

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ СУХОГО ЭКСТРАКТА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *AGRIMONIA PILOSA* LEDEB

Лежнина М.Г.¹, Ханина М.А.¹, Позднякова С.В.², Родин А.П.¹

¹ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», Орехово-Зуево, e-mail: khanina06@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Антиоксидантную активность экстрактов определяли по их способности защищать адреналина гидрохлорид от аутоокисления. Наибольшую активность показали экстракты, полученные из травы и морфологических частей *Agrimonia pilosa* Ledeb. (фаза цветения) при экстракции водно-спиртовой смесью с содержанием спирта 40%. Сухой спиртовой экстракт из травы *Agrimonia pilosa* содержит биоэлементный комплекс, потенциально обладающий антиоксидантной активностью: дубильные вещества (до 30%), флавоноиды (до 5%), кумарины (до 3,5%), фенолкарбоновые и оксикоричные кислоты (до 6%), аминокислоты (до 2%), аскорбиновую кислоту, хлорофиллы, каротиноиды и 61 элемент. При расположении элементов по убыванию их концентраций (до 1 мкг/г) получили аккумулятивный ряд: K > Mg > Ca > P > Si > Na > Al > Br > Fe > B > Zn > Mn > Rb > Sr > La > Ti > Cu > Ni > As > Cr > Cs > Sb > V > Co, подтверждающий наличие и значительное содержание элементов с переменной валентностью. Антиоксидантную активность экстрактов (инактивацию радикалов) обеспечивают биологически активные вещества фенольной природы (благодаря наличию двойных связей); аскорбиновая кислота и элементы с переменной валентностью, каротиноиды, хлорофиллы связывают активные формы кислорода. Исследования противовоспалительной активности (при остром и хроническом воспалении) определили у *Agrimoniae pilosae* экстракта травы сухого антипролиферативное и флогогенное действие, более выраженное, чем у препарата сравнения – кислоты ацетилсалициловой. Выявлена зависимость между проявлением антиоксидантной активности и противовоспалительным действием *Agrimoniae pilosae* экстракта травы сухого.

Ключевые слова: *Agrimonia pilosa* Ledeb., сухой экстракт, биоэлементный комплекс, антиоксидантная и противовоспалительная активность.

BIOLOGICAL ACTIVITY AND CHEMICAL COMPOSITION OF A DRY EXTRACT OF THE ABOVE-GROUND PART OF *AGRIMONIA PILOSA* LEDEB

Lezhnina M.G.¹, Khanina M.A.¹, Pozdnyakova S.V.², Rodin A.P.¹

¹Moscow Regional Institution of Higher Education «University for Humanities and Technologies» Mari State University, Moscow, e-mail: khaninba06@mail.ru;

²Novosibirsk State Medical University Ministry of Health Care of Russia, Novosibirsk

Antioxidant activity of the extracts was determined by their ability to protect adrenaline hydrochloride from autooxidation. The extracts obtained from herbs and morphological parts of *Agrimonia pilosa* Ledeb. (flowering phase) when extracted with aqueous-alcoholic mixture containing 40% alcohol showed the highest activity. A dry alcoholic extract of the herb *Agrimonia pilosa* contains a bio-element complex with potential antioxidant activity: tannins (up to 30%), flavonoids (up to 5%), coumarins (up to 3,5%), phenolcarboxylic and oxycinnamic acids (up to 6%), aminoacids (up to 2%), ascorbic acid, chlorophylls, carotenoids and 61 elements. The arrangement of the elements in descending order of their concentrations (up to 1 µg/g) resulted in an accumulative series: K > Mg > Ca > P > Si > Na > Al > Br > Fe > B > Zn > Mn > Rb > Sr > La > Ti > Cu > Ni > As > Cr > Cs > Sb > V > Co, confirming the presence and significant content of elements with variable valence. Antioxidant activity of extracts (radical inactivation) is provided by bioactive substances of phenolic nature (due to the presence of double bonds); ascorbic acid and elements with variable valence, carotenoids, chlorophylls bind reactive oxygen species. Researches of anti-inflammatory activity (acute and chronic inflammation) have shown antiproliferative and phlogogenic action of *Agrimoniae pilosae* extract dry herb, more expressed than that of comparison preparation – acetylsalicylic acid. The correlation between manifestation of antioxidant activity and anti-inflammatory action of *Agrimoniae pilosae* herb extract dry was revealed.

