

УДК 581.1577.1547.91581.19

ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦВЕТКАХ И ЛИСТЬЯХ *Achillea asiatica* SERG. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕГИОНА ПРОИЗРАСТАНИЯ¹

© 2023 г. В. П. Курченко^{а, *}, Н. В. Сушинская^а, Е. В. Чудновская^а, Е. И. Тарун^а, П. С. Шабуня^б,
А. Д. Лодыгин^с, И. А. Хрусталева^д, А. Н. Куприянов^д

^аБелорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

^бИнститут биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

^сСеверо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

^дКузбасский Ботанический сад, Кемерово, Российская Федерация

*e-mail: kurchenko@tut.by

Поступила в редакцию 23.10.2023 г.

После доработки 14.11.2023 г.

Принята к публикации 15.11.2023 г.

Проведено сравнительное исследование состава биологически активных веществ метанольных экстрактов из цветков и листьев *Achillea asiatica* Serg. аборигенной флоры Сибири и Казахстана, произрастающих в различных регионах России (Кемерово, Хакасия) и Казахстана. Использование газовой хроматографии с масс-спектрометрией для анализа экстрактов из цветков и листьев показало, что существуют значительные отличия в составе и содержании моно-, сескви- и кислородсодержащих терпеноидных соединений, которые связаны с регионом произрастания. Антиоксидантная активность экстрактов из цветков *A. asiatica* исследованных образцов значительно выше, чем в экстрактах из листьев. Эффективность антиоксидантного действия экстрактов определяется преимущественно фенольными соединениями, которые не относятся к терпенам. Проведенные фитохимические исследования трех образцов *A. asiatica* из различных регионов произрастания показали значительную изменчивость состава биологически активных веществ и их антиоксидантной активности. При заготовке лекарственного сырья это может привести к различной фармацевтической активности травы *A. asiatica*.

Ключевые слова: *Achillea asiatica*, антиоксидантная активность, ГЖХ-МС, монотерпены, сесквитерпены, стероиды, терпеноиды

DOI: 10.31857/S0015330323601139, **EDN:** ZQTYVN

ВВЕДЕНИЕ

Род *Achillea* L. (Asteraceae), представлен более 140 видами многолетних травянистых растений, распространенных преимущественно в Северном полушарии. Виды *Achillea* используются в народной медицине для многочисленных медицинских применений [1]. Некоторые виды этого рода прошли обширные фитохимические исследования, что позволило применять препараты на их основе в официальной медицине [2, 3]. Эти препараты находят терапевтическое применение, как противовоспалительные [3, 4], ранозаживляющие [5, 6], спазмолитическое и гепатопротекторное [7–9]. Их применение основано на различных биологически активных веществах (БАВ) экстрагируемых

из травы *Achillea*: моно- и сесквитерпенов, терпеноидов, флавоноидов, флавонолов, и других [10–12]. Для использования в фармацевтике ведутся работы по выявлению новых форм и видов *Achillea* с высоким содержанием БАВ [13–19]. Большой интерес для получения БАВ представляют эндемические виды *Achillea*, произрастающие в различных регионах Казахстана и Сибири для которых ранее не проводились фитохимические исследования [20].

Среди различных видов тысячелистников важное значение имеет тысячелистник азиатский (*Achillea asiatica* Serg), который был выделен в самостоятельный вид из тысячелистника обыкновенного (*A. millefolium* L.). Наравне с этим видом травы *A. asiatica* используется при почечнокаменной болезни, воспалительных гинекологических заболеваниях, а также в качестве противосудорожного средства [7, 18, 19, 21]. В зависи-

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0015330323601139 для авторизованных пользователей.

Таблица 1. Места сбора и каталожные номера образцов тысячелистника азиатского (*A. asiatica*) в гербарии Кузбасского ботанического сада

Каталожный № гербария	Вид	Место сбора
1	2	3
KUZ KEM 16466	Тысячелистник азиатский (<i>A. asiatica</i> Serg. Кемерово, Россия)	Россия, Кемеровская область, Беловский район, окрестности с. Каракан (54.353912° с.ш., 86.77906° в.д.)
KUZ SIB	Тысячелистник азиатский (<i>A. asiatica</i> Serg. Хакасия, Россия)	Россия, Хакасия, Орджоникидзевский район, окр.оз. Сульфатное (54°58'40" с.ш., 89°36'35" в.д.)
KUZ KAZ 06526	Тысячелистник азиатский (<i>A. asiatica</i> Serg. Казахстан)	Казахстан, Восточно-Казахстанская область, Зайсанский район, хребет Саур (47.43306° с.ш., 85.27296° в.д., А = 669 м.)

