

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННЫХ СОСТАВОВ НА БАЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ИХ ПЕРВИЧНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

В. В. Давыдова¹, Э. Ф. Степанова¹, М. А. Огай¹, Н. Л. Нам²,
А. И. Сливкин³, А. С. Беленова³, Г. С. Баркаев⁴

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минздрава России

⁴ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию 07.04.2021 г.

АННОТАЦИЯ. Мочекаменная болезнь - распространенное урологическое заболевание, проявляющееся формированием камней в различных отделах мочевыводящей системы, чаще всего - в почках и мочевом пузыре. В современном мире наблюдается интенсивный рост заболеваемости мочекаменной болезнью, что связано с несоблюдением принципов здорового питания, недостаточным употреблением жидкости, малоподвижным образом жизни, бесконтрольным приемом лекарственных препаратов и плохой экологией. Мочекаменную болезнь могут также спровоцировать различные хронические заболевания и травмы. Это может быть нарушение работы ЖКТ, обезвоживание из-за отравления или инфекции, дефицит определенных ферментов, неподвижность из-за травмы, нарушение обмена веществ. Нередко болезнь возникает из-за приобретенных, либо врожденных патологий органов мочевыделительного тракта, которые вызывают нарушение тока мочи. К таким аномалиям относятся следующие: сужения мочеточника, аденома предстательной железы, дисфункции мочевого пузыря. Клиническое течение заболевания характеризуется различными нарушениями в работе почек, нарушением уродинамики и наличием сопутствующих воспалительных процессов. Мочекаменная болезнь всегда сопровождается болевым синдромом различной интенсивности. Мочеиспускание становится болезненным, в моче может присутствовать кровь или гной, либо наблюдаются явления анурии. Основополагающими принципами лечения мочекаменной болезни являются: консервативная камнерастворяющая терапия цитратными смесями, фитопрепаратами, а при ее неэффективности - проведение дистанционной литотрипсии или хирургическое удаление конкрементов, с последующим комплексом реабилитационных мероприятий, иногда с пожизненным курсовым приемом препаратов и соблюдением диеты. Если функция почки сохранена на 80% и более, проводится консервативная терапия, которая должна быть разноплановой, в том числе с использованием лекарственного растительного сырья и извлечений из него в виде фитоекстравтов. Исторически зарекомендовали себя как эффективные в этом плане марена красильная, ортосифон тычиночный, горец птичий, береза белая, солодка голая, мята перечная, лавр благородный. Для большей эффективности действия разрабатываемых фитокомплексов были включены в их состав лекарственные средства индапамид, кетопрофен и мексидол.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, марена красильная, ортосифон тычиночный, горец птичий, береза белая, солодка голая, мята перечная, лавр благородный

Уролитоаз - распространенное урологическое заболевание, проявляющееся формированием камней в различных отделах мочевыводящей системы, чаще всего - в почках и мочевом пузыре. Нередко

© Давыдова В. В., Степанова Э. Ф., Огай М. А., Нам Н. Л., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С., 2021

отмечается склонность к тяжелому рецидивирующему течению. Диагностируется мочекаменная болезнь по клинической симптоматике, результатам рентгенологического исследования, УЗИ почек и мочевого пузыря. Основополагающими принципами лечения болезни являются: консервативная

камнерастворяющая терапия цитратными смесями, фитопрепаратами, а при ее неэффективности - проведение дистанционной литотрипсии или хирургическое удаление конкрементов, с последующим комплексом реабилитационных мероприятий, иногда с пожизненным курсовым приемом препаратов и соблюдением диеты [1].

Камни могут располагаться во всех отделах мочевых путей – от чашечки до наружного отверстия уретры. Наиболее часто они локализуются в почке, мочеточнике и мочевом пузыре. При этом в 70-80% случаев образуются камни, состоящие из неорганических соединений кальция (карбонаты, фосфаты, оксалаты). 5-10% камней содержат соли магния. Около 15% камней при мочекаменной болезни образовано производными мочевой кислоты. Белковые камни образуются в 0.4-0.6% случаев (при нарушении обмена определенных аминокислот в организме), а также встречаются и полиминеральные камни. Клиника мочекаменной болезни определяется наличием или отсутствием нарушений уродинамики, изменением почечных функций и присоединившимся инфекционным процессом в области мочевыводящих путей.

