

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
И ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРАВЕ ОНОСМЫ
ПРОСТЕЙШЕЙ В ПРЕДЕЛАХ ПРОМЫСЛОВОЙ ЗАРОСЛИ****В.В. Величко, Д.С. Круглов, Е.Д. Олешко***ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Поступила в редакцию 23.09.2024 г.

Аннотация. Оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.) – многолетнее травянистое растение, является представителем семейства бурачниковые (*Boraginaceae*), широко распространено на территории Западной Сибири. Некоторые виды оносмы проявляют противомикробную, антидиабетическую и противоопухолевую активность, применяются в народной медицине. Сведения о химическом составе о.простейшей немногочисленны и носят разрозненный характер, поэтому изучение химического состава растения, в т.ч. изменчивости содержания отдельных групп биологически активных соединений (БАС) является актуальным. Понимание возможной количественной вариативности химического состава лекарственного растительного сырья (ЛРС) является залогом получения фитопрепаратов с воспроизводимым фармакологическим эффектом. Наибольший интерес в этом плане представляют вещества вторичного метаболизма, имеющие определённое видоспецифичное значение. Поэтому в качестве маркерных элементов выбраны вещества фенольного комплекса – флавоноиды и оксикоричные кислоты, а также микроэлементы.

Цель исследования – определение индивидуальной изменчивости содержания микроэлементов и фенольных соединений в траве оносмы простейшей и оценка их вариативности в составе сырья, собранного в пределах промысловой заросли.

Объектами исследования служила надземная часть *O.simplicissima*, заготовленная в фазу цветения в Новосибирской области в 2024 г.

Содержание микроэлементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ELAN 9000). Содержание флавоноидов и оксикоричных кислот определяли методом спектрофотометрии (СФ-56, АО «ЛОМО», Санкт-Петербург, Россия).

В результате проведенных исследований было установлено, что о.простейшая закономерно поглощает биогенные для растительного организма микроэлементы, имеющие малую вариативность по количественному содержанию. Элементы-токсиканты имеют большую вариативность количественного содержания за счет экзогенного загрязнения, поэтому сырье необходимо заготавливать в экологически благоприятных районах. Изменчивость содержания БАС фенольной природы в траве о.простейшей находится на достаточно низком уровне и не нарушает показателя однородности выборки, что позволяет проводить сплошной сбор по заросли, при этом сырье по содержанию флавоноидов и оксикоричных кислот будет иметь воспроизводимые результаты.

Ключевые слова: *Onosma simplicissima*, изменчивость, микроэлементы, рутин, розмариновая кислота, биогенные элементы, элементы-токсиканты.

Оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.) – многолетнее травянистое растение, относящееся к роду оносма (*Onosma*) семейства бурачниковые (*Boraginaceae*). В этномедицине растения данного рода используют в качестве спазмолитического, противовоспалительного, жаропонижающего, диуретического и гипотензивного средства,

а ряд современных исследований демонстрирует наличие в составе травы некоторых видов оносмы биологически активных соединений, обладающих противомикробной, антидиабетической и противоопухолевой активностью [1].

Очевидно, что действие любого препарата определяется его химическим составом, причем важен не только компонентный состав, но и количественное содержание отдельных компонентов.

Особое значение данный факт имеет в случае лекарственных растительных препаратов (ЛРП), ведь известно, что растения могут обладать широкой вариабельностью химического состава под действием различных факторов. Понимание возможной количественной вариативности химического состава лекарственного растительного сырья (ЛРС) создает предпосылки для получения ЛРП с воспроизводимым составом, обеспечивающим детерминированный фармакологический эффект.