мости от региона произрастания состав БАВ входящих в экстракт травы *A. asiatica* может различаться. Эти внутривидовые различия состава вторичных метаболитов могут быть связаны с регионом произрастания и климатическими условиями.

В связи с этим, представлялось целесообразным провести сравнительное исследование состава БАВ экстрактов из листьев и цветков *A. asiatica*, произрастающих в различных регионах. Этот вид распространен в Казахстане, Новосибирской, Кемеровской областях, Республике Хакасия и других регионах Сибири, Дальнего Востока, Монголии. Кроме этого, важно исследовать антиоксидантную активность полученных экстрактов, для определения возможности их дальнейшего использования.

Целью работы являлось проведение сравнительного исследования состава БАВ экстрактов из листьев и цветков *A. asiatica* из различных удаленных регионов произрастания Кемеровской области, Хакасии, Казахстана для выявления внутривидовых различий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись метанольные экстракты цветков и листьев тысячелистника азиатского (*A. asiatica*), собранных в России и Казахстане (табл. 1). Образцы растений собраны в период цветения летом 2017 г., определены сотрудниками Кузбасского ботанического сада и депонированы в его гербарии.

Приготовление проб для анализа. Для приготовления экстрактов использовались три экземпляра тысячелистника из каждого региона произрастания. Цветки и листья измельчали и пропускали через сито с диаметром 0.5 мм. Из измельченных цветков и листьев вещества экстрагировались метанолом в соотношении 1 : 10 (м/об). Время экстракции 2 ч при температуре 25°C. Для использования в дальнейших исследованиях экс-

тракты пропускали через фильтр 0.22 мкм Millipore ("Millipore", США). После удаления метанола на ротормном испарителе определялось содержание сухого остатка, которое составило для всех исследованных образцов 15.0–16.2 мг/мл.

ГЖХ-МС анализ. Исследование состава биологически активных веществ экстрактов проводили с использованием хромато-масс-спектрометрической системы: газовый хроматограф Agilent 6850 ("Agilent", США) с масс-селективным детектором Agilent 5975B ("Agilent", США) (ГЖХ-МС). Для анализа использовалась капиллярная колонка DB-5MS (5% Phenyl Methyl Siloxane, J&W 122–5062) ("Agilent", США) длиной 30 м, внутренним диаметром 0.25 мм. Температура инжектора 300°C, температура интерфейса 300°C. Газ-носитель – гелий, объемная скорость газ-носителя – 1 мл/мин. Температурная программа: начальная температура термостата 35°C, подъем температуры со скоростью 5°C/мин до 170°C (изотермический режим в течение 7 мин); подъем температуры со скоростью 7°C/мин до 280°C (изотермический режим в течение 10 мин). Время анализа 59.71 мин. Объем пробы 1 мкл, ввод пробы со сбросом 70 : 1. Параметры масс-детектора: температура источника 230°C, температура квадруполя 150°C. Идентификацию компонентов проводили по масс-спектрам с использованием библиотеки масс-спектров NIST. С использованием программного обеспечения хромато-масс-спектрометрической системы, по площадям пиков рассчитывали относительное содержание индивидуальных соединений в % от общей площади пиков индивидуальных веществ в хроматографическом профиле ГЖХ-МС исследованных образцов [20].

Определение антиоксидантной активности. Для оценки антиоксидантной активности (АОА) метанольных экстрактов цветков и листьев применяли флуориметрический метод ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) [22]. Метод основан

