

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ВЕЩЕСТВА

Азаматов А.А.

PhD, стар. науч. сотр. отдела Фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ АН РУз

Айтмуратова У.К.

базовый докт. отдел Фармакологии и токсикологии Институт химии растительных веществ АН РУз

Бекмурзаева Н.Б.

ассистент, Ташкентского фармацевтического института. г. Ташкент

Ботиров Р.А.

PhD, стар. науч. сотр. экспериментально-технологической лаборатории Институт химии растительных веществ АН РУз, г. Ташкент

Муйдинова Д.Д.

Ведущий менеджер лаборатории фармако-токсикологических исследований Государственное учреждение "Центр безопасности фармацевтической продукции"

Каримов С.Т.

Заведующий виварием Государственное учреждение "Центр безопасности фармацевтической продукции"

Эргашова М.Ж.

доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармако-токсикологических исследований

Садиков А.З.

доктор технических наук, профессор. вед. науч. сотрудник экспериментально-технологической лаборатории ИХРВ АН РУз

Сагдуллаев Ш.Ш.

доктор технических наук, академик. зав. отделом технологии ИХРВ АН РУз

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE INVESTIGATED SUBSTANCE

Azamatov A.

PhD, senior researcher at the Department of pharmacology and toxicology of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Aytmuratova U.

Basic doctoral student of of the Department of pharmacology and toxicology of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Bekmurzayeva N.

Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute

Botirov R.

PhD, senior researcher of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Muydinova D.

Leading manager of the Laboratory of Pharmacological and Toxicological Research. State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"

Karimov S.

Head of the Vivarium State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"

Ergashova M.

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacological and Toxicological Research. State Institution "Center for Pharmaceutical Product Safety"

Sadykov A.

Doctor of Technical Sciences, Professor, leading researcher of the Experimental and Technological Laboratory of the ICPS AS.Uz.

Sagdullayev Sh.

Doctor of Technical Sciences, Academician Head of the Technology Department of the Institute of chemistry of plant substances of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Аннотация

В данном исследовании противовоспалительная активность полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., изучалась на лабораторных животных (самцах белых крыс) с использованием различных моделей воспаления – в условиях артрита, индуцированного каррагенином. Результаты экспериментов сравнивались с нестероидным противовоспалительным препаратом – Диклоберл ретард.

Согласно полученным данным, полисахариды в дозах 25.0, 50.0, 100.0, 150.0 и 200.0 мг/кг проявляли значительную противовоспалительную активность, в некоторых случаях показывая результаты, близкие или превосходящие показатели препарата сравнения. Оптимальная эффективность наблюдалась преимущественно в диапазоне 100.0–150.0 мг/кг.

Результаты исследования демонстрируют возможность применения полисахаридов *Capparis spinosa* L. в медицинской практике в качестве перспективного биоактивного вещества природного происхождения с противовоспалительными свойствами. Это научно обосновывает возможность разработки на основе данного растения новых эффективных и относительно безопасных препаратов.

Abstract

This study investigated the anti-inflammatory activity of polysaccharides obtained from *Capparis spinosa* L. buds in laboratory animals (male albino rats) using various inflammation models, specifically under conditions of carrageenan-induced arthritis. The experimental results were compared with the non-steroidal anti-inflammatory drug Dicloberl retard.

According to the obtained data, the polysaccharides administered at doses of 25.0, 50.0, 100.0, 150.0, and 200.0 mg/kg demonstrated significant anti-inflammatory activity, in some cases showing results close to or exceeding those of the reference drug. Optimal efficacy was primarily observed within the 100.0–150.0 mg/kg dose range.

The research results demonstrate the potential for using *Capparis spinosa* L. polysaccharides in medical practice as a promising natural bioactive substance with anti-inflammatory properties. This scientifically substantiates the possibility of developing new effective and relatively safe drugs based on this plant.

Ключевые слова: *Capparis spinosa* L., полисахариды, Диклоберл ретард, каррагенин-индуцированный артрит.

Keywords: *Capparis spinosa* L., polysaccharide, Dicloberl retard, carrageenan-induced arthritis.

