



STUDY OF THE ANTI-ULCER ACTIVITY OF A PHYTOCOMPETENT WITH ADAPTOGENIC PROPERTIES

Zayniddinova Dildora Gulom kizi

Tashkent Pharmaceutical Institute

ms.diadora@gmail.com tel: +998 99 725 99 77

Sultanova Rano Khakimovna

Tashkent Pharmaceutical Institute

r.kh.sultanova@gmail.com tel: +99897 743 11 51

Azamatov Azizbek Azamat ugli

Institute of Plant Chemistry named after Academician S. Yu.

Yunusov, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

azizbekazamatov1986@gmail.com tel: +99890 358 38 85

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17336608>

ARTICLE INFO

Received: 01st October 2025

Accepted: 07th October 2025

Online: 09th October 2025

KEYWORDS

Salvia Sclarea L., Matricaria Chamomilla L., tannin, acute toxicity, LD₅₀, Rainier method, Bulbring and Vida method, anesthetic activity.

ABSTRACT

*In this article, the acute toxicological properties and local analgesic (anesthetic) activity of tannins isolated from plants *Salvia Sclarea L.* (sage) and *Matricaria Chamomilla L.* (chamomile) were studied on an experimental animal model (mice). The acute toxicity index was studied by oral administration (per os) of the substance to animals in various doses (100.0–15800.0 mg/kg). The experimental results showed that the acute toxicity index, estimated by LD₅₀, was 14600.3 mg/kg with oral administration of tannin, which confirms the classification of this substance as low-toxic. The anesthetic activity was studied using the methods of Rainier, as well as Bulbring and Vida. In experiments conducted using the Rainier method with 0.5% tannin solution, the time of onset of anesthesia was 3.7±0.3 minutes, the time of complete anesthesia was 12.1±0.7 minutes, and the total duration was 15.8 ± 0.9 minutes. The results of the Bulbring and Vida method confirmed that the substance has a dose-dependent pain-reducing effect; in this model, the maximum effect of 0.5% tannin solution was also observed. The results of the study show the prospects of introducing tannins of natural origin into medical practice as a low-toxic compound with local analgesic effect.*

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И АНЕСТЕТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ
РАСТЕНИЙ SALVIA SCLAREA L. И MATRICARIA CHAMOMILLA L. НА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**



Зайниддинова Дилдора Гулом кизи

Ташкентский фармацевтический институт
ms.diadora@gmail.com тел: +998 99 725 99 77

Султанова Рано Хакимовна

Ташкентский фармацевтический институт
r.kh.sultanova@gmail.com тел: +99897 743 11 51

Азаматов Азизбек Азамат угли

Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии
наук Республики Узбекистан

azizbekazamatov1986@gmail.com тел: +99890 358 38 85

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17336608>

ARTICLE INFO

Received: 01st October 2025

Accepted: 07th October 2025

Online: 09th October 2025

KEYWORDS

Salvia Sclarea L., Matricaria Chamomilla L., дубильное вещество, острая токсичность, LD₅₀, метод Ренье, метод Бульбрина и Вайды, анестетическая активность.

ABSTRACT

В данной статье изучены острые токсикологические свойства и местная обезболивающая (анестетическая) активность дубильных веществ, выделенных из растений *Salvia Sclarea L.* (шалфей) и *Matricaria Chamomilla L.* (ромашка), на модели экспериментальных животных (мышах). Показатель острой токсичности изучался путем перорального введения (*per os*) вещества животным в различных дозах (100.0–15800.0 мг/кг). Результаты эксперимента показали, что показатель острой токсичности, оцененный по LD₅₀, составил 14600.3 мг/кг при пероральном введении дубильного вещества, что подтверждает отнесение данного вещества к классу малотоксичных. Анестетическая активность изучалась с использованием методов Ренье, а также Бульбрина и Вайды. В экспериментах, проведенных по методу Ренье с 0.5% раствором дубильного вещества, время начала обезболивания составило 3.7±0.3 минуты, время полного обезболивания — 12.1±0.7 минуты, а общая продолжительность — 15.8 ± 0.9 минуты. Результаты метода Бульбрина и Вайды подтвердили, что вещество обладает дозозависимым снижающим болевую чувствительность действием; в этой модели также наблюдался максимальный эффект 0.5% раствора дубильного вещества. Результаты исследования показывают перспективность внедрения дубильного вещества природного происхождения в медицинскую практику как



IF = 9.2

*малотоксичного соединения с местным
обезболивающим действием.*

Введение: Местные анестетики являются широко используемой фармакологической группой в медицине для временного прекращения болевой чувствительности.

