

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 10.02.2022).
2. Полетико, О.М. Род 26. Боярышник – *Crataegus* L. // Деревья и кустарники СССР. Дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции / под ред. С.Я. Соколова. – Москва-Ленинград: Изд-во АН СССР, 1954. – Т. III. Покрытосеменные. Семейства Троходендроновые – Розоцветные. – С. 536.
3. Flavonoids profile and antioxidant activity in flowers and leaves of hawthorn species (*Crataegus* spp.) from different regions of Iran / A. Alirezalu [et al.] // Int. J. Food Prop. – 2018. – Vol. 21, № 1. – P. 452-470.
4. Effects of polyphenols derived from fruit of *Crataegus pinnatifida* on cell transformation, dermal edema and skin tumor formation by phorbol ester application / E.S. Kao [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2007. – Vol. 45, № 10. – P. 1795-1804.
5. Polyphenolic composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: from chemistry to medical applications / S.F. Nabavi [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 7708-7728.
6. Li, C. Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS-stimulated RAW 264.7 cells / C. Li, M.H. Wang // Nutr. Res. Pract. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 101-106.
7. Cultivars of apple fruits that are not marketed with potential for anthocyanin production / V. Mulabagal [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55, № 20. – P. 8165-8169.
8. Sun, B.H. Apple anthocyanins: identification of cyanidin-7-arabinoside / B.H. Sun, F.J. Francis // J. Food Sci. – 1967. – Vol. 32, № 6. – P. 647-649.
9. Wang, J. Effect of crataegus usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach / J. Wang, X. Xiong, B. Feng // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-16.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition [Electronic resource]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. URL: <http://www.femb.ru> (accessed: 10.02.2022). (in Russ.).
2. Poletiko O.M. Rod 26. Boyaryshnik – *Crataegus* L. (Genus 26. Hawthorn – *Crataegus* L.) // *Derev'ya i kustarniki SSSR. Dikorastushchie, kul'tiviruemye i perspektivnye dlya introduktsii* (Trees and shrubs of the USSR. Wild, cultivated and promising for introduction) / ed. S.Ya. Sokolov. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences, 1954. Vol. III. Pokrytosemennyye. Semeistva Trokhodendronovyye – Rozotsvetnyye (Angiosperms. Families Trochodendronaceae – Rosaceae). – P. 536. (in Russ.).
3. Alirezalu A. [et al.]. Flavonoids profile and antioxidant activity in flowers and leaves of hawthorn species (*Crataegus* spp.) from different regions of Iran. Int. J. Food Prop. 2018;21(1):452-470. (in Engl.). doi: 10.1080/10942912.2018.1446146.
4. Kao E.S. [et al.]. Effects of polyphenols derived from fruit of *Crataegus pinnatifida* on cell transformation, dermal edema and skin tumor formation by phorbol ester application. Food Chem. Toxicol. 2007;45(10):1795-1804. (in Engl.). doi: 10.1016/j.fct.2007.03.016.
5. Nabavi S.F. [et al.]. Polyphenolic composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: from chemistry to medical applications. Nutrients. 2015;7(9):7708-7728. (in Engl.). doi: 10.3390/nu7095361.
6. Li C., Wang M.H. Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS-stimulated RAW 264.7 cells. Nutr. Res. Pract. 2011;5(2):101-106. (in Engl.). doi: 10.4162/nrp.2011.5.2.101.
7. Mulabagal V. [et al.]. Cultivars of apple fruits that are not marketed with potential for anthocyanin production. J. Agric. Food Chem. 2007;55(20):8165-8169. (in Engl.). doi: 10.1021/jf0718300.
8. Sun B.H., Francis F.J. Apple anthocyanins: identification of cyanidin-7-arabinoside. J. Food Sci. 1967;32(6):647-649. (in Engl.). doi: 10.1111/J.1365-2621.1967.TB00855.X.
9. Wang, J., Xiong X., Feng B. Effect of crataegus usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2013;2013:1-16. (in Engl.). doi: 10.1155/2013/149363.

