

УДК 577.152

UDC 577.152

**САЛИЦИЛАТЫ *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM.****SALICYLATES *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM.**

**А. В. Башилов,**  
кандидат биологических наук  
Центральный ботанический сад  
НАН Беларуси, Минск, Беларусь

**A. Bashilov,**  
PhD in Biology  
Central Botanical Garden,  
NAS of Belarus, Minsk, Belarus

Поступила в редакцию 19.11.19.

Received on 19.11.19.

*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. имеет значительный ресурсный потенциал на территории Республики Беларусь и не требует специфических приемов заготовки. Среди всего многообразия биологически активных веществ представленного таксона особого внимания заслуживают салициловая кислота и ее производные – салицилаты, например метилсалицилат, салициловый альдегид, гликозиды (основная форма 2-О-β-D-глюкозид), конъюгаты с аминокислотами. По фармакологической активности салицилаты можно отнести к нестероидным противовоспалительным средствам, для которых характерно ингибирование альтернативной и экссудативной фаз воспаления, слабое снижение пролиферации соединительной ткани. Основной мишенью для молекул является циклооксигеназа. Салицилат-содержащие экстракты *F. ulmaria* (L.) Maxim. проявляют аспириноподобные терапевтические эффекты без отрицательных побочных эффектов, характерных для ацетилсалициловой кислоты, и могут быть рассмотрены как более безопасная альтернатива синтетическим аналогам.

**Ключевые слова:** таволга вязолистная, ацетилсалициловая кислота, салицилаты, аспирин, циклооксигеназа.

*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. has significant resource potential in the territory of the Republic of Belarus and does not require any specific ways of preserving. Among the diversity of biologically active substances of the presented taxon, salicylic acid and its derivatives (salicylates, for example methylsalicylate, salicylate aldehyde, glycosides of the main form 2-O-β-D-glucoside, conjugates with amino acids) deserve special attention. According to pharmacologic activity salicylates can be related to non-steroid anti-inflammatory agents which are characterized by inhibition of alternative and exudative phases of inflammation, weak decrease of proliferation of weaverbird. The main target for molecules is cyclooxygenase. Salicylate-containing extracts of *F. ulmaria* (L.) Maxim. show aspirin-like therapeutic effects without side effects which are characteristic for acetylsalicylic acid and may be considered as a safer alternative for synthetic analogues.

**Keywords:** European meadowsweet, acetylsalicylic acid, salicylates, aspirin, cyclooxygenase.

Несмотря на успехи, достигнутые в современной фармации, связанные с широким внедрением в клиническую практику лекарственных препаратов и схем их введения, поиск новых средств, в частности растительного происхождения, обладающих избирательностью действия, низкой токсичностью и повышающих эффективность других методов терапии, продолжает оставаться актуальным. Применение препаратов, получаемых из лекарственного растительного сырья, показало ряд их преимуществ в лечении и профилактике патологий, по сравнению с химически синтезированными аналогами. Для большинства из них характерны эффективное воздействие на ведущие факторы повреждения и отсутствие побочных эффектов. Это обуславливает

повышенный интерес к поиску профилактических и лечебных средств природного происхождения, основными преимуществами которых являются многостороннее и щадящее воздействие, отсутствие или незначительность проявления побочных эффектов.

Одними из основных критериев для отбора растительных таксонов в качестве источника физиологически активных веществ являются безопасность для человека и экономическая доступность. К ним можно отнести *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (таволга вязолистная) (рисунок 1). Растение имеет значительный ресурсный потенциал на территории Республики Беларусь и не требует специфических приемов заготовки растительного сырья [1].



Рисунок 1 – *F. ulmaria* (L.) Maxim.

Разнообразие биологически активных веществ *F. ulmaria* (L.) Maxim. обуславливает широкий спектр их фармакологического действия и представляет научный интерес как источник получения новых высокоэффективных фармацевтических препаратов широкого спектра действия: ноотропного, гепатопротекторного, антигипергликемического, противовоспалительного, иммуностимулирующего, противоопухолевого, антиульцерогенного, адаптогенного, антидислипидемического, це-

ребропротективного, ангиопротективного, антиоксидантного, бактерицидного [1–22].

Среди всего многообразия биологически активных веществ *F. ulmaria* (L.) Maxim. особого внимания заслуживают салициловая кислота и ее производные – салицилаты, например ацетилсалициловая кислота. Активный интерес к последней возник после начала выпуска ее под торговой маркой «Аспирин» (от «acetyl» и «spirsäure» – старинного немецкого наименования таволги вязолистной) [23].

