

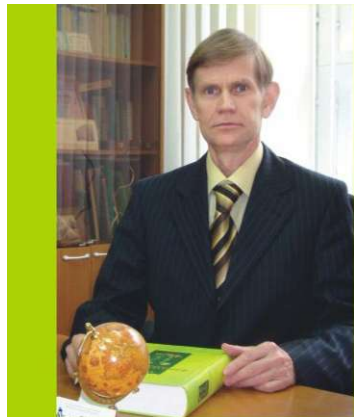
В.А. Куркин

РОДИОЛА РОЗОВАЯ (ЗОЛОТОЙ КОРЕНЬ)

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СОЗДАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**



Самара 2015



Куркин Владимир Александрович -

заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета, академик Европейской академии естественных наук, доктор фармацевтических наук, профессор.

В.А. Куркин в 1977 году с отличием окончил фармацевтический факультет Куйбышевского медицинского института им. Д.И. Ульянова в статусе ленинского стипендиата.

В настоящее время он является одним из ведущих российских ученых в области фармакогнозии.

В.А. Куркин - автор новой химической классификации лекарственных растений, создатель 20 новых лекарственных средств на основе сырья эхинацеи пурпурной, родиолы розовой, расторопши пятнистой, Melissa лекарственной, сирени обыкновенной и др., пяти Фармакопейных статей на Государственные стандартные образцы (розавин, сирингин, силибин, глицирам, пиностробин), среди которых 4 стандарта не имеют аналогов в мировой практике.

Является автором более 700 научных работ, в том числе 10 монографий, 20 учебных пособий, 50 авторских свидетельств и патентов РФ. Им выделены из лекарственных растений более 400 индивидуальных веществ, в том числе установлено химическое строение 30 новых природных соединений.

В.А. Куркин является заслуженным работником высшей школы РФ, отличником здравоохранения РФ, лауреатом премии Губернатора Самарской области, награжден медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством II степени», имеет бронзовую медаль ВДНХ СССР, подготовил 7 докторов и 40 кандидатов фармацевтических наук.

ЦВЕТ

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



*Посвящается 85-летию
Клиник Самарского государственного
медицинского университета*

В.А. Куркин

РОДИОЛА РОЗОВАЯ (ЗОЛОТОЙ КОРЕНЬ):

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СОЗДАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Монография

Научное издание рекомендовано
Центральным координационным методическим советом
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России

Самара 2015

УДК 615.32

ББК

Автор:

В.А. Куркин — зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России), доктор фармацевтических наук, профессор

Рецензенты:

В.Д. Белоногова — зав. кафедрой фармакогнозии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор;

В.Н. Бубенчикова — зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор

К

Куркин В.А.

РОДИОЛА РОЗОВАЯ (ЗОЛОТОЙ КОРЕНЬ): СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ : Монография / В.А. Куркин. - Самара : ООО «Офорт» : ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2015. — 240 с.

В монографии обобщены и систематизированы литературные данные по химическому составу родиолы розовой, или золотого корня (*Rhodiola rosea* L.), фармакологическим свойствам и применению корневищ данного растения. Обсуждаются результаты собственных исследований, на основании которых разработаны новые подходы к стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой, а также соответствующие методики качественного и количественного анализа с использованием государственного стандартного образца розавина (ФС 42-0071-01). На основе разработанной концепции обоснована целесообразность создания и применения в медицинской практике импортозамещающих лекарственных средств, содержащих фенилпропаноиды, в том числе препаратов «Родиолы розовой настойка», «Родиолы розовой экстракт сухой» и «Родиолы розовой сироп».

ISBN

© Куркин В.А., 2015

© ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2015

© Оформление: ООО «Офорт», 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. МЕСТО И РОЛЬ АДАПТОГЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНЕ	9
ГЛАВА 2. БОТАНИКО-ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ (<i>RHODIOLA ROSEA</i> L.).....	15
2.1. ЭТИМОЛОГИЯ НАЗВАНИЯ, ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА.....	15
2.2. СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	16
2.3. БОТАНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	22
2.4. АРЕАЛ, ПРИРОДНЫЕ РЕСУРСЫ, КУЛЬТИВИРОВАНИЕ.....	23
2.5. ЗАГОТОВКА, СУШКА И ХРАНЕНИЕ СЫРЬЯ.....	26
2.6. МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	28
ГЛАВА 3. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОРНЕВИЩ И НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	40
3.1. ВЫДЕЛЕНИЕ НОВЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЫРЬЯ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	41
3.2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНЕНИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОРНЕВИЩ И НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	52
3.3. УСТАНОВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ВЫДЕЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	61
3.3.1. Строение новых гликозидов коричневого спирта - розина, розавина и розарина.....	63

3.3.2. Установление строения новых производных гербацетина и госсипетина ...	67
3.3.3. Идентификация производных трицина и кемпферола.....	80
3.3.4. Строение новых монотерпеновых соединений - розиридола и розиридина.....	82
3.3.5. Идентификация фенольных соединений и стеринов.....	84
3.4. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ БИОМАССЫ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	85
3.4.1. Выделение и структурный анализ веществ из биомассы родиолы розовой.....	85
3.4.2. Физико-химические характеристики веществ биомассы родиолы розовой.....	91
3.4.5. ВЭЖХ-анализ биомассы родиолы розовой.....	94

