Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЦЕНТРАЛЬНА НАУКОВО-ДОСЛІДНА ЛАБОРАТОРІЯ

На правах рукопису

УДК: 549.67: 612.014.462.9: 616.33: 616.345: 616.37-002: 616.36-002

Бондарєв Євген Вікторович

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НОВОГО ПРЕПАРАТУ - ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ ЯК ЕНТЕРОСОРБЕНТУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Спеціальність 14.03.05 – фармакологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник – Яковлєва Лариса Василівна,

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2005 р.

ЗМІСТ

ВСТУП..................................................................................................................5

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ

(Огляд літератури)

1.1 Сучасні методи сорбції та їх характеристика ...........................9

1.2 Ентеросорбенти на фармацевтичному ринку України............20

1.3 Природні цеоліти: класифікація, номенклатура, загальні властивості та шляхи застосування...................................25

# РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ...............................36

РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОДИНАМІКИ ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ

НА МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.............................................................................................57

* 1. Скринінгове вивчення противиразкової дії гранул цеоліту

на моделі оцтово-кислої виразки шлунка у щурів................57

3.2 Вивчення противиразкової дії гранул цеоліту на моделі

гострого етанол-преднізолонового ураження слизової

оболонки шлунка щурів………………………………………59

3.3 Вивчення противиразкової активності гранул цеоліту на

моделі субхронічного ураження слизової оболонки

шлунка щурів лікарським препаратом - ацетилсаліциловою кислотою....................................................................................61

* 1. Дослідження протизапальної активності гранул цеоліту на

моделі експериментального проктиту....................................63

3.4.1 Ультраструктурні зміни клітин прямої кишки щурів

при моделюванні фенолового проктиту………………68

3.5 Дослідження лікувальної дії гранул цеоліту на експери-ментальній моделі гострого панкреатиту у щурів................. 81

РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ

ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ....................................................................... 85

4.1 Гепатопротекторна активність гранул цеоліту в умовах

гострого гепатиту у щурів, викликаного тетрахлорметаном.85

4.1.1 Результати біохімічних досліджень................................86

4.1.2 Патоморфологічне дослідження структури печінки

у щурів при гострому токсичному гепатиті..................90

4.2 Дослідження лікувальної дії гранул цеоліту в умовах експериментальної моделі печінкового холестазу.................96

РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ......................101

5.1 Гостра токсичність гранул цеоліту............................................101

5.2 Вплив гранул цеоліту на шлунково-кишковий тракт у здорових щурів..............................................................................................105

# 5.2.1 Вивчення впливу гранул цеоліту на перистальтику

# шлунково-кишкового тракту..................................................105

5.2.2 Вивчення впливу гранул цеоліту на секреторну функцію шлункових залоз у щурів .......................................................106

5.3 Вивчення впливу гранул цеоліту на активність панкреатичних ферментів ШКТ у здорових щурів..............................................107

5.4 Дослідження адсорбційної активності гранул цеоліту............111

5.5 Дослідження ембріотоксичної дії гранул цеоліту…………….111

5.6 Вивчення мутагенних властивостей гранул цеоліту………….113

5.7 Дослідження імунотропних властивостей гранул цеоліту……114

5.8 Вивчення кумулятивної здатності гранул цеоліту…………….115

5.9 Вивчення хронічної токсичності субстанції цеоліт на щурах.118

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.................136

ВИСНОВКИ…………………………………………………………..................158

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.............................................................159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АКА – активна шкірна анафілаксія;

АКТГ – адренокортикотропний гормон;

АлАТ- аланінамінотрансфераза;

АОС – антиоксидантна система;

АсАТ– аспартатамінотрансфераза;

БАР – біоактивні речовини;

ВІ – виразковий індекс;

ВХШ – виразкова хвороба шлунка;

ДВ – дуоденальний вміст;

ДК – дієнові кон′югати;

ЕГП – експериментальний гострий панкреатит;

ЕПР – ендоплазматичний ретикулум;

ЕС – ентеросорбція;

ЕТ – ендотоксикоз;

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації;

ЛФ – лужна фосфатаза;

МДА – малоновий діальдегід;

МКП – масовий коефіцієнт печінки;

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб;

ПВА – противиразкова активність;

ПДГК – показник дегрануляції гладких клітин;

ПЗ – підшлункова залоза;

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;

РСЗ – робочий стандартний зразок;

СМ – компоненти середньої молекулярної маси;

СОШ – слизова оболонка шлунка;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

GSH – відновлена форма глутатіону;

ВСТУП

**Актуальність теми.** Частота захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в загальній структурі хвороб людини неухильно зростає навіть в економічно розвинутих країнах. Це відбувається внаслідок забруднення середовища різними техногенними відходами, стрімкої адаптації патогенних мікроорганізмів, підвищення інтенсивності життя: підвищення темпу діяльності, порушення ритму вживання їжі та відпочинку та ін. Вказані шкідливі впливи призводять до виснаження адаптаційних можливостей організму людини і збільшення числа осіб, що страждають на хронічні захворювання ШКТ [7, 17, 24, 25, 26, 49, 51, 96, 132, 207].

За даними медичної статистики України за 2003 рік лікувально-профілактичними закладами зареєстровано зростання хвороб органів травлення на 46 %, що складає 5.948.531 захворювань дорослого населення. В структурі поширеності захворювань в Україні хвороби ШКТ займають третє місце.

Провідним синдромом при хронічних захворюваннях ШКТ є ендогенна інтоксикація організму [137], тому сучасна комплексна терапія цієї групи захворювань широко використовує метод ентеросорбції [ 4, 16, 19, 30, 34, 40, 42, 54, 64, 108, 110, 123, 128].

Відзначено позитивний вплив ентеросорбції на відновлення функціональної активності печінки при гепатитах різної етиології, цирозі печінки, патологіях жовчовивідних шляхів, перитонітах [5, 51, 53, 60, 62, 73, 82, 103].

У клінічній практиці знайшли своє місце ентеросорбенти різної хімічної структури – вуглецеві, вуглецевомінеральні, іонообмінні, мінеральні та полімерні [78, 87, 86, 98, 140, 142]. Вони значно відрізняються один від одного по текстурі та хімічній природі поверхні. Арсенал існуючих ентеросорбентів складається головним чином з імпортних препаратів. Перелік вітчизняних ентеросорбентів досить обмежений і представлений препаратами синтетичного походження (ентеросгель, сорбогель) та препаратами активованого вугілля

[167, 200].

Враховуючи вищезазначене: збільшення захворювань ШКТ [182, 206], тенденції до їх хронізації та особливості патогенезу, - актуальним науковим напрямком є розширення асортименту сучасних ентеросорбентів в Україні, які б були ефективними та водночас не виявляли негативного впливу на функції життєво важливих органів та систем при тривалому вживанні.

У зв'язку з цим актуальним представляється вивчення в експерименті реакцію організму на введення нового ентеросорбенту - гранул цеоліту - у порівнянні з відомим на українському фармацевтичному ринку препаратом ентеросгелем.

Дисертаційна робота присвячена фармакологічному вивченню ентеросорбенту гранул цеоліту, розробленому на основі природнього глинистого мінералу, та робить внесок у проблему розширення асортименту ентеросорбентів, ефективних при лікуванні захворювань ШКТ.

**Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету: “Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природнього походження, їх застосування у медичній практиці” (№ Державної реєстрації 0103U000078).

**Мета і завдання дослідження**. Метою роботи було експериментальне обґрунтування використання в медичній практиці нового сорбційного препарату - гранул цеоліту для патогенетичного лікування захворювань ШКТ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Виявити інтервал ефективних доз гранул цеоліту за сорбційною та протизапальною активностями в умовах фармакологічного скринінгу.
2. Дослідити фармакологічні властивості гранул цеоліту: сорбційні, протизапальні та антиоксидантні.
3. Вивчити ефективність ентеросорбенту гранул цеоліту у порівнянні з ентеросгелем на експериментальних патологіях ШКТ: виразки шлунку, проктиту, панкреатиту та патологіях печінки.
4. Вивчити вплив гранул цеоліту на функціональну активність ШКТ у здорових тварин.
5. Вивчити можливі токсичні властивості гранул цеоліту.

*Об′єкт дослідження* - гранули цеоліту, розроблені на основі природнього глинистого мінералу цеоліту на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету доцентом Рибачуком Д.В.

*Предмет дослідження* - фармакологічна ефективність гранул цеоліту при експериментальних патологіях ШКТ.

*Методи дослідження.* При виконанні дисертаційної роботи були використані фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гематологічні, гістологічні методи дослідження та методи математичної статистики.

*Наукова новизна одержаних результатів*. Вперше встановлено, що новий ентеросорбент гранули цеоліту при лікуванні різних експериментальних патологій ШКТ виявляє виражені сорбційні, детоксикаційні, протизапальні й антиоксидантні властивості та за рівнем виразності фармакологічної дії перевищує відомий ентеросорбент - ентеросгель. Встановлено, що гранули цеоліту не токсичні, не мають ульцерогенних властивостей, не впливають на секрецію і кислотність шлункового соку та перистальтику кишечнику.

Новизна роботи підтверджена деклараційним патентом № 54205А від 17.02.2003 р. на ентеросорбент “Грацеол”, рекомендований для комплесної терапії хвороб ШКТ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення нового ентеросорбенту гранул цеоліту, який буде впроваджено у фармацевтичну практику та промислове виробництво на ООО „Червона зірка”.

**Особистий внесок здобувача**. Разом з науковим керівником визначені мета, завдання, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертаційної роботи. Особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. У статтях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень. Також дисертант приймав участь в узагальненні отриманих даних.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені і обговорені на різних наукових конференціях і симпозіумах: на Міжнародному медичному конгресі “Медицина на межі століть: Відкриття та перспективи” (м.Харків, 1999); на III Республіканській науково-практичній конференції “Нове у клінічній фармакології та фармакотерапії хвороб внутрішніх органів” (м. Харків, 2000); на науковій конференції молодих вчених та студентів (м.Харків, 2001); на VIII Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (г. Москва, 2001); на II Національному з´їзді фармакологів України “Фармакологія 2001 – крок у майбутнє” (м. Дніпропетровськ, 2001); на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції “Нове у клінічній фармакології та фармакотерапії хвороб внутрішніх органів” ( м. Харків, 2002); на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Фармація XXI століття”, (м. Харків, 2002); на III Міжнародній науково-практичній конференції „ Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”, (м. Харків, 21-23 травня 2003); на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої”, (м. Харків, 20-21 травня 2004); на наукових семінарах ЦНДЛ НФаУ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт. З них – 9 статей у наукових фахових виданнях, 10 тез доповідей та 1 патент. Робота викладена на 179 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 51 таблицями, 19 рисунками, 4 формулами. Перелік використанних джерел містить 279 найменувань з яких 68 іноземних авторів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що за останнє сторіччя людина опинилась у вкрай агресивному зовнішньому середовищі. Це відбулося настільки стрімко, що організм людини виявився нездатним остаточно адаптуватися до цих змін, що призвело до напруги його адаптаційних і біохімічних механізмів. Особливе значення при цьому має несприятлива зміна стану внутрішнього середовища організму, що характеризується накопиченням шкідливих для здоров'я речовин при одночасному дефіциті необхідних компонентів.

Найбільш небезпечними забруднюючими факторами є хімічні речовини - продукти хімічної, нафтохімічної й ін. галузей промисловості, важкі метали (ртуть, свинець, кадмій і ін.), радіоактивні сполуки, вихлопні гази автомобілів і т.ін. Причому, переважна більшість вказаних речовин мають гідрофобні властивості, важко виводяться із організму та легко вбудовуються в біомембранні ліпідні структури клітин, що порушує їх функцію. Ще одне зовнішнє джерело забруднення внутрішнього середовища організму - це стрімко збільшене споживання лікарських препаратів. Але є і внутрішні джерела забруднення: це має місце в умовах порушення функцій ШКТ (запори; дисбактеріози, якими страждає 90% населення ; неправильне харчування, шкідливі звички). За цих умов у товстому кишечнику накопичуються залишки неперетравленої їжі, фекалії, слиз, які обволікають стінки кишечника, перешкоджаючи його нормальному функціонуванню, що сприяє поступовому накопиченню ендогенних токсинів. У кров надходять високотоксичні речовини: феноли, індоли, аміак, меркаптани, детоксикація яких здійснюється ферментами печінки. Описаний механізм сприяє розвитку запальних процесів різної локалізації ШКТ, які можуть бути визначені за низкою показників, серед яких чільне місце займають молекули середньої маси у крові.

Практично у патогенезі усіх захворювань ШКТ має місце активація вільнорадикального і перекисного окиснення ліпідів, в результаті яких утворюються велика кількість токсичних для організму продуктів ПОЛ а саме: ДК, ГП, та альдегідів. Поряд з цим як наслідок ПОЛ відбувається ушкодження структури клітинних та субклітинних мембран, порушення процесів клітинного обміну та накопичення токсичних продуктів.

Оскільки клітина, тканина, орган нормально існують і функціонують тільки в біологічно чистому середовищі, ендоекологічна реабілітація є обов'язковою умовою здоров'я. Зважаючи на те, що кишечник є найбільш серйозним резервуаром і джерелом токсичних речовин, очищення кишечника у всіх системах оздоровлення є одним з найважливіших факторів підтримки і збереження здоров'я. Однією з ефективних і безпечних систем очищення кишечника є використання еферентних методів.

За останні десятиліття еферентні методи все частіше використовують для детоксикації організму. Гемо-, ентеро-, аплікаційна сорбція — набули широкого поширення в багатьох областях медицини. Адсорбція речовин з біологічних рідин є складним процесом, що протікає в багатокомпонентній системі з постійно мінливим складом в умовах конкурентної сорбції. Сорбційні матеріали через свої текстурні особливості (пориста структура, велика питома поверхня) і хімічну природу поверхні при контакті з біологічною рідиною поряд з адсорбцією здійснюють запуск каскаду реакцій, підсилюють іонообмінні процеси, донорно-акцепторні взаємодії, каталітичні і біоспецифічні перетворення.

Ентеросорбція як відносно простий та ефективний спосіб детоксикації останнім часом набула широкого застосування в клінічній практиці при лікуванні отруєнь та багатьох захворювань (у пульмонології, у терапії ниркової недостатності, при інфекційних захворюваннях, при захворюваннях органів травлення, при променевих поразках, при лікуванні атеросклерозу, у хірургії й ін.). Як метод детоксикації ЕС займає все значніше місце в корекції багатьох патологічних станів, що супроводжуються як ендо-, так і екзотоксикозами, а також використовується як компонент комплексного впливу при профілактиці, оздоровленні населення, у тому числі й в умовах санаторно-курортного лікування. Потреба в сорбентах різного типу для СРСР оцінювалася в 9000 тон на рік, але випускалося не більш 10% від необхідної кількості.

