7universum.com
UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 6(68)

Июнь 2020

Москва
2020

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 6(68). М.,
Изд. «МЦНО», 2020. – 20 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/668>

ISSN: 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2020.68.6

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2020 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Фтизиатрия	4
ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА, ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	4
Кукурика Анастасия Владимировна	
Юровская Екатерина Игоревна	
Ляхимец Виктория Андреевна	
Медико-биологические науки	8
Фармакология, клиническая фармакология	8
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ СУБСТАНЦИИ ЭКДИСТЕНА, ПОЛУЧЕННОЙ В УСЛОВИЯХ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ	8
Азаматов Азизбек Азамат угли	
Режепов Жумадилла	
Саноев Зафар Исомиддинович	
Саидходжаева Дилфуза Мир-Тахировна	
Хамроев Толмас Толибович	
Гусакова Светлана Дмитриевна	
Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович	
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСРАКТА СМОЛЫ FERULA TAJIKORUM	13
Мирзаев Юрий Рахманович	
Эшбакова Комила Алибековна	
Хамроев Толмас Толибович	
Рузимов Эргаш Максудович	
Саноев Зафар Исомиддинович	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ФТИЗИАТРИЯ****ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА, ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ****Кукурика Анастасия Владимировна***врач-фтизиатр, Республиканская клиническая туберкулезная больница,
Украина, г. Донецк
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru***Юровская Екатерина Игоревна***врач-фтизиатр, Республиканская клиническая туберкулезная больница,
Украина, г. Донецк
E-mail: doctorstoptb@gmail.com***Ляхимец Виктория Андреевна***врач-фтизиатр, Республиканская клиническая туберкулезная больница,
Украина, г. Донецк
E-mail: doctorstoptb@gmail.com***MORTALITY OF PATIENTS WITH POLYMORBIDE PATHOLOGY OF MULTIDRUG-
RESISTANT TUBERCULOSIS, VIRAL HEPATITIS AND HIV-INFECTION****Anastasiya Kukurika***Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
Ukraine, Donetsk***Ekaterina Yourovskaya***Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
Ukraine, Donetsk***Victoriya Lyakhimets***Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
Ukraine, Donetsk***АННОТАЦИЯ**

Проанализирована летальность больных с полиморбидной патологией мультирезистентного туберкулеза, вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, находившихся под наблюдением в специализированном стационаре. Выявлено, что летальные исходы наступают вследствие прогрессирования генерализованного туберкулезного процесса на фоне выраженной иммуносупрессии. Распространенность вирусных гепатитов обусловлена влиянием отягощающих факторов риска. Максимальный показатель летальности установлен в группе лиц с сочетанием мультирезистентного туберкулеза, вирусных гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции, что доказывает социальную значимость данных инфекций и необходимость централизованной диагностики больных.

ABSTRACT

Mortality of patients with polymorbid pathology of multiresistant tuberculosis, viral hepatitis and HIV-infection who were under observation in a specialized hospital was analyzed. It was found that fatal outcomes occur due to the progression of generalized tuberculosis process against the background of severe immunosuppression. The prevalence of viral

hepatitis is due to the influence of aggravating risk factors. The maximum mortality rate was established in a group of individuals with a combination of multidrug-resistant tuberculosis, viral hepatitis B, C and HIV-infection, which proves the social significance of these infections and the need for centralized diagnosis of patients.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, летальность.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, HIV-infection, viral hepatitis, mortality.

Эпидемиологическая значимость сочетанных форм особо опасных инфекций изучена недостаточно, в отличие от моноинфекций [1]. Отмечается нарастание смертности больных ВИЧ-инфекцией, связанное с прогрессированием специфического процесса и недооценкой роли вирусного поражения печени [2]. Показатель летальности не является основным во фтизиатрической службе, однако свидетельствует о социальной значимости полиморбидной патологии (ПП). Высокая летальность вследствие ПП мультирезистентного туберкулеза (МРТБ), вирусных гепатитов (ВГ) и ВИЧ-инфекции обусловлена разобщенностью действий фтизиатров, инфекционистов и сотрудников центра СПИД, а также отсутствием централизованной регистрации больных [3].

Цель – анализ летальности больных с полиморбидной патологией МРТБ, ВГ и ВИЧ-инфекции в специализированном стационаре.

Материалы и методы. Изучена медицинская документация 75 больных с ПП, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической

туберкулезной больнице в период с I квартала 2017 по I квартал 2020 года включительно. Среди пациентов преобладали мужчины (80%), медиана возраста составила 38,1 лет. В структуре ВГ HCV диагностирован в 80% случаев, HBV – в 13%, HCV+HBV – в 7%. ВИЧ-инфекция выявлена у 79% больных, средний уровень CD4-лимфоцитов – 284 кл/мкл.

Диагностику и лечение проводили в соответствии с клиническим протоколом медицинской помощи «Туберкулез» и «ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков» [4,5]. При статистической обработке данных учитывали доли (P) и средние ошибки (m).

