

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 4, Number 316 (2016), 67 – 72

**PRECLINICAL ANTICANCER RESEARCH GROUPS  
FROM PHYTOPREPARATIONS POLIFLAVANS****K. D. Rakhimov**

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: kdrakhimov@inbox.ru

**Key words:** Pliss lymphosarcoma, anticancer drugs, carcinoma Guerin, sarcoma 45.**Abstract.** Preclinical studies on linear and outbred albino mice and rats have shown that poliflavans ( alhidin , leykoeffdin ) possess high antitumor activity: 70–92 % growth inhibition Plissa cell lymphoma, sarcoma 180, Ehrlich solid tumor, alveolar mucous liver cancer, PC-1, carcinoma Guerin, sarcoma 45 resistant to sarkolizi and prospidin.

УДК 615.1.4(175)

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ФИТОПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ ПОЛИФЛАВАНОВ****К. Д. Рахимов**

АО «КазМУНО», Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** лимфосаркома Плисса, противоопухолевые препараты, карцинома Герена, саркома 45.**Аннотация.** Доклинические исследования на белых беспородных и линейных мышах и крысах доказали, что полифлаваны (алхидин, лейкоэфдин) обладают высокой противоопухолевой активностью: 70–92% торможения роста лимфосаркомы Плисса, саркомы 180, солидной опухоли Эрлиха, альвеолярного слизистого рака печени PC-1, карциномы Герена, саркоме 45, резистентной к сарколизину и проспидину.

Противоопухолевое действие многих растительных экстрактов в условиях эксперимента объясняют наличием в них димерных катехинов, конденсированных флаванолов, эллаготанинов [1-3, 6, 8]. Направленный поиск противоопухолевых средств, среди названных групп соединений проводится в широком масштабе в экспериментальной химиотерапии Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии совместно с кафедрой химии природных соединений Казахского государственного университета. Исследования выявили некоторые данные о связи строения и противоопухолевого действия в ряду различных групп флаваноидов, гидролизуемых и конденсированных дубильных веществ [3, 6, 10, 20].

Среди флаванолов мономерные катехины (флаван-3-олы), мономерные (+)- катехин и (-)-эпикатехин при внутривенной инокуляции мышам с саркомой 180 и крысам с карциносаркомой Уокера не обладают противоопухолевым действием. Димерные соединения (катехины из *Persia gratissima*, *Ouvatea*) тормозят рост опухолей до 50%. Более выраженная противоопухолевая активность обнаружена у полимерных флаванолов. В работах С. М. Верменичиева с соавт. [3, 11, 16] показано, что мономерные (-)-эпикатехин (+)-катехин малоактивны в противоопухолевом отношении, димерные катехины (из *Coataster Vulgaris*, *Larix Sibirica* A.) достоверно (до 50–63%) ингибируют рост саркомы 180 и солидной опухоли Эрлиха. Продукты конденсации флаванов с 3', 4'-ди-, 3', 4', 5'-триоксигруппировками с молекулярной массой в пределах 10 000 – 20 000

проявили более высокую противоопухолевую активность (63–90% торможения роста ряда перевиваемых опухолей животных). Как указывают авторы, в этой группе полифлавановых веществ (проантоцианидинов) с увеличением молекулярной массы поликонденсата повышается и степень их специфической активности. В больших дозах они проявляют противоопухолевое действие, в средних – радиосенсибилизирующее, а в малых – противолучевое [1, 3, 6].

Полифлавановые препараты выделены на кафедре химии природных соединений Казахского государственного университета из различных растений – тарана дубильного (*Polygonum coriarium* grig.), эфедры горной (*Rumex confertus* Willd.), ревеня татарского (*Rheum tataricum* L.), лиственницы сибирской (*Larix sibirica* A.Ledeb.), щавеля тянь-шаньского, манжетки тянь-шаньской (*Rumex*, *Alchimilla* L. *tianschanicum*), верблюжьей колючки (*Alhagi Kirgisorum* A. Schrenk.) и других. Лейкоэфдин из эфедры горной [21]. Алхидин – из верблюжьей колючки [12, 14, 17] ранее были рекомендованы лабораторией экспериментальной терапии опухолей Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) для предклинического изучения.