По данным, полученным нами (рисунок 2) и другими авторами, для *F. ulmaria* (L.) Maxim. характерны главным образом следующие производные салициловой кислоты: непосредственно сам салицилат-анион, метилсалицилат, салициловый альдегид (доминирующие компоненты эфирного масла), гликозиды (основная форма 2-O-β-D-глюкозид) и конъюгаты с аминокислотами [24–32].

Попадая в желудочно-кишечный тракт, салицилаты всасываются в желудке и тонком кишечнике, затем в большей части подвергаются гидролизу до салициловой кислоты и связываются с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами [3]. Фармакология салицилатов наиболее полно изучена на примере ацетилсалициловой кислоты (далее – АСК). В кислой среде желудочного сока

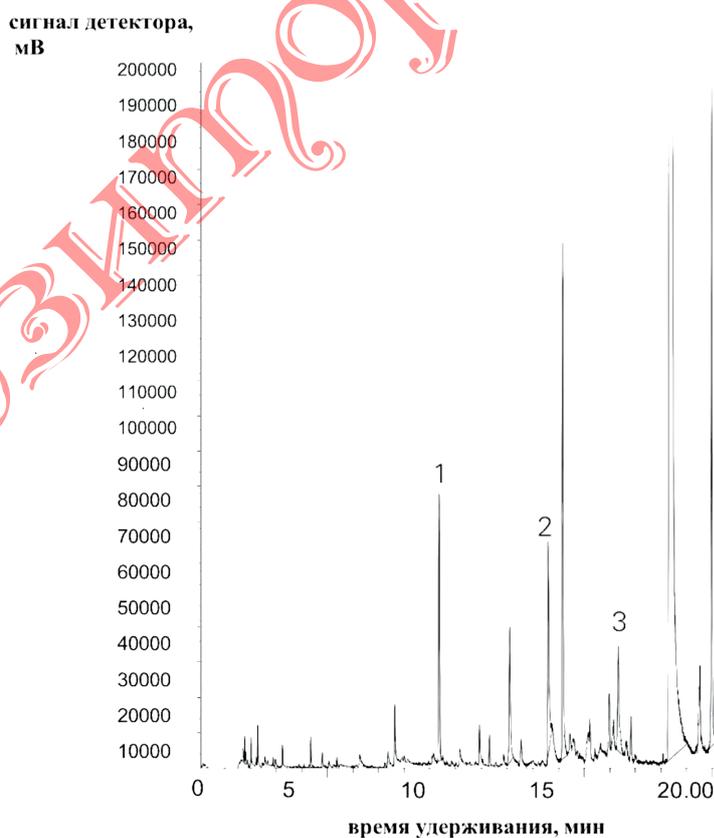


Рисунок 2 – Газовая хроматограмма экстракта соцветий *F. ulmaria* (L.) Maxim. (1 – 2-гидросалицил-альдегид, 2 – метилсалицилат, 3 – салициловая кислота)

она присутствует в виде липидофильных нейтральных молекул, в щелочной среде кишечника – в виде гидрофильных анионов. До 50–80 % АСК подвергается пресистемной элиминации, за счет чего АСК имеет невысокую биодоступность даже при полном всасывании в желудочно-кишечном тракте. В плазме крови свободная фракция АСК находится в виде анионов. При ацидозе возрастает количество нейтральных молекул, увеличивается ее транспорт в ткани, в том числе в нервную.

АСК не утрачивает фармакологическую активность в комплексе с альбуминами плазмы (связанная фракция составляет 50–70 %), вытесняет из связи с белками трийодтиронин, тироксин, билирубин, мочевую кислоту, а также некоторые ксенобиотики. Под влиянием АСК происходит ацетилирование ДНК, альбумина, некоторых гормонов, гемоглобина. АСК деацетируется в салициловую кислоту эстеразами плазмы крови, эритроцитов и гепатоцитов [33].

По фармакологической активности АСК можно отнести к нестероидным противовоспалительным средствам, для которых характерно ингибирование альтернативной и эксцудативной фаз воспаления, слабое снижение пролиферации соединительной ткани. АСК накапливается в зоне ацидоза, где оказывает прямое влияние на биохимические процессы. Основной мишенью для молекулы является циклооксигеназа-1 и частично -2 (далее – ЦОГ).

Для понимания роли салицилатов как ингибиторов воспаления рассмотрим более подробно локализацию и функции ЦОГ. Мембранные фосфолипиды под влиянием фосфолипазы А<sub>2</sub> освобождают арахидоновую кислоту, которая под действием ЦОГ подвергается окислению и циклизации в нестабильные эндопероксиды, которые под действием изомеразы превращаются в простагландины. Сама ЦОГ представлена двумя изоферментными формами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 как структурный фермент перманентно присутствует в эндоплазматическом ретикулуме (за исключением эритроцитов). Она участвует в образовании базального уровня простагландинов, за счет которых оказывает: вазодилатирующее, антиагрегантное, гастропротективное действие и др. активности. ЦОГ-2 является структурным только в головном мозге, почках, костях, женской репродуктивной системе. Активность ЦОГ-2 в 10–80 раз возрастает при вос-

палении, что значительно повышает уровень простагландинов в воспаленной ткани.

