₀ byla 14666±584,9 mg/kg, bD₁₀=11733,3 mg/kg, bD₂₅=16266,7 mg/kg a při podání bílým potkanům: LD₅₀=14760,0±501,42 mg/kg, bD₁₆=11674 mg/kg, bD₈₄=15560 mg/kg. Todicamp má nízkou kumulativní kapacitu. Todicamp nemá imunotoxicitu, embryotoxicitu, mutagenní a DNA poškozující aktivitu a alergizující vlastnosti. Dlouhodobá aplikace todicampu na kůži zvířat nevede k funkčním a morfologickým změnám životně důležitých orgánů. Toxicita CSK-1 je ještě nižší. Podle vyjádření toxických vlastností byly todicamp a FSK-1 klasifikovány K. K. Sidorovem (1973) jako málo a prakticky netoxické (IV. a V. třída toxicity).

5. V laboratorních modelech ciphachiózy a hymenolepidózy bílých myší todicamp nebo FCS-1 v jednorázové intragastrické dávce 100 mg/kg zbavil všechna zvířata nákazy. Stejná dávka todicampu nebo FCS-1 se ukázala jako zcela neúčinná při léčbě experimentální trichocefaliázy bílých myší. U experimentální alveolární echinokokózy bavlníkových potkanů dosáhl index inhibice růstu parazitárních larvocyst 90 %. U spontánního svrabu zvířat vykazovaly todicamp a CSK-1 antiparazitární aktivitu na úrovni 20% emulze benzylbenzoátu. Přidání 10% todicampu nebo CSK-1 do 20% emulze benzylbenzoátu zvyšuje účinnost emulze proti svrabu a snižuje její toxicitu.

6. Při experimentální toxické hepatitidě bílých myší pod vlivem intragastrického podání todicampu nebo FSK-1 se letalita snížila o 20-40 %. U experimentální toxické hepatitidy u psů došlo pod vlivem intragastrického podání terapeutických dávek PSK-1 k normalizaci biochemických parametrů krve charakterizujících funkční stav jater u zvířat. V experimentu s opicemi s funkčním selháním jater došlo pod vlivem studovaných přípravků k normalizaci hladiny aminotransferáz v krvi.

7. Echinokokóza myší způsobená lidskými kmeny parazita byla doprovázena imunosupresí, při níž imunomodulátory přispěly k normalizaci narušené buněčné a humorální imunity. Jako neúčinnější se ukázaly polyoxidonium, todicamp a CSF-1. Při imunosupresi způsobené cyklofosfanem nebo echinokokózou měly polyoxidonium, todicamp a FSK-1 tendenci normalizovat buněčnou a humorální část imunity i fagocytózu neutrofilů a makrofágů. Experimentální alveolární echinokokóza bavlníkových potkanů je doprovázena sekundární imunodeficiencí. Třítýdenní intragastrické podávání terapeutických dávek CSK-1 vede k normalizaci parametrů imunity.

8. Todicamp a CSK-1 mají antimikrobiální vlastnosti při intraperitoneální infekci myší *Proteus mirabilis* - 4641, protože prodlužují život myší. Bylo zjištěno, že patogenní mikroflóra izolovaná z tekutiny echinokokové larvocysty je citlivá na todicamp a HSC-1 na úrovni kefzolu, claforanu a kefadimu.

9. Todicamp je poměrně účinný jako protizánětlivý, analgetický a lokálně dráždivý prostředek. Má dobrý zahřívací a myorelaxační účinek. Přípravek todicamp je doporučen pro použití v praxi sportovního lékařství. CSK-1 má protizánětlivé, analgetické, lokálně dráždivé a imunomodulační vlastnosti. Při léčbě artralgií, myalgií, radikulitidy, lumbaga, pohmožděnin a výronů, akutní burzitidy, tendovaginitidy FSK-1 není horší než finalgonová mast. Díky své vysoké permeabilitě si CSK-1 zachoval své imunomodulační vlastnosti i při vnější aplikaci.

10. Todicamp a CSK-1 byly úspěšně použity ve veterinární medicíně k léčbě helmintových infekcí a toxické hepatitidy a onemocnění vysoce hodnotného mladého skotu neznámé etiologie, doprovázených sekundárními imunodeficity.

Praktické pokyny

1. Při výrobě nových lékových forem ze zelených plodů vlašských ořechů mléčné zralosti doporučujeme použít plody v druhé polovině května, kdy je nahromaděno největší množství biologicky aktivních látek. Slibné je studium nových extrakčních látek získaných z přečištěné netoxické olejové frakce s jejich využitím při extrakci léčivých rostlin.
2. Navrhujeme využít vytvořený nový laboratorní model echinokokózy selat vhodný pro chirurgy při vývoji nových chirurgických zákroků. Infikování selat současně intraperitoneální implantací živých protoskolexů a vajíček echinokoka per os vede k intenzivnímu růstu larvocyst v životně důležitých orgánech.
3. Pro diagnostiku echinokokózy na chirurgických klinikách se doporučuje reakce vazby lymfocytů na antigen (ACJ1), která je přesná z 99 %.
4. Při jaterní echinokoktomii navrhujeme použít novou metodu korekce reziduální dutiny s její léčbou todicampem a cheblin-SC-1, která zajišťuje prevenci komplikací recidivy.
5. Zavést výsledky výzkumu do vzdělávacího procesu na katedrách obecné biologie, genetiky, parazitologie, farmakognozie lékařských akademií a vysokých škol v Rusku.

Seznam použité literatury ve farmakologii, disertační práce 2003, Strelyaeva, Angelina Vadimovna

1. Adelinina G.A. Návrh testovacího systému pro detekci alveolární kokkózy s využitím antigenních magnetických sorbentů // Problematika echinokokózy. - Machačkala, 2000. - C. 4-5.
2. Adelshin F.K. Hodnocení toxicity tekutých a purifikovaných frakcí alveokokového antigenu na tkáňové kultuře transplantovaného L 41 // Tamtéž.
3. Azizov I.K. Analýza a hodnocení kvality léčivých látek pomocí spektrálních metod analýzy ve viditelné oblasti spektra // Autoref. disertační práce Ph. M., 1993. - 43 c.
4. Aydemirov A.N., Bayramkulov M.D. Plazmatická technologie v chirurgii jaterní echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. -C. 7 - 8.
5. Eisenberg J.H., Leonov G.B. On the synthesis of 1,4-naphthoquinone. -Kišiněv, 1971. C. 64-72.
6. Eisenberg R.S., Koptenko E.P., Eisenberg L.N. Některé výsledky výzkumu chemie juglonu. Kišiněv, 1971. - C. 3-10.
7. Akilov H.A., Saidazimov E.M., Atadjanov Sh.K. Laparoskopická echinokolektomie z jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. -C. 6-7.
8. Akopov N.E. Rostliny uvolňující krev // Taškent, 1981. 296c.
9. Aliev M.M. Zvláštnosti chirurgické léčby mnohočetné plicní echinokokózy u dětí // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. -C. 8-9.
10. Y.Alkadarsky A.S., Omarov M.M., Hajimirzaev R.G. Morfologie jater u různých forem echinokokózy // Tamtéž. -C. 12-13.
11. Allabergenov A.T., Aliev M.M., Ikramov A.I. et al. Chirurgická léčba mnohočetné echinokokózy jater u dětí // Tamtéž. C. 10-11.
12. Annaev A.A., Levashov Y.N., Komekov N.Kh. et al. Pooperační komplikace u pacientů s kombinovanou echinokokózou jater a plic // Tamtéž, s. 11-12.
13. Arbuliev M.G., Gamzatov A.G., Gusnio N.M. a kol. Echinokokóza ledvin maskovaná jako nádor nebo cysta // Tamtéž. C. 20-21.
14. Asadulaev S.H., Korchevsky E.M., Rajabova Z.M. et al. Použití odvaru z listů a oplodí vlašského ořechu k inhalacím // Zdravotnictví Tádžikistánu. -1985 №4. - C. 95-96.

15. Askerkhanov G.R., Murachuev A.M., Tupchiev S.B. Surgery of pulmonary echinococcosis // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 15-17.
16. Astafiev B.A., Yarotsky J.S., Lebedeva M.N. Experimentální modely parazitů v biologii a medicíně. M., 1989. - 279 c.
17. Ataev A.M., Shamkhalov V.M. Current state of echinococcosis of animals in Dagestan // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 17-19.
18. Atlas léčivých rostlin SSSR. M., 1962. -750 c.
19. Atmurzaev M.M., Baichorov B.I., Mezghikhov T.N. Videolaparoskopická echinocektomie jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. 19-20.
20. Akhmadudinov M.G., Kiblaev I.G., Rahimov G.S. Topograficko-anatomické aspekty chirurgie jaterní echinokokózy // Tamtéž. C. 21-22.
21. Akhmedov I.G., Khamidov A.I., Medjidov R.T. et al. Moderní aspekty chemoterapie echinokokózy // Tamtéž. C. 22-23.
22. Babaskin B.C. Clovers of the European part of Russia and their medicinal use // Ph. M., 1993. - 50 c.
23. Babakhayan R.V. et al. Poisonings with over-the-counter non-narcotic analgesics // Remedium 1999. - № 7-8. - C. 49-51.
24. Bagirova V.L. Státní expertiza regulačních dokumentů jako základ pro zlepšení systému standardizace léčiv. M., 1997. - 51 c.
25. Baibekova S.Zh., Vermenichev S.M., Kolycheva N.I. et al. Účinek ella gothaninu na krev a parenchymatózní orgány zvířat. Tallinn, 1987. - C. 9-10.
26. Baimuradov N.S. Chirurgická léčba jaterní echinokokózy u dětí (klinická a experimentální studie) // Autor, Ph. - Taškent, 1996.-20 s.
27. Balitsky K.P., Vorontsova A.L. Léčivé rostliny a rakovina. Kyjev, 1982.
28. Barabay V.A. Rostlinné fenoly a lidské zdraví. M., 1984. -160 c.
29. Barskaya M.A., Munin Y.A., Munin A.G. et al. Charakteristika echinokokózy u dětí // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 26-27.
30. Baratova S.M., Yakovlev G.P., Nikolaev S.M. et al. Rostliny tibetské medicíny. Novosibirsk, 1989. - 159 c.
31. Belenkiy M.L. Prvky kvantitativního hodnocení farmakologického účinku. L., 1963. - 145 c.
32. Belokonev V.I., Zamyatin V.V., Katkov S.A. a kol. Problémy chirurgické léčby pacientů s echinokokózou // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 28-29.
33. Belokonev V.I., Ivanov A.R. Dynamika nemocnosti hospodářských zvířat a obyvatelstva Samarské oblasti echinokokózou // Tamtéž. C. 27-28.
34. Belukha U.K., Lukyanova A.S., Shimonov Z.Yu. On the treatment of foot epidermophytosis with yuglon // Med. zhurn. uzbekistan. -1972. № 2. - C. 7879.
35. Bikbulatova T.N., Yerzhanova M.S., Rakhmadieva S.B. et al. Ellagové třísloviny některých rostlin Kazachstánu. Almaty, 1984. - C. 118-123.
36. Birjukov J.V., Streljajeva A.V., Sadykov R.V., Sadykov V.M. Moderní přístup k diagnostice a chirurgické léčbě plicní echinokokózy // Tamtéž. № 4. - P. 16-50.
37. Biryukov Yu.V., Strelyaeva A.V., Shamsiev A.M., Sadykov V.M. et al. Imunokorekce v chirurgické léčbě plicní echinokokózy // Tamtéž.