В настоящее время хронические ревматические и воспалительные заболевания представляют собой серьезную проблему для глобальных систем здравоохранения. Согласно эпидемиологическим данным, заболевания костно-мышечной системы, включая ревматоидный артрит, остеоартрит и спондилоартропатии, входят в число ведущих причин инвалидности во всем мире [1]. Это подчеркивает высокий спрос на эффективные и безопасные противовоспалительные фармакологические средства.

Широко используемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – такие как ибупрофен, напроксен, диклофенак и другие – применяются в качестве терапии первой линии для уменьшения боли и подавления воспаления [2]. Несмотря на их высокую фармакотерапевтическую эффективность, длительное использование увеличивает риск желудочно-кишечных, почечных и сердечно-сосудистых осложнений, что требует их совместного назначения с ингибиторами протонной помпы в клинической практике [3].

Глюкокортикоиды используются для краткосрочного симптоматического лечения; однако продолжительное введение может привести к серьезным побочным эффектам, включая остеопороз, гипергликемию и артериальную гипертензию [4]. Следовательно, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМАРП) – такие как метотрексат и сульфасалазин – а также биологические агенты (ингибиторы ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) и новые таргетные препараты (ингибиторы ЯКК) все чаще внедряются в клиническую практику [5, 6].

Недавние клинические исследования демонстрируют, что биологические и таргетные препараты эффективно подавляют воспаление, улучшают качество жизни пациентов, снижают инвалидность и уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений [7, 8]. Однако их высокая стоимость и ограничения профиля безопасности требуют посто-

янного фармаконадзора [9]. По результатам дополнительных научно-исследовательских работ, проведенных фармакологами нашего института, было установлено, что субстанция полисахаридов, полученная из бутонов и незрелых плодов *Capparis spinosa* L., проявляет ряд видов биологической активности [10–12]. Это открывает возможность разработки более безопасных и эффективных альтернативных средств по сравнению с традиционными препаратами.

Актуальность темы: Таким образом, противовоспалительные препараты обладают высокой клинической значимостью в современной медицинской практике, предлагая широкий спектр терапевтических возможностей – от симптоматического контроля до модификации течения заболевания.

Экспериментальная часть: Исследования по изучению противовоспалительной активности изучаемых веществ проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 200–220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария (12/12-часовой световой/темновой цикл, температура окружающей среды $22 \pm 2^\circ\text{C}$, с неограниченным доступом к пище и воде). Выбор доз и путей введения веществ основывался на «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [13]. Все исследования проводились в соответствии со стандартами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [14].

Флогенные агенты усиливают высвобождение эндогенных медиаторов воспаления – таких как гистамин, серотонин, простагландины и брадикинин – при введении в организм, тем самым вызывая пролиферативные воспалительные процессы. В данном эксперименте острая воспалительная реакция вызывалась подошвенным введением 0,1 мл 0,1% раствора каррагенина в правую заднюю лапу подопытных животных [15, 16].

Перед экспериментом все животные прошли 10-дневный период акклиматизации и были случайным образом распределены по группам. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: группа контроля, группа референсного препарата и группа исследуемого вещества. Каждая группа состояла из шести животных. Исследуемое вещество вводилось интрагастрально в дозах 25,0; 50,0; 100,0; 150,0 и 200,0 мг/кг за 60 минут до инъекции флогогенного агента. Референсный препарат Диклоберл ретард (Россия) вводился перорально в дозах 8,0–10,0 мг/кг. Степень отека измерялась с помощью онкометрического метода, основанного на изменении объема лапы. Объем лапы измерялся до инъекции воспалительного агента через 180 минут, 5 дней и 10 дней после инъекции для оценки динамики отека.

Полученные результаты и их обсуждение: Исследовалось противовоспалительное действие полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L. Эксперимент проводился на модели артрита, индуцированного каррагенином, у крыс (n=6),

а результаты сравнивались с результатами Диклоберла ретард (пролонгированная форма диклофенака).

Результаты эксперимента показали, что в контрольной группе объем лапы увеличился на 46,0%, что указывает на развившийся воспалительный процесс. Введение Диклоберла ретард уменьшало отек лапы до 22,3–24,4%, а противовоспалительная эффективность составила 46,9–51,5%, что подтверждает высокую эффективность референсного препарата.