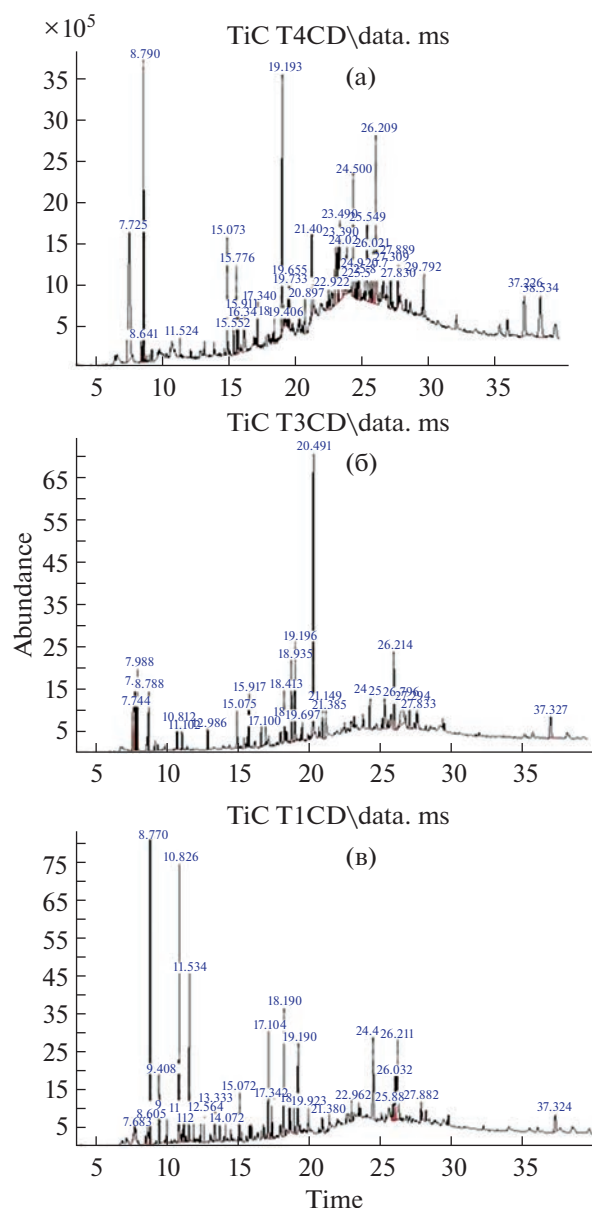


Рис. 1. Хроматографические профили ГХ-МС метанольных экстрактов из цветков *A. asiatica*, произрастающих в Кемерово (а), Хакасии (б) и Казахстане (в).

на измерении уменьшения интенсивности флуоресценции флуоресцеина (ФЛ) при его взаимодействии с кислородными радикалами. Антиоксиданты в реакционной среде, взаимодействуя с кислородсодержащими радикалами, замедляют свободнорадикальное окисление ФЛ. Определяли АОО веществ, входящих в экстракты, оценивали по их способности связывать свободные радикалы, образованные в системе Фентона. Измерения флуоресценции проводили на флуориметре RF-5301 PC (“Shimadzu”, Япония). Регистрировали интенсивность флуоресценции на длине волны 514 нм. Длина волны возбуждения — 490 нм.

Расчет показателей ОАО проводили по степени интенсивности флуоресценции (A , %), рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{F_1}{F_0} \times 100,$$

где F_0 — интенсивность флуоресценции контрольного образца ФЛ (раствор ФЛ без Fe^{2+} , ЭДТА, гидролизата и H_2O_2), F_1 — интенсивность флуоресценции раствора после добавления экстракта.

Строили графики зависимости интенсивности флуоресценции (A , %) от содержания экстракта цветков и листьев. Согласно полученному уравнению, рассчитывали концентрацию пробы IC_{50} , соответствующую 50% ингибированию флуоресценции. Построение графиков и математическую обработку результатов исследований осуществляли при помощи компьютерной программы “Microsoft Office Excel 2003” (“Microsoft Corporation”, США). Результаты независимых экспериментов представлены как среднее арифметическое значение. Достоверность различий между выборками данных определяли методом доверительных интервалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В медицинской практике широко используются экстракты из травы *A. asiatica*. В их состав входят различные по структуре и свойствам БАВ, которые содержатся в цветах и листьях. В связи с этим проведено сравнительное исследование состава и содержания БАВ метанольных экстрактов цветков и листьев *A. asiatica*, собранных в районах Казахстана, Хакасии и Кемеровской области РФ. При исследовании состава БАВ экстрактов из цветков использовался ГХ-МС анализ. На рис. 1 представлены хроматографические профили исследованных образцов метанольных экстрактов цветков из различных регионов произрастания.