Камнеобразование при мочекаменной болезни в немалой степени зависит от рН мочи (в норме – 5.8-6.2). Прием тех или иных видов пищи изменяет концентрацию ионов водорода в моче, что позволяет самостоятельно регулировать рН мочи, употребляя растительную и молочную пищу, или продукты животного происхождения.

В ходе терапии мочекаменной болезни применяется ряд лекарственных средств растительного происхождения [2-5]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) применяют для ускорения отхождения песка и фрагментов камней после дистанционной литотрипсии, а также в качестве профилактического средства для улучшения состояния мочевыводящей системы и нормализации обменных процессов. Некоторые ЛРС способствует повышению концентрации в моче защитных коллоидов, которые препятствуют процессу кристаллизации солей и помогают предотвратить рецидив мочекаменной болезни.

Нами проведен анализ активности некоторых лекарственных растительных объектов, с целью подбора наиболее эффективных комбинаций. Наиболее интересными и разноплановыми для включения в экстракт мы посчитали: ортосифона тычиночного листья, горца птичьего траву, марены красильной корневище с корнями, березы почки, солодки голой корневище с корнями, мяты

перечной листья, лавра благородного листья [6-9]. Для усиления специфической активности фитоэкстракта включили субстанции, такие как индапамид, кетопрофен и мексидол.

Такой выбор был не случаен, поскольку индапамид является лекарственным средством, обладающим умеренным салуретическим и диуретическим эффектами, которые связаны с блокадой реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода, и в меньшей степени ионов калия в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистального канальца нефрона [10]. Отмечено положительное влияние комбинации с индапамидом на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек [11]. Что касается кетопрофена – одного из препаратов выбора среди нестероидных противовоспалительных средств, благодаря его высокой эффективности и быстрому началу действия, препарат пригоден как для лечения острой воспалительной, так и травматической боли [12]. Мексидол, в свою очередь, является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Лекарственный препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами — нейролептиками). Механизм действия лекарственного препарата мексидол обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием [13]. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Обладая полимодальным механизмом действия и широким спектром фармакологической активности, мексидол усиливает основное действие препаратов [14].

Поэтому создание комбинаций из лекарственного растительного сырья и индивидуальных химических веществ оправдано. В связи с чем, нами были сконструированы следующие составы (таблица 1):

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснование разработанных совмещенных составов из лекарственного растительного сырья и индивидуальных химических веществ, предна-

Таблица 1

Разработанные комбинации из лекарственного растительного сырья и индивидуальных химических веществ

Состав	Химическое индивидуальное вещество	Комплексный экстракт (сухой)
1	Индапамид	Марены красильной корневище с корнями (экстрагент 40% спирт этиловый) Ортосифона тычиночного (почечного чая) листья (экстрагент 40% спирт этиловый) Горца птичьего (спорыша) трава (экстрагент 70% спирт этиловый) Березы почки (экстрагент 70% спирт этиловый) Солодки голой корневище с корнями (экстрагент 0.25 % раствор аммиака) Мяты перечной листья (экстрагент 96% спирт этиловый) Лавра благородного листья (экстрагент 40% спирт этиловый)
2	Кетопрофен	Марены красильной корневище с корнями (экстрагент 40% спирт этиловый) Ортосифона тычиночного (почечного чая) листья (экстрагент 40% спирт этиловый) Горца птичьего (спорыша) трава (экстрагент 70% спирт этиловый) Березы почки (экстрагент 70% спирт этиловый) Солодки голой корневище с корнями (экстрагент 0.25 % раствор аммиака) Мяты перечной листья (экстрагент 96% спирт этиловый) Лавра благородного листья (экстрагент 40% спирт этиловый)
3	Мексидол	Марены красильной корневище с корнями (экстрагент 40% спирт этиловый) Ортосифона тычиночного (почечного чая) листья (экстрагент 40% спирт этиловый) Горца птичьего (спорыша) трава (экстрагент 70% спирт этиловый) Березы почки (экстрагент 70% спирт этиловый) Солодки голой корневище с корнями (экстрагент 0.25 % раствор аммиака) Мяты перечной листья (экстрагент 96% спирт этиловый) Лавра благородного листья (экстрагент 40% спирт этиловый)

