

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (г. Москва)

Results of experimental studies of plant extract on model of toxic damage of the liver in the experiment on animals

E.V. Ferubko, S.M. Nikolaev, T.D. Dargaeva

All-russian research institute of medicinal and aromatic plants (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты изучения гепатопротекторного действия многокомпонентного растительного экстракта, полученного из следующих видов растительного сырья: цветки бессмертника песчаного, цветки пижмы обыкновенной, плоды шиповника, листья крапивы двудомной, листья мяты, корни солодки, в условиях тетрахлорметанового гепатита. Установлено, что курсовое введение пер os экстракта в дозе 250 мг/кг белым нелинейным крысам с тетрахлорметановым повреждением печени оказывает гепатопротекторное действие, превосходящее эффект препарата сравнения аллохола. При фармакотерапии токсического гепатита растительным экстрактом в сыворотке крови отчетливо снижаются уровни активности ферментов – маркеров синдрома цитолиза, значительно уменьшаются и проявления синдрома холестаза. Фармакотерапевтическое влияние экстракта при повреждении печени обусловлено наличием в нем комплекса биологически активных веществ, прежде всего, соединений фенольной природы. Полученные результаты аргументируют целесообразность применения растительного экстракта, содержащего биологически активные вещества фенольной природы, в профилактике и комплексном лечении заболеваний печени.

Ключевые слова: растительный экстракт, токсический гепатит, гепатопротекторное действие.

RESUME

Results of studying of hepatoprotective effect of the multicomponent plant extract received from the following types of plant raw materials: sandwort flowers, tansy flowers, rose hips, dioecious nettle leaves, mint leaves, licorice roots in the conditions of model of toxic hepatitis are provided.

It is established that course introduction of per os of extract in a dose of 250 mg/kg to white nonlinear rats with toxic injury of a liver has hepatoprotective effect, somewhat exceeding effect of drug of comparison of Allocholium.

Results of the conducted researches demonstrated that pharmacotherapy of toxic hepatitis with plant extract significantly decreases levels of activity of enzymes in blood serum – cytotoxicity syndrome markers, lowers manifestations of cholestasis syndrome.

Pharmacotherapeutic influence of extract on damaged liver is caused by existence of a complex in it of biologically active agents and, first of all, components of the phenolic nature. The results of research suggest use of the plant extract containing biologically active agents of the phenolic nature in complex treatment and prevention of diseases of a liver.

Keywords: plant extract, toxic hepatitis, hepatoprotective action.

ВВЕДЕНИЕ

Многовековой опыт лечения болезней лекарственными растениями описан во многих трактатах, например, в тибетской медицине в «Чжуд-ши» и «Вай-дурья-онбо». При их анализе можно заключить, что в состав многокомпонентных смесей входят от 3 до 53 компонентов растительного происхождения [1]. В традиционной медицине болезнь рассматривается как сложный процесс с нарушением функций жиз-

ненно важных органов. Для коррекции этих состояний применяются многокомпонентные средства в виде сборов и наряду с этим рекомендуется диетотерапия, лечебная физкультура, соблюдение режима труда и отдыха и другие мероприятия [2].

Преимуществом многокомпонентных лекарственных средств является взаимное усиление полезных фармакологических свойств каждого входящего ингредиента, соответствие

поливалентности патогенеза заболевания, воздействие в целом на организм больного как корректирующей системы [3]. В этой связи актуальной и целесообразной является разработка современных и эффективных лекарственных средств на основе сборов с заданной фармакологической активностью. Учитывая данное обстоятельство, задача изыскания лекарственных средств гепатопротекторного действия является актуальной.

Целью настоящего исследования явилось изучение гепатопротекторного действия многокомпонентного растительного экстракта, предназначенного для лечения заболеваний печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании информационно-аналитического анализа литературы и данных предварительного фитохимического исследования нами были обоснованы компоненты для получения экстракта с учетом вклада в суммарный эффект каждого ингредиента.

Объект исследований – экстракт сухой, полученный из следующих видов растительного сырья: цветки бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) – 300 г, цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) – 100 г, плоды шиповника (*Rosa* sp.) – 100 г, листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) – 100 г, листья мяты (*Mentha piperita* L.) – 50 г, корни солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) – 50 г.

