УДК 615; 615.244; 615.322
DOI: 10.29296/25877313-2018-05-03
© Коллектив авторов, 2018

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ И НЕРВНУЮ СИСТЕМЫ

В.П. Панин
к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии, Центр медицины,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: zip1@list.ru

И.А. Мартынчик
науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической фармакологии, Центр медицины,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

М.И. Панина
д.м.н., профессор, руководитель Центра медицины,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: pan-mar@list.ru

Е.В. Ферубко
к.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии, Центр медицины,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Представлены результаты доклинического фармакологического изучения влияния экстракта травы володушки золотистой (*Bupleurum aureum* L.) на показатели сердечно-сосудистой и нервной систем. Показано, что экстракт, полученный из травы володушки золотистой, оказывает достоверное седативное, обезболивающее, успокаивающее и умеренно выраженное гипотензивное действие и является перспективным для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Ключевые слова: *Bupleurum aureum, экстракт, доклиническое изучение, показатели сердечно-сосудистой и нервной систем.*

Для цитирования: Панин В.П., Мартынчик И.А., Панина М.И., Ферубко Е.В. Фармакологическое изучение влияния володушки золотистой на сердечно-сосудистую и нервную системы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(5):16–21. **DOI: 10.29296/25877313-2018-05-03**

В настоящее время актуальной является разработка новых эффективных отечественных лекарственных средств растительного происхождения. Растительные лекарственные препараты обладают широтой и мягкостью терапевтического действия, относительной безопасностью применения; возможно их назначение при противопоказаниях к синтетическим препаратам. Комплекс биологически активных веществ, содержащихся в растениях и относящихся к различным классам химических соединений, обусловливает широкий спектр фармакологической активности растительных лекарственных препаратов.

В народной и традиционной медицине с давних времен ценились лечебные свойства володушки золотистой (ласковец золотистый, боярская сныть, собачья трава, солнечница, недужница, печеночница, золотница, желчница). Трава володушки золотистой обладает желчегонной, антисептической, противовоспалительной, ранозаживляющей, жаропонижающей активностью, также оказывает общеукрепляющее действие и способствует улучшению обменных процессов [1].

В ФГБНУ ВИЛАР разработан володушки золотистой (*Bupleurum aureum* L.) травы экстракт сухой, содержащий флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин составляет не менее 6% [2].

Володушки золотистой травы экстракт сухой обладает выявленными в опытах *in vitro* и *in vivo* различными видами фармакологической активности (противовоспалительной, противомикробной, гастро-, гепатопротективной и др.) и рассматривается в качестве перспективного с целью создания на его основе лекарственного препарата для лечения больных с заболеваниями органов пищеварения и печени [3–5]. У пациентов с данной патологией часто в качестве основных и сопутствующих диагнозов регистрируют вегетососудистую дистонию, невротические расстройства, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточ-

ность и другие проявления сердечно-сосудистых и психо-неврологических расстройств [6].

Цель исследования – доклиническое фармакологическое изучение влияния экстракта травы володушки золотистой на показатели сердечно-сосудистой и нервной систем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – володушки золотистой травы экстракт сухой. 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 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Эксперименты выполнены на 40 белых нелинейных мышах и 30 нелинейных крысах массой 18–22 г и 180–220 г соответственно. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях сертифицированного вивария со свободным доступом к корму и воде. Для экспериментов отбирали кондиционных особей с гладким шерстным покровом и массой тела в пределах среднестатистических возрастных показателей. Экспериментальным животным с помощью зонда вводили внутрижелудочно володушки золотистой травы экстракт сухой в дозах 10, 50 и 100 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентный объем очищенной воды. Тестирование начинали через полчаса после введения препаратов.

У крыс после курсового введения экстракта володушки измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) с использованием аппаратно-программных комплексов «Систола» и «Флогистон» (ООО «Нейроботикс», Москва).

Перед измерением АД животных помещали в контейнеры-ограничители на 30 мин, подогревая до 37 °С на нагревательной платформе «Флогистон». Подогрев лабораторных животных необходим для корректного проведения измерения давления, так как нагревание обеспечивает стабильную, с достаточным объемом циркуляцию крови в хвосте.

