

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ РЕСУРСНЫХ ВИДОВ

УДК 615.322:[547.94+577.118]+615.099

ПИРРОЛИЗИДИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ И ТОКСИЧЕСКИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *NONEA ROSSICA* (BORAGINACEAE)

© 2024 г. В. В. Величко^{1,*}, Д. С. Круглов¹, Д. Н. Оленников²,
К. И. Ершов¹, М. Е. Карташова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

²Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, Россия

*e-mail: velichkvik@rambler.ru

Поступила в редакцию 20.03.2024 г.

После доработки 17.05.2024 г.

Принята к публикации 27.05.2024 г.

Нонея русская (*Nonea rossica* Steven) — многолетнее травянистое растение семейства Boraginaceae, представляет интерес в качестве источника лекарственного растительного сырья, имеет свойства непрямого антикоагулянта, проявляет противомикробную и противогрибковую активность. Кроме того, известно, что представители этого семейства могут содержать пирролизидиновые алкалоиды, обладающие гепатотоксическим действием, что делает проблематичным применение фитопрепаратов на их основе. Наряду с алкалоидами токсичность лекарственных растительных препаратов определяется и химическими элементами-токсикантами. Цель работы — исследование токсичных компонентов в составе надземной части (травы) нонеи русской. Состав и содержание алкалоидов определяли методом ВЭЖХ; содержание микроэлементов проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. В результате анализа было выявлено наличие в сырье пирролизидиновых алкалоидов-энантиомеров интермедина и ликопсамина и их дериватов, суммарное содержание которых составило менее 20000 мкг/кг сырья. Содержание элементов-токсикантов — As, Cd, Pb, Hg, Be, Sr, Sb, Tl и U — не превышает пределов, допустимых нормативной документацией.

Ключевые слова: *Nonea rossica*, Boraginaceae, токсичные компоненты, интермедин, ликопсамин, микроэлементы

DOI: 10.31857/S0033994624040089, **EDN:** PQQYRU

В середине прошлого века синтетические фармацевтические препараты потеснили препараты растительного происхождения. Однако в последние десятилетия появляется все больше информации, свидетельствующей о значимой роли лекарственного растительного сырья как основы для изготовления препаратов, позволяющих эффективно проводить профилактику и терапию различных заболеваний. В качестве основных преимуществ препаратов растительного происхождения можно отметить следующие: мягкое и пролонгированное действие, высокую эффективность применения на начальных стадиях и при хронических заболеваниях, при сопутствующих функциональных нарушениях и для профилактики их возникновения.

Таким образом, поиск перспективных видов лекарственного растительного сырья является актуальной задачей современной фармакогнозии.

Нонея русская (*Nonea rossica* Steven) — представитель семейства бурачниковых (Boraginaceae), широко распространена на территории Сибири. Ранее нашими исследованиями была установлена антикоагулянтная [1], противомикробная в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*) и противогрибковая в отношении грибов вида *Candida albicans*, активность [2] надземной части нонеи русской. Таким образом, нонея русская является перспективным растением для применения в официальной медицине.

Известно, что растения семейства Boraginaceae могут накапливать пирролизидиновые алкалоиды, в результате действия которых возможно проявление не только спазмолитического действия, как например, для платифиллина, но и гепатотоксического в качестве нежелательного побочного эффекта. Токсичность обусловлена превращением пирролизидиновых алкалоидов в соответствующие производные пиррола [3], обладающие высокой реакционной способностью и прерывающие репликацию ДНК, в результате которой возникают мутации, приводящие к раку печени и почек [4]. Гепатотоксическое действие большинства пирролизидиновых алкалоидов развивается при хроническом поступлении, а при введении высоких доз — при остром отравлении. Это обстоятельство ограничивает возможности медицинского использования представителей семейства Boraginaceae, в т.ч. и нонеи русской.

Следует отметить, что токсичность лекарственных растительных препаратов определяется не только сильнодействующими веществами органической природы (алкалоиды, сердечные гликозиды и т.п.), но и химическими элементами-токсикантами. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания нормирует содержание в сырье для приготовления фитопрепаратов наиболее значимых элементов-токсикантов: свинец, кадмий, мышьяк и ртуть [5]. Вместе с тем институт микроэлементов ЮНЕСКО относит к токсичным элементам также Be, Sr, Sb, Tl и U [6]. Известно, что бериллий имеет генотоксическое действие, так как является кофактором мутагенов и канцерогенов; стронций задерживает процессы формирования костей, так как вытесняет кальций из костной ткани; сурьма — проявляет тератогенное действие; таллий обладает мощным нейротоксическим действием; уран проявляет канцерогенные и нефротоксические свойства.

