

20. Zhang L., Liu J., Ge Y., Liu M. Ginkgo biloba Extract Reduces Hippocampus Inflammatory Responses, Improves Cardiac Functions And Depressive Behaviors In A Heart Failure Mouse Model. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 October 29, no. 15, pp. 3041–3050, doi: 10.2147/NDT.S229296.

21. Xiao G., Lyu M., Wang Y., He S., Liu X., Ni J., Li L., Fan G., Han J., Gao X., Wang X., Zhu Y. Ginkgo Flavonol Glycosides or Ginkgolides Tend to Differentially Protect Myocardial or Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of TWEAK-Fn14 Signaling in Heart and Brain. *Front Pharmacol.* 2019 July 5, no. 10, pp. 735–735, doi: 10.3389/fphar.2019.00735.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 615.322, 54.384.2

DOI 10.17021/2020.1.2.26.31

© Г. Н. Генатуллина, О. В. Астафьева, З. В. Жаркова, 2020

### **ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНОГО И СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЭКСТРАКТОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА МЕЛКОЦВЕТКОВОГО**

*Генатуллина Гузель Наилевна*, кандидат биологических наук, заместитель руководителя, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-95, e-mail: genatullina@mail.ru.

*Астафьева Оксана Витальевна*, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-95, e-mail: astra39@list.ru.

*Жаркова Зинаида Владимировна*, научный сотрудник, Научно-исследовательский центр ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-95, e-mail: morikova21@mail.ru.

Проанализированы литературные данные, раскрывающие общее представление о биологической активности растительного сырья представителей рода *Achillea*. Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии идентифицировано 48 соединений, входящих в состав экстрактов растения *Achillea micrantha*. Показано, что комплекс обнаруженных соединений в экстрактах *Achillea micrantha* обладал выраженным ингибирующим действием в отношении всех исследуемых штаммов микобактерий: *Mycobacteriumtuberculosis* и *Mycobacteriumlufu*. В качестве контроля был использован рифампицин. Представлены доказательства отсутствия сенсibilизирующего действия изучаемых экстрактов на экспериментальных животных. Следовательно, растительные экстракты рода *Achillea* не индуцируют аллергические реакции и не являются потенциальными аллергенами.

**Ключевые слова:** тысячелистник мелкоцветковый, *Achillea micrantha*, биологически активные вещества, терпеноиды, антимикобактериальная активность, экстрагирование.

### **ASSESSMENT OF ANTIMYCOBACTERIAL AND SENSITIZING ACTIVITY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF EXTRACTS OF ACHILLEA MILLEFOLIUM AND ACHILLEA MICRANTHA**

*Genatullina Guzel' N.*, Cand. Sci (Biol.), Deputy Head, research Center Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-95, e-mail: genatullina@mail.ru.

*Astaf'eva Oksana V.*, Cand. Sci (Biol.), Researcher, research Center Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-95, e-mail: astra39@list.ru.

*Zharkova Zinaida V.*, Researcher, Research Center Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-95, e-mail: morikova21@mail.ru.

The literature data revealing the general idea of the biological activity of plant raw materials of representatives of the genus *Achillea* are analyzed. 48 compounds the extracts of the plant *Achillea micrantha* identified by the method

of gas chromatography and mass spectrometry. It was shown that the complex of detected compounds in *Achillea micrantha* extracts had a pronounced inhibitory effect against all studied strains of mycobacteria: *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium lufu*. Rifampicin was used as a control. The proofs of the absence of the sensitizing effect of the studied extracts on experimental animals are presented. Therefore, extracts of the genus *Achillea* do not induce allergic reactions and are not inherently potential allergens.

**Key words:** yarrow, *Achillea micrantha*, biologically active substances, terpenoids, antimycobacterial activity, extraction.

**Введение.** В настоящее время проблема широкого распространения множественно-устойчивых микобактерий в отношении антибиотиков на фоне резкого роста инфекционных патологий становится все более значимой и актуальной. Развитие устойчивости микроорганизмов к антимикобактериальным лекарственным средствам приобретает все большую медицинскую и социальную значимость, влияя не только на эффективность проводимой терапии больных с микобактериальными инфекциями, но и на профилактику распространения инфекций и оказание медицинской помощи. Помимо резистентности антимикобактериальные препараты обладают способностью оказывать негативное влияние, обусловленное формированием в организме токсических метаболитов. Самыми частыми побочными действиями являются поражение системы крови, нервной системы, гепатотоксичность и многое другое.

