

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА АНТИОКСИДАНТНОГО И НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ 20%-НОГО СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ ЯСНОТКИ ПУРПУРНОЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Саджая Л.А.¹, Сергеева Е.О.¹, Китапова Р.Р.², Арльт А.В.¹, Папаяни О.И.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: maklea@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

Цель данного исследования заключается в сравнительной оценке влияния 20%-ного спиртового экстракта травы яснотки пурпурной и расторопши пятнистой плодов экстракта на антиоксидантную систему печени, а также на функциональные параметры почек при повреждении печени тетрахлорметаном. Исследования выполнены на 30 белых беспородных крысах-самках линии Wistar массой 180–200 г. Исследуемое извлечение вводили по лечебно-профилактической схеме в дозе 2,2 мл/кг. Препаратом сравнения был выбран расторопши пятнистой плодов экстракт в дозе 18 мг/кг. Показателями оценки интенсивности перекисного окисления липидов служили проведенные определения комплексных окрашенных соединений с тиобарбитуровой кислотой в гомогенате печени и крови, диеновых конъюгатов в печени, выполненные по стандартным методикам. Об интенсивности диуреза судили по количеству мочи, собранной в течение 5 и 24 часов. В образцах мочи животных были проанализированы физико-химические характеристики, такие как цвет, степень прозрачности, запах, плотность и уровень pH. Также проводилась диагностика присутствия некоторых патологических веществ в моче, включая белок, глюкозу, кетоновые тела (ацетоновые), гемоглобин и желчные пигменты, а также нитриты и лейкоциты. Полученные данные показали усиление клеточных резервов антиоксидантной защиты и диуретической функции почек при экспериментальном поражении печени гепатотоксикантом. При экспериментальном тетрахлорметановом гепатозе применение 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной в сравнении с расторопши пятнистой плодов экстрактом снижает повреждающее действие гепатоцитов с сохранением ее защитных антиоксидантных механизмов и оказывает восстанавливающее влияние на диуретическую активность.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, 20%-ный спиртовой раствор яснотки пурпурной, тетрахлорметан, экспериментальные животные.

STUDY OF PATHOGENESIS OF ANTIOXIDANT AND NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF 20% ALCOHOL EXTRACT OF LAMUS PURPULENIS HERB IN LIVER DAMAGE IN RATS BY TETRACHLOROMETHANE

Sajaya L.A.¹, Sergeeva E.O.¹, Kitapova R.R.², Arlt A.V.¹, Papayani O.I.¹

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Educational Institution of Higher Education «The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation», Pyatigorsk, e-mail: maklea@yandex.ru;

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa

The objective of this study is to comparatively evaluate the effect of 20% alcoholic extract of purple deadnettle herb and milk thistle fruit extract on the antioxidant system of the liver, as well as on the functional parameters of the kidneys in liver damage by carbon tetrachloride. The studies were performed on 30 white outbred female Wistar rats weighing 180–200 g. The studied extract was administered according to the therapeutic and prophylactic regimen at a dose of 2.2 ml / kg. Milk thistle fruit extract at a dose of 18 mg / kg was chosen as a comparison drug. The indicators for assessing the intensity of lipid peroxidation were the determinations of complex-colored compounds with thiobarbituric acid in liver and blood homogenate and diene conjugates in the liver performed according to standard methods. The intensity of diuresis was judged by the amount of urine collected for 5 and 24 hours. The physicochemical characteristics of animal urine samples, such as color, transparency, odor, density, and pH, were analyzed. The presence of some pathological substances in the urine, including protein, glucose, ketone bodies (acetone), hemoglobin, and bile pigments, as well as nitrites and leukocytes, was also diagnosed. The data obtained showed an increase in cellular reserves of antioxidant protection and diuretic function of the kidneys in experimental liver damage by a hepatotoxicant. In experimental

tetrachloromethane hepatitis, the use of a 20% alcohol extract of purple deadnettle herb in comparison with milk thistle fruit extract reduces the damaging effect of hepatocytes while maintaining its protective antioxidant mechanisms and has a restorative effect on diuretic activity.

Key words: antioxidant activity, 20% alcohol solution of purple deadnettle, carbon tetrachloride, experimental animals.

Введение. Современная динамика применения синтетических лекарственных средств в практической медицине и фармации влечет за собой нежелательный рост системных нарушений в организме, связанных с использованием данных средств.

