

УДК 615.32:547.9

А.И. Хусаинова,
аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета

Е.Н. Зайцева,
к.м.н., доцент кафедры фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева Самарского государственного медицинского университета

А.В. Дубищев,
д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева Самарского государственного медицинского университета

А.В. Куркина,
д.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета

A.I. Khusainova,
post-graduate of the chair of pharmacognosy with botany and basics of herbal medicine of the Samara State Medical University

E.N. Zaitseva,
PhD, associate prof. of the chair of pharmacology named after Honored Scientist of Russia, prof. A.A. Lebedev of the Samara State Medical University

A.V. Dubishchev,
MD, head of the chair of pharmacology named after Honored Scientist of Russia, prof. A.A. Lebedev of the Samara State Medical University

A.V. Kurkina,
Doctor of Pharmacy, associate prof. of the chair of pharmacognosy with botany and basics of herbal medicine of the Samara State Medical University

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ В РАМКАХ ХИМИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

SUBSTANTIATION FOR THE DEVELOPMENT OF A NEW DOSAGE FORM FROM TANSY FLOWERS IN CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Алия Ильясовна Хусаинова, аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Телефон: 8 (846) 260–33–59
E-mail: alia.hi@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.03.2015
Статья принята к печати: 27.03.2015

CONTACT INFORMATION:

Aliya Ilyasovna Khusainova, post-graduate of the chair of pharmacognosy with botany and basics of herbal medicine
Address: 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099
Tel.: 8 (846) 260–33–59
E-mail: alia.hi@mail.ru
The article received: 23.03.2015
The article approved for publication: 27.03.2015

Аннотация. Проведены фармакологические и фармакогностические исследования и обоснована целесообразность создания и состав пижмы цветков сиропа, приведена технология его производства. Разработана методика качественного анализа сиропа с применением тонкослойной хроматографии, с целью определения тилиалина, являющегося доминирующим диагностическим флавоноидом. Разработана также методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 400 нм. Проведены фармакологические исследования по определению влияния сиропов пижмы цветков на основе фруктозы и сорбита в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек крыс. Выявлено, что сироп пижмы цветков на фруктозе наиболее эффективно стимулирует диурез за счет канальцевого эффекта, в то время как сироп пижмы цветков на сорбите, обладая менее выраженными диуретическими свойствами, приводит к росту креатининурия и салуреза, как за счет стимуляции клубочковой фильтрации, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции. Введение настойки пижмы обыкновенной в дозе 15 г/кг не вызвало гибели животных и свидетельствует о том, что исследуемый образец относится к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76.

Annotation. The pharmacological and pharmacognostical investigations were carried out. The necessity for development the composition of tansy flowers syrup was substantiated. The technology of production of tansy flowers syrup was demonstrated there. By means of thin layer chromatography the technique of qualitative analysis of syrup was developed to determine tiliolin, which is the main diagnostic flavonoid. Quantitative analysis of total content of flavonoids calculated as cynaroside was developed by the method of differential spectrophotometry at an analytical wavelength of 400 nm. The pharmacological studies were worked out to determine the impact on the excretory function of the kidneys of rats of tansy flowers syrups on the basis of fructose and sorbite at a dose of 50 $\mu\text{l}/\text{kg}$. It was revealed that tansy flowers syrup on the basis of fructose most effectively promotes diuresis due to tubular effect, while the tansy flowers syrup on the basis of sorbitol, with less expressed diuretic properties, leads to an increase in creatinuria and saluresis, as due to the stimulation of glomerular filtration, and due to inhibition of tubular reabsorption. Administration the tansy tincture at a dose of 15 g/kg did not lead to death of animals. It proved that this medicine belongs to the class IV toxicity (low hazardous substances) according to GOST 12.1.007–76.

Ключевые слова. Tanacetum vulgare L., цветки, стандартизация, сироп, растительные диуретики.

Keywords. Tanacetum vulgare L., flowers, standardization, syrup, herbal diuretics materials.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, мочегонные средства широко применяются в различных отраслях медицины, таких как кардиология, урология, нефрология, реаниматология, пульмонология, эндокринология и др. Часто диуретические средства назначаются длительными курсами при ряде хронических заболеваний различных органов и систем: гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, гиперальдостеронизм (первичный и вторичный), подагра, сахарный диабет. Однако классические сильные диуретики обладают рядом побочных свойств, а именно вызывают обезвоживание организма и понижают содержание калия, кальция и магния в крови (фуросемид, торасемид, буфетамид, этакриновая кислота) [1, 2], поэтому их применение в коррекции указанных заболеваний ограничено.

