

Исследование острой и хронической токсичности гомеопатического сиропа Стодаль

Алексеева С. В.¹, Сорокина А. В.¹, Забродина В. В.¹, Мирошкина И. А.¹, Лапицкая А. С.²

¹ – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

² – ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Аннотация. Проведено исследование острой и хронической токсичности гомеопатического препарата сироп Стодаль, производства Лаборатории Буарон, Франция, широко используемого во врачебной практике как эффективное противокашлевое средство. Стодаль при однократном внутривнутреннем введении аутбредным мышам и крысам в дозах 5, 10, 15, 20 и 25 мл/кг и внутрибрюшинном введении крысам в дозах 2,5; 5; 7,5; 10 и 12,5 мл/кг не вызывал гибели животных. В опытах на мышах у самок при внутрибрюшинном введении сиропа гомеопатического Стодаль LD₅₀ составила 17,2 (13,1–22,6) мл/кг, у самцов LD₅₀ составила 19,6 (16,1–24,0) мл/кг. Гомеопатический сироп Стодаль при ежедневном пероральном введении крысам и кроликам в дозах 1 мл/кг и 10 мл/кг в течение одного месяца не вызывал изменений общего состояния, поведения внешнего вида и выраженных изменений массы тела животных. Токсических эффектов сиропа Стодаль не отмечено при клинико-лабораторном, патоморфологическом и гистологическом исследованиях, выполненных в общепринятом объёме.

Ключевые слова: Стодаль; гомеопатический сироп; хроническая токсичность; острая токсичность, мыши, крысы; кролики

Для цитирования:

Алексеева С.В., Сорокина А.В., Забродина В.В., Мирошкина И.А., Лапицкая А.С. Исследование острой и хронической токсичности гомеопатического сиропа Стодаль // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 1. – С. 53–58. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-53-58

Study of acute and chronic toxicity of homeopathic syrup Stodal

Alekseeva SV¹, Sorokina AV¹, Schroeder OV¹, Zabrodina VV¹, Miroshkina IA¹, Lapitskaya AS²

¹ – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² – Gabrichevsky institute of epidemiology and microbiology

Abstract. The study of acute and chronic toxicity of the homeopathic preparation syrup Stodal, produced by the Laboratory of Boiron, France, widely used in medical practice as an effective antitussive agent. Stodal with a single intragastric administration to outbred mice and rats at doses of 5, 10, 15, 20 and 25 ml / kg and intraperitoneal administration to rats at doses of 2.5; 5; 7.5; 10 and 12.5 ml / kg did not cause death of animals. In experiments on mice in females with intraperitoneal administration of homeopathic syrup Stodal LD₅₀ was 17.2 (13.1 – 22.6) ml/kg and in males LD₅₀ was 19.6 (16.1 – 24.0) ml/kg. Homeopathic syrup Stodal with daily oral administration to rats and rabbits in doses of 1 ml / kg and 10 ml/kg for one month did not cause changes in the General condition, behavior, appearance and pronounced changes in body weight of animals. Toxic effects of stodal syrup were not observed in clinical and laboratory, pathomorphological and histological studies performed in the conventional volume.

Keywords: Stodal; homeopathic syrup; chronic toxicity; acute toxicity; mice; rats; rabbits

For citations:

Alekseeva SV, Sorokina AV, Schroeder OV, Zabrodina VV, Miroshkina IA, Lapitskaya AS. Study of acute and chronic toxicity of homeopathic syrup Stodal. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(1):53–58. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-53-58

Введение

Гомеопатические препараты широко используются в профилактике и лечении многих заболеваний, многие авторы отмечают их эффективность и безопасность [1–3]. В нашей стране использование гомеопатических препаратов в медицинской практике законодательно обосновано в первую очередь Приказом Министерства здравоохранения № 335 от 29.11.95 года «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении» [4]. Также понятие гомеопатического лекарственного средства содержится в Федеральном законе РФ «Об обращении лекарственных средств».

Среди крупнейших производителей гомеопатических препаратов французская компания «Буарон». Одним из гомеопатических средств этой компании является сироп Стодаль, давно применяемый как эф-

фективное противокашлевое средство. Кашель – один из частых симптомов при респираторной патологии и отмечается приблизительно в 70 % случаев при острых респираторных вирусных инфекциях [5, 6].