В качестве маркерных соединений биохимической изменчивости наибольший интерес представляют вторичные метаболиты, как вещества, имеющие определенное видоспецифичное значение. Наиболее часто с этой целью принято использовать флавоноиды [2], так как для них характерно широкое распространение в растительном мире, значительное структурное разнообразие, химическая устойчивость, простота выделения из растительного сырья и возможность достаточно легкой и быстрой идентификации. Кроме того, флавоноиды привлекают внимание исследователей тем, что они в большинстве случаев определяют фармакологическую активность лекарственного растительного сырья [3, 4]. В тоже же время учет изменчивости содержания одних только флавоноидов является не совсем корректным, поскольку на фармакологическую активность могут оказывать влияние и другие группы БАС, например, оксикоричные кислоты, в частности розмариновая кислота, являющаяся преобладающей в сумме оксикоричных кислот некоторых видов оносмы [1]. В последние годы особое внимание уделяется роли элементного состава растений, как с точки зрения экологического фактора [5], так и по влиянию на организм человека [6].

Таким образом, **цель исследования** – определение индивидуальной изменчивости содержания микроэлементов и фенольных соединений в траве оносмы простейшей и оценка их вариативности в составе сырья, собранного в пределах промысловой заросли.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объектов исследования служили надземные побеги *O.simplicissima*, собранные в 2024 г. на юго-западном оstepненном склоне сопки Лысая в 4 км на юг от пос. Горный Тогучинского района Новосибирской области (55°03'86" с.ш. и 83°53'56" в.д.). Растения отбирали в пределах заросли через 10 м по заранее намеченному маршруту методом «челнок» в количестве 10 типичных полностью развитых экземпляров без внешних

повреждений. Видовая принадлежность растений была определена к.техн.н. Кругловым Д.С. и подтверждена главным научным сотрудником лаборатории систематики сосудистых растений ФГБУН Центральный сибирский ботанический сад СО РАН, д.б.н. Овчинниковой С.В. Гербарные образцы хранятся в гербарии им. М.Г.Попова (NSK).

Сырье после заготовки доводили до воздушно-сухого состояния (остаточная влажность 7%) в естественных условиях и измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с размером ячейки 2 мм.

Содержание микроэлементов определяли методом масс-спектропии с индуктивно-связанной плазмой, для чего навеску измельченного сырья (0,15 г) помещали во фторопластовый вкладыш в автоклаве и добавляли 5 мл концентрированной азотной кислоты [7]. Автоклав герметично закрывали и помещали в микроволновую печь. Разложение пробы проводили в следующем режиме нагрева: подъем температуры до 200 °С в течение 5 мин, выдерживание в течение 5 мин при 200 °С, охлаждение до 45 °С. Растворенную пробу из охлажденного автоклава количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, трёхкратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизированной воды, и перенося каждый смыв в пробирку, доводили объем до 10 мл деионизированной водой. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвотную часть 1 мл и доводили до 10 мл 0,5 %-ной азотной кислотой и проводили анализ на масс-спектрометре ELAN 9000. Для контроля правильности определения использовали метод добавок [7].

С учетом результатов предварительного скрининга БАС для анализа изменчивости фенольных соединений [8] были выбраны сумма флавоноидов (в пересчете на рутин) и сумма оксикоричных кислот (в пересчете на розмариновую).

Для определения содержания оксикоричных кислот измеряли оптическую плотность извлечений при длине волны 327 нм – характерный максимум для розмариновой кислоты – на которую вели пересчет по известному коэффициенту процентной экстинкции [9]. Суммарное содержание флавоноидов определяли фармакопейным методом – дифференциальной спектрофотометрии [10] с использованием хромогенного комплекса, образованного извлечением при добавлении 2% раствора хлорида алюминия в 95% этаноле. В дальнейшем была проведена статистическая обработка результатов и определены среднее значение, стандартное отклонение среднего по выборке и коэффициент вариации по формулам [11]:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}; \quad C_v = \frac{\sigma}{\bar{X}} \cdot 100$$