Keywords: *Agrimonia pilosa* Ledeb., dry extract, bioelement complex, antioxidant and anti-inflammatory activity.

Надо отметить, что в патогенезе значительного числа заболеваний лежат окислительный стресс и воспалительный процесс. Поэтому для комплексной терапии и профилактики большинства заболеваний рекомендуются препараты с антиоксидантной и противовоспалительной активностью. С этой точки зрения привлекают внимание фитопрепараты, содержащие одновременно природные антиоксиданты и противовоспалительные вещества. Перспективным источником биологически активных веществ и фитопрепаратов, обладающих антиоксидантной, антирадикальной и противовоспалительной активностью, является репейничек волосистый – *Agrimonia pilosa* Ledeb. (Rosaceae). *A. pilosa* – многолетнее травянистое растение с широким ареалом, издавна применяемое в народной и традиционной медицинах как противораковое, антиоксидантное, противовоспалительное, антидиабетическое средство. Противораковую активность *A. pilosa* связывают с активностью агримониина (полифенола), ингибирующего рост опухоли *in vivo* [1]. Экстракты *A. pilosa* уменьшают чувство усталости и утомления, используются при астении и для купирования воспалений при аллергических заболеваниях [2]. Полифенолы и тритерпеноиды *A. pilosa* ингибируют окислительный стресс и гипергликемию при сахарном диабете 2-го типа [3]. Сухой водный экстракт надземной части *A. pilosa* эффективен для коррекции десинхроноза ритма «сон – бодрствование» [4]. Широкий спектр биологической активности, проявляемый *A. pilosa*, объясняется наличием разнообразных биологически активных веществ (БАВ) в сырьевой части растения, большая часть из которых обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью [2, 3, 5, 6]. Исследования взаимосвязи химического состава, антиоксидантной активности и противовоспалительного действия экстрактов *A. pilosa* не проводились.

Цель исследования – выявление взаимосвязи химического состава, антиоксидантной и противовоспалительной активности экстрактов, полученных из надземной части *A. pilosa*.

Материал и методы исследования

Материал для исследований – *Agrimoniae pilosae* экстракт травы сухой (СЭ) и жидкие экстракты (ЖЭ) травы и морфологических частей *A. pilosa*.

Жидкие экстракты получены методом трехкратной экстракции при нагревании (60–90⁰С), в качестве экстрагентов использовались: вода очищенная и водно-спиртовые смеси с содержанием этилового спирта 40% и 90%. Способ получения СЭ заключался в трехкратной экстракции надземной части *A. pilosa* спиртом этиловым 40% (гидромодуль 1:20) при нагревании (90⁰С) с последующим отгоном спирта этилового, упариванием и сушкой в вакуум-сушильном аппарате [7].

Полученные ЖЭ исследовали на наличие антиоксидантной активности (АОА) по их способности защищать адреналина гидрохлорид в растворе от аутоокисления [8]. Данный

метод является экспрессным, не требует сложного оборудования, прост в исполнении и дает однозначные результаты, что является его преимуществом перед другими методами определения АОА. Суть методики заключается в следующем: 0,2 мл раствора 0,1%-ного адреналина гидрохлорида в 3 мл карбонат гидрокарбонатного буфера (рН=10,65) после экспозиции при обычном освещении и при комнатной температуре (в течение 10 минут) спектрофотометрируют на приборе СФ-56 при длине волны 347 нм на фоне карбонат гидрокарбонатного буфера – опыт № 1 (ОП 1). Опыт № 2 – к 0,2 мл раствора 0,1%-ного адреналина гидрохлорида в 3 мл карбонат гидрокарбонатного буфера добавляют по 0,02 мл исследуемых ЖЭ и спектрофотометрируют через 10 минут экспозиции при тех же условиях на фоне смеси 3 мл карбонат гидрокарбонатного буфера с 0,02 мл исследуемых ЖЭ (ОП 2). Расчет показателя АОА проводят по формуле:

$$\text{АОА} = \frac{(\text{ОП 1} - \text{ОП 2}) \times 100\%}{\text{ОП 1}}$$

Значение показателя АОА более 10% свидетельствует о наличии антиоксидантной активности у исследуемых ЖЭ.