Существенные побочные эффекты и развитие лекарственной устойчивости обуславливают необходимость принятия мер по поиску и получению новых соединений с антимикобактериальной активностью и низким уровнем токсичности для создания на их основе эффективных отечественных препаратов.

Потенциальным источником компонентов для создания новых лекарственных препаратов могут стать растения семейства *Compositae (Asteraceae)*, род *Achillea*, насчитывающий около 150 видов [10]. Многие исследователи обнаружили у представителей рода *Achillea* антиоксидантную [17], эстрогенную [18], противоязвенную [19], противоопухолевую [20], антисекреторную [21], иммуномодулирующую [22], противомикробную [8, 23], фунгицидную [24], противовоспалительную [25] и кровоостанавливающую [16] активности. Все это обусловлено содержанием в них большого количества биологически активных веществ. Разными авторами были выделены некоторые химические вещества из соцветий и травы тысячелистника *A. millefolium*: лактоны – ахилин, артилезин, гроссмизин, микрантин, кемпферол 3-рамнозид, кампестерин [11]; сесквитерпеновые лактоны – синтенин и микрантин [12]; эфирные масла [13]; флавоноиды [14]. Сумма флавоноидов, содержащихся в тысячелистнике, была предложена для создания препаратов противовоспалительного и гемостатического действия [15]. При скрининге экстрактов Астраханской области установлено, что экстракты соцветий рода *Achillea* могут обладать антимикобактериальной активностью [1]. В соцветиях *A. micrantha* содержатся как ранее описанные [9], так и оригинальные композиции химических веществ, например, содержащих паренгенин, который обладает антимикробной активностью [7].

Ранее сообщалось, что под действием экстрактов, содержащих биологически активные вещества *A. micrantha*, наблюдалось увеличение миелопероксидазной активности в нейтрофильных гранулоцитах крови и, как следствие, стимуляция клеточного звена иммунитета, что, в свою очередь, по мнению авторов, свидетельствует об опосредованном влиянии веществ, действующих на иммунные процессы в организме зараженных животных [4].

При изучении состава водноспиртовых и буферных экстрактов растений рода *Achillea* установлено, что вещества, выделенные посредством ступенчатого экстрагирования, обладают противомикробной активностью [2].

В медицине, несмотря на экспериментальное подтверждение более выраженного противомикробного действия экстрактов растения *A. micrantha*, в основном используется трава и соцветия *A. millefolium*, химический состав и свойства которых достаточно хорошо изучены [26].

**Цель:** изучить противомикобактериальную активность биологически активных веществ экстрактов тысячелистника мелкоцветкового (*Achillea micrantha*) и тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*), оценить их сенсibilизирующее действие.

**Материалы и методы исследования.** Соцветия *A. micrantha* и *A. millefolium* были собраны в весенне-летний период (май–июнь) во время цветения на территории Приволжского района Астраханского региона.

Высушенное растительное сырье исследуемых растений после обработки СВЧ или ультразвуком экстрагировали 40 % водным раствором этанола при комнатной температуре в течение 7 дней.

Затем экстракт фильтровали, выпаривали спирт, пастеризовали в суховоздушном стерилизаторе при температуре 85° С.

Химический состав компонентов экстрактов определяли методом газовой хроматографии-масс-спектрофотометрии на хроматографе-масс-спектрометре «Shimadzu GC/MS» (QP-5050A, «Shimadzu Corporation», Япония).

Антимикобактериальную активность изучаемых экстрактов определяли *in vitro* с использованием *M. lufii* *M. tuberculosis*. Тест-штаммы микобактерий поддерживали на среде Левенштейна-Йенсена. Способность экстрактов подавлять рост культур микобактерий исследовали методом серийных разведений на среде Школьниковой [3]. В данном исследовании концентрация экстрактивных веществ изучаемых экстрактов в ряду серийных разведений убывала в геометрической прогрессии с коэффициентом 2: 0,8; 0,4; 0,2; 0,1; 0,05; 0,025 мг/мл. Контролем служили посевы с препаратом сравнения – рифампицином, и контроль на стерильность среды (среда Школьниковой без посевов и соединений).

