

Н. В. Лапова**ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧАЯ ТРАВЫ ФИАЛКИ****Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Широкое распространение аллергических заболеваний требует поиска новых лекарственных средств для решения данной проблемы, в том числе через их поиск среди природных источников. Цель работы – изучение противоаллергической активности чая травы фиалки в сравнении с лекарственным растительным сырьем череды травы. Установлено, что чай травы фиалки, содержащий полисахариды и фенольные соединения, обладает выраженным дозозависимым антианафилактическим действием *in vivo*, сопоставимым с действием чая травы череды; полуэффективная доза чая травы фиалки составила 342 мг/кг. Уровень дегрануляции тучных клеток исследуемой группы в присутствии чая травы фиалки находился в пределах 14,5–21,0% и при всех дозах был значимо ниже ($p < 0,05$) уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена. Процент защиты тучных клеток от дегрануляции *in vitro* у чая травы фиалки составляет 31,2–65,7%. Полуэффективная доза чая травы фиалки на модели стабилизации мембран тучных клеток составляет 433 нг/мл и в 1,6 раза уступает чаю травы череды.*

Ключевые слова: трава фиалки, чай, противоаллергическая активность, анафилактическая реакция, индекс по Weigle, тучные клетки, процент защиты от дегрануляции тучных клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение аллергических заболеваний (примерно у 25% населения Республики Беларусь и 30–50% в целом у населения планеты) требует поиска новых лекарственных средств для решения данной проблемы [1, 2]. Наряду с поиском противоаллергических фармацевтических субстанций методом органического синтеза, активно развивается и поиск природных источников данной группы биологически активных веществ. В первую очередь таким источником является лекарственное растительное сырье, как в виде отдельных видов, так и в виде многочисленных комбинаций [3–7].

При поиске видов лекарственного растительного сырья с противоаллергической активностью особый интерес представляет широко применяемый в народной медицине для лечения дерматитов различной этиологии род фиалка (*Viola L.*). Как противоастматические средства и стабилизаторы мембран тучных клеток изучены фиалка душистая, фиалка японская и фиалка маньчжурская [8–10]. На территории Республики Беларусь широко распространены фиалка трехцвет-

ная и фиалка полевая, объединенные в лекарственное растительное сырье – фиалки трава. Для данного вида лекарственного растительного сырья показана эффективность в составе комбинированных противоаллергических наружных средств. Есть пилотные исследования о наличии у этого лекарственного растительного сырья противоаллергических свойств [6, 7, 11, 12]. В то же время нет сравнительных данных о фармакологической активности травы фиалки по сравнению с другими видами лекарственного растительного сырья, что затрудняет дальнейшую фармацевтическую разработку лекарственных препаратов на ее основе.

Целью работы являлось изучение противоаллергической активности чая травы фиалки в сравнении с известным противоаллергическим лекарственным растительным сырьем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Растительное сырье**

Трава фиалки была заготовлена в период массового цветения в местах естественного произрастания и подвергнута естественной сушке при температуре 20 ± 2 °C и

толщине слоя растительного сырья до 2 см. Сушку осуществляли не позднее, чем через час после заготовки лекарственного растительного сырья, и продолжали до тех пор, пока значения потери в массе при высушивании не составят допустимых нормативной документацией значений, а стебель травы не будет легко ломаться.

Лекарственная форма

Чай травы фиалки готовили, заливая лекарственное растительное сырье с размером частиц 2000 мкм водой кипящей *P* в соотношении сырья и экстрагента 1,5 : 100. Чай настаивали при комнатной температуре в течение 15 минут, процеживали. Полученный чай упаривали на водяной бане до постоянной массы. Сухой остаток экстрактивных веществ растворяли для получения заданных доз в необходимом объеме воды *P*.

Стандартизация чая травы фиалки

Чай травы фиалки стандартизировали по содержанию биологически активных веществ: фенольных соединений и полисахаридов. Для количественного определения данных соединений использовали гравиметрическую и спектрофотометрическую методики [13].

Референтное лекарственное растительное сырье

В качестве референтного лекарственного растительного сырья использовали череду траву, заготовленную и высушенную в соответствии с требованиями нормативной документации, из которой также готовили лекарственную форму «чай», как описано выше. Выбор такого лекарственного растительного сырья обусловлен популярностью череды травы в качестве противоаллергического лекарственного средства, наличием сведений о ее фармакологической активности, а также наличием схожих с травой фиалки доминирующих групп биологически активных веществ (полисахаридов и фенольных соединений) [14, 15].

