

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ (*SERRATULA CORONATA* L.)

И.А. Лупанова

к.б.н.,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)
E-mail: lupanova@vilarnii.ru

О.Л. Сайбель

к.фарм.н.,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

Е.В. Ферубко

д.м.н.,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

Е.Н. Курманова

науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

А.И. Радимич

ст. науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

В.К. Колхир

д.м.н.,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

П.Г. Мизина

д.фарм.н. профессор,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва, Россия)

Актуальность. Биологически активные вещества природного происхождения в настоящее время актуальны в качестве важного источника новых лекарственных растительных средств. К ним относятся фитостероиды, которые широко применяются в медицине: они повышают неспецифическую сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам среды, физическим и психическим нагрузкам, а также стрессу. Среди наиболее доступных источников фитостероидов можно выделить надземную часть серпухи венценосной.

Цель работы – проведение фармакологического скрининга сухого очищенного экстракта травы серпухи венценосной для разработки новых лекарственных препаратов на его основе.

Материал и методы. Экстракт травы серпухи венценосной получали путем трехкратной динамической мацерации сырья этиловым спиртом 70% (об.) при температуре 50 ± 2 °C в течение 60 мин. В результате фитохимических исследований экстракта выделено пять фитостероидов, а также новое соединение – 20,22-пропиледен 20-гидроксизидизон. Фармакологические исследования проведены на белых нелинейных мышах и белых нелинейных крысах. Исследования одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР. Острая токсичность изучена по методу Кербера. Влияние экстракта серпухи на нервную систему изучено на моделях «хлоралгидратный сон» и «открытое поле норкового типа». Проведено изучение влияния экстракта на продолжительность жизни мышей на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных экспериментов выявлено, что экстракт травы серпухи венценосной является малотоксичным, обладает адаптогенной активностью, оказывая тонизирующее действие в условиях модели «хлоралгидратный сон» и антигипоксическое – в условиях модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, а также не оказывает отрицательного влияния на нервную систему и поведение опытных животных.

Выводы. Сухой очищенный экстракт травы серпухи венценосной перспективен для дальнейшего изучения с целью создания лекарственных растительных препаратов, действие которых будет направлено на усиление выносливости организма человека и повышение функциональных возможностей отдельных органов.

Ключевые слова: сухой очищенный экстракт травы серпухи венценосной, эдистероиды, гипоксия с гиперкапнией, модель «хлоралгидратный сон», модель «открытое поле».

Для цитирования: Лупанова И.А., Сайбель О.Л., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н., Радимич А.И., Колхир В.К., Мизина П.Г. Фармакологический скрининг экстракта травы серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(3):43–48. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-06>

В настоящее время биологически активные вещества (БАВ) природного происхождения по-прежнему актуальны в качестве важного источника новых лекарственных растительных средств благодаря их широкому спектру терапевтического действия, комплексному органопротекторному эффекту, низкой токсичности, возможности длительного применения без проявления нежелательного побочного действия, хорошей переносимости пациентами и ценовой доступности [1].

Фитоэкидстероиды – класс БАВ, которые растения синтезируют для защиты от насекомых, также широко применяются в медицине: они повышают неспецифическую сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам среды, физическим и психическим нагрузкам, а также стрессу. Потребность в фитоэкидстероидах увеличивается в последнее время из-за усиления стрессогенных факторов, неблагоприятной экологической обстановки, нерационального питания и др. Использование данного класса БАВ обосновано в составе биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания в спорте, восстановительной медицине, гериатрии [2]. Анализ данных литературы показал, что лекарственные средства на основе фитоэкидстероидов обладают широким спектром фармакологического действия: адаптогенного, антимикробного, гепатопротекторного, противовоспалительного, антидиабетического, противоопухолевого и др. [3–6]. Отмечено, что фитоэкидстероиды эффективны при терапии не только хронических, но и острых патофизиологических состояний.