Таким образом, определение содержания алкалоидов и токсических элементов в лекарственном сырье является актуальным. Цель работы — исследование токсичных компонентов в составе наземной части *Nonea rossica*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования компонентного состава алкалоидов и микроэлементов служили наземные части *N. rossica*, собранные в период цветения в 2023 г. на остепненном лугу в окр.

с. Воробьево Колыванского р-на Новосибирской обл. (55°31' с.ш., 82°57' в.д.).

Состав и количественное содержание алкалоидов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ осуществляли на жидкостном хроматографе LCMS-8050 (Shimadzu, Columbia, MD, USA), соединенном с диодно-матричным детектором (ДМД) и 3Q-детектором с ионизацией электрораспылением (ИЭР/МС; electrospray ionization, ESI), используя колонку ReproSil-Pur 120 C18-AQ (250 мм × 4.6 мм × 5 мм; Dr. Maisch GmbH, Ammerbuch, Germany). Условия ВЭЖХ: подвижная фаза, элюент А — вода, элюент В — ацетонитрил; программа градиента — 0-20 мин 2-80% В, 20-30 мин 80-100% В, 30-35 мин 100% В, 35-40 мин 100-2% В; инжектируемый объем — 1 мкл; скорость потока — 1 мл/мин, температура колонки — 30°C; диапазон сканирования спектров поглощения — 200-600 нм. Условия ИЭР-МС: режим ионизации — электрораспыление, положительная ионизация; температура интерфейса ИЭР — 300°C; температура линии десольватации — 250°C; температура нагревательного блока — 400°C; скорость газа-распылителя (N₂) — 3 л/мин; скорость газа-нагревателя (воздух) — 10 л/мин; давление газа, используемого для диссоциации, индуцируемой соударением (CID gas, Ar) — 270 кПа; скорость Ar — 0.3 мл/мин; напряжение на капилляре — 3 кВ; диапазон сканирования масс (*m/z*) 100-1900. Количественный анализ индивидуальных соединений проводили по разработанной ранее методике, использующей ВЭЖХ-МС метод [7]. Для построения градуировочных графиков серию сравниваемых веществ с концентрацией от 1 до 100 мкг/мл анализировали в описанных выше условиях трижды для каждой концентрации вещества. По полученным данным проводили построение градуировочного графика с применением пакета программ Advanced Grapher ver. 2.2 (Alentum Software, Inc., США).

Количественное определение содержания микроэлементов проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на масс-спектрометре «ELAN мод. 9000, DRCII, DRC-e» (Perkin Elmer Inc., США).

Для проведения измерений навеску измельченного сырья (0.1–0.2 г) помещали во фторопластовый вкладыш в автоклаве и добавляли 5 мл концентрированной азотной кислоты. Автоклав герметично закрывали и помещали в микроволновую печь. Разложение пробы проводили при ступенчатом подь-

еме температуры до 160, 180 и 200°C с выдерживанием автоклава на каждой температурной ступени в течение одного часа. После охлаждения автоклавы открывали в вытяжном шкафу и полученные растворы переносили в полиэтиленовые бюксы. В каждый бюкс добавляли по 0.1 мл раствора индия с концентрацией 1.0 мг/л (внутренний стандарт при масс-спектральных измерениях), объем раствора доводили до 7–8 мл водой для лабораторного анализа, и затем доводили массу растворов в бюксах до 10 г. Для контроля правильности определения использовался метод добавок.

Перед началом анализа образцов проводили проверку градуировок, которая заключалась в измерении стандартного аттестованного образца исследуемой матрицы. В качестве стандартных образцов использовались многоэлементные стандартные растворы ICP-MS-68-A и ICP-MS-68-B (массовые концентрации 0.01 г/л), а также одноэлементный стандартный раствор Hg (массовая концентрация 1 г/л) — все производства High-Purity Standards, США.