38. Biryukov Y.V., Strelyaeva A.V., Ilkhamov F.A. et al. Zkušenosti s chirurgickou léčbou plicní echinokokózy a použitím léku cheblin-SC-1 // Tamtéž. № 2. - C. 48-57.
39. Biryukov Y.V., Strelyaeva A.V., Kovalenko F.P. et al. Léčba dutiny cysty u hydatidové echinokokózy (experimentální a klinická studie) // Chirurgie. 2000. - № 5. - C. 27-29.
40. Blagitko E.M., Tolstykh G.N., Dobrov S.D. Objem chirurgických zákroků u echinokokózy // Problémy echinokokózy. Machačkala, 2000. -C. 29-30.
41. Blinova K.F. Studium dz'bil rostlin. Л., 1959. - C. 6072.
42. Boyko N.L., Opolsky A.F., Ingre V.G. Study of possible mutagenic properties of juglone preservative for non-alcoholic beverages // Rational Nutrition. 1983. - B. 18. - C. 65-66.
43. Borisov A.E., Zemlyanoy V.P., Kubachev K.G. Diagnostický algoritmus u ložiskových onemocnění jater // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. s. 30-31.
44. Borisova A.M., Laktionova L.V., Setdikova N.H. Experience of clinical application of polyoxidonium in adult secondary immunodeficiencies // International Journal on Immunorehab. 1998. - № 10. - C. 100-109.
45. Borisova A.M. Problems of immunotherapy for common variable immunodeficiency in adults // International Journal on Immunorehab. -1998.-№10.-C. 127-137.
46. Bunyatyan N.D. Experimentální zdůvodnění klinického použití nových rostlinných antioxidantů polyfenolické povahy // Ph. Kupavna, 1999. - 45 c.
47. Bunyatyan N.D., Gerasimova O.A., Chikitkina V.V. et al. Studie neškodnosti rostlinného hepatoprotektoru piflaminu // Farmacie. 1998. -№6.-C. 27-28.
48. Bunyatyan N.D. Hepatoprotektivní vlastnosti rostlinných antioxidantů // Člověk a medicína: Teze 5. ruského národního kongresu. MOSKVA, 1998.-S. 353.
49. Bunyatyan N.D. Hepatoprotektivní aktivita látek Altan // Ibid.
50. Bunyatyan N.D. Hepatoprotective effect of plant antioxidants//M., 1999.- 116 s.
51. Bunyatyan ND, Chebyshev NV, Strelyaeva AV, Malenkov AG, Katsitadze NH, Muravyova TI Imunostimulační vlastnosti léku cheblin-SC-1 u akutní toxické hepatitidy bílých myší // Člověk a medicína. -VIII. -M., 2001. C. 550.
52. Bykov V.I., Kudrjavcev V.A., Leontjev V.J. Plicní echinokokóza u obyvatel evropského severu Ruska // Problémy echinokokózy. Machačkala, 2000. -C. 31-32.
53. Varšavskij V.I. Praktická homeopatie. M., 1989. - 173 c.
54. Vafin A.Z., Baichorov E.H., Aydemirov A.N. Socio-economic assessment of echinococcosis // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. s. 38-40.
55. Vafin A.Z., Baichorov E.H., Aydemirov A.N. Echinokokóza jako sociální problém ve Stavropolu // Tamtéž. C. 37-38.
56. Vafin A.Z. Obecné zásady aparazitické a antiparazitární chirurgie u echinokokózy // Tamtéž. C. 35-37.
57. Vafin A.Z. Některé výsledky desetiletého uplatňování zásad parazitární chirurgie u echinokokózy // Tamtéž. C. 34-35.
58. Vafin A.Z. Moderní klasifikace metod chirurgické léčby echinokokózy // Tamtéž. C. 33-34.
59. Vafin A.Z., Levčenko E.V., Aydemirov A.N. Predikce a prevence infekčních a zánětlivých pooperačních komplikací při operaci jaterní echinokokózy // Tamtéž. C. 32-33.
60. Vitulkas George. Homeopatie - lék nového člověka. - M., 1992. -221c.
61. Volynsky B.G., Bender K.I., Freidman S.L. et al. Léčivé rostliny ve vědecké a lidové medicíně. Saratov, 1978. - 359 c.

62. Volynsky B.G., Bender K.I., Freidman S.L. et al. Rostliny v medicíně.-Saratov, 1983.-440 s.
63. Vostrikova G.G., Vostrikov P.A. Medicína lidu Dersu. Chabarovsk, 1974.
64. Vyazikov F.S. Klinika, průběh a léčba otravy domácím parafínem u dětí // Autorská práce, c.m.s. Samarkand, 1969. - 19 c.
65. Hajimirzaev G.A., Magomedov A.D., Sharipov N.A. et al. Kombinovaná echinokokóza u dětí // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 41- 42.
66. Gammermann A.F., Semenova M.N. Literární údaje o protinádorových rostlinných léčivých přípravcích // Materiály výzkumu léčiv a surovin.-L., 1959. C. 3-27.
67. Gammermann A.F. Kurz farmakognozie. Л., 1967. - 704 c.
68. Ganizoda H.G., Strelyaeva A.V., Aslanov A.M. Léčba epilepsie homeopatickými prostředky // Tamtéž. C. 142-143.
69. Ganizoda H.G., Strelyaeva A.V., Sadykov V.M. Patogenetická léčba pacientů s alkoholickými a echinokokovými jaterními lézemi pomocí lysinu a potravin s vysokým obsahem lysinu // Tamtéž. C. 146-151.
70. Ganizoda H.G., Strelyaeva A.V., Mamatkulov H.M. Application of homeopathy in paediatric practice // Ibid. C. 157-160.
71. Ganizoda H.G., Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Sadykov V.M. Free amino acids in alcoholic and parasitic liver lesions. -M., 1999.
72. Garib F.Y., Gurarii N.I. Normativní materiály k hodnocení imunitního stavu člověka z hlediska věku // Metodická doporučení. -Taškent, 1988.-23p.
73. Gilevič M.Y., Choronko J.V., Osipov V.K. Echinokokóza jater a její chirurgická léčba // Problémy echinokokózy. Machačkala, 2000. - C.46.47.
74. Goryaev M.I., Sharipova F.S. Plants possessing antitumour activity. Alma-Ata, 1983. - 174 c.
75. Gostishev V.K., Strelyaeva A.V., Chebyshev N.V. et al. Biologický přístup k chirurgické léčbě jaterní echinokokózy // Annals of Surgery.-1998.-#6.-P. 45-50.
76. Gostishev V.K., Strelyaeva A.V., Shamsiev A.M. et al. Imunitní stav, imunodiagnostika a imunokorekce při chirurgické léčbě jaterní echinokokózy // Tamtéž. 1999. - №4. - C. 39-47.
77. Gostishev V.K., Strelyaeva A.V., Bunyatyan N.D. et al. Imunokorekce při chirurgické léčbě jaterní echinokokózy pomocí Cheblin-SC-1 // Tamtéž. 2000 - № 5.- C. 41-46.
78. Státní lékopis SSSR. X. - M., 1968. - 1980 c.
79. Státní lékopis SSSR. XI. -M., 1987. - 333 c.
80. Grinevich M.A., Brahman N.I., Kim Ben Kyu. Výzkum komplexních receptur orientální medicíny a jejich složek pomocí počítače // Rostlinné zdroje. 1977. - T. 13. - №2. - C. 261-267.
81. Gruzdev K.D., Spichenkov M.P. Automatický stimulátor optimální frekvence jako výchozí model pro vývoj automatických biologicky řízených terapeutických a diagnostických zařízení. M., 1962. - 238 c.
82. Gulyamov D.S., Mahmudov M.M., Babadjanov K.B. et al. Chirurgická léčba srdeční echinokokózy // Surgery of Uzbekistan. -2001. №3. - C. 8284.
83. Guskova T.A., Fisenko V.P. Metodické pokyny pro hodnocení bezpečnosti použití léčiv v klinice na základě výsledků preklinických toxikologických experimentů // Tamtéž. C. 105- 106.
84. Guskova T.A., Krylova L.Y., Pushkina T.V. Metodické pokyny pro studium antiprotozoální aktivity farmakologických látek // Tamtéž. C. 297-308.