Кроме того, полисахариды из бутонов *Capparis spinosa* L. также проявляли значительную противовоспалительную активность. При дозах в диапазоне от 25,0 до 200,0 мг/кг отек лапы варьировал от 21,9% до 29,5%, а противовоспалительная эффективность достигала от 35,8% до 52,3%. Примечательно, что наибольшая эффективность 52,3% наблюдалась при дозе 150,0 мг/кг, демонстрируя активность, сопоставимую с референсным препаратом Диклоберл ретард. Полученные экспериментальные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. на модели артрита, индуцированного каррагенином, у крыс, в сравнении с Диклоберлом ретард (n=6)

№	Вещество	Доза, мг/кг	Средний объем лапки, мл		Увеличение объема лапки по сравнению с нормой		Противовоспалительная активность, %
			В нормальном состоянии	после 3 часов введения каррагенина			
					мл	%	
1	Контроль (Каррагенин 1.0% 0.1 мл)	0.2 ml 0.9% NaCl	1.02±0.7	1.49±1.3	0.47±1.0	46.0	-
2	Диклоберл ретард	8.0	0.98±0.3	1.22±1.1	0.24±1.1	24.4	46.9
		10.0	1.03±0.5	1.26±1.5	0.23±0.8	22.3	51.5
3	Полисахариды полученных из бутонов <i>Capparis spinosa</i> L.	25.0	1.05±0.8	1.36±1.7	0.31±0.9	29.5	35.8
		50.0	1.02±0.4	1.30±1.9	0.28±1.0	27.4	40.4
		100.0	0.97±0.6	1.21±1.2	0.24±0.6	24.7	46.3
		150.0	1.05±0.5	1.28±1.6	0.23±0.7	21.9	52.3
		200.0	1.06±0.3	1.31±1.4	0.25±0.8	23.5	48.9

Примечание: *P=0.05 при сравнении с показателями животных контрольной группы.

Таким образом, результаты проведенного эксперимента показали, что противовоспалительная активность полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., зависит от вводимой дозы, и было установлено, что при некоторых концентрациях они проявляют эффект, близкий к классическим нестероидным противовоспалительным средствам. Это указывает на их потенциальное применение в медицинской практике в качестве перспективного лекарственного средства природного происхождения.

В следующем эксперименте изучалась противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. при пероральном введении в течение 5 дней экспериментальным животным с острым воспалением, вызванным каррагенином.

На модели артрита, индуцированного каррагенином у крыс (n=6), исследовалась противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. Полученные результаты сравнивались с препаратом Диклоберл ретард.

У животных контрольной группы увеличение объема лапы составило 37,2%, что свидетельствует об активном течении воспалительного процесса. У животных, получавших Диклоберл ретард, отек лапы уменьшился до 14,5–17,3%, а противовоспалительная активность составила 53,4–61,0%. Эти результаты подтверждают эффективность препарата.

Полисахариды, выделенные из бутонов *Capparis spinosa* L., исследовались в дозах 25,0, 50,0, 100,0, 150,0 и 200,0 мг/кг. При введении минимальной дозы 25,0 мг/кг противовоспалительная активность у экспериментальных животных соста-

вила 43,8%, и наблюдалось усиление эффекта с увеличением дозы. При введении вещества в дозе 100,0 мг/кг активность достигла 52,9%, а доза 150,0 мг/кг показала максимальный результат – 56,4%, что очень близко к показателям Диклоберл ретард.

При введении вещества в дозе 200,0 мг/кг была продемонстрирована активность 50,2%. Полученные экспериментальные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение противовоспалительной активности полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. при введении крысам в течение 5 дней в модели артрита, индуцированного каррагенином, с референсным препаратом Диклоберл ретард (n=6)

№	Вещество	доза, мг/кг	Средний объем лапки, мл		Увеличение объема лапки по сравнению с нормой		Противовоспалительной активности, %
			В нормальном состоянии	5 дней после введения каррагенина			
					мл	%	
1	Контроль (Каррагенин 1.0% 0.1 мл)	0.2 мл 0.9% NaCl	1.02±0.7	1.40±1.1	0.38±0.7	37.2	-
2	Диклоберл ретард	8.0	0.98±0.3	1.15±1.3	0.17±0.5	17.3	53.4*
		10.0	1.03±0.5	1.18±1.5	0.15±0.8	14.5	61.0*
3	Полисахариды из бутонов <i>Capparis spinosa</i> L.	25.0	1.05±0.8	1.27±1.7	0.22±0.6	20.9	43.8
		50.0	1.02±0.4	1.22±1.1	0.20±0.4	19.6	47.3
		100.0	0.97±0.6	1.14±1.0	0.17±0.9	17.5	52.9*
		150.0	1.05±0.5	1.22±1.4	0.17±0.7	16.2	56.4*
		200.0	1.06±0.3	1.25±1.6	0.19±0.4	18.5	50.2*

Примечание: *P=0.05 при сравнении с показателями животных контрольной группы.