Для приготовления взвеси микобактерий использовали двухнедельную культуру микобактерий (*M. lufii*, *M. tuberculosis*), синхронизированную холодом (+4° С) в течение 72 часов. Количество микобактерий в суспензии определяли по стандарту мутности McFarland 0,5. Исходная суспензия содержала 10<sup>8</sup> микобактериальных клеток в 1 мл. Из нее готовили рабочую смесь, содержащую 10<sup>6</sup> микобактериальных клеток в 1 мл.

В каждую пробирку ряда последовательных разведений изучаемых веществ, включая контроль, вносили по 0,2 мл рабочей взвеси микобактерий. Посевы инкубировали в течение 10 дней при температуре +31° С. По истечении этого срока визуально оценивали наличие роста в каждой из пробирок. Далее содержимое пробирок центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Удаляли супернатант. Из каждой пробирки на среду Левенштейна-Йенсена высевали 0,05 мл суспензии с целью определения жизнеспособности микобактерий. Определяли минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) соединений, то есть то его количество, после инкубации с которым роста колоний не обнаруживалось, и минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), при которой отмечалась задержка роста микобактерий по сравнению с контролем на 50 %.

Сенсибилизирующее действие экстрактов изучали на морских свинках (n=5) весом 200–250 г. Всех животных содержали при естественном освещении в стандартных условиях вивария. Все манипуляции осуществляли согласно Международным правилам GLP [6]. Опытным животным в кожу наружной поверхности уха вводили однократно 0,02 мл соответствующего экстракта (контрольным – в той же дозе физиологический раствор). Через 10 дней на предварительно выстриженные участки кожи боковой поверхности спины размером 2 × 2 см наносили экстракт из расчета 0,2 мл/см<sup>2</sup>. Через 3 часа после постановки кожных проб у животных брали кровь для оценки лейкоцитарной формулы в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, и для постановки реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). Показатель РСЛЛ вычисляли в процентах. Реакцию расценивали как положительную при показателе выше 10% [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета «Анализ данных» в рамках программы «Microsoft Excel».

**Результаты исследования и их обсуждение.** Методом газовой хроматографии-масс-спектрофотометрии (ГС/МС) в этанольном экстракте соцветий *A. micrantha* было идентифицировано 19 соединений, из которых 17 соединений относятся к терпенам и их производным.

Среди 19 соединений наибольшее процентное содержание приходится на пиперитон (34,15 %), карвон (24,93 %) и камфору (10,62 %), которые составляют 69,7 % от общего объема экстракта. Согласно проанализированным литературным данным, было выявлено, что пиперитон, карвон и терпинеол (1,4 %) обладают противомикробным действием.

Большая часть указанных химических соединений относится к группе биологически активных веществ – терпенов и их производных. Чаще всего такие соединения, выделенные экстракцией 50% этанольным раствором из соцветий тысячелистника мелкоцветкового, обнаруживают в эфирных маслах. Предложенный способ получения этих веществ экстракцией этанольным экстрагентом позволяет получать комплекс органических веществ, которые входят в состав эфирных масел некоторых растений с противомикробным действием.

Антимикобактериальная активность изучаемых экстрактов в отношении тест-штаммов *M. lufii* и *M. tuberculosis* представлена в таблице 1.

Таблица 1

Антимикобактериальная активность экстрактов соцветий *A. millefolium* и *A. micrantha*

Исследуемое вещество	<i>M. lufu</i>		<i>M. tuberculosis</i>	
	МИК, мг/мл	МБК, мг/мл	МИК, мг/мл	МБК, мг/мл
Рифампицин	0,025 ± 0,014	2,6 ± 0,8	0,003 ± 0,025	3,0 ± 0,5
Экстракт <i>A. millefolium</i>	0,152 ± 0,018	12,4 ± 1,2	0,28 ± 0,04	26,8 ± 0,8
Экстракт <i>A. micrantha</i>	0,039 ± 0,04	9,0 ± 0,7	0,056 ± 0,015	13,2 ± 1,5

Анализ полученных результатов показал, что экстракты соцветий *A. millefolium* и *A. micrantha* обладают антимикобактериальной активностью в отношении *M. lufu* и *M. tuberculosis*, которая широко варьирует. При этом следует отметить, что наибольшей антибактериальной активностью обладают экстракты *A. micrantha*, эффективность воздействия соединений которых сопоставима с препаратом сравнения – рифампицином. Остальные соединения также проявили свое ингибирующее влияние на рост микобактерий, однако их МИК и МБК превышали аналогичные характеристики препарата сравнения.