85. Dadwani S.A., Musaev G.H., Kovalenko F.P. et al. Některé příčiny recidivy echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C.47-49.
86. Dadwani S.A., Strelyaeva A.V., Gostischev V.K. et al. Maloinvazivní chirurgické zákroky a chemoterapie u echinokokózy // Annals of Surgery. 2000. - №4. - C. 38-46.
87. Dadwani S.A., Strelyaeva A.V., Musaev G.H. et al. Imunorehabilitace pacientů s plicní echinokokózou // International Journal on Immunorehabilitation. -2001. Obj. 3. - № 3. - C. 40-49.
88. Damirov I.A. Některé výsledky studia léčivých rostlin lidového léčitelství Ázerbájdžánu. Tbilisi, 1971. - C. 60-63.
89. Danilevsky N.F., Tushenko A.N., Eisenberg J.H. Použití juglonu a jeho derivátů k léčbě symptomatické gingivitidy při onemocnění parodontu. Kišiněv, 1971.-P. 11-16.
90. Jalalov Y.V., Timoshin A.D., Kurbanismailova M.G. Ultrazvukové monitorování reziduální dutiny po echinokolektomii jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 51-52.
91. Jalalov Y.V., Bagaudinov G.M., Kurbanova Z.V. et al. Minilaparotomie v chirurgii jaterní echinokokózy // Tamtéž. - C. 50-51.
92. Jalalov Y.V., Timoshin A.D., Kurbanismoilova M.G. Therapeutic and diagnostic sonography after liver echinocolectomy // Ibid. C. 49-50.
93. Jafarov Ch.M., Ismailov A.J., Jafarova U.C. et al. Chirurgická taktika u kombinované echinokokózy plic a jater // Tamtéž. C. 52-53.
94. Jafarov Ch.M., Efendiev Y.T., Ismailov A.J. et al. Moderní diagnostika a léčba jaterní echinokokózy. // Tamtéž. C. 53-54.
95. YuZ.Dilman V.M. Velké biologické hodiny. M., 1982. - 207 c.
96. J4.Dmitrenko E. Naděje je silnější než bolest // Zemědělství Moldavska. - 1988.-№ 12.-C. 52-55.
97. Yu5.Dolya V.C. Studium lipidového komplexu semen některých rostlin // Autorská disertační práce doktora farm. věd. M., 1991. - 40 c.
98. Yb.Doskaliev J.A., Kononenko A.F., Dzharkenov T.A. On the treatment of echinococcosis // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 54-55.
99. Durnev A.D., Revazova Yu.A., Verstakova O.L. et al. Metodické pokyny pro hodnocení mutagenních vlastností farmakologických látek // Pokyny pro experimentální (preklinické) studie nových farmakologických látek. M., 2000. - C. 47-60.
100. Ermakova A.I., Arasimovich B.V., Smirnova-Ikonnikova M.I. et al. Metody biochemického výzkumu rostlin. Л., 1972. - 456 c.
101. J9.Yerusalimsky A.L., Kazmin S.D. Biologické a chemické zdůvodnění možnosti použití opalovacích prostředků k léčbě pacientů se zhoubnými nádory // Phys. -1965. -№ 9. C. 58-61.
102. Y. Zagidov M.Z., Zagidova D.M., Jaber T.A. et al. Zvláštnosti extrahepatální portální hypertenze u echinokokových jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 55-56.
103. Sh. Zelepukha S.I. Antimikrobiální vlastnosti rostlin používaných v potravinářství. Kyjev, 1973. - 192 s.112.3emlinsky S.E. Medicinal Plants of the USSR // Moscow, 1958 603 p.
104. Ibrahimov A.Y. Studium zdrojů léčivých rostlin Uzbekistánu, jejich racionální využití a pěstování některých druhů // Autorská disertační práce Ph. M., 1992. - 78 c.
105. N.Ivashkin V.T., Fisenko V.P., Sheptulin A.A. et al. Aktuální otázky bezpečnosti nenarkotických analgetik // Klinická farmakologie a terapie. 1999. - №5. - C. 51-55.

106. Ikramov R.Z., Vishnevsky V.A., Gavrilin A.V. et al. Význam moderních technologií v prevenci komplikací chirurgické léčby echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 56-57.
107. Ilkhamov F.A. Imunitní stav u pacientů s jaterní echinokokózou // Tamtéž. C. 61-62.
108. Ilkhamov F.A. Komplikovaná jaterní echinokokóza // Tamtéž. C. 5758.
109. Ilkhamov F.A., Atadjanov Sh.K. Laparoskopická echinocektomie z jater // Tamtéž. C. 58-59.
110. Islambekov E.S., Ismailov D.A., Maksumov D.T. et al. Výsledky jednostupňových a etapových operací u oboustranné plicní echinokokózy // Tamtéž. C. 62-63.
111. Kabiev O.K., Vermenichev S.M., Chumbalov T.K. About antitumor activity of leucoanthocyanides and catechins with antioxidant action // Proc. Kazašský národní onkologický a radiologický institut. Alma-Ata, 1965. - T.I. - P. 236-240.
112. Kabiev O.K., Vermenichev S.M., Bokaeva S.S. et al. Zvláštnosti protinádorového působení rostlinných ellagotaninů a polyflavonů v různých experimentálních systémech. Tallinn, 1987. - C. 50-51.
113. Kanchaveli G.I. Vlašský ořech v Gruzii. Moskva, 1968 - 145 s.
114. Kaplun S.S., Volik N.G., Bazhenova T.F. Diversity of the radiological picture of pulmonary echinococcosis // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 67-68.
115. Karimov Sh.I., Krotov N.F., Kim V.L. et al. O volbě stagingu a přístupu u kombinované mnohočetné echinokokózy jater a plic // Problémy echinokokózy.- Machačkala, 2000. C. 66-67.
116. Kasumova M.M. Studium fytoncidních vlastností listů a zeleného oplodí ořešáku vlašského (*Juglans regia* L.). Baku, 1956. - C. 170-175.
117. Kasumova M.M. Fungicidní účinek fytoncidů zelených listů a nezralého oplodí ořešáku (*Juglans regia* L.) // Scientific notes of Azerb. med. inst. Baku, 1971. - T. 33. - C. 74-85.
118. Kasumova N.N. Aktivita fytoncidů listů a oplodí nezralého ořešáku proti *Trichomonas vaginalis*. -Kyjev, 1979. -41 c.
119. Kent D.T. Repertorium homeopatických léků. Novosibirsk, 1997.
120. Kildiyarov F.Kh. Použití masťového základu "EO-I" ve vývoji složení, technologie a metody analýzy mastí s vitamínem "i" a etoniem pro prevenci a léčbu mastitidy u zvířat // Autorská práce kandidáta farmaceutických věd. M., 1995. - 21 c.
121. Kim V.L., Krotov N.F., Babakhanov O.A. a kol. Videolaparoskopická jaterní echinocektomie // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. s. 71-72.
122. Keith S.M. Bylinné prostředky lidového léčitelství v boji proti nádorům. Л., 1959. - C. 124-129.
123. Knunyants I.L. Chemický encyklopedický slovník. M., 1983. -792 c.
124. Kovalenko F.P. Experimentální modely echinokokózy: optimalizace a využití při vývoji nových metod diagnostiky, prevence a léčby echinokokózy lidí a zvířat // Ph. Moskva, 1998.
125. Kovalenko F.P., Novik T.S., Chernikova E.A. et al. Účinnost léku MKB-1 u experimentální larvální echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 70-71.
126. Kovalenko F.P., Dadwani S.A., Musaev G.H. et al. Exogenní pučení larvocyst hydatidózního echinokoka u člověka // Tamtéž. C. 68-70.
127. Kolbaeva H.B. Vývoj složení a technologie vaginálních lékových forem s protizánětlivým a hojivým účinkem na rány // Autorská disertační práce kandidáta farm. věd. M., 1993. - 21 c.
128. MO.Komarov F.I., Korovkin B.F., Menšikov V.V. Biochemické studie na klinice M., 1981 - 406 s.