Нейротропную активность экстракта володушки золотистой изучали с использованием тестов, позволяющих оценить обезболивающие, стресс-протективные, противотревожные, седативные свойства экстракта. Были проведены следующие тесты: «горячая пластинка», «давление острия на лапу», «вращающийся горизонтальный стержень», «спонтанная двигательная активность», «открытое поле» [7]. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ статистического анализа Statistica 10.0, достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна–Уитни [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрация АД осуществлялась неинвазивным методом с хвоста крыс с помощью фотоплетизмографического датчика (при использовании компьютерных программ «Neurobotics Systole»), однако при этом было установлено, что у интактных крыс, не приученных к манипуляциям, происходит «стрессовое» достоверное повышение показателей систолического АД – на 18,5% (в среднем до 159,56±2,66 мм рт. ст., $p \leq 0,05$) и диастолического АД – на 19,2% (в среднем до 125,0 ± 2,66 мм рт. ст., $p \leq 0,05$), а также возрастание ЧСС на 10% (в среднем до 380,81 ± 3,34 в минуту, $p \leq 0,05$) по сравнению с ранее приученными к манипуляциям контрольными животными.

Учитывая данный факт, перед регистрацией АД и ЧСС в течение пяти дней крыс «приучали» к манипуляциям, связанным с введением препаратов внутрижелудочно через зонд, помещением в контейнер-ограничитель и измерением АД с хвоста. О «приученности» судили по отсутствию сопротивления и возбуждения при помещении животных в контейнер, а также по стабильным показателям АД. В табл. 1 приведены данные регистрации АД и ЧСС крыс при соблюдении всех методических условий эксперимента. Оценка влияния курсового внутрижелудочного введения экстракта володушки на показатели сердечно-сосудистой системы животных продемонстрировала, что курсовое введение экстракта в дозе 100 мг/кг сопровождается достоверным снижением систолического (на 10,8%) и диастолического (на 20,8%) АД практически без изменения ЧСС у опытных крыс по сравнению с контрольными.

Исследование потенциальной анальгетической активности экстракта проводили в дозах 10, 50, 100 мг/кг при введении его внутрижелудочно мышам и крысам в течение пяти дней. Об анальгетической активности судили по времени наступления реакций дискомфорта и избегания при термическом и механическом воздействии на лабораторных животных.

Таблица 1. ***Влияние курсового внутрижелудочного введения володушки золотистой травы экстракта сухого на показатели сердечно-сосудистой системы крыс***

Препарат	Доза, мг/кг	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.	ЧСС в мин
Контроль	–	129,0 (122,0–134,0) 130,21±15,63	101,0 (96,0–108,0) 101,03±18,0	360,0 (333,0–370,0) 342,51±51,39
Володушки золотистой экстракт сухой	50	133,0 (124,0–141,0) 132,0±12,04	104,0 (96,0–11,0) 101,55±14,51	353,0 (347,0–361,0) 352,38±19,48
	100	**119,0 (107,0–130,0)*** **116,34±19,01***	**81,0 (61,0–92,0)*** **80,28±21,98***	351,0 (332,0–360,0) 346,72±20,32

П р и м е ч а н и е : здесь и далее в таблицах: Me (25-й – 75-й процентили), где Me – медиана, (25-й – 75-й процентили) – интерквартильный размах; $M \pm s$, где M – среднее значение, s – среднеквадратическое отклонение; * – достоверность опытных показателей по сравнению с контролем по критерию Манна–Уитни при $p \leq 0{,}05$.

Таблица 2. ***Влияние курсового внутрижелудочного введения володушки золотистой травы экстракта сухого на порог болевой чувствительности у мышей при термическом воздействии на модели «горячая пластинка»***

Препарат	Доза, мг/кг	Латентный период реакции дискомфорта, с			
		Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин	Через 120 мин
Контроль	–	16,8 (11,4–19,7) 16,4±5,3	21,6 (18,0–25,1) 21,5±3,8	26,1 (22,3–30,1) 26,1±4,10	25,1 (22,3–28,8) 25,9±4,4
Володушки золотистой экстракт сухой	10	**26,7 (21,1–29,3)*** **25,8±6,3***	25,4 (19,5–32,9) 29,4±14,1	31,7 (24,9–36,8) 30,9±7,6	24,5 (22,5–30,0) 27,5±9,3
	50	17,0 (15,5–23,8) 18,3±7,3	24,2 (21,4–29,5) 24,9±6,3	25,4 (24,6–30,3) 26,8±5,6	28,5 (26,2–32,4) 29,4±4,2
	100	**23,0 (20,6–27,2)*** **23,3±6,0***	**31,0 (27,8–35,5)*** **30,7±6,8***	27,2 (25,5–33,8) 29,3±6,2	23,0 (21,5–29,5) 26,0±7,3

Порог болевой термочувствительности у мышей регистрировали в динамике после введения препаратов через каждые 30 мин в течение двухчасового периода тестирования на приборе «Hot plate» («Ugo Basile», Италия). Результаты эксперимента представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, экстракт, полученный из травы володушки золотистой, в дозах 10 и 100 мг/кг проявлял отчетливую анальгетическую активность в течение полуторачасового периода тестирования на мышах. Так, под воздействием экстракта в дозах 10 и 100 мг/кг латентный период реакции дискомфорта в опытной группе мышей достоверно увеличивался через 30 мин после введения препаратов на 59 и 40% соответственно по сравнению с контрольной группой животных, а через 60 мин порог болевой термочувствительности статистически значимо возрастал на 44% под действием исследуемого экстракта в дозе 100 мг/кг.