Стодаль – многокомпонентный препарат на основе ряда природных активных веществ, обладающих комбинированным противовоспалительным, противоотёчным и муколитическим действием, что особенно актуально при острых респираторных заболеваниях [7, 8]. Исследование острой и хронической токсичности данного гомеопатического препарата является установленной процедурой доклинического изучения безопасности лекарств [9, 10].

Подобные исследования гомеопатических средств сложны тем, что выйти на летальные дозы при исследовании острой токсичности и обнаружить органы-мишени при проведении хронического эксперимента

практически невозможно. Однако бывают исключения, которые чаще всего не связаны с активностью действующих веществ, а вызваны несоблюдением сигнатурных рекомендаций.

Цель исследования

Целью исследования была оценка острой и хронической токсичности гомеопатического сиропа Стодаль. Задачи исследования: определить среднелетальные дозы, установить выраженность токсического действия и переносимость препарата при однократном введении, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели животных, определить класс токсичности гомеопатического сиропа Стодаль; выявить возможные токсические эффекты при его ежедневном пероральном введении в течение одного месяца, возможные органы-мишени токсических воздействий и местное раздражающее действие.

Материалы и методы

В эксперименте использовали готовую лекарственную форму (сироп гомеопатический), серия МО0113611, по 200 мл во флаконе из коричневого стекла типа III, производитель – Лаборатория Буарон, Франция.

В 100 г сиропа содержатся такие активные компоненты, как Pulsatilla C6-0,95; Rumexcrispus C6-0,95; Bryonia C3-0,95; I песа C3-0,95; Spongiatosta C3-0,95; Stictapulmonaria C3-0,95; Antimoniumtartaricum C6-0,95; Miocardе C6-0,95; Coccusacti C3-0,95; Drosera MT-0,95; вспомогательные компоненты – Толу, сироп Полигала, карамель, бензойная кислота, этанол 96 %, сироп сахарозы.

Животные (мыши, крысы и кролики), использованные в экспериментах, были получены из сертифицированных питомников и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Работы с животными выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123 [12, 13].

Исследование острой токсичности было проведено на белых беспородных мышах ($n = 120$, масса 18–20 г) и белых беспородных крысах ($n = 120$, масса 180–200 г).

Сироп Стодаль вводили однократно в желудок с помощью металлического атравматического зонда в дозах 5, 10, 15, 20 и 25 мл/кг. Введение Стодаля в дозе 25 мл/кг осуществлялось в максимальном для однократного внутрижелудочного введения объёме для каждого из видов лабораторных животных (мыши – 0,5 мл, крысы – 5 мл). При внутрибрюшинном введении для обеспечения прохождения через иглу сироп

разбавляли стерильной дистиллированной водой в соотношении 1:1. Полученный раствор вводили однократно с использованием стерильных одноразовых шприцев самкам и самцам мышей в дозах 5, 10, 15, 20 и 25 мл/кг, крысам – 2,5; 5; 7,5; 10 и 12,5 мл/кг. Следует отметить, что введение сиропа Стодаль в дозе 12,5 мл/кг осуществлялось в максимальном объёме для однократного внутрибрюшинного введения 5 мл на крысу массой 200 г [14].

Общая продолжительность наблюдения за всеми экспериментальными животными в остром эксперименте составляла 14 сут. Первые 8 ч после введения препарата каждое животное находилось в индивидуальной, прозрачной, пластиковой камере и было доступно для непрерывного визуального наблюдения. Через 8 ч все животные перемещались в клетки группового содержания. В последующие сутки для выявления возможной гибели, а также для регистрации общего состояния и поведения животных осматривали ежедневно утром и вечером. На 15-е сутки после однократного введения гомеопатического сиропа Стодаль была осуществлена эвтаназия декапитацией всех выживших мышей и крыс. На основании результатов, полученных при регистрации смертности в течение эксперимента, вычисляли LD_{50} , LD_{16} , $LD_{84} \pm$ стандартная ошибка по методу Литчфилда и Уилкоксона в среде соответствующего программного обеспечения [12, 15].

Исследование хронической токсичности было проведено на двух видах животных: белых беспородных крысах обоего пола ($n = 36$) и кроликах породы шиншилла обоего пола ($n = 36$). Стодаль вводили крысам внутрижелудочно, ежедневно в течение одного месяца с помощью металлического атравматического зонда и кроликам перорально с помощью одноразовых шприцев. В эксперимент были введены три группы крыс и кроликов: 1-я группа – контроль; 2-я группа – препарат в фармакологически эффективной дозе 1 мл/кг; 3-я группа – препарат, превышающей фармакологически эффективную – в 10 раз дозу 10 мл/кг. Животным контрольной группы (1-я группа) вводили 1 % раствор крахмала.