где $\bar{X}$ – среднее значение; x_i – единичное измерение; σ – среднеквадратичное отклонение; C_v – коэффициент вариации. Все значения используемых для анализа критериев были взяты из [12] при доверительной вероятности $p=95\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследуемых образцах проведено определение содержания макро- и микроэлементов, результаты приведены в таблице 1. Анализируемые элементы были разделены с учетом их роли в физиологии растительного организма [13, 14] на три группы:

- группа 1 – известные биогенные для растения элементы: K, P, V, Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Na, Si, Zn. К указанным элементам были добавле-

ны Ni, Co, чья эссенциальность была установлена в последнее десятилетие. В частности, никель способствует устойчивости растений к болезням и помогает вместе с кобальтом в усвоении азота [15]. Кроме того, кобальт способствует росту и развитию [16].

- группа 2 – элементы с преобладающим токсическим действием на растительный организм: Ag, Al, Ba, Br, Cr, I, Se, Sn, Sr, Ti.
- группа 3 – элементы-токсиканты: As, Bi, Cd, Hg, Pb, Sb, Te, Th, Tl, U.

Для анализа приведенных в таблице 1 данных были сформированы три выборки а, б и в которые были включены в качестве объектов выборки коэффициенты вариации элементов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп. В таблице 2 приведены расчетные средние значения коэффициента вариации и его среднеквадратичного отклонения для выборок а, б и в.

Таблица 1

Статистические параметры выборки значений содержания микроэлементов в наземной части *O. simplicissima*

Группа	№№пп	элемент	$\bar{X}$, мкг/г	σ , мкг/г	$C_v, \%$
1	1	Ванадий	0,215	0,04	18,6
	2	Железо	177,6	30,9	17,4
	3	Калий	29856,2	5062,7	17,0
	4	Кальций	22452,5	6124,7	27,3
	5	Кобальт	0,67	0,14	20,9
	6	Кремний	12803,3	3237,0	25,3
	7	Магний	2197,3	566,0	25,8
	8	Марганец	42,1	11,2	26,6
	9	Медь	6,0	1,3	21,7
	10	Молибден	0,34	0,07	20,6
	11	Натрий	58,3	13	22,3
	12	Никель	0,56	0,14	25,0
	13	Фосфор	3289,6	296,7	9,0
	14	Цинк	14,1	1,7	12,1
2	1	Алюминий	132	45,1	34,2
	2	Барий	94,7	17,0	18,0
	3	Бром	5,1	2,6	51,0
	4	Йод	0,021	0,009	42,9
	5	Олово	2,76	1,2	43,5
	6	Селен	0,35	0,2	57,1
	7	Серебро	0,002	0,0015	75,0
	8	Стронций	61,1	10,8	17,7
	9	Титан	5,9	1,6	27,1
	10	Хром	4,1	0,75	18,3
3	1	Висмут	0,003	0,002	66,7
	2	Кадмий	0,0285	0,025	87,7
	3	Мышьяк	0,34	0,12	35,3
	4	Ртуть	0,006	0,0044	73,3
	5	Свинец	0,14	0,05	35,7
	6	Сурьма	0,024	0,016	66,7
	7	Таллий	0,013	0,006	46,2
	8	Теллур	0,018	0,011	61,1
	9	Торий	0,006	0,0035	58,3
	10	Уран	0,0041	0,0015	36,6

Таблица 2

Коэффициенты вариации и их стандартные отклонения для объединенных выборок

Параметр	Выборка		
	a	b	c
Объем выборки, n	14	10	10
Среднее значение коэффициента вариации, $\overline{C}_v, \%$	20,7	38,5	56,8
Среднеквадратичное отклонение, $\sigma_{C_v}, \%$	5,5	19,1	17,9

Сформированные выборки были проверены на нормальность распределения по тесту Шапиро-Уилка, согласно которому критерий нормальности W рассчитывался по формуле [17]:

$$W = \frac{\sum_i a_i \cdot x_i^2}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2},$$

где n – размер выборки, x_i – объекты выборки, отсортированные по возрастанию, a_i – коэффициенты [12], $\bar{x}$ – среднее значение коэффициента вариации по объектам выборки.