При этом биологическая активность и молекулярные механизмы действия фитоэкидстероидов изучены недостаточно. Например, в работах Cao Y. et al. показано, что антиоксидантное и противовоспалительное действие экидстероидов связано с их влиянием на активность ключевых ферментов антиоксидантной и воспалительной систем, таких как циклооксигеназа-2, супероксиддисмутаза, эндотелиальная NO-синтаза и др. [7]. Islam M.S. et al. установили, что фитоэкидстероиды снижают уровень глюкозы в крови за счет прямой стимуляции клеток поджелудочной железы, проявляя таким образом анаболическая эффект, что предполагает их потенциальное использование при лечении диабета [8]. Niranjan Das et al. в своей работе предположили, что фитоэкидстероиды могут изменять механизм клеточной пролиферации и индуцировать апоптоз, что важно при разработке лекарственных препаратов противоопухолевого действия, а также

при назначении терапии пациентам [4].

По литературным данным, фитоэкидстероиды обнаружены в надземной части растений более чем 100 семейств: *Amaranthaceae*, *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae*, *Malvaceae* и др., около 50 новых экидстероидов были обнаружены в растениях семейства *Asteraceae* [4]. Среди наиболее доступных источников фитоэкидстероидов можно выделить надземную часть (траву) серпухи венценосной.

Ц е л ь р а б о т ы – проведение фармакологического скрининга сухого очищенного экстракта травы серпухи венценосной (далее – экстракт серпухи) для последующей разработки новых эффективных, безопасных и конкурентоспособных лекарственных препаратов на ее основе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом настоящего исследования служил сухой очищенный экстракт из травы серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.), произрастающей на территории Ботанического сада ФГБНУ ВИЛАР. Сырье заготавливали на 3–5-м годах вегетации в фазе начала цветения.

Экстракт серпухи получали путем трехкратной динамической мацерации сырья этиловым спиртом 70% (об.) при температуре 50 ± 2 °C в течение 60 мин в соотношении «сырье–экстрагент» 1:10 (по массе). Объединенное водно-спиртовое извлечение концентрировали на ротаторном испарителе, очищали дихлорэтаном. Очищенное извлечение трижды обрабатывали *n*-бутанолом (1:3). Бутанольные извлечения объединяли, концентрировали и высушивали до полного удаления растворителя. Полученный экстракт использовали для фармакологического скрининга.

В результате ранее проведенных фитохимических исследований данного экстракта было выделено пять фитоэкидстероидов: 20-гидроксиэкидзон, аюгастерон С, α -экидзон, таксистерон, а также впервые выделено новое соединение – 20,22-пропиледен 20-гидроксиэкидзона. Среди них доминирующим является 20-гидроксиэкидзон, содержание которого составляет $7,40 \pm 0,29\%$ [3].

Фармакологические исследования экстракта серпухи выполняли согласно решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежущей лабораторной практики ЕАЭС», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежущей лабораторной практики», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [9].

Исследования одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Исследования *in vivo* были проведены на белых нелинейных мышах-самцах исходной массой тела 18–23 г и белых нелинейных крысах-самцах массой тела 180–220 г. Животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе, перед началом исследований их выдерживали на карантине в течение 14 дней.

При изучении острой токсичности экстракта серпухи по методу Кербера [10] использовали 90 белых нелинейных мышей по 10 животных в группе. Экстракт вводили внутривентрикулярно в диапазоне доз от 200 до 2000 мг/кг. Длительность наблюдения за лабораторными животными составляла 14 дней. В ходе эксперимента следили за их поведением, внешним видом, двигательной активностью и реакцией на внешние раздражители.

Расчёт доз для изучения фармакологической активности полученного экстракта серпухи был проведён согласно результатам скринингового исследования и «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Экстракт серпухи изучали в дозах 10 и 100 мг/кг в сравнении с референтным препаратом экдистен в дозе 1,0 мг/кг, установленной согласно «Инструкции по медицинскому применению препарата» и коэффициенту пересчёта доз для лабораторных животных.

Изучение влияния 4-дневного введения экстракта серпухи на модели «хлоралгидратный сон» проведено на белых нелинейных мышах в количестве 32 особей. Опытные животные были разделены на четыре группы по 8 особей. Первая группа – контрольные животные, получали 1%-ный крахмальный гель. Вторая и третья группы животных получали экстракт серпухи в дозах 10 и 100 мг/кг соответственно; четвертая группа – препарат сравнения экдистен в дозе 1,0 мг/кг. При проведении экспериментов, каждому животному вводили в желудок дозы тестируемого и референтного препаратов 1 раз в день (утром натощак). Изучаемые вещества были суспендированы в 1%-ном крахмальном геле. Животные контрольной группы получали внутривентрикулярно 1%-ный крахмальный гель в эквивалентном объёме. На 4-й день эксперимента через 30 мин после введения препаратов изучали их влияние на нервную деятельность на модели хлоралгидратного сна. Хлоралгидрат в дозе 350 мг/кг вводили мышам через 30 мин после внутривентрикулярного введения исследуемых препа-

ратов. Время засыпания отмечали по боковому положению животных, время пробуждения – по принятию животными обычной позы при открытых глазах и груминге. Период наблюдения продолжительности сна – 4 ч.