ГЛАВА 4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....100

4.1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	100
4.1.1. Новые подходы к стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой	101
4.2. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЫРЬЯ ДИКОРАСТУЩЕЙ И КУЛЬТИВИРУЕМОЙ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ	103
4.3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	108
4.3.1. ТСХ-метод определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой.....	109
4.3.2. Методы количественного определения розавина в корневищах родиолы розовой.....	112

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....117

5.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ.....	117
5.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИДОВ РОДА РОДИОЛА.....	125

ГЛАВА 6. ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ	128
6.1. КОНЦЕПЦИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ И ДРУГИХ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ	129
6.2. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ НАСТОЙКА»	131
6.2.1. Технология получения лекарственного препарата «Родиолы розовой настойка»	132
6.2.2. Стандартизация лекарственного препарата «Родиолы розовой настойка»	135
6.2.3. Изучение показателей качества лекарственного средства «Родиолы розовой настойка»	146
6.3. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ СИРОП»	150
6.3.1. Технология получения лекарственного препарата «Родиолы розовой сироп»	150
6.3.2. Стандартизация лекарственного препарата «Родиолы розовой сироп»	152
6.4. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ	155
6.4.1. Технология получения СО ₂ -экстракта и сухого экстракта родиолы розовой	157
6.5. ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ВЕЩЕСТВ И КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ФИТОПРЕПАРАТОВ	160
6.5.1. Компьютерное прогнозирование иммуномодулирующей и антиоксидантной активности некоторых фенилпропаноидов	161
6.5.2. Сравнительное исследование стимулирующей активности и иммуностимулирующих свойств некоторых фенилпропаноидов	163

6.5.3. Сравнительное исследование анксиолитической активности фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе.....	165
6.5.4. Сравнительное исследование ноотропной активности фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе.....	171
6.5.5. Сравнительное исследование антидепрессантной активности фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе.....	177
6.5.6. Исследование влияния фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе на актопротекторную активность у мышей.....	181
6.5.7. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе.....	187
 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	 198
 БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	 201

ВВЕДЕНИЕ

История применения золотого корня в народной медицине в Сибири насчитывает свыше 400 лет, однако многие ученые подвергали сомнению факт существования данного растения и придерживались мнения, что это всего лишь красивая легенда народов Алтая. Лишь в 1963 г. очередная экспедиция, предпринятая известным ботаником, профессором Г.В. Крыловым, увенчалась успехом: золотой корень был найден в горах Алтая, и оказалось, что это хорошо известное растение — родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.), описанная еще К. Линнеем. Неожиданное открытие послужило мощным стимулом к всестороннему изучению корневищ родиолы розовой — ботаническому, химическому, фармакологическому. На данном этапе огромный вклад в изучение родиолы розовой внесли томские ученые во главе с профессором А.С. Саратиковым и профессором Е.А. Красновым. Уже в 1975 г. был внедрен первый препарат «Экстракт родиолы жидкий», рекомендуемый в качестве тонизирующего и адаптогенного средства, не уступающего по своим целебным свойствам легендарному женьшеню.

В последующие годы, благодаря уникальным фармакологическим свойствам корневищ родиолы розовой, круг ученых и их география стремительно расширялись. Опубликовано огромное количество научных статей, обзоров (Куркин В.А., Запесочная Г.Г., 1986), ряд монографий (Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1975; 1979; Фролов Ю.М., Полетаева И.И., 1998; Germano С., Ramazanov Z., 1999), однако необходимость дальнейших исследований данного растения, а также обобщение и систематизация литературных данных по-прежнему актуальны.

Это связано с тем, что в настоящее время в медицинской практике успешно применяются адаптогенные, тонизирующие, иммуномодулирующие лекарственные средства растительного происхождения, однако ассортимент данных препаратов явно недостаточный. Особенно это касается родиолы розовой, на основе корневищ которой в основном применяется лишь «Экстракт родиолы жидкий», а также несколько комбинированных препаратов. Образно говоря, сложилось определенное противоречие или явное несоответствие, когда уникальные свойства

корневищ родиолы розовой не подкрепляются достаточным ассортиментом лекарственных препаратов.

В этой связи целью настоящей монографии является не только обобщение и систематизация литературных данных, но и обсуждение результатов собственных исследований, направленных на изучение химического состава, фармакологических свойств, разработку методологических и методических подходов к стандартизации корневищ родиолы розовой, а также научное обоснование по созданию лекарственных препаратов на основе данного сырья.

Однако есть еще одна серьезная причина посвятить монографию золотому корню. Дело в том, что родиола розовая, без преувеличения, можно сказать, сыграла судьбоносную роль в жизни автора. Именно в ходе исследований данного растения в рамках кандидатской диссертации, а затем докторской работы автору монографии удалось постигнуть искусство выделения веществ, установления их химической структуры, а главное, — научиться критическому анализу и мышлению. Разумеется, этот результат стал возможным благодаря учителям, которые направляли и поддерживали — профессор *Запесочная* Гертруда Григорьевна, виртуозно владеющая выделением и структурным анализом природных веществ, и основатель кафедры *Кривенчук* Петр Евдокимович, прививший любовь к фармакогнозии.