Лабораторные животные и условия их содержания

Оценку фармакологической активности проводили на мышах-самцах беспородных массой 20–25 г. Животные содержались в виварии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в соответствии с установленными требованиями.

В работе соблюдены требования гуманного обращения с животными, а также требования к постановке экспериментального исследования с использованием лабораторных животных, установленные рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, рекомендациями FELASA Working Group Report (FELASA – Federation of European Laboratory Animal Science Associations, Федерация европейских научных ассоциаций по лабораторным животным) и Надлежащей лабораторной практикой [16–18].

Изучение противоаллергической активности на модели системной анафилактикоидной реакции, индуцированной соединением 48/80 *in vivo*

Животные были разделены на 7 групп, по 10 особей в каждой: 1 группа «плацебо», 3 исследуемые группы, получавшие чай травы фиалки в дозах 100, 200 и 400 мг/кг, 3 исследуемые группы, получавшие чай травы череды в таких же дозах. Группе «плацебо» внутрижелудочно вводили 0,5 мл воды *P*, исследуемым группам – чай травы фиалки или чай травы череды в эквивалентном объеме.

Для моделирования системной анафилактикоидной реакции использовали раствор 10 мг/кг соединения 48/80 (Sigma, Израиль) в воде для инъекций, который вводили инъекционно всем группам животных через час после внутрижелудочного введения «плацебо», или чая травы фиалки, или чая травы череды.

Для оценки выраженности анафилактикоидной реакции рассчитывали индексы по Weigle [19].

Изучение противоаллергической активности на модели дегрануляции тучных клеток *in vitro*

Животные были разделены на интактную, плацебо и исследуемую группы по пять особей в каждой.

Интактная группа в течение 14 дней не подвергалась никаким манипуляциям.

Исследуемую группу сенсибилизировали аллергеном эпидермальным шерсти кошки («Биомед имени И. И. Мечникова», Российская Федерация) по следующей схеме [20].

В первый и третий день эксперимента животным вводили внутрибрюшинно 50 PNU аллергена (PNU – protein nitrogen

unit; одна единица PNU равна 0, 00001 мг белкового азота).

На пятый и седьмой день при введении использовали более высокую дозу – 100 PNU. Группе плацебо через такие же интервалы времени вводили физиологический раствор с рН 7,4.

Спустя 7 дней со дня последней инъекции животным исследуемой группы и группы плацебо или спустя 14 дней с момента ввода в эксперимент для интактной группы осуществляли забор тучных клеток. Для этого животным после дислокации шейных позвонков в брюшную полость вводили 10 мл подогретого до 37 °С

физиологического раствора и массировали брюшную стенку в течение 1–2 минут. После этого осуществляли забор промывной жидкости из брюшной полости, переносили в пробирку, содержащую 20 ед/мл раствора гепарина, и центрифугировали при скорости вращения 1000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость сливали, к осадку из клеток добавляли физиологический раствор, перемешивали, получали суспензию.

Из полученной от каждого животного суспензии тучных клеток формировали контрольные и исследуемые пробы (рисунок).



Рисунок. – Формирование контрольных и исследуемых проб

Для окраски тучных клеток использовали раствор 1 г/л толуидинового синего в физиологическом растворе. Дозы исследуемых лекарственных форм в полученных пробах составляли 45, 450 и 4500 нг/мл.

В 20 мкл полученной пробы производили подсчет 100 тучных клеток, среди которых определяли количество дегранулированных тучных клеток, а также рассчитывали процент защиты тучных клеток от дегрануляции (S, %) [21] по уравнению (1):

$$S = 100 - 100 * \frac{C - B}{A - B}, \quad (1)$$

где S, % – процент защиты тучных клеток от дегрануляции,

A – процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена у sensibilized животных,

B – базовый уровень дегрануляции тучных клеток,

C – процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена и чая травы фиалки у sensibilized животных.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 Advanced. Полученные данные приводили в виде $x_{cp} \pm \Delta x$, где x_{cp} – среднее значение измерений, Δx – полуширина доверительного интервала. Для сравнения результатов независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки результатов в зависимых группах использовали критерии Вилкоксона и Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чай травы фиалки содержал полисахариды и фенольные соединения в примерном соотношении 5 : 1 (таблица 1).