значенных для лечения мочекаменной болезни, их биологический скрининг с помощью *Paramecium caudatum* на предмет мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Биологические исследования на *Paramecium caudatum* заключались в том, что в ходе эксперимента анализировали их размножение, рост, характер движения, и время остановки [15]. Среди всего многообразия микроорганизмов, парамеции являются одним из наиболее удобных тест-объектов для медико-экологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, так как изучены хорошо, имеют большие размеры, позволяющие работать с отдельными организмами. Для них разработаны методы культивирования, обеспечивающие необходимую стандартизацию культуры относительно недорогими методами, и среди них отсутствуют патогенные формы [16, 17]. Парамеции широко используются в фармакологии, как биологическая модель для скрининга лекарственных средств антиоксидантного (регулирующего перекисное окисление липидов) и мембраностабилизирующего типов действия. Парамеции способны вырабатывать защитные реакции, направленные на ослабление повреждающего воздействия различных раздражителей, причем устойчивость к раз-

дражителям некоторое время после его удаления сохраняется. Это свойство парамеций используют для скрининга природных соединений, обладающих адаптогенными свойствами. В медицинских и микробиологических исследованиях существуют различные модификации микроскопического счета. Для проведения эксперимента из взвеси с организмами забирают несколько капель и подсчитывают под микроскопом число инфузорий. Микроскопический метод позволяет проводить визуальные наблюдения за изменениями функциональных и структурных показателей парамеций под влиянием веществ различной природы в условиях как острого, так и хронического экспериментов. В качестве фармакологического индикатора (токсиканта), преимущественно повреждающего липидную часть мембраны, предлагается пероксид водорода 1 %, который расщепляется до перекисных радикалов *in vivo*, инициирующих процесс перекисного окисления [15-17] липидов (ПОЛ) мембран; фармакологическим индикатором, повреждающим преимущественно структуру белковой биомембраны является 14 % этиловый спирт, приводящий к денатурации и ферментных, и мембранных белков [15-17].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве исследуемых объектов были использованы комбинации из сухого экстракта (7

компонентов) и индапамида, кетопрофена и мексидола (составы 1, 2, 3) после растворения в воде очищенной.

Разработано комплексное спирто-водное извлечение из 7 объектов лекарственного растительного сырья.

Несмотря на многокомпонентность состава, основной упор был сделан на полифенольную группу соединений, представленную флавоноидами, фенолокислотами, фенолоспиртами [18-21].

Биологические исследования на *Paramecium caudatum*

Размер парameций защищенных разработанными комбинациями меньше, чем в контрольной группе (состав 1 и 3). Однако, по шкале активности, эти экспериментальные группы относятся к очень активным и по истечении 3 суток количество парameций в несколько раз превосходят контроль. Анализ данных, приведенных в таблицах 2 и 3, подтверждает, что комбинации в экологическом отношении для парameций благоприятны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные составы на базе лекарственного растительного сырья урологической направленности действия существенно удлиняли время остановки движения парameций под воздействием клеточных ядов – спирта этилового и пероксида водорода. Удлинение времени прекращения движения парameций под воздействием спирта этилового, характеризует мембраностабилизирующую активность разработанных составов, подобранные компоненты, которых препятствуют в качественном и количественном соотношении повреждению белковой части биомембраны. Вы-