Оценка противовоспалительной активности СЭ

Противовоспалительную активность (при остром и хроническом воспалении) исследовали на белых крысах-самцах массой 180–200 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария (в клетках по 6–7 животных, на дне древесная стружка, свободный доступ к воде и пище) (Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО НГМУ, г. Новосибирск). При проведении экспериментов руководствовались принципами, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ (приказ № 66 от 01.03.2021 г.).

Дизайн эксперимента: для исследования противовоспалительной активности СЭ всех животных разделили на 6 групп по 6–7 животных в каждой. В 3 группах животных провели исследование на модели острого асептического воспаления, в 3 группах – на модели хронического воспаления, из них: 2 группы животных – контрольные, 2 группы – экспериментальные, 2 группы – сравнения.

Исследуемый СЭ растворяли в подогретой воде очищенной и вводили через зонд в желудок животным экспериментальных групп ежедневно (7 дней) в одно и то же время суток (утром) в дозе 100 мг/кг (содержание суммы веществ фенольной природы составляет около 40 мг).

Контрольной группе животных при тех же условиях вводили воду очищенную.

В качестве препарата сравнения использовали кислоту ацетилсалициловую (АСК). Выбор препарата сравнения обусловлен несколькими факторами: во-первых, АСК является производной салициловой кислоты (фенолокислоты), что сближает ее с фенольными соединениями в СЭ, во-вторых, физиологические механизмы противовоспалительного действия АСК к настоящему времени подробно изучены. Проявление противовоспалительного и болеутоляющего действия наблюдается в диапазоне высоких и стандартных доз [9]. Нами выбрана стандартная доза. АСК в виде раствора в воде очищенной вводили животным через зонд в желудок в дозе 20 мг/кг в течение 7 дней (группа сравнения).

Модель «каррагенинового отека». При введении каррагенина (0,1 мл 1%-ного водного раствора) под плантарный апонефроз задней правой лапки животного развивается острое асептическое воспаление, наблюдаются покраснение, увеличение объема лапки, повышение температуры и болезненность в месте введения. На пике воспаления (через 3,5 часа) определяют величину отека по объему вытесненной лапкой воды (в мл).

Модель «ватной гранулемы». Имплантацией под кожу животного стерильного ватного тампона (10 мг) вызывают пролиферативное хроническое воспаление. Сформировавшиеся гранулемы на 8-й день эксперимента вычлняют и взвешивают (масса сырой гранулемы), затем сушат при 60⁰С, доводят до постоянной массы и вновь взвешивают (масса высушенной гранулемы). Пролиферативную активность исследуемого СЭ оценивают по разнице между исходной массой ватного тампона (10 мг) и массой высушенной гранулемы. Влияние на экссудативную часть воспалительного процесса оценивают по разнице между массами сырой и высушенной до постоянной массы гранулемы.

Анализ состава и содержания элементов в СЭ проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) с использованием масс-спектрометра ELAN DRC-e ICP-MS и оптико-эмиссионного спектрометра Agilent 715 ICP-OES. Пробоподготовка для анализа элементов включала обработку навески СЭ азотной кислотой с последующим использованием микроволновых систем разложения Speedwave TM MWS-3+ и BERGHOF. Контроль проводили методом добавок [10].

Статистическую обработку результатов фармакологических исследований проводили в соответствии с ОФС 1.1.0013.15 (Государственная фармакопея 14-го издания) [11]. Для расчетов использовали программу Statistica 8.0. Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Стьюдента. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе электронных спектров поглощения исходного 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида и смеси 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида с

исследуемыми ЖЭ *A. pilosa* в карбонат гидрокарбонатном буфере было отмечено, что все ЖЭ предотвращают окисление адреналина, но в разной степени (рис. 1).