129. Korczkowska D. Parafín. Rado, Varšava, 1986.- 57 s.
130. Kost E.A. Handbook of Clinical Laboratory Methods of Investigation-M., 1975.-356 s.
131. Krotov N.F., Ismailov A.S., Shoumarov Z.F. et al. Videotorakoskopické intervence u plicní echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 88-89.
132. Krotov N.F., Ismailov A.S., Shoumarov Z.F. et al. Indikace k použití a účinnost farmakoterapie echinokokových onemocnění // Tamtéž. C. 87-88.
133. Krylov A.A., Pesonina S.P., Krylova G.S. Homeopatie pro praktické lékaře. S.P., 1997. - 402 c.
134. Kudina G. Fytoncidní aktivita listů ořešáku a její variabilita pod vlivem gama záření Co60. Kyjev, 1979. - 40 c.
135. Kulakeev O.K.. Echinocektomie plic s vertikálními polokřížovými stehy // Surgery of Uzbekistan. 2001. - №3. - C. 46.
136. Kuliev Ch.B., Polukhov R.Sh., Mukhtarov E.G. et al. Způsoby zlepšení výsledků chirurgické léčby echinokokózy u dětí // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 72-73.
137. Kuliev A.A., Gigienova E.I., Ismailov N.M. a kol. Fatty acid composition of juglans regia seed oil cultivated in Nakhichevan ASSR // Vegetable resources. 1987. - T. 23. - C. 250-253.
138. Kunpan I.A. Klasifikace metod antiseptického a antiparazitárního ošetření reziduální dutiny při echinokokektomii // Problems of echinococcosis Makhachkala, 2000 - S. 86-87.
139. Kurbanberdiev K.K., Petelina S.E., Gulmukhamedova B.H. et al. Echinokokóza sleziny // Tamtéž. C. 85-86.
140. Kurbanberdiev K.K. Metoda operační léčby echinokokózy pátého segmentu jater s těsně uloženým žlučníkem // Tamtéž. -C. 76-77.
141. Kučer V.I. Vliv tinktury z nezralých vlašských ořechů na vylučování vody a elektrolytů ledvinami. Charkov, 1986. - C. 252-253.
142. Camp A.A. Fytoterapie některých onemocnění. Krasnojarsk, 1986.- 112 s.
143. Litvinov S.D. Syntéza apatitových kolagenových implantátů a studium jejich lékařských a farmaceutických vlastností // D.Pharm. -M., 1996.-41 s.
144. Loiko R.E., Shirko T.S. Mineral composition of fruit kernels of some species of walnut genus in Belarus and Ukraine // Physiology and biology of cultivated plants. 1994.-T. 26.-№ 2. -C. 165-169.
145. Los D.P. Biologický přístup k chirurgické léčbě plicní echinokokózy (experimentální a klinická studie) // Ph. M., 1998. - 20 c.
146. Lotov A.N., Dadvani S.A., Musaev G.H. Maloinvazivní technologie v léčbě hydatidových cyst jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 89-90.
147. Luzhnikov EA, Sukhodolova GN Zajištění bezpečnosti paracetamolu v klinické praxi. Účinnost a bezpečnost paracetamolu jako volně prodejného léku // Sborník příspěvků ze symposia. -M., 1998.-S. 9-10.
148. Lubimov B.I., Kovalenko L.P., Fedoseyeva V.N. et al. Metodické pokyny pro hodnocení alergenních vlastností farmakologických látek // Tamtéž. C. 25-32.
149. Lyubimov B.I., Smolnikova N.M., Golovanova I.V. et al. Metodické pokyny pro studium reprodukční toxicity farmakologických látek. // Tamtéž. C. 39-46.
150. Lyubimov B.I., Yavorsky A.N., Starodubtsev A.K. et al. Metodické pokyny pro přípravu návrhu pokynů pro použití léčivého přípravku navrženého ke klinickému hodnocení // Tamtéž. 2000. -C. 356-358.
151. Magara Atsushi. Přípravek k léčbě dermatofytózy // Pat. 58176786.- 17.04.85.

152. Magomedov S.Z., Omarov M.M., Mamedbekov Sh.K. Diagnostické chyby u plicní echinokokózy // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000.-P. 91-92.
153. Mazulin A.V. Studium perspektivních druhů rostlin jihovýchodní Ukrajiny pro tvorbu léčivých přípravků // Autorská disertační práce doktora farm. věd.
154. Makaryants M.L. Používání volně prodejných antipyretických analgetik v Ruské federaci z hlediska jejich bezpečnosti // Bulletin Vědeckého centra pro expertízu a státní kontrolu léčivých přípravků. 2001. - № 1. - C. 57-60.
155. Maksyutina N.P., Komissarenko N.F., Prokopenko A.P. Rostlinná léčiva. Kyjev, 1985. - 280 c.
156. Malenkov A.G., Deineko P.S., Kolotygina I.M. a kol. Způsob získávání biologicky aktivního léčiva "Todicamp" // Pat. 2033803. 19958 c.
157. Malyshev A.F., Sobolevskaya O.A. Chirurgická léčba echinokokového onemocnění jater pomocí laserového skalpelu Laska // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 93-94.
158. Markova I.V. Otrava benzínem, parafínem a terpentýnem. -L., 1977.- 150 s.
159. Maslov V.I., Ratanov Y.F., Makarovskaya E.S. a kol. Mnohočetná echinokokóza plic a srdce // Hrudní a kardiovaskulární chirurgie. -1995.-№5.-C. 51-54.
160. Matchanov N.M., Sagiyeva A.T., Sadykov V.M. Larvální tenidózy lidí a karakulských ovcí. Taškent, 1997. - 512 c.
161. Makhlayuk V.P. Léčivé rostliny v lidovém léčitelství // Saratov, 1991.-276 s.
162. Mashkovsky M.D. Léčivé přípravky. T., 1998. T.1. - 543 str. T.2. - 590 s.
163. Medžidov R.T., Chamidov A.I., Achmedov I.G. a kol. Cholangitida jako komplikace echinokokózy jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. 97-99.
164. Melieva M.S. Imunodiagnostika a imunokorekce v chirurgické léčbě echinokokózy u dětí // Autorská disertační práce, kandidát lékařských věd. -Taškent, 1997.-22 s.
165. Mikhalev V.Y. Vývoj a standardizace léčivých přípravků dýně a dýňových semen vyrobených z dýňových semen bezodpadovou technologií // Autorská disertační práce kandidáta farm. věd. M., 1997. - 25 c.
166. Mavsumov I.S. Farmakochemická studie některých pro-průmyslových rostlin Ázerbájdžánu a odpadů z jejich zpracování, příprava léčiv a jejich standardizace // Autorská disertační práce doktora farmacie. M., 1992. - 49 c.
167. Mudasigan M.L. Hodnocení kvality léčiv fenothiazinové skupiny metodami atomové absorpční spektroskopie a tenkovrstvé chromatografie // Autorská disertační práce kandidáta farmaceutických věd. M., 1993. - 21 c.
168. Muravyova D.A. Pharmacognosy. M., 1978. - 657 c.
169. Muravyova D.A. Tropické a subtropické léčivé rostliny.-M., 1983.-336 s.
170. Musaev G.H. Hydatidóza echinokokóza: diagnostika a komplexní léčba // Autorská disertační práce, doktor medicíny. M., 2000. - 41c.
171. Nazirov F.G., Islambekov E.S., Gafurov Z.K. Chirurgie komplikovaných forem plicní echinokokózy // Republ. vědecko-praktická konference s mezinárodní účastí. Samarkand, 1998. - 67 c.
172. Nazirov F.G., Ismailov D.A., Leonov F.V., Baibakov I.M. Echinokokóza. Taškent, 1999. - 208 c.
173. Nazirov F.G. Zkušenosti s chirurgickou léčbou plicní echinokokózy // Surgery of Uzbekistan. 2001. - №3. - C. 50.
174. Léčba pacienta s echinokokózou dutiny břišní // Tamtéž. Chemoterapeutická profylaxe recidivujících a reziduálních forem břišní echinokokózy // Tamtéž. C. 78.
175. Naidakova I.A. O lécích tibetské medicíny regulujících systém (RLUNG). -Ulaan-Ude. -1987. C. 106-107.

176. Nartaylakov M.A., Mustafin A.H., Safin I.A. a kol. Typy chirurgické léčby echinokokózy // Problematika echinokokózy. -Machačkala, 2000. -C.100- 101.
177. Nikolaychuk L.V. Rostliny redukující cukr. Minsk, 1988. -191c.
178. Nikolska E. Chcete napravit chybu přírody? Zachráníte své dítě před rakovinou? V zásadě je to možné // Rodina. -1988. -№ 3. C. 24 -27.
179. Nosal M.A., Nosal I.M. Léčivé rostliny a způsoby jejich lidového využití. Kyjev, 1958 . - 256 c.
180. Nurov A.U., Hasanov G.D., Kadirov A.M. a kol. Echinokokóza na onkologické klinice // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 101 -102.
181. Omarov M.M. Klinika komplikované plicní echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 104-105.202.Osmanov A.O. Diagnostika komplikované echinokokózy jater // Tamtéž - S. 106- 109.
182. Pastushenko T.V., Marushy L.B., Zhukov A.A. Express-method for determining average doses of chemical substances // Hygiene and Sanitation. 1985.-№6.-C. 46-49.
183. Perepletkin S.V. Použití juglonu (LNAS) ve veterinární a lékařské praxi. Kišiněv, 1958. - 29 c.
184. Petrovsky B.V., Milonov O.B., Deenichin P.G. Surgery of echinococcosis.-M., Medicine, 1985.-216 s.
185. Pimenov M.G. Seznam rostlinných zdrojů kumarinových sloučenin.-L., 1971.-201 s.
186. Pinegin B.V., Andronova T.M., Yudina T.I. Immunodiagnosics and immunotherapy of surgical infections // International Journal on Immunorehab. 1998. - № 10. - C. 86 - 99.
187. Popov A.V., Aydemirov A.N. Výsledek chirurgické léčby plicní echinokokózy pomocí plazmové technologie // Problémy echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 109 -110.
188. Polyantsev A.A., Rastrigin S.A. Zkušenosti s chirurgickou léčbou jaterní echinokokózy // Tamtéž. C. 110-111.
189. Puchkova N.G. Komoditní ropné produkty, jejich vlastnosti a použitíM., 1971.-415 s.
190. Z. Pyatnitskaya I.N., Stochik A.M. Alcoholism // BME. M., 1974. - C. 244-253.2H. Rakhimov B.M., Leskin A.S. Chirurgická léčba jaterní echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 113 - 114.
191. Rakhimov S.R., Kasimov K.L. Chirurgická taktika u oboustranné plicní echinokokózy u dětí // Tamtéž.
192. Rozanov V.E., Magomedov Z.M. Chirurgická taktika u echinokokových cyst jater // Tamtéž.
193. Rose Barrichová. Homeopatie pro celou rodinu. M., 1998. - 556 c.
194. Rubin V.M. Smrtelná otrava parafínem. Alma-Ata, 1963.-P. 98- 100.
195. Příručka o metodách výzkumu, technické kontroly a účetnictví výroby v odvětví olejů a tuků. Л., 1969. - Svazek 5. 230 s.
196. Příručka o metodách vyšetřování, technicko-chemické kontroly a účtování výroby v průmyslu másla a tuku. Л., 1867. - T.I, s.2.-P. 817-822.
197. Pokyny pro experimentální (preklinické) studie nových farmakologických látek. M., 2000. - 398 c.
198. Rybak V.I. Homeopatické léky. M., 1967374 s.
199. Sadykov V.M., Strelyaeva A.V., Chebyshev N.V. et al. Zdokonalení nové metody chirurgické léčby echinokokózy // Lékařská parazitologie. 2000- № 3. - C. 40 - 43.
200. Sadykov V.M., Strelyaeva A.V., Gostishev V.K. et al. Korekce metabolismu aminokyselin pomocí Cheblin-SK-1 při chirurgické léčbě jaterní echinokokózy // Problémy biologie a medicíny. 2000. -№ 1.-C. 68-73.
201. Sadykov V.M., Strelyaeva A.V., Salamov A.S. et al. Experimentální a klinická studie echinokokózy // Journal of theoretical and clinical medicine. 2000. - № 6. - C. 16-18.

