

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЯЗВАХ ЖЕЛУДКА

Ферубко Е.В.¹, Николаев С.М.², Пупыкина К.А.³, Даргаева Т.Д.¹

¹ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Москва, e-mail: eferubko@yandex.ru;

²ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ, e-mail: smnikolaev@mail.ru;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: pupykinaka@gmail.com

В работе представлены результаты изучения противовоспалительной активности 8-комплесного растительного экстракта на экспериментальных моделях стрессовых, ацетилсалициловых и бутадионовых язв желудка при введении *per os* экстракта в дозе 150 мг/кг лабораторным животным. Эксперименты выполнены на 120 нелинейных крысах-самцах и 164 беспородных мышках-самцах. Использованы методы с оценкой острой токсичности, определением индекса Паулса, индекса противовоспалительного действия (ПД) - основных критериев оценки противовоспалительной активности лекарственных препаратов. Показано, что при стрессовых язвах эффективность экстракта характеризуется уменьшением крупных, точечных, полосовидных язв, снижением количества язвенных поражений у мышей, индекс ПД = 4,6. Установлено, что при ацетилсалициловой модели язв желудка на фоне введения экстракта язвы обнаруживали лишь у 67% животных, наблюдали менее выраженные повреждения слизистой желудка, индекс ПД составляет 4,5. В условиях «бутадионовой модели» выявлено, что введение экстракта ограничивает образование язвенных дефектов, наиболее выраженное на 14-е и 21-е сутки наблюдений, индекс ПД равен 3,4. Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительной активности комплексного растительного экстракта, в некоторой степени превосходящей эффекты препаратов сравнения бифунгина и ранитидина.

Ключевые слова: язвенные поражения, растительный экстракт, противовоспалительная активность.

STUDYING OF ANTIULCEROUS ACTIVITY OF COMPLEX PLANT EXTRACT AT THE EXPERIMENTAL STOMACH ULCERS

Ferubko E.V.¹, Nikolaev S.M.², Pupykina K.A.³, Dargaeva T.D.¹

¹All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, e-mail: eferubko@yandex.ru;

²Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, e-mail: smnikolaev@mail.ru;

³Bashkir state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: pupykinaka@gmail.com

In the work the results of studying of antiulcerous activity of 8-complex plant extract on the pilot models of stressful, acetylsalicylic and butadionum stomach ulcers at introduction of *per os* of extract in a dose of 150 mg/kg are presented to laboratory animals. Experiments are executed on 120 non-linear rats males and 164 not purebred mice males. The methods with assessment of acute toxicity, definition of the index of Pauls, the index of the antiulcerous action - the main criteria for evaluation of antiulcerous activity of medicinal preparations were used. It was shown that at stressful ulcers the effectiveness of extract is characterized by decrease of large, pointwise ulcers, decrease in quantity of cankers at mice, the index of the antiulcerous action = 4,6. It is established that at acetylsalicylic model of stomach ulcers against the background of introduction of extract of an ulcer found only in 67% of animals, observed less expressed damages mucous a stomach, the index of the antiulcerous action makes 4,5. In the conditions of butadionum model it is revealed that introduction of extract limits the formation of ulcer defects which is most expresse butadionum d for 14 and 21 days of observations, the index of the antiulcerous action is equal to 3,4. The received results demonstrate antiulcerous activity of complex plant extract somewhat surpassing effects of medicines of comparison of befunginum and ranitidine.

Keywords: ulcer disease, plant extract, antiulcerogenic activity.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки характеризуется широкой распространенностью, тяжестью течения и тенденцией к хронизации, ведущей к инвалидизации и смертности больных. В патогенезе заболевания основная роль отводится нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и

двенадцатиперстной кишки на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной регуляции гастродуоденальной зоны. Основными факторами агрессии являются соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а защищают слизистую оболочку непосредственно слизь, бикарбонаты, гидрофобность эпителия, надлежащее кровоснабжение, обновление клеток эпителиального слоя, а также продуцируемые простагландины и другие медиаторы [1].

В соответствии с этим при лечении язвенной болезни основная задача заключается в снижении факторов агрессии с одновременным повышением защитных механизмов с использованием соответствующих лекарственных препаратов: нейтрализующих кислотнопепсическую агрессию, повышающих цитопротективные свойства слизистой, обладающих антибактериальным действием, стресспротективных и мобилизующих адаптивные возможности организма [2].