Данная монография предназначена не только для специалистов в области фармакогнозии, но и для широкого круга читателей. Хочется надеяться, что настоящий труд даст новый импульс к дальнейшим исследованиям удивительного и поистине загадочного растения — родиолы розовой.

ГЛАВА 1

МЕСТО И РОЛЬ АДАПТОГЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНЕ

В медицинской практике успешно используются адаптогенные лекарственные препараты, причем основным источником их получения являются лекарственные растения, среди которых родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.) занимает особое место, несмотря на то, что является в хронологическом плане самым «молодым» адаптогеном (растение внедрено в научную медицину в 1975 г.).

Особый статус родиолы розовой заключается в том, что именно в ходе исследований фармакологических свойств препаратов данного растения, в том числе в сравнительном аспекте с препаратами корней женьшеня и корневищ элеутерококка колючего, выявлен механизм действия, а также определены общие и отличительные признаки адаптогенных эффектов. Огромный вклад в изучение адаптогенных свойств вышеперечисленных растений внесли профессор Е.Д. Гольдберг, профессор А.С. Саратиков, профессор И.И. Брехман. В середине 50-х годов XX века профессором Н.В. Лазаревым был введен термин «адаптогены». Всё это в совокупности позволяет утверждать, что именно российские ученые внесли огромный вклад в изучение адаптогенов.

Адаптогены — фармакологическая группа препаратов природного или искусственного происхождения, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам вну-

тренней и внешней среды (вредные воздействия физической, химической и биологической природы [200, 297].

Уникальность адаптогенных препаратов заключается в их способности оказывать мощное общеукрепляющее действие. Данные лекарственные средства широко применяются в клинической практике при комплексном лечении ослабленных больных и в рамках медицинской реабилитации. Кроме того, группа адаптогенов довольно часто рассматривается в качестве профилактических лекарственных препаратов [275].

В некоторых странах очень распространено профилактическое применение адаптогенов: их добавляют в спортивные продукты питания, в кондитерские изделия — шоколад, конфеты; в прохладительные напитки, жевательную резинку и т.д. Особенно распространено их профилактическое применение в Японии.

Адаптогены обладают способностью регулировать состояние центральной нервной системы (ЦНС). С их помощью можно вызвать торможение основных нервных процессов, и, наоборот, усилить их проявление. Малые дозы адаптогенов при правильном применении вызывают общее расслабление, некоторую заторможенность, снижение общей возбудимости. Средние дозы оказывают умеренный стимулирующий эффект, создавая ощущение бодрости, прилива энергии. Высокие дозы могут вызвать перевозбуждение, появление раздражительности, бессонницы, чрезмерной агрессивности. В отличие от классических психомоторных стимуляторов типа кофеина, адаптогены даже при передозировке не вызывают истощения резервов ЦНС. При длительном их приеме нервная система не истощается, а наоборот укрепляется, становясь более устойчивой к стрессам [98, 121, 272, 283, 284, 286, 287].

Повышенный интерес к родиоле розовой обусловлен еще и тем обстоятельством, что в последнее время в ней выявился целый ряд новых фармакологических свойств, а именно: антиоксидантная, анксиолитическая, ноотропная, антидепрессантная, иммуномодулирующая, противоопухолевая активность [22, 37, 164, 168-171, 189]. Однако ассортимент лекарственных средств на основе корневищ данного растения представлен лишь двумя препаратами — экстрактом родиолы жидким, таблетками «Родаскан», что следует считать явно недостаточным с учетом имеющихся литературных данных относительно фармакологических свойств данного растения.

Не случайно, что особой социальной значимостью в настоящее время обладает сектор фармацевтического рынка РФ, представленный лекарственными препаратами группы «Общетонизирующие средства и адаптогены». Наряду с родиолой розовой, адаптогенные фармакологические свойства выражены у целого ряда лекарственных растений, а именно: женьшень настоящий (*Panax ginseng* C.A.Meyer), элеутерококк колючий [*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.], лимонник китайский (*Schizandra chinensis* Baill.), аралия маньчжурская (*Aralia ehta* Seem.), левзея сафлоровидная [*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin.], заманиха высокая (*Echinopanax elatum* Nakai). Фармакологические свойства препаратов на основе сырья вышеперечисленных растений обусловлены фенолпропаноидами, сапонидами и экидистеридами (табл. 1).