Патологии печени и почек наиболее часто возникают в результате применения разнообразных групп лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, сульфаниламиды, антибиотики, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др. [1, с. 129–137]. Однако, несмотря на широкий выбор синтетических лекарственных препаратов, интерес к фитотерапии не угасает. Это связано с тем, что комплексные биологически активные вещества, извлеченные из растений, имеют низкий уровень токсичности и обеспечивают более щадящее воздействие на организм [2]. Для профилактики и лечения печеночных и почечных нарушений имеется широкий спектр биологически активных веществ, метаболически приближенных к живому организму, обеспечивающих повышение резистентных механизмов и функциональных резервов жизненных систем [3, с. 897].

Актуальными являются создание растительных препаратов комплексного действия и изучение их особенностей при патологических процессах, протекающих в печени, а также приводящих к нарушению работы мочеполовой системы. Одним из растений, обладающих таким потенциалом, является яснотка пурпурная – *Lamium purpureum* L. (крапива красная). Это растение широко распространено по всей территории России и часто используется в гомеопатической практике и народной медицине для лечения различных заболеваний, затрагивающих разные органы и системы [4, с. 46].

Цель данного исследования заключается в сравнительной оценке влияния 20%-ного спиртового экстракта травы яснотки пурпурной и расторопши пятнистой плодов экстракта на антиоксидантную систему печени, а также на функциональные параметры почек при повреждении печени тетрахлорметаном.

Материалы и методы исследования

20%-ное спиртовое извлечение травы яснотки пурпурной представляет собой прозрачную жидкость бурого цвета со слабым своеобразным запахом и горьковато-вяжущим вкусом. При фитохимическом анализе травы яснотки пурпурной установлено наличие следующих биологически активных веществ: флавоноидов, дубильных веществ, органических кислот, в том числе кислоты аскорбиновой [5, с. 524].

В рамках исследования было задействовано 5 групп животных, по 6 особей в каждой: 1) интактная группа получала 0,9%-ный раствор натрия хлорида в равных объемах с исследуемым веществом; 2) контрольная группа (К1) получала аналогичный объем 0,9%-ного раствора натрия хлорида и тетрахлорметана (CCl₄), 3) контрольная группа (К2) – 20%-ного этанола и CCl₄, 4) расторопши пятнистой плодов экстракт совместно с CCl₄, 5) 20%-ное спиртовое извлечение травы яснотки пурпурной с CCl₄. При совместном введении с CCl₄ 20%-ное спиртовое извлечение травы яснотки пурпурной, 20%-ный спирт этиловый и расторопши пятнистой плодов экстракт вводились за 1 час до применения CCl₄. Для моделирования острого CCl₄-гепатоза использовали пероральное введение через зонд 50%-ного раствора CCl₄ в вазелиновом масле в дозе 0,3 мл на 100 г массы тела животного трижды с интервалом в один день [6]. Исследуемое извлечение вводили по лечебно-профилактической схеме в дозе 2,2 мл/кг. В качестве препарата сравнения был применен расторопши пятнистой плодов экстракт на основе флавоноидов в дозировке 18 мг/кг, с учетом пересчета максимальной суточной дозы для человека на крысу по межвидовому коэффициенту 5,9.

Антиоксидантная активность в печени при ее повреждении CCl₄ была изучена в экспериментах на белых беспородных крысах-самках линии Wistar массой от 180 до 200 г, находившихся в стандартных условиях вивария [7, с. 118]. Для оценки степени интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) использовали результаты анализа комплексных окрашенных соединений с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) в гомогенате печени и крови, а также концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) в печени, полученные по стандартным методикам. Диуретическая активность изучалась за сутки до забоя после введения исследуемых объектов по лечебно-профилактической схеме путем сбора мочи у животных, помещенных в специальные устройства – мочесборники. Измеряли объем собранной мочи через 5 и 24 часа [7, с. 219]. Водную 2,5%-ную нагрузку осуществляли per os непосредственно перед опытом. Эксперименты над животными проводили в соответствии: с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, с Федеральным законом от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации», а также с учетом рекомендаций этического комитета Пятигорского медико-фармацевтического института о проведении экспериментального исследования (протокол № 4 от 19.04.2024 г.).

При исследовании образцов мочи животных были изучены некоторые физико-химические характеристики, такие как цвет, степень прозрачности, запах, плотность и уровень рН. Также проводили обнаружение ряда патологических веществ в моче, включая белки, глюкозу, кетоновые тела (ацетон), гемоглобин, желчные пигменты, нитриты и лейкоциты [8,

с. 147]. Оценку цвета и прозрачности осуществляли визуально. Удельный вес, рН и наличие патологических компонентов в моче определяли с помощью качественных диагностических тест-полосок и автоматического анализатора мочи CL-50.