При исследовании острой токсичности лейкоэфдина его вводили однократно внутрибрюшинно в виде 2%-ного водного раствора в дозах 220, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1100 мг/кг. Алхидин в 2%-ной концентрации в 0,1%-ном растворе натрия бикарбоната в дозах 600, 1000, 1400, 1800, 2000, 2500 мг/кг. Для мышей-самцов максимально переносимая доза (МПД) для лейкоэфдина составляла 345 мг/кг, ЛД<sub>50</sub>- 610 (552÷668 мг/кг); алхидин МПД – 510 мг/кг, ЛД<sub>50</sub>- 840 (710÷876 мг/кг). После введения препаратов наблюдали возбуждение, затем взъерошенность шерсти и угнетение (в течение 3–5 часов); в дальнейшем у оставшихся живых мышей эти явления проходили. Мыши погибали в состоянии угнетения на 1–5 сутки после их введения.

Однократные непереносимые дозы внутрибрюшинного введения лейкоэфдина и алхидина, от которых погибали мыши-самки, сроки их гибели от них близки к таковым самцов. Поэтому специального титрования однократных доз на белых беспородных мышках-самках не проводили.

На вскрытии павших мышей макроскопически отмечены полнокровность печени и селезенки, гиперемия сосудов брюшной полости, вздутие кишечника.

Масса тела мышей в первые две недели после введения лейкоэфдина в дозах свыше ЛД<sub>50</sub> несколько уменьшалась, затем происходило восстановление ее. После введения препарата в дозах меньших ЛД<sub>50</sub> этот показатель увеличивался в соответствии с физиологическими нормами развития.

Максимально переносимая доза лейкоэфдина при внутрибрюшинном введении для крыс составляла 320 мг/кг, ЛД<sub>50</sub>- 530 (500÷560) мг/кг для алхидина 480 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> - 690÷770 мг/кг. В токсических дозах (700-1000 мг/кг) лейкоэфдин после введения вызывал возбуждение, затем взъерошенность шерсти и угнетение (3-6 часов), крысы погибали на 1–5 сутки после воздействия препаратом. На вскрытии павших крыс от непереносимости лейкоэфдина отметили такую же патологическую картину, что и в случае в опытах на мышках при однократном внутрибрюшинном введении.

10%-ный водный раствор лиофилизированного лейкоэфдина при однократном введении в мочевого пузырь в дозе 250 мг/кг не вызывал гибели крыс, дизурических явлений, отклонений от нормы при патологоанатомическом и морфологическом исследованиях внутренних органов и мочевого пузыря. Однократные дозы 550 и 890 мг/кг приводили к гибели крыс на 40 и 50%. Гибель животных от непереносимых доз в основном наступала на 8–10 сутки после введения, начиная с 3–4 суток. Токсические явления развивались медленно и были обусловлены выраженным раздражающим действием на слизистую мочевого пузыря; наблюдалась неполнота содержимого мочевого пузыря. Общими симптомами интоксикации явились вялость, потеря аппетита, общее угнетение. Восстановление этих изменений у оставшихся в живых животных происходило на 15–20 сутки с последующей нормализацией.

При введении 10%-ного водного раствора лейкоэфдина в МПД в мочевого пузырь крысам ежедневно в течение 10 дней составляла 50 мг/кг и в последующие 30 суток наблюдения токсического действия препарата не обнаружили.

Алхидин в 2%-ной концентрации в 0,1%-ном растворе натрия бикарбоната был испытан при однократном внутрибрюшинном внутривенном (в хвостовую вену) мышей и крыс. При этом МПД составила 45 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> 90 мг/кг. Терапевтическая широта алхидина для мышей невелика:

величина МПД близка к нижней границе доверительного интервала для ЛД<sub>50</sub>. Указанные параметры токсичности на мышах-самках линии F<sub>1</sub> (СВА x С<sub>57</sub>Bl<sub>6</sub>) идентичны данным на белых беспородных мышах-самцах.