Таблица 1

Лекарственные растения и биологически активные соединения, обладающие адаптогенной активностью

Лекарственное растение	Ведущая группа БАС	Основные действующие вещества
Родиола розовая (<i>Rhodiola rosea</i> L.)	Фенилпропаноиды	Розавин, розин, розарин, коричный спирт
Женьшень настоящий	Сапонины (тритерпеноиды стероидного происхождения)	Гинзенозиды (панаксозиды) a1, a2, Rbj, Rb2, Rb3, Rg _p Rg2, Rf, Re и др.
Элеутерококк колючий	Фенилпропаноиды	Элеутерозид В, элеутерозид D
Лимонник китайский	Фенилпропаноиды	Схизандрин, γ-схизандрин
Аралия маньчжурская	Сапонины	Аралозиды А, В и С
Левзея сафлоровидная	Экидистерионы	Экидистерон, инокостерон, интегростерон А и В
Заманиха высокая	Сапонины (тритерпеноиды стероидного происхождения)	Эхиноксозиды

Примечательно, что именно в ходе исследований корневищ родиолы розовой у автора монографии возникла идея, что фенилпропаноиды могут обуславливать биологическую активность не только в случае данного сырья, но и в ряде других лекарственных растений. В последующем это позволило ввести в фармакогнозию фенилпропаноиды как самостоятельный класс биологически активных соединений [148, 161, 167, 170, 189, 394]. Фенилпропаноиды — это ароматические, в основном фенольные соединения, содержащие в структуре один или несколько фрагментов фенилпропана ($C_6—C_3$) и являющиеся биогенетическими предшественниками большинства фенольных соединений.

Осуществление целенаправленного поиска фенилпропаноидных соединений, обладающих стимулирующими и адаптогенными свойствами, позволило выявить наличие гликозидов коричневого спирта, названных нами циннамилгликозидами, в таких перспективных лекарственных растениях, как ива корзиночная, сирень обыкновенная, а также в биомассе культуры ткани и клеток родиолы розовой. При этом была выявлена зависимость химических, спектральных свойств и биологической активности от структуры фенилпропаноидов. Следует отметить, что выявленные закономерности положены в основу методологических подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, содержащих циннамилгликозиды, а также использованы для разработки новой концепции создания препаратов на основе корневищ родиолы розовой. Все это позволило обобщить и систематизировать литературные данные, а также результаты собственных исследований в области фенилпропаноидов как перспективных биологически активных соединений в монографии «Фенилпропаноиды — перспективные природные биологически активные соединения» (В.А. Куркин, 1996).

Адаптогенные препараты в зависимости от происхождения целесообразно выделить в 4 основные группы: синтетического (29%), растительного (32%), животного происхождения (3%), а также комбинированные препараты, составляющие 36% от общего количества наименований адаптогенных средств.

Механизм действия адаптогенов объясняется возбуждающим влиянием на кору головного мозга и связан с повышением образования энергетических резервов (АТФ) в организме, особенно в ЦНС. Адаптогены повышают сопротивляемость ко многим заболеваниям, усиливают обмен веществ в организме, стимулируют гипоталамо-гипофизар-

но-надпочечниковую систему, способствуют процессам синтеза, улучшают транспорт кислорода к мышцам, к нервной системе, увеличивая образование эритроцитов и препятствуя действию гипоксических стрессов [275].

Препараты адаптогенных растений регулируют артериальное давление, снижают ритм сердца, ускоряют процесс регенерации ран и трофических язв, увеличивают устойчивость организма человека к лучевым воздействиям, обостряют функцию зрения. Их применяют также в терапии нервных и психических заболеваний, сахарного диабета [47, 93].

Анализ ассортимента ЛП группы общетонизирующих средств и адаптогенов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, показал, что доля отечественных адаптогенных средств составляет 52% от общего количества реализуемых препаратов. При этом на жидкие лекарственные формы (ЛФ) приходится почти половина позиций адаптогенных препаратов (46%), на твердые ЛФ — 37%, а на мягкие ЛФ — 17%. Среди жидких ЛФ наибольшую долю из них составляют настойки (30%), далее следуют растворы для внутреннего применения (24%), экстракты (22%), эликсиры (14%), на долю же бальзамов, растворов для инъекций и соков приходится оставшиеся 9%. Из твердых ЛФ адаптогенных препаратов преобладают таблетки (48%), капсулы составляют 31% рынка адаптогенов, гранулы и драже — по 7% и 14% соответственно.

Среди растительных адаптогенных препаратов преобладают лекарственные препараты, полученные на основе корней женьшеня настоящего — 30%. Почти четверть рынка фитоадаптогенов (21%) занимают средства на основе корневищ и корней элеутерококка колючего. Далее идут препараты на основе корневищ с корнями родиолы розовой (17%) плодов и семян лимонника китайского (8 %), корней аралии маньчжурской (4%), по 2% составляют препараты на основе левзеи сафлоровидной и заманихи высокой.

В соответствии со Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, а также Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года одним из важнейших направлений развития современной отечественной фармацевтической отрасли является расширение ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств (Самылина И.А. др., 2003; 2010). В рамках реализации данных

Стратегий также актуальными являются исследования по разработке препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) и совершенствование методов контроля качества ЛРС, субстанций и фитопрепаратов (Самылина И.А. и др., 1995; Киселева Т.Л. и др., 2008; Куркин В.А., 2002; 2007).

В этой связи, перспективным направлением является проведение исследований по созданию и стандартизации новых тонизирующих, адаптогенных и иммуномодулирующих препаратов на основе корневищ родиолы розовой, а также расширение сырьевой базы на основе сырья культивируемых растений.

БОТАНИКО-ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ (RHODIOLA ROSEA L.)

