

Клиническая эффективность препаратов на основе лекарственного растительного сырья в терапии мочекаменной болезни

Н.А. Цубанова¹, А.В. Барская¹, Э.С. Чернявски²

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

В статье представлен обзор научных публикаций по доклиническому и клиническому исследованию растительных экстрактов травы горца птичьего (*Polygonum aviculare L.*), листьев березы (*Betula pendula Roth. (B. Verrucosa Ehrh.)*), корневища пырея ползучего (*Agropyron repens L.*), корней петрушки (*Petroselinum crispum*), травы хвоща полевого (*Equisetum arvense L.*), корней любистка (*Levisticum officinale L.*), травы золотарника (*Solidago virgaurea L.*) входящих в состав натуропатического препарата Фитолизин Нефрокапсулы (Фармацевтический завод «Польфарма» С.А.).

Обзор содержит обобщенные результаты и оценки накопленного научного материала по изучению данных фито-препаратов.

Обоснована целесообразность применения препарата Фитолизин Нефрокапсулы в терапии мочекаменной болезни.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, лекарственное растительное сырье, Фитолизин нефрокапсулы.

Актуализация терапии заболеваний почек и мочевыводящих путей остаются проблемным вопросом современной медицины и фармации. За последние десятилетия отмечается стойкая тенденция роста нефроурологических заболеваний во всем мире, и в Украине в частности. В официальной структуре заболеваемости населения Украины патологии мочеполовой системы составляют более 6%, из них на мочекаменную болезнь приходится более 40% [1]. При этом общемировые тенденции свидетельствуют о значительном росте заболеваемости почек и мочевыводящих путей (10%) с повышенным риском летального исхода и увеличением госпитализации. Однако для большинства и населения, и работников здравоохранения нефроурологическая патология не воспринимается как опасное для жизни состояние, и на сегодня недостаточно публикаций, изучающих уровень смертности и необходимость в госпитализации.

В мета-анализе L. Whitehurst (2018) [2] проанализированы 2786 публикаций за последние два десятилетия, посвященные смертности от заболеваний почек и мочевыводящих путей и определению факторов риска. Установлено, что из общего числа зарегистрированных смертей (2550) 21% были связаны с оперативным вмешательством (сепсис – главная причина смертности). Факторами повышенного риска были пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями, травмой спинного мозга, нейрогенным мочевым пузырем и выраженными процессами нефролитиаза.

Данные о значительном росте заболеваемости мочекаменной болезнью, увеличении хирургических вмешательств и повышении процента летальности приведены в ретроспективном исследовании A. Pietropaolo (2017) [3], который декларирует, что за период 2000–2015 гг. количество пациентов с нефролитиазом продолжает неуклонно расти.

В анализе клинических исследований L. Barreto (2018) [4], проведенном в Кокрановском регистре контролируемых испытаний (CENTRAL), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid),

а также в Международном центре регистрации клинических испытаний в области здравоохранения и в ClinicalTrials.gov также приведены данные о росте нефролитиаза верхних мочевых путей у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Мочекаменная болезнь часто сопутствует многим хроническим заболеваниям (подагра, генетические нарушения белкового обмена и др.).

Достаточно новым аспектом в нефрологии является установленный факт позитивной корреляционной связи мочекаменной болезни и неалкогольной жировой дистрофии печени.

В исследовании B. Einollahi [5], проведенном с участием 11 245 пациентов, установлено, что распространенность уролитиаза значительно выше у больных с неалкогольной жировой дистрофией печени, чем у здоровых людей. Этот результат свидетельствует о том, что неалкогольная жировая дистрофия печени может участвовать в механизме запуска мочекаменной болезни. Предполагается, что перекисное окисление липидов, окислительный стресс и изменения в составе мочевых компонентов при неалкогольной жировой дистрофии печени можно рассматривать как фактор риска в развитии нефролитиаза.

В обзоре S. Qin (2018) [6] (226 541 пациент) подтверждено, что неалкогольная жировая дистрофия печени ассоциируется с повышенным риском мочекаменной болезни. Поэтому пациентам с неалкогольной жировой дистрофией печени следует тщательно контролировать развитие мочекаменной болезни, проводить профилактическую фармакотерапию.

Что касается оптимизации фармакотерапии, всемирные тенденции терапии нефролитиаза в течение последних двух десятилетий направлены в первую очередь на превентивную терапию, которая, как отмечено в систематическом обзоре R.M. Geraghty (2017) [7], позволяет снизить долю экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии и открытой хирургии на 14,5% и 12% соответственно.

Современные Протоколы терапии, Guidelines, руководства настоятельно рекомендуют назначать превентивное лечение нефролитиаза, чтобы предотвратить первичное или повторное образование конкрементов [8].

В руководстве Европейской Ассоциации Урологов (2016) [9] отмечено, что большинство пациентов с уролитиазом имеют типичные симптомы колики, но камни в почечных лоханках остаются бессимптомными. Применение лекарственных средств в лечебно-профилактическом режиме способствует спонтанному выведению камней <6 мм, облегчает прохождение камней и уменьшает потребность в анальгезии. Своевременная фармакологическая коррекция в разы снижает необходимость проведения ударно-волновой литотрипсии, оперативного вмешательства и улучшает качество жизни пациента.

Проблемным вопросом остается подбор рациональной схемы фармакотерапии для когорты пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей: лекарственные препараты должны сочетать высокую эффективность и быть безопасными в применении, так как специфика фармакоки-

нетики лекарственной терапии у данной группы больных часто сопровождается нарушением элиминации метаболитов. Последнее может быть обусловлено снижением функциональной активности нефронов.

Одним из оптимальных направлений современной фармакотерапии является применение комплексных фитопрепаратов. Лечение заболеваний почек и мочевыводящих путей с помощью лекарственных растений имеет многовековую историю. Несмотря на то что в XX веке, ознаменованном бурным развитием фармакоиндустрии и появлением многочисленных синтетических средств, фитопрепараты стали применяться значительно реже, но во многих случаях их преимуществами являются очевидными:

- во-первых, низкий риск развития осложнений и нежелательных побочных эффектов,
- во-вторых, широкий простор для маневрирования, который обеспечивается богатым выбором растений, оказывающих различные виды действия.