Экстракт получен при совместном экстрагировании компонентов сбора горячей водой 75–85 °С. В полученном экстракте содержатся полисахариды, флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид-стандарт, при этом регламентируется содержание суммы флавоноидов не менее 4 % в первом случае, и не менее 15 % во втором случае. Наличие указанного спектра биологически активных веществ (БАВ) предполагает потенциальную гепатопротекторную активность полученного экстракта.

Работа выполнена в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты проведены 40 нелинейных крысах-самцах с исходной массой 180–200 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях вива-

рия 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 № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исследования одобрены Биоэтической комиссией ВИЛАР.

Определение фармакотерапевтической эффективности экстракта проводили при внутрижелудочном (1 раз в день) курсовом введении экстракта в виде водного раствора в дозе 250 мг/кг в течение 10 дней при тетрахлорметановом гепатите у белых крыс, начиная со 2 дня после первого введения повреждающего агента.

Повреждение печени вызывали внутрижелудочным введением белым крысам 50 % масляного раствора тетрахлорметана в объеме 0,4 мл/100 г массы животного 1 раз в сутки в течение 4 дней [4]. В качестве препарата сравнения использовали растительный препарат аллохол в дозе 250 мг/кг. Животные контрольной группы получали очищенную воду в соответствующем объеме по аналогичной схеме.

Исследования проводили через 7, 14, 21 и 28 суток от начала эксперимента. Функциональное состояние печени у животных оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержанию холестерина, β -липопротеидов, общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина и общего белка в сыворотке крови с использованием анализатора для клинической химии Clima MC-15. Определение тимоловой пробы проводилось по методу цветной реакции с диацетилмонооксимом.

Для оценки морфофункционального состояния печени подопытных животных использовали ряд гистологических, гистохимических и гистoenзимологических методик [4].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ *Statistica 10.0* (США). Различия принимали значимыми при $P \leq 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучено влияние многокомпонентного экстракта на течение экспериментального гепатита у белых крыс, вызванного введением четыреххлористого углерода (CCl_4). Тетрахлорметан (CCl_4) является наиболее известным гепатоток-

сином, применяемым для моделирования заболеваний печени. Токсическое повреждение печени, вызванное длительным введением CCl_4 , является адекватной моделью цирротического поражения печени у человека [6].

Данные, характеризующие динамику изменения биохимических показателей в сыворотке крови под влиянием изучаемого экстракта при

токсическом гепатите у крыс, приведены в табл. 1.

На основании данных табл. 1 можно заключить, что введение экстракта отчетливо сказывалось на течении токсического гепатита. Уже на ранних сроках развития повреждения печени (7-е сутки) уменьшались признаки синдромов цитолиза и холестаза с одновременным улучшением функционального состояния печени. О степени

выраженности синдромов холестаза судили на основании комплексной оценки показателей содержания холестерина и активности ЩФ и цитолиза – по активности ферментов-маркеров АСТ и АЛТ. Так, на 7-е сутки эксперимента у животных, получавших исследуемый экстракт (табл. 1), отмечалось достоверное снижение активности АЛТ, АСТ (на 32 % и 22 %, соответственно) по сравнению с данными у животных контрольной группы. Также было установлено уменьшение тимоловой пробы на 33 %; снижение концентрации β -липопротеидов на 33 % по сравнению с соответствующими показателями в контроле.

Через 14 суток опыта у крыс опытной группы активности АЛТ, АСТ, ЩФ; показатели общего билирубина, β -липопротеидов, холестерина, тимоловой пробы достоверно были значительно ниже аналогичных показателей у животных контрольной группы.

При введении экстракта на 21-е сутки эксперимента показатель общего белка увеличивался до $7,51 \pm 0,13$, т.е. приближался к показателю интактной группы. Значительно снизились показатели общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина на 26 %, 25 % и 26 %, соответственно, по сравнению с контролем.