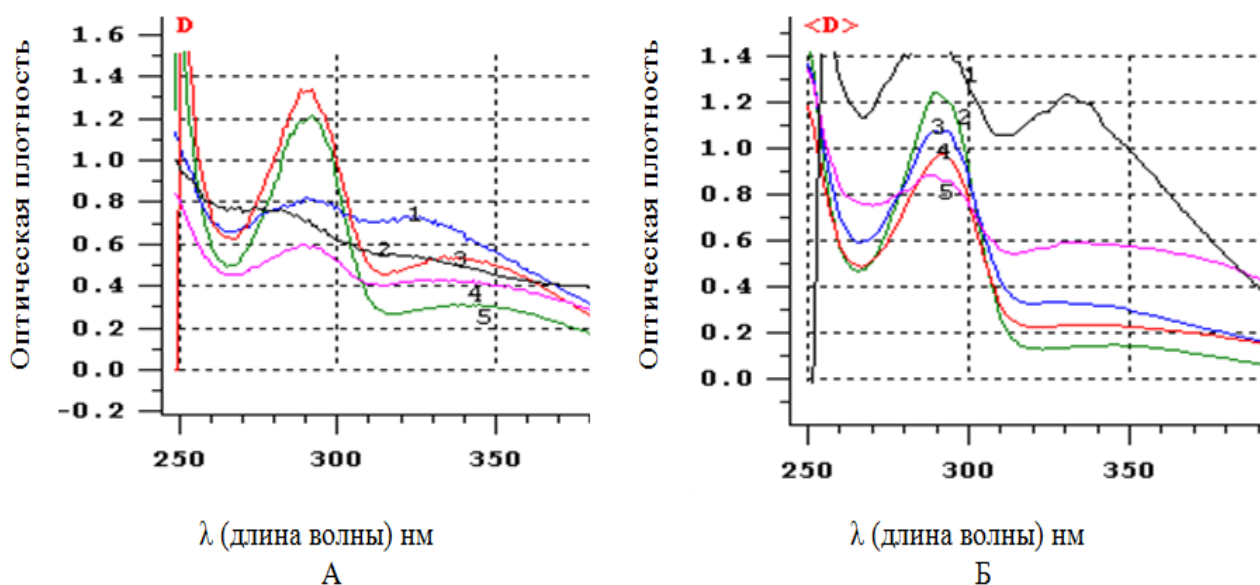


Рис. 1. Спектры поглощения 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида в карбонат гидрокарбонатном буфере (спектр № 1) и продуктов взаимодействия 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида с исследуемыми ЖЭ *A. pilosa* в карбонат гидрокарбонатном буфере. Спектры поглощения: А – водные ЖЭ (2 – из травы, 3 – из стеблей, 4 – из листьев, 5 – из соцветий); Б – спиртовые ЖЭ (2 – из соцветий, 3 – из травы, 4 – из листьев, 5 – из стеблей)

Биоэлементный комплекс (биологически активные вещества и элементы с переменной валентностью), содержащийся в исследуемых ЖЭ, в значительной степени предотвращает аутоокисление адреналина гидрохлорида, что находит отражение в снижении показателя поглощения продуктов их взаимодействия в ряду: ЖЭ из соцветий > ЖЭ из листьев > ЖЭ из травы > ЖЭ из стеблей (рис. 1).

Результаты расчетов показателей АОА исследуемых ЖЭ представлены на рисунке 2. Наибольшие показатели АОА выявлены для ЖЭ, полученных из соцветий и листьев, наименьшие – для ЖЭ, полученного из стеблей. Такая закономерность наблюдается для всех ЖЭ, полученных с использованием разных экстрагентов.

Ранее при исследовании накопления основных групп БАВ в траве и в отдельных морфологических частях *A. pilosa* нами было установлено, что наибольшая концентрация антиоксидантов (флавоноидов, дубильных веществ, каротиноидов, аскорбиновой кислоты, хлорофиллов, оксикоричных и фенолкарбоновых кислот) наблюдается в листьях и соцветиях [12]. Полученные результаты по АОА, проявляемой ЖЭ из листьев и соцветий *A. pilosa*, подтверждают наличие прямой зависимости между содержанием биоэлементного комплекса

и степенью проявления данной активности. Надо отметить, что проявляемая АОА зависит от экстрагента, используемого для получения ЖЭ. ЖЭ, полученные с использованием спирта этилового 40%-ного, проявляют большую АОА, чем ЖЭ, полученные экстракцией водой очищенной и спиртом этиловым 90%-ным. Это связано с тем, что спирт этиловый 40%-ный извлекает из травы и морфологических частей *A. pilosa* биологически активных веществ и элементов, ответственных за АОА, в большей степени, чем вода и спирт этиловый 90%-ный [7]. Из этой закономерности выбиваются все ЖЭ из соцветий, значения показателей АОА которых наиболее высоки и близки между собой (рис. 2). Надо отметить, что ЖЭ из травы (включающей все морфологические части) проявляет большую АОА, чем ЖЭ из листьев (получены экстракцией спиртом этиловым 40%-ным).