Поэтому в последние годы фитотерапия постепенно восстанавливает свои позиции. Следует отметить рост спроса как среди медицинских работников, так и среди пациентов к средствам группы G04, применяемых в урологии, и особенно к фитопрепаратам G04В Х50** «Различные препараты, включая комбинации». Современные растительные препараты производятся с применением высоких технологий и проходят многоступенчатый контроль качества.

Одним из фитопрепаратов нового поколения, широко применяемым в урологии, является **Фитолизин Нефрокапсулы** (Фармацевтический завод «Польфарма» С.А.), который содержит:

- экстракт травы горца птичьего (*Polygonum aviculare L.*) – 160 мг;
- экстракт листьев березы (*Betula pendula Roth. (B. Verrucosa Ehrh.)*) – 13,40 мг;
- экстракт корневища пырея ползучего (*Agropyron repens L.*) – 20,10 мг;
- экстракт корней петрушки (*Petroselinum crispum L.*) – 10,05 мг;
- экстракт травы хвоща полевого (*Equisetum arvense L.*) – 6,7 мг;
- экстракт корней любистка (*Levisticum officinale L.*) – 6,7 мг;
- экстракт травы золотарника (*Solidago virgaurea L.*) – 5,75 мг.

Фитопрепарат Фитолизин Нефрокапсулы разработан на основе стандартизованого растительного лекарственного сырья, для которого проведены стандартные методики контроля качества. Каждый из экстрактов, входящий в состав препарата, имеет базу доклинических и клинических исследований по эффективности и безопасности.

Входящие в состав препарата вещества оказывают литолитический эффект, а также антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на органы мочевыделительной системы, уменьшают проницаемость капилляров почек, улучшают их функцию, обладают диуретическим эффектом, потенцируют эффект антибактериальной терапии.

Благодаря научно обоснованному сочетанию в своем составе растительных компонентов фитопрепарат на основе экстрактов травы горца птичьего, листьев березы, корневища пырея ползучего, корней петрушки, травы хвоща полевого, корней любистка, травы золотарника обладает оптимальным для нефропротекции комплексом фармакологических свойств (литолитическим, противовоспалительным, диуретическим, спазмолитическим, антимикробным). Рассмотрим подробно каждый из компонентов капсул.

Горец птичий (*Polygonum aviculare L.*) – однолетнее травянистое растение, распространенное по всей Азии, Африке,

Латинской Америке и Ближнему Востоку, где имеет вековую историю применения в народной медицине как противовоспалительное, антимикробное, мочегонное средство. Трава горца птичьего содержит флавоноиды авикулярин и кверцетин, аскорбиновую кислоту, а также витамины: К, Е, каротин, кремниевую кислоту и ее производные, смолы, горечи, слизи, жиры, углеводы, дубильные вещества. Фармакологические исследования экстракта горца птичьего не только подтвердили ожидаемые эффекты, но и значительно расширили представления о спектре фармакодинамики данного растения.

Основными действующими веществами экстракта травы горца птичьего являются флавоноиды, которые количественно составляют 55,3%. При определении колориметрическим методом с использованием рутина в качестве стандарта содержание рутина, кверцетина и кверцитрина в экстракте составляет 21,9%, 8,2% и 20,6% соответственно. Также были найдены катехин, эпикатехин, гиперин, изокверцитрин, изорамнетины, кемпферол, рамназин и авикулярин. Данные флавоноиды в виде экстракта травы горца птичьего в дозах 50, 100 и 200 мг/кг оказывают выраженное противовоспалительное действие. В условиях острой воспалительной реакции, индуцированной полисахаридами, флавоноиды экстракта горца птичьего значительно снижают экспрессию провоспалительных цитокинов (мРНК TNF- α , IFN- α , IFN- γ и IL-2), опосредовано подавляют JNK терминальную киназу, мутоген-активированную протеинкиназу и одновременно оказывают мощное антиоксидантное действие, снижая уровень малонового диальдегида и повышая активность эндогенной антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза) [10].

В исследовании S.H. Park (2018) [11] доказано, что флавоноиды митрицитин, изокверцитин, авиквинин и кверцетин экстракта травы горца птичьего оказывают нейробиологическое действие, в условиях стресса уменьшают экспрессию связанных с усталостью факторов, таких, как кортикостерон, серотонин и катехоламины (адреналин и норадреналин) в головном мозге и сыворотке, а также снижают экспрессию CD68, Ibal-1 и воспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, и IL-1 β в головном мозге. Полученные данные свидетельствуют, что экстракт травы горца птичьего борется с усталостью и оказывает выраженное противовоспалительное действие.

Спазмолитическая активность экстракта горца птичьего доказана в работе X. Luo (2018) [12]. Механизм спазмолитического действия связан со способностью флавоноидной фракции экстракта горца птичьего ингибировать кальциевые ионные каналы, такие, как LVDCCs, TRPC3 and/or STIM/Orai и снижать высокую K⁺-индуцированную предкондукцию в гладкомышечных клетках.

Механизм антиоксидантного действия флавоноидов горца птичьего обусловлен тем, что данные соединения влияют на продукцию реакционноспособных форм кислорода, а также на высвобождение эластазы нейтрофильными гранулоцитами [13].

Многочисленные исследования посвящены изучению антимикробной активности экстрактов и фракций *P. aviculare* на нескольких микроорганизмах, включая бактерии и грибы. Доказано, что значительной антимикробной активностью обладает паникудин (6-гидрокси-11-дезоксиде-13-дегидроэтизана). Анализ антимикробной активности паникудина по воздействию на наиболее распространенные патогены грамотрицательных и грамположительных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*) и грибов свидетельствовал о выраженной противомикробной активности против всех тестируемых бактерий и хорошей активности против грибов [14].

В исследовании J. Saremi (2018) [15] показано, что экстракт *Polygonum Aviculare L.* в дозе 100 и 400 мг/кг достоверно снижает количество кристаллов оксалата кальция ($p < 0,05$) и

интерстициальные изменения ($p < 0,05$) в почках. Авторы делают вывод, что экстракт горца птичьего эффективен для профилактики и лечения оксалатно-кальциевых камней в почках.