Результаты проведенных исследований свидетель-

Таблица 1

Динамика изменения биохимических показателей в сыворотке крови под влиянием экстракта при экспериментальном (CCl_4) гепатите у белых крыс

№	Основные биохимические показатели	Интактные крысы	Контрольные крысы (CCl_4 гепатит)	Опытные крысы (CCl_4 гепатит + экстракт)	Опытные крысы (CCl_4 гепатит + аллохол)
1	2	3	4	5	6
7 сутки					
1.	АЛТ, мкМ	$0,68 \pm 0,11$	$4,96 \pm 0,08$	$3,40 \pm 0,17^{**}$	$3,80 \pm 0,10$
2.	АСТ, мкМ	$0,41 \pm 0,01$	$3,18 \pm 0,22$	$2,48 \pm 0,14^{**}$	$2,56 \pm 0,21^*$
3.	Общий белок, г/л	$7,45 \pm 0,11$	$6,12 \pm 0,22$	$7,04 \pm 0,13^{**}$	$7,12 \pm 0,15^*$
4.	Тимоловая проба, ед.	$1,36 \pm 0,19$	$7,68 \pm 0,13$	$5,80 \pm 0,70$	$6,00 \pm 0,10$
5.	β -липопротеиды, ед.	$0,90 \pm 0,02$	$1,47 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,04^*$	$1,20 \pm 0,04^*$
6.	Холестерин, мг%	$56,0 \pm 2,0$	$35,0 \pm 2,0$	$64,0 \pm 3,0^{**}$	$60,0 \pm 3,0^*$
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	$144,0 \pm 10,0$	$290,0 \pm 7,5$	$248,0 \pm 13,0^*$	$240,0 \pm 12,0^*$
8.	Общий билирубин, мг%	$0,53 \pm 0,03$	$11,2 \pm 0,67$	$8,68 \pm 0,26^{**}$	$8,9 \pm 0,4^*$
9.	Прямой билирубин, мг%	$0,22 \pm 0,02$	$6,2 \pm 0,46$	$5,04 \pm 0,35^{**}$	$5,9 \pm 0,4^*$
10.	Непрямой билирубин, мг%	$0,31 \pm 0,04$	$5,00 \pm 0,31$	$3,64 \pm 0,12^{**}$	$4,0 \pm 0,3$
14 сутки					
1.	АЛТ, мкМ	$0,68 \pm 0,11$	$4,04 \pm 0,18$	$2,85 \pm 0,18^{**}$	$3,0 \pm 0,2$
2.	АСТ, мкМ	$0,41 \pm 0,01$	$2,40 \pm 0,13$	$1,73 \pm 0,11^*$	$1,93 \pm 0,14$
3.	Общий белок, г/л	$7,45 \pm 0,11$	$6,33 \pm 0,08$	$6,80 \pm 0,17^*$	$7,00 \pm 0,15$
4.	Тимоловая проба, ед.	$1,36 \pm 0,19$	$6,76 \pm 1,07$	$3,50 \pm 0,25^*$	$4,10 \pm 0,45^*$
5.	β -липопротеиды, ед.	$0,90 \pm 0,02$	$1,82 \pm 0,13$	$1,19 \pm 0,04^{**}$	$1,40 \pm 0,09^*$
6.	Холестерин, мг%	$56,0 \pm 2,0$	$123,0 \pm 10,0$	$64,0 \pm 3,0^{**}$	$82,0 \pm 5,0^*$
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	$144,0 \pm 10,0$	$270,0 \pm 16,0$	$162,0 \pm 10,0^{**}$	$185,0 \pm 13,0^*$
8.	Общий билирубин, мг%	$0,53 \pm 0,03$	$4,98 \pm 0,16$	$4,08 \pm 0,16^{**}$	$4,20 \pm 0,14$
9.	Прямой билирубин, мг%	$0,22 \pm 0,02$	$2,48 \pm 0,10$	$2,04 \pm 0,01^{**}$	$2,15 \pm 0,03^*$