202. Sadykov V.M. Echinokokóza a její kontrola. M., 1973. - 416 c.
203. Saimanov M.Z., Chepushtanova E.P., Dyakova G.M. Dermatitis of hands of machine operators working with paraffin. Perm, 1967. - C. 27 -28.
204. Sakaeva D.D., Lazareva D.N. Experimentální a klinická farmakologie. 1998. - № 6. - C. 39 - 41.
205. Salimov P.M. Základní metody statistického zpracování výsledků farmakologických experimentů // Pokyny pro experimentální (preklinické) studium nových farmakologických látek. M., 2000.-P. 349-357.
206. Samylina IA, Strelyaeva AV, Chebyshev NV, Sadykov VM Studium akutní toxicity léku cheblin-SK-1 // Farmacie. - № 2. 1999. -C. 34-37.
207. Samylina I.A., Strelyaeva A.V. Study of acute toxicity of household paraffin on white rats // Echinokokóza z pohledu chirurgie, parazitologie a farmacie. M., 2000. - C. 86 - 89.
208. Samylina I. A., Strelyaeva A. V., Fisenko VP, Bunyatyan ND, Sadykov VM Použití léku cheblin-SK-1 při léčbě echinokokózy. // Člověk a medicína. VII. ruský národní kongres. M., 2000. -C. 542.
209. Samylina IA, Strelyaeva AV, Chebyshev NV, Sadikov VM, Pogosov AG Studium akutní toxicity léku Sadlin-SK-3 // Pharmacy.2001.- №3.-P. 26-28.
210. Seksenbaev D.S., Baimakhanov B.D., Seksenbaev B.D. et al. Diagnostika a chirurgická léčba komplikované echinokokózy jater // Surgery of Uzbekistan. 2001. -№ 3. - C. 63.
211. Selenina L.V. Antibakteriální vlastnosti některých tříslovin. -Л., 1959. C. 87 - 96.
212. Semenov A.A. Přírodní protinádorové sloučeniny (struktura a mechanismus účinku). Novosibirsk, 1979. - 222 c.
213. Seregin P.M. Medicinal Plants of Dagestan Makhachkala, 1961-199c.
214. Sklyarevsky L.Y. Léčivé vlastnosti potravinářských rostlin // M., 1972. -272 c.
215. Sklyarevsky L.Y., Gubanov I.A. Léčivé rostliny v každodenním životě // M., 1986.-272 s.
216. Smirnov V.A. Syntéza a studium diuretické aktivity derivátů kyseliny 3-sulfamoylbenzoové // D.Pharm. -M, 1997.-48 s.
217. Stepanova TA Farmakognostická studie zástupných druhů léčivých rostlin Dálného východu // Ph. -Moskva, 1998.
218. Studium akutní toxicity, fyzikálně-chemických a anthelmintických vlastností přípravku SK-1 // Autorská disertační práce kandidáta farmakologických věd. Moskva, 1997.-22 s.
219. Streljaeva A.V. Studium akutní toxicity, fyzikálně-chemických a anthelmintických vlastností přípravku SK-1 // Disertační práce kandidáta farmaceutických věd. Moskva, 1997.
220. Strelyaeva A.V., Chebyshev N.V., Sadykov V.M., Pogosov A.G. Experimentální implantovaná echinokokóza u selat od lidí a testování terapeutického léku SK-1 // Lékařská parazitologie a parazitární choroby. № 4. - 1998. - C. 42 - 44.
221. Strelyaeva A.V., Samylina I.A. Study of acute toxicity of purified aviation kerosene-new extractant of medicinal plant raw materials // Pharmacy. № 1. 1999. - C. 18-21.
222. Strelyaeva A.V., Murtazaev Z.I., Sadykov R.V. et al. Použití léku cheblin-SK-1 při chirurgické léčbě solitární echinokokózy jater // Chirurgie Uzbekistánu. 2001. - № 3. - C. 79.
223. Streljaeva A.V. Studium použití léku cheblin-SC-1 při léčbě onemocnění psů a jeho toxicity // Problémy ekologie, zdraví, parazitologie a farmacie. M., 1999. - C. 16-23.
224. Strelyaeva A.V. Study of acute toxicity of crude aviation paraffin // Ibid. C. 23 - 27.
225. Streljaeva A.V. Studium účinnosti léčiv ze skupiny SC u ciphachiázy a enterobiázy // Tamtéž. C. 27 - 31.

226. Streljaeva A.V. Testování přípravků skupiny SC při hymenolepidóze // Ibid. -P. 3? -36.
227. Streljaeva A.V. Testování přípravků skupiny SC při askariidóze a heterokidóze kuřat // Tamtéž. C. 36 - 39.
228. Streljaeva A.V. Testování přípravků skupiny SC u experimentální trichocefalidity bílých myší // Tamtéž. C. 39 - 43.
229. Streljaeva A.V. Studium toxických a antitoxických vlastností léčiv ze skupiny SC // Tamtéž. C. 43 - 48.
230. Streljaeva A.V. Studium embryotoxicity a teratogenity léku SK-3 // Tamtéž. C. 48 - 50.
231. Streljaeva A.V. Free amino acids in blood serum of piglets under the influence of echinococcosis and preparation SK-1 // Scientific Proceedings of I.M. Sechenov MMA. Problémy ekologie, zdraví, parazitologie a farmakologie. M., 2000. - C. 50-73.
232. Streljaeva A.V. Obsah volných aminokyselin při poškození jater laboratorních zvířat a testování přípravků SK-1 // Tamtéž. -C. 73-80.
233. Streljaeva A.V., Samylina I.A. Physico-chemical properties of preparation SK-1 // Ibid. C. 172 - 183.
234. Streljaeva A.V. Influence of SC-1-cheblin preparation on immune status of young cattle // Ibid. C. 207 - 208.
235. Streljaeva A.V. Vliv léku cheblin-SC-1 na imunitní fond pacientů s echinokokózou // Tamtéž. C. 215 - 217.
236. Streljaeva AV, Malenkov AG, Shashkina LF, Golubeva MI, Chizhova ET et al. Studie toxicity todicampu při aplikaci na kůži zvířat // Tamtéž. -M., 2002. P.Z-32
237. Streljaeva A.V. Korekce metabolismu aminokyselin a imunitního stavu u sekundárních imunodeficiencí pomocí Cheblin-SK-1 // Farmacie. -2000. №4. - C. 46 - 48.
238. Streljaeva A.V. Imunotropní vlastnosti léku cheblin-SK-1 // Pharmacia. 2001. - № 1. - C. 29 - 30.
239. Streljaeva A.V. Korekce jaterních funkcí pomocí cheblin-SK-1 // Pharmacia. 2001. - №2. - C. 26 - 27.
240. Streljaeva A.V., Sadykov V.M., Biryukov Y.V. Imunita při podávání Cheblin-SC-1 na pozadí echinokokové imunoprese // Bulletin of general practitioner. 2000. -№2. - C. 82 - 85.
241. Streljaeva A.V., Bunyatyan N.D., Samylina I.A. et al. Imunita při podávání imunomodulátorů na pozadí echinokokové imunoprese // Experimentální a klinická farmakologie. 2001. - T. 64. - № 5. - C. 43-45.
242. Streljaeva A.V. Echinokokóza z pohledu chirurgie, biologie a farmacie.-M., 2000.-220 s.
243. Sudarev A.M., Malyuga V.V., Kotlubaev R.S. et al. Pooperační involuce reziduálních dutin v játrech po uzavřené echinokokektomii // Problematika echinokokózy, Machačkala, 2000. - C. 116-117.
244. Použití léku ve formě směsi terapeutických a netoxických látek se v literatuře nedoporučuje. M., 1992. - 36 c.
245. Takato Masamoto, Sotoyama Macao. Způsob zlepšení kvality rozpouštědla z ropy, např. petroleje// Patent. 59-193592.- 10.04.86.
246. Tatochenko V.K. Racionální použití antipyretik u dětí // Russian Medical Journal. 2000. - № 1. - C. 40 - 42.
247. Timošin A.D., Nechiporenko I.N. Chirurgická léčba mnohočetných echinokokových cyst jater // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. s. 118-119.
248. Torsuev N.A., Goldstein J.M. Toxiderma z parafínu // Bulletin dermatologie a venerologie. 1965. - №6. - C. 77 - 78.
249. Tretiak S.I., Chudakova T.N., Rashchinskaya N.T. et al. Diagnostika a chirurgická taktika u echinokokózy // Surgery of Uzbekistan. 2001. -№3. - C. 65-66.
250. Troyan Z.A., Lychkina L.V., Mikhailyuta L.V. et al. Složení mastných kyselin a baktericidní vlastnosti CO-g extraktů z plodů vlašských ořechů // Skladování a zpracování zemědělských surovin. -1999. №7. - C. 24.