Проведенные расчеты показали, что все выборки являются нормальным распределением и для дальнейшего анализа могут быть применены как параметрические, так и непараметрические методы. Для сравнения значимости различий средних значений и дисперсий были применены параметрические критерии: t -критерий Стьюдента и F -критерий Фишера с использованием данных критических уровней параметров [12] при доверительной вероятности 95%:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}} \text{ и } F = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2}$$

В результате расчетов было установлено значимое отличие средних значений коэффициентов вариации по выборкам и среднее значение коэффициентов вариации, которое возрастает в ряду $a < b < c$ – 20,7 < 38,5 < 56,8%. Дисперсионный анализ показал, что выборка a отличается от выборок b и c . В то же время однозначного ответа на вопрос о различии выборок b и c между собой сделать было невозможно, используя F -критерий Фишера, и для анализа выборок были использованы непараметрические методы (все значения критических параметров были взяты из [12] при уровне доверительной вероятности 95%):

Для попарного сравнения выборок U -критерий Манна-Уитни [17]:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2} - R_1$$

А для одновременного сравнения всех трех выборок H -критерий Краскала-Уоллиса [10]:

$$H = \frac{12}{N \cdot (N+1)} \sum_i \frac{R_i^2}{n_i} - 3 \cdot (N+1),$$

где R – сумма рангов объектов выборки, $N = n_1 + n_2 + n_3$ – сумма всех объектов выборок.

В результате непараметрического анализа было установлено значимое различие медианных значений коэффициента вариации каждой выборки и значимое различие выборок между собой.

Проверка на нормальность показала, что выборки подчиняются нормальному закону распределения. Таким образом, параметрические и непараметрические тесты подтвердили значимые различия как средних, так и медиан между всеми выборками. Различия дисперсий между выборками также значительны.

Полученные результаты подтверждают данные, полученные при исследовании изменчивости микроэлементного состава надземных и подземных побегов *Nonea rossica* [18] о том, что накопление биогенных элементов в меньшей степени зависит от случайных факторов, т.к. их поглощение генетически запрограммировано и естественно коррелирует с физиологическими особенностями поглощения микроэлементов из почвы [19]. В этом случае увеличенный коэффициент вариации для «не биогенных элементов» свидетельствует о значительном вкладе экзогенных загрязнений, которые по заросли существенно различаются. Малый, хотя и значимый, уровень различия между выборками b и c может быть объяснен неполными знаниями о физиологической роли для растений таких элементов как барий, стронций и хром, чьи коэффициенты вариации явно ближе к элементам биогенной группы и это подчеркивает их условно-эссенциальное или условно-токсичное значение.

Важно отметить, что содержание токсикантов – свинца, кадмия, мышьяка и ртути во всех образцах не превышает допустимых пределов – не более 6,0; 1,0; 0,5 и 0,1 мкг/г соответственно [20]. С учетом того, что содержание элементов-токсикантов и условно токсичных элементов зависит от экзогенных загрязнений, важным является соблюдение правил сбора сырья и приуроченность мест сбора к экологически благополучным территориям.

По результатам количественного определения выявлена изменчивость флавоноидов и оксикоричных кислот по заросли, данные приведены в таблице 3.

Коэффициент вариации составляет менее 15%, что свидетельствует об однородности выборки [21] и позволяет рассматривать заросль как подходящую для сплошного сбора, при этом

Таблица 3

Содержание групп БАС в траве *O.simplicissima* по заросли, %

Параметр	Группа БАС	
	Флавоноиды, в пересчете на рутин	Оксикричные кислоты, в пересчете на розмариновую кислоту
$\bar{X}$	4,12	0,58
σ	0,41	0,065
Cv	10,0	11,2

собранное сырье по содержанию флавоноидов и оксикоричных кислот будет иметь воспроизводимые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что о.простейшая закономерно поглощает биогенные для растительного организма микроэлементы, имеющие малую вариативность по количественному содержанию.

