

ну. Це викликає гіперсекрецію слини у порожнині рота, сприяючи вимиванню діючих речовин фітоолівця і зниженню його ефективності. Отже, для подолання цих небажаних явищ до складу фітоолівців було вирішено включити Kollidon® CL-M з метою підвищення ступеню вивільнення АФІ з лікарського препарату та покращенню його адгезійних і коригуючих властивостей.

**Висновки.** Досліджено можливість використання Kollidon CL-M як допоміжної речовини у складі стоматологічних фітоолівців з олійними екстрактами звіробою та полину. Досліджується вплив Kollidon CL-M на підвищення ступеню вивільнення АФІ та покращення адгезійних і коригуючих властивостей фітоолівців., враховуючи особливості їх застосування.

УДК 615.451.16

**ДОСЛІДЖЕННЯ ФІТОХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ  
ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КОШИКІВ  
СОНЯШНИКА ОДНОРІЧНОГО (*Helianthus annuus* L.)**

**Моєн Ф. Дабахнед, Калько К. О., Березняков А. В.**

**Соколова О. О., Деримедвідь Л. В., Гонтова Т. М.**

*Близькосхідний університет, м. Амман, Йорданія*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

**moeem\_dabanheh2006@hotmail.com**

**Вступ.** Удосконалення терапії захворювань гепатобіліарної системи з холестатичним синдромом за допомогою фітопрепаратів є актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної фармакології.

**Метою** даної роботи стало дослідження фітохімічного складу сухого екстракту кошиків Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) (СЕКСЗ) та його позитивного впливу на процеси жовчоутворення та жовчосекретування за умов комплексного експериментального ураження печінки тетрахлорметаном в комбінації з алкоголем.

**Матеріали та методи.** Модельну патологію відтворювали введенням щурам 50 % олійного розчину тетрахлорметану (підшкірно в дозі 0,4 мл/100 г) і 40 % розчину етанолу (внутрішньошлунково в дозі 1,3 мл/100 г). Досліджуваний СЕКСЗ застосовували в лікувально-профілактичному режимі в дозах 15, 25, 50, 75 та 100 мг/кг. Вплив СЕКСЗ оцінювали за зміною жовчоутворювальних (вміст жовчних кислот (ЖК) та холестеролу) та жовчосекреторних (швидкість секреції жовчі (ШСЖ) процесів за умов патології.

**Результати.** Введення досліджуваного СЕКСЗ в дозах 75 та 100 мг/кг сприяло зростанню ШСЖ в 1,7 та 1,5 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно. В цих же дозах під дією СЕКСЗ спостерігалася нормалізація синтезу ЖК та холестеролу в печінці: вміст ЖК зростав в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) у обох випадках, а вміст холестеролу в 1,7 разу доза СЕКСЗ – 75 мг/кг та в 1,5 рази при застосуванні дози СЕКСЗ – 100 мг/кг. Ймовірно жовчосинтетична та жовчогінна дія досліджуваного екстракту зумовлена флавоноїдами (кверцетрин) та кумаринним глікозидом скополіном, що входять до його складу, а експериментально ефективна доза СЕКСЗ зна-

ходиться в діапазоні від 75 до 100 мг/кг.

**Висновок.** Встановлена жовчосинтетична та жовчогінна дія є підґрунтям до розробки на основі екстракту з корзинок Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) фітопрепарату жовчосекреторної дії ад'ювантного характеру з метою застосування при комплексному лікуванні захворювань гепатобіліарної системи, які супроводжуються холестаазом.

**Ключові слова:** соняшник однорічний (*Helianthus annuus* L.), фітохімічний склад, жовчогінна активність.

**Вступ.** Застосування фітопрепаратів, в медицині останнім часом суттєво зросло, як в якісному так і в кількісному вимірах, що пов'язано з комплексною фармакологічною активністю рослинних препаратів, їх відносною безпечністю та широтою терапевтичної дії [1, 2]. Так зокрема, згідно даних ВООЗ, майже 75 % пацієнтів надають перевагу препаратам рослинного походження [3]. Що в свою чергу обумовлює, актуальне завдання наукової й практичної медичної спільноти сьогодення – забезпечення адаптації та інтеграції сучасної фітотерапії до потреб практичної медицини.