Механізм лікувальної дії ентеросорбції зв'язаний з прямим і опосередкованим ефектом. Теоретичні основи механізму дії ентеросорбції містять:

- зворотний пасаж токсичних речовин із крові до кишечника з подальшим їх зв'язуванням на сорбенті;

* очищення травного хімусу соків шлунково-кишкового тракту, що несе в собі велику кількість токсичних речовин при різних патологічних станах;
* модифікацію ліпідного й амінокислотного складу хімусу;
* видалення токсичних речовин, що утворюються в самому кишечнику.

Відомо, що токсичні продукти перш ніж вийти з організму з калом багаторазово всмоктуються і знову екскретуються кишковою стінкою. Безсумнівно, що ця багаторазова дія токсинів сприяє більш інтенсивному завантаженню шлаками внутрішнього середовища організму. Ідея використання ентеросорбентів полягає в перериванні цього “порочного кола” і фіксуванні ауто- і екзотоксинів на поверхні сорбенту з наступним видаленням їх природним шляхом. Опосередкована дія — запобігання або ослаблення токсично-алергійних реакцій, профілактика екзотоксикозу, зниження метаболічного навантаження на органи екскреції і детоксикації, корекція обмінних процесів, відновлення цілісності і проникності слизуватих оболонок, поліпшення кровопостачання, стимуляція моторики кишечника.

У сучасній медичній практиці вугільні адсорбенти складають основу еферентних методів у комплексному лікуванні різних захворювань. На цей час існує широкий набір дозволених до застосування вугільних сорбентів гранульованої і волокнистої структури, що були одержані з різної сировини.

Полімерні синтетичні адсорбенти представлені високомолекулярними сполуками. Багато природних полімерних матеріалів також мають сорбційні властивості і використовуються для виробництва медичних адсорбентів. До їх числа відносяться поліфепан, хітозан, пектини і харчові волокна. З кремнієвих сполук у медицині як сорбенти застосовують алюмокремнезем, силікагель і поліметилдисилоксан.

Таким чином, медицина має у своєму розпорядженні вагомий експериментальний і теоретичний базис для широкого використання еферентних методів. Зберігається необхідність одержання нових сорбентів високої чистоти. Технологічні схеми одержання синтетичних сорбентів відрізняються високою вартістю. Тому подальший пошук ефективних медичних сорбентів повинен враховувати проблему їх здешевлення.

У народній медицині здавна відомі ранозагоювальні, протизапальні, антимікробні властивості природних цеолітів, які обумовлені широким спектром сорбційної дії. У даний час цеоліти знайшли практичне впровадження в медичній практиці у якості БАД. На основі природних цеолітів поки що немає медичних препаратів, тому доцільним було розробити новий вітчизняний препарат сорбційно-детоксикаційної дії.

Перелічені фактори стали передумовою для розробки фармакологічної субстанції цеоліту із природнього глинистого мінералу цеоліту і проведення представлених у даній роботі фармакологічних досліджень з метою створення нового сорбційно-детоксикаційного засобу – гранул цеоліту „Грацеолу”.

Завданням даної роботи було виявлення фармакологічної активності субстанції цеоліту, визначення доцільності розробки препарату з сорбційно-детоксикаційними властивостями на її основі, встановлення його ефективності і переваги перед існуючим вітчизняним сорбційно-детоксикаційним засобом - ентеросгелем.

Було проведено вивчення сорбційної активності і спектру фармакологічної дії субстанції і гранул цеоліту „Грацеол” на експериментальних моделях патологій ШКТ, адекватних комплексу реакцій, які виникають у людини при захворюваннях різного ступеня тяжкості, що супроводжуються інтоксикацією, а також вивчення токсичних властивостей нового препарату.

Дані літератури про лікувальні властивості цеолітів дозволили передбачити полівалентність фармакологічної дії гранул цеоліту при пероральному застосуванні і, в першу чергу, їх сорбційну активність, що вимагало експериментального підтвердження при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Це і стало одним з перших завдань даної роботи. Для його вирішення спочатку був проведений фармакологічний скринінг гранул цеоліту на моделі хронічного ураження шлунка, викликаного оцтовою кислотою, який дозволив визначити умовнотерапевтичну дозу.

Дана модель обрана з урахуванням її високої відтворюваності і відповідності за гістоморфологічними характеристиками виразці шлунка у людини. У попередніх експериментах нами було встановлено, що виразковий дефект слизової шлунка при ураженні оцтовою кислотою розвивається вже через 48 годин і являє собою велике кратероподібне ураження з грануляційним валом по периметру. Діаметр виразок досягав 8,0 - 9,0 мм. Спонтанне рубцювання відбувалося на 10-11 день досліду.

Серед вивчених доз природного глинистого мінералу гранул цеоліту (50-500 мг/кг) найбільш ефективною виявилася доза 500 мг/кг, яка викликала зниження кількості виразок більш ніж у 6,3 рази, а також сприяла максимальному зниженню кількості тварин, що мають ушкодження слизової оболонки шлунка в порівнянні з контрольною групою. Доза 500 мг/кг була обрана для подальших досліджень як умовнотерапевтична. Активність гранул цеоліту в обраній дозі за максимально короткий термін експерименту (10 діб) перевищує дію препарату порівняння ентеросгелю за проти-виразковою активністю в 2,4 рази. Противиразкова дія гранул цеоліту проявляється перш за все за рахунок його сорбційно-детоксикаційної дії та мікроелементів у його складі, які здатні підсилювати відновні процеси у слизовій шлунка. Крім того у своєму складі гранули цеоліту містять крохмаль, який має обволікаючу дію та захищає слизову оболонку.

На другому етапі дослідження використовували модель етанол-преднізолонового ушкодження слизової оболонки шлунка, що є однією із швидко відтворюваних експериментальних моделей "гострої" виразки. Провідну роль у формуванні пошкоджень шлунка в даному випадку має інгібування біосинтезу простагландинів - ульцеропротекторів СОШ. Внаслідок цього порушується трофіка слизової шлунка, знижується енергетичне і пластичне забезпечення тканин і підсилюється вплив агресивних факторів шлункового соку. Введення кортикостероїдів супроводжується порушенням їхнього співвідношення в організмі з адренокортикотропним гормоном (АКТГ), підсиленням шлункової секреції, циркуляторної ішемії ворсин СОШ, порушенням процесів ПОЛ і слизоутворення. На тлі розвинених порушень, викликаних преднізолоном, збільшуються гастродеструктивні ефекти 80 % етанолу, що викликає дегідратацію і коагуляційний некроз СОШ.

Оскільки протікання зазначеної моделі виразки шлунка є коротким, констатували профілактичну противиразкову дію гранул цеоліту.

Найбільш ефективним виявились гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг, які викликали зниження площі та кількості виразок більш ніж у 2,7 рази, а також сприяли максимальному зниженню кількості тварин, що мали ушкодження слизової оболонки шлунка в порівнянні з контрольною групою. Гранули цеоліту в обраній дозі не поступаються за противиразковою дією препарату порівняння ентеросгелю, що підтверджується вірогідним зниженням площі та кількості виразок більш ніж у 1,4 рази.

За даними світової статистики, виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки страждає близько 10% дорослого населення, приблизно в половини з них протягом 5ти років виникають загострення. Відсутність істотної тенденції до зниження захворюваності, часто рецидивуючий плин, ускладнення, а також високий відсоток непрацездатності хворих змушують дослідників розробляти нові препарати та удосконалювати відомі методи лікування хворих. Запропоновано багато теорій патогенезу виразкової хвороби, однак механізм розвитку цього захворювання досить складний, що і пояснює складність його лікування.

Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та методи лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки відбивають не тільки соціальну значущість захворювання, але і актуальність створення ефективних сучасних противиразкових засобів. Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення сорбційних властивостей гранул цеоліту при субхронічній виразці шлунка.

Субхронічну модель виразкового ураження викликали відомим препаратом із групи НПЗЗ ацетилсаліциловою кислотою. Обгрунтуванням такої моделі стали дані літератури про те, що гастропротекторні засоби мають здатність не тільки прискорювати рубцювання виразок і запобігати рецидивам виразкової хвороби, а також можуть ефективно застосовуватися для профілактики пошкоджень слизової оболонки шлунка при лікуванні препаратами з групи НПЗЗ. Ключову роль у зазначеній патології відіграє інгібування синтезу простагландинів. Виражені противиразкові властивості гранул цеоліту, установлені в попередніх експериментах, дозволили припустити лікувальну дію гранул цеоліту при ураженні СОШ НПЗЗ.

Лікування гранулами цеоліту субхронічного ураження СОШ, викликаного ацетилсаліциловою кислотою, проведено в найбільш ефективній дозі 500 мг/кг у порівнянні з синтетичним фармакологічним аналогом ентеросгелем.

Результати дослідження виявили, що гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг викликали зниження площі та кількості виразок у 4,2 рази, а також сприяли в порівнянні з контрольною групою зниженню кількості тварин, що мають ушкодження слизової оболонки шлунка. Ентеросгель виявив у 1,4 рази менш виразне зниження площі та кількості виразок.

Вивчені препарати значно знижували виразність запально-некротичних уражень СОШ, що свідчить про їх виражені гастрозахисні властивості.

Таким чином, гранули цеоліту мають виразну сорбційно-детоксикаційну дію, що дозволяє обгрунтовувати можливість профілактичного застосування препарату для перешкоджання розвитку гастротоксичного ефекту НПЗЗ.

За даними медичної статистики в Західній Європі і США щорічно виявляється до 60 хворих на 100.000 населення з захворюваннями товстої кишки: коліти, ентероколіти та проктити. Більше 50% з них мають вік від 20 до 40 років. Середній вік у момент виникнення хвороби складає 29 років. Початок захворювань товстої кишки у віці до 15 років відзначено тільки у 15% хворих, виникнення неспецифічного коліту після 40 років не характерно. На виникнення коліту впливають інфекційні, імунологічні, генетичні фактори, а також зовнішнє середовище. Продовжуються дослідницькі роботи по вивченню ролі мікрофлори, вірусів та ендогенної інтоксикації в патогенезі цього захворювання. Протягом останнього десятиріччя моделювання запалення кишечника на тваринах в експерименті сприяло більш глибокому розумінню патогенезу неспецифічного виразкового коліту, особливо ролі медіаторів запалення, цитокинів та дії кишкової флори.

Наступним етапом роботи стало вивчення сорбційно-детоксикаційної активності гранул цеоліту на моделі фенолового проктиту, викликаного ректальним введенням формаліну. Показано, що в розвитку експериментального ураження прямої кишки у щурів одним з механізмів є активація процесів ПОЛ. У нашому досліді це підтвердилося достовірним підвищенням рівня ТБК-реагентів у сироватці крові у тварин з патологією, поряд з виснаженням пула G-SH у сироватці в порівнянні з інтактним контролем. Гіперферментемія АсАТ підтверджує вираженість цитолітичних процесів, що можна вважати порушенням цілісності клітинних мембран внаслідок активації перекисного окислення мембранних фосфоліпідів.

Формалін, зв'язуючись з аміногрупами білків клітинної оболонки, викликає їхню денатурацію, що призводить до порушення структурної цілісності клітини, виходу в міжклітинний простір лізосомальних ферментів і медіаторів запалення. Вираженість запального процесу в нашому досліді характеризувалася лейкоцитозом. Анемія, що викликана синдромом порушеного всмоктування в кишечнику і ректальними кровотечами, які спостерігалися в групі контрольної патології, супроводжувалася достовірним зменшенням рівня гемоглобіну у периферичній крові в порівнянні з інтактним контролем. Останнє підтверджувалося також зниженням загальнотрофічних процесів, що характеризувалося падінням маси тіла щурів протягом усього періоду експерименту.

На клітинному рівні експериментальний проктит у тварин контрольної патології супроводжувався дистрофічними змінами органел стовпчастих епітеліоцитів, бокаловидних екзокриноцитів і ендотеліоцитів мікроциркуляторного русла слизової оболонки прямої кишки.

Провідним фактором цих порушень стало зниження рівня окиснювально-відновних реакцій, пов'язаних зі зміною структури мітохондрій. Внаслідок порушення біоенергетичних процесів знижувалася активність внутрішньоклітинного синтезу білків і мукоїдного секрету, що підтверджувалося вакуолізацією цистерн гранулярної ендоплазматичної мережі стовпчастих епітеліоцитів і бокаловидних екзокриноцитів.

Виявлені ультраструктурні порушення органел цих клітин знаходилися на межі зриву компенсаторних резервів. Часто дистрофічні зміни переходили до розряду деструктивних, що структурно виражалося в частковому лізисі мембран мітохондрій і ендоплазматичного ретикулуму.

Дослідження протекторних властивостей гранул цеоліту в дозі 500 мг/кг на моделі проктиту показало, що препарат перешкоджав ульцерогенним проявам, викликаним формаліном, більш ефективно, ніж ентеросгель. Так, за показником некрозу слизової оболонки прямої кишки гранули цеоліту перевершували ентеросгель у 2,4 рази, за протизапальною дією – у 2,1 рази, за здатністю скорочувати довжину ураженої ділянки – у 2,0 рази.

Більш виражений позитивний вплив гранул цеоліту на протікання репаративного процесу в прямій кишці відбився на активності загальнотрофічних процесів в організмі тварин, про що робили висновок за достовірним підвищенням маси тіла дослідних щурів у порівнянні з вихідними даними.

Відмінності в ефективності лікувальної дії гранул цеоліту і ентеросгелю на моделі проктиту можна пояснити різним хімічним складом досліджуваних препаратів. Так, ефект гранул цеоліту і ентеросгелю опосередкований мембраностабілізувальними властивостями, на що вказує зменшення цитолітичних процесів (АсАТ). Підтвердженням цього є також пригнічення процесів ліпопереокиснення і відновлення компонентів антиоксидантної системи, про що свідчить динаміка показників ПОЛ.

Електронно-мікроскопічне дослідження клітин прямої кишки на тлі лікування гранулами цеоліту і ентеросгелю показало, що на ультраструктурному рівні відбуваються різні за глибиною репаративно-адаптаційного процесу зміни органел.

Дослідження субмікроскопічної архітектоніки слизової оболонки прямої кишки щурів на тлі лікування гранулами цеоліту свідчать не тільки про припинення деструктивного процесу, але й про перехід внутрішньоклітинних структур на більш високий рівень метаболічної активності. Цей факт структурно підтверджується гіперплазією гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, гіпертрофією пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі та збільшенням кількості рибосом і полісом.