2.1. ЭТИМОЛОГИЯ НАЗВАНИЯ, ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Родовое наименование растения *Rhodiola* происходит от греч. *rhodoeis* — розовый, а видовой эпитет — от лат. *roseus* — розовый. Название «золотой корень» дано на основании внешних признаков корневищ, которые снаружи имеют слабо блестящую буроватую окраску (цвет «старой позолоты») [160, 170, 290, 291]. Сравнительно недавно на основе опыта применения за рубежом родиола розовая получила еще одно название — «арктический корень» (Arctic root), что ассоциируется с условиями обитания (полярно-арктическая зона) [359].

Родиола розовая (рис. 1) — одно из самых популярных растений народной медицины Алтая и в целом Сибири. На протяжении более 400 лет корневища данного растения используются в народной медицине в качестве общеукрепляющего средства, причем на Алтае существует традиция — дарить молодоженам золотой корень как символ продолжения рода [121, 290].

ЦВЕТ



Рис. 1. Родиола розовая:
фаза цветения

Родиола розовая относится к адаптогенам и является источником получения целого ряда тонизирующих, адаптогенных и иммуномодулирующих лекарственных средств. В научную медицину родиола розовая введена томскими учеными (проф. А.С. Саратиков, проф. Е.А. Краснов) в 1975 г.

Начиная с 1980 г., в ВИЛАРе (проф. Г.Г. Запесочная) и в Самарском государственном медицинском университете (проф. В.А. Куркин) проведены исследования химического состава корневищ родиолы розовой, в ходе которых была выделена целая серия новых биологически активных соединений (фенилпропаноиды, флавоноиды, монотерпены).

2.2. СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Родиола розовая, или золотой корень (*Rhodiola rosea* L.) является представителем сем. Толстянковых (*Crassulaceae*) [19, 20].

Род Родиола (*Rhodiola* L.) состоит из трех секций: *Rhodiola*, *Chamae-Rhodiola*, *Clementsia* [19, 20]. Принимая во внимание некоторую противоречивость данных о систематическом положении видов рода Родиола, в настоящей монографии обсуждается данный вопрос сквозь призму наших хемосистематических исследований [121, 126]. Полученные результаты представлены на рис. 2 и 3, а также в табл. 2.

В составе ряда I. **Roseae (Praeger) Boriss.** секции *Rhodiola* в настоящее время насчитывается 10 видов, близких к родиоле розовой [300]. Среди них нами исследованы 8 видов и все они, за исключением р. зеленоватой *Rh. viridula* Boriss. и р. разнозубчатой: *Rh. heterodonta* (Hook. fil. et Thorns.) Boriss., содержат гликозиды гербацетина — родионин и родиозин, а р. розовая и р. тёмно-красная *Rh. atropurpurea*

(Turcz.) Trautv. et Mey. содержат, кроме того, флавонолигнан родиолин. На наш взгляд, наличие этих флавоноидов является важным хемотаксономическим признаком вследствие легкости их распознавания. Во всех растениях этого ряда нами обнаружен **салидрозид**, однако его содержание резко колеблется от 0,8-1,0% (р. розовая, р. разнозубчатая и р. сахалинская *Rh. sachalinensis* Boriss.) до следовых количеств в р. тёмно-красной.

По химическому составу к дальневосточным образцам р. розовой близки р. сахалинская, р. ирмельская *Rh. iremelica* Boriss. и р. темно-красная, однако нами найдены отличительные химические признаки (отсутствие гликозидов коричневого спирта и резкие различия по содержанию салидрозида и тирозола), которые в совокупности с морфологическими особенностями этих растений говорят об их видовой самостоятельности. Все это позволяет нам не согласиться с мнением В.Н. Ворошилова [34], который рассматривает р. сахалинскую и р. темно-красную в качестве разновидностей р. розовой, а также с мнением Вебба [431], который включает р. ирмельскую в состав р. розовой.

Нами также установлено, что р. розовая и р. арктическая *Rh. rosea arctica* (Boriss.) A. et D.Love содержат одинаковый набор веществ, что подтверждает правомерность перевода р. арктической в ранг подвида родиолы розовой [406]. Общим компонентом растений ряда 2. *Linearifoliae* Boriss. является салидрозид, однако в значительных количествах он содержится только в р. *перистонадрезной* *Rh. pinnatifida* Boriss. (0,5%) и р. линейнолистной *Rh. linearifolia* Boriss. (0,8%). В хемотаксономическом аспекте особый интерес представляет р. линейнолистная, в которой в значительных количествах обнаружен розиридин — один из характерных компонентов р. розовой, что свидетельствует, видимо, не только о близости этих видов, но и рядов 1 и 2 в целом.

Для растений ряда 3. *Algidae* Boriss. характерно высокое содержание производных гербацетина и отсутствие (р. морозная *Rh. algida* Ledeb.) Fisch. et Mey.) или низкое содержание салидрозида (р. Комарова *Rh. komarovii* Boriss.). Нахождение ацетилродалгина в р. розовой [121] и р. морозной [236] подтверждает систематическое положение этих видов и соответствующих рядов в рамках секции *Rhodiola*.