На сьогоднішній день чисельність захворювань гепатобіліарної системи стрімко збільшується та за кількістю випадків поступається лише хворобам серцево-судинної системи [4, 5]. В Україні реєстрація випадків хронічних гепатитів і цирозів печінки зростає в середньому в 2,5 рази за останні двадцять років [6]. Особливої уваги потребує корекція захворювань печінки коморбідних із патологією жовчовивідних шляхів. Досить часто при відкладенні конкрементів у жовчному міхурі виразно діагностується синдром холестазу та відповідно з врахуванням клінічної картини патології жовчогінний препарат слід обирати по силі свого фармакологічного ефекту. Не завжди раціональним буде призначати препарат з вираженою жовчогінною дією [7]. Враховуючи вищевказане, удосконалення терапії захворювань гепатобіліарної системи з холестатичним синдромом за допомогою фітопрепаратів є актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної фармакології і гепатології зокрема.

Згідно джерел наукової літератури листя і язичкові квітки Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) містять бетаїн, холін, арнідіол, фарадіол, флавоноїди (кверцетрин і глікозит ціанідину), каротиноїди і пектин. Крім того, у листі є солантова, янтарна, фумарова і лимонна кислоти, смолисті речовини (до 3 %); у язичкових квітках – сапоніни, фенолкарбонові кислоти (хлорогенова, неохлорогенова, кавова, саліцилова). Соняшникова олія містить гліцериди олеїнової, пальмітинової, стеаринової, арахінової та лігноцеринової кислот і каротиноїди [8].

Отже, літературний аналіз фітохімічних складових Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) дозволяє спрогнозувати наявність жовчоутворювальної та жовчогінної активностей у цієї лікарської рослини, що і обумовило в подальшому ціле-

спрямоване отримання та дослідження витяжки з цієї рослини: сухого екстракту кошиків Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.).

**Метою** даної роботи стало дослідження фітохімічного складу сухого екстракту кошиків Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) та обґрунтування його позитивного впливу на процеси жовчоутворення та жовчосекретування за умов комплексного експериментального ураження печінки тетрахлорметаном в комбінації з алкоголем.

**Методи дослідження.** Сухий екстракт кошиків Соняшника однорічного (СЕКСЗ) отриманий з Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) на кафедрі ботаніки НФаУ здобувачем Ольгою Соколовою під керівництвом професора, доктора фармацевтичних наук – Гонтової Тетяни Миколаївни.

СЕКСЗ – сухий порошок темно-коричневого кольору, без специфічного запаху, отриманий за наступної технологією. Попередньо висушені до повітряно-сухого стану та подрібнені кошики Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) піддають трикратній екстракції 40 % розчином етилового спирту при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та загальній тривалості екстракції – 16 годин при кімнатній температурі. Першу екстракцію проводять 12 годин, другу і третю – по 2 години кожна. Одержані водні екстракти об'єднують та відстоюють у холодильнику 1 добу для осадження механічних включень. Після відстоювання екстракт упарюють до 1/3 обсягу та очищують від ліпофільних фракцій хлороформом. Після чого видаляють залишки хлороформу при нагріванні та проводять висадження полісахаридів 96 % розчином спирту етилового. Осад полісахаридів відфільтровують, а надосадову рідину сушать під вакуумом до сухого стану [9].

Для досягнення мети роботи було проведено дослідження з вивчення жовчоутворювальної та жовчогінної активності досліджуваного екстракту на моделі субхронічного гепатиту модельованого введенням тетрахлорметану в комбінації з алкоголем. Контрольну патологію моделювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з експериментального вивчення жовчогінної, холелітиазної та гепатопротекторної активності лікарських засобів [10]. Модель субхронічного (підгострого) ушкодження печінки відтворювали однократним підшкірним (п/ш) введенням 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі – 0,4 мл/100 г щура з послідуєчим внутрішньошлунковим (в/ш) введенням 40 % спирту етилового. Вищезазначений режим введення токсикантів повторювали протягом 4 днів.

Досліджуваний екстракт вводили в/ш у лікувально-профілактичному режимі в таких дозах: 15, 25, 50, 75 та 100 мг/кг щура за 7 днів до початку моделювання контрольної патології 1 раз в день (профілактичний режим). Під час відтворення контрольної патології екстракт вводили за 1 год до введення тетрахлорметану та 2 год після його прийому (лікувально-профілактичний). Після останнього введення токсину

(на 4 день моделювання патології) СЕКСЗ вводили однократно 1 раз в день, останній раз за годину до проведення маніпуляцій на щурах.

Як препарат порівняння обрано рослинний гепатопротектор на основі флавоноїдів розторопші, який чинить жовчогінну дію «Карсил» (таблетка вкрита оболонкою містить – 22,5 мг флавоноїдів розторопші) АТ «Софарма», Болгарія. При визначенні експериментальної дози «Карсилу» керувалися методичними рекомендаціями ФДБС «Науковий центр експертизи засобів медичного призначення» МОЗ Російської Федерації [11].