УДК 615:615.243:616.3:616.34

© Коллектив авторов, 2022

Е.В. Ферубко¹, Т.Д. Даргаева¹, С.М. Николаев², К.А. Пупыкина³

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЭКСТРАКТА

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений», г. Москва

²ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель работы – установление активности многокомпонентного растительного экстракта.

Материал и методы. Объект исследования – экстракт, полученный из цветков *Helichrysum arenarium* L. и *Tanacetum vulgare* L., плодов *Rosa* sp., листьев *Urtica dioica* L. и *Mentha piperita* L., корней *Glycyrrhiza glabra* L. в соотношении 6:2:2:2:1:1. Стандартизация экстракта проведена по сумме флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид – стандарт и лютеолин – стандарт. Фенольные соединения являются доминирующими компонентами в полученном экстракте. Изучение фармакологической (желчегонной) активности полученного экстракта проведено в ранее установленной нами дозе 250 мг/кг *per os* на интактных животных и на животных в условиях моделей экспериментального холецистита и экспериментального повреждения печени в сравнении с препаратом аллохол.

Результаты и выводы. Многокомпонентный экстракт оказывает желчегонный эффект, сопоставимый с действием препарата сравнения. Фармакотерапевтическое действие экстракта может быть связано с наличием биологически активных соединений фенольной природы. Таким образом изучаемый многокомпонентный экстракт является перспективным объектом для создания на его основе лекарственного средства растительного происхождения, обладающего желчегонным действием.

Ключевые слова: растительный экстракт, фармакологическая активность, экспериментальные поражения желчного пузыря.

E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva, S.M. Nikolaev, K.A. Pupykina
PHARMACOLOGICAL SCREENING OF MULTICOMPONENT EXTRACT

The purpose of the work is to establish the pharmacological activity of a multicomponent plant extract.

Material and methods. The object of the study is an extract obtained from: flowers of *Helichrysum arenarium* L., fruits of *Rosa* sp., flowers of *Tanacetum vulgare* L., leaves of *Urtica dioica* L., leaves of *Mentha piperita* L., roots of *Glycyrrhiza glabra* L., in a ratio of 6:2:2:2:1:1. The extract standardized according to the sum of flavonoids in terms of isosalipurposide - the standard and the luteolin standard. Phenolic compounds are the dominant components in the resulting extract. The choleric activity of the extract was studied in the previously established dose of 250 mg/kg per os on intact animals and on animals having experimental induced damages of gallbladder and hepatitis model in comparison with the preparation of Allochol.

Results and conclusions. The multicomponent extract has a bile effect comparable to that of the comparison preparation. The pharmacotherapeutic effect of the extract is associated with the presence of biologically active phenolic substances. Thus, the multicomponent extract is a promising object for creating a medicinal plant agent of choleric effect based on it.

Key words: plant extract, pharmacological activity, experimental damage of gallbladder.

Холецистит – это распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта, которым страдают около 20% взрослого населения земного шара [1]. В нашей стране обращаемость с холециститом в лечебные учреждения составляет более одного миллиона человек в год [2,3]. Заболеваемость холециститом имеет тенденцию к увеличению. Это связано с нарушением питания, гипокинезией и возрастающей продолжительностью жизни населения [4]. Заболевания гепатобилиарной системы характеризуются хроническим течением, поэтому для их профилактики и лечения целесообразно использовать лекарственные растительные препараты [5-7]. В реестре лекарственных средств РФ препараты растительного происхождения, обладающие желчегонной активностью, представлены такими торговыми наименованиями, как аллохол, каллефон, фламин, хофитол и др. [8].

В этой связи актуальной задачей медицинской науки являются разработка и создание новых эффективных растительных средств с желчегонным действием.

Цель исследования – выявление фармакологической (желчегонной) активности многокомпонентного растительного средства.

Материал и методы

Объект исследования – растительная композиция, состоящая из цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) и бесмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.), плодов шиповника (*Rosa* sp.), листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.) и крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.). Растительные компоненты и их соотношение подобраны экспериментальным путем с учетом значимости отдельных звеньев патогенеза поврежденного желчного пузыря и желчевыводящих путей [5-7,9].