По результатам ГХ-МС анализа в экстрактах из цветков обнаружено 33 различных по структуре БАВ. Относительное содержание основных БАВ в метанольных экстрактах цветков исследованных тысячелистников представлено в таблице S1 (Дополнительные материалы, табл. S1).

Анализ результатов показывает, что существуют значительные отличия в составе и содержании вторичных метаболитов в цветках *A. asiatica*, которые связаны с регионом произрастания. Так, монотерпеновые соединения *A. asiatica* образца из Кемерово представлены — сабиеном, из Хакасии — пиненом, а Казахстана — цименом. Сесквитерпен β -кариофиллен содержится в трех исследованных образцах, а гермакрен-D только в образцах из Кемерово и Хакасии. Наиболее существенные различия БАВ исследованных образцов связаны с составом терпеноидных соеди-

нений: цинеола, цис- β -терпинеола, камфоры, борнеокамфора, α -терпинеола, β -кариофилленоксида, β -эвдесмола, α -бисаболола, лимонен оксида, артемисина, β -амирина. При этом суммарное содержание терпеноидов для образцов из Кемерово, Хакасии и Казахстана значительно различалось и составило 16.3%, 10.2% и 55.7%, соответственно, от общего содержания идентифицированных веществ. Образцы так же содержали алифатические соединения: Кемерово – 18.7%, Хакасия – 14.7% и Казахстан – 9.5%, а также γ -ситостерол. Для исследованных образцов характерно содержание только двух общих соединений: цинеола и γ -ситостерола.

Значительные различия в составе и содержании БАВ в экстрактах цветков *A. asiatica* из удаленных регионов произрастания проявились и в их антиоксидантных свойствах. С использованием флуориметрического метода ORAC показано, что максимальную АОА проявлял экстракт из цветков образца из Кемерово. При анализе интенсивности флуоресценции, соответствующей максимальному ингибированию свободных радикалов ($A_{\max}$) этот экстракт проявлял максимальную интенсивность. При этом для ее достижения концентрация экстракта ($C_{\max}$) была одинаковой для всех исследованных образцов. Концентрация экстракта образца из Кемерово, при которой достигается 50% ингибирования свободных радикалов (IC_{50}), была минимальной и составила $0.47 \times 10^{-3}\%$. В зависимости от региона произрастания существуют значительные внутривидовые отличия АОА исследованных экстрактов цветков. По показателю IC_{50} экстракты из цветков *A. asiatica*, собранных в Хакасии и Казахстане в 4.6 раза и 7.7 раза соответственно выше, чем у образца из Кемерово. Это свидетельствует об их низкой антиоксидантной активности. Внутривидовые различия АОА экстрактов цветков *A. asiatica* могут быть связаны с химической изменчивостью состава БАВ в зависимости от региона произрастания.

Результаты разделения БАВ из экстрактов листьев, исследованных образцов, произрастающих в различных регионах, представлены на ГХ-МС хроматограммах (рис. 2).

Исследование с использованием ГХ-МС состава и содержания БАВ метанольных экстрактов листьев *A. asiatica*, собранных в районах Казахстана, Хакасии и Кемеровской области РФ выявило в них 44 различных соединения. При близком содержании суммы экстрактивных веществ в экстрактах листьев исследованных тысячелистников, относительное содержание основных индивидуальных БАВ представлено в таблице S2 (Дополнительные материалы, табл. S2).

В зависимости от региона произрастания состав и содержание БАВ в листьях *A. asiatica* значи-