Нами было проведено экспериментальное и теоретическое обоснование по подбору оптимального состава сбора для профилактики и лечения язвенной болезни желудка. При составлении композиции выбор растительных компонентов осуществляли с учетом основных направлений патогенетической терапии (табл. 1) [3; 4].

Таблица 1

Возможные виды лекарственного растительного сырья при составлении композиции сбора для лечения язвенной болезни желудка

Лекарственное растительное сырье	Лечебные эффекты
Листья подорожника большого (<i>Plantago major</i> L.)	Выраженный противоязвенный, противовоспалительный, обволакивающий эффекты, регулируют секреторную функцию желудка
Трава сушеницы топяной (<i>Gnaphalium uliginosum</i> L.)	Гастропротекторный, антацидный и противовоспалительный эффекты, ускоряет процессы регенерации в слизистой оболочке желудка
Корневища и корни девясила высокого (<i>Inula helenium</i> L.)	Увеличивают выработку слизи в желудке, нормализуют секреторную функцию, снижают кислотность желудочного сока, ускоряют процесс заживления и рубцевания язв, улучшают микроциркуляцию в сосудах слизистой оболочки желудка
Цветки ромашки аптечной (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Спазмолитический, противовоспалительный эффекты, регулируют секреторную функцию ЖКТ, ускоряют процессы регенерации в слизистой оболочке желудка
Корни солодки голой (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Снижают пептическую активность желудочного сока, улучшают микроциркуляцию в сосудах слизистой оболочки желудка. Оказывают выраженный противоязвенный, спазмолитический, противовоспалительный эффекты

Трава горца птичьего (<i>Polygonum aviculare</i> L.)	Спазмолитический, противовоспалительный эффекты, улучшает микроциркуляцию в сосудах слизистой оболочки желудка
Листья крапивы двудомной (<i>Urtica dioica</i> L.)	Регулируют секреторную функцию ЖКТ, улучшают пищеварение
Плоды рябины обыкновенной (<i>Sorbus aucuparia</i> L.)	Снижают пептическую активность желудочного сока, источник витамина С

Обоснование оптимального состава сбора, разрабатываемого для профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка, подтверждали экспериментально путем скрининга биологической и фармакологической активности [5]. Далее нами был получен 8-компонентный растительный экстракт на основе сбора.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение противоязвенной активности комплексного растительного экстракта.

Материал и методы исследований

Объектом исследований служил экстракт сухой, полученный из следующих видов растительного сырья: листья *Plantago major* L. (187,5 г), трава *Gnaphalium uliginosum* L. (187,5 г), корневища и корни *Inula helenium* L. (187,5 г), цветки *Matricaria chamomilla* L. (125 г), корни *Glycyrrhiza glabra* L. (125 г), трава *Polygonum aviculare* L. (62,5 г), листья *Urtica dioica* L. (62,5 г), плоды *Sorbus aucuparia* L. (62,5 г). В полученном экстракте содержатся каротиноиды, полисахариды, флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, стероиды, белки, сесквитерпеновые лактоны, слизи, смолы, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную противоязвенную активность полученного экстракта.

Работа выполнена в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты выполнены на 120 нелинейных крысах-самцах с исходной массой 180-200 г и 164 белых беспородных мышках-самцах с исходной массой 18-22 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), Приказу МЗ РФ за № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». Дизайн исследований одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Предварительно проводили оценку острой токсичности (по методу Кербера) полученного экстракта на белых беспородных мышах-самцах с исходной массой 20-22 г при введении *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 50 мг – 1000 мг/кг. Контрольным животным вводили воду очищенную в эквивалентном объеме. Максимально допустимый объем введения жидкости в желудок мышам составлял 0,5 мл. Установлено, что введение экстракта в указанных дозах мышам не приводило к их гибели на протяжении всего периода наблюдения (14 суток), лишь при введении высоких доз экстракта (800-1000 мг/кг) отмечали ограничение двигательной активности, отказ от корма, учащенное мочеиспускание в первые 3-5 часов после введения экстракта, а к 18-20 часам вечера поведение, внешний вид их не отличались от интактных животных.

На модели стрессовых язв определены экспериментально-терапевтические дозы полученного экстракта с использованием противоязвенного индекса Паулса, которые соответствовали 100-350 мг/кг. Дозы 400 мг/кг и выше не имели преимуществ. Поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием дозы – 150 мг/кг.

