

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (*LYCOPUS EUROPAEUS* L.) ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО

В.В. Бортникова

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: bortnikova.v@yandex.ru

Л.В. Крепкова

к.б.н., зав. отделом токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

А.Н. Бабенко

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: babenko@vilarnii.ru

С.В. Лемясева

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

М.В. Боровкова

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: borovkova_65@mail.ru

О.С. Кузина

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: oskt@list.ru

Актуальность. В последние годы научный интерес для исследований представляют лекарственные растения, которые служат источником получения анти tireоидных лекарственных средств. К таким растениям относится зюзник европейский – *Lycopus europaeus* L., из травы которого получен экстракт сухой, обладающий выраженным тиреостатическим эффектом. В связи с тем, что нарушение всех видов обмена веществ при гипертиреозе является одной из причин развития вторичных индуцированных иммунодефицитов, актуальным явилось изучение влияния зюзника европейского экстракта сухого на функциональное состояние иммунной системы экспериментальных животных.

Цель работы. Изучить иммунотоксичность и аллергенность нового анти tireоидного лекарственного средства, созданного на основе зюзника европейского травы экстракта сухого (ЗЕТЭС).

Материал и методы. Выбор методов при изучении аллергенности и иммунотоксичности ЗЕТЭС определялся требованиями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты выполнены на морских свинках-альбиносах (самцы, масса тела 350–400 г), мышам линии *CBA/Lac* и *BALB/c* (самцы, масса тела 18–20 г). Морским свинкам-альбиносам, мышам линии *CBA/Lac* и *BALB/c* исследуемый экстракт вводили в дозах 10 и 100 мг/кг в виде 0,1 и 1,0% водных растворов. Контрольные животные получали эквивалентные объемы изотонического раствора NaCl. Потенциальные аллергизирующие свойства ЗЕТЭС устанавливали с помощью тестов: реакции общей системной, активной кожной анафилаксии и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Влияние ЗЕТЭС на гуморальный иммунитет оценивали по тесту генерации антителообразующих клеток в селезенке и титру гемагглютининов в сыворотке крови у мышей. Действие ЗЕТЭС на состояние Т-клеточного иммунитета исследовали по тесту индукции ГЗТ на мышам линии *CBA/Lac*.

Результаты. При изучении потенциальных аллергизирующих свойств ЗЕТЭС в экспериментах на разных видах лабораторных животных не выявлены статистически значимые различия в результатах между контрольными и опытными группами. Показано, что при различных схемах введения исследуемый экстракт стимулирует эффекторы клеточного иммунитета мышей линии *CBA/Lac* в дозе 100 мг/кг.

Выводы. Зюзника европейского травы экстракт сухой не индуцирует аллергические реакции, но может вызывать проявления индивидуальной чувствительности. Предполагается, что ЗЕТЭС стимулирует клеточный иммунный ответ.

Ключевые слова: зюзник европейский, сухой экстракт, аллергенность, иммунотоксичность.

Для цитирования: Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Бабенко А.Н., Лемясева С.В., Боровкова М.В., Кузина О.С. Экспериментальное исследование иммунотоксических и аллергизирующих свойств зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) травы экстракта сухого. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(5):51–56. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-07>

В последние годы научный интерес для исследований представляют лекарственные растения, которые служат источником получения анти tireоидных лекарственных средств [1]. К таким растениям относится зюзник европейский – *Lycopus euro-raeus* L., многолетнее травянистое растение из семейства яснотковые – Lamiaceae (Labiatae), из травы которого во ВНИИ лекарственных и ароматических растений получен экстракт сухой, обладающий выраженным тиреостатическим эффектом [2]. Исследуемый экстракт зюзника стандартизован по сумме фенольных соединений в пересчёте на розмариновую кислоту, содержание которой составило не менее 15,0% [3, 4]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что зюзника европейского травы экстракт сухой является малотоксичным веществом [5, 6].