Через 72 години після останнього введення токсинів тварин наркотизували 1% розчином барбамілу, фіксували на операційному столику та проводили лапаротомію (лапаротомія – це розріз передньої черевної стінки), дещо нижче грудної клітки розміром 1,5-2,0 см. Знаходили дванадцятипалу кишку та місце впадання в неї жовчного протоку. Однією з двох лігатур фіксували місце входження протоку в кишку, а іншою трубочку-канюлю, введenu в надрізаний жовчний протік [12]. Для того, щоб процес виділення жовчі був максимально наближений до фізіологічних умов оперовану ділянку зшивали. Протягом наступних трьох годин, проводили збір жовчі, з реєстрацією щогодинного виділеного об'єму та обчислювали середню швидкість виділення жовчі (мг/хв/100 г маси щура). В отриманій жовчі за методикою В. П. Мірошніченко досліджували вміст холестеролу та жовчних кислот [12].

Отриманні результати опрацьовували статистично за допомогою програми «Statistica 8,0», використовуючи непараметричний критерій Манна-Вітні (при порівнянні статистичних показників був прийняти рівень значущості  $p < 0,05$ ) [13].

Дослідження проводили у ЦНДЛ НФаУ, що сертифікована ДЕЦ МОЗ України (посвідчення № 058/15 від 08.12. 2015 р., чинне до 07.12. 2019 р.). Робота з тваринами проводилася відповідно до вимог GLP, рекомендацій ДЕЦ МОЗ України, Національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах (Україна, 2001), Законом України №3447-IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорсткого поводження» та «Директивою Європейського Союзу 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» [14].

**Результати дослідження.** Проведення фітохімічних досліджень дозволило виявити в корзинках Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) флавоноїди (кверцетин, кумарин), кумариновий глікозид скополін, тритерпенові сапоніни, стерини (глікозид сітостеролін), каротиноїди ( $\beta$ -каротин, криптоксантин, тараксантин), фенолкарбонові кислоти (хлорогенова, неохлорогенова, кофейна), антоціани.

Дослідження впливу СЕКСЗ на жовчоутворювальну та жовчосекреторну функції печінки за умов модельованого субхронічного гепатиту проводили за оцінкою швидкості секреції жовчі (ШСЖ) та її якісними і кількісними складовими: вмістом жовчних кислот (ЖК) і холестеролу. Тетрахлорметан – класична гепатотропна отрута, що викликає тяжкі ушкодження печінки, в основі яких лежить активація процесів

перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Токсичний вплив алкоголю на печінку, пов'язаний з метаболізмом спирту етилового в цьому органі та з утворенням ацетальдегіду, який за гепатотоксичністю перевищує етанол, а механізм руйнівної дії останнього базується на змінах активності мікосомальних ферментів та вмісту цитохрому P<sub>450</sub>, що призводить до розвитку цитолізу та холестазу [10].

Моделювання підгострого гепатиту у щурів порушувало жовчоутворювальну та жовчосекреторну функцію печінки, що підтверджується зниженням ШСЖ в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) та кількісною зміною складових жовчі: вміст ЖК зменшувався в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) а холестеролу в 1,6 разу (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив сухого екстракту кошиків Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) на жовчоутворювальну та жовчовидільну функцію печінки за умов субхронічного гепатиту ( $n=6$ ), ( $M \pm SEM$ )**

Умови досліджу	ШСЖ, мг/хв/100	Жовчні кислоти, мг%	Холестерол, мг%
ІК	4,47±0,12	832,96±74,17	29,72±4,92
КП	2,75±0,23*	581,78±56,56*	18,29±5,21
КП + Карсил, 100 мг/кг	4,48±0,18**	707,65±53,44	25,38±6,71
КП + СЕКСЗ, 15 мг/кг	3,20±0,22	607,24±55,92	16,68±4,51
КП + СЕКСЗ, 25 мг/кг	3,29±0,19	616,36±48,28	18,89±3,91
КП + СЕКСЗ, 50 мг/кг	3,78±0,31**	664,24±92,80	23,85±3,81
КП + СЕКСЗ, 75 мг/кг	4,61±0,22**	818,52±32,87**	31,10±6,80
КП + СЕКСЗ, 100 мг/кг	4,23±0,26**	807,12±47,96**	27,37±3,73

Примітки:

ІК – група тварин інтактного контролю;

КП – група тварин, яким моделювали контрольну патологію;

n – кількість щурів в одній експериментальній групі;

M – середнє значення у вибірці;

SEM – стандартна помилка середнього значення вибірки;

\* – відхилення показника достовірно щодо показника інтактних тварин ( $p < 0,05$ );

\*\* – відхилення показника достовірно щодо показника в групі тварин контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Отже, за умов субхронічного тетрахлорметанового гепатиту спостерігалось порушення синтезу ЖК і холестеролу та їх виділення із жовчю, тобто спостерігався синдром холестазу.