Они в основном используются в хирургической практике, стоматологии, травматологии, гинекологических и диагностических процедурах для уменьшения или предотвращения боли [1].

В настоящее время местные анестетики разрабатываются на основе синтетических или природных веществ с различной структурой.

Одним из основных факторов, определяющих актуальность, является эффективное устранение боли у пациентов при минимальной токсичности препарата и побочных эффектов [2].

Поэтому поиск новых средств с местными анестетиками, выделение их из биологически активных растений и токсикологическая оценка остаются одной из актуальных научно-технических задач в современной фармакологии.

Среди анестетических препаратов широко используются такие средства, как лидокаин, бупивакаин, артикаин, прилокаин. Однако эти синтетические препараты в некоторых случаях могут вызывать побочные эффекты, такие как аллергические реакции, кардиотоксичность или воздействие на центральную нервную систему. [3]

Поэтому разработка природных, менее токсичных и более эффективных альтернативных средств является одним из основных направлений современной экспериментальной фармакологии.

Местные анестетики, созданные на основе биоактивных веществ, выделенных из растений, отличаются экологической безопасностью, биосовместимостью и преимуществами фармакодинамического профиля.

Например, научными исследованиями подтверждено, что флавоноиды, терпеноиды и эфирные масла, содержащиеся в таких растениях, как *Salvia Sclarea* L., *Matricaria Chamomilla* L., *Eryngium planum* L. и *Capsicum annuum* L., обладают анальгетической и местной анестетической активностью [4,5].

Также при разработке местных анестетических средств важное значение имеет полное изучение методов их применения, скорости распределения в тканях, метаболизма и механизмов выведения.

Это позволяет максимально обеспечить их безопасность и эффективность.

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что местные анестетические лекарственные средства в настоящее время приобретают актуальное значение не только в медицинской практике, но и в процессе создания препаратов нового поколения. В частности, исследования, проводимые над анестетиками природного происхождения, определяют перспективы этой области.

Цель исследования: Основной целью данного исследования является определение показателя острой токсичности (LD_{50}) дубильных веществ, выделенных из растений *Salvia Sclarea* L. (шалфей) и *Matricaria Chamomilla* L. (ромашка), на экспериментальных животных (мышах), а также оценка их местной



обезболивающей (анестетической) активности с использованием методов Ренье и Бульбринга и Вайды.

Материалы и методы исследования: Исследование проводилось в соответствии с порядком, утвержденным биоэтической экспертной комиссией Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, и строго соответствовало международным и национальным нормам работы с животными — ГОСТ Р 53434–2009 («Правила содержания и ухода за лабораторными животными») и ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 («Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»).

Животные и условия: Для экспериментов были отобраны здоровые, беспородные белые самцы мышей массой 18–22 г.

Животные содержались в виварии Института химии растительных веществ в стандартных условиях (температура 22 ± 2 °C, влажность 50–60%, цикл свет/темнота 12/12 часов), им был обеспечен бесперебойный доступ к стандартному гранулированному корму и чистой питьевой воде.

Приготовление и введение вещества: Растворы дубильных веществ, выделенных из растений *Salvia Sclarea* L. и *Matricaria Chamomilla* L., в концентрациях 0.25%, 0.5% и 1.0% готовили на основе физиологического раствора. По 0.2 мл тестового раствора закапывали в конъюнктивальный мешок каждого глаза кролика дважды, с интервалом в 15 секунд, по 0.1 мл.

Следующий эксперимент проводился путем подкожного введения 0.25 мл тестового раствора каждой морской свинке.

Оценка острой токсичности: Острая токсичность дубильных веществ оценивалась путем определения значения LD_{50} .

Вещество вводилось перорально (per os) в 13 различных дозах (от 100 мг/кг до 15800 мг/кг).