Проведено изучение влияния экстракта серпухи в дозах 10 и 100 мг/кг на продолжительность жизни мышей на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъёме. Опытных животных (нелинейные белые мыши) в количестве 32 особей разделили на четыре группы по 8 животных. Первая группа – контрольные животные получали 1%-ный крахмальный гель, вторая и третья группы получали экстракт серпухи в дозах 10 и 100 мг/кг соответственно; четвертая группа – препарат сравнения «экдистен» в дозе 1,0 мг/кг. Исследуемые экстракт и препарат сравнения вводили внутривентрикулярно животным в виде суспензии в 1%-ном крахмальном геле, а контрольная группа получала его внутривентрикулярно в эквивалентном количестве. Через 30 мин после введения экстракта серпухи и препарата сравнения проводили тест на исследование гипоксической активности на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъёме. Мышей помещали в герметически закрывающиеся банки вместимостью 0,5 л по 4 штуки одновременно. Фиксировали длительность жизни каждого животного в банке от момента герметизации банки до последнего заметного дыхательного движения (независимо от предшествующих терминальных судорог).

Основные параметры поведения и неврологического статуса опытных животных в условиях кратковременного психоэмоционального стресса изучали на установке «открытое поле норкового типа», отличающейся отсутствием боковых стенок и вследствие этого более высокой стрессогенностью. Белых нелинейных крыс в количестве 32 особи разделили на четыре группы по 8 животных. Первая группа – контрольные животные получали внутривентрикулярно 1%-ный крахмальный гель, вторая и третья группы – исследуемый экстракт серпухи в дозах 10 и 100 мг/кг соответственно, четвертая группа – препарат сравнения экдистен в дозе 1,0 мг/кг. Изучаемые препараты суспендировали в 1%-ном крахмальном геле. На 4-й день эксперимента изучали их влияние на нервную деятельность на модели «открытое поле». Через 30 мин после последнего введения препарата крыс помещали на середину поля и наблюдали за их поведением в течение 3 мин. Тест позволяет определять двигательную

ориентировочную и исследовательскую активность животных, уровень эмоциональности, выявлять неврологические нарушения (дрожь, подергивания век, щек, мигания), а также аномальное поведение: стереотипию, встряхивания.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, использовали *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости *p* при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Центре доклинических исследований ФГБНУ ВИЛАР проводится фармакологический скрининг, направленный на поиск новых перспективных лекарственных растений и выделяемых из них фракций и индивидуальных веществ. Ранее в

результате таких исследований с применением специфических ферментных биотест-систем было показано, что экстракт серпухи проявлял выраженные адаптогенные свойства в условиях опытов *in vitro* [11].

Для изучения *острой токсичности* определяли переносимые, токсические и летальные дозы экстракта серпухи по методу Кербера. При однократном внутривенном введении изучаемого экстракта мышам-самцам в дозах от 200 до 1000 мг/кг симптомов отравления не наблюдали. При увеличении дозы до 2000 мг/кг (двукратное внутривенное введение в течение 15 мин) у животных через 5–7 мин наблюдали гиподинамию, через 7–10 мин – одышку. Через 20 мин симптомы острого отравления проходили. Животные были активные, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители (свет, звук и т.д.). Гибели животных в течение всего периода наблюдения отмечено не было, в связи с чем не удалось установить параметров острой токсичности исследуемого экстракта.

По результатам изучения острой токсичности экстракт серпухи был отнесен к малотоксичным веществам, в соответствии с классификацией токсичности химических веществ по ГОСТу 12.1.007-76 [12].

Проведено изучение влияния сухого очищенного экстракта травы серпухи венценосной и препарата сравнения на параметры сна, вызванного хлоралгидратом. Результаты исследования представлены на рис. 1.