Введення сухого екстракту корзинок соняшника характеризувалося дозозалежним проявом у відновленні функціональних показників жовчоутворювальної та жовчосекреторної функції печінки. Так зокрема, застосування СЕКСЗ в дозі 15 та 25 мг/кг не сприяло достовірним змінам ШСЖ, вмісту ЖК та холестеролу в ній. При прийомі СЕКСЗ в дозі 50 мг/кг спостерігалось зростання ШСЖ в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) та тенденція до нормалізації вмісту ЖК і холестеролу: в 1,1 та 1,3 разу, відповідно. Введення досліджуваного витягу в дозі 75 та 100 мг/кг характеризувалося достовірним зростанням ШСЖ в 1,7 та 1,5 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно. Також, прийом СЕКСЗ в дозі 75 та 100 мг/кг сприяв нормалізації синтезу ЖК та холестеролу в печінці, оскільки вміст ЖК зростав в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) у обох випадках, а вміст холестеролу в 1,7 разу доза СЕКСЗ – 75 мг/кг та в 1,5 рази при дозі СЕКСЗ – 100 мг/кг (табл. 1).

Досліджуваний екстракт корзинок соняшника однорічного при введенні у дозі 75 та 100 мг/кг працював на рівні препарату порівняння – карсил, який сприяв достовірному зростанню ШСЖ в 1,6 разу та вираженій тенденції до збільшення вмісту ЖК та холестеролу у жовчі у 1,2 та 1,4 разу, відповідно. Під впливом СЕКСЗ (доза 75 та 100 мг/кг) спостерігалось дещо виразніше збільшення вмісту ЖК (в середньому на 15 %) ніж при застосування карсилу, однак ці дані не мали статистичної достовірності.

Отже, на основі отриманих експериментальних результатів щодо позитивного впливу СЕКСЗ на процеси жовчоутворення та жовчосекретування за умов холестазу, що розвивається на тлі модельованого субхронічного гепатиту та враховуючи фітохімічний склад досліджуваної витяжки можна стверджувати, що здатність СЕКСЗ нормалізувати процеси жовчоутворення та жовчовиділення в основному обумовлена представленими флавоноїдами (кверцетин) та кумариновим глікозидом скополіном. Проведенні дослідження дозволили встановити експериментально ефективну дозу СЕКСЗ, яка знаходиться в діапазоні від 75 до 100 мг/кг. Отриманні дані свідчать про перспективу подальших вивчень СЕКСЗ, на предмет гепатопротекторної та інших фармакологічних активностей, а встановлена жовчогінна є підґрунтям до розробки на базі витягу з корзинок Соняшника однорічного фітопрепарату жовчосекреторної дії ад'ювантного характеру з метою застосування при комплексному лікуванні захворювань гепатобіліарної системи, які супроводжуються синдромом холестазу.

**Висновки.** Встановлено, що застосування сухого екстракту корзинок Соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) в дозах 75 та 100 мг/кг сприяє відновленню процесів утворення та секреції жовчі за умов субхронічного гепатиту, що підтверджується зростанням швидкості секреції жовчі (1,5-1,7 разу) та збільшенням вмісту в ній жовчних кислот (1,4 разу) і холестеролу (1,5-1,7 разу). Рекомендовано подальші експериментальні вивчення сухого екстракту корзинок соняшника однорічного в дозі 75-100 мг/кг з метою розробки на базі цього екстракту перспективного

фітопрепарату жовчосекреторної дії, а також додатково рекомендується, з метою розширення фармакодинаміки цього витягу, дослідити його на предмет виявлення гепатопротекторної активності.