Элементы-токсиканты имеют большую вариативность количественного содержания за счет экзогенного загрязнения, поэтому сырье необходимо заготавливать в экологически благоприятных районах.

Установлено, что изменчивость содержания БАС фенольной природы в траве о.простейшей находится на достаточно низком уровне и не нарушает показателя однородности выборки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jabbar A.A., Abdullah F.O., Hassan A.O., Galali Y., Hassan R.R., Rashid E.Q., Salih M.I., Aziz K.F. Ethnobotanical, phytochemistry, and pharmacological activity of *Onosma* (Boraginaceae): An updated review. *Molecules*. 2022. – Vol. 27(24). – 8687 p.

2. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M., Mulla Z.S., El-Hack M.E.A., Taha A.E., Algammal A.M., Elewa Y.H.A. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin. *Foods*. 2020. – Vol. – 9(3). – 374 p.

3. Di Petrillo A., Orru G., Fais A., Fantini M.C. Quercetin and its derivates as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2022. – Vol. 36(1). – P. 266-278.

4. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview // *Scientific World Journal*. 2013. – Vol. 29. – 162750 p.

5. Лужанин В.Г., Куркин В.А., Гравель И.В. Качество лекарственных растительных препаратов: новые аспекты и решения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экс-*

пертиза лекарственных средств. 2023. – №13(2). – С. 128-133.

6. Круглов Д.С., Величко В.В. Микроэлементный состав сырья растений рода *Pulmonaria* для обоснования его антианемического действия. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024. – № 27(11). – С. 3–9.

7. НСАМ № 512-МС Определение элементного состава образцов растительного происхождения (травы, листья) атомно-эмиссионным и масс-спектральным методами анализа. М.: ФГБУ ВИМС; 2017. – 40 с.

8. Величко В.В., Круглов Д.С., Олешко Е.Д. Фармакогностическое исследование и диагностические признаки травы оносмы простейшей // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024. – № 8(3). – С. 115-126.

9. Алексеева Л.И., Болотник Е.В. Розмариновая кислота и антиоксидантная активность *Prunella grandiflora* и *Prunella vulgaris* (Lamiaceae) // *Растительный мир Азиатской России*. 2013. – № 1(11). – С. 121-125.

10. ФС.2.5.0044.15 «Фиалки трава» Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=m5plk6a3on734480741> (Дата обращения 10.09.2024).

11. Никитин В.И. Первичная статистическая обработка экспериментальных данных. Самара. 2017. – 80 с.

12. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука. 1983. – 416 с.

13. Mengel K., Kirkby E.A. et al. Principles of Plant Nutrition. – Germany/-Springer Dordrecht. 2001. – 849 p.

14. Битюцкий Н.П. Микроэлементы высших растений. 2-е изд. — СПб.: Изд-во С-Петерб. ун-та. 2020. – 368 с.

15. Ahmad M.S.A., Ashraf M. Essential roles and hazardous effects of nickel in plants // *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011. – Vol. 214. – Pp. 125–67.

16. Aliasgharpour M., Farzami M. Trace Elements in Human Nutrition: A Review // *International journal of medical investigation*. 2013. – Vol. 2(3). – P. 115–128.

17. Статистический анализ данных, моделирование и исследование вероятностных закономерностей. Компьютерный подход: монография / Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко, С.Н. Постовалов, Е.В. Чимитова. Новосибирск: Изд-во НГТУ. 2011. – 888 с.

18. Круглов Д.С., Величко В.В., Карташова М.Е. Изменчивость микроэлементного состава подземных и надземных побегов нонеи русской // Химия растительного сырья. 2023. – №4. – С. 269–276. 19. Медведев С. С. Физиология растений. — СПб.: БХВ-Петербург. 2012. – 512 с.