Экстракт листьев березы *Betula pendula* Roth. (син. *Betula verrucosa* Ehrh.) широко используется в народной и традиционной медицине как компонент фитопрепаратов. Экстракт листьев березы содержит значительное количество флавоноидов. Наиболее важными компонентами являются флавоновые и флавоноловые гликозиды (1,96–5,56%) – главным образом гиперозид (3-0-галактозид кверцетина) – 0,8–1,5%, а также 5-окси-7,4-демитоксифлавонон – 0,3%, 3-D-дигалактозид меридетина – 0,37%, кверцетин (кверцетин-3-рамнозид) – 0,14%, авикулярин (3-арабинозид кверцетина) – 0,57%, 3-глюкуроид кверцетина – 0,25%, изорамнетин и другие производные кемпферола и апигенина. Флавоноиды обуславливают выраженный диуретический эффект. Кроме того, в экстракте листьев березы содержится нитрат калия, который усиливает диуретическое действие флавоноидов.

В ряде исследований установлено, что среди флавоноидных гликозидов группы кверцетина выраженное гипотензивное действие проявляет гликозид гиперозид. В исследованиях *in vitro* доказано, что кверцетин-3-рамнозид ингибирует активность α -глюкозидазы, локализованную главным образом в слизистой оболочке тонкой кишки, от которой зависит всасывания глюкозы в кишечнике. Мирицетин подавляет α -глюкозидазу и α -амилазу, улучшает поступление глюкозы в мышечную и жировую ткани. Кемпферол улучшает поступление глюкозы в жировую ткань, а апигенин защищает β -клетки от деструкции и стимулирует секрецию инсулина, то есть биологически активные соединения экстракта листьев березы нормализуют углеводный обмен [16].

По данным литературы, экстракт листьев березы благодаря комплексу фенольных соединений и содержанию эфирного масла проявляет высокую активность в отношении 144 штаммов патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в первую очередь стафилококков, патогенных грибов, вирусов, простейших (параameций, трихомонад и лямблий) [17].

В исследовании М.Р. Germann [18], экстракт листьев *Betula pendula* в дозах 100, 200 и 400 мг/кг значительно снижал риск развития желудочно-кишечных эрозивно-язвенных поражений индуцированных этанолом у крыс по сравнению с мизопростолом (0,50 мг/кг). Кроме того, экстракт листьев *Betula pendula* ингибирует увеличение малонового диальдегида и предотвращает истощение общих сульфгидрильных и небелковых сульфгидрильных групп.

В масштабном доклиническом исследовании (Чорна Н.С., 2016) [19] доказано, что экстракт из листьев березы бородавчатой в дозе 7 мг/кг на модели повреждения почек (крысы), вызванного хроматом калия, оказывает достоверное гипотензивное действие, значительно уменьшая концентрацию мочевины на 46% и креатинина на 37%, оказывая нефропротекторную активность на уровне препарата сравнения драже Канефрон®Н в дозе 20 мг/кг.

Нефропротекторная активность экстракта из листьев березы влияет на уменьшение коэффициента массы почек в условиях повреждения на 14%, а также уменьшение токсического воздействия нефротоксинов на морфологическое состояние почек. Так, под влиянием экстракта березы значительно реже наблюдали увеличение размера почечных телец и гидроэктазии капсулы почек. Также отмечали улучшение состояния канальцев почек: уменьшение атрофии канальцев и тубулодисплазии, уменьшение дезорганизации и вакуолизации эпителия канальцев. В строме почек под действием экстракта березы уменьшался плазмодиapedез и гистоцитарная инфильтрация. Морфологическая картина почек под влиянием экстракта березы и препарата Канефрон®Н была на одном уровне.

Спонтанный диурез у крыс при 7-дневном введении экстракта из листьев березы бородавчатой увеличивался на 98% и был более интенсивным, чем при введении драже Канефрон®Н – увеличение диуреза на 30%. При этом оба препарата оказывают выраженный ($p < 0,05$) антипротеинурический эффект.

Противовоспалительное действие экстракт из листьев березы бородавчатой оказывает в фазе альтерации и не влияет на фазу пролиферации. В фазе эксудации на модели карагенинового отека стопы экстракт из листьев березы проявляет максимальное противовоспалительное действие 46%, на модели зимозанового отека противовоспалительная активность составляет 30%. Для препарата сравнения драже Канефрон®Н на этих моделях в данном исследовании противовоспалительное действие не установлено.

Экстракт корневища пырея ползучего (*Agropyron repens* L.). Пырей ползучий – многолетнее травянистое растение. В народной и традиционной медицине используют корневища пырея ползучего, которые содержат большое количество гликозидов, флавоноиды, фенольные кислоты, алкалоиды, фитостеролы, танины, тритерпеноиды слизи, полисахариды, следы эфирного масла, аскорбиновую кислоту, каротин. При использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) было обнаружено большое количество ванилиновой, кофейной, феруловой и галловой кислот, а также кверцетина, эпикатехина, катехина, рутина, нариненина и мирицетина. Экстракт применяют как противовоспалительное средство при циститах, ревматизме, подагре, мочекаменной болезни и других заболеваниях. Как отмечено в аналитических обзорах, особенно эффективен экстракт пырея в терапии воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей [20].

В современных фармакогностических исследованиях установлено, что корневища пырея содержат значительное количество фенольных соединений (гидроксикоричных кислот, флавоноидов, дубильных веществ), эфирных масел и до 20% полисахаридов, среди которых идентифицированы глюкоза, фруктоза, ксилоза, рамноза. Экстракт травы пырея ползучего в дозах 50, 100 и 150 мг/кг при введении крысам оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное, мембранопротекторное и гепатопротекторное действие. Причем по влиянию на острую фазу воспаления экстракт травы пырея в дозе 100 мг/кг соответствует активности диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг, а по способности стабилизировать клеточные мембраны (антилитическое), антиоксидантной и гепатопротекторной активности находится на уровне препарата сравнения силибора в дозе 100 мг/кг [21].