Варто підкреслити, що після введення гранул цеоліту спостерігали нормалізацію структури мітохондрій зі збільшенням кількості крист. Це свідчить про істотне поліпшення біоенергетичного забезпечення синтетичних і репаративних процесів, що протікають на рівні внутрішньоклітинних мембран, органел і макромолекул.

Під впливом ентеросгелю також відзначене припинення деструктивного процесу на рівні органел і мембран стовпчастих епітеліоцитів, бокаловидних екзокриноцитів і ендотеліоцитів прямої кишки щурів. У цих клітинах були відсутні ділянки деструкції мембранних компонентів цитоплазми, трохи збільшувався вміст рибосом, а також кількість крист у мітохондріях, що свідчить про активацію внутрішньоклітинного синтезу і стабілізацію біоенергетичного обміну.

Разом з тим, зберігалися дистрофічні зміни у вигляді значної вакуолізації цистерн гранулярної ендоплазматичної мережі й високого ступеня набрякання мітохондрій.

Порушення структури щіткової облямівки дозволяє констатувати порушення всмоктувальної функції стовпчастих епітеліоцитів.

У бокаловидних екзокриноцитах спостерігалися скупчення конгломератів із секреторних гранул, що характеризує порушення процесів синтезу слизу.

Таким чином, аналіз результатів клінічних, біохімічних і морфофункціональних показників переконливо підтверджує, що репаративний ефект гранул цеоліту на моделі фенолового проктиту виявляється більш виразним, ніж під дією ентеросгелю.

Подальші дослідження були спрямовані на вивчення можливої сорбційно–детоксикаційної дії гранул цеоліту на моделі гострого панкреатиту. Серед гострих захворювань органів шлунково-кишкового тракту одне з провідних місць належить гострому панкреатиту [104]. Більшість випадків протікає легко і проходить самостійно, але у 20% хворих розвивається важкий перебіг панкреатиту. Причиною розвитку гострого панкреатиту (ГП) у 60-80 % випадків є важка ендогенна інтоксикація, жовчнокам'яна хвороба і прийом алкоголю, що свідчить про логічне використання ентеросорбентів для його лікування.

Експериментальний гострий панкреатит у щурів викликали після лапаротомії шляхом холодової травми підшлункової залози, при якій ушкоджується нейросудинний апарат органу [104]. Як охолоджуючий агент використовували хлоретил, який розпиляли на селезінковий сегмент підшлункової залози. Гранули цеоліту та препарат порівняння ентеросгель вводили щурам внутрішньошлунково в умовно-терапевтичній дозі за допомогою металевого зонда через годину після відтворення експериментального гострого панкреатиту (ЕГП).

Аналіз досліджених показників на 3тю добу досліду дозволив виявити значні очікувані зміни у тварин групи контрольної патології. Спостерігали вірогідне пригнічення активності ферменту L- амілази, зниження вмісту загального білка і збільшення вмісту загальних ліпідів. На думку ряду дослідників, це може бути пов′язане зі значними деструктивними процесами у підшлунковій залозі. Порушувалась також функціональна активність інсулярного апарату підшлункової залози, що проявилось вірогідним збільшенням вмісту глюкози у крові. Крім того, у тварин групи контрольної патології на 3тю добу досліду виявили ознаки ендогенної інтоксикації, а саме вірогідне збільшення рівня сечовини і компонентів середньої молекулярної маси (СМ) у сироватці крові.

На 10 добу досліду картина досліджуваних показників у групі щурів контрольної патології мала такий характер, як і на 3ю добу досліду, тобто зберігались ознаки інтоксикації і порушення усіх видів обміну. Введення гранул цеоліту у дозі 500 мг/кг та препарату порівняння ентеросгелю у дозі 2,1 г/кг протягом 10 діб чинило виражений лікувальний ефект. Проведення ентеросорбції гранулами цеоліту зменшувало ознаки інтоксикації, про що свідчать вірогідне зменшення СМ у дослідній групі тварин, у порівнянні з групою контрольної патології. Під дією досліджуваних препаратів цеоліту та ентеросгелю у тварин нормалізувався ліпідний обмін, секреторна активність підшлункової залози (підвищення активності λ- амілази). Так, під впливом гранул цеоліту цей показник був вірогідно більшим, ніж під впливом препарату порівняння ентеросгелю. Лікувальний ефект сорбентів проявився у збільшенні рівня загального білка, при цьому цей показник у групі тварин, що приймали цеоліт, був вірогідно вищим, ніж у групі тварин, що приймали ентеросгель. Вплив цеоліту та ентеросгелю на обмін вуглеводів проявився у зменшенні концентрації глюкози. Зазначені показники досягали рівня інтактних тварин.

Таким чином, проведені дослідження на моделі експериментального гострого панкреатиту у щурів показали, що гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг виявляють більш виражену лікувальну дію, ніж ентеросгель. Це проявляється у зменшенні інтоксикації, що позитивно відбивається на функціональній активності підшлункової залози, ліпідному, білковому та вуглеводному обмінах.

Серед захворювань органів травлення близько 40% належить ураженням печінки [17, 29, 30, 37, 48]. Останні обумовлюють постійне зростання серед населення показників короткочасної та довготривалої непрацездатності та інвалідизації хворих, зокрема, молодого і середнього віку, що підкреслює велике соціальне значення зазначеної патології і стимулює пошук засобів її спрямованої фармакологічної корекції. Доведено, що незалежно від причини виникнення уражень печінки, на певному етапі розвитку хвороби спостерігається пригнічення функції мікросомальної ферментної системи, гальмування знешкодження ендо- і екзогенних сполук та поглиблення явищ ендотоксикозу. Для зменшення ендогенної інтоксикації, розвантаження печінки від надлишку метаболітів та створення ураженому органу функціонального спокою у наш час все частіше використовують сорбційні методи лікування [120, 130, 131].

Встановлені у попередніх дослідженнях сорбційно-детоксикаційні властивості гранул цеоліту дозволили припустити його лікувальну дію in vivo на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном.

Сорбційні властивості гранул цеоліту вивчали в порівнянні з ентеросгелем. Тетрахлорметан в експериментальній фармакології є класичним мембранотропним токсином, який викликає підсилення вільнорадикального і перекисного окиснення в біомембранах клітин. Печінка як основний детоксикуючий орган найбільш активно реагує на токсичну дію тетрахлорметану. Метаболізуючись монооксигеназною системою ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів, тетрахлорметан утворює високоактивні радикали CCl3˙ і CCl3ОН2˙, що ініціюють реакції вільнорадикального окиснення, а також ковалентно зв'язуються з макромолекулами клітин, насамперед, з поліненасиченими жирними кислотами внутрішньоклітинних і цитоплазматичних мембран. Це призводить до розриву подвійних зв'язків у молекулах жирних кислот і утворення продуктів ліпопереокиснення – гідроперекисів, дієнових кон΄югатів, альдегідів, кетонів.

Поєднання результатів біохімічних і гістологічних досліджень дозволило всебічно оцінити інтенсивність патологічного процесу в печінці і лікувальний ефект гранул цеоліту.

Так, в проведених експериментах рівень малонового діальдегіду в групі контрольної патології у сироватці та гомогенаті зростав в 1,9 і 1,6 рази, дієнових кон΄югатів у гомогенаті печінки - в 2,2 рази, що свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ. Значне підвищення рівня продуктів вільнорадикальних процесів внаслідок активації ПОЛ у клітинах швидко призводить до виснаження можливостей фізіологічної антиоксидантної системи, що в наших дослідах проявилося в достовірному збільшенні кількості відновленого глутатіону в гомогенаті печінки групи тварин контрольної патології в порівнянні з інтактним контролем.

Інтенсифікація ПОЛ у тварин з патологією супроводжує токсичну дію CCL4, що призводить до пригнічення функціональної активності печінки, достовірному зменшенні вмісту холестерину і зниженні швидкості секреції жовчі в порівнянні з інтактними тваринами. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, що розглядають порушення процесу утворення і виділення жовчі як одну з характерних ознак гепатотоксичності тетрахлорметану.

Гістологічне вивчення печінки виявило грубі зрушення структури у групі контрольної патології. Центролобулярно і навіть перипортально спостерігали крупногніздовий стеатоз та некроз. Везікули переважно великі, ядра зміщені, часто відзначали мікрокристи. В окремих випадках мав місце розрив мікрокрист з формуванням навколо них ліпогранульом. Фокуси жирової дегенерації гепатоцитів чергуються з фокусами коагуляційного некроза і некробіоза. Цитоплазма клітин при цьому набувала інтенсивно ацидофільного забарвлення, ядра спотворені. Через мостоподібний характер некрозу порушується регулярність розташування та радіальна спрямованість клітин на значних ділянках дольок. На цих же ділянках відзначаються діапедезні крововиливи, плазмодіапедез. У гепатоцитах спостерігається дуже помірний анізонуклеоз, дрібнокрапельна жирова дистрофія, досить часто- зтертість клітинних межувань. Відзначена круглоклітинна інфільтрація в області жовчних протоків у тріадах та набухання клітин. Наведена мікроскопічна картина, характерна для ушкоджуючої дії CCl4, спостерігається у більшості досліджених зразків печінки білих щурів з групи контрольної патології.

Під впливом гранул цеоліту динаміка показників ПОЛ була спрямована на відновлення вихідного рівня показників: вірогідно знижувався вміст продуктів ПОЛ – ТБК-реагентів і ДК та відновлювався рівень G-SH за рахунок сорбції токсичних сполук ендогенного походження. Ентеросгель також вірогідно знижував вміст ТБК-реагентів та ДК (тільки у гомогенаті печінки) і відновлював пул G-SH стосовно контрольної патології.

Крім цього, гранули цеоліту, на відміну від ентеросгелю, запобігали розвитку функціональних розладів гепатоцитів. Це виявлялося у вірогідному відновленні швидкості секреції жовчі і синтезу холестерину у жовчі, відносно групи контрольної патології. Під впливом ентеросгелю спостерігали відновлення швидкості секреції жовчі і синтезу холестерину в жовчі, але на рівні контрольної патології.

В основі механізму гепатопротекторної дії гранул цеоліту беруть участь не тільки сорбційно-детоксикаційні властивості але і непрямий антиоксидантний ефект. Гранули цеоліту виявляють більш виражені морфологічні зміни: зменшення набряку, поліпшення мікроциркуляції й енергозабезпечення тканин печінки, та більш швидке відновлення функціональної активності гепатоцитів.

Терапія ентеросорбентом сприяє визначеній зміні морфологічних характеристик печінки. Так, при введенні гранул цеоліту зменшена чисельність тварин з вираженими некротичними порушеннями структури тканини, на відміну від нелікованого контролю. У більшості випадків зони некрозу були меншими за площею, менш виявляються порушення місцевої гемодинаміки. Під впливом цеоліту на 43% зменшується некротичний прояв, у 1,5 рази повніше відбувається відновлення порушеної гістоструктури тканини, ніж у групі контрольної патології.

Введення ентеросгелю менш виразно впливало як на інтенсивність і характер жирової дегенерації тканини, так і на виразність некрозу і некробіозу гепатоцитів. Досить великі ділянки печінкової частки були з порушенням характерного малюнка тканини. Слабко виражені й адаптивні процеси. У більшості тварин спостерігали порушення процесів мікроциркуляції у вигляді дрібних діапедезних крововиливів, повнокров'я синусоїдальних капілярів, а іноді і стаз еритроцитів. Ентеросгель поступається гранулам цеоліту в антинекротичній дії - знижує цей показник на 26,9%, слабкіше впливає на відновлення структури печінкової паренхіми - у 1,2 рази.

Таким чином, гістологічні дослідження свідчать: що терапія ентеросорбентами поліпшувала морфоструктуру печінки: за рахунок зменшення некротичних проявів, відновлення порушеної гістоструктури тканини, менш виявлених порушень гемодинаміки.За гістологічними даними ефект дії гранул цеоліту перевершує препарат порівняння ентеросгель за антинекротичною дією та за здатністю відновлювати структуру печінкової паренхіми.

Необхідно також відзначити, що корекція стану гепатобіліарної системи під впливом гранул цеоліту є позитивним моментом у його терапевтичній дії при патологічних станах ШКТ, тому що патологія цієї системи часто супроводжується порушеннями функціональної активності печінки.

Значна кількість гострих та хронічних уражень печінки, жовчовивідних шляхів супроводжується холестатичним синдромом. При цьому, внаслідок припинення току жовчі в кишківник, її компоненти накопичуються у печінці та виводяться в кров.

Співставлення результатів біохімічних і гістологічних досліджень дозволило ґрунтовно оцінити інтенсивність патологічного процесу в печінці і лікувальний ефект гранул цеоліту при експериментальному холестазі печінки.

У проведеному дослідженні свідченням відтворення холестазу печінки були розвиток цитолітичного синдрому в печінці (підвищення в 1,3 рази рівня АлАТ), збільшення в гомогенаті печінки продуктів ПОЛ – ТБК-реагентів і ДК (відповідно у 1,6 та 2,0 рази), а також включення захисних механізмів АОС, про що свідчить виснаження системи глутатіону та гальмування синтезу і секреції жовчних кислот у жовчі, в порівнянні з інтактним контролем.

Вказані зміни біохімічних показників в печінці щурів групи контрольної патології є результатом розвитку деструктивних процесів при експериментальному холестазі печінки. Підтвердженням тому стали дані гістологічних досліджень, які вказують на розвиток механічної жовтяниці.

Гранули цеоліту усували наслідки експериментального холестазу печінки, завдяки сорбційним та непрямим антиоксидантним властивостям, знижували активацію вільнорадикального переокиснення ліпідів і стабілізували захисні механізми організму: вірогідно нормалізували рівень GSH, знижували рівень продуктів ПОЛ в печінці (ТБК-реагентів і ДК), нормалізували порушення цитолізу, відновлювали синтез жовчних кислот та холестерину.

Ентеросгель в меншій мірі знижував вміст ТБК-реагентів, ДК і відновлював пул G-SH стосовно контрольної патології. Обидва препарати зменшували активність ферментів АлАТ у порівнянні з контрольною патологією, що характеризує їх мембранопротекторні властивості.

Крім цього, препарати запобігали розвитку функціональних розладів гепатоцитів. Це виявлялося у відновленні секреції і синтезу жовчних кислот і холестерину, а також у достовірному зменшенні масового коефіцієнту печінки. Доказом переваги гранул цеоліту як ентеросорбенту є вірогідно нижчий показник масового коефіцієнта печінки, вірогідно вища швидкість секреції жовчі стосовно групи контрольної патології та ентеросгелю.