Нарушение всех видов обмена веществ при гипертиреозе неблагоприятно отражается на состоянии иммунной системы человека и является одной из причин развития вторичных индуцированных иммунодефицитов. В связи с этим актуальным явилось изучение влияния зюзника европейского экстракта сухого на функциональное состояние иммунной системы экспериментальных животных [7, 8]. Кроме того, одним из обязательных этапов доклинических исследований новых фармакологических веществ является исследование иммуно токсичности, что реализуется в результате комплексного изучения иммуно токсических и алергизирующих свойств новых лекарственных препаратов.

Ц е л ь р а б о т ы – изучение иммуно токсичности и алергенности нового анти tireоидного лекарственного средства, созданного на основе зюзника европейского травы экстракта сухого, в связи с перспективой использования его в медицинской практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выбор методов при изучении алергенности и иммуно токсичности зюзника европейского травы экстракта сухого (ЗЕТЭС), определялся требованиями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств», 2012 г.

Эксперименты выполнены на морских свинках-альбиносах (самцы, масса тела 350–400 г), мышках линии *CBA/Lac* и *BALB/c* (самцы, масса тела 18–20 г), полученных из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА Московской

области и ФГБНУ ВИЛАР. Содержание, кормление и уход за животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Стасбург, 1986). Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела. Протокол эксперимента рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

В работе использовали ЗЕТЭС, полученный в отделе фитохимии ФГБНУ ВИЛАР и представляющий собой аморфный гигроскопичный порошок коричневого цвета. В результате изучения анти tireоидных свойств ЗЕТЭС рекомендована суточная терапевтическая доза ~10 мг/кг. На основании этого в данном исследовании морским свинкам-альбиносам, а также мышам линии *CBA/Lac* и *BALB/c* исследуемый экстракт вводили в дозах 10 и 100 мг/кг (соответственно суточная и 10-кратная суточная терапевтическая) в виде 0,1 и 1,0% водных растворов, приготовленных *ex tempore*. Контрольные животные получали эквивалентные объемы изотонического раствора NaCl.

Потенциальные алергизирующие свойства ЗЕТЭС оценивали с помощью следующих тестов: реакции общей системной, активной кожной анафилаксии и реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Для воспроизведения реакции общей системной анафилаксии (анафилактический шок) животных контрольной ($n=8$) и двух опытных групп ($n=16$) иммунизировали согласно схеме: 1-я инъекция – подкожно, 2-я и 3-я – внутримышечно, через день в область бедра. На 21-й день после начала сенсibilизации опытным животным внутривенно вводили разрешающую дозу экстракта, равную суммарной сенсibilизирующей, а контрольным – 0,9% раствор NaCl, после чего регистрировали развитие анафилактической реакции. Учет интенсивности проявления анафилактического шока проводили в индексах по Weigle.

В тесте активной кожной анафилаксии, проведенном на морских свинках-альбиносах ($n=24$), сенсibilизированным животным (согласно выше указанной схеме) на 21-й день от начала сенсibilизации внутривенно вводили 0,5 мл 1%-ного раствора красителя синего Эванса. Через 20 мин после этого в предварительно выстриженный участок кожи вводили внутрикожно исследуемый экстракт в двукратном разведении в объеме 50 мкл. Для контроля реакции тому же животному

на другой выстриженный участок кожи вводили 50 мкл 0,9%-ного NaCl. Через 30 мин всех животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере и на внутренней стороне кожи, в месте введения тест-препарата и 0,9%-ного NaCl (контроль, $n=8$), определяли размер синих пятен.