Порог болевой чувствительности на механическое воздействие регистрировали у крыс в тесте «давление острия на лапу», проводимом в стандартной установке («Ugo Basile», Италия). Тест основан на непроизвольном отдергивании животным конечности, благодаря безусловному рефлексу избегания, при достижении порога болевой чувствительности на воздействие острия, находящегося под постепенно увеличивающимся давлением груза. Полученные результаты приведены на рис. 1.

Рис. 1. Влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на порог болевой чувствительности крыс в тесте «давление острия на лапу» (* – достоверность опытных показателей по сравнению с контролем по критерию Манна–Уитни при $p \leq 0{,}05$)

Из рис. 1 видно, что экстракт володушки при курсовом введении внутрь в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивал порог болевой чувствительности крыс в 2,2 раза по сравнению с группой контроля через два часа после очередного внутрижелудочного введения препарата.

Тест «вращающийся горизонтальный стержень» позволяет оценить влияние изучаемого вещества на координацию движений лабораторных животных – сложный физиологический процесс, в котором участвуют центральная и периферическая нервная системы, регулирующие тонус мышц, в том числе – симметричность мышечного тонуса. Тест позволяет с большой чувствительностью выявить нарушения неврологического характера, так называемый «неврологический дефицит», одним из проявлений которого является нарушение координации движений при удерживании на вращающемся стержне.

Тест проводили в стандартной установке «горизонтальный вращающийся стержень» («Ugo Basile», Италия). Мышей высаживали на стержень после внутрижелудочного введения экстракта володушки золотистой в дозах 10 и 100 мг/кг подопытным группам и дистиллированной воды – контрольным животным, не более чем на пять минут, через каждые полчаса, в течение двух часов. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3. ***Влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на координацию мышей в тесте «вращающийся горизонтальный стержень»***

Препарат	Доза, мг/кг	Время удерживания на стержне, с			
		Через 30 мин	Через 60 мин	Через 90 мин	Через 120 мин
Контроль	–	19,0 (14,0–54,0) 28,9±20,9	27,0 (14,0–34,0) 34,0±29,0	19,0 (13,0–31,0) 22,0±11,2	24,0 (16,0–43,0) 32,9±25,0
Володушки золотистой экстракт сухой	10	17,0 (12,0–21,0) 17,6±7,3	15,0 (12,0–22,0) 21,0±15,4	20,0 (17,0–38,0) 28,4±18,4	21,0 (16,0–50,0) 35,1±25,2
	100	14,0 (11,0–22,0) 18,0±11,3	**14,0 (12,0–22,0)*** **16,3±5,2***	**12,0 (11,0–14,0)*** **14,0±5,9***	20,0 (12,0–25,0) 23,9±14,6

Из табл. 3 видно, что экстракт володушки в дозе 100 мг/кг оказывал седативное действие, достоверного уменьшая время удерживания мышей на вращающемся стержне на 48 и 37% по сравнению с контролем – через 60 и 90 мин после внутрижелудочного введения препарата соответственно, в результате нарушения координации движений и миорелаксации у опытных животных на фоне развивающегося у них «неврологического дефицита».

Изучение в динамике спонтанной двигательной активности мышей проводили по стандартной методике, используя актометр с автоматической регистрацией («Ugo Basile», Италия). Мышей помещали по четыре особи в каждую из двух камер прибора на пять минут для изучения спонтанной двигательной активности в динамике в течение двух часов: через 30, 60, 90 и 120 мин. Полученные результаты, представленные на рис. 2, не выявили каких-либо значимых изменений спонтанной двигательной активности опытных мышей по сравнению с контрольными животными.

