

ID: 2018-02-2467-A-15702

Краткое сообщение

Шаркова Е.А., Тарвердян А.К., Донец Р.И., Филоненко Е.В., Байтман Т.П., Аврамец О.А.

Динамика роста перевиваемой опухоли крыс РС-1 под действием экстрактов Таволги вязолистной, Кипрея узколистного и Кирказона ломоносвидного в эксперименте in vivo

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Резюме

В результате практической части работы нами было выяснено, что флавоноидсодержащие экстракты из цветков Таволги, листьев Кирказона и травы Кипрея не обладают противоопухолевой активностью в отношении перевиваемого рака печени крыс РС-1.

Ключевые слова: действие экстрактов, флавоноидсодержащие экстракты растений**Введение**

Недостатками имеющихся противоопухолевых препаратов являются их токсическое влияние на неизменные органы и ткани организма и развитие к ним устойчивости опухолей (Корсун и др., 2007; Корман, 2014), что делает необходимым поиск новых, более безопасных и высокоэффективных лекарственных средств. Особое внимание уделяется созданию лекарственных средств растительного происхождения с минимальными побочными эффектами (Гольдберг и др., 2008). Открытие в 2011 году способности растительного флавоноида вогонина к активации апоптоза в опухолевых клетках (Polier et al., 2011) позволило продолжить поиск и других биофлавоноидов, обладающих противоопухолевой активностью.

В настоящее время на кафедре общей биологии, фармакогнозии и ботаники исследования и кафедре патологической анатомии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского совместно проводятся исследования по анализу биологической активности растительных флавоноидсодержащих экстрактов. Разработан способ извлечения флавоноидов из лекарственного сырья, в т.м. и из ядовитых растений, не оказывающий токсического действия на организм (Патент на изобретение RUS 2482863; Наволокин, Павлова, 2012; Полуконова и др., 2013; Polukonova et al., 2014; Курчатова и др., 2014). Установлено наличие целого ряда положительных фармакологических свойств растительных экстрактов, содержащих флавоноиды: противоопухолевая, антикахектическая (Патент на изобретение RUS 2519769; Navolokin et al., 2012a-в; Байтман, Наволокин, 2013; Наволокин и др., 2013 а-в, 2014, 2015 а-д, 2016 а-г; Полуконова и др., 2015 а, 2016; Маслякова, 2017), противотуберкулезная (Патент на изобретение RUS 2549477; Наволокин и др., 2015 б; Скворцова и др., 2015; Полуконова и др., 2017), противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность (Патент на изобретение RUS 2535155; Полуконова и др., 2015б); изучены содержание маркеров оксидативного стресса под действием экстрактов в условиях индуцированного окислительного стресса (Дурнова и др., 2015) и влияние экстрактов на индукцию микроядер диоксидом и циклофосфаном в эритроцитах крови беспородных белых мышей (Курчатова и др., 2014; Дурнова, Курчатова, 2015).

Нами выбрана группа лекарственных растений, в составе сырья которых содержатся флавоноиды (Куркин, 2007): Таволга вязолистная, Кипрей узколистный и Кирказон ломоносвидный, произрастающие на территории саратовской области, в частности, волжском острове у пос. Чардым, где регулярно проводится анализ ресурсов лекарственных растений (Полуконова и др., 2016 и др.).

В цветках лабазника вязолистного обнаружены флавоноиды, содержание которых может достигать 4-7,9%, прежде всего это - кверцетин и кемпферол, фенольные гликозиды – спиреин, изосалицин и монотропин; полифенольные соединения – кофейная и эллаговая кислоты. В последнее время доказано противоопухолевое и иммуномодулирующее действие (https://www.greeninfo.ru/grassy/filipendula_ulmaria/labaznik-vjazolistnij--sopernik-aspirina_art.html; Козаева, 2008).

Трава Кипрея содержит фенольные соединения: простые фенолы (эллаговую и галловую кислоты), фенилпропаноиды, кумарины, флавоноиды (ауроной группы: миквелианин - производное кверцетина, афцелин и кемпферол-3-О-глюкуронид - производные кемпферола, мирицитрин и др.), танины, слизистые вещества (до 15%), сахара, витамин С, каротиноиды, хлорофиллы, ксантофиллы, стеролы, аминокислоты, органические кислоты (Валов, 2012). На базе онкологического Центра Российской Академии Наук разработан противоопухолевый препарат Ханерол, относящийся к олигомерным соединениям класса гидролизуемых танинов (Балицкий, Воронцова, 1982). На данный момент противоопухолевая активность Кипрея нашла применение в ветеринарии. Так, препарат «Метастоп» – лекарственное средство в форме таблеток – содержит в своем составе биологически активные вещества из лекарственного растительного сырья, в том числе из травы Кипрея (http://www.omedvet.ru/veterinarnaja_apteka/antitumor-drugs/metastop-2.html).