Основная гибель животных от непереносимости доз начиналась через 2–15 минут и через 1–3 часа (ниже ЛД<sub>50</sub>) и происходила на 1–3 сутки после однократного введения препарата, но отдельные мыши погибали и на 8–12 дни опыта [1, 9, 13].

Изучение острой токсичности алхидина на мышах показало отсутствие разницы по токсичности между самками и самцами. Поэтому исследования острой токсичности препарата на крысах проводили только на самцах. МПД составила для крыс 30 мг/кг, ЛД<sub>50</sub>-50 (40÷60) мг/кг. Основная гибель крыс происходила в те же сроки, что и у мышей – на 1–2 сутки после однократного введения алхидина. Превышение допустимой концентрации алхидина (4%-ной против 2%) не вызывало местнораздражающего действия (отсутствие инфильтрации подкожной клетчатки хвоста). При вскрытии павших от непереносимости доз алхидина крыс отмечалась та же патологоанатомическая картина, что и в случае в опытах на мышах при однократном введении препарата.

Параметры острой токсичности полифлавонов из облепихи и травы манжетки малотоксичны.

Хроническая токсичность. В опытах на крысах с перевиваемыми опухолями максимально переносимые дозы (МПД) 2% водного раствора лейкоэфдина при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 10 дней составляли 50 мг/кг для мышей, 40 мг/кг для крыс, пероральным: 200 мг/кг для мышей, 500 мг/кг для крыс.

Для 2% алхидина в 0,1-ном растворе натрия бикарбоната при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 10 дней разовая – 70 мг/кг для мышей и крыс; внутривенном – 50 мг/кг для мышей, 40 мг/кг – для крыс.

МПД 2% водного раствора полифлавана из облепихи при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 10 дней для мышей 70 мг/кг, для крыс – 90 мг/кг.

При ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 5 дней 2%-ного водного раствора полифлавана алхимина-I МПД составила – 30 мг/кг, алхимина – II – 40 мг/кг в опытах на мышах; 40 мг/кг – на крысах. В этих дозах не наблюдали выраженного токсического действия на животных и их гибели. При вскрытии забитых в конце опыта животных патологических изменений со стороны внутренних органов не выявили.

Противоопухолевая активность лейкоэфдина, алхидина, полифлавана из облепихи и полифлавана алхимина I и II изучали на мышах и крысах с исходными опухолевыми штаммами, а также на крысах с лекарственно резистентными их вариантами.

Установлено, что при внутрибрюшинных и внутривенных инъекциях в МПД лейкоэфдин и алхидин обладают значительной противоопухолевой активностью в опытах на крысах с лимфосаркомой Плисса (ЛСП), карциномой Герена (К.Герена), карциносаркомой Уокера (КСУ), альвеолярным слизистым раком печени (РС-1) (62–95% торможения роста,  $P < 0,02-0,001$ ) в меньшей степени – саркомой М-I (СМ-I), саркомой 45 (С45) и раком молочной железы (РМК-I) (26–60%). Достоверно выраженный ингибирующий эффект получен при лечении этими препаратами в МПД мышей с саркомой 37 (С37), саркомой 180 (С180), солидной опухолью Эрлиха (оп. Эрлиха), раком желудка ОЖ-5 (ОЖ-5), аденокарциномой молочной железы (Са 755), раком шейки матки (РШМ-5) и карциномой легких Льюис (LL) (60–84% торможения роста,  $P < 0,01-0,05$ ). Отметим при этом увеличение продолжительности жизни (УПЖ) мышей с лимфоцитарной лейкемией Р-388 (Р-388) (на 46–87%) по отношению к контролю. Малочувствительны лимфоидная лейкемия L 1210 (L1210) (УПЖ – 11–12%) и гепатома 22а (12–36%).