### Перелік використаних джерел інформації:

1. Antiviral activity of silymarin against chikungunya virus / [Rafidah Lani](#) et al. [Sci Rep](#). 2015. № 5. P. 11421.
2. [Sokar S. S.](#), [El-Sayad M. E.](#), [Ghoneim M. E.](#), [Shebl A. M.](#) Combination of Sitagliptin and Silymarin ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. [Bio-med Pharmacother](#). 2017. № 89. P. 98–107.
3. Elena Yu Enioutina, Emma R Salis, Kathleen M Job, Michael I. Gubarev, Lubov V Krepkova & Catherine MT Sherwin (2016): Herbal Medicines: Challenges in the Modern World. Part 5. Status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide., Expert Review of Clinical Pharmacology. <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1268917>
4. Гепатотропні засоби: органопротекторна дія (огляд літератури) / Г. А. Поготова, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев, І. С. Чекман. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип. 1. С. 19 – 27.
5. Mann D. A. Epigenetics in Liver Disease. *Hepatology*. 2014. Vol. 60, № 4. P. 1418 – 1425.
6. Калько К.О. Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів. ... канд. фармацевт. наук: 14.03.05 / НФаУ. Х., 2017. 195 с.
7. Stulic, M., Culafic, D., Boricic, I., Stojkovic Lalosevic, M., Pejic, N., Jankovic, G., ... Culafic, M. (2019). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Study of the Rare Onset in the First Trimester. *Medicina*, 55(8), 454. doi:10.3390/medicina55080454
8. Соколова О. О. Фармакогностичне вивчення сировини соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) та розробка лікарських рослинних засобів на її основі. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / НФаУ. Х., 2019. 257 с.
9. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Спосіб одержання сухого екстракту з кошиків соняшника однорічного : пат. № 121462 Україна, № u 201705217 ; заявл. 29.05.2017 ; опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23. 3 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред.: член-кор. АМН України О. В. Стефанова. К. : "Видавничий дім "Авіцена", 2001. 528 с
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
12. Скакун Н.П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н.П. Скакун, В.В. Шманько, Л.М. Охримович. Тернополь, 1995. 272 с.

13. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 379 с.
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union. 2010. № L276. P. 33–79.

#### **INVESTIGATION OF PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SUNFLOWER HEADS DRY EXTRACT (*Helianthus annuus* L.)**

**Moeen F. Dababned, Kalko K. O., Berezniakov A. V.,  
Sokolova O. O., Derymedvid L. V., Gontova T. M.**

**Introduction.** The therapeutic improvement of pathologies of hepatobiliary system with cholestatic syndrome using phytodrugs is actual question of modern experimental and clinical pharmacology.

**Aim** of this study was to investigate phytochemical composition of dry extract of Sunflower heads (*Helianthus annuus* L.) (DESH) and objectives the presence of choleric and cholekinetic activity in case of complex experimental hepatic injury with tetrachlormethane combined with alcohol.

**Materials and methods.** The model pathology was produced by injection of 50% of oleic solution of tetrachlormethane (at dose 0.4 ml/100 g subcutaneously) and 40% ethanol solution (at dose 1.3 ml/100 g intragastrically). The studied DESH was administered in therapeutic-prophylactic regimen at dosages 15, 25, 50, 75 and 100 mg/kg. The DESH influence was accessed by changes of biligenic (contain of bile acids (BA) and cholesterol) and bile secretory (bile secretion rate (BSR)) processes in case of pathology.

**Results.** Administration of DESH at dosages of 75 and 100 mg/kg initiate 1.7 and 1.5-fold increase of BSR respectively ( $p < 0.05$ ). At same dosages under DESH action synthesis of BA and cholesterol was normalized in liver: BA content was by 1.4 times higher ( $p < 0.05$ ) in both cases, cholesterol content -by 1.7 times with DESH dosages 75 mg/kg and by 1.5 times higher with dose 100 mg/kg. Probably the biliary-synthetic and choleric effect of the studied extract is due to flavonoids (quercetamethrin) and coumarin glycoside scopolin, which are part of it, and the experimentally effective dose of DESH is in the range from 75 to 100 mg/kg.

**Conclusion.** The determined positive action on biliary-synthetic and choleric liver function is the basis for the development of phytodrug of Sunflower heads extract (*Helianthus annuus* L.) with cholesecretory action of adjuvant nature in complex treatment of hepatobiliary diseases associated with cholestasis.

**Key words:** *sunflower (Helianthus annuus L.), phytochemical composition, choleric activity.*

#### **ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОДСОЛНЕЧНИКА (*Helianthus annuus* L.)**

**Мозн Ф. Дабабнед, Калько Е. А., Березняков А. В.,  
Соколова О. А., Деримедведь Л. В., Гонтовая Т. Н.**

**Введение.** Лечение патологий гепатобилиарной системы при холестатическом синдроме с помощью фитопрепаратов является актуальным вопросом современной экспериментальной и клинической фармакологии.