Экстракт стандартизировали по сумме флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид-стандарт и лютеолин-стандарт. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид-стандарт составляет не менее 15%

при длине волны 315 нм, а на лютеолин-стандарт – не менее 4% при длине волны 350 нм [10,11].

Фармакологические исследования выполняли согласно решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Исследования одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Фармакологическую активность экстракта изучали в установленной ранее дозе 250 мг/кг на интактных животных и на моделях экспериментального холецистита и экспериментального повреждения печени в сравнении с препаратом аллохол [12].

Животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе, перед началом исследований находились на карантине в течение 14 дней. Исследования *in vivo* были проведены на морских свинках с исходной массой тела 420,0-500,0 г и на половозрелых нелинейных крысах-самцах с исходной массой тела 180,0-220,0 г.

Экспериментальный холецистит у морских свинок воспроизводили введением в полость желчного пузыря 0,1 мл H₂O₂ раствора 3% после внутрибрюшинного введения гексена (50 мг/кг). Повреждение печени было вызвано однократным введением крысам D-galaktozamin gidrohlid («Sigma») внутрибрюшинно (1,0 г/кг).

Желчегонное действие экстракта определяли по скорости холеретической реакции, общему количеству выделенной желчи и содержанию в ней билирубина, холестерина и желчных кислот. Состав и количество желчных кислот определяли по методу Я. И. Карбача [14].

Морфологическое исследование желчного пузыря у морских свинок проводили с помощью окрашивания срезов гематоксилином и эозином и исследовании световой микроскопией [12].

Результаты проведенных экспериментов были обработаны статистически с применением программы Statistica 13. Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использован критерий Стьюдента. Различия между результатами контрольной и опытной групп считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние многокомпонентного экстракта изучено при его однократном введении интактным крысам в установленной предварительными экспериментами дозе 250 мг/кг.

Перед началом экспериментов крыс разделили на группы ($n=10$). Крысам 1-й опытной группы вводили однократно *per os*

изучаемый экстракт в дозе 250 мг/кг. Животные 2-й опытной группы получали препарат сравнения в дозе 250 мг/кг. Контрольным животным вводили воду очищенную. Результаты проведенных экспериментов представлены в табл. 1.

При оценке данных на рис. 1 выявлено, что введение экстракта интактным животным увеличивает скорость холереза: через 2 часа на 78%, через 3 часа – в 2 раза, через 4 часа – на 55%, а через 5 часов экстракт увеличивает на 45% по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе. Увеличение скорости холеретической реакции при введении интактным крысам-самцам полученного экстракта сохранялось в течение 4-5 часов.

Таблица 1

Влияние экстракта на скорость холеретической реакции интактных крыс (мг/мин на 100 г массы животного)

Группы животных	Скорость секреции желчи в мг/мин на 100,0 г					
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
Контрольная	2,6±0,21	2,8±0,10	2,5±0,10	2,7±0,21	2,2±0,20	1,8±0,20
1-я опытная	2,6±0,32	5,0±0,40*	5,0±0,30*	4,2±0,21*	3,2±0,22*	2,5±0,10
2-я опытная	2,7±0,21	4,1±0,30*	4,3±0,20*	3,8±0,30*	2,9±0,41*	2,2±0,21

Здесь и далее: *различия статистически значимые между результатами контрольной и опытной групп ($p \leq 0,05$).

Таким образом, изучаемый многокомпонентный экстракт обладает желчегонной активностью в условиях эксперимента. Желчегонное действие экстракта у интактных крыс превосходило эффект аллохола.

Изучение желчегонной активности полученного растительного экстракта проводили

в условиях экспериментальной модели повреждения желчного пузыря. Экстракт в дозе 250 мг/кг вводили в желудок морским свинкам со второго дня после инъекции перекиси водорода в течение десяти дней один раз в сутки.