Экстракт из корневищ *Agropyron repens* традиционно используются для лечения неосложненных инфекций мочевых путей. В исследовании S.S. Beydokhi (2017) [22] установлено, что экстракт пырея проявляет антибактериальную активность против различных уропатогенных штаммов *E.coli* за счет содержания (Е)-гексадецил-3-(4-гидроксифенил)-акрилата (гексадецил-кумариновой кислоты) в качестве соединения, ответственного за ингибирование адгезии *E.coli* к клеткам мочевого пузыря.

Введение экстракта пырея в составе фитоконпозиции с хвощом полевым, а также *Herniaria glabra* и *Sambucus nigra* в дозах 125 мг/кг, 250 мг/кг и 500 мг/кг крысам линии Wistar, которым индуцировали нефролитиаз (0,75% этиленгликоля и 1% хлорида аммония в течение трех дней), способствовало усилению диуреза и предотвращению образования кристаллов оксалата кальция и микрокальцификации в почках, а также снижению риска субкапсулярного фиброза [23].

Подобные данные о литолитической активности экстракта пырея относительно оксалатно-кальциевых солей приводятся в исследовании F. Grases [24].

Экстракт корней петрушки (*Petroselinum crispum* L.). содержит значительное количество эфирных масел. Основной компонент экстракта – апиол, а также α -пинен, миристицин,

следы неидентифицированных альдегидов, кетонов, фенольные соединения (флавоноиды, бета-фелландрен, бергаптен), слизь.

Экстракт корней петрушки проявляет спазмолитическое действие на фоне заболеваний почек и мочевыводящих путей [25].

В исследовании A. Akinci (2017) [26] установлено, что флавоноиды и каротиноиды, содержащиеся в *Petroselinum crispum*, на фоне оксидативного стресса достоверно снижают уровень малонового диальдегида ($p < 0,05$), нормализуют клеточную антиоксидантную систему, увеличивая содержание восстановленного глутатиона ($53,31 \pm 9,50$), активность супероксиддисмутазы ($15,18 \pm 1,05$) и каталазы ($16,68 \pm 2,29$).

В аналитическом обзоре Z.E. Páray [27] обозначено, что диуретические и спазмолитические эффекты экстракта корней петрушки подтверждены многочисленными фармакологическими исследованиями.

Трава хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.) – многолетнее споровое травянистое растение, содержит большое количество углеводов (пектин, галактоза, глюкоза, манноза, арабиноза, ксилоза), органических кислот (аконитовая, фумаровая, глюконовая, глицериновая, яблочная, малоновая, хинная, цикориевая), стероидов (β -ситостерин, кампестерин, изофукостерин), сапонинов и флавоноидов (изокверцитрин, кемпферол, кверцетин, лютеолин), дубильных веществ (ванилиновая, протокатеховая, галловая, феруловая, кофейная кислоты) и каротиноидов (β -каротин и γ -каротин, лютеин).

В исследовании A. Pallag (2018) [28] изучена антимикробная, противовоспалительная, антиоксидантная и антиапоптотическая активность экстракта *Equisetum arvense* L.

Установлено, что экстракт *Equisetum arvense* L. в концентрации 50 мг/мл эффективен против *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* и *Candida glabrata*. Антимикробные эффекты экстракта *Equisetum arvense* L. на *Staphylococcus aureus* и другие грамотрицательные бактерии не зависят от экстрагента (вода или спирт). Тот факт, что разведение 1:10 эфирного масла, полученное путем гидроdistилляции травы *Equisetum arvense* L., было достаточно для его сильной антимикробной активности против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* и грибов *Aspergillus niger* или *Candida albicans* подтверждает выраженную антибактериальную активность компонентов хвоща. Механизм антимикробного действия экстракта травы хвоща полевого объясняется тем, что эфирные масла растительного экстракта инактивируют протенины микробной адгезии и транспорта белков и индуцируют разрыв микробной мембраны. Кроме того, фенольные соединения уменьшают генерацию реактивных форм кислорода, вызванную бактериальными липополисахаридами или *Candida albicans* из-за непосредственного улавливания свободных радикалов или их реакциями с ферментами антиоксидантной системы.

Установлено, что экстракт корневищ пырея снижает перекисное окисление липидов и защищает клеточную мембрану, уменьшает активность каспазы-8. Следовательно, апоптоз, вызванный внешним механизмом, при этом не влияет на активность каспазы-3.

Диуретический эффект биологически активных соединений хвоща приведен в работе F.R. Gallo [29].

Хвощ полевой также входит в состав нефропротекторных и диуретических растительных сборов. В доклинических исследованиях установлено, что экстракт хвоща полевого и экстракт листьев березы проявляют выраженную диуретическую активность, а при водно-солевой нагрузке увеличивают содержание в крови каллекреин-кининов [30].

Любисток лекарственный (*Levisticum officinale* L.) – многолетнее травянистое растение семейства зонтичных (*Apiaceae* или *umbelliferae*). Растительным сырьем служит корень лю-

бистка, который содержит 0,6–1,7% эфирного масла, основными (70%) составляющими которого являются дериваты лактона – фталиды, в том числе алкилфталиды, а также терпин, седаненолид, ангеолид, левистолоид. Кроме того, в корне любистка обнаружены терпены, в том числе сесквитерпены, карвакрол, цинеол, различные кислоты (фенольные, бензойная, уксусная, изовалериановая и яблочная), фурукумарины (бергаптен, псорален), полинамы, секоиридоиды, фитостерины, лецитин, крахмал, сахар, витамины, дубильные и минеральные вещества, смолы, камедь. Лекарственное сырье и экстракт корней любистка зарегистрированы FDA (США) в разделе 172.510 «Natural flavoring substances and natural substances in conjunction with flavors» [31].

Экстракт корней любистка является классическим урологическим растительным лекарственным сырьем, за счет выраженного уроантисептического, мембранопротекторного, спазмолитического действия эффективно применяется в терапии мочекаменной болезни, цистита, пиелонефрита, гломерулонефрита [31].