Таблица 2

**Сравнительный качественный анализ
различных видов *Rhodiola***

Секция,	Соединение												
Ряд,	Родиолин	Родионин	Родиозин	Родионин	Родионин	Родионин	Розин	Розарин	Розавин	Тирозол	Салидрозид	Розиридол	Розиридин
Вид													
<i>Rh. integrifolia</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Rh. Krylovii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Секция <i>Glementsia</i>													
<i>Rh. semenovii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Секция <i>Rhodiola</i>													
Ряд I. <i>Roseae</i>													
<i>Rh. rosea</i>	+	+	+	+	+	+	+	++	+++	+	++	+	+++
<i>Rh. rosea ssp. arctica</i>	+	+	+	+	-	+	+	++	+++	+	++	+	++
<i>Rh. iremelica</i>	-	++	++	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-
<i>Rh. atropurpurea</i>	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Rh. sachalinensis</i>	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-
<i>Rh. borealis</i>	-	++	++	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-
<i>Rh. viridula</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
<i>Rh. heierodonia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	-

Секция, Ряд,	Соединение												
	Родиолин	Родионин	Родиозин	Трицин-5-Glc	Ацетилродалгин	Коричный спирт	Розин	Розарин	Розавин	Тирозол	Салидрозид	Розиридол	Розиридин
Вид													
Ряд 2. Linearifoliae													
Rh. linearifolia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++ ++	+	++
Rh. piimatiflida											++ +		
Rh. Stephanii													
Ряд 3. Algidae													
Rh. algida	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-		-	-
Rh. Komarovii											+		
Секция Chamae-Rhodiola													
Ряд 4. Quadrifidae													
Rh. quadrifida	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++ ++	-	-
Rh. kaschgarica													
Rh. coccinea													
Ряд 4. Oblongae													
Rh. gelida	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Rh. Litvinovii											+		

Примечание: (+++) содержание вещества в растении свыше 1,0%; (++) содержание свыше 0,5%; (+) содержание менее 0,5%; (-) содержание в незначительном количестве; (-) вещество не обнаружено.

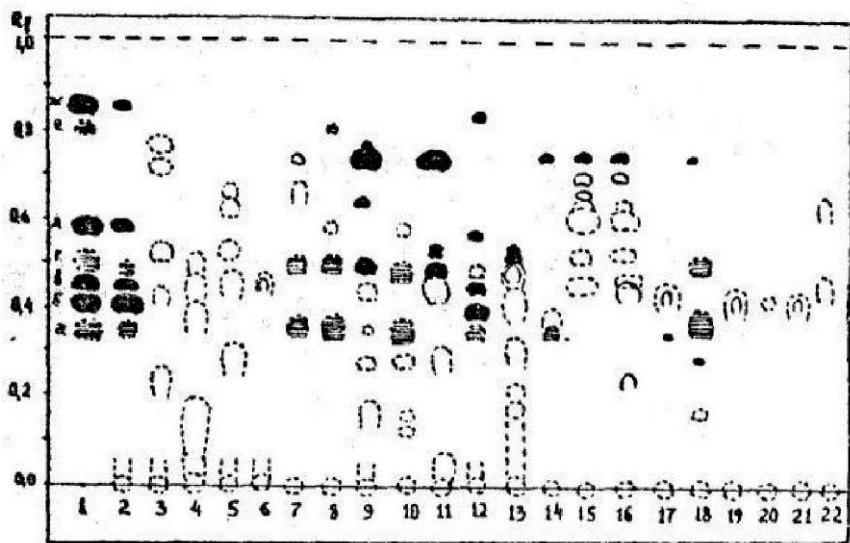


Рис. 2. Сравнительная ТСХ экстрактов корневищ растений рода Родиола («Силуфол УФ 254», система хлороформ-метанол-вода, 26:14:3).

Обозначения:

1 — индивидуальные образцы веществ: родиозин (а), розавин (б), розарин (в), родионин (г), розин (д), тирозол (з), родиолин (е), коричный спирт (ж);

2 — родиола розовая;

3 — р. морозная;

4 — р. четырехлепестная;

5 — р. перистонадрезная;

6 — р. линейнолистная;

7 — р. северная;

8 — р. тёмно-красная;

9 — р. Литвинова;

10 - р сахалинская;

11 - р холодная;

12 - р арктическая;

13 - р ярко-красная;

14 - р цельнолистная;

15 - р Комарова;

16 - р Стефана;

17 - р разноточная;

18 - р ирмельская;

19 - р зеленоватая;

20 - р кашгарская;

21 - р Семенова;

22 - р Крылова.