За даними гістологічних досліджень у мікроскопічній картині експериментального холестазу під дією гранул цеоліту у 71,4% тварин знижена клітинна інфільтрація портальних трактів у порівнянні з нелікованим контролем. Відповідно більш збережена внутрішня прикордонна мембрана. Відсутня запальна інфільтрація субкапсулярно. Практично відсутні і вогнища руйнування паренхіми. У ядрах гепатоцитів більш однорідно виражена хроматинова субстанція. Лише в 28,6% щурів зміни печінкової тканини залишаються на рівні нелікованого контролю.

При введенні ентеросгелю аналогічні зміни стану печінкової тканини виявлені в 43% щурів. У 57% на тлі вираженої ектазії і проліферації протокової системи зберігаються різні за розміром ділянки руйнування паренхіми. Зокрема клітинна реакція портальних трактів перидуктально також відповідає нелікованому контролю.

Таким чином, введення ентеросорбентів: гранул цеоліту і ентеросгелю - тваринам при експериментальному холестазі печінки викликає відновлення показників антиоксидантної системи у печінці, покращення її зовнішньосекреторної функції. Ступінь позитивного впливу гранул цеоліту на функціональний стан печінки при експериментальному холестазі печінки є вірогідно вищим, ніж ступінь впливу ентеросгелю.

Наступні дослідження були спрямовані на вивчення впливу гранул цеоліту в порівнянні з ентеросгелем на активність панкреатичних ферментів дуоденального вмісту щурів у дослідах in vivo при однократному і багаторазовому введеннях.

У роботах [120] по дослідженню секреції ПЗ при введенні в дванадцятипалу кишку панкреатичного секрету, а також секрету з адсорбентом (активованим вугіллям) встановлено, що ентеросорбція знімає або знижує гальмові впливи концентрації амілази і трипсину на їх секрецію ПЗ. Ці дані мають практичний інтерес у зв'язку з поширеністю ентеросорбції як одного з методів при лікуванні інтоксикацій.

Результати досліджень показали, що інкубація ДВ з препаратами приводить до достовірного зниження рівня активностей панкреатичної ліпази і протеаз. Так, рівень активності панкреатичної ліпази після інкубації з гранулами цеоліту і ентеросгелю знижений на 48%. Рівень активності панкреатичних протеаз у ДВ після інкубації з гранулами цеоліту знижений на 31%, після інкубації з ентеросгелем - на 39,7%. Активність панкреатичної амілази після інкубації ДВ протягом 1єї години з препаратами не змінюється.

Розходження між препаратами в прояві сорбційних властивостей стосовно протеолітичних ферментів ДВ щурів є статистично значимими. Зазначене можна пояснити різною природою ентеросорбентів: гранули цеоліту представляють собою кристалічний алюмосилікат, який крім зовнішньої сорбційної поверхні кристалів з великою кількістю сорбцій них центрів має ще і пори, що здатні також утримувати молекули адекватних розмірів. Ентеросгель - гідрогель метилкремнієвої кислоти, який має тільки сорбцій ну поверхню з обмеженою кількістю сорбцій них центрів, забезпечених кремнієм.

Вивчено вплив ентеросорбентів на активність панкреатичних ферментів у дослідах на щурах in vivo при одноразовому і тривалому (протягом 2-х і 6-тижнів) уведенні препаратів. Одноразове введення препаратів приводить до достовірного збільшення активності панкреатичних ферментів у ДВ щурів. При введенні гранул цеоліту активність амілази зросла на 40%, при введенні ентеросгелю - на 64%.

Активність панкреатичної ліпази в ДВ щурів після одноразового введення гранул цеоліту виявляється підвищеною на 19%; після введення ентеросгелю - на 37,5%. Активність панкреатичних протеаз у ДВ після одноразового введення препаратів також підвищується: на 43% при введенні гранул цеоліту і на 85% при введенні ентеросгелю.

Тривале (протягом 2-х і 6-ти тижнів) уведення ентеросорбентів приводить до достовірного підвищення активностей панкреатичних ферментів у ДВ. Так, відсоток підвищення активності амілази при тривалому введенні гранул цеоліту коливається від 19 до 43%; при введенні ентеросгелю - від 34 до 52%. Активність панкреатичної ліпази і протеаз при тривалому введенні відповідно підвищується на 59% і 39%. Активність панкреатичної ліпази і протеаз при тривалому введенні ентеросгелю підвищується на 63% і 51% відповідно.

Таким чином, на підставі дослідів in vivo можна зробити висновок, що препарати сорбують безпосередньо з ДВ щурів панкреатичні ферменти (у більшому ступені ліполітичного і протеолітичного спектру дії), причому виразність ефекту визначається як природою панкреатичного ферменту, так і ентеросорбенту.

Однократне і багаторазове введення ентеросорбентів приводить до збільшення активності панкреатичних ферментів у ДВ, що узгоджується з даними літератури про вплив екзогенних ентеросорбентів на секрецію ПЗ. Ентеросорбенти, знаходячись у порожнині дванадцятипалої кишки, сорбують з неї панкреатичні ферменти, чим виключають їх з участі в гальмуванні секреції ПЗ за принципом негативного зворотного зв'язку.

Для впровадження препарату в промислове виробництво необхідно було стандартизувати препарат за сорбційною активністю.

Спектрофотометрично встановлено адсорбційну активність щодо сорбції білків (желатину) субстанції і гранул цеоліту, яка становить 605,9 мг/г, адсорбційна активність препарату „Полісорб МП” становить 220 мг/г.

За другим методом адсорбційну активність субстанції та гранул цеоліту визначали за поглинанням низькомолекулярних речовин, а саме метиленового синього. Цей показник сорбційної активності субстанції і гранул цеоліту становить 13,71 мг/г, а адсорбційна активність препарату „Полісорб МП” становить 5 мг/г. Таким чином, гранули цеоліту відповідають вимогам стандартізації за адсорбційною активністю.

Обов′язковою умовою при вивченні нових лікарських препаратів для перорального прийому є дослідження їхнього впливу на стан слизової оболонки шлунка, секреторну і рухову активність ШКТ, на рівень ембріотоксичності та прояв гонадотоксичної дії, вивчення мутагенної активності, дослідження імунотропних властивостей, та вивчення кумулятивної здатності.

Відомо, що при патологіях ШКТ страждає секреторна і моторно-евакуаторна функція шлунка і їх дискоординація є однією з важливих патогенетичних ознак захворювання. Тому лікарські засоби, які не впливають на зазначені функції, є перспективними для клінічного використання.

Вивчення гострої токсичності гранул цеоліту з визначенням показника ЛД50 показало, що гранули цеоліту при одноразовому внутрішньошлунковому введенні належать до класу відносно нешкідливих сполук (ЛД50 > 15000 мг/кг для щурів, для мишей – ЛД50>15000 мг/кг).

При дослідженні токсичності гранул цеоліту при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні встановлено належність їх до класу відносно нешкідливих сполук для мишей та щурів: (ЛД50 > 20000 мг/кг для обох видів тварин).

Результати досліджень показали, що гранули цеоліту не чинять подразнюючої дії на СОШ при одноразовому введенні в умовнотерапевтичній дозі 500 мг/кг. При вивченні можливих ульцерогенних властивостей встановлено достовірне поліпшення стану слизової оболонки шлунка під впливом гранул цеоліту, що підтверджує його гастропротекторний ефект. На відміну від гранул цеоліту, ентеросгель виявив вірогідно нижчу дію, що підтверджено експериментально. Даний ефект обумовлений різною хімічною структурою досліджуваних речовин.

Установлено, що гранули цеоліту не впливають на перистальтику кишечника в умовнотерапевтичній дозі 500 мг/кг, що відіграє позитивну роль при лікуванні хророб ШКТ різної етіології.

Вивчення імунотоксичних властивостей гранул цеоліту включало оцінку впливу на Т- і В-клітинні ланки імунної системи. Результати показали, що гранули цеоліту не роблять істотного впливу на функціональну активність Т-лімфоцитів. З метою виявлення дії препарату на гуморальну ланку імунітету вивчали показники функціональної активності В-системи: число антитілоутворювальних клітин селезінки білих безпородних мишей і титр антитіл сироватки крові. У результаті проведеного експерименту встановлено, що внутрішньошлункове введення гранул цеоліту в дозі 500 мг/кг не викликало імунотоксичної дії.

При визначенні антитіл у сироватці крові препарат у вивченій дозі не впливає на рівень циркулюючих антитіл у сироватці крові експериментальних тварин. Таким чином, вивчення імунотоксичних властивостей гранул цеоліту показало, що пероральне введення препарату не впливає як на клітинну, так і на гуморальну ланку імунітету.

Вивчення кумулятивної здатності гранул цеоліту свідчить про її відсутність при пероральному введенні.

Дослідження специфічної токсичності дозволило встановити, що гранули цеоліту при пероральному введенні мухам у дозі 10 мг/мл не мають мутагенної активності.

Аналіз отриманих даних свідчить, що отримання тваринами гранул цеоліту не впливає на ембріональну летальність у самок дослідної групи по відношенню до контролю. Результати морфоанатомічного дослідження внутрішніх органів ембріонів щурів, яким протягом усієї вагітності вводили гранули цеоліту, свідчать про відсутність токсичного впливу препарату на розвиток зародка. Як свідчать описані дані, процес осифікації осьового скелету і черепу у плодів в цілому відповідає показникам контрольної групи ембріонів. Оскільки вірогідних відмінностей у ембріонів дослідної групи від ембріонів контрольної групи не спостерігали, це є свідченням відсутності ембріотоксичної дії цеоліту.

Таким чином, отримані дані свідчать про відсутність ембріолетальної, ембріотоксичної та тератогенної дії гранул цеоліту у дозі 500 мг/кг при внутрішньошлунковому шляху введення.

На підставі проведених досліджень гонадотоксичної дії гранул цеоліту можна зробити висновок, що гранули цеоліту в дозі 500 мг/кг не чинять токсичного впливу на сперматогенез у щурів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення експери-ментальних даних про перспективність пошуку нових ентеросорбентів природнього походження і запропоновано нове вирішення наукового завдання, що виявляється в експериментальному дослідженні нового ентеросорбенту, одержаного з природнього глинистого мінералу цеоліту – гранул цеоліту.