20. ОФС.1.5.3.0009 «Определение содержания тяжёлых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=m5plk6a3on734480741> (Дата обращения 10.09.2024).

21. Медик, В. А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине в 2 т. Том 1. Москва : Издательство Юрайт. 2024. – 471 с.

Новосибирский государственный медицинский университет

Величко Виктория Владимировна, к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Novosibirsk State Medical University
Velichko Viktoriya V., PhD., Associate Professor,
Head of Department of Pharmacognosy and Botany
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Круглов Дмитрий Семенович, к.техн.н., доцент кафедры фармакогнозии и ботаники
E-mail: kruglov_ds@mail.ru

Kruglov Dmitry S., PhD., Associate Professor,
Department of Pharmacognosy and Botany
E-mail: kruglov_ds@mail.ru

Олешко Егор Данилович, аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники
E-mail: oleshko_egor_25@mail.ru

Oleshko Egor D., postgraduate student of
Pharmacognosy and Botany Department
E-mail: oleshko_egor_25@mail.ru

VARIABILITY OF MICROELEMENT AND FLAVONOID AMOUNT OF *ONOSMA SIMPLICISSIMA* HERB COLLECTED IN WILD OVERGROWTH

V.V. Velichko, D.S. Kruglov, E.D. Oleshko

Novosibirsk state medical university

Abstract. *Onosma simplicissima* L. is a perennial herbaceous plant, a member of the borage family (*Boraginaceae*), widely distributed in western Siberia. Some *Onosma* species exhibit antimicrobial, antidiabetic, and antitumor activity, they are used in folk medicine. Information about *Onosma* chemical composition is scarce and scattered. In this case studying its chemical composition, including the variability of amount as individual biologically active compounds so trace elements, is relevant. Understanding the possible quantitative variability of the chemical composition of medicinal plant raw materials is the key to obtaining phytopreparations with reproducible pharmacological effect. The substances of secondary metabolism, which have a certain species-specific significance, are of the greatest interest in this regard. It was selected as marker elements – flavonoids and oxycinnamic acids, as well as trace elements. The aim present researching is to determine the individual variability content of trace elements and phenolic compounds in composition of *Onosma simplicissima* herb raw material collected on wild overgrowths. The studied objects were the above-ground part of *O. simplicissima*, harvested during the flowering phase in the Novosibirsk region in 2024.

The content of trace elements was defined by inductively coupled plasma mass spectroscopy. The content of flavonoids and oxycinnamic acids was determined by spectrophotometry.

As a result of the research, it was established that biogenic for the plant organism trace elements (K, P, V, Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Na, Si, Zn, Co) demonstrate the least small variability in quantitative amount.

Toxic elements (As, Bi, Cd, Hg, Pb, Sb, Te, Th, Tl, U) have significantly larger variability in quantitative content due to exogenous pollution. In this regard herb raw materials must be collected at ecologically favorable areas. At that time the variability of phenolic compounds content in *Onosma simplicissima* herb raw material is a low level and does not violate the homogeneity of statistical sample. In this case collecting of herb raw material can make along of wild overgrowths and collected material will have reproducible results in terms of flavonoid and oxycinnamic acid content.

Keywords: *Onosma simplicissima*, variability, trace elements, routine, rosmarinic acid, biogenic elements, toxic elements.