Результаты проведенных экспериментов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Изменение скорости холереза при введении многокомпонентного экстракта морским свинкам в условиях модели экспериментального повреждения желчного пузыря (мг/мин на 100 г массы лабораторного животного)

Группы животных	Скорость секреции желчи, мг/мин × 100г			
	на 3-и сутки	на 7-е сутки	на 14-е сутки	на 21-е сутки
Интактные морские свинки, $n=8$	5,2±0,40	5,4±0,32	5,0±0,20	5,1±0,41
Контрольная ($H_2O_2 + H_2O$), $n=8$	4,3±0,11	4,0±0,20	5,0±0,21	5,2±0,42
1-я опытная (H_2O_2 + экстракт 250 мг/кг), $n=10$	5,4±0,22*	5,9±0,30*	6,1±0,30*	5,0±0,51
2-я опытная (H_2O_2 + аллохол 250 мг/кг), $n=10$	4,6±0,31	5,0±0,21*	5,3±0,60*	5,0±0,30

Из результатов проведенных экспериментов (табл. 2) видно, что под влиянием экстракта ускорялось желчеотделение у морских свинок к третьим суткам исследования на 25%, к седьмым – 48%, к четырнадцатым – 22% по сравнению с контролем. У аллохола выявлено меньшее действие на скорость холереза.

Данные фармакологических экспериментов подтверждены проведенными патоморфологическими исследованиями. Патоморфологическая картина желчного пузыря различалась у опытных и контрольных животных уже на 7-е сутки экспериментального повреждения желчного пузыря. У опытных животных при введении экстракта определяли отек слизистой органа, неравномерное ее утолщение и инфильтрацию лейкоцитами бы-

ли менее выраженными, чем в контрольной группе. У животных этой группы в эпителиальном слое слизистой оболочки желчного пузыря были выявлены очаги глубокой деструкции.

На 14-е сутки введения экстракта наблюдалась незначительная инфильтрация стенки желчного пузыря лейкоцитами и небольшой его отек в сравнении с контрольными морскими свинками (рис. 1).

Морфологическая картина желчного пузыря у лабораторных животных, на 21-е сутки введения экстракта была сходна с таковой у интактной группой животных. Также у морских свинок 1-й опытной группы выявлены признаки очагового огрубения волокон соединительной ткани подслизистого слоя желчного пузыря. У животных контрольной

группы наблюдались небольшие очаги инфильтрации и незначительные участки полно-

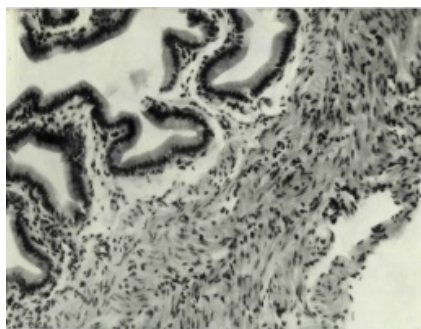


Рис. 1. Воспалительно-клеточная инфильтрация стенки желчного пузыря при экспериментальном холецистите у 1-й опытной группы морских свинок (14-е сутки наблюдения). Увел. $\times 100$. Окр. гематоксилин и эозин

кровия сосудов в слоях стенки желчного пузыря (рис. 2).

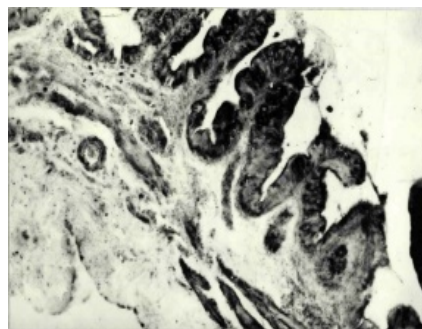


Рис. 2. Очаги инфильтрации и полнокровные сосуды в стенке желчного пузыря при экспериментальном холецистите у животных контрольной группы морских свинок на 21-е сутки наблюдения. Увел. $\times 50$. Окр. гематоксилин и эозин

Установлено что, экспериментальная фармакотерапия изучаемым растительным экстрактом поврежденного желчного пузыря и его протоков у лабораторных свинок сопровождается ранним восстановлением его морфофункционального состояния.

Установленное действие изучаемого экстракта в условиях модели холецистита у лабораторных животных проявляется восстановлением структуры желчного пузыря и ускорением желчегонной реакции, что связано с наличием в экстракте фенольных соединений. Данный экстракт по степени выраженности превосходит активность аллохола.