Результаты исследования. Летальный исход зафиксирован в 15% случаев. Среди умерших было 64% мужчин и 46% женщин, медиана возраста – 33,4 лет. ВИЧ-инфицированные пациенты составили 91%. Выявлено влияние иммунологического статуса на частоту летальных исходов. Основная масса больных имела терминальную стадию ВИЧ-инфекции и выраженную иммуносупрессию (табл. 1).

Таблица 1.

Летальность больных ПП в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и количества CD4-лимфоцитов

Всего (n=10)		
Стадия ВИЧ-инфекции	Абс.ч.	P±m, %
4Б	1	10±9,5
4В	9	90±9,5
Количество CD4	Абс.ч.	P±m, %
<50	7	70±14,5
50-200	0	0
>200	3	30±14,5

Изучены характеристики туберкулезного (ТБ) процесса у больных ПП. Среди клинических форм превалировал милиарный ТБ. При поступлении у всех пациентов выделена микобактерия туберкулеза

(МБТ) в образцах мокроты культуральными методами. Деструктивные изменения преобладали у больных с инфильтративной и фиброзно-кавернозной формами (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристики туберкулезного процесса

Клиническая форма ТБ	Всего (n=11)		МБТ+		Деструкция	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
Инфильтративный	2	18±11,6	2	100	2	100
Диссеминированный	1	9±8,7	1	100	0	0
Фиброзно-кавернозный	2	18±11,6	2	100	2	100
Милиарный	6	55±15	6	100	4	67±19,2

Согласно данным аутопсии, результатом туберкулезного поражения стала лимфогенная и гематогенная диссеминация МБТ в другие органы. Неспецифические осложнения обусловлены выраженной

интоксикацией и вирусным поражением печени (табл. 3).

Таблица 3.

Осложнения ПП по результатам аутопсии

Осложнения	Количество больных (n=11)	
	Абс.ч.	P±m, %
Специфические		
Полилимфаденопатия	10	91±8,7
ТБ селезенки	8	73±13,4
ТБ печени	7	64±14,5
ТБ почек	6	55±15
Плеврит	4	36±14,5
Менингоэнцефалит	4	36±14,5
Перитонит	2	18±11,6
Спондилит	1	9±8,7
Неспецифические		
Дистрофические изменения паренхиматозных органов	10	91±8,7
Цирроз печени	6	55±15
Асцит	2	18±11,6
Миокардиодистрофия	2	18±11,6

Исследована летальность в зависимости от структуры диагноза ПП. Максимальный показатель летальности имели лица с сочетанием МРТБ/НСV+HBV/ВИЧ, что в 1,2 раза превышало аналогичный показатель в группе больных МРТБ/НСV/ВИЧ,

в 1,5 раза – в группе МРТБ/НСV/ВИЧ и в 3,8 раза – в группе МРТБ/НСV/ВИЧ. Наименьшая летальность отмечена у больных МРТБ в сочетании с НCV и НCV+HBV (табл. 4).

Таблица 4.

Летальность больных ПП в зависимости от структуры диагноза

Диагноз	Всего (n=75)		Летальных (n=11)	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
МРТБ/НСV/ВИЧ	48	64±5,5	6	13±4,8
МРТБ/НСV/ВИЧ	7	9±3,4	3	43±18,7
МРТБ/НСV+HBV/ВИЧ	4	5±2,6	2	50±25
МРТБ/НСV	12	16±4,2	0	0
МРТБ/НСV	3	4±2,3	1	33±27,2
МРТБ/НСV+HBV	1	1±1,3	0	0

Изучено влияние социальных характеристик, основными из которых стали длительное потребление

инъекционных наркотиков, алкоголя, прерывание лечения, пребывание в пенитенциарных учреждениях (табл. 5).

Таблица 5.

Летальность больных ПП в зависимости от факторов риска

Фактор	Всего (n=11)	
	Абс.ч.	P±m, %
Злоупотребление алкоголем	5	46±15
Употребление инъекционных наркотиков	6	55±15
Нарушение режима лечения	6	55±15
Нахождение в местах лишения свободы	3	27±13,4
Неработающие	11	100

Развитие гепатотоксичности на фоне приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) анализировали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), которую исследовали ежемесячно. Динамику биохимических показателей крови оценивали согласно шкале нежелательных явлений, предложенной в Федеральных клинических рекомендациях по профилактике,

диагностике и лечению ТБ у больных ВИЧ-инфекцией [6]. У пациентов с ПП на фоне комбинированной терапии переносимость препаратов была хуже, чем при моноинфекции ТБ, что обуславливало необходимость более частой коррекции схемы или отмены ПТП (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика уровня АЛТ у больных ПП

Выводы:

Анализ летальности больных с полиморбидной патологией продемонстрировал, что:

1. Наиболее часто летальный исход наступает при прогрессировании генерализованного туберкулезного поражения и развитии полиорганной недостаточности на фоне выраженного иммунодефицита.
2. Наибольший показатель летальности зарегистрирован в группе лиц с одновременным поражением микст-гепатитом В+С и ВИЧ-инфекцией, что обусловлено отягощающими факторами, такими как злоупотребление алкоголем и наркотиками, пребывание в местах лишения свободы, нарушение режима лечения, развитие гепатотоксичности.