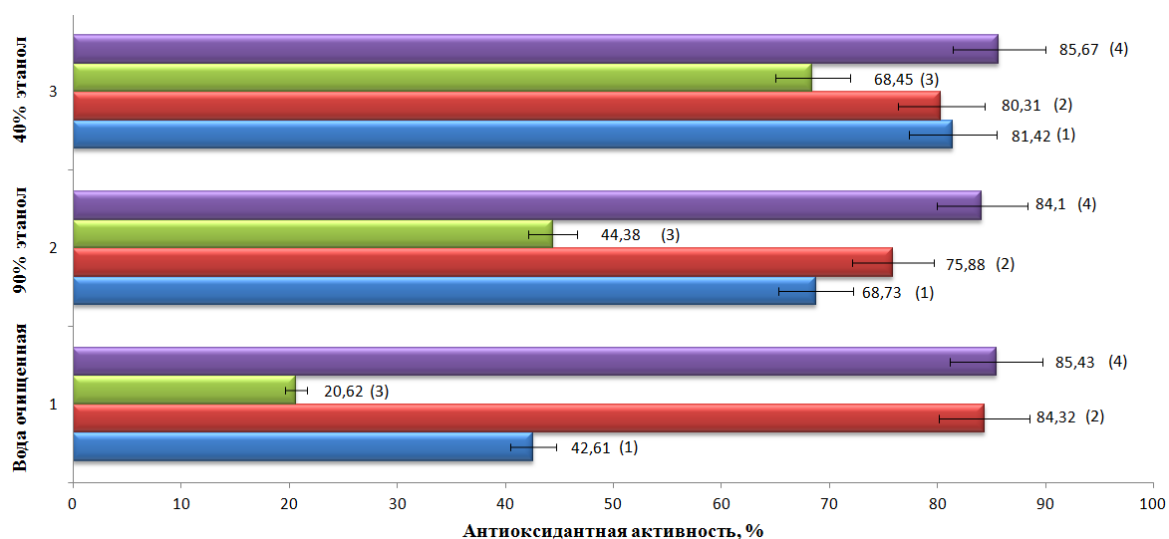


Рис. 2. Зависимость антиоксидантной активности СИ *A. pilosa* от используемого экстрагента и морфологической части растения. СИ: 1 – из травы, 2 – из листьев, 3 – из стеблей, 4 – из соцветий

Для дальнейших исследований из травы *A. pilosa* был получен СЭ (экстрагент спирт этиловый 40%-ный) [7]. Органолептические показатели СЭ: мелкозернистый порошок светлорыжевого цвета, со слабым травяным запахом, горького вкуса, вяжущего действия. СЭ хорошо растворим в спирте этиловом 40%-ном при 20⁰С и воде очищенной при нагревании; гигроскопичный.

Фитохимический анализ СЭ показал значительное содержание полифенольных окисляемых соединений (танинов) (до 30%), флавоноидов (до 5%), кумаринов (до 3,5%), фенолкарбоновых и оксикоричных кислот (до 6%), аминокислот (до 2%), аскорбиновой кислоты (14 мг%), хлорофиллов (71 мг%), каротиноидов [7].

Элементный состав СЭ включает 61 элемента, за исключением элементов-органогенов (С, Н, N, О), которые методом МС-ИСП не определяются. В СЭ присутствуют все жизненно

необходимые макро- и микроэлементы [4, 13]. При расположении элементов по убыванию их концентраций (до 1 мкг/г) получили следующий аккумулятивный ряд: $K > Mg > Ca > P > Si > Na > Al > Br > Fe > B > Zn > Mn > Rb > Sr > La > Ti > Cu > Ni > As > Cr > Cs > Sb > V > Co$, подтверждающий наличие и значительное содержание элементов с переменной валентностью (выделены в ряду) в СЭ, что очень важно для проявления антиоксидантной активности (рис. 3).