В тесте реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышах линии *BALB/c* создали две экспериментальные группы по 10 животных в каждой: первая – контроль (полный адъювант Фрейнда (ПАФ) с раствором Хенкса) в соотношении 1:1; вторая – зюника европейского травы экстракт сухой, доза эквивалентная 10 мМ раствору в ПАФ в соотношении 1:1. Оценку реакции ГЗТ проводили через 24 ч после разрешающей инъекции экстракта путем измерения величины отека лапок при взвешивании «контрольной» и «опытной» лапок с последующим расчетом индекса реакции (ИР) по формуле

$$\text{ИР} = \frac{P_o - P_k}{P_k} \times 100,$$

где P_o и P_k – масса опытной и контрольной лапки соответственно.

Влияние ЗЕТЭС на гуморальный иммунитет оценивали по тесту генерации антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и титру гемагглютининов в сыворотке крови у мышей, иммунизированных внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (ЭБ) в оптимальной иммуногенной дозе 5×10^7 клеток на мышшь. На 5-е сутки после иммунизации животных декапитировали и в суспензии клеток селезенки определяли число АОК методом локального гемолиза в модификации Cunningham, а в сыворотке крови – титр гемагглютининов в реакции гемагглютинации. Титр антител (наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдается отчетливая агглютинация ЭБ) выражали величиной $\log_2 T$.

Действие ЗЕТЭС на состояние Т-клеточного иммунитета исследовали по тесту индукции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на мышах линии *CBA/Lac*. Для постановки реакции ГЗТ мышей групп I–V ($n=50$) иммунизировали подкожным введением в межлопаточную область ЭБ в дозе 2×10^8 клеток на мышшь. Мышам групп II и III за сутки до иммунизации ЭБ (день «-1») внутрибрюшинно вводили ЗЕТЭС в дозах 10 и 100 мг/кг. Мышам групп IV и V исследуемый экстракт в тех же дозах вводили внутрибрюшинно

через 24 ч после инъекции антигена (ЭБ, день «+1»). Контрольные мыши (группа I) получали внутрибрюшинно соответствующие количества 0,9%-ного раствора NaCl по схеме (ЭБ, день «+1»). На 5-е сутки после иммунизации все животные получали субплантарно в левую заднюю лапу разрешающую инъекцию ЭБ в дозе 7×10^8 клеток на мышшь в объеме 50 мкл (опытная лапка). В подушечку контрлатеральной лапки (контрольная лапка) вводили 50 мкл 0,9%-ного раствора NaCl.

После завершения экспериментальных исследований проведена статистическая обработка полученных результатов с помощью программы Statistica version 13 методом вариационной статистики с применением t -критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсибилизация морских свинок-альбиносов ЗЕТЭС в дозе 10 мг/кг с последующим внутривенным введением разрешающей дозы исследуемого экстракта на 21-й день после начала сенсибилизации не вызывала у животных реакции общей системной анафилаксии. Однако в группе животных, получавших максимальную испытанную дозу экстракта – 100 мг/кг, у трех из восьми морских свинок в ответ на введение разрешающей дозы изучаемого экстракта через 3 мин наблюдали пилоэрекцию, через 5 мин – гиперкинез и кратковременные тонические судороги. Указанные симптомы общей анафилаксии исчезали через 30 мин и животные внешне не отличались от контрольных. Анафилактический индекс у морских свинок контрольной и опытных групп составил менее единицы: $0,50 \pm 0,02$ (контроль), $0,60 \pm 0,04$ (ЗЕТЭС, доза 10 мг/кг) и $0,63 \pm 0,05$ (ЗЕТЭС, доза 100 мг/кг).

Таким образом, в тесте реакции общей анафилаксии, проведенном на морских свинках-альбиносах, ЗЕТЭС не обладал сенсибилизирующим действием, но вызывал у них проявления индивидуальной чувствительности.

В тесте реакции активной кожной анафилаксии, после внутрикожного введения разрешающей инъекции раствора ЗЕТЭС, у животных опытных и контрольной групп, диаметр окрашенного пятна статистически значимо не отличался: $3,6 \pm 0,5$ мм (контроль), $4,0 \pm 0,4$ мм (ЗЕТЭС, доза 10 мг/кг) $4,7 \pm 0,6$ мм (ЗЕТЭС, 100 мг/кг). Реакция гиперчувствительности немедленного типа была отрицательная.

Интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа к химическим соединениям и их длительность зависят от сроков формирования и сочетанного действия различных субпопуляций Т-супрессоров, подавляющих реакцию ГЗТ. Если при индукции реакции ГЗТ мышам вводить химическое вещество в полном адьюванте Фрейнда, при котором не происходит формирования Т-супрессоров, то появляется возможность выявить даже слабые химические аллергены. В связи с этим в данном исследовании использовали модификацию реакции ГЗТ с применением ПАФ.

Результаты эксперимента показали, что индекс реакции ($0,34 \pm 0,04$) у мышей опытной группы, sensibilizированных ЗЕТЭС, не имел статистически достоверных различий по сравнению с соответствующим показателем в контроле ($0,41 \pm 0,02$).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что ЗЕТЭС не потенцировал реакцию ГЗТ у мышей.

Таким образом, при изучении потенциальных алергизирующих свойств ЗЕТЭС в экспериментах на разных видах лабораторных животных не выявлено статистически значимых различий в результатах между контрольными и опытными

группами. Исследуемый экстракт в диапазоне испытанных доз и схем сенсibilизации не провоцировал реакции общей анафилаксии (анафилактический шок) и активной кожной анафилаксии, но вызывал проявления индивидуальной чувствительности. ЗЕТЭС, введенный с ПАФ, не потенцировал воспаление в реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей.

При исследовании влияния ЗЕТЭС на процессы антителообразования установлено, что исследуемый экстракт не влиял на показатели гуморального иммунного ответа у мышей. Количество АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10^6 спленоцитов в группах животных, получавших ЗЕТЭС в дозах 10 и 100 мг/кг, было на уровне контроля. Дополнительно для оценки влияния ЗЕТЭС на В-клеточное звено системы иммунитета использовали реакцию выработки гемагглютининов В-лимфоцитами иммунокомпетентных органов мышей при их иммунизации ЭБ. Результаты исследований свидетельствуют, что титр гемагглютининов не имел статистически достоверных различий в группах животных, получавших ЗЕТЭС в испытанных дозах по сравнению с контролем (табл. 1).

Таблица 1. Показатели гуморального иммунного ответа мышей линии СВА/Лас при 5-дневном внутрижелудочном введении ЗЕТЭС

Группа животных	Показатели иммунного ответа		
	Абсолютное число АОК на одну селезенку	Количество АОК на 10^6 спленоцитов	Титр гемагглютининов (log 2Т)
I. Контроль, NaCl 0,9%-ный	41486±2725	312±20	68,8±10,4
II. ЗЕТЭС, 10 мг/кг	33906±2189	256±19	56,0±10,1
III. ЗЕТЭС, 100 мг/кг	33242±2270	250±28	48,0±3,5

Таблица 2. Индекс реакции ГЗТ мышей линии СВА/Лас, получавших ЗЕТЭС

Группа животных	Индекс реакции
I. Контроль, 0,9% NaCl, день «+1»	30,8±4,1
II. ЗЕТЭС, 10 мг/кг, день «-1»	40,9±2,2
III. ЗЕТЭС, 100 мг/кг, день «-1»	42,7±2,6*
IV. ЗЕТЭС, 10 мг/кг, день «+1»	37,3±2,6
V. ЗЕТЭС, 100 мг/кг, день «+1»	45,4±2,0*

Примечание: * – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

При исследовании влияния ЗЕТЭС на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что исследуемый экстракт потенцировал индекс реакции ГЗТ у мышей линии *СВА/Lac* при однократном введении в дозе 100 мг/кг при различных схемах введения (табл. 2).