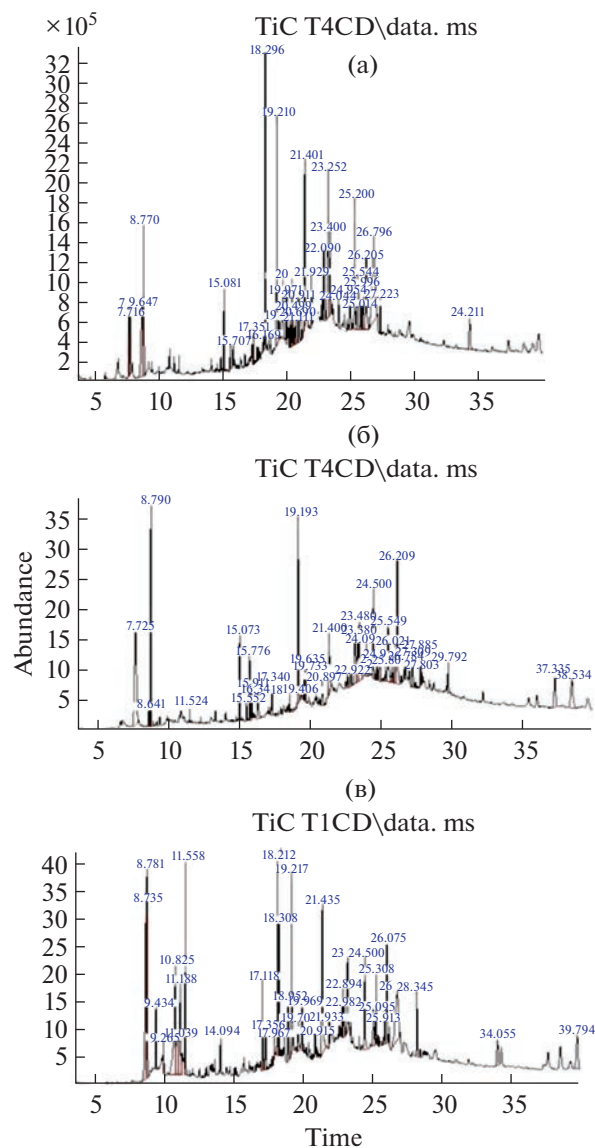


Рис. 2. Хроматографические профили ГХ-МС метанольных экстрактов из листьев *A. asiatica*, произрастающих в Кемерово (а), Хакасии (б) и Казахстане (в).

тельно отличаются. Монотерпеновые соединения *A. asiatica* из Кемерово представлены сабином, β -пиненом; из Хакасии β -пиненом, мерценом, лимоненом; а из Казахстана содержит только α -оцимен. Сесквитерпен β -кариофиллен не содержится в образце из Казахстана. Наиболее существенные различия БАВ исследованных образцов связаны с изменчивостью состава кислородсодержащих монотерпенов и сесквитерпенов. Для образца из Кемерово характерно наличие цинеола, сесквисабинен гидрата, β -кариофилленоксида, лолиолида, аустрицина. Образец тысячелистника из Хакасии содержит в экстракте из листьев терпениолы: цинеол, камфору, борнеокамфор, борнилацетат, бисаболол. Экстракт из листьев образца из Кемерово содержал терпинеол,

Таблица 2. Содержание различных классов терпеновых соединений в экстрактах из цветков и листьев образцов *A. asiatica* из Кемерово, Хакасии и Казахстана

Класс соединений	Суммарное содержание терпеновых соединений от общего содержания БАВ в метанольных экстрактах, %	
	цветки	листья
<i>A. asiatica</i> из Кемерово		
Монотерпены	12.9	5.01
Кислородсодержащие монотерпены	6.39	11.14
Сесквитерпены	7.85	2.09
Кислородсодержащие сесквитерпены	1.27	0.99
<i>A. asiatica</i> из Хакасии		
Монотерпены	13.08	12.75
Кислородсодержащие монотерпены	7.29	12.03
Сесквитерпены	4.79	1.42
Кислородсодержащие сесквитерпены	2.94	1.80
<i>A. asiatica</i> из Казахстана		
Монотерпены	2.19	3.60
Кислородсодержащие монотерпены	42.08	34.55
Сесквитерпены	2.02	—
Кислородсодержащие сесквитерпены	8.64	6.27

цинеол, камфору, борнеокамфор, цис- β -терпинеол, α -терпинеол, сесквисабинен гидрат, β -кариофилленоксид, β -эвдесмол, лолиолд, артемисин, сальвигенин.

Суммарное содержание терпеновых соединений для форм из Кемерово, Хакасии и Казахстана различалось и составило соответственно 42.4, 44.0 и 53.4% от общего содержания идентифицированных веществ. В исследованных образцах содержались алифатические соединения: Кемерово 30.2%, Хакасия 11.8% и Казахстан 27.0%. В экстракте из листьев α -амирин содержался только в образце из Казахстана.