Водные извлечения Кирказона ломоносвидного обладают высокой токсичностью за счет присутствия ядовитых соединений. Листья Кирказона содержат флавоноиды: гликозид кверцетина, кверцетин (в гидролизате), в цветках присутствуют флавоноиды: гликозид кверцетина и два флавонол- гликозида; в народной медицине рекомендуется как противоопухолевое средство (Растительные ресурсы СССР, 1984; Андреева, 2015). Ранее проведены сравнительный токсикологический анализ водной и хлороформной фракций экстрактов кирказона ломоносвидного и исследована активность экстрактов кирказона ломоносвидного (*Aristolochia clematitidis*) и экстракта кипрея узколистного (*Chamérion angustifolium*) на культуру клеток SPEV-2, зараженную онковирусом (Андреева и др., 2015, 2016). В эксперименте in vivo ранее флавоноидсодержащие экстракты не исследовались.

Цель исследования: изучить динамику роста перевиваемой опухоли крыс РС-1 под действием флавоноидсодержащих экстрактов Таволги вязолистной, Кипрея узколистного и Кирказона ломоносвидного в эксперименте in vivo.

Материал и методы

Использованы водные растворы отдельно сухих спиртовых экстрактов цветков Таволги (*Filipéndula ulmária*), травы Кипрея (*Chamerion angustifolium*) и листьев Кирказона (*Aristolóchia clematítis*), собранных в экологически чистом районе, на острове Волгоградского водохранилища выше г. Саратова.

Экстракты были получены нами авторским способом (Патент на изобретение RUS 2482863), позволяющим существенно повысить выход биофлавоноидов и предусматривающим минимальный выход токсичных соединений (алкалоидов, гликозидов и др.), что особенно актуально при получении нетоксичных экстрактов ядовитых растений, к которым относится Кирказон.

В эксперименте, проводимом в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев, 2005), использовано 24 самцов белых лабораторных крыс массой 150±50 гр, которым имплантировали подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси в растворе Хэнкса штамма альвеолярного рака печени – РС-1, полученного из банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животные с перевиваемым раком методом случайной выборки были разделены на четыре группы по 6 крыс – первую опытную, получавшую экстракт Таволги, вторую - опытную, получавшую экстракт Кипрея, третью - опытную, получавшую экстракт Кирказона и четвертую – контрольную, не получавшую экстракт. В опытных группах крысам раствор вводили внутримышечно в дозировке 100 мг/кг, один раз в сутки в течение 16 дней с момента трансплантации опухоли. После отмены введения экстракта наблюдения за животными продолжались еще неделю.

Динамику роста опухоли оценивали по изменению ее объема по формуле: $V=A \times B \times C$, где А– ширина, В – толщина, С – высота опухоли. Измерения проводили электронным штангенциркулем каждые два дня от начала эксперимента. На 23-е сутки крыс выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани органов, опухоли, крови для дополнительных исследований.

Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Женевской Конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных». Тема и описания экспериментов одобрены этической комиссией ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ (протокол №13 от 3 мая 2011 г.).

Статистическую обработку результатов проводили в программе «SPSS 13.0» методами медико-биологической статистики с вычислением средней и стандартной ошибки средней, значимость различий при параметрическом распределении определяли при помощи Т - Критерия Стьюдента для независимых выборок при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контроле заметный рост опухоли наблюдали на 11 сутки (рис. 1), который плавно повышался до конца эксперимента.

Во всех опытных группах рост опухоли до 16 дня наблюдений не отличался от контроля, а, начиная с 17-го дня, стал выше, чем в контроле, из чего следует, что исследованные нами экстракты в выбранной дозировке не обладают противоопухолевой активностью. Заметное увеличение размеров опухоли с 17-го дня по сравнению с контролем может быть обусловлено прекращением введения экстракта (рис. 1), что дает основание для пересмотра дизайна эксперимента.

Результаты анализа массы опухоли на конец эксперимента полностью соответствуют динамике ее роста: практически не отличается от контроля действие экстракта Кирказона, незначительно превышает контроль действие Таволги (рис. 2). Действие экстракта Кипрея привело к существенному повышению, как динамики роста опухоли, так и ее массы (рис. 2).