Таблица 1. – Содержание биологически активных веществ в исходном извлечении

Группа биологически активных веществ	Содержание, мг/мл
Полисахариды	107,3 ± 5,7
Фенольные соединения	22,6 ± 0,5

После упаривания и повторного растворения соотношение и состав компонентов исследуемой лекарственной формы не изменились.

Антианафилактическое действие чая травы фиалки

При оценке фармакологической активности чая травы фиалки на модели системной анафилактической реакции, индуцированной соединением 48/80 *in vivo*,

было установлено, что введение животным за час до моделируемой анафилактической реакции чая травы фиалки сокращало как выраженность проявлений исследуемой реакции, так и летальность животных.

В группе плацебо, получавшей за час до моделируемой анафилактической реакции воду *P*, пять животных в течение часа после введения соединения 48/80 погибли, еще у четырех была отмечена сильная анафилактическая реакция (одышка, судороги, учащенное сердцебиение), которая длилась не менее 30 минут. У одного животного такие признаки отмечались в течение 20 минут. Индекс по Weigle в группе плацебо составил 3, 4 (таблица 2).

Таблица 2. – Выявленность анафилактической реакции у животных различных групп

	Плацебо	Фиалки трава			Череды трава		
		100 мг/кг	200 мг/кг	400 мг/кг	100 мг/кг	200 мг/кг	400 мг/кг
Всего животных	10	10	10	10	10	10	10
Отсутствие анафилактической реакции	0	0	0	0	0	1	2
Слабая анафилактическая реакция	0	3	6	7	1	4	3
Умеренная анафилактическая реакция	1	4	1	0	6	2	3
Сильная анафилактическая реакция	4	1	1	3	3	2	1
Погибло животных	5	2	2	0	0	1	1
Индекс Weigle	3,4	2,2	1,9	1,6	2,2	1,8	1,6
ED ₅₀ , мг/мл	-	342			316		

Среди исследуемых групп летальность была значительно ниже: 20% в группах, получавших 100 и 200 мг/кг чая травы фиалки; в группах, получавших максимальную дозу (400 мг/кг), все животные выжили.

В исследуемой группе, получавшей минимальную дозу чая травы фиалки, равную 100 мг/кг, у одного животного отмечена сильная анафилактическая реакция, длившаяся более 30 минут, у четырех особей проявления анафилактической реакции носили умеренный характер и длились не более 30 минут, еще у трех – не более 15 минут. Индекс по Weigle в данной группе составил 2,2.

Среди животных, получавших 100 мг/кг чая травы череды, сильная анафилактическая реакция была отмечена у трех особей, у шести наблюдалась умеренная анафилактическая реакция, у одного признаки проявлялись не более 15 минут. Индекс по Weigle также составил 2,2.

В исследуемой группе, получавшей

200 мг/кг чая травы фиалки, только у одного животного были отмечены признаки анафилактической реакции длительностью более 30 минут, у еще одной особи выраженность анафилактической реакции носила умеренный характер, у остальных такие признаки наблюдались не более 15 минут. Индекс по Weigle в группе составил 1,9.

В группе животных, получавших чай травы череды в такой же дозе, одна особь погибла, у одной не было признаков анафилактической реакции, у остальных она носила характер от слабой до сильной. Индекс по Weigle в данной группе составил 1,8.

В исследуемой группе, получавшей максимальную дозу чая травы фиалки (400 мг/кг), сильная анафилактическая реакция проявилась у трех особей, у остальных животных – не более 15 минут. Индекс по Weigle в группе составил 1,6.

В группе животных, получавших чай травы череды в максимальной дозе

400 мг/кг, одна особь погибла. Соотношение животных, у которых была выражена сильная, умеренная или слабая анафилактическая реакция, соответственно составило 1, 3 и 3 особи. У двух животных признаки анафилактической реакции не наблюдались. Индекс по Weigle в данной группе также составил 1,6.

Индекс по Weigle в исследуемых группах, получавших чай травы фиалки и чай травы череды, был схожим и составлял 47–65% от индекса в группе плацебо. Значение рассчитанного индекса по Weigle (I) имело линейную зависимость от дозы чая травы фиалки и дозы чая травы череды. Доза чая травы фиалки, которая могла бы вызвать полумаксимальный эффект (ED_{50}), когда значение индекса по Weigle равно 1,7, составила 342 мг/кг. Для чая травы череды

полуэффективная доза составила 316 мг/кг и была близкой для чая травы фиалки.