В связи с перспективностью указанных экстрактов как источников антимикобактериальных компонентов, одним из этапов данной работы было изучение возможного сенсибилизирующего действия экстрактов тысячелистника на организм экспериментальных животных, результаты которого продемонстрированы в таблице 2.

Таблица 2

Влияние введения экстрактов *Achillea* на показатели гуморальных факторов иммунной системы

Показатели	Контроль	<i>A. micrantha</i> соц (0,2 мл/см <sup>2</sup> )	<i>A. millefolium</i> соц (0,2 мл/см <sup>2</sup> )
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,1 ± 0,2	10,1 ± 0,9	12,6 ± 0,1
Эозинофилы, %	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,2
Лимфоциты, %	62,0 ± 3,4	61,0 ± 2,1	60,0 ± 2,3
Моноциты, %	0,22 ± 0,02	0,31 ± 0,07	0,40 ± 0,04
Нейтрофилы, %	27,0 ± 3,8	28,0 ± 4,8	30,0 ± 5,1
РСЛЛ, % лизиса	6,9 ± 0,1	7,3 ± 2,1	7,9 ± 1,6

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии сенсибилизирующего действия у изучаемых экстрактов как при введении в кожу наружной поверхности уха морских свинок, так и при нанесении на кожу спины. В периферической крови не было зафиксировано по сравнению с контролем увеличения содержания эозинофилов. Исследуемые экстракты также не вызывали реакции специфического лизиса лейкоцитов: РСЛЛ не превышала 10 % и расценивалась как отрицательная (таблица 2). Следовательно, используемые в данной работе растительные экстракты не индуцируют аллергические реакции и по своей природе не являются потенциальными аллергенами.

Таким образом, результаты исследований показывают, что растительные экстракты *A. micrantha* и *A. millefolium*, не оказывающие сенсибилизирующего действия, обладают антимикобактериальным и иммунокорректирующим действием, и как следствие, могут быть рекомендованы как перспективные источники биологически активных веществ для создания на их основе лекарственных препаратов для оптимизации и комплексного лечения ряда микобактериальных инфекционных заболеваний.

**Список литературы**

1. Генатуллина, Г. Н. Изучение антимикобактериальной активности растительных экстрактов / Г.Н. Генатуллина // Молекулярно-генетические и фармакологические аспекты изучения ценных биологически активных компонентов : мат-лы Всероссийской научной конференции (г. Астрахань, 24–25 апреля 2014 г.) / под ред. М. А. Егорова. – Астрахань: Издатель: Сорокин Роман Васильевич, 2014. – С. 58–61.
2. Маслов, А. К. Возможности применения препаратов из растений в комплексном лечении лепры / А. К. Маслов, Г. Н. Назарова // Естественные науки. – 2013. – № 3 (44). – С. 96–100.
3. Навашин, С. М. Справочник по антибиотикам / С. М. Навашин, И. П. Фомина. – М.: Медицина, 1974. – 54 с.
4. Назарова, Г. Н. Влияние экстрактов некоторых растений Астраханской области на клетки микобактерий туберкулеза / Г. Н. Назарова, Л. Т. Сухенко, А. К. Маслов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 44–45.
5. Нижегородов, Г. Ю. Фармако-токсикологическая оценка и эффективность тилоколина при лечении колибактериоза телят : автореф. дис. ... канд. вет. наук / Г. Ю. Нижегородов. – Воронеж, 2009. – 58 с.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