10.	Непрямой билирубин, мг%	$0,31 \pm 0,04$	$2,50 \pm 0,01$	$2,04 \pm 0,03^{**}$	$2,25 \pm 0,05$
21 сутки					
1.	АЛТ, мкМ	$0,68 \pm 0,11$	$3,12 \pm 0,14$	$2,02 \pm 0,11^{**}$	$2,32 \pm 0,14^*$
2.	АСТ, мкМ	$0,41 \pm 0,01$	$1,69 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,13^{**}$	$1,39 \pm 0,12^*$
3.	Общий белок, г/л	$7,45 \pm 0,11$	$6,52 \pm 0,15$	$7,51 \pm 0,13^{**}$	$7,60 \pm 0,14^*$
4.	Тимоловая проба, ед.	$1,36 \pm 0,19$	$6,80 \pm 0,10$	$2,10 \pm 0,15^{**}$	$2,45 \pm 0,17^*$
5.	β -липопротеиды, ед.	$0,90 \pm 0,02$	$1,55 \pm 0,55$	$0,99 \pm 0,08^{**}$	$1,12 \pm 0,12^*$
6.	Холестерин, мг%	$56,0 \pm 2,0$	$101,0 \pm 6,0$	$51,0 \pm 5,0^{**}$	$65,0 \pm 5,0^*$
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	$144,0 \pm 10,0$	$226,0 \pm 7,4$	$138,0 \pm 6,3^{**}$	$150,0 \pm 7,0^*$
8.	Общий билирубин, мг%	$0,53 \pm 0,03$	$1,96 \pm 0,09$	$1,46 \pm 0,09^*$	$1,62 \pm 0,10$
9.	Прямой билирубин, мг%	$0,22 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,03^{**}$	$0,64 \pm 0,05$
10.	Непрямой билирубин, мг%	$0,31 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,15$	$0,92 \pm 0,10$	$0,98 \pm 0,10$
28 сутки					
1.	АЛТ, мкМ	$0,68 \pm 0,11$	$2,82 \pm 0,24$	$1,36 \pm 0,24^{**}$	$1,52 \pm 0,28^*$
2.	АСТ, мкМ	$0,41 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,08^*$	$0,94 \pm 0,04^*$
3.	Общий белок, г/л	$7,45 \pm 0,11$	$7,15 \pm 0,01$	$7,46 \pm 0,10^{**}$	$7,40 \pm 0,08^*$
4.	Тимоловая проба, ед.	$1,36 \pm 0,19$	$3,22 \pm 0,33$	$2,48 \pm 0,22^*$	$2,64 \pm 0,29^*$
5.	β -липопротеиды, ед.	$0,90 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,03$
6.	Холестерин, мг%	$56,0 \pm 2,0$	$66,0 \pm 3,0$	$51,0 \pm 2,0$	$55,0 \pm 2,0$
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	$144,0 \pm 10,0$	$195,0 \pm 8,7$	$129,0 \pm 4,8^{**}$	$140,0 \pm 5,4^*$
8.	Общий билирубин, мг%	$0,53 \pm 0,03$	$1,86 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,07^{**}$	$0,86 \pm 0,06^*$
9.	Прямой билирубин, мг%	$0,22 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,05^{**}$	$0,23 \pm 0,048$
10.	Непрямой билирубин, мг%	$0,31 \pm 0,04$	$1,24 \pm 0,10$	$0,58 \pm 0,07^{**}$	$0,63 \pm 0,07^*$