Защита тучных клеток от дегрануляции в присутствии чая травы фиалки

Одним из показателей состояния сенсибилизации организма к аллергену или наличия анафилактической реакции организма является количество дегранулированных тучных клеток [20].

Для оценки базового уровня дегрануляции тучных клеток был произведен их подсчет у животных интактной группы в контроле с физиологическим раствором. Процент дегранулированных тучных клеток в данном случае составил 5,0–11,8%. Именно это значение дегрануляции тучных клеток в последующем считали нормой (таблица 3).

Таблица 3. – Процент дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы и группы плацебо

Группа	Контроль (0,1 мл физ. р-р)	Контроль (10 PNU аллергена)	Чай травы фиалки, 4500 нг/мл
Интактная (n=5)	8,4 ± 3,4	10,6 ± 3,7	7,6 ± 1,9*
Плацебо (n=5)	11,2 ± 3,4	10,0 ± 3,8	6,6 ± 1,7*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем интактной группы (физ. р-р).

Учитывая, что в период, предшествующий забору клеток, с животными проводили ряд манипуляций, была проведена оценка влияния этих манипуляций и вызванного ими стресса на уровень дегрануляции тучных клеток. Для этого была проведена оценка уровня дегрануляции тучных клеток у группы плацебо в контроле с физиологическим раствором. Данное значение было незначимо ($p = 0,095$) выше базового уровня и составило 7,8–14,6%.

Для оценки возможного алергезирующего действия компонентов чая травы фиалки был рассчитан уровень дегрануляции тучных клеток в присутствии максимальной дозы исследуемой лекарственной формы у интактной и плацебо групп. Уровень дегрануляции тучных клеток в данном случае составил соответственно 5,7–9,5% и 4,9–8,3%. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии алергезирующего действия компонентов чая травы фиалки.

Для оценки сенсибилизации животных к используемому в эксперименте аллергену из шерсти кошки была проведена оценка дегрануляции тучных клеток у всех групп животных в присутствии данного аллергена.

Уровень дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы в присутствии аллергена составил 6,9–14,3% и значимо не отличался от базового уровня ($p = 0,834$). Также не было значимых отличий уровня дегрануляции тучных клеток у животных группы плацебо в присутствии аллергена от уровня для этой группы в контроле с физиологическим раствором ($p = 0,210$), а также базового уровня ($p = 0,754$). Таким образом, у животных интактной и плацебо групп сенсибилизации к аллергену из шерсти кошки не выявлено.

Уровень дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена составил 24,2–33,4%, что значимо ($p = 0,009$) отличалось от базового уровня и свидетельствовало о выраженной сенсибилизации животных этой группы к вводимому им ранее аллергену.

Наибольшее снижение уровня дегрануляции тучных клеток отмечалось при добавлении максимальной концентрации чая травы фиалки – 4500 нг/мл и составляло 14,5–19,5%. Данное значение было значимо ниже ($p = 0,009$) уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена, не отли-

чалось от исходного уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы ($p = 0,174$), но, тем не менее, было значимо выше базового уровня ($p = 0,009$).

При добавлении 450 нг/мл чая травы фиалки к тучным клеткам животных исследуемой группы в присутствии аллергена уровень их дегрануляции составил 14,6–21,0% и значимо не отличался ($p = 0,602$) от уровня дегрануляции тучных клеток в присутствии 4500 нг/мл чая травы фиалки.

При добавлении минимальной дозы 45 нг/мл чая травы фиалки к тучным клеткам животных исследуемой группы в присутствии аллергена полученные значения уровня дегрануляции тучных клеток (17,0–24,6%) были значимо ниже ($p = 0,012$) уровня дегрануляции тучных

клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена, но были значимо выше исходного уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы и базового уровня ($p = 0,022$ и $p = 0,009$ соответственно). Уровень дегрануляции тучных клеток в данном случае также значимо не отличался ($p = 0,060$) от такового в присутствии 4500 нг/мл чая травы фиалки.

Для чая травы череды процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена также носил дозозависимый характер и находился в диапазоне 10–22%.