Противоязвенную активность водного раствора комплексного растительного экстракта в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг и препаратов сравнения: в изозффективных дозах бифунгин (0,3 мл/кг) и ранитидин (50 мг/кг), проводили на моделях стрессовых язв у мышей, «ацетилсалициловой» и «бутатионовой» язв у крыс [1].

Стрессовые язвы у мышей вызывали подвешиванием их за шейную кожную складку на 24 часа, а затем оценивали влияние лекарственных средств с вычислением противоязвенного действия. Предварительно мыши были распределены на группы: интактная (10 мышей); контрольная (8 мышей), опытная 1 (8 мышей); опытная 2 (8 мышей), опытная 3 (10 мышей). Животным опытной 1 вводили в желудок через зонд исследуемый экстракт в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней предварительно и за 1 час до стрессорного воздействия. Мышам опытной 2, опытной 3 вводили референтные препараты в изозффективных дозах бифунгин (0,3 мл/кг) и ранитидин (50 мг/кг) по аналогичной схеме. Животным контрольной группы вводили в эквивалентном количестве воду очищенную по аналогичной схеме. Животные интактной группы служили дополнительным контролем. Животные всех групп, кроме мышей интактной группы, за 1 сутки до иммобилизации лишались корма, воды и подстилки.

Модель экспериментальной ацетилсалициловой язвы крыс создавали введением контрольным и опытным животным *per os* ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Эксперименты проведены на белых крысах, которые были распределены на группы: интактная (8 крыс); контрольная (8 крыс); опытная 1 (8 крыс); опытная 2 (8 крыс); опытная 3 (8 крыс). Опытной 1 вводили экстракт в виде водного

раствора в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней с начала эксперимента; опытной 2 – бифунгин в изоэффективной дозе 0,3 мл/кг; опытной 3 – ранитидин в изоэффективной дозе 50 мг/кг, контрольной группе крыс – воду очищенную в эквивалентном количестве и по аналогичной схеме. Интервал введения ацетилсалициловой кислоты и лекарственных веществ, а также воды составлял 4-5 часов. Интактные крысы служили дополнительным контролем. Определение противоязвенной активности исследуемого экстракта и референтных средств проводили спустя 18 часов после последнего их введения.

Также противоязвенную активность экстракта изучали в условиях модели «бутадионовой язвы». Белые крысы в данном эксперименте были распределены на группы: интактная (8 крыс); контрольная (24 крысы); опытная 1 (24 крысы); опытная 2 (24 крысы); опытная 3 (24 крысы). Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней подряд. С четвертого дня опытным 1, 2, 3 вводили в желудок экстракт, бифунгин, ранитидин в указанных дозах соответственно 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контроле крысам вводили эквивалентное количество воды очищенной в аналогичном режиме. Интактные животные служили дополнительным контролем. Эвтаназию животных опытных 1, 2, 3 и контрольных проводили на 7, 14 и 21-е сутки с начала опытов в CO₂ камере. После вскрытия животных измеряли площадь язвенных дефектов в мм², а также вычисляли индекс противоязвенного действия исследуемого экстракта и референтных препаратов [6].

Оценку фармакотерапевтической эффективности экстракта проводили по окончании экспериментов. Животных подвергали эвтаназии в CO₂ камере, вскрывали желудки, промывали слизистую оболочку физиологическим раствором и макроскопически с использованием лупы определяли характер и количество деструктивных поражений на слизистой желудка. Индекс Паулса (ИП) вычисляли по формуле: $ИП = A \cdot B / 100$, где А – среднее количество язв на одно животное; В – количество животных с язвами в группе. О противоязвенном действии (ПД) экстракта судили по отношению ИП в контроле к ИП в опытной группе животных ($ПД = ИПк/ИПо$), при ПД 2 и более считали, что экстракт, а также референтные препараты оказывают противоязвенное действие.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 (США). Полученные в ходе экспериментов данные обработаны статистически общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины (M) и стандартной ошибки среднего (m) с использованием формулы $M \pm m$. Достоверность результатов (P) оценивали с применением t-критерия Стьюдента [7]. Различия принимали значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведено изучение влияния экстракта на течение стрессовых язв в желудке у белых мышей. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние полученного экстракта, бефунгина и ранитидина на течение стрессовых язв в желудке белых мышей (M±m)