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии действия экстракта Кирказона на перевиваемую опухоль РС-1. В то время, как флавоноидсодержащие экстракты Таволги и Кипрея, наоборот, усиливают рост данного типа опухоли.

Возникающее противоречие с уже известными в литературе данными по противоопухолевой активности исследуемых растений (https://www.greeninfo.ru/grassy/filipendula_ulmaria/labaznik-vjazolistnij--sopernik-aspirina_art.html; Балицкий, Воронцова, 1982; Козаева, 2008; http://www.omedvet.ru/veterinarnaja_apteka/antitumor-drugs/metastop-2.html; Андреева, 2015; Андреева и др., 2015, 2016) могут быть связаны с разным химическим составом исследуемых нами и другими авторами экстрактов. Так, известно, что выход компонентов напрямую зависит от экстрагента, например, нетоксичный экстракт аврана, содержащий флавоноиды, был получен 95% этиловым спиртом (Патент на изобретение RUS 2482863), в то время, как в подкисленный HCl раствор выходят алкалоидные фракции, вызывающие наркотический эффект (Полуконова и др., 2010). В противоопухолевом препарате Ханерол, разработанным на базе онкологического Центра Российской Академии Наук (Балицкий, Воронцова, 1982) действующие вещества относились к олигомерным соединениям класса гидролизуемых танинов, а не биофлавоноидов, как в настоящем исследовании.



Рисунок 1. Динамика роста перевиваемой опухоли крыс РС-1 под действием флавоноидсодержащих экстрактов Таволги вязолистной, Кипрея узколистного и Кирказона ломонососовидного; по вертикали объем опухоли в мм³, по горизонтали - дни измерений

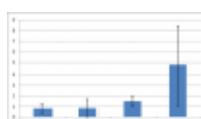


Рисунок 2. Масса перевиваемой опухоли крыс РС-1 к окончанию эксперимента в контроле и под действием флавоноидсодержащих экстрактов Таволги вязолистной, Кипрея узколистного и Кирказона ломонососовидного; по вертикали масса опухоли в граммах, по горизонтали - экстракты

Заключение

Таким образом, флавоноидсодержащие экстракты из цветков Таволги, листьев Кирказона и травы Кипрея не обладают противоопухолевой активностью в отношении перевиваемого рака печени крыс РС-1 и, скорее всего, окажутся бесперспективными для дальнейшего исследования на данном типе опухоли.