Для оценки выраженности противоаллергического эффекта лекарственной формы на данной модели, а также его сравнения с таковым для травы череды рассчитывали процент защиты тучных клеток от дегрануляции (таблица 4).

Таблица 4. – Процент защиты тучных клеток от дегрануляции в присутствии чая травы фиалки и чая травы череды

Лекарственная форма	Доза лекарственного средства, нг/мл	Процент защиты тучных клеток от дегрануляции	ED ₅₀ , нг/мл
Чай травы фиалки	4500	57,6 ± 8,1	433
	450	53,8 ± 4,3	
	45	39,1 ± 7,9*.**	
Чай травы череды	4500	66,3 ± 10,6	277
	450	60,3 ± 7,2	
	45	33,7 ± 11,9*.**	

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с 450 нг/мл; ** $p < 0,05$ по сравнению с 4500 нг/мл.

Процент защиты тучных клеток от дегрануляции в присутствии чая травы фиалки в присутствии аллергена у sensibilizированных животных составлял от 31,2 до 65,7% и носил дозозависимый характер. Рассчитанная по уравнению регрессии полуэффективная доза чая травы фиалки (ED₅₀) составила 433 нг/мл и была в 1,6 раза выше, чем у чая травы череды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чай травы фиалки, содержащий полисахариды и фенольные соединения в соотношении 5:1, оказывает выраженное дозозависимое противоаллергическое действие в доклинических исследованиях на моделях *in vivo* и *in vitro*.

На модели системной анафилактической реакции, индуцированной соединением 48/80 *in vivo*, установлено, что чай травы фиалки оказывает антианафилактическое действие, сопоставимое с таковым

для референтного лекарственного средства – чая травы череды.

В то же время на модели дегрануляции тучных клеток *in vitro* выраженность фармакологического эффекта у чая травы фиалки в 1,6 раза меньше, чем у референтного противоаллергического средства. Уровень дегрануляции тучных клеток исследуемой группы в присутствии чая травы фиалки находился в пределах 14,5–21,0%, был значимо ниже ($p < 0,05$) уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена, однако не отличался либо был выше исходного уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы и значимо выше базового уровня ($p < 0,05$).

Это позволяет предположить, что противоаллергическое действие чая травы фиалки и противоаллергическое действие чая травы череды имеют некоторые различия в механизмах реализации фармакологического эффекта.

SUMMARY

N. V. Lapava
 ANTI-ALLERGIC ACTIVITY
 OF *VIOLA* HERB TEA

Widespread occurrence of allergic diseases requires the search for new medicines to solve this problem including their search through natural sources. The aim is to study anti-allergic activity of *Viola* herb tea in comparison with *Bidens* medicinal plant raw material. It was found that *Viola* herb tea containing polysaccharides and phenolic compounds has a pronounced dose-dependent and anti-anaphylactoid effect *in vivo* comparable to *Bidens* herb tea; a semi-effective dose of *Viola* herb tea made 342 mg/kg. The level of mast cell degranulation in the group studied in the presence of *Viola* herb tea was in the range of 14,5–21,0% and at all doses was significantly lower ($p < 0,05$) than the level of mast cell degranulation in animals of the studied group in the presence of an allergen. The percentage of mast cell protection against degranulation *in vitro* of *Viola* herb tea is 31,2–65,7%. A semi-effective dose of *Viola* herb tea on the model of mast cell membranes stabilization is 433 ng/ml and is 1,6 times inferior to *Bidens* herb tea.