Исследование АОА экстрактов из листьев *A. asiatica* показало, что их активность в десять раз меньше, чем у экстрактов из цветков. Концентрация экстрактов образцов из Кемерово, Хакасии и Казахстана, при которой достигается 50% ингибирования свободных радикалов (IC_{50}), составила $2.6 \times 10^{-2}\%$; $1.0 \times 10^{-2}\%$; $1.0 \times 10^{-2}\%$, соответственно. Это свидетельствует о низкой антиоксидантной активности экстрактов из листьев и незначительных внутривидовых различиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как установлено в результате газохроматографического анализа экстрактов из цветков и листьев, всем изученным образцам *A. asiatica* из Кемерово, Хакасии и Казахстана присущ ограниченный спектр структурных типов соединений

терпеновой природы. Идентифицированные соединения были разделены на несколько классов, включая монотерпены, сесквитерпены, кислородсодержащие монотерпены и кислородсодержащие сесквитерпены. Общее содержание соединений, входящих в эти классы для исследованных образцов цветков и листьев из различных регионов произрастания, представленных в табл. 2.

Анализ результатов, представленных в табл. 2, показывает, что в составе экстрактов образца *A. asiatica* из Казахстана содержится значительное количество кислородсодержащих моно- и сесквитерпенов, которое составило для цветков 50.7 и 40.8% для листьев. Эти показатели для образца из Кемерово были значительно меньше и составили для цветков 7.6 и 2.1% для листьев, а для образца из Хакасии для цветков 10.2% и для листьев 13.8%. Кроме различий суммарного содержания терпеновых соединений в цветках и листьях исследованных форм они значительно различаются составом моно- и сесквитерпенов.

Монотерпеновые соединения в экстракте из цветков образца *A. asiatica* из Кемерово содержат только бициклический монотерпен — сабинен 12.9%, а листья — сабинен 2.5% и L- β -пинен 2.5%. Монотерпеновые кислородсодержащие соединения представлены бициклическим эфиром — цинеолом в цветках 6.4%, а в листьях 11.1%.

В состав экстракта из цветков *A. asiatica* образца из Хакасии входит только бициклический монотерпен β -пинен 13.1%, а в листьях алифатиче-

ский монотерпен мирцен 1.3%, моноциклический — лимонен 3.0% и бициклический β -пинен 8.5%. Состав терпеноидных кислородсодержащих соединений этого образца более разнообразен. Цветы содержат моноциклический эфир лимонен оксид 2.4% и бициклический эфир цинеол 2.7%, бициклический альдегид — камфору 1.2% и бициклический спирт — борнеокамфор 1.0%. Листья содержат цинеол 6.2%, камфора 3.7%, борнеокамфор 2.1%.

Образец тысячелистника из Казахстана в экстракте из цветков содержит только моноциклический О-цимен 2.2%, а в листьях алифатический α -оцимен 3.6% и значительное количество кислородсодержащих терпеноидных соединений. В экстракте из цветков входят: бициклический эфир цинеол 13.3%, бициклический кетон — камфора 13.6%, бициклические спирты — борнеокамфор 1.7%, транс-3(10)-Карен-2-ол 2.3% и моноциклические спирты — α -терпинеол 7.1%, β -терпинеол 4.1%. В экстракте из листьев содержатся: бициклический эфир — цинеол 15.9%, бициклический кетон — камфора 7.1%, бициклические спирты — борнеокамфор 4.2% и моноциклические спирты — α -терпинеол 5.2%, β -терпинеол 2.2%.

Биосинтез терпеновых соединений в цветах и листьях исследованных образцов *A. asiatica* является сложным многостадийным ферментативным процессом. При синтезе ациклических монотерпенов, таких как мирцен, происходит процесс депротоинизации карбокатионов геранилдифосфата или линалилдифосфата. Стадия изомеризации геранилдифосфата в линалилдифосфат приводит к биосинтезу циклических монотерпенов, таких как лимонен или пинены [23, 24]. Многие монотерпеновые синтетазы катализируют образование нескольких продуктов, включая ациклические, моноциклические и бициклические структуры [25]. В образцах тысячелистника из Хакасии и Казахстана в экстрактах присутствует бициклический кетон — камфора, биосинтез которой осуществляют (-)-пиненциклазы [24]. Состав БАВ исследованных образцов *A. asiatica* свидетельствует о различных механизмах их биосинтеза в зависимости от региона произрастания.