По результатам эксперимента, проведенного на модели «хлоралгидратный сон» мышей (рис. 1), установлено, что изучаемый экстракт в исследуемых дозах 10 и 100 мг/кг вызывал удлинение латентного периода сна на 48 и 93% соответственно. Экстракт серпухи в исследуемых дозах достоверно уменьшал продолжительность сна на 21 и 33% соответственно. Экдистен увеличивал латентный период сна на 39% и сокращал длительность сна на 18%.

Таким образом, изучаемый экстракт серпухи венценосной оказывал тонизирующее действие в условиях модели «хлоралгидратный сон». В условиях данной модели экстракт серпухи венценосной в дозе 10 мг/кг оказывал действие, сопоставимое с действием препарата сравнения экдистен.

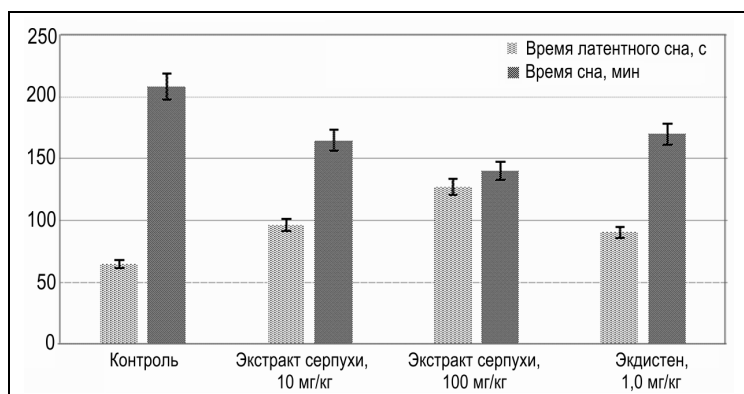


Рис. 1. Результаты изучения влияния экстракта серпухи на параметры сна, вызванного хлоралгидратом; * – здесь и далее достоверность различий с контролем $p \leq 0,05$

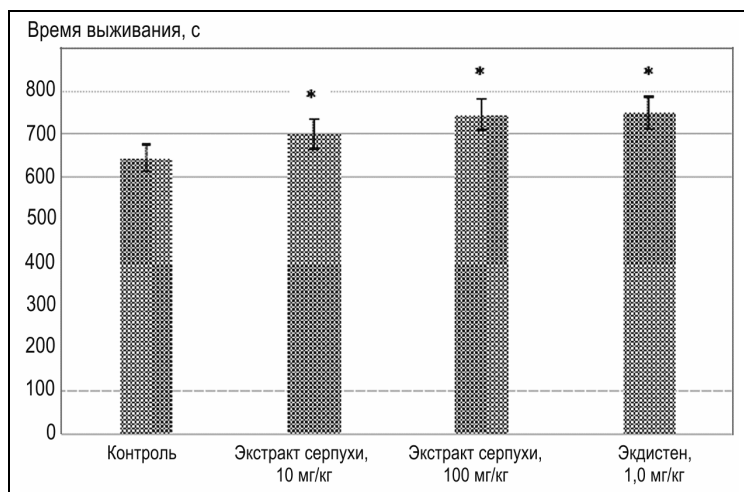


Рис. 2. Результаты изучения влияния экстракта серпухи на время выживания мышей в гермообъеме

Изучение антигипоксической активности экстракта серпухи проводили на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Результаты исследования представлены на рис. 2.

В результате проведенных экспериментов установлено, что экстракт серпухи в дозе 10 мг/кг увеличивал среднее время выживания животных в гермообъеме на 9%, а в дозе 100 мг/кг – на 16%, что свидетельствовало об его антигипоксической активности. Антигипоксическая активность экстракта серпухи в дозе 100 мг/кг сопоставима с активностью препарата сравнения «экдистен».

Исследование основных параметров поведения и неврологического статуса проводили в условиях кратковременного психоэмоционального стресса на модели «открытое поле» при введении крысам экстракта серпухи в дозах 10 и 100 мг/кг. Было показано, что изучаемый экстракт не оказывал отрицательного влияния на нервную систему и поведение опытных животных.

Анализируя данные, полученные на модели «хлоралгидратный сон», можно предположить, что вклад в тонизирующее действие экстракта серпухи вносит не только 20-гидроксиэкдизон, но и сопутствующие соединения, поскольку препарат сравнения экдистен (индивидуальный препарат 20-гидроксиэкдизона) показал активность, сопоставимую с контролем. В свою очередь, антигипоксическое действие исследуемого экстракта в условиях модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, свидетельствует об его адаптогенной активности и обусловлено содержанием 20-гидроксиэкдизона.