Примечание: * – означает здесь и далее, что различия по сравнению с контролем значимы при $P \leq 0,05$, ** – означает здесь и далее, что различия по сравнению с контролем значимы при $P \leq 0,01$.

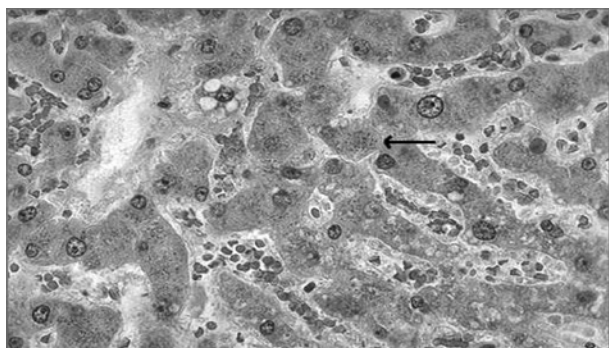


Рис. 1. Содержание липофусцина в паренхиме печени в контроле при отсутствии лечения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$ (7-е сутки).

ствовали о том, что на 28-е сутки исследования при фармакотерапии токсического гепатита изучаемым экстрактом отчетливо снижались в сыворотке крови у белых крыс уровни активности ферментов – маркеров синдрома цитолиза, значительно уменьшались в этих условиях и проявления синдрома холестаза. Особо следует отметить, что введение исследуемого экстракта крысам с повреждением печени характеризовалось снижением показателей тимоловой пробы. В то время как в контрольной группе ряд показателей (АЛТ, АСТ, тимоловая проба) свидетельствовали о продолжающемся патологическом процессе. При этом эффективность изучаемого экстракта по некоторым показателям превосходила таковую у аллохола.

При патоморфологическом исследовании печени на 7-е сутки развития токсического гепатита у белых крыс контрольной и опытной групп наблюдали резко выраженные гемодинамические расстройства. Причем в контроле признаки деструкции ткани печени были резко выражены и сводились к наличию обширных участков некроза, часто заполненных круглоклеточными элементами, а в опыте при фармакотерапии изучаемым экстрактом выраженность альтеративных процессов была заметно меньшей. Кроме того, если в печени крыс контрольной группы липофусцин находили в большом количестве по всей паренхиме органа (рис. 1), то в опыте содержание этого пигмента обнаруживали в значительно меньшем количестве, и гранулы его были меньших размеров. Гликогена в клетках печени в контроле не удавалось обнаружить ни в одном случае, а в группе опытных животных его находили в 3 случаях из 5. Содержание ДНК в печени крыс, получавших экстракт, было значительно выше, чем в контроле. В центральных зонах долек печени в контроле наблюдали

выраженную крупно- и среднекапельную жировую дистрофию, а в опыте жир был выявлен в 2 случаях из 5. В дистрофически измененных клетках, как в контроле, так и в опыте, активность кислой фосфатазы была резко снижена. Активность щелочной фосфатазы в печени у опытной группы крыс была выше в участках пролиферации и клеточной инфильтрации. Сравнительно меньшую активность этого фермента наблюдали в зонах выстилки сосудов.

На 14-е сутки развития экспериментального гепатита в контроле еще сохранялись выраженные нарушения в структуре органа – дискомплексация балочного строения долек, гемодинамические изменения, круглоклеточная инфильтрация. Встречались в ткани двуядерные и полиплоидные клетки в небольшом количестве. Содержание липофусцина продолжало оставаться на высоком уровне, в центре долек наблюдали явления крупнокапельной жировой дистрофии. Гликогена и ДНК было меньше, чем в группе животных, получавших многокомпонентный экстракт.

По-прежнему оставались высокими уровни активности кислой фосфатазы в контроле по сравнению с данными в опыте. У опытной группы животных альтеративные изменения в печени были выражены в меньшей мере. В частности, в 4 случаях из 5 отмечали нормализацию балочного строения долек, более упорядоченными выглядели расположения гепатоцитов; только в 2 случаях были обнаружены явления дистрофии клеток по типу «мутного набухания». При этом характерными в условиях фармакотерапии экстрактами являлись появление множества гипертрофированных (полиплоидных) и двуядерных клеток (рис. 2). Встречали также клетки с небольшим содержанием липофусцина; гликоген, как правило,

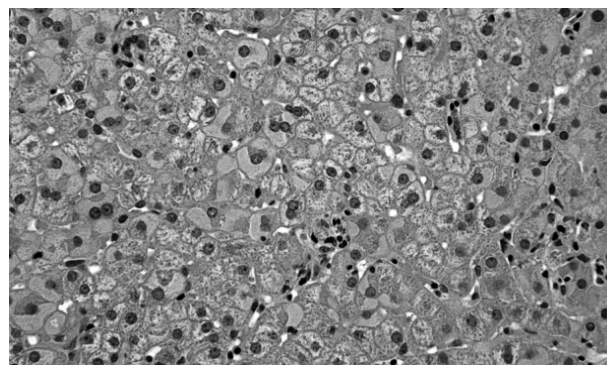


Рис. 2. Двуядерные и гипертрофированные гепатоциты в печени белых крыс при фармакотерапии экстрактом экспериментального тетрахлорметанового гепатита. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$ (14-е сутки).