251. Tuychiev M.T. Walnut in Central Asia // Tashkent, 1959. 330 c.
252. Tulia S.Y., Shavarda A.L., Bakina L.A. a kol. Kvetoucí rostliny, jejich chemické složení, využití: čeled' Magnoliaceae Limoniaceae // Rostlinné zdroje SSSR. Л., 1984. - T.I. - 460 str.
253. Uraskulov R.H. Zvláštnosti chirurgické léčby mnohočetné břišní echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. s. 119-120.
254. Florea V.N. Zdroje biologicky aktivních látek v rostlinách místní flóry. Kišiněv, 1973. - C. 38 - 56.
255. Frenkel L.D. Homeopatický lék. S.-Petersburg, 1913.- 580 s.
256. Khaitov P.M., Gushchin I.S., Pinegin B.V. a kol. Metodické pokyny pro studium imunotropní aktivity farmakologických látek // Tamtéž - S. 257-263.
257. Khalmatov H.H., Kharlamov I.A., Alimbayeva P.K. Main medicinal plants of Central Asia. Taškent, 1984. - 195 c.
258. Khamidov A.I., Hajiabakarov G.M., Akhmedov I.G. et al. Klasifikace metod expozice echinokokovým zárodečným elementům při echinokoktomii // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 122 - 123.
259. Khamidov A.I., Hajiabakarov G.M., Khamidov M.A. et al. Metoda intraoperační diagnostiky ex vivo účinnosti antiparazitární léčby při echinokokektomii // Tamtéž. C. 125- 126.
260. Khlebnikov E.P., Elagina J.B., Vishnevsky V.A. et al. Změny imunologického stavu u chirurgických pacientů s jaterní echinokokózou při perioperačním užívání fluorochinolinů // Tamtéž. C. 132 - 133.
261. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Samylina I.A., Sadykov V.M. Method of preparation of remedy for treatment of larval and strobillary echinococcosis cheblin- SC-1 // Pat. RF № 2136303. Objev. 1999. - № 9. - C. 3 -11.
262. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Sadykov V.M., Samylina I.A., Kovalenko F.P. Method of preparation Cheblin possessing antiascapride action // Pat. RF № 2136304. Tamtéž. C. 12-15.
263. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Biryukov Yu.V. et al. Použití homeopatického léku cheblin-SC-1 v patogenetické terapii echinokokózy // Lékařská parazitologie. 2000. - №3. - C. 29 - 33.
264. Chebyshev N.V., Strelyaeva AV, Sadikov VM, Bunyatyan ND et al. Antimikrobiální, antiechinokokové a imunostimulační vlastnosti léčiva Cheblin-SC-1 // Med. parasitol. and parasitic diseases. -2002.-№1.-C. 32-34.
265. Chebyshev N.V., Strelyaeva A.V., Malenkov A.G. et al. Echinokokóza hrudních orgánů // Medicína. M., 2002. - 420 c.
266. Cherkasova O.G. Physico-chemical bases of fine magnetic materials and pharmacy application // Autoref. disertační práce doktora farmacie. Moskva, 1993 .-36 s.
267. Cherkasov M.F., Tatianchenko V.K., Kuzam A.S. Videoendochirurgická léčba echinokokových cyst jater v těžko dostupných lokalizacích // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 133 - 134.
268. ZOO.Chobanov R.E., Agaev I.A. Socioekonomický význam echinokokózy hydatidózy v podmínkách intenzivních migračních procesů // Tamtéž.
269. Chobanov R.E., Agaev I.A., Mamedova G.M. Efektivita kombinované diagnostiky echinokokózy hydatidózy pomocí ultrazvukových a imunologických metod // Tamtéž. s. 135-136.
270. Čukalina N.V., Griezjeva V.N., Nikitin D.B. a kol. Moderní diagnostika přidružené echinokokózy // Tamtéž. C. 136 - 137.
271. ZOZ.Choi Tae-sop. Léčivé rostliny. M., 1987. - 608 c.
272. Shamsiev A.M., Strelyaeva A.V., Rasulov S.M. et al. Použití reakce vazby lymfocytů na antigen (ASL) k diagnostice echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 137 - 138.
273. Shamsiev A.M. Léčba akutní destruktivní pneumonie u dětí // Autorská disertační práce, doktor medicíny. M., 1983. - 32 c.

274. Shamsiev A.M., Odilov A.H., Gaffarov U.B. et al. Nový způsob modelování echinokokózy v experimentu // Surgery of Uzbekistan. 2001. -№3. - C. 93.
275. Charette J. Praktická homeopatická medicína. S.Petersburg, 1992.-270 s.
276. Shakhnazarov A.M., Akhmadudinov M.G., Hajiabakarov G.M. et al. Modelování jaterní echinokokózy // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. s. 127-128.
277. Shevchenko Y.L., Shikhverdiev N.N. Sepse a imunitní systém // Immunodeficiency states. Petrohrad, 2000. - C. 393-446.
278. ZJ.Shreter G.K. Léčivé rostliny a rostlinné suroviny zařazené do domácího lékopisu. M., 1972. - 120 c.
279. ZP.Shtabsky B.M., Grzegocki M.R., Grzegocki M.I. a kol. K metodě stanovení průměrných dávek a koncentrací chemických látek // Hygiena a sanitace. -1980. -№ 10. C. 40-51.
280. Shugaev A.I., Andreev A.L., Paizov I.N. Maloinvazivní metody léčby echinokokózy // Problems of echinococcosis. Machačkala, 2000. - C. 144- 145.
281. Shukurov D. Léčivé rostliny Ázerbájdžánu používané při diabetes mellitus. Baku. 1981. - 124 c.
282. Schultz R.S., Ismagilova R.G. Scrolexoprecipitation reaction for diagnosis of echinococcosis // Med. parasitol. and parasitic diseases. 1963. - №6. -C. 678-682.
283. Shukhov V.C., Harper J. Metamizol a léčiva obsahující metamizol // Klinická farmakologie a terapie. 2000. - №1. - C. 92-96.
284. Shekochikhin S.A., Kodiakov A.V., Gavrilov E.N. et al. Zkušenosti s léčbou echinokokových lézí břišních orgánů // Problematika echinokokózy. Machačkala, 2000. - C. 142-143.
285. ZP.Eziekiu N.S. Endovideochirurgie u jaterní echinokokózy // Tamtéž. -C. 145-146.
286. Eristavi L.I. O rostlinách národního léčitelství Gruzie perspektiva pro studium // O rozšíření využití přírodních zdrojů léčivých rostlin s přihlédnutím ke studiu zkušeností národního léčitelství. Tbilisi, 1971. s. 56-60.
287. Yurkevich I.D. et al. Medicinal Plants and their Application // Minsk, 1976.-590 s.
288. Yaremenko K.V., Shmalko Y.P., Pridatko O.E. et al. Vliv extraktu z mandžuského ořechu na stresovou stimulaci metastazování maligních nádorů. Kyjev, 1984. - C. 145-146.
289. Aguilar X., Fornandez-Muixi J., Magarolas R., Sauri A., Vidal F., Richart C. // Eur.Respir. J. - 1998, 11 (1): 243-5 (Internet, 677. ze 705 zdrojů).
290. Ahmad M., Malik M.N. Chemické extrakty z kůry ořešáku (*Juglans regia*) a jejich účinky na čištění zubního kamene // Pakistan J.Forest., 1971. -Vol. 21. -N3. -P. 325-327.
291. Anadol D., Gocmen A., Kiper N., Ozcelik U. // Pediatr. Pulmonol. 1998, 26 (3): 190-6(Internet, 14. ze 705 zdrojů).
292. Athanassiadi K., Kalavrouziotis G., Loutsidis A., Bellenis I., Exarchos N. // Eur. J. Kardiorakální. Surg. - 1998, 14(2): 134-40 (Internet, 33. ze 705 zdrojů).
293. Bain K. Úmrtí v důsledku náhodné otravy u malých dětí // J.pediatr. -1954.-N44.-P. 616.
294. Baldachin B.J., Melmed R.N. Klinicko-terapeutické aspekty otravy petrolejem. S.series of 200 cases // Brit.Med.J. 1864. - P. 28 - 30.
295. Barbero-Delgado M.J., Cascon-Perez-Teijon E., Gordillo-Gutierrez I., La-fuente-Martinez J. // Rev-Clin-Esp. 1998, 198 (1): 43-4 (Internet, 678. ze 705 zdrojů).
296. Bate-Smith E.C. The phenolic constituents of plants and their taxonomic significance // J.Linn.Soc.Bot.-London, 1962. -Vol. 58. -№371. P. 95 - 173.