3. Анализ летальности лиц с ПП не позволяет своевременно выявить дефекты в организации мер по ранней диагностике инфекций, поскольку летальные исходы в статистике учитываются только по ВИЧ-инфекции на фоне одновременного снижения летальности от туберкулеза и вирусных гепатитов.

4. Взаимодействие специалистов различного профиля целесообразно на основе интегрированной базы данных социально-значимых инфекций во всевозможных сочетаниях, что может иметь практическую значимость.

Список литературы:

1. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах / Е. А. Бородулина, Е. С. Вдоушкина, А. Н. Кузнецова [и др.]. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 70–77.
2. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности / О. В. Азовцева, А. В. Грицюк, М. Д. Гемаева [и др.]. // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – Т. 117, №1. – С. 79–84.
3. Эпидемиология социально-значимых сочетанных инфекций. Факторы риска летальных исходов / В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. А. Яковлев [и др.]. // Pacific Medical Journal. – 2018. – №3. – С. 64–68.
4. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Туберкулез»: утвержден Приказом МЗ ДНР №571 от 24.03.20г. – Донецк, 2020. – С. 12-23.
5. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков»: утвержден Приказом МЗ ДНР №1374 от 07.08.18г. – Донецк, 2018. – С. 40-110.
6. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И. А. Васильева, Е. Е. Воронин, В. В. Покровский [и др.]. М.: Российское общество фтизиатров. – 2016. – С. 42.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ****ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ
СУБСТАНЦИИ ЭКДИСТЕНА, ПОЛУЧЕННОЙ
В УСЛОВИЯХ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ****Азаматов Азизбек Азамат угли**

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: azizbek.azamatov@bk.ru

Режепов Жумадила

канд.мед. наук, заведующий отделом фармакологии и токсикологии,
Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Саноев Зафар Исомиддинович

PhD по медицинскому направлению, мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии,
Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: mailto:afarsano19@mail.ru

Саидходжаева Дилфуза Мир-Тахировна

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dilfuza.saidkhodjaeva@mail.ru

Хамроев Толмас Толибович

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Гусакова Светлана Дмитриевна

д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией химии липидов,
Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович

д-р техн. наук, профессор, директор Института химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

**INVESTIGATION OF THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF THE LIPOSOMAL FORM OF
ECDISTEN SUBSTANCE OBTAINED UNDER ULTRASOUND TREATMENT****Azizbek Azamatov**

Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Jumadilla Rejepov

*candidate of medical Sciences, senior researcher, head of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Zafar Sanoev

*PhD in medical direction, Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Dilfuza Saidkhodjayeva

*Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Tolmas Khamroev

*Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Svetlana Gusakova

*PhD, Professor, head of the laboratory of lipid chemistry,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Shamansur Sagdullaev

*PhD., Professor, Director of the Institute of the Chemistry of Plant Substances,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

Исследовалась антигипоксическая активность липосомальных форм субстанции адаптогенного препарата экдистена, полученных ультразвуковой обработкой (УЗО), на моделях цитотоксической, гемической и гиперкапнической гипоксии на белых беспородных мышах-самцах. Цитотоксическую гипоксию вызывали однократным подкожным введением нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг, гемическую гипоксию – внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 300 мг/кг, гиперкапническую гипоксию - помещая животных в герметически закрываемые банки объемом 250 см³. Исследуемые вещества и препараты сравнения (субстанция экдистена без УЗО и пирацетам) вводили внутрь за 60 минут до постановки эксперимента и применения гипоксантов. Показано, что липосомальные формы экдистена, полученные с применением УЗО, проявляют более высокую антигипоксическую активность, чем сам экдистен (без УЗО). Наиболее высокую антигипоксическую активность исследуемое образцы проявили на модели цитотоксической гипоксии.

ABSTRACT

Study of the antihypoxic activity of liposomal forms of the substance of the adaptogenic drug ecdisten obtained by ultrasound treatment (RCD) on models of cytotoxic, hemic and hypercapnic hypoxia in white mongrel male mice. Cytotoxic hypoxia causing a single subcutaneous injection of sodium nitroprusside at a dose of 20 mg/kg, hemic hypoxia intraperitoneal applied sodium nitrite at a dose of 300 mg/kg, hypercapnic placing animals in hermetically sealed cans of 250 cm³. The studied substances and comparison drugs (ecdisten substance without RCD and piracetam) were administered 60 minutes before the experiment and the use of hypoxants. It is shown that liposomal forms of ecdisten obtained by RCD show higher antihypoxic activity than ecdisten without RCD. The highest activity of antihypoxic activity of the studied samples with RCD was shown on the model of cytotoxic hypoxia.

Ключевые слова: цитотоксическая, гемическая и гиперкапническая гипоксия, липосомальный экдистен, пирацетам.

Keywords: cytotoxic, hemic and hypercapnic hypoxia, liposomal ecdisten, piracetam.

Явления гипоксии сопровождают самые различные патологические состояния, которые встречаются при хирургических вмешательствах, кровопотерях,

обширных ожогах, заболеваниях лёгких, при патологии родовой деятельности и осложнениях беременности, заболеваниях сердечно-сосудистой системы,

острых отравлениях и т.д. [1,2]. Гипоксические состояния наблюдаются также при работе в экстремальных ситуациях, сложных климатических условиях и у спортсменов.