Проведено изучение влияния экстракта в условиях экспериментального повреждения печени, вызванного введением D-галактозамина крыс.

Перед экспериментами крыс разделили на четыре группы, по 8 крыс в каждой. Крысам 1-й опытной группы вводили экстракт однократно *per os* в дозе 250 мг/кг после введения D-галактозамина. Животные 2-й опытной группы получали аллохол в изозффективной дозе по аналогичной схеме. Контрольные крысы получали очищенную воду.

По результатам проведенных экспериментов установлено, что повышение скорости холеретической реакции при введении изучаемого экстракта увеличилось на 63% по сравнению с контролем. Аллохол также оказывал достоверно выраженное желчегонное действие, повышал холерез на 33% по сравнению данными, полученными у животных контрольной группы. Результаты экспериментальных исследований представлены на рис. 3.

Таблица 3

Влияние экстракта на содержание компонентов в выделенной желчи у крыс при повреждении печени D-галактозамином

Основные биохимические показатели	Группы			
	интактная, n=8	контрольная (D-галактоза-мин + H ₂ O), n=8	1-я опытная (D-галактоза-мин + «Гексафит» 250 мг/кг), n=8	2-я опытная (D-галактоза-мин + аллохол 250 мг/кг), n=8
АЛТ, мкмоль/л	121,0 $\pm$ 9,20	300,2 $\pm$ 15,10	162,0 $\pm$ 7,21*	172,5 $\pm$ 7,31*
АСТ, мкмоль/л	90,0 $\pm$ 10,00	128,3 $\pm$ 15,01	104,2 $\pm$ 6,01	100,4 $\pm$ 5,30
Щелочная фосфатаза, ед/л	321,0 $\pm$ 23,10	457,0 $\pm$ 15,21	392,5 $\pm$ 5,81*	400,0 $\pm$ 10,02*
Лактатдегидрогеназа, ед/л	100,0 $\pm$ 5,10	241,0 $\pm$ 24,70	196,6 $\pm$ 12,02	190,1 $\pm$ 14,10
МДА, мкМ/л	73,0 $\pm$ 3,41	239,0 $\pm$ 12,20	174,3 $\pm$ 5,52*	185,3 $\pm$ 7,31*
Диеновые конъюгаты, мкМ/л	0,6 $\pm$ 0,04	1,0 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,03*	0,9 $\pm$ 0,03*
Гликоген в печени, г%	2,5 $\pm$ 0,20	0,7 $\pm$ 0,05	1,3 $\pm$ 0,15*	1,4 $\pm$ 0,10*

Данные, представленные в табл. 3, указывают на то, что введение животным экстракта увеличило содержание желчных кислот на 36%, а аллохола – на 42% соответственно в сравнении с контрольной группой крыс. Также было выявлено достоверное увеличение гликохолевой, гликохенодезоксихолевой и таурохолевой желчных кислот в желчи животных на 133%, 41% и 68% соответственно, также было установлено ускорение на 60% выведения с желчью холестерина по сравнению с данными у экспериментальных животных контрольной группы.

Таким образом, полученный многокомпонентный растительный экстракт оказывает достоверно выраженное желчегонное действие в условиях экспериментального D-галактозаминового повреждения печени, сопоставимое с активностью лекарственного препарата аллохола.

Желчегонный эффект многокомпонентного растительного экстракта, изученного в условиях экспериментального холецистита и D-галактозаминового повреждения печени, обусловлен наличием в нем фенольных соединений [16].

Заключение. При внутрижелудочном введении многокомпонентного экстракта в дозе 250 мг/кг лабораторным животным с экспериментальными повреждениями желчного пузыря и печени установлено, что он оказывает достоверно выраженное желчегонное действие. Установленный эффект полученного экстракта по ряду показателей превосходит активность препарата сравнения, каким является аллохол.

Таким образом разработанный многокомпонентный экстракт является перспектив-

ным объектом для создания на его основе лекарственного средства растительного происхождения для лечения и профилактики заболеваний желчного пузыря.