В исследовании H. Afarnegan (2017) [32] экстракты *Levisticum officinale* в дозах 100, 200 и 300 мкг/мл ингибируют процесс перекисного окисления липидов и уменьшают потенциал мембран митохондрий ($p < 0,05$) при воздействии на гепатоциты токсином параквотом *in vitro*. Авторы связывают это с мощным антиоксидантным действием экстракта любистка.

Интересным является установленный факт цитотоксического действия экстракта любистка на клетки плоскоклеточной карциномы головы и шеи за счет воздействия на сигнальную киназу 5 [33].

Антимикробная активность экстракта любистка установлена в отношении грамотрицательных бактерий, в частности *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также доказана способность экстракта увеличивать эффективность ципрофлоксацина против различных типов *Salmonella* [34].

Также установлено, что экстракт любистка за счет содержания в нем флавоноидов 3(R)-Фалькаринол (3(R)-(-)-1,9-гептадекадиен-4,6-диин-3-ол] и 3(R)-8(S)-фалкариндиол [3(R)-8(S)-(+)-1,9-гептадекадиен-4,6-диин-3,8-диол] проявляет значительную антимикробную активность против *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium aurum* [35].

Экстракт травы золотарника – *Solidago virgaurea* L. – многолетнее травянистое растение. Научное родовое название происходит от лат. *solidus* – «крепкий», «здоровый», по лекарственным свойствам растения. Данное растение многие годы используется в практике народной и официальной медицины при лечении инфекционных (цистит) и функциональных (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, синдром раздраженного мочевого пузыря, расстройств мочевого выделения) заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Трава золотарника обыкновенного содержит органические кислоты (хинную и др.), дитерпеноиды, тритерпеноиды, 2,4% сапонинов (виргауресапонины), полиацетиленовые соединения, фенольные соединения, фенолкарбоновые кислоты и их производные (кофейную, хлорогеновую, гидроксикоричную), 0,09–0,12% флавоноидов (рутин, кверцетин, кверцитрин, астрагаллин, изокверцитрин, кемпферол, изорамнетин, нарциссин), кумарины (эскулетин, эскулин), фитоэктоны.

Экспериментальное исследование флавоноидного комплекса золотарника обыкновенного, проведенное еще в 1993 году, выявило его выраженные гипозотемические и диуретические свойства. Назначение отвара травы золотарника пациентам с нефролитиазом показало, что золотарник повышает секреторно-эксcretорную функцию почек, регулирует водно-солевой обмен и кислотно-щелочное равновесие, повышает pH мочи, что способствует растворению и выведению оксалатных и уратных камней. Эти данные обосновывают целесообраз-

ность назначения препаратов золотарника для лечения и профилактики уратных и оксалатных камней в почках [36].

Золотарник обыкновенный очень популярен в Германии при лечении воспалительных урологических заболеваний, терапии и профилактики мочекаменной болезни [37].

В исследовании А.В. Савустьяненко (2014) [38] рассматриваются фармакологические и клинические данные о применении экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.) для лечения заболеваний мочевыводящей системы.

Для достижения комплексного лечебного эффекта при заболеваниях мочевыводящих путей необходимо проявление трехнаправленного фармакологического действия:

- уменьшение воспаления (за счет антибактериального действия, собственно противовоспалительного действия и стимуляции работы иммунной системы),
- обезбоживание (за счет снятия спазмов гладкой мускулатуры и проявления собственно обезболивающего действия),
- усиление диуреза (что способствует санации мочевого тракта благодаря удалению бактерий).

Все эти свойства присущи экстрактам золотарника обыкновенного.

Установлено, что этаноловые и метаноловые экстракты травы золотарника обладают умеренной антибактериальной активностью в отношении *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*. Точные механизмы этого процесса продолжают выяснять. Была обнаружена способность биологически активных веществ золотарника ингибировать фермент дигидрофолатредуктазу, что нарушает деление бактериальных клеток, а также выдвинуто предположение о способности повреждать клеточную или внутриклеточные мембраны с последующим лизисом клеток.

Выраженное противовоспалительное действие экстракта травы золотарника доказано на нескольких экспериментальных моделях. Установлено, что данная активность реализуется за счет того, что компоненты, входящие в состав экстракта золотарника, ингибируют лейкоцитарную эластазу – протеазу, вовлеченную в развитие воспаления, а также стимулируют выработку в надпочечниках глюкокортикоидов. Дополнительным механизмом противовоспалительного эффекта золотарника является его антиоксидантная активность.

По спазмолитической активности экстракт травы золотарника составляет 15% от эффективности папаверина и реализуется за счет того, что биологически активные соединения золотарника способны расслаблять гладкую мускулатуру в результате неконкурентной блокады М2- и М3-мускариновых холинорецепторов.

Эффективность экстракта травы золотарника в терапии мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей доказана в многочисленных клинических исследованиях.

В многоцентровых клинических исследованиях R. Laszig (1487 пациентов, из них с уролитиазом – 425, инфекциями мочевыводящих путей – 552, раздраженным мочевым пузырем – 510) и A. Pfannkuch (1487 пациентов, из них с уролитиазом – 548, инфекциями мочевыводящих путей – 427, раздраженным мочевым пузырем – 512) экстракт травы золотарника назначали в дозе 424,8 мг 3 раза в день длительно 4–5 нед [39, 40]. В результате терапии у 71–96% пациентов всех групп было отмечено клиническое улучшение (оценка врачей по шкале CGI; $p < 0,0001$). При этом 95–99% пациентов оценили результаты лечения как «очень хорошие». По результатам данных исследований сделан вывод о выраженной терапевтической эффективности экстракта травы золотарника в дозе 424,8 мг 3 раза в сутки при инфек-

циях мочевыводящих путей, раздраженном мочевом пузыре и уролитиазе.