явленная антиоксидантная активность компонентов, по-видимому, связана со способностью составов тормозить перекисное окисление липидов мембран, так как наблюдалось удлинение времени движения парameций под воздействием раствора перекиси водорода. Наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффектов в разработанных составах, могут характеризовать опосредованно наличие специфической активности. И дальнейшие наши исследования будут направлены на изучение активности разработанных составов в отношении профилактики и лечения мочекаменной болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gambro G. // *Nutrients*. 2020. Vol.15. No.12(3). 779 p.
2. Кароматов И.Д., Баратова Н.М. // *Биология и интегративная медицина*. 2017. №7. С. 101-106.
3. Просяников М.Ю., Константинова О.В., Голованов С.А., Анохин Н.В., Войтко Д.А. // *Урология*. 2020. №4. С. 55-59.
4. Mina CN, Marziyeh H, Roja R, Mohammad HF, Stéphane Z, Seyed MN, Anupam B. // *Review Int J Mol Sci*. 2018. Vol.7. No.19(3). 765 p.
5. Xu WH, Wang HT, Xue ZC, Liang ML, Su WK, Sun Y. // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020. No.72(4). pp. 180-188.
6. Бокова Т.И., Васильцова И.В. // *Сибирский экологический журнал*. 2011. Т.18. №6. С. 879-884.
7. Дадаев Х.А., Садырова М.А., Акилов Д.Х. // *Биология и интегративная медицина*. 2021. №1(48). С. 250-263.
8. Николаев С.М., Николаева Г.Г., Мондодоев А.Г., Маркарян А.А., Николаева И.Г., Нагаслаева

Таблица 2

Результаты определения влияния спирто-водных извлечений на количество и размер парameций

Объект исследования	Исходное количество парameций в 0,05 мл	Количество парameций спустя 3 суток	Размер парameций и форма (мкм)	Характер движения
Контроль	5 - 10	20 – 30	60 - 80 удлинённые	активны
Состав 1	5 - 10	> 140	50 - 70 овальные	очень активны
Состав 2	5 - 10	> 150	60 - 80 овальные	очень активны
Состав 3	5 - 10	> 160	50 - 70 овальные	очень активны

Таблица 3

Изучение степени защиты парameций по времени прекращения движения (острый опыт) от действия токсикантов

Наименование объекта	Время остановки парameций в 14 % этаноле, мин	Время остановки парameций в 1 % растворе пероксида водорода, мин
Контрольная группа	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.01
Состав 1	10.00 ± 0.20*	4.90 ± 0.20*
Состав 2	12.00 ± 0.20*	5.90 ± 0.20*
Состав 3	13.00 ± 0.20*	6.90 ± 0.20*

Примечание: * – уровень значимости изменений $p \leq 0,05$ относительно контрольной группы (по t-критерию Стьюдента)

О.В. // Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52. №2. С. 12-16.

9. Пояркова Н.М., Чулкова В.В., Сапарклычева С.Е. // Вестник биотехнологии. 2020. №1(22). С.12.

10. Сыров А.В., Минушкина Л.О. // Терапия. 2021. Т.7. №1(43). С. 172-180.

11. Непогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е.А. // Артериальная гипертензия. 2018. Т.24, №3. С. 369-378.

12. Вдовиченко В.П., Борисенок О.А., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Яколцевич В.М. // Медицинские новости. 2020. №3(306). С. 51-55.

13. Семикашева О.В., Якупова Л.Р., Борисов И.М., Сафиуллин Р.Л. // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т.54. №12. С. 52-55.

14. Воронина Т.А., Иванова Е.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т.119. №4. С. 115-124.

15. Долгов В.А., Лавина С.А., Арно Т.С. // «Актуальные проблемы и инновации в современ-

ной ветеринарной фармакологии и токсикологии», Материалы V-ого международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов, 2015 г., Витебск, 2015, с. 225 – 227.

16. Мелехова О.П. Биологический контроль окружающей среды: биоиндикация и биотестирование. Москва, Академия, 2007, 288 с.

17. Терехова В.А., Воронина Л.П., Гершкович Д.В. // Биотест-системы для задач экологического контроля: Методические рекомендации по практическому использованию стандартизованных тест-культур. Москва, Доброе слово, 2014, 48 с.

18. Коновалов Д.А., Алиева Н.М. // Фармация и фармакология. 2019. Т.7. №5. С. 244-259.