Литература

1. Андреева А.А. Фармакогностический анализ сырья Кирказона ломоносвидного и его использование в народной медицине // Бюллетень медицинских интернет – конференций. 2015. Том 5. №5. стр.817.
2. Андреева А.А., Шаркова Е.А., Полуконова Н.В. Сравнительный токсикологический анализ водной и хлороформной фракций экстрактов кирказона ломоносвидного // В сборнике: Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы Материалы II Международной научной конференции. Новосибирский государственный аграрный университет. 2015. С. 179-181.
3. Андреева А.А., Гелевера Н.И., Шаркова Е.А., Полуконова А.В., Прилепский А.Ю., Полуконова Н.В. Сравнение активности экстрактов кирказона ломоносвидного (*Aristolochia clematitis*) и кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium*) на культуру клеток SPEV-2 // Саратовский медицинский журнал. 2016. Т.12 №2. С. 226.
4. Балицкий К. П., Воронцова А. Л. Лекарственные растения и рак. — Киев: Наукова думка, 1982. 348 с.
5. Байтман Т.П., Наволокин Н.А. Влияние экстракта аврана лекарственного на лабораторных животных с перевитой саркомой S-45 // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 2. С. 374.
6. Валов Р.И. Фармакогностическое исследование надземной части *Chamerion angustifolium* (L.) / Р.И. Валов. Улан-Уде, 2012, - 23 с.
7. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. Москва: Издательство РАМН, 2008. 229 с.
8. Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Курчатова М.Н., Зараева Н.В., Голиков А.Г., Бучарская А.Б., Пластун В.О., Андреева Н.В. Содержание маркеров оксидативного стресса в плазме крови под действием экстрактов аврана лекарственного, бессмертника песчаного, антоциановой формы кукурузы обыкновенной в условиях индуцированного окислительного стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 7. С. 36-40.
9. Дурнова Н.А., Курчатова М.Н. Влияние растительных экстрактов на индукцию микроядер циклофосфаном в эритроцитах крови беспородных белых мышей // Цитология. 2015. Т. 57. № 6. С. 452-458.
10. Козаева Л. Т. Биологические особенности и биохимический состав лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. и лабазника камчатского *Filipendula camtschatica* (Pall.) Maxim. при интродукции. Диссер. на соиск. уч. степени канд. сельхоз наук. 2008. 127 с.
11. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. Москва: Практическая медицина, 2014. 459 с.
12. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Лактин В.М., Фитолектины: руководство по клинической фитотерапии. Москва: Практическая медицина, 2007. 380 с.
13. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин. / 2 – е изд., перераб. и доп. Самара, 2007. – С. 1122-1123.
14. Курчатова М.Н., Дурнова Н.А., Полуконова Н.В. Влияние экстрактов, содержащих биофлавоноиды, на индукцию микроядер диоксидином в эритроцитах крови беспородных белых мышей // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2014. № 2. С. 58-65.
15. Курчатова М.Н., Полуконова Н.В., Дурнова Н.А. Определение класса токсичности экстракта *Gratiola officinalis* L., с использованием нового тест-объекта – личинки *Chironomus riparius* // Токсикологический вестник. 2014. № 6. С. 40-43.
16. Маслякова Г.Н., Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Бучарская А.Б., Тычина С.А., Корчаков Н.В. Морфологические изменения перевитого рака почки у крыс при введении флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2017. Том 7. № 2. С. 577-580.
17. Наволокин Н.А., Павлова А.В. Морфологические изменения в мышцах у лабораторных крыс и определение токсичности при введении экстракта аврана // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. Т. 2. № 2. С. 82.
18. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Morphofunctional changes in laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 after prolonged per-oral administration of flavonoid containing extracts // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012 а. № 1. С. 277.
19. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Тырнов В.С. Морфологические изменения в органах и опухоли крыс с перевитым раком печени pc-1 при пероральном введении экстракта пурпурной кукурузы (*Zea mays* L.) // Российский биотерапевтический журнал. 2012 б. Т. 11. № 2. С. 37.
20. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012 в. Т. 1. № 2. С. 0203.
21. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Скворцова В.В., Байтман Т.П., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Противоопухолевая активность растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды // Российский биотерапевтический журнал. 2013 а. Т. 12. № 2. С. 59-59а.
22. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Морфология внутренних органов и опухоли лабораторных крыс с перевитым раком печени РС-1 при пероральном введении флавоноидсодержащих экстрактов аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* l.) и кукурузы антоциановой (*Zea mays* L.) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013 б. Т. 9. № 2. С. 213-220.
23. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Скворцова В.В., Байтман Т.П., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Противоопухолевая активность растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды // Российский биотерапевтический журнал. 2013 в. Т. 12. № 2. С. 59-59а.
24. Наволокин Н.А., Полуконова А.В., Бибикина О.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Цитоморфологические изменения в культуре клеток почки эмбриона свиньи при воздействии экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-7. С. 1369-1374.
25. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Матвеева О.В., Тычина С.А., Бучарская А.Б., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н. Влияние растительных экстрактов, содержащих флавоноиды, на лейкоцитарную формулу и красный костный мозг лабораторных крыс с перевитой саркомой 45 // Успехи современного естествознания. 2015 а. № 4. С. 134-140.
26. Наволокин Н.А., Скворцова В.В., Полуконова Н.В., Манаенкова Е.В., Панкратова Л.Э., Курчатова М.Н., Маслякова Г.Н., Дурнова Н.А. Противотуберкулезная активность экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* l.) *in vitro* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015 б. Т. 78. № 4. С. 10-13.
27. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Матвеева О.В., Тычина С.А., Бучарская А.Б., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н. Влияние растительных экстрактов, содержащих флавоноиды, на лейкоцитарную формулу и красный костный мозг лабораторных крыс с перевитой саркомой - 45 // Успехи современного естествознания. 2015 в. № 4. С. 134-140.
28. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Мудрак Д.А., Тычина С.А., Воронков М.О., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Сравнение противоопухолевой активности экстракта аврана лекарственного и входящего в его состав кверцетина при интратуморальном введении // Российский биотерапевтический журнал. 2015 г. Т. 14. № 1. С. 111.

29. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Тычина С.А., Корчаков Н.В. Изменения лейкоцитарной формулы, красного костного мозга и опухоли лабораторных крыс с перевитой саркомой-45 при введении экстрактов аврана лекарственного, бессмертника песчаного, кукурузы антоциановой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015 д. Т. 11. № 3. С. 328-332.
30. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Оценка противоопухолевой и антикахекической активности экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) у крыс с перевитой саркомой // Сибирский онкологический журнал. 2016 а. Т. 15. № 1. С. 37-43.
31. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Тычина С.А., Полуконова Н.В., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б. Антикахекическая и противоопухолевая активности флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) на крысах с перевитой саркомой 45 // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016 б. Т. 6. № 2. С. 291-295.
32. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Байтман Т.П., Корчаков Н.В., Воронков М.О., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Сравнение противоопухолевой и антикахекической активности флавоноидсодержащих экстрактов в эксперименте на животных с перевитой саркомой 45 // Российский биотерапевтический журнал. 2016 в. Т. 15. № 1. С. 72-73.
33. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Тычина С.А., Корчаков Н.В., Маслякова Г.Н., Полуконова Н.В. Патоморфоз перевиваемой саркомы -45 при внутримышечном введении лабораторным крысам экстракта кукурузы антоциановой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016 г. Т. 12. № 2. С. 234.
34. Полуконова А.В., Кузнецова И.А., Докало В.Е., Хасаханова Э.С., Полуконова Н.В. Условные рефлексы в разных группах животных и модификации экспериментальных установок в зоопсихологических и доклинических испытаниях // В мире научных открытий. 2010. № 4-10. С. 63-65.
35. Полуконова А.В., Наволокин Н.А., Бибикина О.А. Цитотоксическая активность in vitro экстракта аврана на культуре клеток почек эмбрионов свиньи, зараженных онковирусом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 2. С. 375.
36. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью // Патент на изобретение RUS 2482863 15.02.2012
37. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Средство, обладающее противоопухолевым и иммуномодулирующим действием // Патент на изобретение RUS 2519769 21.03.2013
38. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Юртаева А.В., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Шуб Г.М. Средство, обладающее противовоспалительным, жаропонижающим и антимикробным действием // Патент на изобретение RUS 2535155 21.05.2013
39. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Скворцова В.В., Манаенкова Е.В., Панкратова Л.И., Маслякова Г.Н., Дурнова Н.А. Средство, обладающее противотуберкулезным действием // Патент на изобретение RUS 2549477 05.03.2014
40. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Хахулина Н.Н. Фитоценозы и запасы сырья аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) на территории острова Чардымского р. Волги Саратовской области // Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета. 2016. Т. 14. № 2. С. 56-61.
41. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Курчатова М.Н., Наволокин Н.А., Голиков А.Г. Химический анализ и способ получения новой биологически активной композиции из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Химия растительного сырья. 2013. № 4. С. 165-173.
42. Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Navolokin N.A., Bucharskaya A.B., Durnova N.A., Maslyakova G.N. A new extraction method of bioflavonoids from poisonous plant (*Gratiola officinalis* L.) // Russian Open Medical Journal. 2014. Т. 3. № 3. С. 304.
43. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Полуконова А.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Культура клеток почки эмбриона свиньи, инфицированных онковирусом (Srev-2) как модельный объект для исследования цитотоксического действия противоопухолевых средств на примере экстракта аврана (*Gratiola officinalis* L.) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015 а. Т. 5. № 6. С. 926-928.
44. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А., Шуб Г.М. Противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015 б. Т. 78. № 1. С. 34-38.
45. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Прилепский А.И., Широков А.А., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Исследование цитотоксической активности экстракта аврана лекарственного и кверцетина на клеточной культуре рака шейки матки // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15. № 1. С. 88-89.
46. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Панкратова Л.Э., Манаенкова Е.В., Курчатова М.Н., Скворцова В.В., Дурнова Н.А. Активность экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) в отношении *M. tuberculosis* // Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2017. Том 7. № 2. С. 581- 584.
47. Скворцова В.В., Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Манаенкова Е.В., Панкратова Л.Э., Курчатова М.А., Маслякова Г.Н., Дурнова Н.А. Противотуберкулезная активность экстракта бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium*) in vitro // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 2. С. 30-33.
48. Растительные ресурсы СССР. Т. 1 Цветковые растения, их химический состав, использование // отв. ред. А.А. Федоров. Л.: Наука, 1984. 464 с.
49. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Изд-во «Медицина». 2005. 832 с.
50. Polier G., Ding J., Konkimalla B.V., Eick D., Ribeiro N., Köhler R., Giaisi M., Efferth T., Desaubry L., Krammer P. H., Li-Weber M.: Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK9 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1. // Cell Death Dis. 2011. №2. P. e182
51. https://www.greeninfo.ru/grassy/filipendula_ulmaria/labaznik-vjazolistnij--sopernik-aspirina_art.html
52. http://www.omedvet.ru/veterinarnaja_apteka/antitumor-drugs/metastop-2.html Омедвет. Фитоэлита метастоп