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что при различных схемах введения ЗЕТЭС стимулировал эффекторы клеточного иммунитета мышей линии *СВА/Lac* в дозе 100 мг/кг.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования свидетельствуют, что зюзника европейского травы экстракт сухой не индуцирует аллергические реакции, но может вызывать проявления индивидуальной чувствительности.

Показано, что ЗЕТЭС стимулирует клеточный иммунный ответ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vonhoff C, Baumgartner A, Hegger M, Korte B, Biller A, Winterhoff H. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *LifeSci*. 2006; 2(10): 1063–1070.
2. Айвазова А.С., Колхир В.К., Трумне Т.Е., Рогожина Л.В., Сдобноев Ц.Ц. Изучение тиреотропных свойств травы зюзника европейского. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008; 1: 34–37.
3. Шелухина Н.А., Савина А.А., Шейченко В.И., Сокольская Т.А., Быков В.А. Изучение химического состава зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010; 11: 7–11.
4. Шелухина Н.А., Савина А.А., Шейченко В.А., Осипов В.И., Сокольская Т.А., Быков В.А., Лаская О.Ф. Изучение химического состава травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011; 3: 6–9.
5. Крепкова Л.В., Бабенко А.Н., Лемясева С.В., Боровкова М.В., Кузина О.С. Некоторые аспекты доклинического изучения безопасности зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) экстракта сухого. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020; 23(8): 40–47. doi.org/10.29296/25877313-2020-08-06.
6. Савинова Т.Б., Крепкова Л.В., Бабенко А.Н., Бортникова В.В. Влияние экстракта из травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.), обладающего тиреостатическим действием, на развитие потомства крыс в ante- и постнатальном периодах развития. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(5): 27–31. doi:10.30906/0869-2092-2018-81-5-27-31.
7. Robinson M.V., Obut T.A., Melnikova E.V., Trufakin V.A. Parameters of cellular and humoral immunity in experimental hyperthyroidism and its correction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156(4): 473–475. doi: 10.1007/s10517-014-2377-4.
8. Jafarzadeh A., Poorgholami M., Izadi N., Nemati M., Reza-yati M. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Clin. Invest. Med.* 2010; 33(5): E271-9. doi: 10.25011/cim.v33i5.14352.

Поступила 7 апреля 2021 г.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE IMMUNOTOXIC AND ALLERGENIC PROPERTIES OF THE HERB DRY EXTRACT *LYCOPUS EUROPAEUS* L.

© Authors, 2021

V.V. Bortnikova

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: bortnikova.v@yandex.ru

L.V. Krepkova

Ph.D. (Biol.), Head of Toxicology Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

A.N. Babenko

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: babenko@vilarnii.ru

S.V. Lemyaseva

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

M.V. Borovkova

Senior Research Scientist, Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: borovkova_65@mail.ru

O.S. Kuzina

Senior Research Scientist, Toxicology Department,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: oskt@list.ru

Relevance. In recent years, medicinal plants that serve as a source of antithyroid medicines have been of scientific interest for research. Such plants include *Lycopuseuropaeus* L., from the herb of which a dry extract with a pronounced thyrostatic effect was obtained in the Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Because the violation of all types of metabolism in hyperthyroidism is one of the reasons for the development of secondary induced immunodeficiency, it was relevant to study the effect of the dry extract *Lycopuseuropaeus* L. on the functional state of the immune system of experimental animals.

The aim is to study the immunotoxicity and allergenicity of a new antithyroid medicine created on the basis of the herb dry extract *Lycopuseuropaeus* L.