находили почти во всех клетках, а содержание ДНК было выше, чем в контроле. Причем на фоне введения экстракта в 3 случаях из 5 активность сукцинатдегидрогеназы была близкой к норме.

На 21-е сутки эксперимента в печени животных контрольной группы обнаруживали явления полнокровия сосудов, зернистой дистрофии, а также клеточной инфильтрации по ходу сосудов. Клетки Купфера выглядели отечными, встречали на срезах печени в небольшом количестве гипертрофированные и двуядерные клетки. Липофусцин обнаруживали во всех клетках, гликоген в 3 случаях из 5. В опыте при введении исследуемого экстракта наблюдали интенсивные процессы восстановления структуры органа. Гепатоциты были расположены упорядоченно, образуя радикально располагающиеся печеночные балки. Отмечена небольшая клеточная инфильтрация по ходу сосудов; лишь в некоторых случаях находили дистрофически измененные клетки, содержащие липофусцин. Активность кислой фосфатазы была ниже, чем в печени контрольных крыс, а активность сукцинатдегидрогеназы – близкой к норме.

На 28-е сутки развития патологического процесса сохранились признаки зернистой дистрофии, наблюдали дискомплексацию балочного строения печени, встречали множество узелковых инфильтратов в паренхиме и по ходу сосудов, одновременно отмечали гипертрофированные гепатоциты с темноокрашенными крупными ядрами. В очагах дистрофически измененных клеток выявляли множество слипшихся гранул липофусцина, содержание гликогена в клетках печени было невысоким, не находили признаков жировой инфильтрации. В опыте на фоне введения экстракта структура печени практически не отличалась от строения печени у интактных крыс.

Следовательно, экспериментальная фармакотерапия многокомпонентным растительным экстрактом токсического гепатита у белых крыс сопровождается значительным улучшением функционального состояния печени, высоким уровнем восстановительных процессов и предотвращением дезорганизации структуры органа.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что полученный экстракт при курсовом введении оказывал выраженное гепатопротекторное (гепатозащитное) действие. Под влиянием многокомпонентного раститель-

ного экстракта с ранних сроков повреждения печени снижалась активность ферментов, уменьшалась выраженность воспалительной реакции. Эти позитивные изменения в совокупности приводили к уменьшению тяжести патологического процесса. Курсовое введение *per os* указанного растительного экстракта в дозе 250 мг/кг белым нелинейным крысам с тетрахлорметановым повреждением печени оказывало гепатопротекторное действие, превосходящее по ряду показателей эффект препарата сравнения аллохола.

Можно предположить, что фармакотерапевтическое влияние изучаемого экстракта при повреждении печени обусловлено наличием в нем комплекса БАВ, прежде всего, соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию, по-видимому, обеспечивается стабилизация биологических мембран с последующим повышением функциональной активности печени, что ранее было описано на примере других растительных экстрактов [7].

Полученные результаты позволяют аргументировать целесообразность применения изучаемого растительного экстракта, содержащего БАВ фенольной природы, в профилактике и комплексном лечении заболеваний печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев, С.М. Фитотерапия и фитотерапевтическая профилактика заболеваний / С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. – 286 с.
2. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтическая профилактика заболеваний / С.Я. Соколов. – Москва: МИА, 2000. – 976 с.
3. Лубсандоржиева, П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения / П.-Н.Б. Лубсандоржиева. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. – 280 с.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
5. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
6. Бугаев, А.О. Лекарственные поражения печени / А.О. Бугаев // Российский медицинский журнал. – 2012; 3. – С.107–110.
7. Корсун, В.Ф. Лекарственные растения и болезни печени: руководство по клинической фитотерапии / В.Ф. Корсун [и др.]. – М., 2014. – 327 с.

Адрес автора

К.м.н. Ферубко Е.В., зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии
eferubko@yandex.ru