Стабильность градуировочных характеристик контролировали путем сравнения результатов определения содержания введенного внутреннего стандарта индия (^{115}In) в каждом анализируемом

образце. Параметры работы масс-спектрометра: мощность генератора — 1150 Вт; распылитель — поперечно-поточный, материал РЕЕК, сапфировые наконечники; распылительная камера — неохлаждаемая двухходовая, тип Скотта, материал — ритон. Расход плазмообразующего потока аргона — 15 л/мин; расход анализируемого образца — 1.5 мл/мин. Для обеспечения стабильного режима работы спектрометра все измерения проводились в термостатированных условиях при температуре $22.0 \pm 1.5^\circ\text{C}$.

Все измерения проводили для пяти навесок сырья, полученные значения усредняли. Статистическую обработку результатов проводили с доверительной вероятностью $P = 95\%$ [8, 9]. Расчет выполняли средствами программы Microsoft Excel. Кластерный анализ выполнен с помощью программы «Statistica-8».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В надземных частях нонеи русской обнаружили пирролизидиновые алкалоиды-энантиомеры интермедин, ликопсамин и их дериваты (рис. 1). Описание выявленных в результате хроматографического исследования соединений и их содержание приведены в таблице 1.

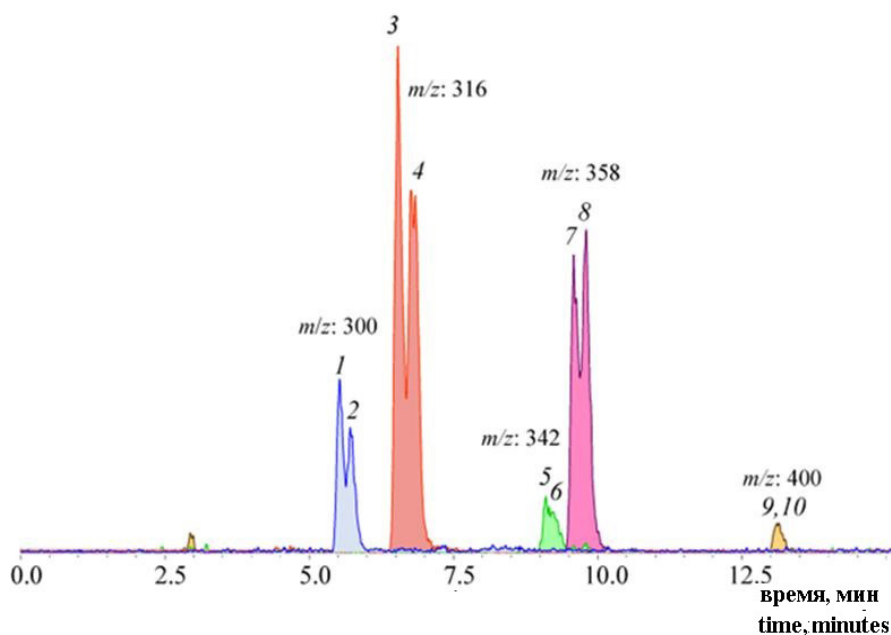


Рис. 1. Хроматограмма экстракта травы *Nonea rossica* Steven в режиме мониторинга выбранных ионов (SIM). Нумерация пиков соответствует нумерации соединений в Табл. 1.

Fig. 1. Chromatogram of *Nonea rossica* Steven herb extract in selected ion monitoring (SIM) mode. The numbering of peaks corresponds to the numbering of compounds in Table 1.

Таблица 1. Хроматографическая подвижность, данные масс-спектров и содержание соединений, идентифицированных в различных органах *Nonea rossica***Table 1.** Chromatographic mobility, mass spectral data and quantitative content of compounds identified in different organs of *Nonea rossica*