Исследования выполнены в рамках реализации плана научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме НИР Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе (FGUU-2022-0010).

Сведения об авторах статьи:

Ферубко Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующий отделом экспериментальной фармакологии Центра доклинических исследований, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: ferubko@vilamii.ru

Даргаева Тамара Дарижаповна – д. фарм.н., профессор, главный научный сотрудник отдела химии природных соединений Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 1. E-mail: dargaeva@vilamii.ru

Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН. Адрес: 670046, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6. Тел.: 8(3012)43-34-63. E-mail: smnikolaev@mail.ru

Пупыкина Кира Александровна – д. фарм. н., профессор, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pupykinaka@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Острый холецистит: клинические рекомендации. – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
2. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 06.11.2021).
3. Ревивили А.Ш. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А.Ш. Ревивили, А.В. Федоров, В.П. Сажин, В.Е. Оловянный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 88-97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>.
4. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М. Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.
5. Применение растительных средств при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: учебное пособие / В.М. Минович, Е.Г. Привалова, С.А. Петухова. – ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава РФ, кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 139 с.
6. Корсун, В.Ф. Лекарственные растения и болезни печени / В.Ф. Корсун, С.М. Николаев, Н.А. Огренчик и др. – М.: «Мэйлер», 2014. – 320 с.
7. Лубсандоржиева, П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения / П.-Н.Б. Лубсандоржиева. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. – 280 с.
8. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (доступ 06.11.2021 год).
9. Николаев, С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний / С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. – 286 с.
10. Ферубко, Е.В. Исследование гепатопротекторной активности многокомпонентного экстракта в эксперименте на животных / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – № 3 (25) – С. 4-11.
11. Патент 2700681 Российской Федерации. Средство, обладающее желчегонной активностью, и способ его получения / Ферубко Е.В., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. – № 2019118288/19, заявл. 13.06.2019, опубл. 19.09.2019. – Бюл. № 26.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

REFERENCES

1. Clinical recommendations - Acute cholecystitis - 2021-2022-2023 (03.09.2021) - Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russ).
2. Official website of the Federal State Statistics Service. URL <https://rosstat.gov.ru/> (accessed on: 06.11.2021).
3. Revishvili A.S., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Tin V.E. State of emergency surgical care in the Russian Federation. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2019; (3):88-97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>. (in Russ).
4. Dadvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M. Prudkov M.I. Yellow stone disease: M.: GEOTAR-Media, 2009; 176. (in Russ).
5. Application of herbal products for diseases of the ventricular intestinal tract: textbook/V.M. Mirovich, E.G. Privalova, S.A. Petukhov. - FSBOU VO IGMU Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology. - Irkutsk: IGMU, 2020; 139. (in Russ).
6. Korsun VF, Nikolaev SM, Ogrenich MA, Korsun EV, Bartanova EA, Sultanbekov BA. Medicinal plants and liver diseases: a guide to clinical herbal medicine. Moscow: Mailer; 2014; 327. (in Russ).
7. Lubsandorzheeva P. -N.B. Development and standardization of herbal medicines for the treatment and prevention of digestive diseases. Ulan-Ude: Publishing House of the BSC SB RAS, 2016;280. (in Russ).
8. State Register of Medicines of the Russian Federation. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed on 06.11.2021).
9. Nikolaev SM. Phytopharmacotherapy and disease phytopharmacoprophylaxis. Ulan-Ude: Publishing House of the BGU, 2012;286. (in Russ).
10. Ferubko, E.V. Study of hepatoprotective activity of a multicomponent extract in an animal experiment. E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, Dargaeva. Quality assurance issues. 2019;3:4-11.
11. Ferubko EV, Nikolaev SM, Dargaeva TD. The holeretic agent, and method of its preparation. Patent No. 2700681 of the Russian Federation, IPC Codes A61K 36/185, A61K 36/28, A61K 36/738 A61K 36/534, A61K 36/484, A61P 1/16. Published 19.09.2019, Bulletin №26. (in Russ).
12. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1. M.: Grif i K, 2012;944. (in Russ).