В связи с этим очевидна актуальность проблемы разработки комплекса мероприятий по профилактике и коррекции состояний, вызванных гипоксией. Для обеспечения выживаемости человека в условиях кислородной недостаточности используют в основном индивидуальные средства защиты, тренировки. Однако снижение метаболических запросов организма при гипоксии может быть обеспечено применением лекарственных средств специфического действия, относящихся к классу антигипоксантов [5]. Поддержание жизнедеятельности организма на достаточно высоком уровне в условиях гипоксии с помощью эффективных фармакологических средств специфического действия имеет ряд преимуществ. В зависимости от возникающей ситуации, возможно, их применение, как с профилактической, так и с лечебной целью [3, 6]. В настоящее время арсенал лекарственных препаратов подобного спектра действия не полностью отвечает требованиям практической медицины [4, 7].

В связи с этим разработка новых химических соединений, особенно липосомальных форм, обеспечивающих высокую биодоступность и эффективность адаптогенных средств, обладающих одновременно и антигипоксической активностью, является одним из важных направлений экспериментальной и клинической фармакологии [8, 9].

Целью исследования явилась оценка антигипоксического действия двух образцов липосомальной формы субстанции адаптогенного препарата экдистена, полученных в разных условиях ультразвуковой обработки (УЗО).

Материалы и методы исследования.

Эксперименты проведены на белых беспородных мышцах-самцах массой 20-22 г., содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными проведены в соответствии с требованиями международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях [10].

Для оценки антигипоксической активности использовали два образца липосомальной формы субстанции экдистена, полученные в разных условиях озвучивания: а) соевый лецитин растворили в хлороформе, упарили на роторном испарителе, добавили водный раствор глюкозы и обработали ультразвуком, затем добавили при перемешивании спиртовый раствор экдистена, спирт упарили на роторном испарителе, полученные липосомы экдистена гидратировали и подвергли лиофильной сушке, получив

«ЭкдистенУЗО-а»; б) к соевому лецитину добавляли хлороформ, упарили на роторном испарителе, затем добавили водный раствор глюкозы и спиртовый раствор экдистена, смесь обработали ультразвуком, спирт упарили на роторном испарителе, остаток гидратировали и лиофильно высушили, получив «ЭкдистенУЗО-б».

Антигипоксическую активность препаратов оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями по доклинической активности лекарственных средств» [11].

Острую нормобарическую гипоксию с гиперкапнией проводили в опытах на белых мышцах-самцах одинаковой массой тела (разброс массы тела не более 2 г на группу), помещая животных по 2 головы в герметически закрываемые банки объемом 250 см³.

Цитотоксическую гипоксию вызывали у мышей однократным подкожным введением нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг массы тела, а гемическую гипоксию - внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 300 мг/кг. Критерием оценки антигипоксического действия исследуемых веществ во всех моделях гипоксии служила продолжительность жизни экспериментальных животных.

Исследуемые вещества вводили внутривенно за 60 минут до постановки эксперимента и применения гипоксантов. Контрольной группе мышам в аналогичных условиях опыта вводили стерильную дистиллированную воду.

Эффективность исследуемых препаратов оценивали сравнительно с пирacetамом, который рассматривается в качестве референсного (эталонного) антигипоксанта из промышленно выпускаемых лекарственных средств с высокой активностью.

Статистическую обработку экспериментальных данных опытов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6.0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t -критерий Стьюдента. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты проведенных исследований по оценке противогипоксического действия липосомальных лекарственных форм субстанции экдистена, полученных ультразвуковой обработкой, показали, что исследуемые препараты в зависимости от вводимой дозы в различной степени вызывали антигипоксическое действие. Наиболее выраженное антигипоксическое действие было установлено на модели цитотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия, и гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия (табл.1).

Таблица 1.

Время выживания мышей в условиях цитотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия (n=10)

№	Условия эксперимента	Доза мг/кг	Время выживания, в минутах	Увеличение резервного времени, %
1	Нитропруссид натрия п/к	20	21,5±3,1	-
2	Пирацетам (per os) через 60 минут. Нитропруссид 20 мг/кг п/к	400	22,8±2,8	6,0
3	«ЭкдистенУЗО-а» (per os) через 60 мин Нитропруссид 20 мг/кг п/к	50,0	31,5±3,5	46,5*
		100,0	31,2±2,5	45,1*
4	«ЭкдистенУЗО-б» (per os) через 60 минут Нитропруссид 20 мг/кг п/к	50,0	27,8±3,0	29,3*
		100,0	28,5±2,1	32,5*
5	Экдистен субстанция	50,0	25,5±3,3	18,6
		100,0	26,2±2,9	21,8*

Примечание: *P=0,05

Так, препарат «ЭкдистенУЗО-а» в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг на модели цитотоксической гипоксии проявил выраженное антигипоксическое действие, увеличивая резервное время на 46,5% и 45,1%. Под влиянием препарата «ЭкдистенУЗО-б» в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг резервное время увеличилось соответственно на 29,3% и 32,5%, а резервное время экдистена без УЗО в дозах 50 и 100 мг/кг составляло 18,6% и 21,8% по сравнению с контрольной группой животных. В аналогичных условиях опыта эффективность референс препарата пирацетама (400мг/кг)

была незначительной (6%), что согласуется с литературными данными.