7. Сухенко, Л. Т. Дикорастущие растения флоры юга России как источник ценных фитокомпонентов с противомикробными и биорегуляторными свойствами : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. / Л. Т. Сухенко. – Астрахань, 2012. – 40 с.
8. Сухенко, Л.Т. Перспективы выделения противомикробных биологически активных веществ из некоторых дикорастущих растений Астраханской области / Л. Т. Сухенко // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 123. –С. 98–102.
9. Яковлев, Г.П. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие / Г.П.Яковлев. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 845 с.
10. Babaei, M. Antimotility effect of hydroalcolic extract of yarrow (*Achillea millefolium*) on the guinea-pig ileum/ M. Babaei, M.E. Abarghoei, M.M. Akhavan, R. Ansari, A.A. Vafaei, A.A. Taherian, S. Mousavi, J. Toussy // *Pakistan J. of Biol. Sci.* – 2007. – Vol. 10, № 20. – P. 3673–3677.
11. Benetis, R. Variability of phenolic compounds in flowers of *Achillea millefolium* Wild populations in Lithuania / R. Benetis, J. Radusiene, V. Janulis // *Medicina (Kaunas)*. – 2008. – № 44 (10). – P. 775–781.
12. Hemmati, A.A. Yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract impairs the fibrogenic effect of bleomycin in rat lung / A. A. Hemmati, A. Arzi, A. Adinehvand, N. E. Mostofi, A. R. Mozaffari, A. Jalali // *J. of Med. Plants Res.* – 2011. – Vol. 5 (10). – P. 1843–1849.
13. Innocenti, G. In vitro estrogenic activity of *Achillea millefolium* L. / G. Innocenti, E. Vegeto, S. Dall'Acqua, P. Ciana, M. Giorgetti, E. Agradi, A. Sozzi, G. Fico, F. Tome. // *Phytomedicine*. – 2007. – Vol. 14, № 2–3. –P. 147–152.
14. Karaalp, C. Evaluation of antimicrobial properties of *Achillea* L. flower head extracts / C. Karaalp, A. N. Yurtman, N.U.K. Yavasoglu// *Pharm. Biol.* – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 86–91.
15. Khani, A. Insecticide activity of essential oils of *Mentha longifolia*, *Pulicaria gnaphalodes* and *Achillea wilhelmii* against two stored product pests, the flour beetle, *Tribolium castaneum*, and the cowpea weevil, *Callosobruchus maculatus* / A. Khani, J. Asghari// *J. Insect. Sci.* – 2012. – Vol. 12, Article 73, doi: 10.1673/031.012.7301.
16. Kharma, A. The Antimicrobial activity and genetic relationship of *Achillea* species /A.Kharma, D. Hassawi // *Biotechnology*. – 2006. – № 5(4). – P. 501–507.
17. Krenn, L. Flavonoids from *Achillea nobilis* L. / L. Krenn, A. Miron, E. Pemp, U. Petr, B. Kopp // *Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences*. – 2003. – Vol. 58, № 1–2. – P. 11–26.
18. Lakshimi, T. Yarrow (*Achillea millefolium* Linn.) a herbal medicinal plant with broad therapeutic use – a review / T. Lakshimi, R.V. Geetha, A. Roy, S. A. Kumar// *Intern. J. Pharm. Sci. Review and Research*. – 2011. – Vol. 9, № 2. – P. 136–141.
19. Mahmoud, A.A. A new epimeric sesquiterpene lactone from *Achillea ligustica* / A. A. Mahmoud, S. S. Al-Shihry, M.-E. F. Hegazy // *Records of natural products*. – 2012. – №6 (1). – P. 21–27.
20. Potrich, F. B. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L. involvement of the antioxidant system / F.B. Potrich, A. Allemand, L.M. da Silva, A.C. dos Santos, C.H. Baggio, C.S. Freitas, D. A. G.B. Mendes, E. Andre, M.F. de Paula Werner, M.C. Marques// *J. of Ethnopharmacology*. – 2010. –Vol. 130, № 1. –P. 85–92.
21. Saeidina, S. A review on phytochemistry and medicinal properties of the genus *Achillea* / S. Saeidina, A. R. Gohari, N. Mokhber-Derfuli, F. Kiuchi // *DARU*. – 2011. – №19 (3). – P. 173–186.
22. Santanna, J.R. Genotoxicity of *Achillea millefolium* essential oil in diploid cells of *Aspergillus nidulans*/ J. R. de Santanna, C.C. Franco, C.T. Miyamoto, M.M. Cunico, O.G. Miguel, L.C. Cocco, C.I. Yamamoto, C. C. Junior, M.A. de Castro-Prado // *Phytotherapy Research*. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 231–235.
23. Soouza, T.M. Phytochemical screening of *Achillea millefolium* harvested at Araraquara/ T.M. Soouza, V. L.B.I. Rangel, R.C.L. Rr. Pietro, L.E. Santos, R.R.D. Moreira// *Sp. Rev. Brasileira de Plantas Medicinaiis*. – 2006. –№ 8. – P. 151–154.
24. Toncer, O. Chemical composition of essential oils of some *Achillea* species growing wild in Turkey / O. Toncer, S. Basbag, S. Karaman, E. Diraz, M. Basbag // *Inter. J. Agricul. and Biol.* – 2010. –№ 12. – P. 527–530.
25. Vitalini, S. Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity / S. Vitalini, G. Beretta, M. Iriti, S. Orsenigo, N. Basilico, S. Dall'Acqua, M. Iorizzi, G. Fico // *Acta Biochimica Polonica*. – 2011. – №58(2). – P. 203–209.
26. Yassa, N. Three phenolic glycosides and immunological properties of *Achillea millefolium* from Iran, population of Golestan / N. Yassa, S. Saeidnia, R. Pirouzi, M. Akbaripour, A. Shafiee // *DARU*. – 2007. – Vol. 15, № 1.– P. 49–52.