Сесквитерпеновые соединения в экстракте из цветков образца *A. asiatica* из Кемерово представлены моноциклическими: гермакреном D 1.1%, α -куркуменом 2.1%, β -сесквифелландреном 1.9% и бициклическим: β -кариофилленом 2.7%. В экстракте из листьев содержится бициклический сесквитерпен: β -кариофиллен 2.1%. В состав терпеноидных соединений этого образца входит бициклический эфир β -кариофилленоксид 1.0%.

В экстракте из цветков образца *A. asiatica* Хакасии представлены моноциклическими сесквитерпенами: гермакреном D 2.8% и бициклическим: β -кариофилленом 2.0%. В экстракте из листьев со-

держится только бициклический сесквитерпен: β -кариофиллен 1.4%. В состав кислородсодержащих сесквитерпеновых соединений листья и цветы содержат моноциклический спирт α -бисаболол.

Экстракт цветков образца *A. asiatica* из Казахстана содержит бициклический сесквитерпен- β -кариофиллен 2.0%. В листьях этого образца не содержатся сесквитерпены. В составе кислородсодержащих сесквитерпеновых соединений цветы содержат бициклические β -кариофилленоксид 1.9% и β -эвдесмол 6.8%, а листья β -кариофилленоксид 1.3% и β -эвдесмол 4.9%.

Выявленные различия в составе и содержании терпеновых соединений образцов *A. asiatica* из Кемерово, Хакасии и Казахстана могут являться следствием ряда факторов, таких как климатические условия, высота произрастания, питательные вещества и др. В связи со значительными отличиями в составе БАВ и сложных путях их биосинтеза, удаленностью произрастания исследованных образцов нельзя исключить возможность процесса формирования хеморасс *A. asiatica*. Это предположение требует дополнительных исследований.

Антиоксидантные свойства экстрактов из цветков и листьев исследованных образцов *A. asiatica* значительно различаются. Эти отличия не связаны с количеством терпеновых соединений, а определяются преимущественно составом фенольных соединений.

Проведенные фитохимические исследования экстрактов тысячелистников исследованных образцов *A. asiatica* из различных регионов произрастания показали значительную изменчивость состава БАВ и их антиоксидантной активности. На практике при заготовке лекарственного сырья это может привести к различной фармацевтической активности травы *A. asiatica*, которая используется для травяных чаев при их терапевтическом применении.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turkmenoglu F.P., Agar O.T., Akaydin G., Hayran M., Demirci B. Characterization of the volatile compounds of eleven *Achillea* species essential oils from Turkey and biological activities of the essential oil and methanol extract of *A. hamzaoglui* Arabacı & Budak // *Molecules*. 2015. V. 20. P. 11432. <https://doi.org/10.3390/molecules200611432>
2. Yaeesh S., Jamal Q., Khan A.U., Gilani A.H. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium* // *Phytother*. 2006. V. 20. P. 546. <https://doi.org/10.1002/ptr.1897>