Полифлаван из облепихи оказал достоверный ингибирующий эффект в МПД в опытах на пяти опухолях: раке молочной железы (РМК-I) и лимфосаркоме Плисса (88 и 60% торможения роста соответственно), С-180, солидной опухоли Эрлиха (55 и 49% соответственно), Р-388 (УПЖ-50%). Остальные опухоли мышей и крыс были малочувствительными к данному препарату.

Высокое противоопухолевое действие оказал алхимин-I по сравнению с алхином-II в МПД на КСУ, солидную опухоль Эрлиха, К. Герена (90–56% торможения роста,  $P < 0,001-0,05$ ); одинаково тормозили оба варианта алхимина рост С45, ЛСП (72–76%). Остальные опухоли были малочувствительными к ним.

Таким образом, полифлаваны обладают высокой противоопухолевой активностью: 70–92% торможения роста лимфосаркомы Плисса, саркомы 180, солидной опухоли Эрлиха, альвеолярного слизистого рака печени РС-1, карциномы Герена.

Лейкоэфдин, алхидин и полифлаван из облепихи при внутрибрюшинном ежедневном применении (в течение 10 дней) вызывали значительный достоверный терапевтический эффект в отношении устойчивости к рубомицину лимфосаркомы Плисса (59–80% торможения). Как видно, исходная чувствительность (60–88%) данного штамма к препаратам сохраняется. Резистентные к рубомицину и 5-фторурацилу подштаммы саркомы 45 были малочувствительны к полифлаванам. Напротив, при сравнительном изучении испытуемые полифлаваны (в дозах 45, 70, 90 и 40 мг/кг соответственно) до 90% тормозили рост саркомы 45, резистентной к проспидину. К алхидину выявили высокую чувствительность (до 83% торможения) и саркомы 45, резистентной к 5-фторурацилу [4, 11, 20].

У саркомы 45, устойчивой к сарколизину, проявлялась повышенная чувствительность к лейкоэфдину. Препарат тормозил рост исходного штамма на 38%, а лекарственно резистентного – на 80% ( $P < 0,001$ ). Тогда как на этом штамме алхидин и полифлаван из облепихи вызывали перекрестную резистентность.

Аналогичные результаты получены при лечении лейкоэфдином крыс с лимфосаркомой Плисса, резистентной к проспидину. В опытах с данным опухолевым штаммом исходная чувствительность (92 и 56% соответственно) сохранена при воздействии алхидином и алхимином-I (76 и 74% соответственно).

Высокую противоопухолевую активность выявили при введении лейкоэфдина и алхидина (в МПД при внутрибрюшинном введении) мышам с лимфоидной лейкемией L 1210, резистентной к метотрексату (МТХ), нитрозометилмочевине (НММ), 6-меркаптопурину (6-МП) – от 27 до 146% УПЖ по отношению к контролю. Умеренное увеличение продолжительности жизни мышей обнаружили при лечении полифлаваном из облепихи и алхимином – I (до 35% УПЖ).

Изучаемые полифлаваны в своем составе, кроме дубильных веществ (82%), флаваноидов (5%), глюкозы (2,2%), арабинозы (1%), содержат полисахариды (1,6%).

Таким образом, при использовании лекарственно резистентных перевиваемых опухолей крыс чувствительными к полифлаванам были лимфосаркома Плисса и саркома 45, резистентные соответственно к рубомицину, проспидину; сублинии лейкемии L 1210, устойчивых к 6-меркаптопурину, нитрозометилмочевине, метотрексату.