Животные наблюдались в течение 14 дней, и LD_{50} рассчитывалась с использованием пробит-анализа на основе соотношения числа погибших к выжившим для каждой дозы.

Методы оценки анестетической активности:

Метод Ренье — Степень местной анестезии оценивалась по методу Ренье на основе рефлекса роговицы глаз кроликов.

По 0.2 мл тестового раствора закапывали в конъюнктивальный мешок каждого глаза кролика дважды, с интервалом в 15 секунд, по 0.1 мл.

Рефлекс роговицы проверялся путем болевой стимуляции, и время начала обезболивания, полная продолжительность и время окончания определялись и регистрировались в течение 30 минут [16].

Метод Бульбринга и Вайды — Активность инфильтрационной анестезии оценивалась с помощью метода Бульбринга и Вайды.

По 0.25 мл тестового раствора вводили под кожу спины каждой морской свинки.

Уровень чувствительности оценивался с помощью энтомологической иглы через 1–5, 5–10, 10–15, 15–20, 20–25 и 25–30 минут после инъекции.

Наличие или отсутствие болевой реакции в каждом временном интервале регистрировалось знаком («+» или «-»).

Полученные данные статистически сравнивались с действием раствора лидокаина.



Статистический анализ: Результаты исследования были рассчитаны в программе Microsoft Excel 2021. Статистическая достоверность определялась с помощью t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $P \leq 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки острой токсичности: В ходе исследования острое токсическое действие дубильных веществ, выделенных из растений *Salvia Sclarea L.* и *Matricaria Chamomilla L.*, изучалось путем перорального введения (per os) лабораторным мышам в дозах от 100 мг/кг до 15800 мг/кг [16].

Экспериментальные животные наблюдались в течение 14 дней, и регистрировались случаи смерти.

Клинические проявления острого отравления: При введении дубильных веществ, выделенных из растений *Salvia Sclarea L.* и *Matricaria Chamomilla L.*, в дозах 100.0-10000.0 мг/кг физиологическое состояние животных не отличалось от интактных животных.

При дозах вещества 11000.0-13000 мг/кг у животных начали наблюдаться признаки отравления в общем состоянии.

При дозе вещества 13500 мг/кг отмечалось замедление двигательной активности, мышечная слабость, учащенное дыхание и тремор во время движения.

При указанных дозах в течение 14-дневного наблюдения у экспериментальных животных не наблюдалось случаев смерти.

При введении дозы вещества 14000.0 мг/кг через 5 минут наблюдалось учащенное, поверхностное дыхание, снижение двигательной активности. Через 25 минут наблюдалось снижение реакции на внешние раздражители, напряжение хвоста. Через 70 минут отмечалось расслабление двигательных мышц.

При этой дозе на 1-е сутки произошла смерть 1 животного.

Увеличение дозы вещества приводило к усилению признаков отравления и увеличению числа смертей.

При дозе вещества 14500.0 мг/кг наблюдалась смерть 2 животных, при дозе 15000.0 мг/кг — 3 животных, при дозе 15300.0 мг/кг — 4 животных, при дозе 15500 мг/кг — 5 животных.

При введении дозы вещества 15800 мг/кг через 5 минут наблюдалось учащенное, поверхностное дыхание, снижение двигательной активности.

Через 20 минут двигательные мышцы были расслаблены, наблюдались продолжительные судороги. В ходе эксперимента было установлено, что 15800.0 мг/кг является абсолютной летальной дозой (Таблица 1).

Таблица 1

Острая токсичность дубильных веществ, выделенных из шалфея (*Salvia Sclarea L.*) и ромашки (*Matricaria Chamomilla L.*) при пероральном введении

№	Modda nomi	Doza mg/kg	Hayvonlar o'limchilik/yashovchanlik ko'rsatkichi	L D
1	Shalfey (<i>Salvia Sclarea L.</i>) va ramashka (<i>Matricaria Chamomilla L.</i>)	100 500 1000 3000		14600.3 (14050.4±15139.1)