1. У процесі фармакологічного скринінгу гранул цеоліту з противиразкової активності встановлена оптимальна лікувальна доза препарату в експерименті - 500 мг/кг. Активність гранул цеоліту за противиразковою дією значно перевищує дію препарату порівняння ентеросгелю.
2. Встановлено, що на моделі фенолового проктиту гранули цеоліту перешкоджають утворенню виразок більш ефективно, ніж ентеросгель.
3. Гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг виявляють більш виражену сорбційну дію на моделі гострого панкреатиту, ніж відомий ентеросорбент ентеросгель, що підтверджено результатами біохімічних та гістологічних досліджень.
4. Встановлено виражені сорбційно-детоксикаційні та гепатозахисні властивості гранул цеоліту на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном та на моделі холестатичного ураження печінки.
5. Глинистий мінерал субстанція цеоліту та її лікарська форма гранули цеоліту виявляють сорбційну активність по відношенню до ферментів підшлункової залози в експериментах in vitro і in vivo.
6. Препарат гранули цеоліту не змінює моторику ШКТ, не впливає на секреторну функцію шлунка, є нетоксичним і за показником гострої токсичності (ЛД50) належить до класу відносно нешкідливих речовин, не чинить алергізувальної та місцевоподразнювальної дії.
7. Гранули цеоліту можна рекомендувати як сорбційно-детоксикаційний засіб для комплексного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию.- М.: Медицина, 1980.- С. 216.
2. Албулов А.И., Самуйленко А.Я., Фоменко А. С., Шинкарев С.М., Пилипейко Е.А., Трунов А.М. Биологически активные добавки из сырья естественного происхождения. Материалы научной конференции “Фитотерапия, лазеротерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в ХХI веке”.- Черноголовка.- 5-6 декабря 2000. - C.3-7.
3. Алиев А.Д. Влияние преднизолона на развитие экспериментальных язв желудка у крыс // Материалы выездной научной сессии: Азербайджанский гос.ин-т усовершенствования врачей. – Махачкала. - 1973. - 4 П. - С. 19-20.
4. Алимов М. М., Баженов Л. Г., Гутникова А. Р., Касымов А. Х. Применение нового аппликационного сорбента "Суперсорбицид" для лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. // «Актуальные вопросы клинической медицины». - Тез. докл. научно-практической конференции. - Иркутск, 1997. - С. 356-357.
5. Амиров Б.К. Сорбционные методы детоксикации при эхинококкозе печени.// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфоллогии. Материалы международного симпозиума 28-29 ноября 2000.-.Новосибирск.- С. 10-11.
6. Андреева А.И., Шарова С.А. Определение влияния веществ на секрецию соляной кислоты в желудке // Фармакология и токсикология. - 1978. - № 4.- С. 428-432.
7. Андрейчин М.А., Луцук О.С., Андрейчин С.М., Копча В.С. Ентеросорбційне лікування хворих на гострі кишкові інфекції та хронічні коліти з діареєю // Лікарська справа.-1996.-№7-9.-С.147-151.
8. Бавыкин М.В. и др. Опыт применения препарата Полисорб МП у больных нестабильной стенокардией // Информационный бюлетень “Медицина-Челябинск”, №8(29), 2000.
9. Батов В.И. Подходы к изучению литофагии. // Природне минералы на службе человека. Сборник тезисов международной научно-практической конференции 23-24 октября 1997 г. Новосибирск. С.9-10.
10. Бгатов В. И., Бгатов А. В., Ван А. В., Паничев А. М. Природные сорбенты и животный мир. // «Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма». Материалы междунар. симпозиума. - Новосибирск, 1995. - С. 25-28.
11. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.- 1963.- С. 81-106.
12. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.Е. Клиническая фармакология и фармакотерапия.-М.:Универсум Паблишинг, 1997.-С.243-245; 277-280.
13. Белошицкий В.В. Клинико-биохимическое обоснование применения энтеросорбции при тяжелой черепно-мозговой травме // Лікарська справа.-1997.-№5.-С.145-148.
14. Беляков Н.А., Кацадзе М.А. Интраоперационная декомпрессия и сорбционный тонкокишечный диализ при перетоните. Пособие для врачей. СПб, 1998.
15. Беляков Н.А., Соломенников А.В. Энтеросорбция – механизм лечебного действия. // Эфферентная терапия.-1997.- №2.-Том.3.
16. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н. // Эфферентная терапія.-1997.-№2.-С.20-26.
17. Березовський В.Я., Литовка І.Г., Динник О.Б., Кориченський О.М., Павлик І.В. Застосування харчових волокон як природних ентеросорбентів при захворюваннях гепатобіліарної системи // Лікарська справа.- 1998.-№2.-С.80-82.
18. Бобович Ф.М. Химический состав и ионообменные свойства  
    цеолитов //Теор. и эксперим.химия, 1990, Т.26,. -С.378-382.
19. Богомолов Н. И. Сорбенты в лечении распространенного перитонита. // "Актуальные вопросы клинической медицины". Тез. докл. научно-практической конференции. - Иркутск, 1997. - С. 427-428.
20. Бондар Б.М., Бойчук Т.М., Швець В.М., Магаляс В.М., Пішак О.В., Мієєв А.О., Довганюк Л.І., Павлусик К.І., Магаляс М.В., Олегович О.А. Вплив ентеросорбції на систему регуляції агрегатного стану крові при сулемовій нефропатії // Буковинський медичний вісник.-1998.-№3-4.-Том.2.-С.72-74.
21. Бондар П.М. Ентеросорбенти в ендокринології // Ліки.-1996.-№5-6.-С.55-58.
22. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Смагин А.А., Шевела А.И., Морозов В.В. Реализация концепции многоуровневой лимфодетоксикации в клинической практике.// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии. Материалы международного симпозиума.- 28-29 ноября 2000.- Новосибирск.- С. 58-60.
23. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Смагин А.А., Шевела А.И., Морозов В.В. // Реализация концепции многоуровневой лимфодетоксикации в клинической практике.// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии. Материалы международного симпозиума.- 28-29 ноября 2000.- Новосибирск.- С. 58-60.
24. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Тендитник М.Ф., Шурлыгина А.В., Кудрявцева Н.Н., Труфакин В.А. О влиянии энтеросорбента ноолита на психоэмоциональное состояние депресивных мышей // Экспериментальная и клиническая фармакология.-2001.-№1.-С.26-29.
25. Бородин Ю.И., Сидорова Т.И., Савицкая И.В., Горчаков В.Н., Асташова Т.А., Асташов В.В., Лопуга Е.В., Гарцуева Т.П., Коростелев Ю.И., Турчанинов С.В., Колпаков М.А., Федорова А.И. Комплекс эндоэкологических методов реабилитации в условиях санатория.// ИД "Манускрипт" Новосибирск 1999. -50с.
26. Бородин Ю.И., Солдатова Г.С., Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н., Репина В.В., Саранина И.В.,Аммосов А.Д., Лосева М.И. Препарат биосорб-бифидум для нормализации экологии внутренней среды организма человека// Проблемы лимфологии и эндоэкологии. Материалы международного симпозиума 19-20 ноября 1998.- Новосибирск.- С. 58-59.
27. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др. Сорбционно-лимфатический дренаж в гнойно-септической хирургии. Бишкек, Новосибирск, Илим, 1996.
28. Варламов В.П., Ильина А.В., Банникова Г.Е., Немцев С.В., Ильин Л.А., Чертков К.С., Андрианова И.Е., Платонов Ю.В., Скрябин К.Г.. Способ получения низкомолекулярного хитозана для противолучевых препаратов. Заявка на патент РФ № 2000131566. Приоритет от 18.12.2000.
29. Варюхин А.В. Адсорбционные свойства препарата Энтеросорбент-В и ветеринарно-гигиеническое обоснование его применения при ртутных отравлениях животных. Автореф. дисс. ... канд.вет.наук, СПбГАВМ, 1998.- 23 с.
30. Венгеровский А.И. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите. // Эфферентная терапия.-2000.-№1.-Том.6.
31. Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Буркова В.Н., Саратиков А.С. Энтеросорбенты усиливают гепатозащитное действие эплира при экспериментальном токсическом гепатите // Экспериментальная и клиническая фармакология.-2001.-№1.-С.46-48.
32. Верещагин И.П., Кохно В.Н., Шмаков А.Н.,.Мартынов Б.А., Струков С.Н. Особенности экстракорпоральной гемокоррекции как способа профилактики и интенсивной терапии полиорганной недостаточности//. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. –Москва.- 1998.- С. 76.
33. Виноградова М,В., Андросов В.П., Савицкая И.В. Применение метода энтеросорбции у больных с поражением щитовиднои железы, сопровождающихся гипотиреозом на курорте Белокуриха// Проблемы лимфологии и эндоэкологии. Материалы международного симпозиума.- 19-20 ноября 1998.- Новосибирск.- С. 69-70.
34. Войнаровська Н.Ю., Паєнок А.В. Сучасні підходи до використання ентеральних сорбентів // Фармакологічний вісник.-№5.-вересень-жовтень, 1999.-С.17-18.
35. Волков К.С. Влияние энтеросорбции на морфофункциональное состояние гипоталамо-нейрогипофизарной системы при тяжелом ожоге // Клінічна хірургія.-1996.-№5.-С.31-33.
36. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой.- М.- 1982.- С. 304.
37. Волхонская Т.Б., Летягина Е.А.,.Колпаков М.А, Смагин А.А.. Целесообразность сочетанного использования гемосорбции и энтеросорбции у пациентов с бронхиальной астмой.// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии. Материалы научной конференции с международным участием 12-13 ноября 2002. - Новосибирск. С. 95-97.
38. Габитов В.Х., Ниязова Ф.Р., Череминский В.Ю., Баялиева А.А. Влияние энтеросорбции на морфофункциональное состояние печени при механической желтухе. // Морфология.-2002.-№4.-Том.112.-С.58-60.
39. Гавриленко Г. А. и соавт. Опыт применения гемосорбции при экзо- и эндотоксикозах. // «Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма». Материалы междунар. симпозиума. - Новосибирск, 1995. - С. 55-57.
40. Гаев П.А. Области применения нового энтеросорбента «Полисорб МП» // Terra medica nova.-1999.-№2.-15с.
41. Гаев П.А. Энтеросорбент <Полисорб МП>. Методические рекомендации по клиническому применению. ЗАО <Полисорб>.- Челябинск.- 2001.- С. 7- 8.
42. Гайдаш А.А., Ржавин А.Ф., Пуликов А.С. и др. Влияние цеолитового энтеросорбента на выживаемость и общее состояние крыс в период постсулемовой реабилитации // Вестник научных исследований. - 1997. - 4. - С. 5-31.
43. Гайдер Г. Электронная гистохимия. М.: Мир, 1974.− 485 с.
44. Георгіянц М.А. Вплив ентеросорбції на гормональний статус дітей в критичних станах, обумовлених вірусно-бактеріальними респіраторними інфекціями // Клінічна фармація.-1998.-№1.-Том.2.-С.35-38.
45. Герасев А.Д., Луканина С.Н.,. Святаш Г.А, Айзман Р.И. Влияние природных цеолитов на функции почек крыс в условиях острой почечной недостаточности // Нефрология и диализ - №4, - 2000г.-С.47-52.
46. Геращенко І.І., Матвієнко Т.В., Богомаз В.І. Спосіб оцінки якості ентеросорбенту кремнеземного походження за показником адсорбційної активності // Фармацевтичний журнал.-1995.-№4.-С.72-74.
47. Гирин В.Н., Дробин И.В., Барбова А.И. // Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці: Зб. Наук.праць конф.-К.,1997.-С.25-27.
48. Глота Л.І. Застосування ентеросорбції в комплексному лікуванні пієлонефриту у вагітних,: Автореф. дис. … к.м.н.-К., 1996,- 22с.
49. Грек О.Р., Колпаков М.А., Башкирова Ю.В., Гаврилова А.В. и др. Использование энтеросгеля для коррекции нарушения функции печени при экспериментальном хроническом токсическом гепатите. // Мат. Науч.-практ. Конф. «Энтеросгель, энтеросорбционные технологии в медицине», Новосибирск-Москва, 1999г.-С.50-53.
50. Гриценко Е.Н., Шевченко Ю.Н., Семенов В.Г. Применение препарата «энтеросгель», обладающего сорбционно-детоксикационным действием, в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ // Провизор.-август 2001.-№15.-С.37-39.
51. Губский Ю.И., Долго-Сабуров В.Б., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. - К.: Здоров′я, 1993. – 24 с.
52. Гурина Н.М., Ерецкая Е.В., Юрченко О.В., Григораш М.К., Вовянко С.И., Шамерина А.Л. Энтеросорбция при экспериментальном остром панкреатите у крыс // Доклады АН Украины.-№9.-1994.-С.168-173.
53. Гутникова А. Р., Алимов М. М., Касымов А. Х., Исмаилова П. Л. Экспериментальное обоснование применения нового сорбента АУ-Л с целью детоксикации организма при токсических состояниях. // "Актуальные вопросы клинической медицины". Тез. докл. научно-практической конференции. - Иркутск, 1997. - С. 357-358.
54. Деденко И.К., Николаев В.Г., Захараш М.П. Сорбенты: прошлое, настоящее, будущее. Актуальное интервью // Провизор.-1998.-№6.-С.21-25.
55. Денисенко П.П., Беляков Н.А., Горяйнов Г.И.. Некоторые результаты предклинического исследования хитина как энтеросорбента. Материалы научной конференции “Фитотерапия, лазеротерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в ХХI веке.- Черноголовка.- 5-6 декабря 2000.- С.29-31.
56. Диденко И.К. Эффективность энтеросорбции при интенсивном заражении радионуклидами // Лікарська справа.-1996.-№1-2.-С.11-15.
57. Дроговоз С.М., Губський Ю.І., Скакун М.П., Коваленко В.М., Деримедвідь Л.В. Експериментальне вивчення жовчогінної, холелітіазної та гепатопротеткорної активності нових лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією О.В.Стефанова.− Київ, видавничий дім "Авіцена", 2001.− С. 334-351.
58. Дрошнев А.И., Шмаков А.Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности гемосорбентов СУМС-1 и ВНИИ ТУ // Новые технологии в хирургии. Тезисы докладов конференции хирургов Зап.-Сиб железной дороги.- Новосибирск.- 1999.- С. 133-134.
59. Куклин Е.Ю. Энтеросорбция хитозаном при острой почечной недостаточности. Дисс… канд. мед. наук.- Красноярск: КГМА., 2002.- 189с.
60. Ена Я.М., Виноградова Г.Н., Светальская Л.А. и др. Определение содержания фибриногена в плазме крови// Лаб.дело.- 1986.- № 8.- С. 31-34.
61. Ерюхин И.А., Белій В.Я., Хоневич М.Д. и др. Роль молекул средней массы в патогенезе эндотоксикоза при перитоните.// Вестник хирургии.-1987.-№1. – С.5-9.
62. Єпішин А.В., Шерстюк П.Я., Хашарова Н.А., Пінчук А.К. Питання етіології, патогенезу і лікування хронічних запальних захворювань біліарної системи // Лікарська справа.- №5.-1998.-С.11-19.