Активный центр ЦОГ локализован в узкой части гидрофобного канала, сформированного аспиралью в пределах клеточной мембраны. Это облегчает взаимодействие арахидоновой кислоты с ферментом. Участок связывания арахидоновой кислоты содержит тирозин, который окисляется в процессе образования эндопероксидов. Пространственная кристаллографическая структура изоферментов ЦОГ различается. В составе ЦОГ-1 находится заряженный остаток аргинина, обеспечивающий высокий аффинитет к АСК. ЦОГ-2 имеет более широкий и гибкий гидрофобный канал и дополнительную внутреннюю полость, созданную валином. АСК по конкурентному типу вытесняет арахидоновую кислоту из верхней части канала, при этом кислота ацетилсалициловая необратимо ацетилирует серию в положении 530 ЦОГ-1 и в положении 516 ЦОГ-2. Противовоспалительный эффект АСК обусловлен ингибированием ЦОГ-2 (в больших дозах). Из-за сильного ингибирования ЦОГ-1 (в малых дозах) идет нарушение гемостаза, функции почек, ulcerогенный эффект.

АСК не только ацетилирует активный центр ЦОГ-2, но и обладает нетрадиционными механизмами противовоспалительного действия – тормозит транскрипцию гена ЦОГ-2, повышает синтез противовоспалительного агента аденозина; увеличивает стабильность липопротеинов низкой плотности и продукцию ферритина. АСК возбуждает дыхательный центр, повышает потребление кислорода и выделение углекислого газа клетками (дыхательный алкалоз), разобщает окислительное фосфорилирование (особенно в скелетных мышцах). Вызывает гипогликемию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, проявляет свойства антикоагулянта как антагонист витамина К.

Вторым основным фармакологическим действием АСК является антиагрегантное. Так же как и противовоспалительное, реализуется за счет ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов, что ведет к нарушению синтеза тромбосана А<sub>2</sub> – основного индуктора агрегации тромбоцитов. Также АСК уменьшают концентрацию зависимых от витамина К факторов свертывания, за счет чего реализуется ее антикоагуляционное действие.

Основная утилизация салицилатов происходит в эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях гепатоцитов. Путем конъюгации с глицином образуется салицилурия

кислота. Небольшое количество последней окисляется в гентизиновую кислоту. При щелочной реакции мочи салицилаты диссоциируют на ионы, что снижает их реабсорбцию в почечных канальцах. При pH мочи 8.0 клиренс салицилатов повышается в 4 раза по сравнению с клиренсом при pH 6.0 [3, 33, 34].

В растительных тканях салициловая кислота существует как в свободной, так и в конъюгированной формах. Из связанных форм можно выделить метилсалицилаты, эфиры глюкозидов, конъюгаты с аминокислотами, однако основной связанной формой салицилата является 2-О-β-D-глюкозид [35, 36].

Пути биосинтеза салициловой кислоты продолжают уточняться. Биосинтез салицилата происходит по фенилпропаноидному пути из коричной кислоты (рисунок 3). Последняя образуется из фенилаланина при участии фенилаланин-аммоний-лиазы, а затем и бензойной кислоты. Финальным этапом биосинтеза салициловой кислоты является гидроксилирование бензоата с помощью пероксида водорода-опосредованной бензоат-2-гидроксилазы [37–40].

В хлоропластах существует альтернативный способ биосинтеза. В этом процессе участвуют ферменты – изохоризматсинтаза и изохоризматпируват-лиаза, которые катализируют две ступени синтеза салициловой кислоты из хоризмата (рисунок 3). Первый энзим катализирует реакцию превращения хоризмата в изохоризмат, а второй – превращение изохоризмата в салициловую кислоту [41–44].

Вопрос о роли салицилатов в биохимии растительного организма остается откры-

тым. На сегодняшний день установлено, что салициловая кислота и ее дериваты являются одними из ключевых молекул, принимающих участие в формировании иммунного ответа и индуцированной устойчивости с помощью салициловой кислоты зависимого пути, в котором салицилаты выполняют роль мобильной сигнальной молекулы. «Салицилатный взрыв», наблюдаемый в тканях растения после стресса, приводит к повышению их устойчивости. Способ действия салициловой кислоты при индуцированной устойчивости определяется ее способностью ингибировать ферменты антиоксидантной системы растений, приводящей к накоплению активных форм кислорода и стимулированию экспрессии защитных генов [45–50].