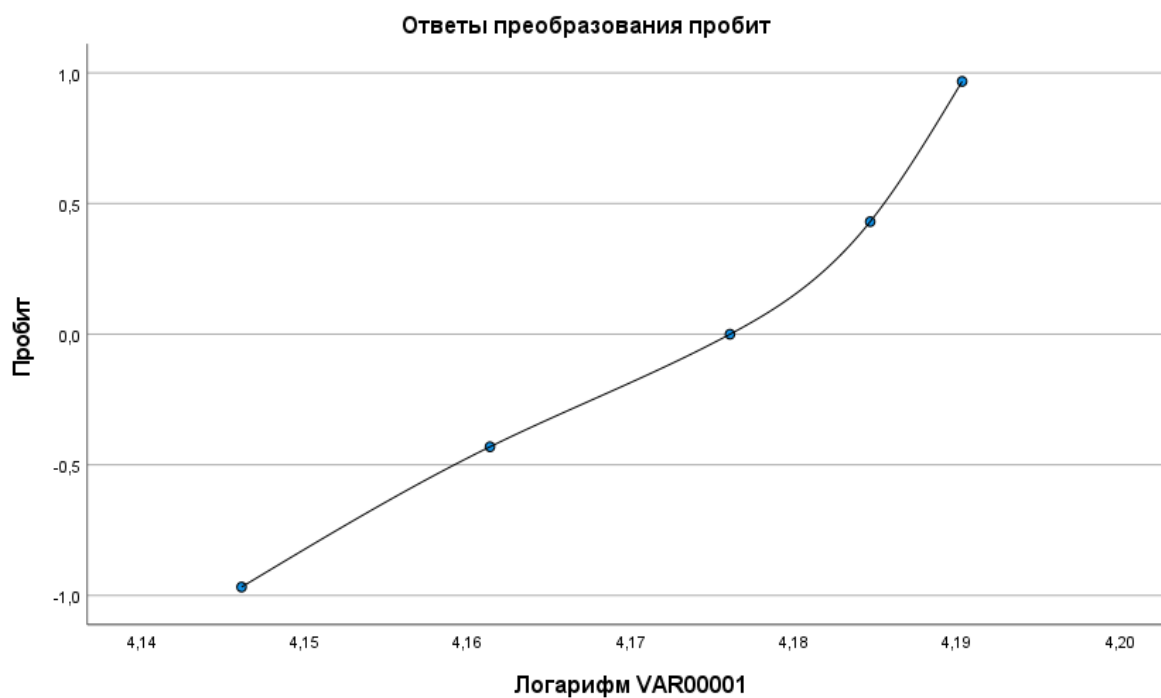
	o'simligidan ajratib olingan dubin moddasi	6000 10000 13000 1 4 0 5 0 3		
--	---	--	--	--

Доверительные границы

	95% доверительные границы для VAR00001				95% доверительные границы для log (VAR00001) ^a		
	Вероятность	Оценка	Нижняя граница	Верхняя граница	Оценка	Нижняя граница	Верхняя граница
PROBIT	,010	12182,669	9862,156	13048,064	4,086	3,994	4,116
	,020	12443,860	10309,767	13238,722	4,095	4,013	4,122
	,030	12612,473	10603,323	13362,284	4,101	4,025	4,126
	,040	12740,818	10829,034	13456,759	4,105	4,035	4,129
	,050	12846,180	11015,689	13534,692	4,109	4,042	4,131
	,060	12936,545	11176,688	13601,875	4,112	4,048	4,134
	,070	13016,301	11319,427	13661,491	4,114	4,054	4,135
	,080	13088,130	11448,450	13715,486	4,117	4,059	4,137
	,090	13153,799	11566,760	13765,144	4,119	4,063	4,139
	,100	13214,539	11676,452	13811,360	4,121	4,067	4,140
	,150	13469,019	12137,858	14008,893	4,129	4,084	4,146
	,200	13674,762	12511,036	14175,262	4,136	4,097	4,152
	,250	13853,774	12833,135	14327,583	4,142	4,108	4,156
	,300	14016,528	13120,993	14475,091	4,147	4,118	4,161
	,350	14169,051	13383,206	14624,371	4,151	4,127	4,165
	,400	14315,314	13624,220	14781,153	4,156	4,134	4,170
	,450	14458,262	13846,224	14950,953	4,160	4,141	4,175
	,500	14600,338	14050,437	15139,124	4,164	4,148	4,180
	,550	14743,810	14238,223	15350,591	4,169	4,153	4,186
	,600	14891,037	14411,922	15589,755	4,173	4,159	4,193
	,650	15044,753	14575,122	15861,036	4,177	4,164	4,200
	,700	15208,465	14732,514	16170,232	4,182	4,168	4,209
	,750	15387,134	14889,791	16526,727	4,187	4,173	4,218
	,800	15588,562	15054,182	16947,265	4,193	4,178	4,229
	,850	15826,682	15236,439	17464,324	4,199	4,183	4,242
	,900	16131,465	15457,181	18151,123	4,208	4,189	4,259
	,910	16205,955	15509,585	18322,657	4,210	4,191	4,263
	,920	16287,268	15566,233	18511,418	4,212	4,192	4,267
	,930	16377,147	15628,242	18721,836	4,214	4,194	4,272
	,940	16478,115	15697,218	18960,357	4,217	4,196	4,278
	,950	16594,029	15775,615	19236,887	4,220	4,198	4,284
	,960	16731,255	15867,461	19567,867	4,224	4,201	4,292
	,970	16901,513	15980,152	19983,776	4,228	4,204	4,301
	,980	17130,527	16129,845	20552,091	4,234	4,208	4,313
	,990	17497,797	16366,186	21484,026	4,243	4,214	4,332