В открытом нерандомизированном исследовании была изучена эффективность и безопасность этанолового экстракта золотарника обыкновенного (64 об%) в дозе 20 капель 5 раз в день, который получали пациенты с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей. У больных были такие симптомы, как дизурия, поллакиурия, тенезмы, повышение температуры тела, бактериурия. Длительность исследования составила один год, время лечения каждого пациента было индивидуальным. По окончании исследования отмечено, что выраженность дизурии, поллакиурии и тенезмов была уменьшена у 75,5% пациентов. Побочные эффекты были зафиксированы у 2% пациентов, при этом имели легкий характер и сводились в основном к гастроэзофагеальному рефлюксу. Таким образом, в данном исследовании была зафиксирована выраженная противовоспалительная активность золотарника обыкновенного у пациентов с воспалением мочевыводящих путей и доказана хорошая переносимость и безопасность препарата [41].

D. Schakau [42] – автор исследования, в которое было включено 780 пациентов с острым циститом или его рецидивом, хроническим циститом и синдромом раздраженного мочевого пузыря. Пациенты получали сухой экстракт золотарника обыкновенного в дозе 300 мг 3 или 5 раз в день. При оценке эффективности врачи расценили лечебный эффект как «хороший» и «очень хороший» у 88,8% пациентов, сами пациенты дали такую оценку в 93,4% случаев. При оценке переносимости соответствующие показатели были 98,8% и 99,5%. Побочные эффекты при лечении экстрактами золотарника отмечают крайне редко (не более 0,3%), носят легкий характер и сводятся в основном к желудочно-кишечным расстройствам и аллергическим реакциям.

Учитывая вышеизложенное, фитопрепарат Фитолизин Нефрокапсулы благодаря комплексному составу клинически обоснован как в терапии мочекаменной болезни, так и при лечении воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Различные виды действия фитопрепарата Фитолизин Нефрокапсулы обусловлены входящими в его состав эфирными маслами, флавоноидами, фталидами, дубильными веществами, тритерпенами и др. (таблица).

Комплексный фитопрепарат Фитолизин Нефрокапсулы фармакологически обоснован в терапии мочекаменной болезни, так как он не только способствует выведению и растворению нефролитов, но и устраняет такие основные факторы риска развития нефролитиаза, как колебания pH мочи, высокая концентрация мочевой кислоты в моче, нарушение оттока мочи и наличие инфекции.

Растительные компоненты препарата увеличивают экскрецию потенциального литогенного агента – мочевой кислоты и способствуют поддержанию pH мочи в диапазоне 6,2–6,8, что является особенно важным для предотвращения уратного и кальциево-оксалатного нефролитиаза.

Фенолкарбоновые кислоты, а также их глюкурононидированные и сульфатированные метаболиты, выделяясь с мочой, изменяют ее кислотность из кислой в сторону слабокислой. Бутиловые фталиды любистка, флавоноиды горца птичьего, тритерпены золотарника и эфирные масла корней петрушки оказывают выраженное расслабляющее действие на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей, купируют спазмы мочеоточника и уретры, таким образом предупреждая повреждение тканей отходящими кристаллами, что снижает вероятность образования камней и уменьшает риск рецидива камнеобразования.

Диуретическое действие препарата, обусловленное экстрактами листьев березы, корневища пырея, корней петрушки и травы золотарника, способствует удалению мелких кристаллов и осколков почечных камней, повышает выведение мочевой кислоты, препятствует формированию в мочевых

Фармакологическая направленность компонентов фитопрепаратов Фитолизин Нефрокапсулы

Экстракты лекарственного растительного сырья	Биологически активные вещества	Фармакологическая активность					
		Литолитическое	Спазмолитическое	Диуретическое	Антибактериальное	Противовоспалительное	Мембранопротекторное (антиоксидантное)
Трава горца птичьего (<i>Polygonum aviculare L.</i>)	Флавоноиды (катехин, кверцетин, авикулярин)	+	+		+	+	+
Листья березы (<i>Betula pendula Roth.</i>)	Флавоноиды (гиперозид, авикулярин, мерцетин)			+	+	+	+
Корневище пырея (<i>Agropyron repens L.</i>)	Флавоноиды, дубильные вещества (кофейная, феруловая, галловая кислоты), полисахариды	+		+	+	+	+
Корни петрушки (<i>Petroselinum crispum L.</i>)	Эфирные масла (апиол, пинен), фенольные соединения		+	+			+
Трава хвоща (<i>Equisetum arvense L.</i>)	Органические кислоты, стероиды, сапонины, флавоноиды, дубильные вещества		+		+	+	+
Корни любистка (<i>Levisticum officinale L.</i>)	Фталиды, терпены, эфирные масла, дубильные вещества		+	+	+		+
Трава золотарника (<i>Solidago virgaurea L.</i>)	Флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, тритерпены	+	+	+	+	+	+

путях кристаллов, росту имеющихся камней и подавляет процессы патологической кристаллизации мочи.

Важными в терапии нефроурологических патологий является мощное мембранопротекторное действие всех компонентов фитопрепарата Фитолизин Нефрокапсулы, выраженное противовоспалительное и высокая антибактериальная активность в отношении уропатогенных штаммов.

Выводы

Мочекаменная болезнь является клинически недооцененной в медицинской практике, при этом количество впервые диагностированных случаев увеличивается с каждым десятилетием, растет частота осложнений на фоне выраженного нефролитиаза.

Мочекаменная болезнь имеет высокую степень корреляции с неалкогольной жировой дистрофией печени. Пациентам с неалкогольной жировой дистрофией печени в большинстве может быть показана превентивная терапия нефролитиаза.

Современные рекомендации лечения мочекаменной болезни включают препараты на основе лекарственного растительного сырья, которые за счет своего полимодального эф-

фекта обеспечивают воздействие на все клинические звенья мочекаменной болезни.

Фармакологически обоснованным для эффективной и безопасной терапии нефролитиаза является назначение многокомпонентного лекарственного средства Фитолизин Нефрокапсулы, который оказывает литолитическое, спазмолитическое, диуретическое, антибактериальное (особенно на уропатогенную микрофлору) противовоспалительное и цитопротекторное действие. Следует отметить, что литолитическое действие фитопрепарата Фитолизин Нефрокапсулы направлено преимущественно на оксалатные и уратные камни и реализуется за счет мягкого подщелачивания рН мочи до диапазона 6,2–6,8 без риска развития выраженной алкализации и формирования щелочных конкрементов.