Ежедневно перед введением препарата оценивали внешний вид, общее состояние и поведение экспериментальных животных [10, 11]. Ежедневно регистрировали динамику массы тела. Изучение поведенческих реакций крыс контрольной и опытных групп проводилось по тесту "открытое поле" до начала эксперимента и спустя 24 ч после заключительного введения препарата. Поле представляет собой круглую арену диаметром 93 см с отверстиями в полу диаметром 2 см, с высотой стенок поля 42 см. Освещение – бесцветная лампа 150 Вт в центре арены. Регистрацию физиологических параметров проводили до начала эксперимента, через 24 ч после заключительного введения Стодаля. Влияние сиропа Стодаль на сердечно-сосудистую систему оценивали на компьютерном

электрокардиографе «Поли-Спектр-8/В» во втором стандартном отведении. Гематологические исследования выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора «AbacusUniorvet», Австрия (крысы) и автоматического гематологического анализатора «MINDRAY», Германия (кролики). Определяли следующие гематологические показатели периферической крови: количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, тромбокрит, средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроците [12]. Количество ретикулоцитов подсчитано на мазках (окраска во влажной камере, микроскоп «NikonEclipse E200», Япония). Соотношение различных видов лейкоцитов (окраска мазков крови по Романовскому) и морфометрические параметры эритроцитов были проанализированы на компьютеризированной микроскопической системе МЕКОС-Ц1. Взятие проб проводили до начала введения и через 24 ч после заключительного введения сиропа Стодаль или 1 % раствора крахмала [17, 18].

Исследование системы гемостаза экспериментальных животных осуществляли на коагулометре TS 4000, США до начала эксперимента и через месяц, спустя 24 ч после последнего введения сиропа Стодаль. Влияние препарата на гемостаз оценивали по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ) и количество фибриногена.

Взятие материала для биохимического исследования крови крыс и кроликов проводили через один месяц, спустя 24 ч после заключительного введения гомеопатического сиропа Стодаль. Для оценки влияния препарата на функциональное состояние внутренних органов были изучены следующие биохимические показатели крови крыс и кроликов: содержание сахара, общего белка, аланин- и аспаратаминотрансферазы, креатинина и мочевины. Биохимические исследования крови осуществляли с помощью автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «ChemWell 2910 Combi», США). Биохимическое исследование мочи крыс проводили до начала эксперимента и через один месяц, спустя 24 ч после заключительного введения препарата. Клинико-биохимическое исследование мочи крыс включало определение удельного веса, кислотности, определение количества эритроцитов и гемоглобина (анализатор мочи ClinitekStatus с диагностическими полосками Bayer), содержания креатинина и мочевины (автоматический биохимический и иммуноферментный анализатор «ChemWell 2910 Combi», США) [16].

Все животные опытных и контрольных групп были подвергнуты эвтаназии способом декапитации и патологоанатомическому вскрытию с последующей оценкой микроскопической картины внутренних органов, через 24 ч. после заключительного введения.

Для гистологического изучения был произведён забор образцов тканей жизненно важных внутренних органов: головного мозга, сердца, аорты, лёгких, трахеи, пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, печени, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, надпочечников, щитовидной железы, тимуса, селезёнки, яичников, матки, семенников, придатков семенников и других органов и тканей [19].

Образцы тканей, отобранные для гистологического исследования, фиксировали в 10 % водном растворе формалина. Гистологические срезы толщиной 10 мкм готовили с помощью замораживающего микротомата. Все гистологические срезы внутренних органов окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами с последующей докраской водным раствором эозина. Кусочки головного мозга фиксировали в этаноле, далее осуществляли стандартную проводку и заливку в гомогенизированную парафиноподобную среду Histomix. Гистологические срезы головного мозга толщиной 4–6 мкм получали с помощью роторного микротомата «Accu-CutSRM 200», Япония. Гистологические срезы головного мозга окрашивали толуидиновым синим по Ниссию. Микроскопировали в проходящем свете. Возможное местное раздражающее действие гомеопатического сиропа Стодаль при пероральном внутрижелудочном введении оценивали клинически, затем макроскопически при проведении патологоанатомического вскрытия, а также микроскопически при исследовании гистологических срезов пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки [19].