№	t _R , мин t _R , minutes	Соединения Compounds	[M+H] ⁺	УИ* LI*	Содержание, мкг/г воздушно-сухого сырья ± S.D. Content, µg/g of air-dried raw material ± S.D.		
					в листьях in leaves	в цветках in flowers	в стеблях in stalks
1	5.51	Интермедин / Intermedin	300	1	0.91 ± 0.02	0.25 ± 0.00	< 0.01
2	5.78	Ликопсамин / Lycopsamine	300	1	0.53 ± 0.01	0.11 ± 0.00	< 0.01
3	6.50	Интермедин N-оксид Intermedin N-oxide	316	1	5.14 ± 0.10	3.14 ± 0.06	0.18 ± 0.00
4	6.81	Ликопсамин N-оксид Lycopsamine N-oxide	316	1	4.62 ± 0.09	2.63 ± 0.05	0.12 ± 0.00
5	9.11	7'-Ацетил-интермедин 7'-Acetyl-intermedine	342	1	0.14 ± 0.00	0.01 ± 0.00	< 0.01
6	9.28	7'-Ацетил-ликопсамин 7'-Acetyl-lycopsamine	342	1	0.10 ± 0.00	< 0.01	< 0.01
7	9.56	7'-Ацетил-интермедин N-оксид 7'-Acetyl-intermedine N-oxide	358	1	3.82 ± 0.06	1.14 ± 0.02	< 0.01
8	9.82	7'-Ацетил-ликопсамин N-оксид 7'-Acetyl-lycopsamine N-oxide	358	1	3.95 ± 0.07	0.92 ± 0.02	< 0.01
9	13.05	3,7'-Диацетил-интермедин N-оксид 3,7'-Diacetyl-intermedine N-oxide	400	2	0.01 ± 0.00	< 0.01	< 0.01
10	13.18	3,7'-Диацетил-ликопсамин N-оксид 3,7'-Diacetyl-lycopsamine N-oxide	400	2	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Суммарное содержание Total content					19.22 (19220 мкг/кг)	8.20 (8200 мкг/кг)	0.30 (300 мкг/кг)

Примечание. *Уровень идентификации: идентифицированное соединение после анализа данных УФ, масс-спектрометрии в сравнении с ранее выделенным веществом (1) или предположительно охарактеризованные соединения после сравнения данных УФ и масс-спектров с таковыми из литературы (2).

Note. *Level of identification: compound identified after analysis of UV, mass spectrometry data in comparison with previously isolated substance (1), or compounds putatively characterized by comparison of UV and mass spectrometry data with those from the literature sources (2).

Результаты определения содержания в наземных частях нонеи русской элементов-токсикантов приведены в таблице 2.

Государственная фармакопея XV издания нормирует содержание в лекарственном растительном сырье (ЛРС) мышьяка, кадмия, свинца и ртути [5]. Нормы по содержанию Be, Sr, Sb, Tl и U в ЛРС на настоящий момент отсутствуют, поэтому можно провести оценку безопасного уровня исходя из ПДК указанных элементов, приведенных в действующем стандарте на питьевую воду [10].

Для расчетов мы учтем, что обычная доза лекарственного растительного препарата (ЛРП) со-

ставляет 10 г сырья на 200 мл воды [11]. В таблице 2 приведена масса элементов, содержащихся в 200 мл воды питьевой и масса этих же элементов в 200 мл настоя при условии, что в раствор перейдет все их количество, содержащееся в дозе ЛРС.

Загрязненная пирролизидиновыми алкалоидами пища вызывала хронические заболевания печени и синдром обструкции синусоидального русла печени у людей [12]. В 2020 году Европейский союз установил максимальные уровни ПА в некоторых пищевых продуктах. Предельная концентрация алкалоидов в травяных настоях составляет 200 мкг/кг, а в ароматизированном чае — 150 мкг/кг. Предель-

Таблица 2. Содержание токсичных элементов в лекарственных растительных препаратах, изготовленных из лекарственного растительного сырья «Нонеи трава» и допустимые уровни потребления
Table 2. Content of toxic elements in herbal drug preparations (HDP) from «Noneae herba» medicinal plant raw material and the permissible consumption levels

Параметр Parameter Элемент Element	Содержание в сырье <i>N. rossica</i> Content in <i>N. rossica</i> raw materials мкг/г µg/g	Норма для фиточаев [5] Standard for herbal teas [5] мкг/г µg/g	Норма для воды питьевой [11] Maximum permissiblecon- centration for drinking water [11] мкг/л µg/l	Допустимое количество в 200 мл воды Permissible amount per 200 ml of water мкг µg	Количество в дозе ЛРП из <i>N.</i> <i>rossica</i> (10 г/сутки) Amount per dose of HDP from <i>N.</i> <i>rossica</i> (10 g/day) мкг µg
Бериллий (Be)	0.001	—	0.2	0.04	0.01
Мышьяк (As)	0.190	0.5	—	—	—
Стронций (Sr)	68.500	—	7000.0	1400.0	685.0
Кадмий (Cd)	0.124	1.0	—	—	—
Сурьма (Sb)	0.071	—	5.0	1.0	0.71
Ртуть (Hg)	0.008	0.1	—	—	—
Таллий (Tl)	0.001	—	0.1	0.02	0.01
Свинец (Pb)	0.190	6.0	—	—	—
Уран (U)	0.058	—	15.0	3.0	0.58