Keywords: *Viola* herb, tea; anti-allergic activity, anaphylactoid reaction, Weigle index, mast cells, the percentage of protection against mast cells degranulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский, И. В. Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности: фокус на гестационную безопасность [Электронный ресурс] / И. В. Василевский // MedLinks.ru. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. – Дата доступа: 01.07.2021.
2. Нефедова, А. Аллергия – болезнь молодых [Электронный ресурс] / А. Нефедова // Интерфакс-Запад: информ. агентство. – 2012. – Режим доступа: <http://www.interfax.by/article/93548>. – Дата доступа: 01.07.2021.
3. Zhou, S. Synthesis of anti-allergic drugs / S. Zhou, G. Huang // RSC Advances. – 2020. – Vol. 10, N 10. – P. 5874–5885.
4. Crystal structure and supramolecular architecture of anti-allergic diphenylene diethyl dioxalamates / J. S. González-González [et al.] // Crystals. – 2020. – Vol. 10, N 11.
5. Сепиде, П. Г. Novel anti-allergic drugs [Electronic resource] / П. Г. Сепиде // International forum: problems and scientific solutions : proc. of the 3rd International Scientific and Practical Conference, Melbourne, Australia 26-28 apr. 2020 y. / ed. P. Vuitsik. – Melbourne: CSIRO Publishing House, 2020. – P. 215–216. – Access mode: <https://interconf.top/documents/2020.04.26-28.pdf>. – Access date: 01.07.2021.
6. Афанасьева, Ю. Г. Фармакогностические исследования по разработке лекарственных растительных средств с противоаллергической активностью: дис. ... д-ра фармацевт. наук: 14.04.02 / Ю. Г. Афанасьева. – Пермь, 2013. – 302 л.
7. Сысоева, Т. В. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья с противоаллергическим действием с целью создания на его основе лекарственных препаратов: дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.02 / Т. В. Сысоева. – Пермь, 2011. – 192 л.
8. Choudhary, G. P. *In vitro* mast cell stabilization activity of *Viola odorata* L. / G. P. Choudhary, S. C. Chaturvedi, S. Bharti // Intern. J. of Biology and Biotechnology. – 2009. – Vol. 5, N 3/4. – P. 193–196.
9. Effects of *Viola yedoensis* Makino anti-itching compound on degranulation and cytokine generation in RBL-2H3 mast cells / H.-R. Zeng [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2016. – Vol. 189, N 8. – P. 132–138.
10. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of *Viola Mandshurica* W. Becker (VM) ethanolic (EtOH) extract on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma / M.-Y. Lee [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2010. – Vol. 127, N 1. – P. 159–164.
11. Effects of *Viola tricolor* flower hydroethanolic extract on lung inflammation in a mouse model of chronic asthma / E. Harati [et al.] // Iranian j. of allergy, asthma, and immunology. – 2018. – Vol. 17, N 5. – P. 409–417.
12. Корожан, Н. В. Противоаллергическая активность некоторых видов лекарственного растительного сырья / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь : сб. тр. 9-го съезда фармацевт. работников Респ. Беларусь, Минск, 22 апр. 2016 г. : в 2 ч. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Л. А. Реутской. – Минск: БГМУ, 2016. – Ч. 1. – С. 155–156.
13. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1367 с.

14. Суяров, А. А. Сравнительное изучение противоаллергического, антигистаминного и антисеротонинного действия экстракта череды и зиртека при экспериментальной аллергии / А. А. Суяров // Журн. теоретич. и клинич. медицины. – 2012. – № 7. – С. 17–19.

15. Корожан, Н. В. Влияние флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток *in vitro* / Н. В. Корожан, В. В. Янченко, Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2014. – № 3. – С. 100–104.

16. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 48 p.

17. Council directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes / Council of the European Union. – Brussels, 1986. – 7 p.

18. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 28.03.08. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 35 с.

19. Противоаллергические свойства этил-3-(8-фтор-2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-5-ил)-пропионата дигидрохлорида / А. В. Иващенко [и др.] // Эксперимент. и клинич. фармакология. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 28–30.

20. Выхристенко, Л. Р. Исследование безопасности и эффективности пероральных низкодозовых аллерговакцин для лечения бронхиальной астмы / Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 70–80.

21. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model / V. M. Chandrashekhar [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2011. – Vol. 137, N 1. – P. 336–340.

REFERENCES

1. Vasilevskii IV. Antiallergic Drug Use During Pregnancy: A Focus on Gestational Safety [Elektronnyi resurs]. MedLinks.ru. Rezhim dostupa: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Data dostupa: 01.07.2021. (In Russ.)

2. Nefedova A. Allergy is a disease of the young [Elektronnyi resurs]. Interfaks-Zapad: inform Agentstvo. 2012. Rezhim dostupa: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Data dostupa: 01.07.2021. (In Russ.)