При статистической обработке полученных данных нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий – с помощью критерия Левена. Если нормальность распределения отсутствовала или дисперсии выборок статистически различались, использовали непараметрические методы статистики. В случае независимых выборок сравнение проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Краскел–Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Сравнение зависимых выборок проводили с помощью критерия Фридмана с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. Полученные результаты выражали в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей. Во всех случаях различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ [12, 15].

Результаты

В результате исследований после однократного перорального введения гомеопатического сиропа Стодаль (мыши, крысы) в дозах 5, 10, 15, 20 и 25 мл/кг и внутрибрюшинного введения (крысы) в дозах 2,5; 5; 7,5; 10 и 12,5 мл/кг в максимально допустимых объёмах определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели

животных. Животные после перорального введения сиропа сохраняли активность, не было установлено нарушений рефлексов. Дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек, реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Поведение крыс и мышей в течение всего 14-дневного наблюдения не отличалось от поведения здоровых животных. При внутрибрюшинном введении сиропа Стодаль крысам во всех дозах отмечалась сходная клиническая картина. Сразу после введения сиропа Стодаль у крыс наблюдалось снижение двигательной активности – животные были вялыми, малоподвижными. Дыхание было частым и поверхностным. Шерсть крыс была взъерошена. Состояние кожи и видимых слизистых оболочек, а также реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Не отмечено нарушений ушного и корнеального рефлексов и рефлекса Штрауба. Через 15–30 мин, двигательная активность крыс восстанавливалась. У животных наблюдался активный груминг. В дальнейшем, в течение всего 14-дневного периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая гибели крыс и не наблюдалось выраженных признаков интоксикации.

При однократном внутрибрюшинном введении гомеопатического сиропа Стодаль мышам в дозах 5, 10, 15, 20 и 25 мл/кг отмечалась гибель части животных (табл. 1, 2 и 3). Были определены среднесмертельные дозы: у самок LD₅₀ составила 17,2 (13,1–22,6) мл/кг, LD₁₆ – 12,2 (11,7–12,8) мл/кг, LD₈₄ – 24,2 (23,1–25,3) мл/кг и у самцов LD₅₀ составила 19,6 (16,1–24,0) мл/кг, LD₁₆ – 15,3 (14,9–15,8) мл/кг, LD₈₄ – 25,2 (24,5–25,9) мл/кг.

Таблица 1

Динамика смертности самок мышей, получавших внутрибрюшинно сироп гомеопатический Стодаль

Доза препарата	Сроки наблюдения					
	24 ч	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	14 сут
5 мл/кг	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
10 мл/кг	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
15 мл/кг	0/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6
20 мл/кг	0/6	1/6	3/6	4/6	4/6	4/6
25 мл/кг	0/6	1/6	6/6	6/6	6/6	6/6

Таблица 2

Динамика смертности самцов мышей, получавших внутрибрюшинно сироп гомеопатический Стодаль

Доза препарата	Сроки наблюдения					
	24 ч	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	14 сут
5 мл/кг	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
10 мл/кг	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
15 мл/кг	0/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6
20 мл/кг	0/6	2/6	2/6	3/6	3/6	3/6
25 мл/кг	1/6	2/6	5/6	5/6	5/6	5/6

Таблица 3

Итоговые показатели гибели мышей при внутрибрюшинном введении гомеопатического сиропа Стодаль

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза, мл/кг	Ответ	В группе		Доза, мл/кг	Ответ	В группе
1	5	0	6	1	5	0	6
2	10	0	6	2	10	0	6
3	15	1	6	3	15	1	6
4	20	4	6	4	20	3	6
5	25	6	6	5	25	5	6