Из использованных полифлаванов более активными (на 6–8 штаммах) были алхидин и лейкоэфдин. На саркоме 45, резистентной к сарколизину и проспидину, проявляется коллатеральная чувствительность к лейкоэфдину, а саркоме 45, резистентной к 5-фторурацилу, к алхидину.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1991. – С. 455.
- [2] Бикбулатова Т.Н., Петунина А.Г., Фризен И.Д., Хаметова М.М., Бокаева С.С., Верменичев С.М., Эллаговая соль – S-метил-метионинсульфония, обладающая противоопухолевой активностью // Авт. свидет. СССР № 978557. – 1982.
- [3] Верменичев С.М. Природные и синтетические соединения группы пирона в экспериментальной химиотерапии опухолей: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 1975. – С. 38.
- [4] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана. – 1999. – С. 270.
- [5] Кулик Г.И., Король В.И., Пелькис Ф.П. и др. Особенности реакции организма на длительную химиотерапию противоопухолевым препаратом // Материалы IV Всесоюзной конференции. – Вильно, 1984. – С. 224-226.
- [6] Кабиев О.К., Балмуханов С.Б. Природные фенолы – перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений. – М.: Медицина, 1975. – С. 188.
- [7] Рахимов К.Д. Новые лекарственные средства химиотерапии опухолей. // В кн. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1998. С. 609.
- [8] Соколов С.Я. Основные принципы поиска и разработки новых фармакологических препаратов растительного происхождения // Состояние и перспективы исследований биологически активных веществ из растений и создание на их основе новых лекарственных препаратов. – М., 1983. – С. 102-106.
- [9] Рахимов К.Д. Фармакология құпиялары. – Алматы, 2012. – С. 53.
- [10] Ержанова М.С., Бикбулатова Т.Н., Жантаева Г., Верменичев С.М. Рахимов К.Д., Кабиев О.К. Аширова М.Н. Способ получения проотивоопухолевого препарата // Авт. свидет. СССР № 1110124. – 1984.
- [11] Рахимов К.Д. Фармакология дәрістері. – Алматы, 2012. – 552 б.

- [12] Бурашева Г.Ш., Мухамедьярова М.М., Чумбалов Т.К., Верменичев С.М., Кабиев О.К. Полимерный проантоцианидин – алхидин проявляющий противоопухолевую активность, и способ получения полимерного проантоцианидина – алхидина // Авт. свидет. СССР № 900589. – 1981.
- [13] Рахимов Қ.Д. Клиникалық фармакология. – Алматы, 2013. – 406 б.
- [14] Кульжанов З.К., Мухамедьяров М.М., Бурашева Г.Ш., Рахимов К.Д., Гипотензивные средства // Положительное решение на авт. свидет. № 3430083/13. – 1982.
- [15] Горбачева Л.Б., Горьков В.А., Чернов В.А., Шиятая О.К. Препараты растительного происхождения // Итоги науки и техники, онкология. – М., 1982. – 12. – С. 174-179.
- [16] Рахимов Қ.Д. Фармакология табиғи дәрілер. – Алматы, 2014. – 483 б.
- [17] Предклиническое изучение новых растительных препаратов противоопухолевого действия алхидина и калинина (заключительный отчет). ДСП. – Алма-Ата, 1983. – С. 383.
- [18] Адекенев С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии // Труды международной научно-практической конференции. – Караганда, 2015. – С. 208.
- [19] Сергеев А.В., Ревазова Е.С., Денисова С.И., Калоцкая О.В., Рытенко А.Н., Чистякова Л.П., Иммуномодулирующая и противоопухолевая активность полисахаридов растительного происхождения // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – ТС-12. – С. 741-743.
- [20] Рахимов Қ.Д., Әдекенев С.М., Фитохимия. Фитофармакология. Фитотерапия. – Алматы: Караганды, 2015. – 523 б.
- [21] Чумбалов Т.К., Фадеева О.В. Противоопухолевые препараты из некоторых растений Казахстана // Вторая Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей: Тезисы докладов. – М.; Киев, 1974. – С. 180-182.
- [22] Современные проблемы фитотерапии и травничества / Под научной ред. д.м.н., акад. РАЕН, проф. В. Ф. Корсуна // Материалы 4-го Международного съезда фитотерапевтов и травников. – М., 2016. – С. 238.