№ п/п	Группы животных	Кол-во мышей с язвами, %	Среднее кол-во язв			Кол-во язв на 1 мышь	Кол-во эрозий	ИП/ПД
			Крупные	Полосовидные	Точечные			
1.	Интактная	0	0	0	0	0	0	0
2.	Контрольная	100	1,1±0,30	0,7±0,30	6,5±0,13	8,3±0,15	6,2±0,10	8,3/0
3.	Опытная 1	50	0,2±0,01*	0,2±0,01*	3,1±0,30	3,5±0,10*	2,9±0,20	1,8/4,6
4.	Опытная 2	83	0,6±0,20	0,3±0,10	4,0±0,80	4,9±0,10*	4,6±0,40	4,1/2,0
5.	Опытная 3	80	0,4±0,01*	0,2±0,02*	4,0±0,60	4,6±0,50*	4,1±0,20	3,8/2,2

Примечание: * - означает здесь и далее, что различия по сравнению с контролем значимы при P≤0,05.

Визуальные исследования показали выраженную противоязвенную активность экстракта в используемой дозе, референтные средства также проявляли противоязвенное действие, но в меньшей степени (табл. 2). Эффективность экстракта характеризуется уменьшением не только крупных, точечных, полосовидных язв, но также снижением количества язвенных поражений у мышей в опытной 1. Индекс ПД при введении изучаемого экстракта составил 4,6, а у препаратов сравнения: бефунгина - 2,0, ранитидина – 2,2. Очевидно, что под влиянием биологически активных веществ, имеющих в изучаемом экстракте, ограничивается гиперактивация стресс-реализующих систем организма животных: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпато-адреналовой со снижением факторов агрессии, наряду с мобилизацией факторов защиты слизистой оболочки желудка и стабилизацией мембран клеток за счет содержания веществ фенольной природы экстракта [5].

Изучено влияние экстракта на течение «ацетилсалициловой» язвы желудка у белых крыс. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние экстракта на течение «ацетилсалициловой» язвы желудка у белых крыс (M±m)

№ п/п	Группы животных	Кол-во крыс с язвами %	Среднее количество язв			Кол-во язв на 1 крысу	Среднее кол-во эрозий	ИП/ПД
			Крупные	Полосовидные	Точечные			
1.	Интактная	0	0	0	0	0	0	0

2.	Контроль ная	100	1,0±0,05	5,5±0,90	8,7±0,13	15,2±2,20	7,3±0,70	15,2/0
3.	Опытная 1	67	0,2±0,02*	1,9±0,20*	3,0±0,50*	5,1±0,90*	3,0±0,20*	3,4/4,5
4.	Опытная 2	83	0,4±0,02*	2,9±0,60*	4,3±0,10*	7,6±1,20*	4,0±0,20*	6,3/2,4
5.	Опытная 3	83	0,4±0,03*	2,8±0,40*	4,7±0,90*	7,9±1,40*	3,8±0,30*	6,6/2,3

Ацетилсалициловая кислота в использованной дозе раздражает слизистую желудка, вызывает преждевременное слущивание эпителия с возникновением эрозий, геморрагических язв [1]. На фоне введения экстракта наблюдали менее выраженные повреждения слизистой желудка по сравнению с данными опытной 2, опытной 3. В опытной 1 индекс противоязвенного действия при введении экстракта составил 4,5, а у референтных средств: бифунгина – 2,4; ранитидина – 2,3. На фоне введения экстракта язвы обнаруживали лишь у 67% животных, а в контроле – в 100% случаев. Введение экстракта крысам сопровождалось повышением резистентности слизистой желудка, ограничением факторов агрессии благодаря содержащимся в нем биологически активным веществам, прежде всего флавоноидам, слизи, дубильным и другим природным соединениям.

Известно, что ацетилсалициловая кислота вызывает разрушение слизистого барьера, обусловленного блокадой простагландин-синтетазного комплекса вследствие ингибирования циклооксигеназы, а также ишемии слизистой оболочки с расстройством микроциркуляции и микротромбозов в субэпителиальном слое [6]. Биологически активные вещества, содержащиеся в данном экстракте, ограничивают повреждение слизистой желудка благодаря их многостороннему действию, в первую очередь его мембраностабилизирующему влиянию за счет содержания флавоноидов, дубильных веществ и других соединений, способных подавлять свободнорадикальное окисление биомакромолекул, и тем самым ограничивают деструкцию слизистой [7].

Проведено изучение влияния полученного экстракта на течение «бутационовой» язвы желудка у белых крыс. Как видно из данных, приведенных в таблице 4, введение экстракта ограничивает образование язвенных дефектов, наиболее выраженное на 14-е и 21-е сутки наблюдений. Референтные препараты также уменьшали размеры язвенных поражений слизистой желудка, уступая по эффективности экстракту.