Степень выраженности клинической картины интоксикации, наблюдаемой у мышей после однократного внутрибрюшинного введения препарата, прямо зависела от его дозы. После введения препарата мыши сильно втягивали живот. Дыхание было частым, поверхностным. Через 1–3 мин после введения мыши становились вялыми, малоподвижными. У животных всех групп отмечалась бледность видимых слизистых оболочек и кожных покровов. У мышей, которым сироп Стодаль вводили в дозах 5 и 10 мл/кг, отмечали повышенную реакцию на внешние раздражители. При тактильном воздействии животные подпрыгивали, метались по камере наблюдения, и через 8 ч при перемещении их в клетки общего содержания эти гиперреакции были сохранены. У одного самца, получавшего Стодаль в дозе 10 мл/кг, наблюдали кратковременный тремор. Через 30–40 мин после введения сиропа в дозе 15 мл/кг часть мышей вздрагивала. У животных, которым ввели сироп в дозах 15, 20 и 25 мл/кг, наблюдалось заметное вздутие живота. Восстановление двигательной активности и груминг у мышей отмечали через 20 мин (5 и 10 мл/кг) – 4 ч (15 и 20 мл/кг) после внутрибрюшинного введения Стодаля. После введения сиропа Стодаль в дозе 25 мл/кг у 11 животных фиксировали отсутствие двигательной активности, которое не восстановилось вплоть до гибели мышей. Гибель животных, получивших Стодаль, фиксировали на 1–2 сут (25 мл/кг) и 2–4 сут (15 и 20 мл/кг). Все погибшие животные перед смертью были малоактивными, не потребляли корм, одна самка мыши (20 мл/кг) и 11 мышей (25 мл/кг) были в коматозном состоянии. Активность всех выживших в ходе эксперимента мышей восстанавливалась на вторые–третьи сутки наблюдения. Первые трое суток у животных (15, 20 и 25 мл/кг) отмечалось сильное втягивание живота, в дальнейшем внешний вид и состояние животных улучшилось. Значимость этих наблюдений невелика, поскольку парентеральный (внутрибрюшинный) способ введения гомеопатического сиропа Стодаль не показан для клинического применения. Необходимость его использования вытекала из формального требования, определяющего использование двух путей введения при оценке острой токсичности [9, 10].

При исследовании хронической токсичности сиропа Стодаль при ежедневном пероральном введении крысам и кроликам в дозах 1 мл/кг и 10 мл/кг в течение одного месяца не вызывал изменений общего состояния, внешнего вида и выраженных изменений массы тела экспериментальных животных. Стодаль не влиял на поведения экспериментальных крыс в тесте «открытое поле». В результате проведенного исследования у крыс не было выявлено патологических изменений сердечно-сосудистой системы, регистрируемых по показателям электрокардиограммы во втором стандартном отведении. Стодаль не оказывал повреждающего действия на систему крови экспериментальных животных, не вызывал существенных изменений биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных и физико-химических свойств мочи у крыс. В результате проведенного

патологоанатомического вскрытия, последующих макроскопических и микроскопических исследований установлено, что гомеопатический сироп Стодаль не вызывает изменений строения внутренних органов крыс и кроликов, а также головного мозга крыс. Сироп гомеопатический Стодаль не обладал местнораздражающим действием.

Заключение

Готовая лекарственная форма гомеопатический сироп Стодаль может быть отнесена к 6 классу токсичности — относительно безвредные соединения (по классификации *Сидорова К.К.* — 1973 г.). Данные проведенных токсикологических исследований не устанавливают препятствий для клинических исследований гомеопатического сиропа Стодаль.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Светлана Витальевна
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: alexeeva.sv@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
 SPIN-код: 8985-3418
 с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Alekseeva Svetlana
Corresponding author
 e-mail: alexeeva.sv@mail.ru
 ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
 SPIN code: 8985-3418
 Senior Research Officer of laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Сорокина Александра Валериановна
 ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
 к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Sorokina Aleksandra
 ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
 PhD in Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Забродина Виктория Владимировна
 ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
 SPIN-код: 8473-6920
 к. б. н., н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zabrodina Victoria
 ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
 SPIN code: 8473-6920
 PhD in Biology, Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Мирошкина Ирина Александровна
 ORCID ID: 0000-0002-3208-198X
 SPIN-код: 4697-7938
 н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Miroshkina Irina
 ORCID ID: 0000-0002-3208-198X
 SPIN code: 4697-7938
 Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Лапицкая Анастасия Сергеевна
 SPIN-код: 7966-8750
 к. б. н., с. н. с., лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Lapitskaya Anastasiya
 SPIN code: 7966-8750
 PhD in Biology, Senior Research Officer of laboratory of diagnostics and prevention of infectious diseases MRIEM, Moscow