В этой связи актуальным является разработка лекарственных препаратов растительного происхождения, обладающих более мягким диуретическим и салуретическим действием [3]. Перспективными в этом отношении могут быть препараты на основе цветков пижмы обыкновенной, применяемые в официальной медицине в качестве желчегонного средства [4, 5]. Согласно данным ученых СамГМУ, в результате скрининговых исследований, для настоя пижмы обыкновенной выявлена диуретическая и салуретическая активность. Установлено, что внутрижелудочное введение настоя пижмы обыкновенной в дозе 50 мг/кг вызывает достоверное увеличение диуреза, салуреза и креатининурия в опытной группе животных по сравнению с водным контролем в 4-х часовом эксперименте, $p < 0,05$ [6].

Большинство классических слабых диуретиков относятся к группе калийсберегающих и имеются только в виде таблеток и капсул (амилорид, триамтерен, спиронолактон) [7], однако данные лекарственные формы не могут применяться пациентами, страдающими дисфагией и испытывающими

проблемы при глотании, а также лежачими больными. Альтернативной лекарственной формой при этих состояниях могут выступать сиропы. Преимуществом сиропа, как лекарственной формы, также является удобство применения в педиатрической и гериатрической практике.

Имеются данные о разработке сиропа на основе пижмы обыкновенной [8], рекомендованного в качестве желчегонного средства. Однако состав и способ получения указанного сиропа не лишены недостатков: технология получения жидкого экстракта громоздкая (включает стадию упаривания); низкий выход целевых веществ — флавоноидов; высокое содержание токсичного компонента — туйона; нестабильность препарата (мутный раствор, дающий при хранении осадок) и наличие ароматизаторов и консервантов, которые могут привести к аллергизации.

В связи с вышесказанным, целью настоящих исследований явилось обоснование состава и рациональной технологии получения сиропа пижмы обыкновенной, как перспективного диуретического средства, разработка методов контроля качества и определение фармакологической активности разработанного сиропа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали образцы сиропа пижмы, полученные на основе 40% настойки пижмы обыкновенной. В качестве основы для получения сиропа использованы различные углеводы — сахароза, фруктоза и сорбит. Регистрацию спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках «Сорбфил — ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе растворителей: хлороформ — этанол — вода (26:16:3).

Исследование влияния препаратов пижмы обыкновенной на выделительную функцию почек проводилось путем постановки хронических

фармакологических экспериментов на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 — 220 г. Животные содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. Исследованию подверглись следующие препараты на основе цветков пижмы обыкновенной: сироп цветков пижмы на фруктозе и сироп цветков пижмы на сорбите — в дозе 50 мкл/кг за 4 и 24 ч эксперимента. Всего было поставлено 4 серии экспериментов, в каждой серии участвовало по 3 группы животных (абсолютный контроль (вода), относительный контроль (фруктоза/сорбит) и опыт (сироп цветков пижмы на фруктозе/сорбите)), каждая группа состояла из 10 крыс. За день до опыта животные получали внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3% от массы тела [9].

В день эксперимента крысам абсолютного контроля при помощи внутрижелудочного зонда вводилась 3% водная нагрузка, животным относительного контроля — раствор фруктозы/сорбита на фоне аналогичной водной нагрузки, а опытным крысам — сироп цветков пижмы на фруктозе/сорбите на фоне идентичной водной нагрузки. После этого животные помещались на 4 и 24 ч в обменные клетки для сбора мочи. У полученных образцов мочи определялся объем, регистрировалась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1, креатинина — колориметрическим методом на КФК-3. С целью получения более точных результатов исследования все показатели пересчитывались на 100 г массы тела животного [10].

Статистическая обработка полученных результатов экспериментов проводилась с применением стандартных методов вариационной статистики: расчет средней арифметической величины (M), средней ошибки средней арифметической (m) — при помощи программ Microsoft Excel 2010 «Пакет анализа» и Statistica 8.0 по критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения сиропа с настойкой пижмы использовали классическую схему производства сиропов, содержащих спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья («Сироп солодки», «Сироп алтея», «Пертуссин») [11]. Технологическая схема получения сиропа пижмы включала следующие стадии: получение настойки (экстрагирование лекарственного растительного сырья, очистка и стандартизация), приготовление вкусового сиропа (варка, фильтрование, стандартизация), смешивание промежуточных продуктов, стандартизация готового продукта.