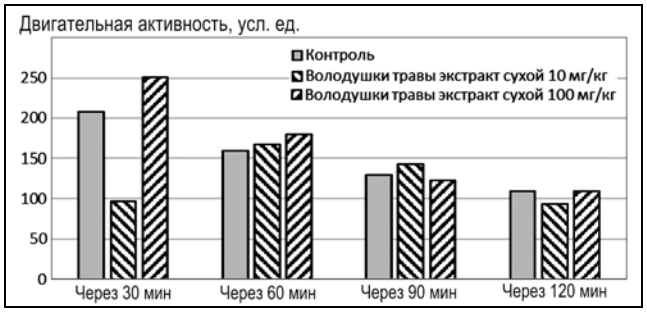

Рис. 2. Влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на спонтанную двигательную активность мышей

Для изучения влияния экстракта володушки на поведение, двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс использовали установку «открытое поле норкового типа», отличающуюся от наиболее распространенной модели отсутствием боковых стенок и поэтому более стрессогенную. Животных помещали в центр поля – наиболее «безопасное» место. Наблюдение вели в течение трех минут.

Таблица 4. ***Влияние володушки золотистой травы экстракта сухого на поведение крыс в тесте «открытое поле»***

Показатель	Число поведенческих актов		
	Контроль	Володушки золотистой экстракт сухой, 10 мг/кг	Володушки золотистой экстракт сухой, 100 мг/кг
Пересечение квадратов	12,0 (9,0–12,0) 11,3±3,1 *n*1=*n*=7	**6,0 (6,0–10,0) *** **8,7±5,3*** *n*1=*n*=7	10,0 (7,0–14,0) 11,4±6,8 *n*1=*n*=7
Заглядывание в отверстия	5,0 (3,0–7,0) 5,4±0,8 *n*1=*n*=7	3,0 (2,0–7,0) 4,6±3,3 *n*1=*n*=7	5,0 (4,0–8,0) 5,7±3,0 *n*1=*n*=7
Поднятие головы при опоре на 3–4 лапы	3,0 (0–4,0) 2,0±1,9 *n*1=4	3,0 (1,0–3,0) 2,6±1,9 *n*1=6	2,0 (1,0–3,0) 2,1±2,0 *n*1=6
Стойки (опора на 2 лапы)	0	0	0
Груминг	1,0 (0–2,0) 0,6±1,0 *n*1=2	**2,0 (1,0–3,0) *** **2,1±1,2*** *n*1=7	1,0 (0–2,0) 1,1±1,2 *n*1=2
Стереотипия	0	0	0
Неврологические проявления	0	0	0
Напряжение хвоста	0	0	0
Болюсы	3,0 (2,0–4,0) 3,3±2,1 *n*1=6	1,0 (0–5,0) 2,3±3,0 *n*1=3	1,0 (0–5,0) 2,1±2,5 *n*1=4

П р и м е ч а н и е : *n* – число животных в группе; *n*1– число животных, у которых проявился наблюдаемый поведенческий признак.

Как видно из табл. 4, экстракт володушки в дозе 10 мг/кг вызывал достоверное снижение (в 2 раза) локомоторной активности опытных крыс при более часто наблюдаемом груминге (о чем свидетельствует уменьшение числа пересеченных квадратов поля опытными животными по сравнению с группой контроля), практически не влияя при этом на ориентировочно-исследовательскую активность животных (заглядывание в отверстия и поднятие головы при опоре на 3–4 лапы), а также не вызывая изменений эмоциональности и агрессивности.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных экспериментов установлено, что экстракт, полученный из травы володушки золотистой, обладая широким спектром фармакологической активности, оказывает достоверное седативное, обезболивающее, успокаивающее и умеренно выраженное гипотензивное действие, поэтому является перспективным для дальнейшего углубленного фармакологического изучения с целью создания новых высокоэффективных растительных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е.* Дикорастущие полезные растения России. СПб: СПФХА. 2001. 663 с.
2. *Канунникова Ю.С., Джавахян М.А.* Разработка технологии получения володушки золотистой экстракта сухого // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 7. С. 65–66.
3. *Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Джавахян М.А., Мизина П.Г.* Исследование гепатопротекторного действия володушки экстракта сухого // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. № 5. С. 27–32.
4. *Лупанова И.А., Стрелкова Л.Б., Курманова Е.Н., Джавахян М.А.* Исследование биологической активности сухого экстракта травы володушки золотистой (*Bupleurum aureum* L.) с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях *in vitro* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. № 5. С. 3–8.
5. *Джавахян М.А., Семкина О.А., Даргаева Т.Д., Дул В.Н., Бортникова В.В., Лупанова И.А., Стрелкова Л.Б., Канунникова Ю.С., Сидельников Н.И.* От лекарственного растения к препарату (Володушка золотистая – *Bupleurum aureum* Fisch). М.: РК Салют. 2018. 186 с.
6. *Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Воскобойникова И.В., Быков В.А.* Лекарственные средства из растений. М.: Адрис. 2009. 432 с.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. 2012. 944 с.
8. *Боровиков В.П.* Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М.: Горячая линия. Телеком. 2014. 288 с.