Таким образом, было установлено, что полисахариды, полученные из бутонов *Capparis spinosa* L., проявляют значительное противовоспалительное действие, и их эффективность близка к классическим нестероидным противовоспалительным препаратам. В частности, дозы 100,0-150,0 мг/кг являются фармакологически перспективными, что создает возможность их использования в будущем для разработки новых противовоспалительных лекарственных препаратов на основе растительного сырья.

В следующем эксперименте изучалась долгосрочная (10 дней) противовоспалительная активность полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. на модели артрита, индуцированного каррагенином, у крыс (n=6). Полученные результаты сравнивались с препаратом Диклоберл ретард.

У животных контрольной группы увеличение объема лапы составило 29,4%, что свидетельствовало о сохранении воспалительного процесса на

высоком уровне. При введении референсного препарата Диклоберл ретард в дозе 8,0-10,0 мг/кг отек лапы значительно уменьшился до 9,7-12,2%, а противовоспалительная активность составила 58,5-67,0%. Это подтверждает сильную терапевтическую эффективность препарата.

Полисахариды из бутонов *Capparis spinosa* L. вводились в дозах 25,0, 50,0, 100,0, 150,0 и 200,0 мг/кг. При введении вещества в дозе 25,0 мг/кг противовоспалительная активность составила 54,7%, а при дозе 100,0 мг/кг этот показатель увеличился до 64,9%. Наивысший результат наблюдался у животных, получавших вещество в дозе 150,0 мг/кг – 71,0%, что продемонстрировало эффективность даже выше показателей Диклоберла ретард. При введении дозы 200,0 мг/кг активность составила 64,9%. Результаты эксперимента представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение противовоспалительной активности полисахаридов из бутонов *Capparis spinosa* L. при введении крысам в течение 10 дней в модели артрита, индуцированного каррагенином, с референсным препаратом Диклоберл ретард (n=6)

№	Вещество	доза, мг/кг	Средний объем лапки, мл		Увеличение объема лапки по сравнению с нормой		Противовоспалительная активность, %
			В нормальном состоянии	10 дней после введения каррагенина	мл	%	
1	Контроль (Каррагенин 1.0% 0.1 мл)	0.2 мл 0.9% NaCl	1.02±0.7	1.32±1.5	0.30±0.9	29.4	-
2	Диклоберл ретард	8.0	0.98±0.3	1.10±1.1	0.12±0.5	12.2	58.5
		10.0	1.03±0.5	1.13±1.6	0.10±0.7	9.7	67.0
3	Полисахариды, полученных из бутонов <i>Capparis spinosa</i> L.	25.0	1.05±0.8	1.19±1.4	0.14±0.6	13.3	54.7
		50.0	1.02±0.4	1.15±1.2	0.13±0.8	12.7	56.8
		100.0	0.97±0.6	1.07±1.5	0.10±0.9	10.3	64.9
		150.0	1.05±0.5	1.14±1.7	0.09±0.7	8.5	71.0
		200.0	1.06±0.3	1.17±1.3	0.11±0.8	10.3	64.9

Примечание: *P=0.05 при сравнении с показателями животных контрольной группы.

Результаты эксперимента показывают, что эффект полисахаридов, полученных из бутонов *Capparis spinosa* L., зависит от вводимой дозы, при этом оптимальная эффективность наблюдается в диапазоне 100,0–150,0 мг/кг. Это демонстрирует, что полисахариды из бутонов *Capparis spinosa* L. обладают долгосрочной противовоспалительной активностью, и их эффективность может быть близка или даже превышать уровень классических нестероидных противовоспалительных средств.