В качестве лекарственной субстанции для получения сиропа использовали настойку пижмы

обыкновенной, в качестве основы — сироп сорбита, фруктозы или сахара, в концентрации 60–64%. Оптимальным экстрагентом для получения настойки был выбран спирт этиловый 40%. Настойку получали в соотношении «сырье-экстрагент» (1:5) методом модифицированной ремацерации. Сироп готовили в соотношении «субстанция-препарат» (1:10). Использование в качестве основы фруктозы и сорбита позволяет рекомендовать применение сиропа у диабетических больных при комплексной терапии сахарного диабета. Полученные сиропы стабильны, хорошо высвобождают действующие вещества, обладают приятными органолептическими свойствами, не требуют введения дополнительных стабилизаторов, консерваторов и ароматизаторов.

Согласно современным требованиям, предъявляемым к анализу сырья и препаратов на основе ЛРС, предполагающих унификацию методов контроля качества сырья и фитопрепаратов [12], для определения качества сиропа адаптированы и метрологически аттестованы методы качественного и количественного анализа суммы флавоноидов в пижмы обыкновенной цветках [13, 14]. В соответствии с этим при разработке метода качественного анализа сиропа пижмы использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ), с целью определения доминирующего флавоноида — тилиалина, имеющего диагностическое значение. Количественно определение суммы флавоноидов в сиропе пижмы проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО цинарозида, при длине волны 400 нм.

Результаты статистической обработки проведенных опытов показывают, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов в сиропе пижмы на основе фруктозы, сахарозы, сорбита с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 3,75\%$, $\pm 3,14\%$ и $\pm 3,33\%$ соответственно (табл. 1).

Таблица 1.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в образцах препарата «Пижмы цветков сироп»

Наименование корригента	f	\bar{X}	S	$P, \%$	$t (P, f)$	ΔX	$E, \%$
Фруктоза	10	0,032	0,0017	95	2,23	0,0012	$\pm 3,75$
Сахароза	10	0,035	0,0016	95	2,23	0,0011	$\pm 3,14$
Сорбит	10	0,033	0,0016	95	2,23	0,0011	$\pm 3,33$

С разработанной методикой количественного определения суммы флавоноидов в полученном сиропе пижмы обыкновенной определено количественное содержание суммы флавоноидов в ряде образцов сиропов пижмы (табл. 2).

Таблица 2.

Количественное содержание суммы флавоноидов в образцах препарата «Пижмы цветков сироп»

№ п/п	Наименование объекта	Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид, %	Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете, мг на г сиропа
1	Пижмы цветков сироп на фруктозе	0,032	0,32
2	Пижмы цветков сироп на сахарозе	0,035	0,35
3	Пижмы цветков сироп на сорбите	0,033	0,33

В результате проведенных фармакологических экспериментов было выявлено следующее. Однократное внутривенное введение фруктозы сиропа крысам в дозе 50 мкл/кг в первые 4 ч опыта не привело к достоверным изменениям показателей экскреторной функции почек (табл. 3). Однако спустя 24 ч после введения фруктозы у животных данной группы достоверно возросли показатели диуреза на 37% и натрийуреза на 53% относительно водного контроля (табл. 4).

В то же время сироп цветков пижмы на фруктозе в дозе 50 мкл/кг в первые 4 ч эксперимента не проявил диуретических и салуретических свойств,

а через 24 ч — способствовал значительному достоверному росту почечной экскреции воды на 60%, натрия на 43% и калия на 30% у животных данной группы относительно водного контроля (табл. 3 и 4).

Внутрижелудочное введение сорбитного сиропа животным привело к недостоверным изменениям показателей выделительной функции почек в первые 4 ч опытного периода (табл. 5). По окончании 24 ч данный препарат способствовал достоверному возрастанию всех исследуемых показателей почечной экскреции: воды — на 49%, натрия — на 62%, калия — на 40%, креатинина — на 25% (табл. 6).

Таблица 3.

Влияние фруктозы и сиропа пижмы на фруктозе в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 4 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль/опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,15±0,11	116,13±7,78	77,86±7,63	1,13±0,16
Контроль 2 (фруктоза)	2,39±0,18	146,36±16,30	84,98±8,78	1,05±0,17
Сироп пижмы на фруктозе	2,06±0,13	122,03±12,71	91,31±13,49	115,±0,10

Таблица 4.