63. Єрецька О.В. Вплив аплікаційної сорбції на біохімічні механізми ранового процесу і енндогеної інтоксикації при механічній та термічній травмі: Автореф.дис. ... д-ра мед.наук.-К., 1996.-24с.
64. Жданов СИ., Егорова Е.И. Химия цеолитов, - Л.:Наука,  
    ленинградское отделение, 1968, - 372 с.
65. Жоголев К.Д., Никитин В.Ю., Цыган В.Н.. Препараты на основе хитина и хитозана в медицине и рациональном питании. - СПб., 2000. – 32 с.
66. Жоголев К.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Ю., Егоров В.Н.. Медико-биологическое обоснование применения производных хитозана в качестве пищевых добавок.// Аллергология и иммунология.-2000.- Т.1, № 2.- С. 37.
67. Жоголев К.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Ю.. Медико-биологические аспекты применения хитозана и его производных в качестве пищевых добавок.// Биологически активные добавки к пище: ХХI век.- М., 2000. -С.85-86.
68. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте.- Киев: Высшая школа, 1983.- 878 с.
69. Заривчацкий М.Ф. и др. Использование Полисорба в хирургической практике. Применение Полисорба в медицине. Материалы научно-практической конференции. Пермь.-1997.- С. 8- 9.
70. Зигль Э. Реакция гемагглютинации// Иммунологические методы.- М.: Мир, 1987.- С. 348-353.
71. Иванов Ю.И., Погорелюк Р.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. - М.: Медицина, 1990. – 224 с.
72. Иммунологические методы /Под редакцией Х.Фримеля.-М.: Медицина, 1987.-472с.
73. Ишимова Л.М. Тучные клетки соединительной ткани и базофилы крови в диагностике аллергии немедленного типа // Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. М.: Медицина.-1971.-с.186.
74. Ищенко И.Ю., Мичурина С.В. Длительное воздействие углеродминерального сорбента СУМС-1 на лимфатический регион печени.// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии. Материалы международного симпозиума.- 28-29 ноября 2000.- Новосибирск.- С. 128-129.
75. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т.− Мн.: Беларусь, 2000.− Т.1.− 495с.
76. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т.− Мн.: Беларусь, 2000.− Т.2.− 463с.
77. Карпун Н.А., Гаев П.А. Опыт ранней послеоперационной сорбции энтеросорбентом полисорб мп у больных с острым разлитым перитонитом. //Новое о Полисорбе. ЗАО <Полисорб>.- Сборник. –Челябинск.- 2001.- С. 48- 49.
78. Касымов А.Х., Гутникова А.Р., Исмаилова М.Г., Саидханов В.А., Косникова И.В. Применение углеродных сорбентов в лечении экспериментального перитонита // Клінічна хірургія.-2001.-№1.-С.43-45.
79. Кирилин Л.Н., Лунев В.М., Юданов А.В. Первый опыт применения “Литовита” в комплексе лечения больных неспецифическим язвенным колитом // Природне минералы на службе человека. Сборник тезисов международной научно-практической конференции.- 23-24 октября 1997.- Новосибирск.-С.102-103.
80. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.- Минск: Беларусь, 1982.- 366 с.
81. Колпаков М.А., Башкирова Ю.В., Любарский М.С., Грек О.Р. Сравнительная эффективность сорбентов СУМС-1 и энтеросгель при экспериментальном хроническом токсическом гепатите. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, Приложение №5, Мат. 4-й Российской Гастроэнтерологической недели, Москва, 14-20 ноября 1998 г.
82. Колпаков М.А., Колпакова Т.А., Летягина Е.А., Волхонская Т.Б., Данилкина С.Т., Башкирова Ю.В.. Под редакцией члена-корреспондента РАМН, заслуженного врача РФ М.С.Любарского //Возможности использования углеродминерального энтеросорбента СУМС-1 в пульманологии и фтизиатрии// Научное издание. Библиотека практического врача.- Новосибирск: ИД "Манускрипт".- 2003.-32с.
83. Колпакова Т.А., Колпаков М.А., Башкирова Ю.В., Рачковская Л.Н., Бурылин С.Ю., Любарский М.С. Влияние энтеросорбента СУМС-1 на фармакокинетику изониазида и перекисное окисление липидов у больных туберкулезом легких с лекарственным поражением печени.// Проблемы туберкулеза 2001, № 3.- С. 34-36.
84. Компендиум. Лекарственные препараты 2000/2001.//Под редакцией проф. В.П.Коваленко и проф. А.Л.Винторова, Морион, Киев, 2000.- С.695, С.704, С.925.
85. Коновалов Е.П. Хилак-форте и энтеросгель – средства профилактики желудочно-кишечных фистул при некротическом панкреатите // Фармакологічний вісник.-вересень-жовтень, 1999.-№5.-С.44-45.
86. Корнєєв Б.І. Застосування ентеросорбенту полісорбу-МП та стимулятора кислоутворення лимонтару у лікуванні хворих на хронічний холецистит // Ліки.-1998.-№2.-С.43-45.
87. Коротько Г.Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы // Росс.журн.гастроэнтерол., гепатолог., колопроктол.-1999.-№4.-С.6-14.
88. Корпус Н.А., Гаев П.А. Опыт ранней послеоперационной сорбции энтеросорбентом Полисорб МП у больных Остром разлитым перитонітом. Новое о Полисорбе. Сборник. Челябинск, 2001.
89. Крафт Л.А., Воробьева В.М., Гартман О.Р., Иванов А.В. Исследование антимикробной активности хитозана из Gammarus lacustris в составе гидрогелевых покрытий на раны и ожоги. //Актуальные проблемы теории и практики фармации: Сб. науч. ст. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та.- 2000.- С. 210-213.
90. Крылов А.А., Беляков Н.А., Сапего А.В., Столов С.В. Энтеросорбция при язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта с сопутствующим дисбактериозом кишечника // Терапевтический архив.-1996.-№2.-Том.68.-С.24-26.
91. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.- М.: Медицина, 1979.- С. 488.
92. Кузнецов А.Ф., Варюхин А.В., Руппель В.В. Способы предупреждения загрязнения среды обитания животных// Матер. международ. симпоз. по зоогигиене "Проблемы зоогигиены в экологическом аспекте". Варшава.- 11-12 июля 1997.- С.63-66.
93. Курищук К.В., Пентюк А.А., Погорелый В.К. Энтеросорбент “Силикс”.-К.:Биофарма.-2000.-16 с.
94. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник/ Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.: Под ред. В.В.Меньшикова.- М.: Медицина.- 1987.- С. 122, 179-180.
95. Ларская М.В.. Восьмилетний опыт применения ферментных биоактивных и хитозансодержащих препаратов в косметологии и пластической хирургии. //Материалы научной конфиренции “Фитотерапия, лазеротерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в ХХI веке “.- Черноголовка.- 5-6 декабря 2000.- С. 84-87.
96. Лобода В.Ф. Иммунокорректирующее действие энтеросгеля у детей с объединенной формой совместной хронической гастродуоденальной и гепатобиллиарной патологии. // Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці. Сб-к науч. работ 1-й науч.-практ. Конф. 13-14.02.1997.- Киев.-С.54-55.
97. Лонин А. Ю., Рыбачук Д.В. ,Красноперова А.П. ,Чуешов В.И.  
    Исследования сорбционных свойств клиноптилолита и синтетиче­  
    ских цеолитов по отношению к радионуклидам // Тез.докл.  
    научно-практической конференции "Научные достижения и пробле­  
    мы производства лекарственных средств", - Харьков,1995, - С.1С
98. Лонін А.Ю. ,Рибачук Д.В. ,Чуєшов В.І. Гранули природного цеоліту заміна активованого вуглля //Тези доп. респ. науково-практичної конференції: Сучасні проблеми фармації" - Харків, 1994.-С.55.
99. Лонін А.Ю.,Чуєшов В.1.,Рибачук Д.В. Визначення ефективності  
    виведення цезію - 137 з органгзму природним цеолітом //Тези  
    доп.респ.науково-практичної конференції "Досягнення сучасної  
    фармації - в медичну практику”, - Харків, 1996, - С.312.
100. Лысиков Ю.А. Технологи энтеросорбции при заболеваниях печени. // Сборник работ по применению препарата энтеросгель в медицине.-Часть.IV. г.Москва.-2002.-С.19-22.
101. Лысиков Ю.А., Шевченко Ю.Н. Значение энтеросорбции в пищеварении. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Матер.VI гастроэнтерологической недели, 23-27 октября 2000 г.-Том.4.-№5.-С.112.
102. Любарский М.С., Данилкина С.Т., Бабко А.Н., Колпаков М.А.. Клиническая эффективность энтеросорбционной и лимфостимулирующей терапии у больных пневмониями.// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии. Материалы международного симпозиума. - 28-29 ноября 2000.- Новосибирск.- С. 182-183.
103. Любарский М.С.,.Пекарев О.Г., Габитов А.В., Назарова Т.М. Сочетанная сорбционная и лимфостимулирующая терапия послеабортных метроэндометритов // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии. Материалы научной конференции с международным участием. -12-13 ноября 2002.- Новосибирск. -С. 241-242.
104. Максютіна Н.П., Пилипчик О.Р. Застосування гранул кверцетина в комплексній терапії гнійно-запальних захворювань м′яких тканин дітей // Ліки.-1998.-№2.-С.37-40.
105. Малхасян В.А., Симаворян Л.С. Новый способ получения экспериментальной модели острого панкреатита // Экспериментальная хирургия и анестезиология.-1972.-№3.-С.32-35.
106. Мамаев И.В., Вьючнова Е.В., Лебедева Е.Г. и др. Клиническое лечебно-профилактическое использование препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения// Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Методические рекомендации для врачей/Под ред. И.А.Мамаева, Ю.Н.Шевченко, А.Б.Петухова.-М., 2000.-С.15-21.
107. Мамай А.В., Крутько В.Н. Энтеросорбция как средство продления жизни// Физиология человека.-1996.-№3.-Т.22.-С.131-135.
108. Масудо Нобуо, Район К.К. Лекарственный препарат для наружного применения. Заявка 61 - 151131 Япония, заявл. 25.12,84., № 59 - 277090. опубл. 9.07.86. МКИ А 61 5 47/00, 9/06.
109. Материалы международного симпозиума. - 19-20 ноября 1998. – Новосибирск.- С. 224-226.
110. Машковский М.Д. Лекарственные средства (Пособие для врачей). Ч.2, Москва «Медицина», 1994.- С.223-224.
111. Медицинское применение хитина и хитозана. // Материалы научной конференции “Фитотерапия, лазеротерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в ХХI веке”.- Черноголовка.- 5-6 декабря 2000.-С. 90-94.
112. Мезенцева Н.Г., Мічурина О.Н. Об использовании пищевого концентрата “Литовит” в комплексном лечении атеросклероза // Природне минералы на службе человека. Сборник тезисов международной научно-практической конференции 23-24 октября 1997 г. Новосибирск. С.110-111.
113. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова.− М.: Медицина, 1987.− С. 122, 179-180.
114. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях. / Е.Н.Буркацкая, В.Ф.Бейер и др.- Киев, 1980.- 47 с.
115. Методические рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины.- Киев, 1993.- 36 с.
116. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению ферментных препаратов, улучшающих процесс пищеворения // Под ред.Н.Ф.Масловой.-2001.-24с.
117. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых противоязвенных препаратов. - Киев: ФК МЗ Украины. - 1995. - 16 с.
118. Методические указания к большому практикуму по генетическому анализу. – Харьков, ХГУ,1985 – 31с.
119. Методичні рекомендації з оцінки мутагенних властивостей нових лікарських засобів // І.Р.Бариляк, О.М.Дуган, Л.В.Неумержицька, О.І.Тимченко, Ю.С.Кривошеїн, Г.Г.Прошенко, Т.А.Логадир. – Київ : Фармакологічний комітет МОЗ України, 1996. – 32 с.
120. Методичні рекомендації по експериментальному вивченню ембріотоксичної дії лікарських засобів.- Київ, 2000.- 42 с.
121. Мосунов А.И., Поздняков А.В. Клиническое исследование эффективности препарата сорбционно-детоксикационного действия Энтеросгеля при дифузной патологии печени, сопровождающиеся гепатодепрессивным синдромом//Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы в терапии. Методические рекомендации для врачей/Под редакцией И.А.Маева, Ю.Н.Шевченко, А.Б.Петухова.-М., 2000.-с.61-63.
122. Немцев С.В., Ильина А.В., Албулов А.И., Шинкарев С.М., Комаров Б.А., Варламов В.П..,Новик А.А., Цыган В.Н., Жоголев К.Д., Никитин В.Ю.. Применение препаратов на основе хитина и хитозана в медицине. // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. - М: ВИНИТИ.-2000, - № 8. - С. 90-106.
123. Николаев С.М., Ажунова Т.А. Биоантиоксиданты в терапии повреждений печени // Биоантиоксидант: Тез. междунар. симп. в рамках междунар. выставки "Медицина и охрана здоровья. Медтехника и аптека". - Тюмень, 1997. - С. 184. (холестерин и желч.кислоты)
124. Николаєва Л.Г. Ентеросорбція при гострих кишкових інфекціях: механізм дії на різні сторони інфекційного процесу в експерименті та клініці: Автореф.дис. ...д-ра.мед.наук.-Харків,1993.-18с.
125. Никула Т.Д., Бондур В.В., Плужник К.Г. Вплив вуглецевого ентеросорбенту СКН на клініко-лабораторний показники у хворих з хронічною недостатністю кровообігу // Лікарська справа.-1996.-№7-9.-С.106-109.
126. Никула Т.Д., Красюк І.В. Еферентно-замінна корекція дисмікроелементемії у хворих з хронічною нирковою недостатністю // Лікарська справа.-1999.-№7-8.-С.102-104.
127. Никулин А.А., Буданцева С.И. Сравнительная оценка методов воспроизведения экспериментальных язв желудка // Фармакол. и токсикол. - 1973. - Т.36. - №5. - С. 564-567.
128. Ништантаев М.К., Юлдашев Н.М., Кашкова Э.К., Хакимов З.З. Эффективность сорбционной терапии энтеросорбентом БС-1 при экспериментальной гиперхолестеринемии // Лікарська справа.-2001.-№5-6.-С.104-106.
129. Оболенцева Г.В., Хаджай Я.И., Видюкова А.И. и др. Влияние некоторых природных веществ на язвенное поражение желудка крыс, вызванное ацетилсалициловой кислотой // Бюлл. Экспер. Биол. мед. – 1974.- Т.77, №3.- С.39-41.
130. Овсянникова Т.В., Любарский М.С. Воспалительные заболевания органов малого таза и сорбционно-аппликационная терапия.// Проблемы лимфологии и эндоэкологии. - Материалы международного симпозиума.- 19-20 ноября 1998.- Новосибирск.- С. 210-212.
131. Олещук О.М. Ефективність ентеросорбції за незворотного холестатичного ураження печінки // Вестник проблем биологии и медицины.-1996.-№6.-С.89-93.
132. Олещук О.М., Посохова К.А., Климнюк О.В., Мудра А.Є. Ефективність полісорбу за внутрішньопечікового холестазу // Здобутки клін. та експериментальної медицини.-Тернопіль, 1997.-С.575-577.