Забор биологического материала (крови и ткани печени) осуществляли после декапитации животных через сутки после последнего введения исследуемых веществ и гепатотоксиканта. В качестве наркоза был использован хлоралгидрат в дозе 350 мг/кг. Статистический анализ результатов был проведен с помощью программного обеспечения BioStat-2009, разработанного компанией Analyst Soft Ins. (США). Для каждой группы были рассчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m), которые наряду с количеством наблюдений (n) представлены в таблицах. Для оценки достоверности результатов исследования использовали параметрический метод с применением t-критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости составлял $p < 0,001-0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В проведенных И.Л. Абисаловой с соавторами исследованиях было показано, что при воспроизведении ССl₄-гепатоза произошло развитие синдрома цитолиза и холестаза. Лечебно-профилактическое введение 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной на фоне поражения тетрахлорметаном привело к восстановлению функций печени, сопоставимому с действием расторопши пятнистой плодов экстракта [9].

При продолжении исследования в этом направлении в настоящей работе было выявлено, что при поражении печени ССl₄ наблюдалось снижение ТБК-активных продуктов и ДК в печени на 57% и 68% соответственно, а содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке повысилось на 144% (К1). Также отмечено в случае введения тетрахлорметана с 20%-ным раствором спирта этилового снижение ТБК-активных продуктов и ДК в печени на 71% и 60% соответственно, а содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке повысилось на 109% (К2) по сравнению с нормой. Такие изменения связаны с истощением запасов системы антиоксидантной защиты организма на фоне ее токсического поражения. У крыс, получавших 20%-ное спиртовое извлечение травы яснотки пурпурной при поражении печени ССl₄, сохранялось незначительное снижение ТБК-активных продуктов и ДК в печени (на 28% и 6% соответственно по сравнению с нормой), а содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке повысилось на 41%. По отношению к контрольной группе животных (К2) показатели были нивелированы и имели следующие значения: содержание ТБК-активных продуктов увеличилось на 85%, а ДК в печени на – 135%, при этом содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке понизилось на 44%. Введение расторопши пятнистой плодов экстракта в дозе 18 мг/кг при поражении печени ССl₄ привело к увеличению на 100% и 210% по отношению к контролю (К1) показателей ТБК-активных продуктов и ДК в печени

соответственно, значения ТБК-активных продуктов в сыворотке оставались сниженными на 52%. Содержание ТБК-активных продуктов и ДК в печени оставалось незначительно пониженным – на 14% и 2% соответственно по сравнению с нормой, а содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке повысилось на 16%. Данные изменения не были статистически значимыми. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Анализ воздействия лечебно-профилактического использования 20%-ного спиртового экстракта травы яснотки пурпурной в сравнении с расторопши пятнистой плодов экстрактом при экспериментальной патологии печени, возникшей под воздействием CCl_4 , на показатели интенсивности ПОЛ

Показатели	Интактные 0,9%-ный раствор натрия хлорида	Экспериментальные группы			
		0,9%-ный раствор натрия хлорида + CCl_4 (K1)	20%-ный спиртовый р-р + CCl_4 (K2)	Расторопш и пятнистой плодов экстракт 18 мг/кг + CCl_4	20%-ный спиртовый р-р яснотки пурпурной 2,2 мл/кг + CCl_4
ТБК-активные продукты сыв. крови, мкмоль/л	1,37±0,022	3,34±0,085 Р _и <0,01 +144%	3,46±0,011 Р _и <0,01 +109%	1,59±0,042 Р _и >0,05 +16% Р _{к1} <0,01 -52%	1,94±0,046 Р _и <0,01 +41% Р _{к2} <0,01 -44%
ТБК-активные продукты печени, нмоль/мг белка	0,21±0,019	0,09±0,035 Р _и <0,01 -57%	0,06±0,013 Р _и <0,01 -71%	0,18±0,016 Р _и >0,05 -14% Р _{к1} <0,01 +100%	0,15 ±0,073 Р _и >0,05 -28% Р _{к2} >0,1 +85%
ДК печени, нмоль/мг белка	3,54±0,241	1,12 ±0,341 Р _и <0,01 -68%	1,42±0,331 Р _и <0,01 -60%	3,47±0,232 Р _и >0,05 -2% Р _{к1} <0,01 +210%	3,33 ±0,390 Р _и >0,05 -6% Р _{к2} <0,01 +135%

Примечание: Р_и – статистически значимо по отношению к интактным (норма) животным; Р_{к1} – статистически значимо по отношению к животным, получавшим CCl_4 и 0,9%-ный физраствор, Р_{к2} – статистически значимо по отношению к животным, получавшим 20%-ный спирт этиловый и CCl_4 (K2).