## References

1. Genatullina G. N. Izuchenie antimikobakterial'noy aktivnosti rastitel'nykh ekstraktov [Study of the antimicrobial activity of plant extracts]. *Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii "Molekulyarno-geneticheskie i farmakologicheskie aspekty izucheniya tsennykh biologicheskikh aktivnykh komponentov"* [Materials of All-Russian scientific conference "Molecular genetic and pharmacological aspects of the study of valuable biologically active components". 24–25 April, 2014]. Astrakhan', Astrakhan State University, 2014, pp. 58–61.
2. Maslov A. K., Nazarova G. N. Vozmozhnosti primeneniya preparatov iz rasteniy v kompleksnom lechenii leproy [Possibilities of using drugs from plants in the complex treatment of leprosy]. *Estestvennye nauki [Natural Sciences]*, 2013, no. 3 (44), pp. 96–100.

3. Navashin S. M., Fomina I. P. Spravochnik po antibiotikam [Antibiotic Handbook]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1974, 54 p.
4. Nazarova G. N., Sukhenko L. T., Maslov A. K. Vliyanie ekstraktov nekotorykh rasteniy Astrakhanskoj oblasti na kletki mikobakterij tuberkuleza [The extracts effect some of Astrakhan region plants on the cells of Mycobacterium tuberculosis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of new medical technologies], 2007, vol. 14, no. 4, pp. 44–45.
5. Nizhnegorodov G. Yu. Farmako-toksikologicheskaya otsenka i effektivnost' tilokolina pri lechenii kolibakterioza telyat. Avtoreferat dissertatsii kandidata veterinarnykh nauk [Pharmaco-toxicological evaluation and efficacy of tylocolin in the treatment of colibacillosis in calves. Abstract of thesis of Candidate of Veterinary Sciences]. Voronezh, 2009, 58 p.
6. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines]. Ed. A. N. Mironov. Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
7. Sukhenko L. T. Dikorastushchie rasteniya flory yuga Rossii kak istochnik tsennykh fitokomponentov s protivomikrobnymi i bioregulyatornymi svoystvami: Avtoreferat disertatsii doktora biologicheskikh nauk [Wild plants of the flora of southern Russia as a source of valuable phytocomponents with antimicrobial and bioregulatory properties. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Astrakhan', 2012, 40 p.
8. Sukhenko L. T. Perspektivy vydeleniya protivomikrobnnykh biologicheskiaktivnykh veshchestv iz nekotorykh dikorastushchikh rasteniy Astrakhanskoj oblasti [Prospects for the isolation of antimicrobial biologically active substances from some wild plants of the Astrakhan region]. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Orenburg State University], 2011, no. 123, pp. 98–102.
9. Yakovlev G. P. Lekarstvennoe syr'e rastitel'nogo i zhivotnogo proiskhozhdeniya. Farmakognosiya: uchebnoe posobie [Medicinal raw materials of plant and animal origin. Pharmacognosy: a tutorial.]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2006, 845 p.
10. Babaei M., Abarghoei M. E., Akhavan M. M., Ansari R., Vafaei A. A., Taherian A. A., Mousavi S., Toussy J. Antimotility effect of hydroalcolic extract of yarrow (*Achillea millefolium*) on the guinea-pig ileum. Pakistan. J. of Biol. Sci., 2007, vol. 10, no. 20, pp. 3673–3677.
11. Benetis R., Radusiene J., Janulis V. Variability of phenolic compounds in flowers of *Achillea millefolium* Wild populations in Lithuania. Medicina (Kaunas), 2008, no. 44(10), pp. 775–781.