Влияние фруктозы и сиропа пижмы на фруктозе в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 24 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль / опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,09±0,10	300,35±14,32	164,52±11,36	2,97±0,26
Контроль 2 (фруктоза)	2,87±0,17*	460,66±29,05*	209,59±24,34	3,47±0,28
Сироп пижмы на фруктозе	3,34±0,15*	429,59±15,02*	213,70±16,62*	3,60±0,22

Примечание: здесь и в табл. 6 * - p<0,05 — достоверность отличия показателей по отношению к водному контролю

Таблица 5.

Влияние сорбита и сиропа пижмы на сорбите в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 4 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль/опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,15±0,14	141,15±8,46	70,47±5,53	0,98±0,09
Контроль 2 (сорбит)	1,88±0,03	154,68±7,99	71,61±6,03	0,95±0,06
Сироп пижмы на сорбите	1,76±0,15	150,48±15,49	84,28±8,21	1,02±0,11

Таблица 6.

Влияние сорбита и сиропа пижмы на сорбите в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 24 ч эксперимента ($M \pm m$, $n=10$)

Контроль/опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,50±0,09	347,57±24,7	185,14±20,84	3,50±0,21
Контроль 2 (сорбит)	3,72±0,16*	562,59±43,62*	259,45±26,72*	4,38±0,33*
Сироп пижмы на сорбите	3,22±0,14*	476,35±40,54*	261,18±23,24*	4,55±0,31*

Сироп пижмы цветков на сорбите в дозе 50 мкл/кг при однократном введении за 4 ч эксперимента не вызвал достоверных изменений исследуемых показателей почечной экскреции (табл. 5). Спустя 24 ч опыта сироп пижмы цветков на сорбите привел к достоверному возрастанию диуреза — на 29%, натрийуреза — на 37%, калийуреза — на 41% и креатининуреза — на 30% в данной группе животных относительно водного контроля (табл. 6).

Следовательно, среди изученных препаратов наиболее эффективно стимулирует диурез и салурез сироп пижмы цветков на основе фруктозы исключительно за счет снижения канальцевой реабсорбции. В то же время сироп пижмы цветков на сорбите уступая по силе диуретического действия сиропу пижмы цветков на фруктозе, обладает наряду с салуретическими креатининуретическими свойствами, что свидетельствует о стимуляции клубочковой фильтрации и угнетении канальцевой реабсорбции в почках.

Важно отметить, что создание новых лекарственных препаратов обязательным образом должно быть сопряжено с изучением вопросов безопасности их применения. С этой целью было проведено исследование острой токсичности настойки пижмы обыкновенной (экстрагент — спирт этиловый 40%, соотношение сырье: экстрагент 1:5, способ получения — модифицированная ремацерация).

Опыты по изучению острой токсичности настойки пижмы проводили на 30 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 200–220 г. Животные были разделены на три группы по 10 крыс в каждой. Первая группа животных получала однократно внутривенно настойку пижмы в дозе 15 г/кг на фоне 3% водной нагрузки, вторая группа — спирт этиловый 40% на фоне 3% водной нагрузки, а третья группа — воду в аналогичном объеме. В первый день животные находились под непрерывным наблюдением. Общая продолжительность эксперимента составила 14 сут. В ходе исследования летальных случаев зарегистрировано не было. За все время наблюдения нарушений в поведенческой активности крыс контрольных групп и опытной группы зарегистрировано не было. Изучение массы тела грызунов всех групп в динамике отличий не выявили.

ВЫВОДЫ

В рамках фитохимических исследований были разработаны состав и технология получения данного препарата, а также методика качественного анализа сиропа с применением ТСХ и методика количественного определения суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО цинарозида.

В результате фармакологических исследований установлено, что сироп пижмы цветков на фруктозе наиболее эффективно стимулирует диурез исключительно за счет канальцевого эффекта. В свою очередь, сироп пижмы цветков на сорбите, обладая менее выраженными диуретическими свойствами, приводит к росту креатининуреза и салуреза, а, следовательно, росту клубочковой фильтрации и угнетению канальцевой реабсорбции.

Введение настойки пижмы обыкновенной в дозе 15 г/кг не вызвало гибели животных, на основании этого можно сделать вывод о том, что исследуемый образец относится к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76.

Таким образом, в результате исследования всесторонне была обоснована целесообразность создания лекарственного препарата «Пижмы цветков сироп».