REFERENCES

1. Jabbar A.A., Abdullah F.O., Hassan A.O., Galali Y., Hassan R.R., Rashid E.Q., Salih M.I., Aziz K.F. Ethnobotanical, phytochemistry, and pharmacological activity of *Onosma* (Boraginaceae): An updated review. *Molecules*. 2022. – Vol. 27(24). – 8687 p.
2. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M., Mulla Z.S., El-Hack M.E.A., Taha A.E., Algammal A.M., Elewa Y.H.A. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin. *Foods*. 2020. – Vol. 9(3). – 374 p.
3. Di Petrillo A., Orru G., Fais A., Fantini M.C. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2022. – Vol. 36(1). – P. 266-278.
4. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview// *Scientific World Journal*. 2013. – Vol. 29. – 162750 p.
5. Luzhanin V.G., Kurkin V.A., Gravel' I.V. Kachestvo lekarstvennykh rastitel'nykh preparatov: novye aspekty i resheniya. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ehkspertiza lekarstvennykh sredstv*. 2023. – Vol. 13(2). – P. 128-133.
6. Kruglov D.S., Velichko V.V. Mikroehlementy sostav syr'ya rastenii roda *Pulmonaria* dlya obosnovaniya ego antianemicheskogo deistviya. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*. 2024. – Vol. 27(11). – P. 3–9.
7. NSAM № 512-MS Opreделение ehlementnogo sostava obraztsov rastitel'nogo proiskhozhdeniya (travy, list'ya) atomno-ehmissionnym i mass-spektral'nyim metodami analiza. M.: FGBU VIMS; 2017. – 40 s.
8. Velichko V.V., Kruglov D.S., Oleshko E.D. Farmakognosticheskoe issledovanie i diagnosticheskie priznaki travy *onosmy prosteishei* // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024. – Vol. 8(3). – P. 115-126.
9. Alekseeva L.I., Bolotnik E.V. Rozmarinovaya kislota i antioksidantnaya aktivnost' *Prunella grandiflora* i *Prunella vulgaris* (Lamiaceae)// *Rastitel'nyi mir Aziatskoi Rossii*. 2013. – № 1(11). – P. 121-125.
10. FS.2.5.0044.15 «FialkitravA» Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XV izd. M.; 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=m5plk6a3on734480741> (Data obrashcheniya 10.09.2024).
11. Nikitin V.I. Pervichnaya statisticheskaya obrabotka ehksperimental'nykh dannykh. Samara. 2017. – 80 p.
12. Bol'shev L.N., Smirnov N.V. *Tablitsy matematicheskoi statistiki*. M.: Nauka, 1983. – 416 p.
13. Mengel K., Kirkby E.A. et al. *Principles of Plant Nutrition*.- Germany/-Springer Dordrecht. 2001. – 849 p.
14. Bityutskii N.P. Mikroehlementy vysshikh rastenii. 2-e izd. SPb.: Izd-vo S-Peterb. un-ta. 2020. – 368 p.
15. Ahmad M.S.A., Ashraf M. Essential roles and hazardous effects of nickel in plants // *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011. – Vol. 214. – Pp. 125–67.
16. Aliasgharpour M., Farzami M. Trace Elements in Human Nutrition: A Review // *International journal of medical investigation*. 2013. – Vol. 2(3). – Pp. 115–128.
17. Statisticheskii analiz dannykh, modelirovanie i issledovanie veroyatnostnykh zakonomernostei. *Komp'yuternyi podkhod: monografiya* / B.YU. Lemesheko, S.B. Lemesheko, S.N. Postovalov, E.V. Chimitova. Novosibirsk: Izd-vo NGTU. 2011. – 888 p.
18. Kruglov D.S., Velichko V.V., Kartashova M.E. Izmenchivost' mikroehlementnogo sostava podzemnykh i nadzemnykh pobegov nonei russkoi // *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2023. – №4. – P. 269–276.
19. Medvedev S. S. *Fiziologiya rachenii*. SPb.: BKHV-Peterburg. 2012. 512p.
20. OFS.1.5.3.0009 «Opreделение soderzhaniya tyazhelykh metallov i mysh'yaka v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i lekarstvennykh rastitel'nykh preparataKH» Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XV izd. M.; 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=m5plk6a3on734480741> (Data obrashcheniya 10.09.2024).
21. Medik V. A., Tokmachev M.S. *Matematicheskaya statistika v meditsine v 2 t. Tom 1*. Moskva : Izdatel'stvo Yurait. 2024. – 471 p