Выявленный нами ранее выраженный гастропротективный эффект на модели этаноловых язв [13] является сопутствующим благоприятным фактором при разработке лекарственного средства на основе сухого очищенного экстракта травы серпухи венценозной. Исследования по выявлению фармакологической активности данного объекта продолжаются.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных экспериментов выявлено, что сухой очищенный экстракт травы серпухи венценозной является малотоксичным, обладает адаптогенной активностью, оказывая тонизирующее действие в условиях модели «хлоралгидратный сон» и антигипоксическое – в условиях модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме.

Сухой очищенный экстракт травы серпухи венценозной перспективен для дальнейшего доклинического изучения с целью создания лекар-

ственных растительных препаратов, действие которых будет направлено на усиление выносливости организма человека и повышение функциональных возможностей отдельных органов.

Исследования выполнены в рамках реализации плана научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме НИР Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе (FGUU-2022-0010).

ЛИТЕРАТУРА

1. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Гананольский В.П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017; 15(2): 56–63.
2. Володин В.В., Матаев С.И. Экдистероидсодержащие растения – источники новых адаптогенов. Вестник биотехнологической и физико-химической биологии. 2011; 7(2): 52–59.
3. Радимич А.И., Шейченко В.И., Куляк О.Ю., Сайбель О.Л., Коротких И.Н. Изучение экдистероидов травы серпухи венценозной (*Serratula coronata* L.). Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2020; 4 (30): 34–40.
4. Niranjana Das, Siddhartha Kumar Mishra, Anusha Bishayee, Eunus S. Ali, Anupam Bishayee. The phytochemical, biological and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021; 11(7): 1740–1766. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.012.
5. Dinan L. The Karlson Lecture. Phytoecdysteroids: what use are they? Arch Insect Biochem. 2009; 72: 126–141.
6. Jin-Jun Wang, Hao Jin, Shao-Ling Zheng, Peng Xia, Yong Cai, Xiao-Jie Ni. Phytoecdysteroids from *Ajuga iva* act as potential antidiabetic agent against alloxan-induced diabetic male albino rats. Biomed. Pharmacother. 2017; 96: 480–488.
7. Cao Y., Gu C., Zhao F., Tang Y., Cui X., Shi L., Xu L., Yin L. Therapeutic effects of *Cyathula officinalis* Kuan and its active fraction on acute blood stasis rat model and identification constituents by HPLC-QTOF/MS/MS. Pharmacognosy Magazine. 2017; 13 (52): 693–701.
8. Islam M.S., Choi H. Green tea, anti-diabetic or diabetogenic: a dose response study. Biofactors. 2007; 29: 45–53.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. 2012; 944 с.
10. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Медицина. 2000; 352 с.
11. Лупанова И.А., Радимич А.И. Сравнительное изучение биологической активности сухих экстрактов серпухи венценозной *Serratula Coronata* L. Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство». Москва. 2020; 64.
12. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. Химико-фармацевтический журнал. 2003; 37(3): 32–34.
13. Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Лупанова И.А. К фармакологии серпухи венценозной травы экстракта суммарного (*Serratula Coronata* L.). «Молодые ученые и фармация XXI века». Сборник научных трудов третьей научно-практической конференции с международным участием. 2015; 458–460.

Поступила 15 января 2022 г.

PHARMACOLOGICAL SCREENING OF *SERRATULA CORONATA* L. HERBAL EXTRACT

© Authors, 2022

I.A. Lupanova

Ph.D. (Biol.), All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

E-mail: lupanova@vilarnii.ru

O.L. Saybel

Ph.D. (Pharm.), All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

E.V. Ferubko

Dr.Sc. (Med.), All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

E.N. Kurmanova

Research Scientist, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

A.I. Radimitch

Research Scientist, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

V.K. Kolkhir

Dr.Sc. (Med.), All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

P.G. Mizina

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

Relevance. Natural biologically active substances are currently relevant as an important source of new herbal medicines. Phytoecdysteroids are widely accepted in medicine: they increase the non-specific body's resistance to adverse environmental factors, physical and mental strain and stress. The most accessible phytoecdysteroids sources is the *Serratula Coronata* aboveground part.