3. Zengin G., Bulut G., Mollica A., Haznedaroglu M.Z., Dogan A., Aktumsek A. Bioactivities of *Achillea phrygia* and *Bupleurum croceum* based on the composition of phenolic compounds: In vitro and in silico approaches // Food. Chem. Toxicol. 2017. V. 107. P. 597. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.037>
4. Nemeth E., Bernath J. Biological activities of yarrow species (*Achillea* spp.) // Curr. Pharm. Des. 2008. V. 14. P. 3151. <https://doi.org/10.2174/138161208786404281>
5. Nikolova M., Vitkova A., Gesheva E. Comparison of flavonoid profiles of cultivated plants of *Achillea asplenifolia*, *Achillea collina* and cultivar "Proa" // Biologica Nyssana. 2013. V. 4. P. 65.
6. Ghasemi P.A., Koohpayeh A., Karimi I. Effect of natural remedies on dead space wound healing in wistar rats // Pharmacogn. Mag. 2009. V. 5. P. 433.
7. Yaeesh S., Jamal Q., Khan A.U., Gilani A.H. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium* // Phytother. 2006. V. 20. P. 546. <https://doi.org/10.1002/ptr.1897>
8. Karamenderes C., Apaydin S. Antispasmodic effect of *Achillea nobilis* L. subsp. *sipylea* (O. Schwarz) Bässler on the rat isolated duodenum // J. Ethnopharmacol. 2003. V. 84. P. 175. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00296-9](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00296-9)
9. Temamogullari F., Hayat A., Bab F. Effects of yarrow extract on wound healing in rabbits // J. Anim. Vet. Adv. 2009. V. 8. P. 1204.
10. Akkol K.E., Koca U., Pesin İ., Yilmazer D. Evaluation of the wound healing potential of *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae) by in vivo excision and incision models // J. Evid Based Complement. Altern. Med. 2011. P. 7. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep039>
11. Serdar G., Sökme M., Bektaş E. Extraction of antioxidative principles of *Achillea biserrata* M. Bieb. and chromatographic analyses // Intern. J. Secon. Metab. 2015. V. 2. P. 3.
12. Tarek F.E., Gonzalez-Burgos E., Gomez-Serranillos M.P. Chemical characterization of polyphenols of egyptian *Achillea fragrantissima* with in vitro antioxidant study // Chiang Mai J. Sci. 2018. V. 45. P. 897.
13. Agar O.T., Dikmen M., Turkmenoglu F.P. Comparative studies on phenolic composition, antioxidant, wound healing and cytotoxic activities of selected *Achillea* L. species growing in Turkey // Molecules. 2015. V. 20. P. 17976. <https://doi.org/10.3390/molecules201017976>
14. Saeidnia S., Gohari A.R., Mokhber-Dezfuli N., Kiuchi F. A review on phytochemistry and medicinal properties of the genus *Achillea* // DARU J. Pharm. Sci. 2011. V. 19. P. 173.
15. Taşkın D., Taşkın T., Rayaman E. Phenolic composition and biological properties of *Achillea nobilis* L. subsp. *neilreichii* (Kerner) Formanek // Ind. Crops. Prod. 2018. V. 111. P. 555. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.11.022>
16. Trendafilova A., Todorova M., Duddeck H. Flavonoids in flower heads of three *Achillea* species belonging to *Achillea millefolium* group // Chem. Nat. Comp. 2007. V. 43. P. 212. <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0082-5>
17. Vitalini S., Beretta G., Fico G. Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity // Acta Biochim. 2011. V. 58. P. 203.
18. Bobis O., Dezmiorean D.S., Tomos L., Chirila F., Marghitas Al.L. Influence of phytochemical profile on antibacterial activity of different medicinal plants against gram-positive and gram-negative bacteria // Appl. Biochem. Microbiol. 2015. V. 51. P. 113.
19. Hosseini M.M., Sarker S.D., Akbarzadeh A. Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities // J. Ethnopharmacol. 2017. V. 199. P. 257. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.010>
20. Kurchenko V., Sushinskaya N., Maiorava K., Tarun E., Kupriyanov A. Composition of biologically active substances of flower extracts from a variety of *Achillea* species and their antioxidant properties // ICAETT 2021, Lecture Notes in Networks and Systems; Eds. V. Kurchenko et al.: Springer Nature Switzerland AG. 2022. V. 408. P. 81. https://doi.org/10.1007/978-3-030-96641-6_10
21. Thoppil R.J., Harlev E., Bishayee A. Antitumor activities of extracts from selected desert plants against HepG2 human hepatocellular carcinoma cells // Pharm. Biol. 2013. V. 51. P. 668. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.749922>
22. Tarun E.I.K., Zaitseva M.V., Kravtsova O.I., Kurchenko V.P., Halavach T.M. Influence of peptides of whey proteins of milk on the restoration of the level of fluorescence in the system with activated forms of oxygen // Proceed. Belarus. S.U. 2016. V. 11. P. 231.
23. Croteau R. Biosynthesis and catabolism of monoterpenoids // Chem. Rev. 1987. V. 87. P. 929. <https://doi.org/10.1021/CR00081A004>
24. Gijzen M., Lewinsoh E., Croteau R. Characterization of the constitutive and wound-inducible monoterpene cyclases of grand fir (*Abies grandis*) // Archiv. Biochem. Biophys. 1991. V. 289. P. 267. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(91\)90471-t](https://doi.org/10.1016/0003-9861(91)90471-t)
25. Wagschal K., Savage T.J., Croteau R. Isotopically sensitive branching as a tool for evaluating multiple product formation by monoterpene cyclases // Tetrahedron. 1991. V. 47. P. 5933.