a. Основание логарифма = 10.

1-рисунок. Доверительный интервал дозы отравления



**2-рисунок. Увеличение показателя токсичности
Результаты по методу Ренъе (на кроликах):**





3-рисунок. Метод введения дубильных веществ, выделенных из шалфея (*Salvia Sclarea L.*) и ромашки (*Matricaria Chamomilla L.*), в конъюнктивальный мешок глаза кроликов

Результаты анестетической активности по методу Ренье: Обезболивающее действие оценивалось по методу Ренье при концентрациях дубильных веществ 0.25%, 0.5% и 1.0%.

Согласно полученным результатам, 0.5% раствор показал следующий анестетический эффект: время начала обезболивания — 3.7 ± 0.3 минуты, полная продолжительность обезболивания — 12.1 ± 0.7 минуты, а общее время обезболивания — 15.8 ± 0.9 минуты (Таблица 2).

Эти показатели были близки к результатам 0.5% раствора гидрохлорида лидокаина, используемого в качестве референсного препарата, и статистически значимых различий не обнаружено ($P \geq 0.05$).

Таблица 2

Изучение местного обезболивающего свойства дубильных веществ, выделенных из шалфея (*Salvia Sclarea L.*) и ромашки (*Matricaria Chamomilla L.*), и гидрохлорида лидокаина по методу Ренье

№	Вещество	Доза %	Анестезия			
			Время начала обезболивания (мин)	Og'riqsizlanish tugash vaqti (min)	To'liq og'riqsizlanish vaqti (min)	Время начала обезболивания (мин)
1	Лидокаина гидрохлорида	0.25	-	-	-	-
		0.5	4.6 ± 0.5	7.5 ± 0.4	2.9 ± 0.5	7.5 ± 0.4
		1.0	3.8 ± 0.6	16.7 ± 0.8	12.9 ± 0.6	16.7 ± 0.8
2	Сумма флавоноидов, выделенных из растений шалфея (<i>Salvia sclarea L.</i>) и ромашки (<i>Matricaria chamomilla L.</i>)	0.25	4.7 ± 0.4	7.9 ± 0.5	3.2 ± 0.2	7.9 ± 0.5
		0.5	3.7 ± 0.3	15.8 ± 0.9	12.1 ± 0.7	15.8 ± 0.9
		1.0	4.5 ± 0.6	9.2 ± 0.4	4.7 ± 0.6	9.2 ± 0.4