Таблица 4

Влияние экстракта на язвенные дефекты при «бутационовой» язве желудка у белых крыс

(M±m)

№ п/п	Группы животных	Площадь язвенных дефектов, мм ²		
		7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки

1.	Интактная	0	0	0
2.	Контрольная	84,2 ± 2,30	69,8 ± 2,80	51,6 ± 2,10
3.	Опытная 1	66,1 ± 1,20*	46,8 ± 1,60*	14,2 ± 1,00*
4.	Опытная 2	72,5 ± 1,30*	48,0 ± 1,70*	20,8 ± 0,90*
5.	Опытная 3	70,3 ± 1,00*	51,0 ± 1,10*	25,2 ± 1,00*

Выраженное противоязвенное действие экстракта на поздних сроках течения патологического процесса, очевидно, обусловлено ускоренной регенерацией клеток эпителия слизистой. Индекс противоязвенного действия экстракта соответствует 3,4; при введении бефунгина – 2,5; а при введении ранитидина он соответствует 2,0 (табл. 5).

Таблица 5

Влияние экстракта на течение «бутадионовой» язвы желудка у белых крыс
(21-е сутки опыта) (M±m)

№ п/п	Группы животных	Кол-во крыс с язвами, %	Кол-во деструкций на 1 крысу	ИП	ПД
1.	Интактная	0	0	0	0
2.	Контрольная	100	12,6 ± 0,68	12,6	0
3.	Опытная 1	50	5,5 ± 0,21*	3,7	3,4
4.	Опытная 2	80	6,0 ± 0,24*	5,0	2,5
5.	Опытная 3	78	7,5 ± 0,22*	6,2	2,0

Таким образом, экстракт, бефунгин, ранитидин оказывают противоязвенное действие, наибольшую активность проявляет экстракт, что связано с наличием в нем широкого спектра биологически активных веществ, обеспечивающих активную регенерацию клеток слизистой и снижающих повреждающее действие бутадиона у белых крыс, что связано, очевидно, со способностью полученного экстракта ингибировать циклооксигеназы 1 и 2 с последующим снижением выработки простагландинов. Известно, что бутадион вызывает снижение продукции слизи с нарушением защиты слизистой оболочки [8].

Заключение

В целом данные проведенных исследований свидетельствуют о выраженной противоязвенной активности полученного растительного экстракта, которая в некоторой степени превосходит эффекты бефунгина и ранитидина в опытах на белых мышах и крысах с повреждениями слизистой желудка. Курсовое введение животным экстракта и референтных препаратов в изоэффективных дозах характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением индекса противоязвенного действия, основных критериев оценки противоязвенной активности лекарственных препаратов. Именно богатый комплекс биологически активных веществ, имеющихся в экстракте, способствует ускорению заживления язвенного дефекта благодаря его многостороннему влиянию на основные

патогенетические механизмы указанной патологии. По сути, рассматривается системное влияние экстракта, уравнивающее факторы агрессии и защиты при его применении, что согласуется с литературными данными [9]. Полученные результаты свидетельствуют о противоязвенной активности комплексного растительного экстракта и представляют большой интерес для клинической практики, аргументируют целесообразность его применения в составе используемых технологий лечения больных с язвенной болезнью, а также на восстановительном этапе, что повысит эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы

1. Багинская А.И., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н. и др. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. - М.: Русский врач, 2017. - 96 с.
2. Яковенко Э.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетические подходы к терапии // Лекции для практикующих врачей. - М.: Русский врач, 2012. - С. 253-264.
3. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. Руководство для врачей. – М.: МИА, 2000. - 976 с.
4. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). - Самара: ООО «Офорт», 2007. - С. 1239.
5. Ферубко Е.В., Николаев С.М., Пупыкина К.А., Даргаева Т.Д. Изучение противоязвенной активности нового сбора // Вопросы обеспечения качества лекарств. – 2018. - № 1 (19). - С. 12-20.
6. Новиков В.Е., Крюкова О.Н., Крюкова А.В. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2008. - Т. 71. - № 5. - С. 69-72.
7. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. - М.: Горячая линия, 2014. - 181 с.
8. Махакова Г.Ч., Орлов В.А., Николаев С.М. Фармакологическая регуляция свободнорадикальных процессов при язвенной болезни. - Улан-Удэ: Наука, 2001. - 193 с.
9. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. - М.: Медицина, 2011. - 518 с.