Заключение: Результаты проведенного исследования доказали, что полисахариды, полученные из бутонов *Capparis spinosa* L., обладают значительной противовоспалительной активностью. Эксперименты, проведенные на модели артрита, индуцированного каррагенином, показали, что активность растительных полисахаридов зависит от вводимой дозы, влияя на увеличение или уменьшение эффекта, при этом было отмечено, что оптимальная эффективность вещества находится в диапазоне 100,0–150,0 мг/кг.

Результаты скринингового (180-минутного), среднесрочного (5-дневного) и долгосрочного (10-дневного) введения исследуемого вещества показали, что противовоспалительная эффективность полисахаридов близка к показателям классического нестероидного противовоспалительного препарата – Диклоберла ретард, а в некоторых случаях даже превышает их. В частности, при дозе 150,0 мг/кг была зафиксирована наивысшая эффективность – до 71,0%, что проявило активность выше показателей референсного препарата.

Вместе с тем, получение полисахаридов из натурального растительного сырья, их значительный противовоспалительный эффект и предполагаемая безопасность являются основанием для рассмотрения их в качестве одного из перспективных

направлений в фармакологии в качестве новой биологически активной субстанции. Полученные результаты научно обосновывают возможность разработки новых эффективных и безопасных противовоспалительных препаратов на основе *Capparis spinosa* L.

Данные научно-исследовательские работы выполнены в рамках бюджетного проекта Института.

Список литературы

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis. – *The Lancet*. – 2020. – Т. 396, №10258. – S. 1204–1222. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines: 23rd List. – Geneva: WHO Press, 2023. – 55 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01>
3. Lanás Á., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y., García S., Bujanda L., Calvet X. et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. – *Gastroenterology*. – 2015. – Т. 149, №4. – S. 959–968. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.026>.
4. Buttgerit F., Bijlsma J. W. J., Strehl C., Némethová A., Balogh E., Grieb G. et al. Current and emerging glucocorticoid therapies. – *Nature Reviews Rheumatology*. – 2020. – Т. 16. – S. 239–250. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0374-9>.
5. Smolen J. S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. – *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Т. 82, №1.

– S. 3–18. – DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222125>.

6. Fraenkel L., Bathon J. M., England B. R., St. Clair E. W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. – *Arthritis Care & Research*. – 2021. – Т. 73, №7. – S. 924–939. – DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.

7. Taylor P. C., Keystone E. C., van der Heijde D., Weinblatt M. E., Del Carmen Morales L., Reyes Gonzalez J. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. – *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Т. 376, №7. – S. 652–662. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>.

8. Ytterberg S. R., Bhatt D. L., Mikuls T. R., Koch G. G., Fleischmann R., Rivas J. L. et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. – *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Т. 386, №4. – S. 316–326. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.

9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Safety trial finds increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine (tofacitinib, Xeljanz, Xeljanz XR). – Silver Spring: FDA, 2021. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>.

10. Bekmurzayeva N.B., Botirov R.A., Azamatov A.A., Tursunkhodzhaeva F.M., Aytbayeva A.B., Sadykov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh. / Anti-inflammatory, antihypoxant and antioxidant activity of products isolated from caper cultivated in Uzbekistan // *The Bioscan*

19(2): 75-80, 2024. doi.org/10.63001/tbs.2024.v19.i02.pp75-80

11. N.B.Bekmurzayeva, R.A.Botirov, A.A.Azamatov, F.M.Tursunkhodzhaeva A.Z.Sadykov, Sh.Sh.Sagdullayev, R.K.Sultanova / Biologically active products with anticoagulant and blood glucose regulating effects from *Capparis spinosa* L. cultivated in Uzbekistan // *Biochem. Cell. Arch. Vol. 24, Suppl. 1*, pp. 3639-3646, 2024. DOI: <https://doi.org/10.51470/bca.2024.24.1-S.3639>.

12. Ю.Р. Мирзаев, Э.М.Рузимов, Р.А.Ботиров, Г.Э.Саидова, А.З.Садиков Ш.Ш.Сагдуллаев / Фармакологическое исследование экстракта бутонов и цветков *Capparis spinosa* L. // *Universum: химия и биология электрон. научн. журн.* 2023. №3(105). № 41 Физиология. С. 26-32.

13. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М: ГрифиК, 2012.-944 с

14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. 47 p. OfficialJournaloftheEuropeanUnion, 2010.

15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

16. Стефанова А.В. «Доклинические исследования лекарственных средств», Киев 2002, Часть I, с. 579.