В условиях гемической гипоксии препараты «ЭкдистенУЗО-а» и «ЭкдистенУЗО-б» в дозе 100 мг/кг почти в одинаковой степени с пирацетамом проявили антигипоксическое действие, увеличивая продолжительность жизни соответственно на 27,3%, 26,1% и 28,6% по сравнению с контрольной группой животных, а антигипоксическая активность субстанции экдистена (100 мг/кг) без УЗО составила 10,8% (табл.2).

Таблица 2.

Время выживания мышей в условиях гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия (n=10)

№	Условия эксперимента	Доза мг/кг	Время выживания, в минутах	Увеличение резервного времени, %
1	Нитрит натрия	300	15,7±1,7	-
2	Пирацетам (per os) через 60 минут	400	20,2±1,9	28,6*
3	«ЭкдистенУЗО-а» (per os) через 60 мин + Нитрит натрия 300мг/кг в/б	50,0	18,2±2,7	15,9
		100,0	20,0±2,4	27,3*
4	«ЭкдистенУЗО-б» (per os) через 60 минут + Нитрит натрия 300мг/кг в/б	50,0	18,6±2,0	18,4
		100,0	19,8±2,5	26,1*
5	Экдистен субстанция	50,0	15,2±2,9	-
		100,0	17,4±2,6	10,8

Примечание: *P=0,05

При исследовании антигипоксической активности на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией продолжительности жизни под влиянием «Экдистен УЗО-а» в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг увели-

чилась на 9,2% и 13,5%; «ЭкдистенУЗО-б» в указанных дозах увеличивал резервное время на 12,5% и 15%; экдистен без УЗО в дозе 100 мг/кг - на 8,2%; пирацетам (400мг/кг) на - 13,9% (табл.3).

Таблица 3.

Время выживания мышей в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией (n=10)

№	Препарат	дозы мг/кг	Время выживания в минутах	Увеличение резервного времени %
1	Контроль физ. р-р	0,2	28,0	-
2	Пирацетам (per os) через 60 минут.	400	31,9	13,9
3	«ЭкдистенУЗО-а» (per os) через 60 мин	50.0	30,6	9,2
		100.0	31,8	13,5
4	«ЭкдистенУЗО-б» (per os) через 60 минут	50.0	31.5	12,5
		100.0	32.2	15,0
5	Экдистен субстанция	50,0	27,9	-
		100,0	30,3	8,2

Примечание: *P=0,05

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что липосомальные формы субстанции экдистена, полученные в условиях ультразвуковой обработки, на различных моделях гипоксии по антигипоксической активности значительно превосходят действие субстанции экдистена.

Выводы. Липосомальные формы экдистена, полученные в условиях ультразвуковой обработки, проявляют высокую антигипоксическую активность

на моделях острой цитотоксической, гемической и гиперкапнической гипоксии. Антигипоксическая активность озвученных липосомальных форм экдистена наиболее выражена на модели цитотоксической гипоксии. На моделях гемической и гиперкапнической гипоксий липосомальные формы экдистена с ультразвуковой обработкой по антигипоксической активности были на уровне референс препарата - пирацетама.

Список литературы:

- Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144
- Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
- Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
- Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
- Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
- Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С.8-16
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, ETS №123, Strasbourg (1986).
- Методические рекомендации по биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств/ Под ред. Н.Н.Каркищенко. –Москва, 2017 с.98

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСРАКТА СМОЛЫ FERULA TAJIKORUM

Мирзаев Юрий Рахманович

канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии Институт Химии Растительных
Веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: Rahmanych@rambler.ru

Эшбакова Комила Алибековна

канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаборатории терпеноидов и кумаринов Института Химии Растительных
Веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Хамроев Толмас Толибович

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Рузимов Эргаш Максудович

мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент

Саноев Зафар Исомиддинович

PhD по медицинском направлении, мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии Институт химии
растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: Zafarsano19@mail.ru

FEATURES OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE FERULA TAJIKORUM RESIN EXTRACT

Yuriy R. Mirzaev

candidate of medical Sciences, senior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Komila Al. Eshbakova

candidate of chemical Sciences, senior researcher, head of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Tolmas T. Khamroev

Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Ergash M. Ruzimov

Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

Zafar I. Sanoev

PhD in medical direction, Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

В опытах на мышах предварительны фармакологические исследования экстракта смолы подземных частей *Ferula tajikorum*) (СФТ). При ЛД₅₀ 5 г/кг СФТ в дозе 10 мг/кг внутрь при длительном введении снижал двигательную активность (ДА) в 4 раза т.е. проявил седативное действие без угнетения исследовательской активности. В дозе 30 мг/кг седация неустойчивая. Отмечалось дозозависимое усиление локомоторного действия фенамина, укорочение галоперидоловой катаlepsии и угнетение М-холинопозитивного действия ареколина, т.е. отмечена нейротропность СФТ. Противовоспалительное действие на белых крысах доза 10 более выражено, чем от 30 мг/кг. Учитывая литературные данные о весьма широком спектре фармакологических свойств и их неоднозначность и противоречивость свойств выявленных у СФТ сделан вывод о целесообразности разделения экстрактов разных видов Ферулы на составные части или фракции близких веществ с перспективой выявления специфической активности и прогнозов на практическое применение в классической медицине.