133. Палий И.Г., Резниченко И.Г. Применение детоксиканта Энтеросгель для лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (краткий обзор литературы)//Мистецтво лікування.-2004.-№7.-С.77-79.
134. Пасечка Н.В. Ефективність застосування ентеросгелю як детоксикаційного засобу при лікуванні опікової хвороби // Клінічна хірургія.- 1996.-№5.-С.34-35.
135. Пасечка Н.В. Стабілізуючий вплив ентеросгелю на морфологію кишечника при опіковій хворобі у стадії токсемії // Клінічна хірургія.-1996.-№5.-С.27-29.
136. Пастушенко Т.В., Маруший П.Б., Жуков А.А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ// Гигиена и санитария.- 1985.- № 6.- С. 46-49.
137. Пекарев О.Г., Любарский М.С., Морозов В.В. Применение сорбционного препарата сумс-1 с адсорбированным на нем клеточным ксеноперфузатом для лечения острых послеабортных метроэндометритов.// Проблемы лимфологии и эндоэкологии. -
138. Петухов А.Б., Лысиков Ю.А., Шаховская А.К. и др. Результаты использования Энтеросгеля для лечения заболеваний органов пищеварения, связанных с нарушением пищеварения и всасывания//Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Методические рекомендации для врачей/Под ред. И.А.Маева., Ю.Н.Шевченко., А.Б.Петухова.-М., 2000.-С.21-27.
139. Пимоненко Н. Механизмы адсорбционных процессов в углеволокнистых энтеросорбентах //Укр. журн. мед. техники и технологии. -1998. -№ 4. -С. 25-31.
140. Пимоненко Н. Углеродотерапия —новый подход к объяснению терапевтической эффективности углеволокнистых энтеросорбентов //Укр. журн. мед. техники и технологии. -1998.,№ 1-2. -С. 44-49.
141. Пимоненко Н.Ю., Марашан В.Н. Энтеросорбенты нового поколения на основе углерода // Мир медицины. -1998, № 9-10. -С. 54-55.
142. Пимоненко Н.Ю., Шевченко В.Е., Олейник С.А. Перспективы использования специальных средств для решения задач повышения безопасности жизнедеятельности в экстремальных условиях //Проблеми військової охорони здоров'я. Зб. наук. праць Української військово-медич. акад. -Київ, 2000. -Вип. 6. -С. 200-204.
143. Пискун Р.П., Пентюк А.А., Серкова В.К., Полеся Т.Л., Савицкая Е.А. Энтеросорбенты в лечении атеросклероза // Экспериментальная и клиническая фармакология.-1998.-№2.-С.69-74.
144. Підгірний Я.М., Попик М.П. Застосування гемокарбоперфузії в комплексі лікування пацієнтів з гнійно-септичними захворюванням органів гепатобіліарної зони // Клінічна хірургія.-1999.-№12.-С.55.
145. Подымова С.Д. Современная лабораторная диагностика заболеваний печени //Клинич.медицина.- 1981.- Т. 59, № 4.- С. 104-109.
146. Полиенко Э.М., Комаров Б.А.. Применение фитохитодезов с целью коррекции избыточного веса.// Материалы научной конференции “Фитотерапия, лазеротерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в ХХI веке”.-Черноголовка.- 5-6 декабря 2000.- С. 109-111.
147. Полянський І.Ю., Максим′юк В.В. Застосування канальної пролонгованої вульнеросорбції у профілактиці гнійних ускладнень загоєння операційної рани при поширеному перитоніті // Клінічна хірургія.-2002.-№11-12.-С.56-57.
148. Природные цеолиты /Г.В.Цицишвили, Т.Г.Андронникошвили,  
     Г.Н.Киров, Л.Д.Филизова. - М.:Химия, 1965. - 223 с.
149. Природные цеолиты в социальной сфере и охране окружающей среды; Сборник научных трудоз /ВАСУНШ1, Сибирское отделение,  
     Кемеров.НИИ сельского хозяйства. - Новосибирск : СО ВАСХНИЛ,  
     1990. - 233 с.
150. Процюк Т.Л. Использование энтеросорбции в комплексном лечении аллергических заболеваний у детей раннего возраста // Международный медицинский журнал.-1998.-№2.-Том.4.-С.131-132.
151. Пушкар С.Н. Влияние энтеросорбции на выраженность эндогенной интоксикации у больных с обтурационной желтухой неопухолевого генеза // Клінічна хірургія.-1996.-№5.-С.17-19.
152. Рачковская Г.С. Эффективность энтеросорбции и комплекса антиоксидантов у больных шизофренией // Лікарська справа.-1998.-№4.-С.122-124.
153. Рачковская Л.Н. Углеродминеральные сорбенты для медицины, СО РАСХН, Новосибирск (1996).
154. Рєчкіна О.О. Клінічна оцінка детоксикаційного ефекту ентеросорбції при лікуванні туберкульозу органів дихання у дітей // Лікарська справа.-1998.-№6.-С.62-64.
155. Рибачук Д.В., Дойн О.Ю.,Чуєшов В.І. Взаемодія цеолітів з  
     важкими металами //Тези доп.респ.науково-практичної конф.  
     "Досягнення сучасної фармації-в медичну практику. - Харків,  
     1996. - С. 170.
156. Рибачук Д.В., Лонін О.Ю., Чуєшов В.І., Третинник В.Д., Крутських Т.В. Цеоліти, їх класифікація, фізіко-хімічні та медико-біологічні властивості повідомлення I . класифікації та властивості // Вісник фармації.-1995.-№3-4.-С.82-85.
157. Розанова В.Д. Детоксикация гексенала и индукция этого процесса у крыс, развивающихся при стрессовых воздействиях// Фармакология и токсикология.- 1982.- № 4.- С. 126-127.
158. Руппель В.В., Королькова С.В. Сорбционные свойства Энтеросорбента-В по отношению к свинцу //Новые ветеринарные препара-ты и кормовые до-бавки. Экспресс-информация. Вып.3. СПб., 1997.- С.17-18.
159. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. - 1979. - Т. 247, № 6. - С. 1513-1516.
160. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Сравнительная оценка эффективности клинического использования сорбентов типа СКН-4М, СКТ-6А и полифепана при лечении больных с хронической почечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование) // Терапевтический архив.-1996.-№8.-Том.68.-С.39-43.
161. Рябушко М.М., Бобирьов В.М. Природні сорбенти та антиоксиданти в профілактиці серцево-судинних ускладнень у осіб, що контактують з фторидами за виробничих умов // Ліки.-2001.-№5-6.-С.118-123.
162. Савицкая И.В., Виноградова М.В., Эфендиев Б.А., Волхонская Т.Б.,Гилинская О.М., Башкирова Ю.В. // Применение метода энтеросорбции у больных с поражениями щитовидной железы, сопровождающихся гипотериозом.// проблемы профилактической лимфологии и санаторно\_курортной реабилитации. Материалы научно-практической конференции.-5-6 июня 1997. -Новосибирск.- С. 120-121.
163. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения.- В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ.- М.. 1973.- Вып. 13.- С. 47-57.
164. Сидорова Т.И., Лопуга Е.В., Гарцуева Т.П., Турчанинов С.В., Колпаков М.А., Городилова Е.В., Тысячнова Ю.В..// Реабилитация больных хронической профессиональной полихимической интоксикацией на базе санатория "Барнаульский".// Проблемы экспериментальной клинической и профилактической лимфологии. Материалы международного симпозиума. -28-29 ноября 2000.-Новосибирск.- С. 269-271.
165. Cимарот М.І., Швець Т.М., Кризина П.С., Кущевська Н.Ф., Денис Р.О. Вплив аплікаційної сорбції активованого вуглецевого матеріалу з високодисперсним залізом на перебіг ранового процесу // Лікарська справа.-1999.-№6.-С.110-114.
166. Скакун Н.П., Саратиков А.С., Олейник А.Н., Венгеровский А.И. Этиловый спирт. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1985. - 135 с.
167. Скалыга И.М., Шигаренко Н.И. Эффективность энтеросорбентов и антиоксидантов в лечении хронических заболеваний печени алкогольной этиологии // Лікарська справа.- №5.-1998.-С.93-95.
168. Скорнякова Т.И. Препарат энтеросгель в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения. // Мат. науч.-практ. конф. «Энтеросгель, энтеросорбционные технологии в медицине», Новосибирск-Москва.-1999.-С.47-48.
169. Слободеник Г.І. Активований вуглецевий антрацит з кверцетином як засіб, що прискорює гоєння ран // Ліки.-1998.-№2.-С.45-47.
170. Солдатова Г.С., Лосева М.И., Поспелова Т.И., Трубицин Э.А., Фролова И.И., Рачковская Л.Н., Игнатова В.В. Использование сумс-энтеросорбции в программе реабилитации больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта// проблемы профилактической лимфологии и санаторно\_курортной реабилитации. Материалы научно-практической конференции.-5-6 июня 1997. –Новосибирск.-С. 127-128.
171. Сорбенты: разработки Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологшии им. Р.Е.Кавецкого АН Украины // Провизор.-апрель, -1998.-№6.-С.26-28.
172. Спинякова І.Б. Розвиток науки про адсорбенти в Україні // Біосорбметоди і препарати в профілактиці та лікуваній практиці. 1-а наук.-практ.конф.: Зб.наук.праць.-К., 1997.-С.3-6.
173. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. - М.: Медицина, 1977. - С. 42-44.
174. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Там же. - С. 66-68.
175. Старкова Е.В., Дергачева Т.И., Дударева З.П., Маюнова Т.Н. Комплексное санаторно - курортное лечение воспалительных заболевании женских половых органов с использованием сорбционнои терапии.// Проблемы лимфологии и эндоэкологии. Материалы международного симпозиума.-19-20 ноября 1998. –Новосибирск.- С. 263-265.
176. Степанов О.Г., Куличков В.И. Применение сорбента Полисорб у детей с хроническим колитом и проявлениями пищевой аллергии // Человек и лекарство. Тезисы докладов VII Российского Національного Конгресса. М., 2000.
177. Столов С.В. Собционные методы в комплексном лечении язвенного колита: Автореф. дис.канд.мед.наук., 1994.-21с.
178. Тарасевич Ю.И.,Руденко Г.Г.,Кравченко В.А.,Поляков В.Е.  
     Физико-химические свойства Закарпатского клиноптилолита и его  
     применение в качестве фильтрующего материала при очистке воды.-  
     /Журнал Химия и технология воды, 1979.Т.I. - № I,- С.66-69.
179. Темченко О.І. Вплив ентеросорбції полісорбом на ефективність поліхіміотерапії раку яєчників // Ліки.-1998.-№2.-С.41-43.
180. Темченко О.І. Застосування антиоксидантів у поєднанні з ентеросорбцією полісорбом у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників III – IV стадій // Лікарська справа.-1998.-№5.-С.142-144.
181. Тихонов В.Н. К оценке изменений массы внутренних органов животных в токсико-гигиенических исследованиях// Гигиена и санитария.- 1981.- № 7.- С. 58-59.
182. Ткаченко Ю.А. Клинико-иммунологические параллели гемосорбции с применением различных сорбентов в лечении больных бронхиальной астмой. // Лікарська справа.- №5.-1998.-С.113-115.
183. Топузов Е.Г., Беляков Н.А., Малачев М.М. и др. Применение энтеросорбции при раке желчевыводящих путей, осложненном механической желтухой // Вопросы онкологии.-1996.-№2.-Том.42.-С.100-103.
184. Трахтенберг И.М., Сова Р.В., Шефтель В.О. Проблема нормы в токсикологии.- М.: Медицина.- 1991.- 204 с.
185. Трахтенберг И.М., Тимофеевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения действия химических и биологических загрязнителей.- Рига: Зинатне, 1987.- 172 с.
186. Трескунов К.А., Комаров Б.А.. Способ лечения онкозаболеваний. Патент РФ № 2165253. Приоритет от 20.01.1998. Опубл. 20.04.2001 бюлл. №11.
187. Трубицкая Г.П. Конъюктивальная проба в эксперименте на морских свинках // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии.-Ташкент.-1978.-С.79-83.
188. Фармакопейна стаття. Сілікс ФС 42У-224/225/226/227-481-99 на заміну ТФС 42У-42-94 від 6.06.1999.
189. Фецич Т.Г. Детоксикацій на терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих.- Львів: Вертикаль, 1998.-261с.
190. Фецич Т.Г. Застосування ентеросорбції та плазмафарезу в процесі хіміотерапії хворих на рак легенів // Лікарська справа.-1999.-№3.-С.137-140.
191. Филатов А.Н., Котовшиков М.К. Свертывающая система крови в клинической практике.- Л.: Медгиз., 1963.- С. 196.
192. Фролькис А.В. Энтеросорбент полифепан в лечении заболеваний органов пищеварительной системы // Терапевтический архив.-1997.-Т.69.-№2, -С.76-80.
193. Хотимченко Ю.С, Кропотов А.В.."Применение энтеросорбентов в медицине" // Тихоокеанский медицинский журнал.- 1999.- №2.- С. 84-89.
194. Хотимченко Ю.С., ,Кропотов А.В ."Энтеросорбенты для больных и здоровых" // Медикофармацевтический вестник Приморья.- 1998.- №4.- С. 99-107
195. Чернобровый В.Н., Палий И.Г., Примененияе препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника//Містецтво лікування.-№5.-2003.-С.74.
196. Чуєшов В.В., Рибачук Д.В., Дикий І., Донченко Н., Крутських Т. Вивчення противиразкової активності гранул з плантаглюцидом на основі природнього компоненту-цеоліту // Ліки України.-12(53).-2001.-С.44-45.
197. Чуєшов В.І., Рибачук Д.В., Лонін О.Ю., Третинник В.Д., Крутських Т.В. Цеоліти, їх класифікація, фізіко-хімічні та медико-біологічні властивості повідомлення 2 . Медико-біологічні властивості цеолітів // Вісник фармації.-1996.-№1-2.-С.82-85.
198. Шадрин А.М. Природне цеолиты в животноводстве, вереринарии и охране окружающей среды // Природные минераля на службе человека. Сборник тезисов международной научно-практической конференции 23-24 октября 1997 г. Новосибирск. С.161-162.
199. Шевченко Ю.И., Осипенко Н.И., Злючевская Л.П., Кочерга Т.В., Комарницкая Н.И. Комплексное лечение больных с заболеваниями пищеварительного канала воздействием энтеросорбента энтеросгель и внутрисосудистого лазерного облучения крови // Лікарська справа.-1998.-№6.-С.149-152.
200. Шейман Б.С., Багдасарова І.В., Осадча О.І. та ін. Вивчення селективної детоксикаційної дії ентеросорбенту Ентеросгель при комплексному лікуванні нефрологічних захворювань у дітей//Містецтво лікування.- №5.-2004.-С.68-69.
201. Шідловський В.О., Проколчук А.І. Особливості клітинного імунітету у хворих на цукровий діабет з синдромом діабетичної стопи та його корекція за допомогою ентеросорбенту “Сілард П” // Клінічна хірургія.-1997.-№11-12.-С.45-46.
202. Шідловський В.О., Проколчук А.І., Ліщенко Н.О. Застосування ентеросорбенту “Сілард П” в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи // Клінічна хірургія.-1997.-№11-12.-С.39-40.
203. Шмаков А.Н., Беручев В.Л.,.Марков А.В., Кохно В.Н. К вопросу об эффективности экстракорпоральной детоксикации при тяжелом сепсисе у детей//. Эфферентная медицина на современном этапе. Тезисы докладов I научно –практической конференции. –Томск.-2002.- С. 449.
204. Шомина О.А., Богатов В.В., Червинец В.М.. Комплексное лечение флегмон челюстно-лицевой области с применением хитозана. Материалы научной конференции “Фитотерапия, лазеротерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в ХХI веке”. – Черноголовка.- 5-6 декабря 2000. - С. 180-181.