Дозировка фитопрепарата Фитолизин Нефрокапсулы по 1 капсуле 2 раза в день является минимальной профилактической и может быть увеличена до 4–6 капсул в сутки на усмотрение врача в зависимости от тяжести заболевания, исходя из диапазона терапевтических доз, установленных в предварительных исследованиях для каждого из компонентов.

Клінічна ефективність препаратів на основі лікарської рослинної сировини у терапії сечокам'яної хвороби

Н.А. Цубанова, О.В. Барська, Е.С. Чернявські

У статті надано огляд наукових публікацій з доклінічного і клінічного дослідження рослинних екстрактів трави горця пташиного (*Polygonum aviculare* L.), листя берези (*Betula pendula* Roth. (B. Verrucosa Ehrh.)), кореневища пирію повзучого (*Agropyron repens* L.), коріння петрушки (*Petroselinum crispum*), трави хвоща польового (*Equisetum arvense* L.), коренів любистку (*Levisticum officinale* L.), трави золотушника (*Solidago virgaurea* L.), які входять до складу натуропатичного препарату Фітолізин Нефрокапсули (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.). Огляд містить узагальнені результати і оцінювання накопиченого наукового матеріалу з вивчення даних фітопрепаратів.

Обґрунтовано доцільність застосування фітопрепарату Фітолізин Нефрокапсули в терапії сечокам'яної хвороби.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, лікарська рослинна сировина, Фітолізин Нефрокапсули.

Clinical efficiency of preparations based on medical plant raw materials in the treatment of urolithiasis

N.A. Tsubanova, A.V. Barska, E.S. Cherniavski

The article provides an overview of scientific publications on preclinical and clinical research. plant extracts of highlander grass (*Polygonum aviculare* L.), birch leaves (*Betula pendula* Roth. (B. Verrucosa Ehrh.)), Rhizomes of creeping creeper (*Agropyron repens* L.), parsley root (*Petroselinum crispum*), grass of horsetail (*Equisetum arvense* L.), roots of lovage (*Levisticum officinale* L.), herbs of goldenrod (*Solidago virgaurea* L.) are part of the naturopathic preparation Fitolysin Nefrokapsuly (Pharmaceutical Plant Polfarm SA). Overview contains generalized results and estimates of accumulated scientific material on studied data phytopreparations.

The expediency of using «Fitolysin Nefrokapsuly» in the treatment of urolithiasis has been substantiated.

Key words: urolithiasis, medicinal plant raw materials, Fitolysin nephrocapsules.

Сведения об авторах

Цубанова Наталья Анатольевна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Национального фармацевтического университета, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: tsubanova19@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-9122-8291>

Барская Александра Вадимовна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Национального фармацевтического университета, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53

Чернявски Элина Сергеевна – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4

<https://orcid.org/0000-0002-4204-4445>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України / за ред. Квіташвілі О., МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2015. – 460 с.
- Mortality from kidney stone disease (KSD) as reported in the literature over the last two decades: a systematic review / Whitehurst L, Jones P, Somani BK. // World J Urol. 2018 Aug 27. doi: 10.1007/s00345-018-2424-2. [Epub ahead of print]
- Trends of 'urolithiasis: interventions, simulation, and laser technology' over the last 16 years (2000–2015) as published in the literature (PubMed): a systematic review from European section of Uro-technology (ESUT) / Pietropaolo A, Proietti S, Geraghty R, Skolarikos A // World J Urol. 2017 Nov;35(11):1651-1658.
- Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children / Barreto L, Jung JH, Abdelrahim A, Ahmed M // Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 2;6:CD010784. doi: 10.1002/14651858.CD010784.pub2.
- Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with urolithiasis. Einollahi B, Naghii MR, Sepandi M. // Endocr Regul. 2013 Jan;47(1):27-32.
- Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of urolithiasis: A systematic review and meta-analysis / Qin S., Wang S., Wang X., Wang J. // Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(35):e12092. doi: 10.1097/MD.00000000000012092.
- Worldwide Trends of Urinary Stone Disease Treatment Over the Last Two Decades: A Systematic Review / Geraghty RM, Jones P, Somani BK. // J Endourol. 2017 Jun;31(6):547-556.
- Skolarikos A. Medical treatment of urinary stones // Curr Opin Urol. 2018 Sep;28(5):403-407.
- EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis / Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C // Eur Urol. 2016 Mar;69(3):468-74.
- Flavonoids of *Polygonum hydropiper* L. attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury via suppressing phosphorylation in MAPKs pathways / Tao J, Wei Y, Hu T. // BMC Complement Altern Med. 2016 № 22(16): 25-32.
- Polygonum aviculare* L. Extract reduces fatigue by inhibiting neuroinflammation in restraint-stressed mice / Park SH, Jang S, Son E, Lee SW // Phytomedicine. 2018 Mar 15;42:180-189.
- Polygonum aviculare* L. extract and quercetin attenuate contraction in airway smooth muscle / Luo X, Xue L, Xu H, Zhao QY, Wang Q, She YS // Sci Rep. 2018 Feb 15;8(1):3114. doi: 10.1038/s41598-018-20409.
- Antioxidant and anti-inflammatory flavonoid glucuronides from *Polygonum aviculare* L. / Granica S, Czerwińska ME, Żyżyńska-Granica B, Kiss AK. // Fitoterapia. 2013. – № 91:180-188.
- Antimicrobial activity and phytochemical analyses of *Polygonum aviculare* L. (Polygonaceae), naturally growing in Egypt. / Salama HM, Marraiki N. // Saudi J Biol Sci. 2010 Jan;17(1):57-63.
- Effect of *Polygonum aviculare* L. on Nephrolithiasis Induced by Ethylene Glycol and Ammonium Chloride in Rats / Saremi J, Kargar Jahromi H, Pourahmadi M. // Urol J. 2018 May 3;15(3):79-82.
- Молоковський Д.С. Фармакологічна активність отвара листяв берези бородавчастої *Betula pendula* Roth. [Електронний ресурс] / Д.С. Молоковський, Г.И. Дьячук // Фармакологія. – 2006. – Т. 7. – Режим доступу: www.medline.ru
- Вивчення антимікробної та протигрибкової активності рідких екстрактів бруньок і листя берези бородавчастої та лосьйонів на їх основі / О.В. Рехлецька, Т.Г. Калинюк, С.В. Вольбін, І.М. Кушнір // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 48–50.
- Betula pendula* Roth leaves: gastroprotective effects of an HPLC-fingerprinted methanolic extract / Germano MP, Cacciola F, Donato P, Dugo P, Certo G // Nat Prod Res. 2013;27(17):1569-75.
- Чорна Н.С. Фармакологічне обґрунтування застосування густого екстракту з листя берези бородавчастої (*Betula Verrucosa* Ehrh.) для лікування діабетичної нефропатії: Автореф. дис. ... наук. ст. к. фарм. н., Х.: НФаУ. – 2016. – 186 с.
- Марчишин С.М. Пирій повзучий у народній та науковій медицині // Фармац. журнал. – 2004. – № 6. – С. 62–66.
- Марчишин С.М. Протизапальна та гепатопротекторна активність біологічно активних речовин трави пирію повзучого // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 1. – С. 19–24.
- Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections: Hexadecyl coumaric acid ester from the rhizomes of *Agropyron repens* (L.) P. Beauv. with antiadhesive activity against uropathogenic *E. coli*. / Beydokthi SS, Sendker J, Brandt S, Hensel A. // Fitoterapia. 2017 Mar;117:22-27.
- Antiurolithiasis effect of a plant mixture of *Herniaria glabra*, *Agropyron repens*, *Equisetum arvense* and *Sambucus nigra* (Herbensurina®) in the prevention of experimentally induced nephrolithiasis in rats. / Crescenti A, Puiggròs F, Colomé A, Poch JA // Arch Esp Urol. 2015 Dec;68(10):739-49.
- Effect of *Herniaria hirsuta* and *Agropyron repens* on calcium oxalate urolithiasis risk in rats / Grases F, Ramis M, Costa-Bauzá A, March JG. // J Ethnopharmacol. 1995 Mar;45(3):211-4.
- Critique of medicinal conspicuousness of Parsley (*Petroselinum crispum*): a culinary herb of Mediterranean region / Mahmood S, Hussain S, Malik F. // Pak J Pharm Sci. 2014 Jan;27(1):193-202.
- Petroselinum Crispum* is Effective in Reducing Stress-Induced Gastric Oxi-