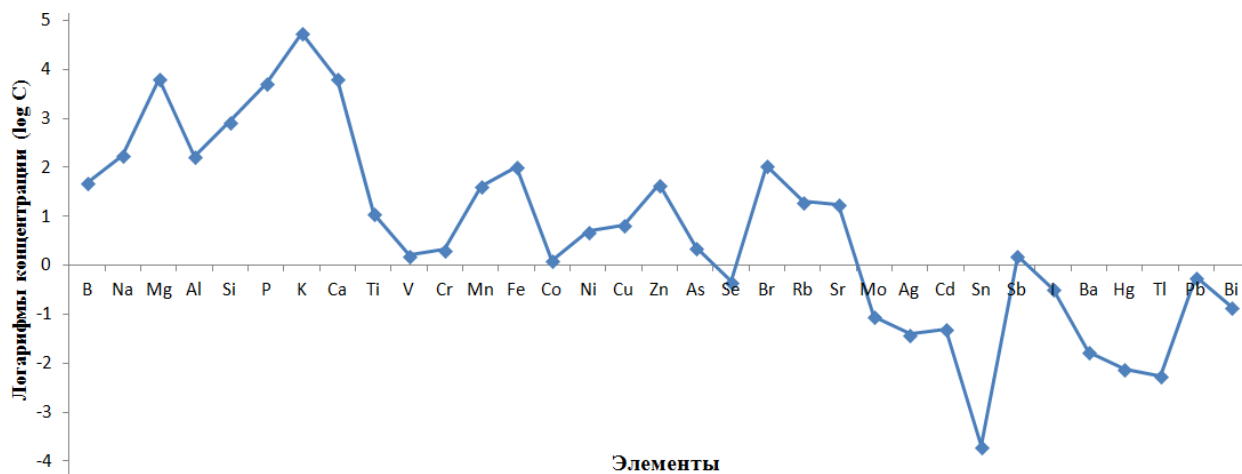


Рис. 3. Состав и содержание элементов в *Agrimoniae pilosae* экстракте травы сухом (в логарифмической шкале \log_{10})

Содержание токсичных элементов в СЭ не превышает ПДК, принятых для чая и напитков [14].

Известно, что при одновременном присутствии в экстрактах растений соединений-антиоксидантов, относящихся к разным химическим классам, наблюдается синергизм в проявлении их АОА [5]. Возможно, в проявлении высокой АОА *Agrimoniae pilosae* экстракта травы сухого мы наблюдаем явление синергизма активности БАВ, преимущественно веществ фенольной природы и элементов с переменной валентностью.

При введении каррагинина в лапку животного контрольной группы наблюдаются развитие припухлости (отек), покраснение, повышение температуры и болезненность в месте его введения. При наблюдении за животными в течение 6 часов с момента введения флогогенного агента максимальный размер отека наблюдался через 3,5 часа. При введении каррагинина на фоне СЭ и АСК также наблюдались увеличение объема лапки животного, наличие покраснения, повышения температуры и болезненность в месте введения, но в меньшей степени. При сравнительном анализе экспериментальных данных по противовоспалительной активности СЭ (100 мг/кг) и препарата сравнения – АСК (20 мг/кг) при остром воспалении выявлено, что СЭ и АСК значительно снижают (на 50% и 52,2% соответственно) объем отека лапки животного по сравнению с контрольной группой (рис. 4А).

Снижение объема отека лапки животного связано с уменьшением проницаемости капилляров и нормализацией процессов микроциркуляции. Снижение проницаемости капилляров и улучшение микроциркуляции происходят за счет высокой концентрации фенольных соединений (флавоноидов и кумаринов) в СЭ, а стабилизирующее действие на клеточные стенки лизосом могут оказывать полифенольные соединения (дубильные вещества).