ABSTRACT

Preliminary pharmacological studies of the gum exatract of underground parts of *Ferula tajikorum* plant (EFT) were conducted. EFT with LD₅₀ 5 g/kg in dose 10 mg/kg p.o. during prolonged administration decreased of spontane locomotors activity fall down to 25% and it was evaluated as sedation. In dose 30 mg/kg sedation was not stable. At a dose of 30 mg/kg sedation was unstable. Both doses enhanced amphetamine locomotor action, decreased haloperidole catalepsy and decreased arecoline M-cholinostimulating action, i.e. effects on neuroreceptors were noted. Anti-inflammatory effect of a dose of 10 is more pronounced than from a dose of 30 mg/kg. Considering the literature data on a wide range of EFT pharmacological properties and the multidirectionality of the properties of EFT it is concluded that it is advisable to separate the extracts into components or fractions of structurally similar substances. This will reveal the specific activity and predictability of their practical application or use as a sample for synthesis in classdicine.

Ключевые слова: Ферула тожикорум, противовоспалительный, фенамин, двигательная активность.

Keywords: *Ferula tajikorum*, Anti-inflammatory, amphetamine, locomotor activity.

Актуальность. Растения рода Ферулы, сем. Зонтичных (*Ferula*, *Umbeliferae* fam.), широко распространены в пределах стран СНГ, включая Зап. Сибирь, Казахстан и Среднюю Азию [1]. В Узбекистане индивидуальные и суммарные вещества из Ферулы тонкорассечённой (*F.tenuisecta*) изучаются и применяются в качестве фитоэстрогенов в виде Тенестрола, Тенестрола и Ферулена в медицине и сельском хозяйстве (Р.М.Халилов и соавт., 2009 [10]; М.А.Маматханова и соавт., 2019) [9]. Другой вид Ферулы (*Ferula tajikorum*) исследован в меньшей степени, и практического применения пока не получила. Между тем, по данным литературы растение этого вида обладают весьма широки спектром фармакологической активности и широко используются в народной медицине в основной в азиатских странах и сравнительно редко в научной медицине. По некоторым данным сырьё из Ферулы в виде клубней, скошенной надземной части и заготовленной смолы вывозится за пределы страны. Принимаются меры культивированию растения в Узбекистане. Перед фармакологами Узбекистана поставлена задача найти пути к созданию эффективных лечебных препаратов из Ферулы. Очевидно, что выявленное в Узбекистане ранее фитоэстрогенное действие не является единственным перспективным фармакологическим свойством в ряду множества видов растения. В данном сообщении представлены результаты предварительных исследований экстракта смолы *Ferula tadjikorum*, собранной в предгорьях Гиссарского хребта Сурхандарьинской области Узбекистана.

У растений этого семейства по данным литературы выявлен весьма широкий спектр фармакологической активности. Из множества описанных фармакологических свойств Ферулы нас заинтересовало

седативное (P.Mahendra et.al., 2012 [2] бронхолитическое (P.Mitchel et.al., 2019 [3], нейротропное и противовоспалительные свойства (S.Bagheri et.al., 2016 [4]. Исследовалось влияние СФТ на двигательную и исследовательскую активность, чувство тревоги, влияние на чувствительность основных нейрорецепторов регулирующих психическую деятельность, противовоспалительное действие и острую токсичность при введении внутрь.

Объекты и методы исследований. Объектом исследований является экстракт смолы Ферулы таджикской (СФТ) (*Ferula tajikorum*) представляющей собой сгущенный сок собранный из среза ствола растения сделанного вблизи поверхности земли. Смола содержит по данным соавторов данной статьи К.А. Эшбаковой и Б.Дж. Комилова кумарины фуранового и клероданового строения, и сесквитерпеноиды. Исследованный препарат имеет вид темнокоричневой смолы горького вкуса растворимый в воде. В опытах использовались белые мыши самцы массой 20 – 23 г и белые крысы самцы 210 -240 г. Изучалось влияние вещества на двигательную активность изученную по Лапину и соавт., 1991 [5], исследовательскую активность по С. Hall (1936) [6], испытано противовоспалительное действие по методу Ойвина и Монакоковой [8], а также влияние на чувство тревоги по Т. Kilfoil et.al., 1989 [7]. Влияние СФТ на чувствительность центральные α-адренорецепторы изучалось в опытах на мышах по влиянию вещества на выраженность локомоторного действия фенамина (5 мг/кг п/к). Влияние на М-холинорецепторы по выраженности саливации и тремора стимулируемых ареколином (5 мг/кг п/к). Влияние СФТ на центральные Д-рецепторы изучалось в тесте по влиянию на продолжительность галоперидоловой (0,3 мг/кг п/к) катаlepsии. Предсто-

яло определить величину эффективных доз СФТ влияющих на характер проведенных экспериментов. Указанный выше набор тестов был подобран в соответствии с известными из литературы фармакологическими свойствами Ферулы. Так, о седативных и других психотропных свойствах *Ferula asafetida* указывает Р. Mahendra e.a. 2012 [2], при бронхиальной астме Р. Mitchel e.a. 2019 [3], о противовоспалительных свойствах пишет (S. Bagheri e.a. 2016 [4].