The purpose of the study. The pharmacological screening of dry purified *Serratula Coronata* extract for the development of new medicines.

Materials and methods. The extract was obtained by three-fold dynamic maceration of raw materials with 70% ethyl alcohol (vol.) at a temperature of (50 ± 2) °C for 60 minutes. Five phytoecdysteroids were isolated in the extract and a new compound – 20,22-propylenedene 20-hydroxyecdysone. Pharmacological investigations were conducted with nonlinear white mice and nonlinear white rats. The research was approved by the VILAR Bioethical Commission. Acute toxicity was studied by the Kerber method. The *Serratula Coronata* extract effect on the nervous system was studied using "chloral hydrate sleep" and open field tests. The extract effect on the mice life time was studied using hypoxia with hypercapnia in the hermetic volume test.

Results and discussion. It is found that the dry purified *Serratula Coronata* extract is low-toxic, adaptogenic active, has a tonic effect in terms the "chloral hydrate sleep" model and antihypoxic effect in terms the "hypoxia model with hypercapnia in the hermetic volume" model., The extract does not negatively affect nervous system and experimental animals behavior.

Conclusions. The dry purified *Serratula Coronata* extract is promising for further research to create adaptogenic herbal medicines.

Key words: dry purified *Serratula Coronata* extract, ecdysteroids, hypoxia with hypercapnia, chloral hydrate sleep model, open field model.

For citation: Lupanova I.A., Saybel O.L., Ferubko E.V., Kurmanova E.N., Radimitch A.I., Kolkhir V.K., Mizina P.G. Pharmacological screening of *Serratula coronata* L. herbal extract. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(3):43–48. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-06>

REFERENCES

- Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapol'skij V.P. i dr. Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoj farmakologii. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2017; 15(2): 56–63.
- Volodin V.V., Mataev S.I. Jekdisteroisoderzhashhie rasteniya – istochniki novyh adaptogenov. Vestnik biotekhnologicheskoy i fiziko-himicheskoy biologii. 2011; 7(2): 52–59.
- Radimich A.I., Shejchenko V.I., Kuljak O.Ju., Sajbel' O.L., Korotkih I.N. Izuchenie jekdisteroisodov travy serpuhi vencenosnoj (*Serratula coronata* L.). Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv. 2020; 4 (30): 34–40.
- Niranjan Das, Siddhartha Kumar Mishra, Anusha Bishayee, Eunus S. Ali, Anupam Bishayee. The phytochemical, biological and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2021; 11(7): 1740–1766. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.012.
- Dinan L. The Karlson Lecture. Phytoecdysteroids: what use are they? Arch Insect Biochem. 2009; 72: 126–141.
- Jin-Jun Wang, Hao Jin, Shao-Ling Zheng, Peng Xia, Yong Cai, Xiao-Jie Ni. Phytoecdysteroids from *Ajuga reptans* act as potential antidiabetic agent against alloxan-induced diabetic male albino rats. Biomed. Pharmacother. 2017; 96: 480–488.
- Cao Y., Gu C., Zhao F., Tang Y., Cui X., Shi L., Xu L., Yin L. Therapeutic effects of *Cyathula officinalis* Kuan and its active fraction on acute blood stasis rat model and identification constituents by HPLC-QTOF/MS/MS. Pharmacognosy Magazine. 2017; 13 (52): 693–701.
- Islam M.S., Choi H. Green tea, anti-diabetic or diabetogenic: a dose response study. Biofactors. 2007; 29: 45–53.
- Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja. M.: Grif i K. 2012; 944 s.
- Sernov L.N., Gacura V.V. Jelementy jeksperimental'noj farmakologii. M.: Medicina. 2000; 352 s.
- Lupanova I.A., Radimich A.I. Sravnitel'noe izuchenie biologicheskoy aktivnosti suhih jekstraktov serpuhi vencenosnoj *Serratula Coronata* L. Sbornik materialov kongressa «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2020; 64.
- Berezovskaja I.V. Klassifikacija himicheskikh veshhestv po parametram ostroj toksichnosti pri parenteral'nyh sposobah vvedeniya. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2003; 37(3): 32–34.
- Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Lupanova I.A. K farmakologii serpuhi vencenosnoj travy jekstrakta summarnogo (*Serratula Coronata* L.). «Molodye uchenye i farmacija XXI veka». Sbornik nauchnyh trudov tret'ej nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. 2015; 458–460.