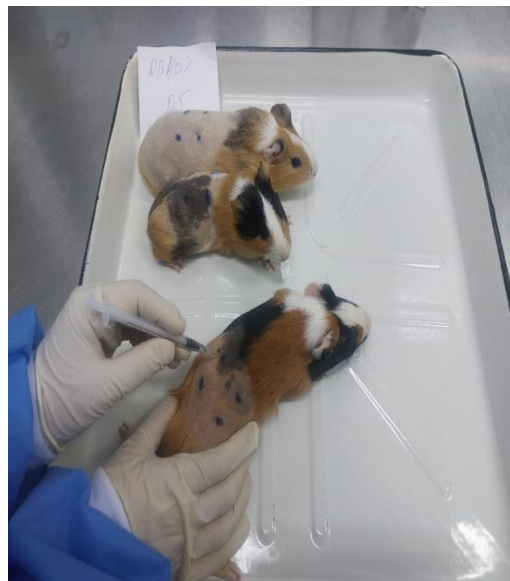
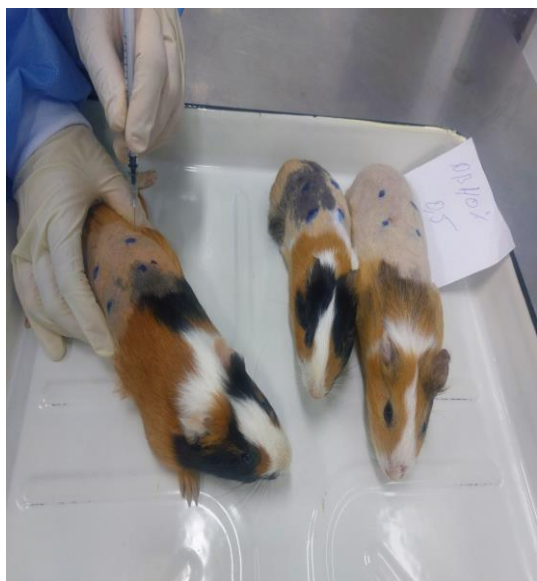
*Примечание: *P ≤ 0.05 по сравнению с контрольной группой.*

Эти результаты показывают, что дубильное вещество обладает местным анестетическим действием.

0.5% концентрация этого вещества обеспечила максимальную эффективность с оптимальной продолжительностью действия.

При этом при изучении в 1.0% концентрации оно не проявило высокой активности.

Результаты по методу Бульбринга и Вайды (на морских свинках):



4-рисунок. Метод подкожного введения дубильных веществ, выделенных из шалфея (*Salvia Sclarea L.*) и ромашки (*Matricaria Chamomilla L.*), морским свинкам

Результаты по методу Бульбринга и Вайды: С помощью этой методики оценивалось влияние дубильного вещества на уровень болевой чувствительности [16].

При концентрации 0.25% болевая чувствительность снижалась до 15-й минуты, затем постепенно восстанавливалась. При 0.5% растворе эффект сохранялся до 25-й минуты и начинал снижаться на 30-й минуте.

При 1.0% концентрации полное обезболивание начиналось с 5-й минуты и продолжалось до 15 минут (Таблица 3).

Таблица 3

Изучение местного обезболивающего свойства дубильных веществ, выделенных из шалфея (*Salvia Sclarea L.*) и ромашки (*Matricaria Chamomilla L.*), и гидрохлорида лидокаина по методу Бульбринга и Вайды

№	Вещество	Доза %	Чувствительность боли					
			5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
1	Лидокаина гидрохлорида	0.25	+	+	+	+	+	+
		0.5	-	-	+	+	+	+
		1.0	-	-	-	-	+	+
2	Сумма дубильных веществ, выделенных из растений шалфея (<i>Salvia sclarea L.</i>) и ромашки (<i>Matricaria chamomilla L.</i>)	0.25	-	-	-	+	+	+
		0.5	-	-	-	-	-	+
		1.0	-	-	-	+	+	+

Примечание: * $P \leq 0.05$ по сравнению с контрольной группой.



Эти результаты показывают, что дубильные вещества растений *Salvia Sclarea* и *Matricaria Chamomilla* способны снижать болевую чувствительность дозозависимым образом при малых концентрациях.

В частности, при 0.5% концентрации длительность и полнота анестезии были сопоставимы с 1.0% концентрацией референсного препарата гидрохлорида лидокаина, что открывает возможности для применения в клинической практике в качестве лекарственного средства природного происхождения.