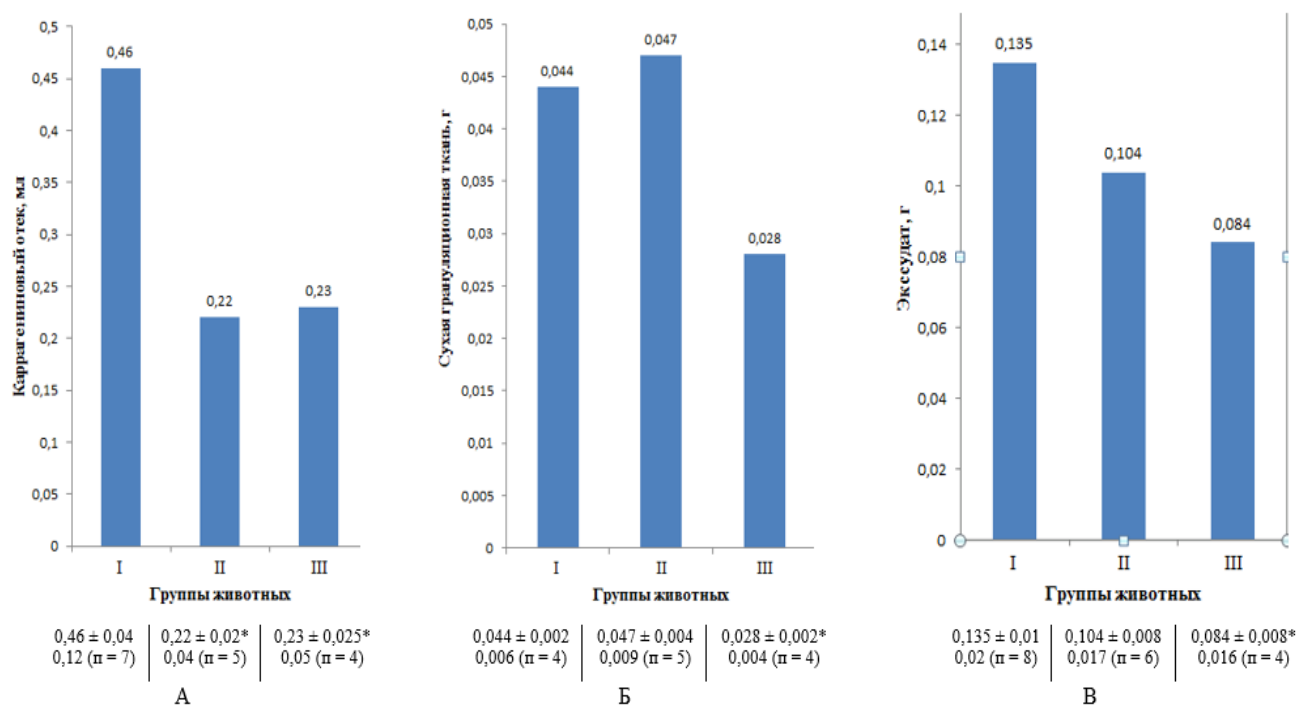


Рис. 4. Противовоспалительная активность сухого экстракта *A. pilosa* (n=6),

($M \pm m$; $p \leq 0,05$); А – острое воспаление (модель «каррагенинового отека»),

Б, В – хроническое воспаление (модель «ватной гранулемы»), группы животных:

1 – контрольная (модель патологии + вода очищенная эквивалентно опытному введению),

2 – сравнения (модель патологии + АСК (20 мг/кг)),

3 – опытная (модель патологии + СЭ (100 мг/кг));

* – достоверно по отношению к контролю

Хронические, вялотекущие воспалительные процессы часто приводят к нежелательным последствиям – разрастанию гранулематозно-фиброзной ткани и замещению ею нормальных тканей – и, как следствие, к деформации, потере функций. Поэтому наличие антипролиферативного действия у исследуемого СЭ является его преимуществом перед другими противовоспалительными препаратами, обладающими активностью только в острой фазе воспаления. При пероральном введении крысам раствора СЭ в дозе 100 мг/кг на фоне хронического воспаления наблюдается значительное снижение массы гранулематозно-

фиброзной ткани по сравнению с группой контроля (на 36,6%). Препарат сравнения (АСК в дозе 20 мг/кг) при том же способе введения на фоне хронического воспаления, показавший значительное противовоспалительное действие при остром воспалительном процессе, в данном случае активности не проявил, даже оказал пропролиферативное действие (рис. 4Б).

При сравнительном анализе влияния СЭ (100 мг/кг) и АСК (20 мг/кг) при их пероральном введении на фоне хронического воспаления на массу экссудата было выявлено, что СЭ оказывает антиэкссудативное действие в большей степени, чем препарат сравнения, поскольку снижал массу экссудата на 37,8%, а АСК – на 23,1% по сравнению с группой контроля (рис. 4В).

Экспериментальные результаты по исследованию антиоксидантной и противовоспалительной активности СЭ *A. pilosa*, полученные в данной работе, в высокой степени коррелируют с результатами экспериментов, проведенных с использованием других методик исследования данных видов биологической активности *in vivo* и *in vitro* [3].

Выводы

1. Экстракты, полученные из травы и морфологических частей *A. pilosa*, обладают выраженной антиоксидантной активностью. Наибольшую антиоксидантную активность проявили экстракты, полученные из травы, соцветий и листьев при использовании спирта этилового 40%-ного в качестве экстрагента.