ная концентрация в жидких травяных настоях для младенцев и детей младшего возраста составляет 1.0 мкг/кг. Интермедин и ликопсамин являются двумя моноэфирными пирролизидиновыми алкалоидами ретронецинового (гепатотоксического) типа, которые часто присутствуют в растениях рода окопник. Кроме того, в исследовании Z. Wang с соавторами [13] сообщалось, что интермедин в концентрации 100 мкг/мл проявлял очевидную токсичность для гепатоцитов человека (HepD) и индуцировал их апоптоз путем внутриклеточных активных форм кислорода (ROS) и митохондриального апоптоза.

Предварительные исследования токсичности при однократном введении экстрактов надземной части *N. rossica* (данные не приводятся) не выявили токсических доз экстрактов, однако гистологиче-

ские исследования печени этих животных не проводили. Для подтверждения безопасности лекарственного сырья *N. rossica* необходимы дальнейшие исследования хронической токсичности экстрактов, полученных из надземных частей этого растения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в надземных частях (траве) ноннеи русской *Nonea rossica* Steven (Boraginaceae) обнаружены пирролизидиновые алкалоиды ликопсамин и интермедин. Их суммарное содержание составляет менее 20000 мкг/кг сырья.

Выявлено, что содержание элементов-токсикантов в сырье *N. rossica* ниже норм, допустимых нормативными документами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долганова О. М., Величко В. В., Карташова М. Е., Ершов К. И., Круглов Д. С. 2023. Антикоагулянтная активность травы ноннеи русской (*Nonea rossica* Steven). — Journal of Siberian Medical Sciences. 7(4): 68–76. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-4-68-76>

2. Величко В. В., Карташова М. Е., Кучерова С. Д., Круглов Д. С., Бузова Л. Г., Евстропов А. Н. 2023. Фитохимическая характеристика и антимикробные свойства экстрактов *Nonea rossica* (Boraginaceae). — Раст. ресурсы. 59(3): 297–305. <https://doi.org/10.31857/S0033994623030068>

3. El-Shazly A., Wink M. 2014. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the boraginaceae structures, distribution, and biological properties. — Diversity. 6(2): 188–282. <https://doi.org/10.3390/d6020188>

4. Cooper R. A., Huxtable R. J. 1999. The relationship between reactivity of metabolites of pyrrolizidine alkaloids and extrahepatic toxicity. — Proc. West Pharmacol. Soc. 42: 13–16.
5. ОФС.1.5.3.0009 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-soderzhaniya-tyazhelykh-metallor-i-myshyaka-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstv/>
6. Ребров В. Г., Громова О. А. 2008. Витамины, макро- и микроэлементы. М. 960 с.
7. Kashchenko N. I., Olennikov D. N., Chirikova N. K. 2023. Phenolic compounds and pyrrolizidine alkaloids of two north bluebells: *Mertensia stylosa* and *Mertensia serrulate*. — Applied Sciences. 13(5): 3266. <https://doi.org/10.3390/app13053266>
8. Никитин В. И. 2017. Первичная статистическая обработка экспериментальных данных. Самара. 80 с.
9. Бельский М. Л. 1963. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л. 151 с.
10. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» <https://docs.cntd.ru/document/573500115>
11. Никонов Г. К., Мануйлов Б. М. 2005. Основы современной фитотерапии. М. 520 с.
12. Wang Z., Qiao L., Zheng Q., Han H., Li Z., Zhang X., Chen H. 2022. Combined Hepatotoxicity and toxicity mechanism of intermedine and lycopsamine. — Toxins. 14(9): 633. <https://doi.org/10.3390/toxins14090633>
13. Wang Z., Han H., Wang C., Zheng Q., Chen H., Zhang X., Hou R. 2021. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloid compound intermedine: comparison with other pyrrolizidine alkaloids and its toxicological mechanism. — Toxins. 13(12): 849. <https://doi.org/10.3390/toxins13120849>

Pyrrolizidine Alkaloids and Toxic Microelements in the Above-Ground Parts of *Nonea Rossica* (Boraginaceae)

© 2024. V. V. Velichko^{1, *}, D. S. Kruglov¹, D. N. Olennikov²,
K. I. Ershov¹, M. E. Kartashova¹