Резюмируя, отметим, что экстракты и фракции на основе надземной части *F. ulmaria* (L.) Maxim. обладают ноотропным, антигипергликемическим, антибластомным, антидислипидемическим, антиоксидантным, гепато-, церебро-, ангиопротективным и другим действиями. Проведенные фитохимические исследования указывают на высокое содержание широкого спектра биологически активных веществ, среди которых особого внимания заслуживают салициловая кислота и ее производные. Салицилат-содержащие экстракты *F. ulmaria* (L.) Maxim. проявляют аспириноподобные терапевтические эффекты без отрицательных побочных эффектов, характерных для ацетилсалициловой кислоты, и могут быть рассмотрены как более безопасная альтернатива синтетическим аналогам [51].

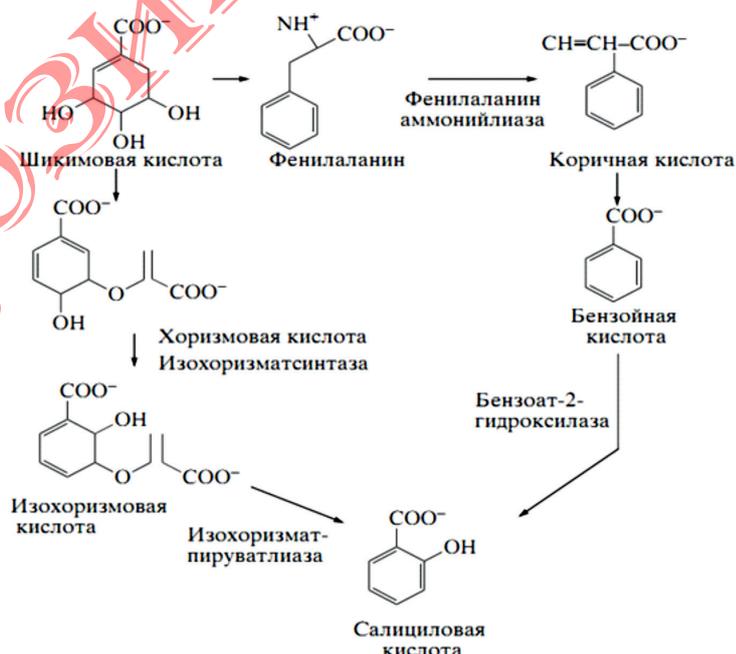


Рисунок 3 – Биосинтез салициловой кислоты [52]

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башилов, А. В. Биохимический состав и фармакологическое использование *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (в свете теории Н. В. Лазарева) / А. В. Башилов. – Минск : Изд. центр БГУ, 2012. – 112 с.
2. Influence of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extracts on immunological reactivity of rats with experimental osteomyelitis / T. V. Perevozchikova [et al.] // Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija. – 2016. – V. 79. – Issue 7. – P. 16.
3. Is there a role for dietary salicylates in health? / J. Paterson [et al.] // Proceedings of the Nutrition Society. – 2006. – P. 93–96.
4. Flower extracts of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim inhibit the proliferation of the NCI-H460 tumour cell line / R. T. Lima [et al.] // Industrial Crops & Products. – 2014. – V. 59 – P. 149–153.
5. The inhibitory effect of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) on radiation-induced carcinogenesis in rats / V. G. Bepalov [et al.] // International journal of radiation biology. – 2017. – V. 93. – Issue 4. – P. 394–401.
6. Inhibitory Effect of *Filipendula ulmaria* on Mammary Carcinogenesis Induced by Local Administration of Methylnitrosourea to Target Organ in Rats / V. G. Bepalov [et al.] // Anti-cancer agents in medicinal chemistry. – 2018. – P. 1177–1183.
7. Antiproliferative activity and apoptotic effects of *Filipendula ulmaria* pollen against C26 mice colon tumour cells / R. Margaoan [et al.] // Journal of Apicultural Science. – 2016. – V. 60. – Issue 1. – P. 135–144.
8. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation / S. Samardzic [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2016. – V. 193. – P. 652–656.
9. *Filipendula ulmaria* extracts attenuate cisplatin-induced liver and kidney oxidative stress in rats: In vivo investigation and LC-MS analysis / J. Katanic [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2017. – V. 99. – P. 86–102.
10. Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts / E. Neagu [et al.] // Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. – 2015. – V. 52 – P. 1–6.
11. Pukalskiene, M. Phytochemical characterization of *Filipendula ulmaria* by UPLC/Q-TOF-MS and evaluation of antioxidant activity / M. Pukalskiene, P. R. Venskutonis, A. Pukalskas // Records of Natural Products. – 2015. – V. 9. – Issue 3. – P. 451–455.
12. Krasnov, E. A. Medicinal plants filimarin, a new flavanol glycoside from *Filipendula ulmaria* and its antioxidant activity / E. A. Krasnov, V. A. Raldugin, E. Y. Avdeeva // Pharmaceutical chemistry journal. – 2009. – V. 43. – Issue 11. – P. 613–614.
13. Chemical, biochemical and electrochemical assays to evaluate phytochemicals and antioxidant activity of wild plants / L. Barros [et al.] // Food Chemistry. – 2011. – V. 127. – Issue 4. – P. 1600–1608.
14. Acidinduced injury renders *Salmonella* Enteritidis PT4 sensitive to the antimicrobial action of *Filipendula ulmaria* plant extract / I. S. Boziaris [et al.] // International Journal of Food Science & Technology. – 2012. – V. 47. – Issue 8. – P. 1784–787.