297. Bate-Smith E.C. Přehledový článek číslo 1. Stáří a distribuce esterů galloulu, iridoidů a některých dalších repelentů v rostlinách // *Phytochemistry* 1984. -V. 23.-N5.-P. 245 -250.
298. Ben-M'Rad S., Mathlouthi A., Merai S., Mestiri I., Ben-Miled-Mrad K., Djenayah F. // *Presse.Med.* 1998, 27 (5): 205-7 (Internet, 44. ze 705 zdrojů).
299. Bhandari K.S., Gupta I.N. Isolation and identification of the alkaloid from the stem bark of *Juglans regia* (Linn) // *Nat. Appl. Sci. Bull. (Indie)*, 1974. -Vol. 26.-N2.-P. 31-32.
300. Bhargava U.C., Westfall B.A. Antitumor activity of *Juglans nigra* (Black walnut) extractives // *J.Pharm.Sci.* -1968. -V. 57. -N10. -P. 1674 1677.
301. Bianchi Porro G et al. Endoskopické hodnocení účinků metamizolu ve srovnání s paracetamolem a placebem na žaludeční a duodenální sliznici zdravých dospělých dobrovolníků // *Digestion.* 1996. -V. 57 - №3. - P. 186 - 190.
302. Blanton R.E., Wachira T.M., Zeyhle E.E., Njoroge E.M., Magambo J.K. // *Antimicrob-Agents-Chemother.* 1998, 42 (3): 601-5 (Internet, 675. ze 705 zdrojů).
303. Recenze vody: Sborník z mezinárodního symposia o přírodních antioxidantech. *Molecular Mechanisms and Health Effects*, Peking, 20.-24. června 1995 // *Free Radic. Biol a Med.* -1997. -22, N4. -P. 744.
304. Bonifacino R., Dogliani E., Craig P.S. // *Int-Orthop.* 1997, 21 (2): 127-32 (Internet, 462. ze 705 zdrojů).
305. Boyum A. Šrafovaní mononukleárních buněk a granulocytů z humerální krve // *Scanel.J. Klinika. laboratoř. Investovat.* -1968. -Vol. 21. -Dodatek 97. -P. 71 81.
306. Brooks P.M. Léčba revmatoidní artritidy: od symptomatické úlevy k možnému vyléčení // *Br.J.Rheumatol.* -1998. -V. -37. P. 1265 - 1271.
307. Bulakbasi N., Tayfun C., Somuntu I. // *Eur-Radiol.* 1998, 8 (6): 933-5 (Internet, 609. místo ze 705 zdrojů).
308. Bussaca G., Puzzo A., Fiamma G. // *Minerva-Cardioangiol.* 1998, 46 (12): 35-8 (Internet, 48. místo ze 705 zdrojů).
309. BATTERY R.G., FLATH R.A., MON T.R., LING L.C. Identification of germacrene D in walnut and fig leaf volatiles // *J.Agr. and Food Chem.* -V. 34. -№5.-P. 820-822.
310. Carpintero P., Kindelan J., Montero R., Carpintero A. // *Clin-Infect-Dis.* -1997, 24 (1): 85-6 (Internet, 549. ze 705 zdrojů).
311. Charfi A., Skhiri I., Tliba C, Kaffel N, Sahtout S., El-Khedim A, Ha-chicha S. // *Med.-* 1998, 76(8-9): 239-43 (Internet, 6. ze 705 zdrojů).
312. Chenevard D., Frossard JS., Lacoïnte A. Lipid utilization and carbohydrate partitioning during English walnut (*Juglans regia*) // *Annales des sciences fores-tieres.* -1994. -№51. -P. 373-379.
313. Chopra R.N., Chopra I.C., Varma B.S. Supplement to glossary of Indian medicinal plants // New Delhi, 1969. 119 p.
314. Cobo F., Yarnos C., Sesma B., Fraile P., Trujillo R., Diaz-de-Liano-A., Ciga M.A. // *Trop-Med-Int-Health.* 1998, 3(6): 462-6 (Internet, 638. ze 705 zdrojů).
315. Costantini R., Napolitano L., Uccino S. // *G-Chir.* 1997, 18 (3): 143-9 (Internet, 480. ze 705 zdrojů).
316. Csedo C., Echim I., Fulop L., Nuszl L. Medicament de us dermatologic si procedeu de obtinere // *Institutul de Medicina si Farmacia, Tirgu-Mures.* -N 114075. Pat. 89936, CPP,A 61K 35/76. 30.08.86.
317. Ddvani S.A., Kuzin N.M., Musaev G.CH., Skrob O.S., Avakian V.N., Kulesneva J.V., Monir A. Minimálně invazivní chirurgická léčba neparazitárních onemocnění // *Kardiovaskulární a intervenční radiologie.* 1997. - Obj. 20, Suppl.I. - S. 82.
318. Daglish C. Izolace a identifikace hydrojuglonového glykosidu v ořechu vlašském // *Biochem. J.*, 1950. -Vol. 47. - P. - №4. -P. 452-457.

319. Daglish C. Stanovení a výskyt hydrojuglonového glukosidu v ořechu vlašském // *Biochem. J.*, 1950, roč. 47. -№4. -P. 458-462.
320. Deichman W.B., Kitzmiller K.V., Witherup S. a Johannsmann R. Kerosene intoxication // *Ann.int.med.* -1944. №21. P. 803-823.
321. Delaveau P., Vidal-Tessier A.M. Proprietes Biologigues et pharma-cologigues des guinones // In: *Journées int. etude Groupe Polyphenols et Assem. Gen:JIEP 86, Montpellier, 9.-11. června 1986. C.r.integr. -Montpellier, 1986.-P. 299-308.*
322. Deplazes P., Guscetti F., Sardinias J.C., Reichler I., Eckert J. // *J-Am-Anim-Hosp-Assoc.* -1998, 34 (4): 309-14 (Internet, 625. ze 705 zdrojů).
323. Diaz-Recasens J., Garcia-Enguidanos A., Munoz I., Sainz-de-la-Cuesta R. // *Obstet-Gynecol.* 1998, 91 (5, 2): 841-2 (Internet, 676. ze 705 zdrojů).
324. Dragendorf G. Die Heilpflanzen der verschiedenen Volker und Zeiten // Stuttgart, 1898. 884 S.
325. Eldar M., Gadzijev, Mimica Z. Radikální chirurgická léčba hydatidózy jater // *Problematika echinokokózy Machačkala*, 2000. C. 147-148.
326. Etegu I., Leclerc C., Sengphommachanh K., Vuitton D.A. // *Immunol.* -1998, 20 (2): 81-91 (Internet, 679. místo ze 705 zdrojů).
327. Erenturk S., Kocazeybek B., Oner A., Sonmez B. // *Acta-Chir-Belg.* -1998, 98 (4): 164-5 (Internet, 5. ze 705 zdrojů).
328. Ergun R., Okten A.I., Gul B., Evliyaoglu C., Ergungor F., Taskin Y. // *Neurosurg-Rev.* 1997, 20 (1): 33-7 (Internet, 479. místo ze 705 zdrojů).
329. Erzurumlu K., Selcuk M.V., Yildiz S. // *Eur-Surg-Res.* 1996, 28 (6): 46670 (Internet, 140. místo ze 705 zdrojů).
330. Foley J.C., Dreyer N.B., Soule A.W. Jr., Woll E. Otrava petrolejem u malých dětí // 1954. P. 817-829.
331. Franzke Cl., Kroll I., Gobel R. Studien zur Glycerid struktur von Fetten // *Nahrung*, 1978. -Jahrg. -22. -H. 3.-S. 351-354.
332. Garcia J.L., Alvarez-de-Felipe-A.I., Redondo-Gardena-P. // *Voces-Alonso-Res.* 1997, 83 (2): 105-8 (Internet, 528. ze 705 zdrojů).
333. Garcia J.L., Alvarez-de-Felipe-A.I., Redondo-Cardena-P.A., Prieto-Fernandez-J.G. // *Parasitol-Res.* 1998, 84(5): 417-20 (Internet, 636. ze 705 zdrojů).
334. Geissman T.A. The chemistry of flavonoid compounds // Oxford. -Londýn. New York. -Paříž, 1962. -P. 666.
335. Gomoglio A., Tomasi A., Malandrino S., Poli G., Albano E. Scavenging effects of silipectle, a new selybin-phospholipid complex on ethanol-derived free radicals//*Biochem. Pharmacol.* 1995. 50.-N8.-P. 1313-1316.
336. Gonlubol O., Musset D., Chahal B., Chafig A. // *J-Radiol.* -1998, 79 (8): 771-3 (internet, 53. ze 705 zdrojů).
337. Heacock S.N. Pneumona u dětí po požití ropných produktů // *Radiology.* 1949. - Des, 53. - P. 793-797.
338. Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen // Basel. Stuttgart, 1966. Bd 4. 551 S.
339. Hekimoglu B. // *AJR-Am-J-Roentgenol.* 1998, 171 (6): 1497-500 (Internet, 4. ze 705 zdrojů).
340. Hernandez-Hernandez-J.M. // *Gastroenterol.Hepatol.* 1997, 20 (1): 2730 (Internet, 553. místo ze 705 zdrojů).
341. Horton R.J. // *Acta.Trop.* 1997, 64 (1-2): 79-93 (Internet, 507. ze 705 zdrojů).376.1sbister C. Otravy v dětství se zvláštním zřetelem k otravám petrolejem // *Med. J.Austr.* 1963. - № 2. - P. 652-656.
342. Jondal G., Holm G. Surface marhors on human T and B lymphocytes // *J. exp. Med.* -1972. -Vol. -136. -№ 2. -P. 207-215.