Material and methods. The choice of methods for studying the allergenicity and immunotoxicity of the herb dry extract *Lycopuseuropaeus* L. was determined by the requirements set out in the "Guidelines for conducting preclinical studies of Medicines". Experiments were performed on albino guinea pigs (males, body weight 350-400 g), CBA/Lac and BALB/c mice (males, body weight 18-20 g). In this study, albino guinea pigs, CBA/Lac and BALB/c mice were administered the test extract at doses of 10 and 100 mg / kg in the form of 0,1 and 1,0% aqueous solutions. Control animals received equivalent volumes of isotonic NaCl solution. The potential allergenic properties of test extract were evaluated using the following tests: general systemic reactions, active cutaneous anaphylaxis, and delayed-type hypersensitivity reactions. The effect of the herb dry extract *Lycopuseuropaeus* L. on humoral immunity was evaluated by the test of antibody-forming cell generation in the spleen and the titer of hemagglutinins in the blood serum of mice. The effect of test extract on the state of T-cell immunity was studied by the delayed-type hypersensitivity reaction induction test in CBA/Lac mice.

Results. When studying the potential allergenic properties of the herb dry extract *Lycopuseuropaeus* L. in experiments on different types of laboratory animals, no statistically significant differences in the results between the control and experimental groups were revealed. It was shown that, under different schemes of introduction, the studied extract stimulated effectors of cellular immunity in CBA/Lac mice at a dose of 100 mg/kg.

Conclusion. The herb dry extract *Lycopuseuropaeus* L. does not induce allergic reactions. The extract stimulates the cellular immune response and may reduce the risk of secondary immunodeficiency in patients with thyroid pathology.

Key words: *Lycopuseuropaeus* L., dry extract, allergenicity, immunotoxicity.

For citation: Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Babenko A.N., Lemyaseva S.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. Experimental study of the immunotoxic and allergenic properties of the herb dry extract *Lycopus europaeus* L. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(5):51-56. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-07>

REFERENCES

1. Vonhoff C, Baumgartner A, Hegger M, Korte B, Biller A, Winterhoff H. Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *LifeSci*. 2006; 2(10): 1063-1070.
2. Ajvazova A.S., Kolhir V.K., Trumpe T.E., Rogozhina L.V., Sodboev C.C. Izuchenie tireotropnykh svojstv travy zjuznika evropejskogo. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2008; 1: 34-37.
3. Sheluhina H.A., Savina A.A., Shejchenko V.I., Sokol'skaja T.A., Bykov V.A. Izuchenie himicheskogo sostava zjuznika evropejskogo (*Lycopus europaeus* L.). *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2010; 11: 7-11.
4. Sheluhina H.A., Savina A.A., Shejchenko V.A., Osipov V.I., Sokol'skaja T.A., Bykov V.A., Laskaja O.F. Izuchenie himicheskogo sostava travy zjuznika evropejskogo (*Lycopus europaeus* L.). *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2011; 3: 6-9.
5. Krepkova L.V., Babenko A.N., Lemjaseva S.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. Nekotorye aspekty doklinicheskogo izuchenija bezopasnosti zjuznika evropejskogo (*Lycopus europaeus* L.) jekstrakta suhogo. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2020; 23(8): 40-47. doi.org/10.29296/25877313-2020-08-06.
6. Savinova T.B., Krepkova L.V., Babenko A.N., Bortnikova V.V. Vlijanie jekstrakta iz travy zjuznika evropejskogo (*Lycopus europaeus* L.), obladajushhego tireostaticheskim dejstviem, na razvitie potomstva krys v ante- i postnatal'nom periodah razvitiya. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2018; 81(5): 27-31. [doi:10.30906/0869-2092-2018-81-5-27-31](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-5-27-31).
7. Robinson M.V., Obut T.A., Melnikova E.V., Trufakin V.A. Parameters of cellular and humoral immunity in experimental hyperthyroidism and its correction. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2014; 156(4): 473-475. [doi: 10.1007/s10517-014-2377-4](https://doi.org/10.1007/s10517-014-2377-4).
8. Jafarzadeh A., Poorgholami M., Izadi N., Nemati M., Rezayati M. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Clin. Invest. Med*. 2010; 33(5): E271-9. [doi: 10.25011/cim.v33i5.14352](https://doi.org/10.25011/cim.v33i5.14352).