Результаты исследования.

Изучение острой токсичности СФТ. Опыты проводились на 6 белых мышах. СФТ вводился в дозе 5

г/кг. Наблюдение за мышами в течении 5-ти суток не выявило гибели мышей, что подтверждает низкую токсичность суммарных препаратов Ферулы.

Влияния СФТ на ДА белых мышей при ежедневном 33-х дневном введении показало, что в дозе 10 мг/кг внутрь наблюдалось нарастающее по выраженности угнетающее действие на ДА на протяжении всех 33-х дней введения. В последний день опыта ДА была угнетена в 4 раза по сравнению с контролем. В дозе 30 мг/кг внутрь влияние на ДА по выраженности была неодинаковым без какой либо закономерности (см. рис. 1).

Рисунок 1. Влияние экстракта СФТ на ДА мышей при длительном введении в дозах 10 и 30 мг/кг внутрь

Влияние СФТ на исследовательскую деятельность мышей в тесте по Hall. В опыте с хроническим введением СФТ на 14-й день введения было замечено, что исследовательская активность, оцениваемая по числу обследованных норок, у опытных и контрольных мышей была практически одинаковой. На

32-й день введения число обследованных норок у обеих групп мышей уменьшилось: от дозы 10 мг/кг на 60%, а от дозы 30 мг/кг до 40%. (см. рис. 2). Этот факт можно истолковать кумулятивное действие СФТ на исследовательскую активность.

Рисунок 2. Влияние СФТ на исследовательскую активность мышей по Hall

Влияние экстракта СФТ на локомоторное действие фенамина. Опыты с фенамином проводились на мышах с хроническим введением СФТ в указанных дозах на 14-й день введения. Цель опыта изучить

влияние СФТ на выраженность локомоторного действия фенамина. Опыт показал, что ДА усилилась во всех группах, включая контрольную, но в наибольшей степени на фоне дозы 30 мг/кг (см. рис. 3).

Рисунок 3. Влияние СФТ (10 мг/кг и 30 мг/кг) на локомоторное действие фенамина (5 мг/кг п/к) на 14-й день введения

Влияние СФТ на галоперидоловую катаlepsию. В данном опыте определялось влияние СФТ на продолжительность катаlepsии вызываемой Д-антагонистом галоперидолом. Укорочение длительности

катаlepsии оценивалось как центральное Д-дофаминопозитивное действие СФТ и наоборот. Проведенные опыты выявили укорочение продолжительности катаlepsии на 30-40% от обеих доз СФТ, т.е. проявилось Д-позитивное действие (см. рис. 4).

Рисунок 4. Влияние СФТ на выраженность галоперидоловой катаlepsии на мышах

Влияние СФТ на фармакологические эффекты ареколина. В данном опыте испытывалось влияние СФТ на чувствительность периферических и центральных М-холинорецепторов вызываемых ареколином (10 мг/кг п/к). Исследование показало, что

предварительное введение СФТ в дозе 10 мг/кг внутрь уменьшает саливацию и тремор от ареколина примерно в 2 раза (см. рис. 5).

Рисунок 5. Влияние СФТ на выраженность саливации и тремора на введение ареколина

Влияние СФТ на чувство тревоги по методу Kil-foil. Опыт проведен в 4-х камерном лабиринте с 2-мя светлыми и 2-мя тёмными камерами расположенными радиально. Как правило, контрольные животные предпочитают тёмные камеры и в течение опыта за 1 мин 4-6 раз меняют камеры. Опытные мыши под влиянием СФТ в дозах 10 и 30 мг/кг меняли камеры от полутора до двух раз, что принято оценивать как проявление чувства тревожного поведения. Примечательно, что доза 10 мг/кг оказала более выраженное угнетающее действие, чем 30 мг/кг.

Влияние СФТ на овальбуминовое воспаление на крысах по И.А Ойвину и К.Н. Монаковой. В опытах на крысах СФТ вводился за 24 и 3-4 часа до вызывания процесса воспаления. Было установлено, что на фоне СФТ выраженность воспаления при введении 5% раствора нативного яичного белка отмечается выраженное угнетение процесса воспаления (см. рис. 6). Примечательно, что малая доза (10 мг/кг) оказывает более выраженный эффект.

Рисунок 6. Влияние СФТ на выраженность овальбуминового отёка на крысах

Обсуждение материалов.