## REFERENCES

1. Bashilov, A. V. Biohimicheskij sostav i farmakologicheskoe ispol'zovanie *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (v svete teorii N. V. Lazareva) / A. V. Bashilov. – Minsk : lzd. centr BGU, 2012. – 112 s.
2. Influence of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extracts on immunological reactivity of rats with experimental osteomyelitis / T. V. Perevozchikova [et al.] // Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija. – 2016. – V. 79. – Issue 7. – P. 16.
3. Is there a role for dietary salicylates in health? / J. Paterson [et al.] // Proceedings of the Nutrition Society. – 2006. – P. 93–96.
4. Flower extracts of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim inhibit the proliferation of the NCI-H460 tumour cell line / R. T. Lima [et al.] // Industrial Crops & Products. – 2014. – V. 59 – P. 149–153.
5. The inhibitory effect of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) on radiation-induced carcinogenesis in rats / V. G. Bepalov [et al.] // International journal of radiation biology. – 2017. – V. 93. – Issue 4. – P. 394–401.
6. Inhibitory Effect of *Filipendula ulmaria* on Mammary Carcinogenesis Induced by Local Administration of Methylnitrosourea to Target Organ in Rats / V. G. Bepalov [et al.] // Anti-cancer agents in medicinal chemistry. – 2018. – P. 1177–1183.
7. Antiproliferative activity and apoptotic effects of *Filipendula ulmaria* pollen against C26 mice colon tumour cells / R. Margaoan [et al.] // Journal of Apicultural Science. – 2016. – V. 60. – Issue 1. – P. 135–144.
8. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation / S. Samardzic [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2016. – V. 193. – P. 652–656.
9. *Filipendula ulmaria* extracts attenuate cisplatin-induced liver and kidney oxidative stress in rats: In vivo investigation and LC-MS analysis / J. Katanic [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2017. – V. 99. – P. 86–102.
10. Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts / E. Neagu [et al.] // Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. – 2015. – V. 52 – P. 1–6.
11. Pukalskiene, M. Phytochemical characterization of *Filipendula ulmaria* by UPLC/Q-TOF-MS and evaluation of antioxidant activity / M. Pukalskiene, P. R. Venskutonis, A. Pukalskas // Records of Natural Products. – 2015. – V. 9. – Issue 3. – P. 451–455.
12. Krasnov, E. A. Medicinal plants filimarin, a new flavanol glycoside from *Filipendula ulmaria* and its antioxidant activity / E. A. Krasnov, V. A. Raldugin, E. Y. Avdeeva // Pharmaceutical chemistry journal. – 2009. – V. 43. – Issue 11. – P. 613–614.
13. Chemical, biochemical and electrochemical assays to evaluate phytochemicals and antioxidant activity of wild plants / L. Barros [et al.] // Food Chemistry. – 2011. – V. 127. – Issue 4. – P. 1600–1608.
14. Acidinduced injury renders *Salmonella* Enteritidis PT4 sensitive to the antimicrobial action of *Filipendula ulmaria* plant extract / I. S. Boziaris [et al.] // International Journal of Food Science & Technology. – 2012. – V. 47. – Issue 8. – P. 1784–787.