Поступила 23 апреля 2018 г.

THE PHARMACOLOGICAL STUDYING OF THE INFLUENCE OF *BUPLEURUM AUREUM* L. ON CARDIOVASCULAR AND NERVOUS SYSTEMS

© Authors, 2018

V.P. Panin
Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Experimental and Clinical Pharmacology of the Center of Medicine,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: zip1@list.ru
I.A. Martynchik
Research Scientist, Department of Experimental and Clinical Pharmacology of the Center of Medicine,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
M.I. Panina
Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Center of Medicine,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: pan-mar@list.ru
E.V. Ferubko
Ph.D. (Med.), Head of Department of Experimental and Clinical Pharmacology of the Center of Medicine,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

The object of a research is dry extract of thoroughwax golden (*Bupleurum aureum* L.) grass. The extract contains flavonoids, saponins, polysaccharides, tanning substances of catechine group. The content of phenolic substances as rutin not less than 6%. The dry extract of thoroughwax golden grass possesses the different types of pharmacological activity taped in experiences by *in vitro* and in vivo (antiinflammatory, antimicrobic, gastroprotektive, hepatoprotective, etc.) also it is surveyed as perspective for the purpose of creation on its basis of a medicinal preparation for treatment of patients with diseases of the digestive system and a liver. At patients with this pathology often as the main and accompanying diagnoses record vegeto-vascular dystonia, neurotic disorders, a hypertension, coronary heart disease, a heart failure and other implications of cardiovascular and psychoneurological disorders therefore preclinical pharmacological studying of influence of extract of a grass of a thoroughwax golden on indicators of cardiovascular and nervous systems is very relevant.

The experiments are executed on 40 white nonlinear mice and 30 nonlinear rats. The studying of neurotropic activity of extract of a thoroughwax was carried out with the use of tests: «a hot plate», «edge pressure upon a paw», «the rotating horizontal core», «spontaneous physical activity», «open field». At rats measured the heart rate, systolic and diastolic arterial blood pressure by a non-invasive method with the use of the fotopletizmografic sensor and the Systole and Flogiston hardware and software. By the results of the made experiments it has been established that the extract received from a grass of a *Bupleurum aureum*, possessing a wide range of pharmacological activity, renders, including, reliable sedative, the anesthetic calming and moderately expressed hypotensive action therefore is perspective for further profound pharmacological studying for the purpose of creation of new effective herbal drugs.

***Key words**: Bupleurum aureum, extract, preclinical study, parameters of cardiovascular and nervous systems.*

For citation: Panin V.P., Martynchik I.A., Panina M.I., Ferubko E.V. The pharmacological studying of the influence *Bupleurum aureum* L. on cardiovascular and nervous systems. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(5):16–21. **DOI: 10.29296/25877313-2018-05-03**

REFERENCES

1. Budancev A.L., Lesiovskaya E.E. Dikorastushchie poleznye rasteniya Rossii. SPb: SPFHA. 2001. 663 s.
2. Kanunnikova YU.S., Dzhavahyan M.A. Razrabotka tekhnologii polucheniya volodushki zolotistoj ehkstrakta suhogo // Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2014. № 7. S. 65–66.
3. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Dzhavahyan M.A., Mizina P.G. Issledovanie gepatoprotektornogo dejstviya volodushki ehkstrakta suhogo // EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2017. № 5. S. 27–32.
4. Lupanova I.A., Strelkova L.B., Kurmanova E.N., Dzhavahyan M.A. Issledovanie biologicheskoj aktivnosti suhogo ehkstrakta travy volodushki zolotistoj (Bupleurum aureum L.) s primeneniem specificheskih fermentnyh biotest-sistem v usloviyah in vitro // Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2017. № 5. S. 3–8.
5. Dzhavahyan M.A., Semkina O.A., Dargaeva T.D., Dul V.N., Bortnikova V.V., Lupanova I.A., Strelkova L.B., Kanunnikova YU.S., Sidel'nikov N.I. Ot lekarstvennogo rasteniya k preparatu (Volodushka zolotistaya – Bupleurum aureum Fisch). M.: RK Salyut. 2018. 186 s.
6. Vichkanova S.A., Kolhir V.K., Sokol'skaya T.A., Voskobojnikova I.V., Bykov V.A. Lekarstvennye sredstva iz rastenij. M.: Adris. 2009. 432 s.
7. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya. M.: Grif i K. 2012. 944 s.
8. Borovikov V.P. Populyarnoe vvedenie v sovremennyj analiz dannyh v sisteme STATISTICA. M.: Goryachaya liniya. Telekom. 2014. 288 s.