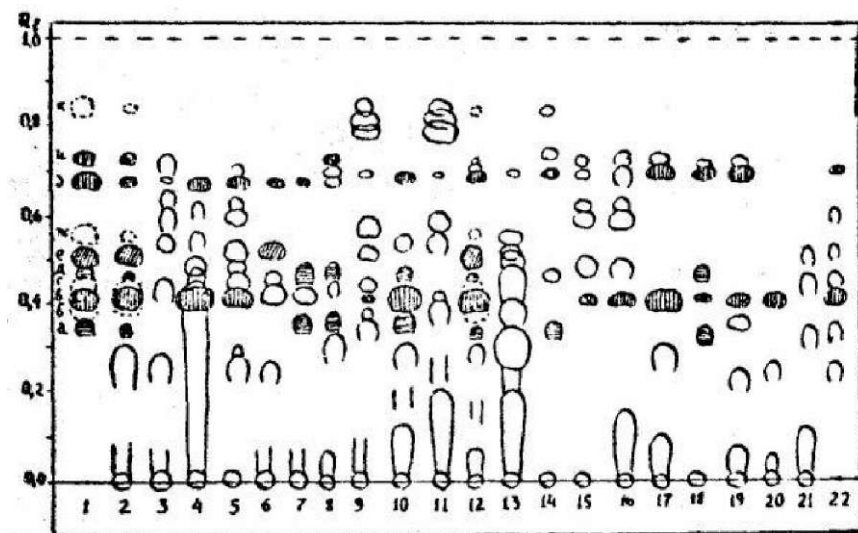


Рис. 3. Хроматограмма рисунка 1 при последующем проявлении ДСК и 20 % раствором серной кислоты (110 °С).

Обозначения:

1 — индивидуальные образцы веществ: родиозин (а), розавин (б), салидрозид (в), розарин (г), родионин (и), розиридин (е), розин (ж), тирозол (з), родиолин (и), коричный спирт (к); 2-22 — см. обозначения рис. 2.

Касаясь систематики видов секции *Chamae-Rhodiola*, следует отметить, что растения ряда 4. *Quadrifidae* не имеют общих химических признаков. В р. ярко-красной *Rh. coccinea* (Royle) Boriss. не содержится ни одно из исследованных веществ, в том числе салидрозид и тирозол, хотя эти компоненты найдены в других представителях данного рода — в р. кашгарской *Rh. kaschgarica* Boriss. и р. четырехлепестной *Rh. quadrifida* (Pall.) Fisch.et Mey., причем в последней — в значительных количествах.

Растения ряда 5. **Oblongae** — р. Литвинова *Rh. litvinovii* Boriss. и р. холодная *Rh. gelida* Schrenk сходны по химическому составу, что находится в соответствии и с близостью их таксономического положения.

Выше уже отмечалось о выделении р. Семенова *Rh. semenovii* Regel et Herd.) Boriss. в отдельный род *Clementsia*. Литературные

сведения [110, 441] и полученные нами данные свидетельствуют, что р. Семенова содержит вещества (тирозол, салидрозид, производные гербацетина), характерные для большинства видов рода Родиола, что подтверждает правомерность выделения этого вида в отдельный род [19, 330]. Вне рамок секции и ряда рассматриваются р. цельнолистная *Rh. integrifolia* Raf. и р. Крылова *Rh. krylovii* Polozh. et Revjak., так как они не описаны во Флоре СССР Р. Крылова по химическим признакам (наличие салидрозида, тирозола и 8-гликозидов гербацетина) ближе стоит к ряду *Linearifoliae*. Р. цельнолистная содержит родиозин и салидрозид, что сближает этот вид с растениями ряда *Roseae*.

2.3. БОТАНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ



Рис. 4. Родиола розовая
(модельный экземпляр)

Родиола розовая (рис. 4) — многолетнее травянистое растение с толстым корневищем и несколькими неветвистыми стеблями, высотой до 50-60 см. Листья мясистые, густорасположенные, сидячие, очередные, продолговато-яйцевидные, часто мелкопильчатые, заостренные, длиной до 3-5 см, шириной 0,5-1,5 см. Цветки растения с 5-членным околоцветником, желтые (мужские экземпляры) или желтовато-зеленые до красновато-бурых (женские особи), собраны в густые щитковидные соцветия. Плоды — прямостоячие зеленоватые или буроватые многолистовки, длиной 6-8 мм.

Корневище растения мощное, клубневидное с немногочисленными тонкими корнями, иногда достигающее массы около 3,5 кг [273, 309], а в среднем составляет 300-400 г. В изломе корневище белое или желтоватое, снаружи слабоблестящее, буроватого цвета. Вкус его горько-вяжущий, запах характерный, напоминающий аромат розы.

Родиола розовая зацветает вскоре после таяния снега, причем время цветения растения зависит от высоты над уровнем моря: с начала июля до конца июля (1700—1800 м над уровнем моря) или с конца июля до середины августа (2200 м над уровнем моря). В условиях культуры растение цветет в конце апреля — в начале мая. Родиола розовая размножается в основном вегетативно. Меньшее значение имеет семенное размножение, хотя в условиях культуры он является достаточно продуктивным.

2.4. АРЕАЛ, ПРИРОДНЫЕ РЕСУРСЫ, КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

Родиола розовая распространена в полярно-арктической зоне, в тундре Севера Европейской части России (вдоль побережья Северного Ледовитого океана), Западной и Восточной Сибири (в горах Алтая, Тянь-Шаня, Саян), на Дальнем Востоке, а также в горах Западной Европы, Скандинавии, Малой Азии, Монголии, Китая [20, 273]. Произрастает растение на увлажненных почвах, по берегам рек и ручьев, на каменистых и щебнистых склонах, альпийских и субальпийских лугах. Основные промышленные заросли р. розовой находятся на высоте 1500-2000 м над уровнем моря.