205. Шпагина Л.А., Куликов В.Ю., Сафронов И.Д., Ким Л. Б., Рачковская Л.Н., Бобров С. В., Герасименко О.Н., Железняк М.С., Баянова О.А. Сравнительная оценка реакций перекисного окисления липидов в динамике различных схем сумс-энтеросорбции// Актуальные вопросы современной медицины.-Т.2.-Тезисы докладов седьмой научно-практической конференции врачей.-21-22 мая 1997.-Новосибрск.- С. 214-215.
206. Шумейко І.А. Оцінка клінічної ефективності застосування ентеросорбенту ентеросгель у хворих на цукровий діабет з гнійно-запальним ураженням м′яких тканин // Клінічна хірургія.-1997.-№9-10.-С.28-29.
207. Щербак О.В. Використання ентеросорбентів у терапії цукрового діабету II типу // Фармацевтичний журнал.-2002.-№6, Київ.-С.87-89.
208. Экология и безопасность жизнедеятельности /Под ред. Л.А.Муравья. -М.: ЮНИТИ -ДАНА, 2000. -447 с.
209. Эфферентная терапия /Под ред. А.Л.Костюченко. -СПб., 2000.-432 с.
210. Яковлева Л.В., Бондарев Е.В. Современные методы сорбции в лечении различных заболеваний (обзор литературы) // Фармаком.-2002.-№1.-С.48-59.
211. Яковлєва Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгінова Л.П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів (Методичні рекомендації) / За ред. О.В.Стефанова.− Київ: Видавничий дім "Авіцена", 2001.− С.321-333.
212. Absy M. // Nephrology. Dialysis. Transplantation.-1999.-Vol.14, №3, -P.748-750.
213. Anderson W., Soman P.D. Degraded carrageenan and experimental acute gastric ulceration in the quinea pig // Nature.- V.1999,№4891. Р.389-390.
214. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. et al. Prevention of spontaneous and chemically induced carcinogenesis using activated carbon fiber adsorbent. III. Inhibitory effect of the activated carbon fiber adsorbent 'Aqualen' on 1,2- dimethylhydrazine-induced intestinal carcinogenesis in rats / // Cancer Lett. ─ 1999. ─ Vol. 138, № 1-2. ─ P. 27-35.
215. Aoyama I., Miyazaki T., Takayama F. et al. Oral adsorbent ameliorates renal TGF-beta 1 expression in hypercholesterolemic rats / // Kidney Int. Suppl. ― 1999. ― № 71. ― P. 193-197.
216. Aoyama I., Shimokata K., Niwa T. Combination therapy with benazepril and oral adsorbent ameliorates progressive renal fibrosis in uremic rats // Nephron. ― 2002. ― Vol. 90, № 3. ― P. 297-312.
217. Baker J., Norton P. Evaluation of absorbent products for women with mild to moderate urinary incontinence // Appl. Nurs. Res. ― 1996. ― Vol. 9, № 1. ― P. 29-33.
218. Bauer E., Gendo A., Madl C. et al. Effects of sorbent suspension dialysis on plasma amino acid levels in cirrhotic patients with refractory hepatic encephalopathy / // Int. J. Artif. Organs. ― 2002. ― Vol. 25, № 10. ― P. 923-928.
219. Beklemishev M.K., Stoyan T.A., Dolmanova I.F. Sorption-catalytic determination of manganese directly on a paper-based chelating sorbent // Analyst. ─ 1997. ─ Vol. 122, № 10. ─ P. 1161-1165.
220. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // J. Lab. Clin. Med. - 1963. - V. 61, N 5. - P. 882.
221. Brink C.A. The value of absorbent products and containment devices in the management of urinary incontinence: editorial // J. Wound Ostomy Continence Nurs. ― 1996. ― Vol. 23, № 1. ― P. 2-4.
222. Chow M.T., Lin H.J., Mitra E.A. et al. Hemodialysis-induced hypophosphatemia in a normophosphatemic patient dialyzed for ethylene glycol poisoning: treatment with phosphorus-enriched hemodialysis / // Artif. Organs. ─ 1998. ─ Vol. 22, № 10. ─ P. 905-907.
223. Dardik A., Moesinger R.C., Efron G. et al. Acute abdomen with colonic necrosis induced by Kayexalate-sorbitol / // South Med. J. ― 2000. ― Vol. 93, № 5. ― P. 511-513.
224. Davankov V.A., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Tur D.R. Novel polymeric solid-phase extraction material for complex biological matrices. Portable and disposable artificial kidney / // J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl. ─ 1997. ─ Vol. 689, № 1. ─ P. 117-122.
225. Delvaux M., Frexinos J. A European approach to irritable bowel syndrome management // Can. J. Gastroenterol. ― 1999. ― Vol. 13, Suppl A. ― P. 85-88.
226. Dyer O. Doctor struck off after patient dies from detoxification treatment // BMJ. ― 2001. ― Vol. 323, № 7319. ― P. 955.
227. Ebihara I., Nakamura T., Ushiyama C. et al. Effect of oral adsorbent AST-120 on plasma metalloproteinase-9 and serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations in chronic renal failure / // Nephron. ― 1999. ― Vol. 83, № 2. ― P. 169.
228. Eckel F.M. Outsourcing drug distribution services. Outsourcing: at odds with pharmacy's professional foundation // Am. J. Health. Syst. Pharm. ― 1997. ― Vol. 54, № 1. ― P. 52-55.
229. Eliasson M., Bostrom M., DePierre J.W. Levels and subcellular distributions of detoxifying enzymes in the ovarian corpus luteum of the pregnant and non-pregnant pig // Biochem. Pharmacol. ─ 1999. ─ Vol. 58, № 8. ─ P. 1287-1292.
230. Frattrarelli D., Ambrosini F., Domenici A. et al. // Nephrology. Dialysis. Transplantation.-1996.-Vol.11, №6.-P.A145.
231. Freeman D.E. Gastrointestinal pharmacology // Vet. Clin. North Am. Equine Pract. ― 1999. ― Vol. 15, № 3. ― P. 535-559.
232. Gastanaduy A.S., Begue R.E. Acute gastroenteritis // Clin. Pediatr. (Phila). ― 1999. ― Vol. 38, № 1. ― P. 1-12.
233. Gerbaka B., Hakme C., Bassil N. et al Intoxication au paraquat chez l'enfant /. // J. Med. Liban. ─ 1998. ─ Vol. 46, № 2. ─ P. 93-96.
234. Giordano M., Colella V., Perri F. et al. // Nephrology. Dialysis. Transplantation.-1996.-Vol.11, №6.-P.A291.
235. Glatt W. A new method for detoxifying opioid-dependent patients // J. Subst. Abuse Treat. ─ 1999. ─ Vol. 17, № 3. ─ P. 193-197.
236. Greil J., Wyss P.A.,. Ludwig K et al. Continuous plasma resin perfusion for detoxification of methotrexate / // Eur. J. Pediatr. ─ 1997. ─ Vol. 156, № 7. ─ P. 533-536.
237. Harnisch S., Muller R.H. Adsorption kinetics of plasma proteins on oil-in-water emulsions for parenteral nutrition // Eur.J. Pharm. Biopharm. ― 2000. ― Vol. 49, № 1. ― P. 41-46.
238. Hassanein T.I., Wahlstrom H.E.,. Zamora J.U, Van Thiel D.H. Conventional care of fulminant hepatic failure: medical and surgical aspects / // AADE Ed. J. ─ 1997. ─ Vol. 1, № 1. ─ P. 33-37.
239. Henderson L.W. Blood purification by immunoadsorption // Blood Purif. ─ 2000. ─ Vol. 18, № 2. ─ P. 148.
240. Horne E., O'Keeffe M., Desbrow C., Howells A. A novel sorbent for the determination of clenbuterol in bovine liver / // Analyst. ─ 1998. ─ Vol. 123, № 12. ─ P. 2517-2520.
241. Hovinen J., Pettersson-Fernholm T., Lahti M., Vilpo J. Role of thiocyanate ion in detoxification of the anticancer agent chlorambucil / // Chem. Res. Toxicol. ─ 1998. ─ Vol. 11, № 11. ─ P. 1377–1381.
242. Javier Alvarez F., Carmen del Rio M. Ultrarapid opiate detoxification: a look at what is happening in Spain // Addiction. ─ 1999. ─ Vol. 94, № 8. ─ P. 1239-1240.
243. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents // J. Toxicol. Clin. Toxicol. ― 2002. ― Vol. 40, № 6. ― P. 803-816.
244. Kitamura K. A foodpad weigh assay method to evaluate delayed-type hypersensivity in the mouse// J. Immunol. Methods.- 1980.- V. 39.- P. 277-283.
245. Komori S., Washizu M. Metastatic calcinosis circumscripta treated with an oral charcoal absorbent in a dog // J. Vet. Med. Sci. ― 2001. ― Vol. 63, № 8. ― P. 913-916.
246. Krahenbuhl L., Reichen J., Talos C., and Krahenbuhl S. Benzoic acid metabolism reflects hepatic mitohondrial function in rats with long-term extrahepatic cholestasis. // Hepatology.-1997.-№2.-V.25, p.278-283.
247. Kubena L.F., Harvey R.B., Bailey R.H. et al. Effects of a hydrated sodium calcium aluminosilicate (T-Bind) on mycotoxicosis in young broiler chickens / // Poult. Sci. ─ 1998. ─ Vol. 77, № 10. ─ P. 1502-1509.
248. Lim R.K.S., Rink K.C. etal. A method for the evaluation of cumulation and by the determination of acute and subehronic median effective doses // Arch. Int. Pharmacolin.-1961.- 130, №3/- 4. – p. 336-353.
249. Lorenzi P., Marsili M., Boncinelli S. et al. Searching for a general anaesthesia protocol for rapid detoxification from opioids / // Eur. J. Anaesthesiol. ─ 1999. ─ Vol. 16, № 10. ─ P. 719-727.
250. Mallick N., Marasi A. El. // Nephrology. Dialysis. Transplantation.-1999.-Vol.14, №1.-Р.37-40.
251. Monhart V. Otravy muchomurkami a vyznam sorpcni hemoperfuze pri jejich leceni // Vnitr. Lek. ─ 1997. ─ Vol. 43, № 10. ─ P. 686-690.
252. Moyseyenko V., Nykula T. // A dstracts XXXIV Congress of the European Renal Association, European Dialysis Transplantant Association: Abstracts.-Geneva, 1997.-P.120.
253. Nitti C. De, Giordano R., Gervasio R. et al. Choosing new adsorbents for endogenous ultrapure infusion fluid: performances, safety and flow distribution / // Int. J. Artif. Organs. ― 2001. ― Vol. 24, № 11. ― P. 765-776.
254. Niwa T., Aoyama I., Takayama F. et al. Urinary indoxyl sulfate is a clinical factor that affects the progression of renal failure / // Miner. Electrolyte Metab. ― 1999. ― Vol. 25, № 1-2. ― P. 118-122.
255. Niwa T., Tsukushi S., Ise M. et al. Indoxyl sulfate and progression of renal failure: effects of a low-protein diet and oral sorbent on indoxyl sulfate production in uremic rats and undialyzed uremic patients / // Miner. Electrolyte Metab. ─ 1997. ─ Vol. 23, № 3-6. ─ P. 179-184.
256. Peter A.T., Ash S.R., Steczko J. et al. Push-pull sorbent-based pheresis treatment in an experimental canine endotoxemia model: preliminary report / // Int. J. Artif. Organs. ─ 1999. ─ Vol. 22, № 3. ─ P. 177-188.
257. Sakai Y., Naruse K., Nagashima I. et al. Functional stability of porcine hepatocyte spheroids in various culture systems under 100% porcine and human plasma conditions / // Artif. Organs. ─ 1996. ─ Vol. 20, № 1. ─ P. 56-60.
258. San L., Arranz B. Pros and cons of ultrarapid opiate detoxification // Addiction. ─ 1999. ─ Vol. 94, № 8. ─ P. 1240-1241.
259. Sato T., Miyazaki S., Mohri S. Effects of an oral adsorbent on cisplatin-induced nephropathy in rats // Nippon Jinzo Gakkai Shi. ― 1996. ― Vol. 38, № 7. ― P. 290-295.
260. Splendiani G., Zazzaro D., Di Pietrantonio P.et al. Continuous renal replacement therapy and charcoal plasmaperfusion in treatment of amanita mushroom poisoning / // Artif. Organs. ─ 2000. ─ Vol. 24, № 4. ─ P. 305-308.
261. Stegmayr B.G. Is there a future for adsorption techniques in sepsis? // Blood Purif. ─ 2000. ─ Vol. 18, № 2. ─ P. 149-155.
262. Sticknаy J.S., Van Liere E.J., Narthup D.W. Correlation between progressive motility and length of the small intenstine in albino rats and dogs // Amer. J. Physiol. – 1951. – Vol. 167, №2. – P. 24-36.
263. Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion // Ther. Apher. ─ 1998. ─ Vol. 2, № 2. ─ P. 129-133.
264. Tang X., Ma Y., Yang X. Studies of a new adsorbent cross-linked agar beads entrapped attapulgite clay for hemoperfusion // Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. ― 2001. ― Vol. 18, № 2. ― P. 330-333.
265. Tetta C., Bellomo R., Brendolan A. et al. Use of adsorptive mechanisms in continuous renal replacement therapies in the critically ill / // Kidney Int. Suppl. ─ 1999. ─ № 72. ─ P. 15-19.
266. Toepfer M., Sitter T., Burchardi C. et al. Klinische Immunadsorption / // Dtsch. Med. Wochenschr. ─ 1999. ─ Bd. 124, № 15. ─ S. 461-465.
267. Ullrich H., Jakob W., Frohlich D. et al. A new endotoxin adsorber: first clinical application / // Ther. Apher. ― 2001. ― Vol. 5, № 5. ― P. 326-334.
268. Umbricht A., Montoya I.D., Hoover D.R. et al. Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine / // Drug Alcohol. Depend. ─ 1999. ─ Vol. 56, № 3. ─ P. 181-190.
269. Umbricht-Schneiter A., Montoya I.D., Demuth K.L., Preston K.L. Combining naltrexone with buprenorphine for opioid detoxification / // Probl. Drug Depend. 1996: Proc. 58th Annu. Sci. Meet. Coll Probl. Drug Depend., [1996]. ─ 1997. ─ P. 299.
270. Viraraghavan T., Slough K. Sorption of pentachlorophenol on peat-bentonite mixtures // Chemosphere. ― 1999. ― Vol. 39, № 9. ― P. 1487-1496.
271. Walubo A., Madiba M., Mulahutso M., DuPlooy W. A comparion of charcoal and cholestyramine dialysis of phenytoin and paracetamol in vitro: Abstr. North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Orlando, Fla, Sept. 9–15, 1998 / // J. Toxicol. Clin. Toxicol. ─ 1998. ─ Vol. 36, № 5. ─ P. 436.
272. Wiley J.F. Novel therapies for ethylene glycol intoxication // Curr. Opin. Pediatr.― 1999. ― Vol. 11, № 3. ― P. 269-273.
273. Winchester F.J., Ronco C., Salsberg J. et al. Sorbent augmented dialysis systems / // Contrib. Nephrol. ― 2002. ― № 137. ― P. 170-180.
274. Winearls C.G. // Nephrol. Dial. Transplant.-1998.-Vol.13 (Suppl.2).-P.3-8.
275. Wuthrich B., Gumowski P.L., Fah J. et al. Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allergenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide / // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. ― 2001. ― Vol. 11, № 3. ― P. 149-156.
276. Yamakado M., Ise M. Mechanism of oral absorbent AST-120 in lipid abnormalities in experimental uremic rats // Kidney Int. Suppl. ― 1999. ― № 71. ― P. 190-192.
277. Yan H., Zhao Q., Yuan J. et al. Affinity adsorbents for the vancomycin group of antibiotics / // Biotechnol. Appl. Biochem. ― 2000. ― № 31, Pt. 1. ― P. 15-20.
278. Yu Y., Fu C.-X, Chen C.-Z. A novel immunoadsorbent for rheumatoid arthritis therapy. Preparation and efficacy evaluation // Artif. Cells, Blood Substitut. Immobilizat. Biotechnol. ─ 2000. ─ Vol. 28, № 5. ─ P. 409–414.
279. Zhang L., Xu J., Birch R.G. Engineered detoxification confers resistance against a pathogenic bacterium // Nat. Biotechnol. ─ 1999. ─ Vol. 17, № 10. ─ P. 1021-1024.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>