15. Antimicrobial effect of filipendula ulmaria plant extract against selected foodborne pathogenic and spoilage bacteria in laboratory media, fish flesh and fish roe product / I. S. Boziaris [et al.] // Food Technology and Biotechnology. – 2011. – V. 49. – Issue 2. – P. 263–270.
16. Bioactivity, stability and phenolic characterization of Filipendula ulmaria (L.) Maxim / J. Katanic [et al.] // Food and Function. – 2015. – V. 6. – Issue 4. – P. 1164–1175.
17. In vitro and in vivo assessment of the genotoxicity and antigenotoxicity of the Filipendula hexapetala and Filipendula ulmaria methanol extracts / S. Matic [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2015. – V. 174. – Issue 4. – P. 287 – 292.
18. Study of biochemical activity of extracts of Saussurea controversa DC. And Filipendula ulmaria (L.) Maxim. in experimental osteomyelitis / E.Yu. Avdeeva [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2016. – V. 15. – Issue 2. – P. 5–12.
19. Inhibitory activity of Filipendula ulmaria constituents on recombinant human histidine decarboxylase / Y. Nitta [et al.] // Food Chemistry. – 2013. – V. 138. – Issue 2–3. – P. 1551–1556.
20. Olennikov, D. N. Meadowsweet teas as new functional beverages: Comparative analysis of nutrients, phytochemicals and biological effects of four Filipendula species / D. N. Olennikov, N. I. Kashchenko, N. K. Chirikova // Food Chemistry. – 2013. – V. 22. – Issue 1. – P. 16.
21. Genotoxicity and antioxidant activity of five Agrimonia and Filipendula species plant extracts evaluated by comet and micronucleus assays in human lymphocytes and Ames Salmonella/microsome test / D. N. Olennikov [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V. 113. – P. 303–313.
22. Chemical composition and biological activity of a fraction of meadowsweet extract / I. V. Shilova [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009. – V. 43. – Issue 4. – P. 185–190.
23. Успенский, Ю. П. Краткий курс истории НПВП / Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова, Е. Л. Насонов // Науч.-практич. ревматол. – 2012. – № 52(3). – С. 101–116.
24. Сравнительная характеристика химического состава водно-спиртовых экстрактов растений рода Filipendula Mill. и рода Polemonium L. / А. В. Башилов [и др.] // Известия Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2008. – № 2. – С. 76–80.
25. Краснов, Е. А. Химический состав растений рода Filipendula (обзор) / Е. А. Краснов, Е. Ю. Авдеева // Химия растительного сырья. – 2012. – № 4. – С. 5–12.
26. Monitoring volatile and non-volatile salicylates in Filipendula ulmaria by different chromatographic techniques. / I. Papp [et al.] // Chromatographia – 2008. – V. 68. – P. 125–129.
27. Ribnicky, D. The determination of salicylates in gaultheria procumbens for use as a natural aspirin lternative / D. Ribnicky, A. Poulev, I. Raskin // Journal of Nutraceuticals Functional & Medical Foods – 2015. – V. 68. – P. 39–52.
28. A First Step in the Quest for the Active Constituents in Filipendula ulmaria (Meadowsweet): Comprehensive Phytochemical Identification by Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometry / S. Bijttebier [et al.] // Planta medica – 2016. – V. 82. – Issue 6. – P. 559.
15. Antimicrobial effect of filipendula ulmaria plant extract against selected foodborne pathogenic and spoilage bacteria in laboratory media, fish flesh and fish roe product / I. S. Boziaris [et al.] // Food Technology and Biotechnology. – 2011. – V. 49. – Issue 2. – P. 263–270.
16. Bioactivity, stability and phenolic characterization of Filipendula ulmaria (L.) Maxim / J. Katanic [et al.] // Food and Function. – 2015. – V. 6. – Issue 4. – P. 1164–1175.
17. In vitro and in vivo assessment of the genotoxicity and antigenotoxicity of the Filipendula hexapetala and Filipendula ulmaria methanol extracts / S. Matic [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2015. – V. 174. – Issue 4. – P. 287 – 292.
18. Study of biochemical activity of extracts of Saussurea controversa DC. And Filipendula ulmaria (L.) Maxim. in experimental osteomyelitis / E.Yu. Avdeeva [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. – 2016. – V. 15. – Issue 2. – P. 5–12.
19. Inhibitory activity of Filipendula ulmaria constituents on recombinant human histidine decarboxylase / Y. Nitta [et al.] // Food Chemistry. – 2013. – V. 138. – Issue 2–3. – P. 1551–1556.
20. Olennikov, D. N. Meadowsweet teas as new functional beverages: Comparative analysis of nutrients, phytochemicals and biological effects of four Filipendula species / D. N. Olennikov, N. I. Kashchenko, N. K. Chirikova // Food Chemistry. – 2013. – V. 22. – Issue 1. – P. 16.
21. Genotoxicity and antioxidant activity of five Agrimonia and Filipendula species plant extracts evaluated by comet and micronucleus assays in human lymphocytes and Ames Salmonella/microsome test / D. N. Olennikov [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – V. 113. – P. 303–313.
22. Chemical composition and biological activity of a fraction of meadowsweet extract / I. V. Shilova [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009. – V. 43. – Issue 4. – P. 185–190.
23. Uspenskij, Yu. P. Kratkij kurs istorii NPVP / Yu. P. Uspenskij, I. G. Pahomova, E. L. Nasonov // Nauch.-praktich. revmatol. – 2012. – № 52(3). – С. 101–116.
24. Sravnitel'naya harakteristika himicheskogo sostava vodno-spirovoyh ekstraktov rastenij roda Filipendula Mill. i roda Polemonium L. / A. V. Bashilov [i dr.] // Izvestiya Nac. akad. nauk Belarusi. Ser. him. nauk. – 2008. – № 2. – S. 76–80.
25. Krasnov, E. A. Himicheskij sostav rastenij roda Filipendula (obzor) / E. A. Krasnov, E. Yu. Avdeeva // Himiya rastitel'nogo syr'ya. – 2012. – № 4. – С. 5–12.
26. Monitoring volatile and non-volatile salicylates in Filipendula ulmaria by different chromatographic techniques. / I. Papp [et al.] // Chromatographia – 2008. – V. 68. – P. 125–129.
27. Ribnicky, D. The determination of salicylates in gaultheria procumbens for use as a natural aspirin lternative / D. Ribnicky, A. Poulev, I. Raskin // Journal of Nutraceuticals Functional & Medical Foods – 2015. – V. 68. – P. 39–52.
28. A First Step in the Quest for the Active Constituents in Filipendula ulmaria (Meadowsweet): Comprehensive Phytochemical Identification by Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometry / S. Bijttebier [et al.] // Planta medica – 2016. – V. 82. – Issue 6. – P. 559.