Литература / References

1. Гомеопатия. Часть I. Основные положения гомеопатии / Г. Кёллер. — Смоленск: Гомеопатическая медицина; 1997. [*Gomeopatiya. CHast' I. Osnovnye polozheniya gomeopatii*. G. Köhler. Smolensk: Homeopathy medicine; 1997. (In Russ).]
2. Крылов А.А., Песонина С.П., Крылова Г.С. Гомеопатия для врачей общей практики. — СПб: Питер Паблишинг; 1997. [Krylov AA, Pesonina SP, Krylova GS. Gomeopatiya dlya vrachej obshchej praktiki. Saint-Petersburg: Piter Publishing; 1997. (In Russ).]
3. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций // *Лечащий врач*. 2012. [Nikiforova GN, Svistushkin VM. Vozможnosti ispol'zovaniya kompleksnyh gomeopaticheskikh preparatov v lechenii i profilaktike ostryh respiratornyh virusnyh infekcij. *Lvrach*. 2012. (In Russ).] Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2012/04/15435409/>. Ссылка активна на 24.03.2020.
4. Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». Приказ МЗ №335 от 29.11.95 года. [Ob ispol'zovanii metoda gomeopatii v prakticheskom zdravoohranenii». Order of the Ministry of health No. 335 of 29.11.95. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/9015924> Ссылка активна на 24.03.2020.
5. Карпова Е.П. Возможности симптоматической терапии кашля при оториноларингологической патологии у детей // *РМЖ*. — 2015. — № 18. — С.1083–1085. [Karpova EP. Vozможnosti simptomaticheskoy terapii kashlya pri otorinolaringologicheskoy patologii u detej. *RMJ*. 2015;(18):1083–1085. (In Russ).]
6. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. и др. Опыт применения натуропатического препарата у детей с острыми респираторными заболеваниями // *Педиатрия*. — 2016. — Т. 95. — № 3. — С. 158–163. [Lokshina EE, Zaytseva OV, Zaytseva SV, et al Experience of naturopathic medication using in children with acute respiratory infections. *Pediatrics*. 2016;95(3):158–163. (In Russ).]
7. Захарова И.Н., Коновалов И.К., Енев И., др. Советы гомеопата // *Клиническая гомеопатия и практическая медицина*. — 2017. — № 19. — С. 62–67. [Zaharova IN, Konovalov IK, Enev I, et al. Sovety gomeopata. *Klinicheskaya gomeopatiya i prakticheskaya medicina*. 2017;(19):62–67. (In Russ).]
8. Методические рекомендации. Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Карнеева О.А., Рязанцев С.В., Радциг Е.Ю., Ким И.А. — Москва—Санкт-Петербург: 2017. [Metodicheskie rekomendacii. Vozможnosti klinicheskoy gomeopatii v kompleksnoj terapii ostryh vospalitel'nyh zabolevanij verhnih dyhatel'nyh putej. Karneeva OA, Ryazancev SV, Radcig EYu, Kim IA. Moscow—Saint Petersburg: 2017. (In Russ).]
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение острой токсичности. Изучение хронической токсичности. — М.: Гриф и К; 2012. — С. 15–19. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. CH. 1. Metodicheskie rekomendacii po izucheniyu obshchetoksicheskogo dejstviya lekarstvennyh sredstv. Izuchenie ostroj toksichnosti. Izuchenie hronicheskoy toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).]
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Изучение «острой» токсичности. Изучение «хронической» токсичности. — М.: Медицина; 2005. — С. 41–54. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo dejstviya farmakologicheskikh veshchestv. Izuchenie «ostroj» toksichnosti. Izuchenie «hronicheskoy» toksichnosti. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).]
11. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека / Г. Н. Красовский, Ю. А. Рахманин, Н. А. Егорова. — М.: Медицина; 2009. [Ekstrapolyaciya toksikologicheskikh dannyh s zhivotnyh na cheloveka / G. N. Krasovskij GN, Rahmanin YuA, Egorova NA. Moscow: Medicina; 2009]
12. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910
13. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. — М.: МЗ России, ФК; 1992. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992.]
14. Бельский М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kii MB. Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo efekta. Leningrad: Medgiz; 1963. (In Russ).]
15. Diehl KH, Hull R, Morton D. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol*. 2001 Jan-Feb;21(1):15-23. DOI: 10.1002/jat.727
16. Тэмл Х., Диам Х., Хаферлах Т. Атлас по гематологии. — М.: МЕДпресс-информ; 2010. [Theml H, Diem H, Haferlach T. Color Atlas of Hematology. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (In Russ).]
17. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. — М.: Триада-Х; 1997. [Studies of Blood System in Clinical Practice. Ed by Kozinets GI, Makarov VA. Moscow: Triada-X; 1997. (In Russ).]
18. Rolls GO. 101 Steps to Better Histology — a Practical Guide to Good Histology Practice. Leica Biosystems. 2008.