- ductive Damage/ Akıncı A, Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Ateş B // *Balkan Med J.* 2017 Jan;34(1):53-59.
27. Pharmaceutical and formulation aspects of *Petroselinum crispum* extract. / Pápay ZE, Kósa A, Boldizsár I, Ruskai A, Balogh E // *Acta Pharm Hung.* 2012;82(1):3-14.
28. *Equisetum arvense* L. Extract Induces Antibacterial Activity and Modulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Endothelial Vascular Cells Exposed to Hyperosmotic Stress / Pallag A, Filip GA, Olteanu D, Cilichici S. // *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Feb 14;2018:3060525. doi: 10.1155/2018/3060525. eCollection 2018.
29. Chemical fingerprinting of *Equisetum arvense* L. using HPTLC densitometry and HPLC / Gallo FR, Multari G, Federici E, Palazzino G // *Nat Prod Res.* 2011 Aug;25(13):1261-70.
30. An orientational examination of the effects of extracts from mixtures of herbal drugs on selected renal functions/ Masteiková R, Klimas R, Samura BB, Savickas A // *Ceska Slov Farm.* 2007 Apr;56(2):85-9.
31. Assessment report on *Levisticum officinale* Koch, radix / European medicines agency. Science medicines health / 2012. – EMA/HMPS/524623/2011/Committee onherbal Medicinal Products. – 20 p.
32. The hepatoprotective effects of aquatic extract of *Levisticum officinale* against paraquat hepatocyte toxicity / Afarnegan H, Shahraki A, Shahraki J. // *Pak J Pharm Sci.* 2017 № 30(6): 2363-2368.
33. Chemical Composition and antiproliferative activity of essential oil from the leaves of a medicinal herb, *Levisticum officinale*, against UMSSC1 head and neck squamous carcinoma cells / Sertel S, Eichhorn T, Plinkert PK, Efferth T. // *Anticancer Res.* 2011 Jan;31(1):185-91.
34. Medicinal plant extracts with efflux inhibitory activity against Gram-negative bacteria / Garvey MI, Rahman MM, Gibbons S, Piddock LJ. // *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Feb;37(2):145-51.
35. Antimycobacterial polyacetylenes from *Levisticum officinale* / Schinkovitz A, Stavri M, Gibbons S, Bucar F // *Phytother Res.* 2008 May;22(5):681-4.
36. Завражнов В.И., Китаева Р.И., Хмелев К.Ф. Лекарственные растения: лечебное и профилактическое использование. – Воронеж, 1993. – 480 с.
37. Грау Ю., Юнг Р., Мюнкер Б. Дикорастущие лекарственные растения / Под ред. Г. Штайнбаха. – М.: АСТ: Астрель, 2005. – С. 200.
38. Савустьяненко А.В. Применение экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.) для лечения заболеваний мочевыводящих путей // *Почки.* – 2014. – № 3 (9). – С. 29–37.
39. Klinische Anwendungsbeobachtungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Monographie-konformem Einsatz eines Goldrutenextrakt-Präparates / Laszig R., Smiszek R., Stammwitz U. et al. // *Drogenreport.* – 1999. – V. 12. – P. 38–40.
40. Pfannkuch A., Stammwitz U. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines monographiekonformen Goldrutenkraut-Extraktes bei Patienten mit Reizblase // *Ztschr. Phytother.* – 2002. – V. 23. – P. 20–25.
41. Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223. – P. 2. 1992. Bioforce AG.
42. Schakau D. *Solidago Steiner®* Tabletten. *Solidago Steiner®* Lösung und *Harntee Steiner®* // *Portfolio-Schulung.* – Januar, 2014.

Статья поступила в редакцию 10.02.2019