Обсуждение: Результаты проведенных исследований показали, что дубильные вещества растений *Salvia Sclarea* и *Matricaria Chamomilla* обладают эффективным местным анестетическим действием в нетоксичных количествах.

Их обезболивающее действие, равное или близкое по эффективности гидрохлориду лидокаина, а также низкая токсичность обосновывают изучение вещества как перспективного соединения в фармацевтике.

Заключение. В результате проведенных экспериментальных исследований была высокоточно оценена острая токсикологическая характеристика и местная анестетическая активность дубильных веществ, выделенных из растений *Salvia Sclarea L.* и *Matricaria Chamomilla L.*

Значение LD_{50} , рассчитанное на основе пробит-анализа, составило 14600.3 ± 289.5 мг/кг, что подтверждает отнесение вещества к группе «малотоксичных».

Результаты оценки обезболивающей активности, проведенной с помощью метода Ренье, показали, что дубильные вещества, выделенные из растений *Salvia Sclarea* и *Matricaria Chamomilla*, обладают эффективным анальгетическим действием в 0.5% концентрации: общая продолжительность обезболивания составила 15.8 ± 0.9 минуты, и эти результаты были сопоставимы с гидрохлоридом лидокаина.

Эффект подавления болевой чувствительности веществом, оцененный по методу Бульбрина и Вайды, также доказал дозозависимость.

0.5% раствор, проявивший высокую активность в предыдущих результатах метода Ренье, также проявил высокую активность в этом эксперименте. Дальнейшие доклинические и клинические исследования могут послужить основой для более глубокого изучения фармакодинамических свойств этого вещества и создания нового поколения природных анестетических средств.

Использованная литература:

1. Бобылев А. Г. Местные анестетики: история, свойства и применение // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, №4. – С. 18–22.
2. Юмашев А. В., Фахрутдинов Р. Г. Современные подходы к разработке природных местных анестетиков // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, №1. – С. 53–57.
3. Becker D.E., Reed K.L. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology // Anesthesia Progress. – 2012. – Vol. 59(2). – P. 90–101. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90
3. Chazotte C. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010 // Journal of Natural Products. – 2012. – Vol. 75(3). – P. 311–335. DOI: 10.1021/np200906s
4. Gasparotto J., Somensi N., Reus G.Z. et al. Anti-nociceptive effects of *Matricaria Chamomilla L.* extract in animal models // Phytomedicine. – 2018. – Vol. 39. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.12.011



- 5.ГОСТ Р 53434–2009. Лабораторные животные. Правила содержания и ухода. Москва: Стандартинформ, 2009.
- 6.ГОСТ ISO/IEC 17025–2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. Москва: Стандартинформ, 2019.
- 7.OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Publishing, 2017.
- 8.Шамсиев А.Х. Биологически активные соединения лекарственных растений. – Т.: Фан, 2016. – 248 с.
- 9.Кузнецов С.Л. Методы оценки токсичности лекарственных средств. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 296 с.
- 10.Gasparotto J. et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory properties of Chamomilla recutita extract in mice. // Phytomedicine. – 2018. – Vol.39. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.12.011
- 11.Gintzler A.R., Liu N.J. Renie’s corneal reflex as a model for evaluating peripheral anesthetics // Current Protocols in Pharmacology.- 2018. – Vol. 82. – P. 12–16.
- 12.Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М: Гриф и К, 2012.-944 с.
- 13.Ahmed M.M. et al. Evaluation of local anesthetic activity using Bulbring–Wajda method in guinea pigs // Journal of Experimental Pharmacology. – 2015. – Vol. 7. – P. 43–49.
- 14.Стефанова А.В. «Доклинические исследования лекарственных средств», Киев 2002, 528 с.
- 15.Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп.– М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.
16. Klinikagacha bo'lgan farmakologik izlanish asoslari: darslik / R.T. Tulyaganov, Z.T. Fayziyeva, R.X. Sultanova, A.N. Abdixakimov.-Toshkent: Invest book , 2024. 220 b.
17. Бережной В.В., Калинина Е.А. Биостатистика в Microsoft Excel: практическое руководство для медиков и биологов.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 192 с. ISBN: 978-5-9704-6215-3