343. Jurd L. The stenol and carbohydrate constituents of the walnut (*Juglans regia*) // *J.Org.Chem. Obj.* 21. -№ 7. -P. 759-760.
344. Jurd L. Rostlinné polyfenoly. The polyphenolic constituents of the pellicle of the walnut (*Juglans regia*) // *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956. *Obj.* 78. -N14. -P. 3445 3448.
345. Karimov Sh.I. Problematika echinokokózy v Uzbekistánu - úspěchy a perspektivy // *Mezinárodní sympozium. Chirurgická léčba echinokokózy.* - Chiva, 1994.-P. 1-3.
346. Karrer W. *Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe* Basel. Stuttgart, 1958. -1207 S.
347. Keller T.M., Schweitzer J.S., Helfend L.K., Chappel T. // 1997, 22 (8): 915-9 (Internet, 477. ze 705 zdrojů).
348. Klan Z. *Drogy všech lekopisů v prehledu.* // Praha, 1948. -78 S.
349. Korkmaz A., Besim H., Karayalcin K., Hamamci O. // *Br-J-Surg.* 1998 Sep, 85(9): 1277 (Internet, 595. ze 705 zdrojů).
350. Kratzer W., Kurz S., Wellinghausen N. // *Med.Klin.* 1998, 15- 93(8): 463-7 (Internet, 22. ze 705 zdrojů).
351. Kusin N.M., Dadvani S.A., Musaev G.Ch., Lotov A.N., Andrianov V.N., Avakian V.N. Perkutánní intervence pod ultrazvukovou a rentgenovou kontrolou při léčbě jaterních cyst. // *Chirurgie* 1996; 9 (2)-P. 97.
352. Kusin N.M., Lotov A.N., Musaev G.Ch., Dadvani S.A., Scrob O.S., Egorov A.V., Ju.V.Kulesneva, Bruslik S.V., Avakian V.N., Legonidov Ju.A.,
353. Broshtane A.M., Kondrashin S.A., Filimonov G.P. Komplexní léčba hydatického onemocnění jater // *Hepato-Gastroenterologie.* 1998. - *Obj.* 45, *Suppl.* 11.
354. Lenner V. // *Chirurg.* 1998, 69 (2): 208-11 (Internet, 647. ze 705 zdrojů).
355. Lesser Leonard I., Weens Stephen, McKey John D. Pulmonary manifestations following ingestion of kerosene// *Pediatrics.* 1943. - P. 352364.
356. Litchfield J.T., Wilcoxon F.J. *Pharm. exp. Ther.* -1949. -V. 96. -P. 99108.
357. Lotti G. Goloppini C. La natura dei lipidi presenti negli organi germinativi enei tessuti di riserva dei semi // *Riv. ital. Grasse*, 1965. -Vol. 42 N6. -P. 289-297.
358. Lotov A.N., Dadvani S.A., Kusin N.M., Musaev G.Ch., Skrob O.S., Monir A. Transcutaneous drainage of liver hydatide cysts // *Cardiovascular and Interventional Radiology.* 1997. - *Obj.* 20, *Suppl.* 1. - S. 83.
359. Lotov A.N., Kusin N.M., Dadvani S.A., Musaev G.Ch., Skrob O.S., Egorov F.V., Kuleshneva Ju.V., Bruslik S.V., Avakian V.N. Operační ultrazvuk v chirurgii hydatidózy jater // *Hepato-Gastroenterologie.* 1998. - *Obj.* 45, *Suppl.* 11.- CDLXXXV.
360. Luchi S., Vincenti A., Messina F., Scasso A., Campatelli A. // *Scand-J-Infect-Dis.* 1997, 29 (2): 165-7 (Internet, 466. ze 705 zdrojů).
361. Mancini V., Carbonera A.O., Haremand T.F. Imunochemická kvantifikace antigenů pomocí jednoduché radiální imunodifuze // *Imunochemie.* -1965. *Svazek* 2. - P. 235-254.
362. Mayock R.L., Bozorgnia N. a Linsser H.F. Kerosenová pneumonitida léčená adrenálními steroidy // *Ann. Internal Med.* -1961. -P. 559-566.
363. McCarthy D.M. Nesteroidní protizánětlivé léky: snížení nárůstu do gastrointestinálního traktu // *Clin. Persp. Gastroenterol.* -1999. -V. 2. -№ 4. -P. 219-226.
364. McDonald. Náhodné otravy u dětí v Kapském Městě. Special reference to kerosene and salicylates // *South African Medical Journal.* 1961. № 2.-P. 21-15.
365. Mihele D., Cristea E., Tamosdan S., Repta M. Preparat farmaceutic pentru tratarea dermatozelor // *Centrala Ind. de medicamente, Cosmetice, Col. Laeuri. Pat.* 86650, CPP, A 61K 35/78, A 61K 9/06. 28.02.85.

366. Miric M.O., Damanski A.F. Složení lipidů vlašského ořechu během vývoje a zrání plodů stromu (*Juglans regia*) // Ovoce, 1965. Obj. 20. № 1. -P.3- 8.
367. Mozziconacci P.et Attal Cl. Intoxikace petrolejem a neurologická symptomatologie // Arch.Frans.ped. 1955. - P. 197-201.
368. Nassau E. Uber die Behandlung der Aspiration von Petroleum mit Kortison // annales paediatrici. 1952. - P. 181-184.
369. Nicolini A.,Vassena E. Gliavvelenamenti accidentali acuti nell'infanzia // Aggiorn.pediatr. 1960. - P. 417-422.
370. Nunn I.A. and Martin F.M. Gasoline and kerosene poisoning in children // JAMA. 1934. - P. 472-474.407.01stad R.B., Lord R.M. Kerosene intoxication // American Medical Association. American Journal of Diseases of Children. 1952. - P. 446 -453.
371. Pardhasaradhi M., Hari Babu M. A new bisjuglone from *Juglans regia* root bark // Phytochemistry, 1978. -Vol. 17. -№ 11. -P. 2042-2043.
372. Parija S.C., Rao K.S. // J.Clin.Microbiol. 1997, 35 (6): 1571-4 (Internet, 475. ze 705 zdrojů).
373. Prasad R., Kant S., Ojha V.K., Kohli N., Tandon V.K., Jamal N, Wakhlu A. // Indian.J.Chest.Dis.Allied.Sci. 1998, 40 (2): 141-5 (Internet, 584. ze 705 zdrojů).
374. Price J.P. Kerosene poisoning in children // JAMA. 1932. - № 99. - P. 214-215.
375. Prasadov G., Murdzev K., Utchikov A., Tchepileva K. Videoasistovaná hrudní chirurgie hydatidových cyst plic // Problematika echinokokózy. -Machačkala, 2000. 146-147.
376. Rannee Pascalová. Composition capillaire utilisee dans le traitement des matieres Keratinigues en particulier pour la repouse des cheveux // Pat. 8607456. 27.11.87.
377. Přečtěte si B.E. Čínské léčivé rostliny z Pen Ts ao Kang Mu A.D. Ed. 3//Peking, 1936.390 S.
378. Reed E.S., Leikin S. and Kerman H.D. Kerosene intoxication // Am.J.Dis.Child. -1950.-P. 623.
379. Rodak Jadwiga, Marcinkiewez Ewa. Plavba reaktivních forem kyslíku jako mechanismus účinku léků // Pol. J. Pharmacol. -1995. -47. -N2. -P. 89-98.
380. Rovira E., Castera E. // Med.Clin.Barcelona. 1998, 110 (12): 477 (Internet, 651. ze 705 zdrojů).421 .Rozeau G. // Presse.Med. 1998, 31-27 (33): 1707 (Internet, 296. ze 705 zdrojů).
381. Scarbek A. Pulmonari cysts, following ingestion on household paraffin // Arch.dis.child. 1955. - P. 30, 155, 457-459.
382. Seitz I.M., Kruis T. // Endoskopie. 1998, 30 (5): 504-5 (Internet, 585. ze 705 zdrojů).
383. Senturk H., Mert A., Ersavasti G., Tabak F., Ulualp K. // Am.J.Gastroenterol. 1998, 93 (11): 2248-53 (Internet, 3. ze 705 zdrojů).
384. Sidhu G.S., Pardhasaradhi M., Babu M.H. Isolation of tris-juglone from *Juglans regia* root bark // Indian J. Chem, 1975. -Vol. 13. -№ 7. -P. 749.
385. Singh G. Gastrointestinální komplikace nesteroidních protizánětlivých léků na předpis a volně prodejných léků: pohled z databáze ARAMIS // Am. J. Ther. 2000. -V. 7. -P. 115-121.
386. Singh Y., Winick A.B. // Radiografie. 1997, 17 (1): 219-24 (Internet, 541. ze 705 zdrojů).
387. Smith A.E., Secoy D.M. Plants used for agricultural pest control in western Europe before 1850 // Chem. and Ind. -1981. -№ 1. P. 12-17.
388. Steiner M.Syndrom otravy petrolejem u dětí // Am.J.Dis.child. -1947.-№74.-P. 32-44.

389. Stiel D. Zkoumání souvislosti mezi gastrointestinálními komplikacemi a volně prodejnými analgetiky: současné problémy a úvahy // Am.J.Ther.-2000. -V. 7.-P. 91-98.
390. Stránský K., Streibl M., Kubelka V. On natural waxes; Hydrocarbon constituents of the leaf wax from the walnut tree (*Juglans regia* L.) // Collect. Crech. Chem. Communs, 1970. -Vol. 35. -N3. -P. 882-891.
391. Strzelecka H., Kaminska J., Lenk K., Sadowska U. Badanie lisci orzecha wtoskiego // Folium Juglandis. Farm, pol., 1979. -V.35. -№ 1. -P. 23-25.
392. Thibaudeau. Intoxication algues accidentelles chez 1' ehfant // Laval med. -1956.-P. 316-323.
393. Turvil J.L., Burroughs A.K., Moore K.P. Change in occurrence of paracetamol overdose in UK after introduction of blister packs // Lancet. -2000. -V. 355.-P. 2048-2049.
394. Uysalel A., Yazicioglu L., Aral A., Akalin H. // Eur.J.Cardiothorac.Surg. -1998, 14 (3): 335-7 (Internet, 32. místo ze 705 zdrojů).
395. Veraalvarez J. et al. Echinococcus hookjets in sputum sinus trast extension of a lider hydatid cyst to lung // Acta Cytalogica. 1995. - № 6. - P. 39.
396. Waring J.I. Pneumonia in kerosene poisoning // Amer.J.Med.Sci. 1933. -P. 185,325-330.
397. Wehmer C. Die Pflanzenstoffe // Jena, 1929. -Bd 1. -640 S.
398. Weil J. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // BMJ. -1995. -V. 310. -№ 1. -p. 827-830.
399. Wojcik E. Folium Juglandis. Spektrofotometryczne oznaczanie zawartosci juglonu w Folium Juglandis // Farm, pol., 1984. -V. -40. -№ 9. -P. 523-525.
400. Yildiz B.O., Coplu L. // Pharmacother. -1998, 32 (7-8): 842 (Internet, 601. ze 705 zdrojů).
401. Zaiman H. // Trop-Doct. 1997. 27(1): 56, 63 (Internet, 539. ze 705 zdrojů).