29. Effect of Filipendula ulmaria extract on immune system of CBA/Calac and C57Bl/6 mice / A. A. Churin, [et al.] // Eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologija – 2016. – V. 71. – Issue 5. – P. 32.
30. HPLC analysis of salicylic derivatives from natural products / A. Toiu [et al.] // Farmacia. – 2011. – V. 59. – Issue 1. – P. 106–112.
31. In vitro immunomodulatory activity of Filipendula ulmaria / S. B. A. Halkes [et al.] // Farmacia. – 1997. – V. 11. – Issue 7. – P. 518–520.
32. Balazs, B. LC–MS Qualitative Analysis and Simultaneous Determination of Six Filipendula Salicylates with Two Standards / B. Balazs, P. Ildiko, K. Agnes // Chromatographia. – 2010. – V. 71. – Issue S1. – P. 61–67.
33. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
34. Фармакология. Курс лекций / под ред. А. И. Венгеровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 736 с.
35. Enyedi, A. J., Yalpani, N., Silverman, P., Raskin, I. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – V. 89. – P. 2480–2484.
36. Coquoz, J.-L., Buchala, A., Metraux, J.-P. // Plant Physiol. – 1998. – V. 117. – P. 1095–1101.
37. Lee, H., Leon, J., Raskin, I. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – V. 92. – P. 4076–4079.
38. Friedrich, L., Lawton, K., Reuss, W., Masner, P., Specker, N. // Plant J. – 1996. – V. 10. – P. 61–70.
39. Verberne, M.C., Verpoorte, R., Bol, J. F., Mercado Blanco, J., Linthorth, H. J. M. // Nath. Biotechnol. – 1999. – V. 18. – P. 779–783.
40. Leon, J. Shulaev, V., Yalpani, N., Lawton, M. A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – V. 92. – P. 10413–10417.
41. Shah, J. // Curr. Opin. Plant Biol. – 2003. – V. 6. – P. 365–371.
42. Wildermuth, M. C., Dewdney, J., Wu, G., Ausubel, F. M. // Nature. – 2001. – V. 414. – P. 562–565.
43. Durrant, W.E., Dong, X. // Annu. Rev. Phytopathol. – 2004. – V. 42. – P. 185–209.
44. Metraux, J. P., Signer, H., Ryals, J., Ward, E., Wyss-Benz, M., Gaudin, J., Raschdorf, K., Schmid, E., Blum, W., Inverardi, B. // Science. – 1990. – V. 250. – P. 1004–1006.
45. Shirasu, K., Nakajima, H., Rajasekher, V. K., Dixon, R. A., Lamb, C. // Plant Cell. – 1997. – V. 9. – P. 261–270.
46. Chen, Z., Klessig, D.F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – V. 88. – P. 8179–8183.
47. Lawton, K., Weymann, K., Friedrich, L. // Mol. Plant Microbe Interact. – 1995. – V. 8. – P. 863–870.
48. Mur, L. A. J., Naylor, G., Warner, S. A. J., Sugars, J. M., White, R. F., Draper, I. // Plant J. – 1996. – V. 9. – P. 559–571.
49. Vidal, S., Anders, R., Eriksson, B., Moutesanno, M., Denecke, J., Tapio, P. E. // Mol. Plant Microbe Interact. – 1998. – V. 11. – P. 23–32.
50. Huckelhoven, R., Fodor, J., Pries, C., Kogel, K.-H. // Plant Physiol. – 1999. – V. 119. – P. 1251–1260.
51. Halkes, R S.B.A., Beukelman, C.J., Kroes, B.H., Van Den Berg, R. P., Labadie, R. P., Van Dijk, H. // Phytotherapy research – 1997. – V. 11. – P. 518–520.
52. Васюкова, Н. И., Озерецковская, О. Л. // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – Т. 43. – № 4. – P. 405–411.