2. Снижение объема экссудата при остром и хроническом воспалении (на 50% и 37,8% соответственно) и массы гранулематозно-фиброзной ткани (на 36,6%) при использовании *Agrimoniae pilosae* экстракта травы сухого свидетельствует о наличии у него противовоспалительной активности, сравнимой с противовоспалительной активностью препарата сравнения (ацетилсалициловой кислотой).

3. Высокая антиоксидантная и противовоспалительная активность *Agrimoniae pilosae* экстракта травы сухого определяется его биоэлементным комплексом: в нем присутствуют полифенольные окисляемые соединения (танины) (до 30%), флавоноиды (до 5%), кумарины (до 3,5%), фенолкарбоновые и оксикоричные кислоты (до 6%), аминокислоты (до 2%), аскорбиновая кислота, хлорофиллы и элементы с переменной валентностью (Si, Br, Fe, Mn, Cu, Ni, Cr, Co).

4. Наблюдается взаимосвязь между химическим составом и проявлением антиоксидантной активности и противовоспалительного действия суммарных извлечений из травы и морфологических частей *Agrimoniae pilosae*.

Список литературы

1. Huang W., Deng H., Jin S., Ma X., Zha K., Xie M. The isolation, structural characterization and antiosteosarcoma activity of a water soluble polysaccharide from *Agrimonia pilosa*. *Carbohydrate Polymers*. 2018. vol. 187. P. 19-25.
2. Le Q.U., Joshi R.K., Lay H.L., Wu M.C. *Agrimonia pilosa* Ledeb: Phytochemistry, Ethnopharmacology, pharmacology of an important traditional herbal medicine. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2018. vol. 7. no. 4. P. 3202-3211.
3. Kim C.Y., Yu Q.-M., Kong H.-J., Lee J.-Y., Yang K.-M., Seo J.-S. Antioxidant and Anti-Inflammatory activities of *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020. vol. 2020. Article ID 8571207. 10 p. DOI: 10.1155/2020/8571207.
4. Краснов Е.А., Яценков А.И., Замощина Т.А., Иванова Е.В. Средство для коррекции десинхроноза ритма сон-бодрствование // Патент РФ № 2493866. Патентообладатель ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. 2013. Бюл. № 27.
5. Sonam K.S., Guleria S. Synergistic antioxidant activity of natural products. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics*. 2017. vol. 2. no. 16. P. 1-6.
6. Лежнина М.Г., Ханина М.А., Родин А.П., Грек О.Р., Позднякова С.В., Агеева Т.А. Исследование биологической активности *Agrimoniae pilosae* экстракта сухого // Известия ГГТУ. 2021. № 1. С. 39-52.
7. Лежнина М.Г., Ханина М.А., Родин А.П. Разработка технологии получения *Agrimoniae pilosae* экстракта сухого // Известия ГГТУ. 2021. № 3. С. 25–34.
8. Тринеева О.В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 4(21). С. 180-197.
9. Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р., Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Гусев А.Н., Шульгин В.Ф., Коренюк И.И., Иванов С.А. Анальгетические и противовоспалительные эффекты ацетилсалициловой кислоты: физиологические механизмы // Ученые записки Крымского Федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2020. Т. 6 (72). № 1. С. 197-219. DOI: 10.37279/2413-1725-2020-6-1-197-219.
10. Методика выполнения измерений массовых долей 62 элементов в почвах, донных отложениях, горных породах различного состава и сплавах металлов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой МВИ № 002-ХМС-2009, ООО «ХАЦ «Плазма». [Электронный ресурс]. URL: <https://plasma-tomsk.ru/our-methods> (дата обращения: 15.08.2022).
11. ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами.

[Электронный ресурс]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1127/> (дата обращения: 15.08.2022).

12. Ханина М.Г., Ханина М.А., Родин А.П. Фенольный комплекс травы *Agrimonia pilosa* Ledeb // Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации: сборник материалов Международной научно-практической конференции. Орехово-Зуево: Издательство МГОГИ, 2014. С. 245-250.

13. Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013. № 113 (3-2). С. 30-36.

14. Санитарные правила и нормы СанПиН 2.3.2.560-96 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» (утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 24 октября 1996 г. № 27). С дополнениями № 1 от 11 октября 1998 г., № 2 от 21 мая 2000 г., № 3 от 13 января 2001 г.