Полученные данные позволяют предположить, что вызванные нарушения антиоксидантной системы печени, обусловленные введением CCl_4 , были устранены лечебно-профилактическим применением 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной.

Исследование образцов мочи животных экспериментальных групп при введении 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной при экспериментальной патологии печени, вызванной CCl_4 , выявило некоторые изменения ее физико-химических свойств.

Моча животных контрольных групп (K1) и (K2) имела интенсивную желтую опалесцирующую окраску, характерный запах. Исследование количества эритроцитов с помощью тестовых полосок показало их отсутствие в моче крыс экспериментальных группах, которые получали 20%-ный спиртовой раствор яснотки пурпурной и расторопши пятнистой плодов экстракт. В то же время в контрольных группах наблюдалось умеренное развитие гематурии и лейкоцитурии, что сопровождалось увеличением количества лейкоцитов. В большинстве случаев их количество варьировало от 5 до 30 клеток на 1 мкл.

Исследование химического состава мочи у групп животных, получавших 20%-ный спиртовой экстракт травы яснотки пурпурной и расторопши пятнистой плодов экстракта в условиях экспериментальной патологии печени, вызванной CCl_4 , показало, что в моче отсутствуют патологические элементы, такие как глюкоза, белок, кетоны и билирубин (табл. 2). Уровень уробилиногена оставался в пределах нормы. Окрашивание индикаторных полос, предназначенных для определения количества лейкоцитов и эритроцитов, указало на отсутствие этих клеток в образцах мочи. Полученные результаты подтверждают, что патологии не выявлено [3, с. 129].

Таблица 2

Влияние 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной на некоторые показатели мочи при экспериментальной патологии печени, обусловленной действием CCl_4

Показатели	Интактные 0,9%-ный раствор натрия хлорида	Экспериментальные животные			
		0,9%-ный раствор натрия хлорида + CCl_4 (K1)	20%-ный спиртовой р-р + CCl_4 (K2)	Расторопши пятнистой плодов экстракт 18 мг/кг + CCl_4	20%-ный спиртовой р-р яснотки пурпурной 2,2 мл/кг + CCl_4
Удельный вес	1,017±0,0011	1,015 ±0,0012 Р _и < 0,001 -0,2%	1,014 ±0,0011 Р _и < 0,001 -0,3%	1,017 ±0,0013 Р _{к1} < 0,01 +0,1%	1,017 ±0,0012 Р _{к2} < 0,001 +0,3%
Нитриты	-	-	+	-	-
pH	7,4±0,10	6,9±0,24 Р _и < 0,001 -7%	6,8±0,18 Р _и < 0,001 -8%	7,4±0,22 Р _{к1} < 0,001 +7%	7,3±0,23 Р _и > 0,001 Р _{к2} < 0,001 +7%
Белок, г/л	-	+	+	-	-

Глюкоза, ммоль/л	–	+	–	–	–
Кетоновые тела, ммоль/л	–	+	+	–	–
Уробилиноген	–	+	+	–	–
Кровяные пигменты	–	+	+	–	–
Лейкоциты	–	+	+	–	–

Примечания: Р_и – статистически значимо по отношению к интактным (норма) животным; Р_{к1} – статистически значимо по отношению к животным, получавшим ССl₄ и 0,9%-ный физраствор, Р_{к2} – статистически значимо по отношению к животным, получавшим 20%-ный спирт этиловый и ССl₄ (К2).

Изучение интенсивности диуреза после 2,5%-ной водной нагрузки показало, что на фоне экспериментальной патологии печени за 5 и 24 часа в контрольных группах животных (К1) и (К2) произошло снижение диуреза на 54%; 58% и 55%; 57% соответственно. В данной ситуации снижение диуреза связано с развитием аномальных реакций со стороны печени и почек у животных, что указывает на наличие олигоурии в результате токсического воздействия ССl₄ на эти органы. В опытной группе животных, получавших 20%-ное спиртовое извлечение травы яснотки пурпурной, статистически значимо увеличился диурез даже по сравнению с интактными животными за 5 и 24 часа – на 12 % и 36% соответственно. Данные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной на диуретическую активность при экспериментальной патологии печени, вызванной ССl₄