## REFERENCES

- [1] Rakhimov K.D. New natural compounds in chemotherapy against drug resistant tumors: Thesis of Dr. scient. med. M., 1991. P. 455 (in Russ.).
- [2] Bikbulatova T.N., Petunina A.G., Friesen I.D., Hametova M.M., Bokaeva S.S., Vermenichev S.M., Ellagic salt - S-methyl- methioninesulphony, which has anti-tumor activity // Certificate of authorship. USSR № 978557, 1982 (in Russ.).
- [3] Vermenichev S.M. Natural and synthetic compounds pyrone group in experimental cancer chemotherapy: Author. dis. dokt. biol. science. M., 1975. P. 38 (in Russ.).
- [4] Rakhimov K.D., Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty, 1999. P. 270 (in Russ.).
- [5] Kulik G.T., Corol V.I. Pelkys F.P and colleagues. Features body's response to prolonged chemotherapy with antitumor drugs. Materials of IV All-Union conference. Vilnos, 1984. P. 224-226 (in Russ.).
- [6] Kabiyeв O.C., Balmuhanov S.B. Natural phenolics – a promising class of anticancer and radiopotential compounds. M.: Medicine, 1975. P. 188 (in Russ.).
- [7] Rakhimov K.D., New drugs at tumor chemotherapy. Russian national congress “Human and drug”. M., 1998. P. 609 (in Russ.).
- [8] Cokolov S.Y. The basic principles of search and development of new pharmaceutical products of origin herbals // Status and prospects of studies of biologically active substances from plants and creation on their basis of new drugs. M., 1983. P. 102-106 (in Russ.).
- [9] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology. Almaty, 2012. P. 536 (in Kaz.).
- [10] Yerzhanova M.S., Bikbulatova T.N., Zhantaeva G. Vermenichev S.M., Rakhimov K.D, Kabiyeв O.C., Ashirova M.N. The process for producing the anticancer drug // Certificate of authorship. USSR № 1110124. 1984.
- [11] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology. Almaty, 2012. P. 552 (in Kaz.).
- [12] Burasheva G.S., Mukhamedyarova M.M., Chumbalov T.K., Vermenichev S.M., Kabiyeв O.C. The polymeric proanthocyanidin – alhidin exhibiting antitumor activity , and a method for producing proanthocyanidin polymer- alhidin // Certificate of authorship. USSR № 900589. 1981.
- [13] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology. Almaty. 2013 –P.406 (In Kaz.).
- [14] Kulzhanov Z.K., Mukhamedyarov M.M., Burasheva G.S., Rakhimov K.D. Gypotensive drugs // A positive decision on certificate of authorship № 3430083. 13.1982 (in Russ.).
- [15] Gorbacheva L.B., Gorkov V.A., Chernov V.A., Chiataya O.K. Herbal genesis drugs. Outcomes of science and techniques, oncology. M., 1982. 12. P. 174-179 (in Russ.).
- [16] Rakhimov K.D. Pharmacology natural drugs. Almaty, 2014. P. 483 (in Kaz.).
- [17] Preclinical studies of new herbal medicines and antitumor action alhidin and kalinin (the final report ). Alma-Ata, 1983. P. 383 (in Russ.).
- [18] Adekenov S.M. “Achievements and prospects for the Development of Phytochemistry” proceedings of the International Research and Practice Conference. Karaganda, 2015. P. 208 (in Engl.).
- [19] Sergeyeв A.V., Revazova E.S., Denisova S.I., Kalotskaya O.V., Rytenko A.N., Chistyakova L.P. Immunomodulatory and antitumor activity of plant polysaccharides // Exper. Biology and medicine. 1985. TS 12. P. 741-743 (in Kaz.).
- [20] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda, 2015. P. 538 (in Kaz.).
- [21] Chumbalov T.K., Fadeyev O.V. Anticancer drugs of some plants in Kazakhstan // Second All-Union Conference on the chemotherapy of malignant tumors (Abstracts). Moscow-Kyiv, 1974. P. 180-182 (in Russ.).
- [22] Under the scientific editorship of Doctor of Medicine, Academy of Russian Natural Sciences, prof. V. F. Korsun. Modern problems of phytotherapy and herbalism. Proceedings of the 4th International Congress phytotherapeutists and herbalists. M., 2016. P. 238 (in Russ.).