19. Коновалов Д.А., Насухова Н.М. // Фармация и фармакология. 2014. №2(3). С. 23-33.

20. Granica S, Czerwinska ME, Kiss AK, Zyzynska-Granica B. // Fitoterapia. 2013. No.91. pp. 180-188.

21. Marhoume FZ, Aboufatima R, Zaid Y, Limami Y, Duval RE, Laadraoui Ja, Belbachir A, Chait A, Bagri A. // Molecules. 2021. No.26(4). 1005 p.

Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук

Давыдова В. В., Доцент кафедры биологии и физиологии

e-mail: arakviktor@mail.ru

Степанова Э. Ф., Профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

e-mail: efstepanova@yandex.ru

Огай М. А., Профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

e-mail: marinfarm@yandex.ru

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Нам Н. Л., Доцент кафедры химии

e-mail: namnl@rambler.ru

Воронежский государственный университет
Сливкин А. И., Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (branch of the Volgograd State Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation

Davydova V. V., PhD., Associate Professor, Department of Biology and Physiology

e-mail: arakviktor@mail.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

e-mail: efstepanova@yandex.ru

Ogay M. A., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

e-mail: marinfarm@yandex.ru

N. I. Pirogov Russian National Research University of Medical Sciences

Nam N. L., Associate Professor of the Dept. of Chemistry

e-mail: namnl@rambler.ru

Voronezh state University
Slivkin A. I., PhD., DSci., Head of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А. С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

e-mail: alenka198322@mail.ru

Belenova A. S., PhD., Assistant Professor, of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

e-mail: alenka198322@mail.ru

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Баркаев Г. С., Заведующий кафедрой фармации

e-mail: farmacia-dgmu@yandex.ru

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Barkaev G. S., Head of the Department of Pharmacy

e-mail: farmacia-dgmu@yandex.ru

DEVELOPMENT OF COMBINED FORMULATIONS BASED ON MEDICINAL VEGETAL RAW MATERIALS OF UROLOGICAL ACTION AND THEIRS PRIMARY BIOLOGICAL SCREENING

V. V. Davydova¹, E. F. Stepanova¹, M. A. Ogay¹, N. L. Nam²,
A. I. Slivkin³, A. S. Belenova³, G. S. Barkaev⁴

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of the FSBEI HE of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of Russia

²FSAEI HE "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

³FSBEI HE «Voronezh state University»

⁴FSBEI HE «Dagestan State Medical University» Ministry of Health of Russia

Abstract. Urolithiasis is a common urological disease manifested by the formation of stones in various parts of the urinary system, most often in the kidneys and bladder. Urolithiasis is a common urological disease manifested by the formation of stones in various parts of the urinary system, most often in the kidneys and bladder. In the modern world, there is an intense increase in the incidence of urolithiasis, which is associated with non-compliance with the principles of healthy nutrition, insufficient fluid consumption, a sedentary lifestyle, uncontrolled drug use and poor ecology. Urolithiasis can also provoke various chronic diseases and injuries. It can be GI disruption, dehydration due to poisoning or infection, deficiency of certain enzymes, immobility due to injury, metabolic disorder. Often, the disease occurs due to acquired or congenital pathologies of the urinary tract organs, which cause a disturbance in the current of urine. Such abnormalities include the following: ureter narrowing, prostate adenoma, bladder dysfunction. The clinical course of the disease is characterized by various disorders in the work of the kidneys, impaired urodynamics and the presence of concomitant inflammatory processes. Urolithiasis is always accompanied by pain syndrome of varying intensity. Urination becomes painful, blood or pus may be present in the urine, or anuria phenomena are observed. The fundamental principles of the treatment of urolithiasis are: conservative stone-insolubilizing therapy with citrate mixtures, phytopreparations, and if it is not effective, remote lithotripsy or surgical removal of nodules, followed by a complex of rehabilitation events, sometimes with lifelong course medication and compliance with a diet. If the kidney function is preserved by 80% or more, conservative therapy is carried out, which should be diverse, including using medicinal plant raw materials and extracts from it in the form of phytoextracts. Historically, they have established themselves as effective in *Rubia tinctorum*, *Orthosiphonis staminei*, *Polygonum aviculár*, *Betulae gemmae*, *Glycyrrhiza glabra*, *Méntha piperíta*, *Laurus nobilis*. To improve the efficacy of the phytocomplexes under development, drugs indapamide, ketoprofen and mexidol were included in their composition.