3. Zhou S, Huang G. Synthesis of anti-allergic drugs. RSC Adv. 2020;10(10):5874-85. doi: 10.1039/C9RA10659F

4. González-González JS, Magaña-Vergara

NE, García-Báez EV, Padilla-Martínez II, Mojica-Sánchez JP, Martínez-Martínez FJ. Crystal structure and supramolecular architecture of antiallergic diphenylene diethyl dioxalamates. Crystals. 2020;10(11).doi:10.3390/cryst10111048

5. Sepide PG. Novel anti-allergic drugs [Electronic resource]. In: Vuitsik P, editor. International forum: problems and scientific solutions. Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference, 2020 Apr 26-28; Melbourne, Australia. Melbourne, Australia: CSIRO Publishing House; 2020. p. 215-6. Access mode: <https://interconf.top/documents/2020.04.26-28.pdf>. Access date: 01.07.2021

6. Afanas'eva IuG. Pharmacognostic studies for the development of herbal medicines with antiallergic activity [dissertatsiia]. Perm', RF; 2013. 302 l. (In Russ.)

7. Sysoeva TV. Pharmacognostic study of medicinal plant raw materials with antiallergic action in order to create drugs on its basis [dissertatsiia]. Perm', RF; 2011. 192 l. (In Russ.)

8. Choudhary GP, Chaturvedi SC, Bharti S. *In vitro* mast cell stabilization activity of *Viola odorata* L. Intern J of Biology and Biotechnology. 2009;5(3-4):193-96

9. Zeng HR, Wang B, Zhao Z, Zhang Q, Liang MY, Yao YQ et al. Effects of *Viola yedoensis* Makino anti-itching compound on degranulation and cytokine generation in RBL-2H3 mast cells. J Ethnopharmacol. 2016;189(8):132-8. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.030

10. Lee MY, Yuk JE, Kwon OK, Kim HS, Oh SR, Lee HK et al. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of *Viola Mandshurica* W. Becker (VM) ethanolic (EtOH) extract on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. J Ethnopharmacol. 2010;127(1):159-64. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.033

11. Harati E, Bahrami M, Razavi A, Kamalinejad M, Mohammadian M, Rastegar T et al. Effects of *Viola tricolor* flower hydroethanolic extract on lung inflammation in a mouse model of chronic asthma. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018;17(5):409-17. doi: 10.18502/ijaai.v17i5.299

12. Korozhan NV, Buzuk GN. Antiallergic activity of some types of medicinal plant materials. V: Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Reutskaiia LA, redactor. Aktual'nye voprosy farmatsii Respubliki Belarus'. Sb tr 9-go s"ezda farmatsevtov rabotnikov Resp Belarus'; 2016 Apr 22; Minsk : v 2 ch. Minsk, RB: BGMU; 2016. Ch 1. s. 155-6. (In Russ.)

13. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdavookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1367 s. (In Russ.)

14. Suiarov AA. Comparative study of antiallergic, antihistamine and antiserotonin action of the extract of string and zyrtek in experimental allergy. Zhurn teoretich i klinich meditsiny. 2012;(7):17-9. (In Russ.)

15. Korozhan NV, Ianchenko VV, Buzuk GN. Effect of flavonoids and polysaccharides of the tripartite series on the stabilization of mast cells in vitro. Vestn farmatsii;2014(3):100-4. (In Russ.)

16. Council of Europe. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, France; 1986. 48 p

17. Council of the European Union. Council directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Brussels, Belgium; 1986. 7 p

18. Good laboratory practice: ТКР 125-2008 (02040). Vved 2008-03-28. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2008. 35 s. (In Russ.)

19. Ivashchenko AV, Kadieva MG, Kravchenko DV, Lavrovskii IaV, Mit'kin OD, Salimov RM i dr. Antiallergic properties of ethyl

3-(8-fluoro-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido [4,3-b] indol-5-yl) -propionate dihydrochloride. Eksperiment i klinich farmakologiya. 2010;73(3):28-30. (In Russ.)

20. Vykhristenko LR, Novikov DK, Ianchenko VV. Study of the safety and efficacy of oral low-dose allergy vaccines for the treatment of bronchial asthma. Immunopatologiya allergologiya infektologiya. 2011;(2):70-80. (In Russ.)

21. Chandrashekhara VM, Halagali KS, Nidavani RB, Shalavadi MH, Biradar BS, Biswas D et al. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. J Ethnopharmacol. 2011;137(1):336-40. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.029

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

декан фармацевтического факультета,

тел. раб.: 8 (0212) 60 14 05,

Лапова Н.В.

Поступила 15.09.2021 г.