12. Hemmati A. A., Arzi A., Adinehvand A., Mostofi N. E., Mozaffari A. R., Jalali A. Yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract impairs the fibrogeniceffect of bleomycin in rat lung. J. of Med. Plants Res., 2011, vol. 5 (10), pp. 1843–1849.
13. Innocentia G., Vegeto E., Dall-Acqua S., Ciana P., Giorgetti M., Agradi E., Sozzi A., Fico G., Tome F. In vitro estrogenic activity of *Achillea millefolium* L. Phytomedicine, 2007, vol. 14, no. 2–3, pp. 147–152.
14. Karaalp C., Yurtman A. N., Yavasoglu N.U.K. Evaluation of antimicrobial properties of *Achillea* L. flower head extracts. Pharm. Biol., 2009, vol. 47, no.1, pp. 86–91.
15. Khani A., Asghari J. Insecticide activity of essential oils of *Mentha longifolia*, *Pulicaria gnaphalodes* and *Achillea wilhelmsii* against two stored product pests, the flour beetle, *Tribolium castaneum*, and the cowpea weevil, *Callosobruchus maculatus*. J. Insect. Sci., 2012, vol. 12, Article 73, doi: 10.1673/031.012.7301.
16. Kharma A., Hassawi D. The Antimicrobial activity and genetic relationship of *Achillea* species. Biotechnology, 2006, no. 5 (4), pp. 501–507.
17. Krenn L., Miron A., Pemp E., Petr U., Kopp B. Flavonoids from *Achillea nobilis*. Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences, 2003, vol. 58, no. 1–2, pp. 11–26.
18. Lakshimi T., Geetha R.V., Roy A., Kumar A. S. Yarrow (*Achillea millefolium* Linn.) a herbal medicinal plant with broad therapeutic use – a review. Intern. J. Pharm. Sci. Review and Research, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 136–141.
19. Mahmoud A.A., Al-Shihry S.S., Hegazy M.-E.F. A new epimeric sesquiterpene lactone from *Achillea liguistica*. Records of natural products, 2012, no. 6(1), pp. 21–27.
20. Potrich F. B., Allemann A., da Silva L. M., dos Santos A. C., Baggio C. H., Freitas C. S., Mendes D. A. G. B., Andre E., de Paula Werner M. F., Marques M. C. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L. involvement of the antioxidant system. J. of Ethnopharmacology, 2010, vol. 130, no. 1, pp. 85–92.
21. Saeidina S., Saeidina S., Gohari A.R., Mokhber-Derfuli N., Kiuchi F. A review on phytochemistry and medicinal properties of the genus *Achillea*. DARU, 2011, no. 19(3), pp. 173–186.
22. Santanna J. R., de Santanna J. R., Franco C.C., Miyamoto C. T., Cunico M. M., Miguel O. G., Cocco L. C., Yamamoto C. I., Junior C. C., de Castro-Prado M. A. Genotoxicity of *Achillea millefolium* essential oil in diploid cells of *Aspergillus nidulans*. Phytotherapy Research, 2009, vol. 23, no. 2, pp. 231–235.
23. Souza T. M., Rangel V. L. B. I., Pietro Rr. R. C. L., Santos L. E., Moreira R. R. D. Phytochemical screening of *Achillea millefolium* harvested at Araraquara. Sp. Rev. Brasileira de Plantas Medicinai. 2006, no. 8, pp. 151–154.
24. Toncer O., Basbag S., Karaman S., Diraz E., Basbag M. Chemical composition of essential oils of some *Achillea* species growing wild in Turkey. Inter. J. Agric. and Biol., 2010., no. 12, pp. 527–530.
25. Vitalini S., Beretta G., Iriti M., Orsenigo S., Basilico N., Dall'Acqua S., Iorizzi M., Fico G. Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity. Acta Biochimica Polonica, 2011, no. 58(2), pp. 203–209.
26. Yassa N., Saeidnia S., Pirouzi R., Akbaripour M., Shafiee A. Three phenolic glycosides and immunological properties of *Achillea millefolium* from Iran, population of Golestan. DARU, 2007, vol. 15, no. 1, pp. 49–52.