Список литературы

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2006. 944 с.
[Kukes V.G. Clinical pharmacology. M. «GEOTAR-Media». 2006. 944 p.]
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. М. «Новая Волна». 2012. 1216 с.
[Mashkovsky M.D. Medicinal product. Ed. 6-e, Rev., Corr. and supplementary. M. «Novaya Volna». 2012. 1216 p.]
3. Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Куркин В.А., Зими-на Л.Н. Лекарственное средство, обладающее мочегонной активностью: патент РФ на изобретение № 2485946. 2013. Бюл. № 18. 5 с.
[Zaitseva E.N., Dubischev A.V., Kurkin V.A., Zimina L.N. Drug with diuretic activity: RF patent for invention № 2485946. 2013. Bull. № 18. 5 p.]

4. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М. «Медицина». 2002. 656 с.
[Muravjeva D.A., Samylina I.A., Jakovlev G.P. Pharmacognosy: Textbook. 4th ed., Rev. and add. M. «Medicina». 2002. 656 p.]
5. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. 1239 с.
[Kurkin V.A. Pharmacognosy: Textbook for students of pharmaceutical Universities (departments). 2nd ed., Rev. and supplementary. Samara: ООО «Ofort»; GOU VPO «SamGMU Roszdrava». 2007. 1239 p.]
6. Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // *Фармация*. 2013. № 7. С. 33-35.
[Zaitseva E.N., Kurkina A.V., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Dubischev A.V. A comparative study of the diuretic activity of aqueous extracts of medicinal plants containing flavonoids // *Farmatsiya*. 2013; 7: 33-35.]
7. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — 2011. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> — Загл. с экрана.
[The state register of medicines [Electronic resource]. An electronic dates. — 2011. — Mode of access: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> — Title from the screen.]
8. Якусевич Р.В. Разработка состава, технологии и норм качества скорректированной лекарственной формы — сиропа на основе пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.). Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. *Пятигорск*. 2013. 23 с.
[Jakusevich R.V. Elaboration the formulation, technology and quality standards of corrected dosage forms — tansy's syrup (*Tanacetum vulgare* L.). Abstract of thesis of PhD of farmasy. *Pyatigorsk*. 2013. 23 p.]
9. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным: патент РФ на ПМ № 115651. 2012. Бюл. № 13. 2 с.
[Zaitseva E.N., Zaitsev A.R., Dubishhev A.V. Device for introducing water load to laboratory animals: RF patent for UM № 115651. 2012. Bull. № 13. 2 p.]
10. Зайцева Е.Н., Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Препараты на основе травы зверобоя как средства коррекции экскреторной функции почек // *Известия Самарского научного центра РАН*. 2011. Т. 13. № 1(8). С. 1999-2002.
[Zaitseva E.N., Kurkin V.A., Dubischev A.V., Pravdivtseva O.E., Zimina L.N. Medicines based on herbs St. John's wort as a drugs for correction of excretory kidney function // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2011. Vol. 13: 1(8): 1999-2002.]
11. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промышленная технология лекарств: Учебник для вузов: в 2-х т., X.: *МТК-Книга; Издательство НФАУ*, 2002. Т. 2. 716 с.
[Chueshov V.I., Chernov M.Ju., Khokhlova L.M. Industrial technology of drugs: textbook for high schools: in 2 so, H.: *MTK-Kniga; Izdatelstvo NFAU*. 2002. Vol. 2. 716 p.]
12. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Тезисы 1-го Международного научного конгресса «Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы». М. 1994. С. 203.
[Samylina I.A. Problems of standardization of medicinal plants and phytopharmaceuticals // Abstracts of the 1st International scientific Congress «Traditional medicine and food: theoretical and practical aspects: materials». M. 1994: 203.]
13. Куркина А.В., Хусаинова А.И. Методика определения суммы флавоноидов в цветках пижмы // *Фармация*. 2010. Т. 58. № 3. С. 21-24.
[Kurkina A.V., Khusainova A.I. Method of determination the total content of flavonoids in tansy's flowers // *Farmatsiya*. 2010. Vol. 58. 3: 21-24.]
14. Куркина А.В., Хусаинова А.И. Совершенствование стандартизации цветков пижмы обыкновенной // Материалы XI международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». Минск. 2013. С. 55-57.
[Kurkina A.V., Khusainova A.I. Improving the standardization of tansy's flowers // Materials of XI international conference «Medical and social ecology of personality: status and prospects». *Minsk*. 2013: 55-57.]