Показатели	Интактные 0,9%-ный раствор натрия хлорида	Экспериментальные животные			
		0,9%-ный раствор натрия хлорида + ССl ₄ (К1)	20%-ный спиртовый р-р + ССl ₄ (К2)	Расторопши пятнистой плодов экстракт 18 мг/кг + ССl ₄	20%-ный спиртовый р-р яснотки пурпурной 2,2 мл/кг + ССl ₄
Общее количество мочи, за 5 часов, мл	4,8±0,19	2,2±0,17 Р _и <0,01 –54%	2,0±0,16 Р _и <0,01 –58%	3,8±0,19 Р _и <0,01 –21% Р _{к1} >0,05 +72%	5,4±0,15 Р _и <0,01 +12% Р _{к2} >0,05 +170%
Общее количество мочи, за 24 часа, мл	9,4±0,28	4,2±0,17 Р _и <0,01 –55%	4,0±0,17 Р _и <0,01 –57%	7,5±0,19 Р _и <0,01 –20% Р _{к1} >0,05 +78%	12,8±0,39 Р _и <0,01 +36% Р _{к2} >0,05 +220%

Примечания: Р_и – статистически значимо по отношению к интактным (норма) животным; Р_{к1} – статистически значимо по отношению к животным, получавшим ССl₄ и 0,9%-ный физраствор, Р_{к2} – статистически значимо по отношению к животным, получавшим 20%-ный спирт этиловый и ССl₄ (К2).

Проведенные исследования показали, что 20%-ное спиртовое извлечение травы яснотки пурпурной обладает мочегонным действием, о чем свидетельствует увеличение объема собранной мочи уже через 5 и 24 часа эксперимента (на 170% и 220% соответственно по сравнению с контролем (К2)), расторопши пятнистой плодов экстракт обладает менее выраженным мочегонным действием.

Заключение

Лечебно-профилактическое применение 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной и расторопши пятнистой плодов экстракта на фоне патологии печени, вызванной тетрахлорметаном, выявило недостоверные отличия показателей у экспериментальных групп животных. Оно приводит к активированию одного из защитных печеночных механизмов – антиоксидантной системы. Полученные результаты исследования биохимического состава мочи при патологии CCl_4 в группах К1 и К2 продемонстрировали изменения, которые привели к появлению кровяных пигментов, уробилиногена в моче, о чем свидетельствуют повреждение почечной паренхимы и развитие олигурии. Лечебно-профилактическое введение 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки при экспериментальной патологии печени и почек, вызванной CCl_4 , привело к снижению интенсивности ПОЛ в печени и нормализации экскреторной почечной активности. Данные восстановительные механизмы были сопоставимы с показателями референтного средства. Следует отметить целесообразность применения 20%-ного спиртового извлечения травы яснотки пурпурной в качестве средства, обладающего умеренным диуретическим и антиоксидантным действием.

Список литературы

1. Маевская М.В. Гепатология. Разбор клинических случаев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 416 с.
2. Петрухина Д.А., Плетнева И.В., Сысуев Б.Б. Современные лекарственные средства (ассортимент) и тенденции в совершенствовании лекарственных форм гепатопротекторных средств (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. №10(3). С.38-46. DOI: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-38-46>.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
4. Петухова Н.М. Комплексная технология препаратов на основе травы яснотки белой и яснотки пурпурной: дис. ...канд. фармац. наук. Санкт-Петербург, 2009. 221 с. <https://www.dissercat.com/content/kompleksnaya-tekhnologiya-preparatov-na-osnove-travy->

yasnotki-beloi-i-yasnotki-purpurnoi?ysclid=m6gw7fk9y2775656742 (дата обращения: 15.02.2025).

5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
6. Леонов В.В., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Варфоломеева Л.Г., Девяткин А.А., Саидов С.С. Гепатозащитное действие растительных антиоксидантов при тетрахлорметан-индуцированном оксидативном стрессе // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/3-1.pdf> (дата обращения: 24.01.2025). DOI: 10.24412/2075-4094- 2023-3-3-1.
7. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М.: МЕДпресс Информ, 2013. 736 с.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Всерос. научный центр по безопасности биологически активных веществ, 2019. 352с.
9. Абисалова И.Л., Сергеева Е.О., Саджая Л.А., Сергеева Е.Б. Изучение некоторых сторон патогенетического механизма гепатозащитного действия 20% спиртового извлечения травы яснотки пурпурной при поражении печени у крыс тетрахлорметаном // Научный альманах. 2022. №. 4-2(90). С.89-92. <https://ukonf.com/doc/na.2022.04.02.pdf> (дата обращения: 12.01.2025).