Проведенное ознакомительное исследование суммарного препарата из подземных частей названного экстрактом смолы из *Ferula tadjikorum*, (СФТ) показало, что в малой дозе 10 мг/кг внутрь, составляющей порядка 1/500 от ЛД₅₀ проявляет выраженное седативное действие, причём с проявлением кумуляции. При увеличении дозы в 3 раза седативного действие теряет стабильность. Надо полагать, что это связано с разнородностью состава смолы и разнонаправленностью и разными порогами фармакологической активности, в то время как исследовательская активность остаётся стабильной более 2-х недель и можно считать, что параллелизм между этими 2-мя свойствами отсутствует или он относителен. СФТ в использованных дозах существенно усиливал чувствительность α -адрено-, Д-дофаминорецепторов и угнетал М-холинорецепторов к соответствующим агонистам. Доверие к этим данным подкрепляется и другими опытами. К примеру α -адренопозитивное действие СФТ косвенно подтвердилось в опыте по Килфоил, где отмечено усиление анксиогенного действия в виде удлинения пребывания в тёмных отсеках собственным адренопозитивным веществам (И.П.Лапин и соавт., 1991 [5]. Анализ данных по соотношению величины доз и проявленным фармакологических эффектов, то приходится констатировать, что доза 10 мг/кг оказалась оптимальной для проявления седативного и противовоспалительного действия. По влиянию на исследовательскую активность по Hall обе дозы не оказывали угнетающего действия по крайней мере в течении 2-х недель. По

выраженности сенсibilизирующего действия доза СФТ 30 мг/кг была эффективнее чем 10 мг/кг в опытах по усилению локомоторного действия фенамина и М-холинопозитивному действию ареколина, а также по антагонизму к каталептогенному действию галоперидола. Замеченные противоречия в зависимости величины доз и характера фармакологических свойств связана с неоднородностью составных частей СФТ, а именно, кумаринов фуранового и клероданового строения и сесквитерпеноидов, которых приводит к неоднородности их фармакологических эффектов. На основе проведенных исследований наглядно заметных в проявлении седативного действия. Напрашивается вывод, что для эффективной работы с СФТ целесообразно разделить на 3 составные части или, хотя бы отделить кумарины от сесквитерпеноидов. Изучение фармакологических свойств по отдельности будет более результативным и получит признание в классической медицине. Разделение СФТ на составные части прольёт свет на имеющиеся неувязки в фармакологических свойствах вещества к числу которых относится несоответствие между седативным действием СФТ и его адрено- и дофамино-позитивными свойствами. Кроме того как объяснить большая выраженность противовоспалительного действия меньшей дозы 10 мг/кг, по сравнению с большей дозы 30 мг/кг, каков механизм активирующего действия дозы 30 мг/кг выявленном при их сравнительном исследовании по влияниям на ДА. Ведь не исключено, что это связано с общей тонизацией животных.

Список литературы:

1. Авалбаев О. Н., и др. Онтогенез некоторых памиро-алайских видов рода *Ferula* L. «Молодой учёный», № 3 (83) . Февраль, 2015 г. с.263-266
2. Mahendra P, Bisht S. /*Ferula asafoetida*: Traditional uses and pharmacological activity. // *Pharmacogn. Rev.* 2012 Jul; 6(12):141-46. doi: 10.4103/0973-7847.99948
3. Mitchell P., Leigh R. / A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. // *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Dec;18(12):1161-1170. doi:10.1080/14740338.2019.1675634. Epub 2019 Oct 21.
4. Bagheri S., Hedesh S., Mirjalili A, Dashti R.. / Evaluation of Anti-inflammatory and Some Possible Mechanisms of Antinociceptive Effect of *Ferula assa foetida* Oleo Gum Resin. // *J. Evid Based Complementary Altern Med.* 2016 Oct;21(4):271-6. doi: 10.1177/2156587215605903. Epub 2015 Sep 30.
5. Лапин И.П., Слепокуров М.В. / Анксиогенная активность фенилэтиламина в тесте социальной изоляции на мышах. // *Фармакол. и Токсикол.* 1991, т 54, №6, с. 9-11
6. Hall C. /The relationship between emotionally and ambulatory activity. // *J. Comp. Psychol.*, 1936, 22. 345-352.
7. T.Kilfoil. /Effect of anxyolitic and anxyogenic drugs on exploratory a simple model of anxiety in mice. // *Psychopharmacology*, 1989, v. 28, №9, p.901-905.
8. Ойвин И.А., Монакова К.Н.. / Методика количественного изучения эффективности противовоспалительных средств. // *Фармакол. и Токсикол.*, 1953-Т.16. №6. С. 50-51.
9. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Мамаханов А.У. /Разработка технологии получения субстанции тенэстрола эстрогенного действия из надземных частей *ferula tenuisesta*// *Химия растительного сырья*. 2019, №1 стр. 269-276
10. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д.. /Технология выделения эстрагенного препарата Ферулен из корней ферулы тонкорассеченной. // *Химико-фармацевтический журнал* 2009 (Москва) том 43.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научный журнал

**UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ**

№ 6(68)
Июнь 2020

Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Издательство «МЦНО»
123098, г. Москва, улица Маршала Василевского, дом 5, корпус 1, к. 74
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+