¹Novosibirsk State Medical University Novosibirsk, Russia,

²Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia

*e-mail: velichkvik@rambler.ru

Abstract — *Nonea rossica* Steven — a perennial herbaceous plant of the Boraginaceae family and herbal drug preparations obtained from it are of interest as they exhibit indirect anticoagulant properties, antimicrobial and antifungal activity. At the same time, it is known that Boraginaceae species contain pyrrolizidine alkaloids that have a hepatotoxic effect, which makes it difficult to use preparations made from these plants. Along with alkaloids, the toxicity of herbal preparations is also determined by toxic trace elements. The objective of the research was to study the toxic components in the above-ground parts of *N. rossica*. The composition and content of alkaloids were determined by HPLC. Quantitative determination of trace element content was carried out using inductively coupled plasma mass spectrometry. The analyses determined the presence of pyrrolizidine enantiomers intermedine and lycopsamine and their derivatives; their total content in plant raw materials was less than 20000 µg/kg. The content of such toxic elements as As, Cd, Pb, Hg, Be, Sr, Sb, Tl, and U does not exceed legally permissible concentrations.

Keywords: *Nonea rossica*, Boraginaceae, intermedine, lycopsamine, trace elements

REFERENCES

1. Dolganova O. M., Velichko V. V., Kartashova M. E., Ershov K. I., Kruglov D. S. 2023. Anticoagulant activity of *Nonea rossica* Steven herb. — Journal of Siberian Medical Sciences. 7(4): 68–76. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-4-68-76> (In Russian)
2. Velichko V. V., Kartashova M. E., Kucherova S. D., Kruglov D. S., Burova L. G., Evstropov A. N. 2023. Phytochemical characteristics and antimicrobial effects of *Nonea rossica* (Boraginaceae) extracts. — Rastitelnye Resursy. 59(3): 297–305. <https://doi.org/10.31857/S0033994623030068> (In Russian)

3. *El-Shazly A., Wink M.* 2014. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the boraginaceae structures, distribution, and biological properties. — *Diversity*. 6(2): 188–282.
<https://doi.org/10.3390/d6020188>
4. *Cooper R. A., Huxtable R. J.* 1999. The relationship between reactivity of metabolites of pyrrolizidine alkaloids and extrahepatic toxicity. — *Proc. West Pharmacol. Soc.* 42: 13–16.
5. [GPM.1.5.3.0009 Determination of the content of heavy metals and arsenic in medicinal plant raw materials and herbal medicinal products]. 2023. — In: [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV edition]. Moscow. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-soderzhaniya-tyazhyelykh-metallov-i-myshyaka-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstv/> (In Russian)
6. *Rebrov B. G., Gromova O. A.* 2008. [Vitamins, macro- and microelements]. Moscow. 960 p. (In Russian)
7. *Kashchenko N. I., Olennikov D. N., Chirikova N. K.* 2023. Phenolic compounds and pyrrolizidine alkaloids of two north bluebells: *Mertensia stylosa* and *Mertensia serrulate*. — *Applied Sciences*. 13(5): 3266.
<https://doi.org/10.3390/app13053266>
8. *Nikitin V. I.* 2017. [Primary statistical processing of experimental data]. Samara. 80 p. (In Russian)
9. *Belenky M. L.* 1963. [Elements of quantitative evaluation of pharmacological effect]. Moscow, Leningrad. 151 p. (In Russian)
10. [SanPiN 1.2.3685-21 "Hygienic standards and requirements for ensuring safety and (or) harmlessness to humans from environmental factors"]. <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (In Russian)
11. *Nikonov T. G., Manuilov B. M.* 2005. [Fundamentals of modern phytotherapy]. Moscow. 520 p. (In Russian)
12. *Wang Z., Qiao L., Zheng Q., Han H., Li Z., Zhang X., Chen H.* 2022. Combined hepatotoxicity and toxicity mechanism of intermedine and lycopsamine. — *Toxins*. 14(9): 633.
<https://doi.org/10.3390/toxins14090633>
13. *Wang Z., Han H., Wang C., Zheng Q., Chen H., Zhang X., Hou R.* 2021. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloid compound intermedine: comparison with other pyrrolizidine alkaloids and its toxicological mechanism. — *Toxins*. 13(12): 849.
<https://doi.org/10.3390/toxins13120849>