Keywords: urolithiasis, *Rubia tinctorum*, *Orthosiphonis staminei*, *Polygonum aviculár*, *Betulae gemmae*, *Glycyrrhiza glabra*, *Méntha piperíta*, *Laurus nobilis*

REFERENCES

1. Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gamba-ro G., *Nutrients.*, 2020, Vol.15, No.12(3), 779 p.
2. Karomatov I.D., Baratova N.M., *Biology and*

integrative medicine, 2017, No.7, pp. 101-106.

3. Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Anokhin N.V., Voitko D.A., *Urology*, 2020, No.4, pp. 55-59.

4. Mina CN, Marziyeh H, Roja R, Mohammad HF, Stéphane Z, Seyed MN, Anupam B., Review Int J Mol Sci., 2018, Vol.7, No.19(3), 765 p.
5. Xu WH, Wang HT, Xue ZC, Liang ML, Su WK, Sun Y., Journal of Pharmacy and Pharmacology., 2020, No.72(4), pp. 180-188.
6. Bokova, T.I., Vasil'tsova I.V., Siberian Environmental Journal, 2011, Vol. 18, No.6, pp. 879-884.
7. Dadaev Kh.A., Sadyrova M.A., Akilov D.Kh., Biology and integrative medicine, 2021, No.1(48), pp. 250-263.
8. Nikolaev S.M., Nikolaeva G.G., Mondodoev A.G., Markaryan A.A., Nikolaev I.G., Nagaslaeva O.V., Chemical-pharmaceutical journal, 2018, Vol.52, No.2, pp. 12-16.
9. Poyarkova N.M., Chulkova V.V., Saparklycheva S.E., Bulletin of Biotechnology, 2020, No.1 (22), pp. 12.
10. Sirov A.V., Minushkina L.O., Therapy., 2021, Vol.7, No.1(43), pp. 172-180.
11. Nepogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu., Palashkin R.V., Popova E.A., Arterial hypertension, 2018, Vol. 24, No.3, pp. 369-378.
12. Vdovichenko V.P., Borisenok O.A., Korshak T.A., Bronskaya G.M., Yakoltsevich V.M., Medical news, 2020, No.3 (306), pp. 51-55.
13. Semikasheva O.V., Yakupova L.R., Borisov I.M., Safullin R.L., Chemical-pharmaceutical journal, 2020, Vol. 54, No. 12, pp. 52-55.
14. Voronina T.A., Ivanova E.A., Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov, 2019, Vol.119, No.4, pp. 115-124.
15. Dolgov V.A., Lavina S.A., Arno T.S. «Current problems & innovations in modern veterinary pharmacology and toxicology», Materials of the 5th International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists, 2015, Vitebsk, 2015, pp. 225 – 227.
16. Melekhova O.P., Biological environmental control: bioindication and biotesting, Moscow, Academy, 2007, 288 p.
17. Terekhova V.A., Voronina L.P., Gershkovich D.V. Biotest systems for environmental control tasks: Methodological recommendations for the practical use of standardized test cultures. Moscow, Good Word, 2014, 48 p.
18. Konovalov D.A., Alieva N.M., Pharmacy and Pharmacology, 2019, Vol.7, No.5, pp. 244-259.
19. Konovalov D.A., Nasukhova N.M., Pharmacy and pharmacology, 2014, No.2(3), pp. 23-33.
20. Granica S, Czerwinska ME, Kiss AK, Zyzynska-Granica B., Fitoterapia., 2013, No.91, pp. 180-188.
21. Marhoume FZ, Aboufatima R, Zaid Y, Limami Y, Duval RE, Laadraoui Ja, Belbachir A, Chait A, Bagri A., Molecules., 2021, No.26(4), 1005 p.