29. Effect of Filipendula ulmaria extract on immune system of CBA/Calac and C57Bl/6 mice / A. A. Churin, [et al.] // Eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologija – 2016. – V. 71. – Issue 5. – P. 32.
30. HPLC analysis of salicylic derivatives from natural products / A. Toiu [et al.] // Farmacia. – 2011. – V. 59. – Issue 1. – P. 106–112.
31. In vitro immunomodulatory activity of Filipendula ulmaria / S. B. A. Halkes [et al.] // Farmacia. – 1997. – V. 11. – Issue 7. – P. 518–520.
32. Balazs, B. LC–MS Qualitative Analysis and Simultaneous Determination of Six Filipendula Salicylates with Two Standards / B. Balazs, P. Ildiko, K. Agnes // Chromatographia. – 2010. – V. 71. – Issue S1. – P. 61–67.
33. Klinicheskaia farmakologija / pod red. V. G. Kukesa. — M. : GEOTAR-Media, 2006. – 944 s.
34. Farmakologija. Kurs lekciij / pod red. A. I. Vengerovskij. – M. : GEOTAR-Media, 2015. – 736 s.
35. Enyedi, A. J., Yalpani, N., Silverman, P., Raskin, I. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – V. 89. – P. 2480–2484.
36. Coquoz, J.-L., Buchala, A., Metraux, J.-P. // Plant Physiol. – 1998. – V. 117. – P. 1095–1101.
37. Lee, H., Leon, J., Raskin, I. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – V. 92. – P. 4076–4079.
38. Friedrich, L., Lawton, K., Reuss, W., Masner, P., Specker, N. // Plant J. – 1996. – V. 10. – P. 61–70.
39. Verberne, M.C., Verpoorte, R., Bol, J. F., Mercado Blanco, J., Linthorth, H. J. M. // Nath. Biotechnol. – 1999. – V. 18. – P. 779–783.
40. Leon, J. Shulaev, V., Yalpani, N., Lawton, M. A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – V. 92. – P. 10413–10417.
41. Shah, J. // Curr. Opin. Plant Biol. – 2003. – V. 6. – P. 365–371.
42. Wildermuth, M.C., Dewdney, J., Wu, G., Ausubel, F. M. // Nature. – 2001. – V. 414. – P. 562–565.
43. Durrant, W.E., Dong, X. // Annu. Rev. Phytopathol. – 2004. – V. 42. – P. 185–209.
44. Metraux, J. P., Signer, H., Ryals, J., Ward, E., Wyss-Benz, M., Gaudin, J., Raschdorf, K., Schmid, E., Blum, W., Inverardi, B. // Science. – 1990. – V. 250. – P. 1004–1006.
45. Shirasu, K., Nakajima, H., Rajasekher, V. K., Dixon, R. A., Lamb, C. // Plant Cell. – 1997. – V. 9. – P. 261–270.
46. Chen, Z., Klessig, D.F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – V. 88. – P. 8179–8183.
47. Lawton, K., Weymann, K., Friedrich, L. // Mol. Plant Microbe Interact. – 1995. – V. 8. – P. 863–870.
48. Mur, L. A. J., Naylor, G., Warner, S. A. J., Sugars, J. M., White, R. F., Draper, I. // Plant J. – 1996. – V. 9. – P. 559–571.
49. Vidal, S., Anders, R., Eriksson, B., Moutesanno, M., Denecke, J., Tapio, P. E. // Mol. Plant Microbe Interact. – 1998. – V. 11. – P. 23–32.
50. Huckelhoven, R., Fodor, J., Pries, C., Kogel, K.-H. // Plant Physiol. – 1999. – V. 119. – P. 1251–1260.
51. Halkes, R S.B.A., Beukelman, C.J., Kroes, B.H., Van Den Berg, R. P., Labadie, R. P., Van Dijk, H. // Phytotherapy research – 1997. – V. 11. – P. 518–520.
52. Vasyukova, N. I., Ozereckovskaya, O. L. // Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. – 2007. – T. 43. – № 4. – P. 405–411.