Вопросы рационального использования запасов сырья р. розовой в настоящее время становятся особенно актуальными [291]. По данным Ю.П. Сурова [309] запасы золотого корня в горах Алтая и Западных Саян составляют 557 тонн, в высокогорных районах Кузбасса эта цифра составляет 350 тонн [307]. Приводятся также данные по сырьевым запасам этого растения в горах Южной Сибири — 1578 тонн воздушно-сухого сырья [106]. Несмотря на то, что запасы золотого корня велики, возможности промышленных заготовок его довольно ограничены. Это связано с тем, что заросли родиолы розовой восстанавливаются очень трудно. Так, восстановление пройденных заготовками зарослей при условии рациональной эксплуатации возможно не ранее, чем через 10-15 лет [108]. В связи с этим, для некоторых районов установлены нормы безысчерпительного использования [115, 307]. Например, для высокогорных районов Кузбасса возможна ежегодная заготовка 5-6 тонн сырья сырого веса, для территории Горно-Алтайской АО — 5-10 тонн, для Красноярского края — 4-5 тонн, Республики Тува — 2 тонны.

Рекомендуется также при заготовке в местах произрастания оставлять мелкие экземпляры растений с тем, чтобы на 1 кв. м сохранялось не менее 2-3 растений, а очередную заготовку на эксплуатируемом участке проводить не ранее, чем через 2-3 года [115]. Кроме того, предлагается оставлять в почве часть корневой системы (от 1/4 до 1/3) и все молодые растения с 1-2 листьями; полезны опыты с подсевом семян этого растения в местах выкопки корневищ [115, 309].

С целью расширения сырьевой базы золотого корня рядом исследователей [78, 80, 106, 232, 233, 267, 271] проведены опыты по введению в культуру этого растения. Например, для корневищ родиолы розовой, интродуцированной на биостанции Горно-Алтайского педагогического института, изучена динамика накопления салидрозидов [232, 233]. Отмечено, что в этих условиях (низкогорье Алтая) содержание салидрозидов в сырье заметно понижается: в первый год культуры оно близко к содержанию в образцах естественного местообитания (0,8%), на второй и третий год наблюдается резкий спад, на четвертый год культуры процесс накопления салидрозидов стабилизируется, оставаясь, однако, сравнительно низким (0,4%). Еще более низкое содержание салидрозидов (0,27%) отмечено [309] для родиолы розовой, выращенной в ботаническом саду, правда, вес сырья этих образцов (двухлетние растения) достигал веса подземных органов многолетнего дикорастущего растения. Несколько другие результаты получены в опытах с образцами р. розовой, выращенной в окр. г. Томска [271]. Так, к концу второго года жизни образцы корневищ по весу и содержанию салидрозидов не уступали многолетним дикорастущим экземплярам и рекомендованы в качестве лекарственного сырья для фармацевтической промышленности.

Е.Л. Нухимовским [232, 233] проведены опыты по интродукции р. розовой в Московской области на участке 1000 кв. м. Выкапывание подземных органов рекомендуется этим автором после 4-5 лет выращивания сеянцев в рядках не менее, чем через 15-20 см между особями и с междурядьями в 60 см. Наши данные показали [122, 130], что это сырье содержит весь набор веществ, характерный для корневищ дикорастущего растения, но несколько уступает последнему по количественному содержанию компонентов. Изучение динамики накопления розавина и салидрозидов в корневищах родиолы розовой показало, что розавин, в отличие от салидрозидов, появляется в сырье только на второй год жизни растения и достигает максимума на 4-ый — 6-ой годы жизни [130].

Принимая во внимание то обстоятельство, что на 4-ом и 5-ом году жизни растения происходит активный прирост биомассы корневищ, сделаны выводы о целесообразности заготовки сырья на 5—6-ом году жизни растения [130]. Кроме того, определено, что максимум содержания розавина и салидрозида достигается в мае (фаза цветения) и в осенний период (сентябрь-октябрь) [130].

По совокупности растениеводческих факторов был рекомендован рассадный способ выращивания родиолы розовой и оптимальный срок уборки урожая на 5-6-ой год жизни растений [130]. Данные выводы согласуются также с результатами изучения возрастной и сезонной динамики накопления двух основных биологически активных веществ растения — розавина и салидрозида [90, 130].

Согласно агрорекомендациям, в условиях Подмоскovie рассадный способ позволяет на пятом году выращивания получать сырье, отвечающее необходимым требованиям и фактически не уступающее дикорастущему сырью растения по содержанию действующих веществ. По габитусу кустов и массе сырых корневищ (до 476 г) 5-летние растения родиолы розовой из Подмоскovie напоминают 30-50-летние экземпляры с высокогорий Алтая, то есть при культивировании наблюдается резкое ускорение темпов роста и развития растения. Было также показано, что уже после 6-8 лет выращивания намечаются некоторые признаки старения: уменьшается число цветущих побегов в кусте, появляются очаги некроза в корневище [90, 130]. При уборке сырья (сентябрь-октябрь) с промышленных плантаций степень загрязнения корневищ остатками почвы увеличивается в несколько раз по сравнению с сырьем при заготовках на дикорастущих зарослях [90, 130, 82-84, 290]. Это связано с тем, что у культивируемых растений на хорошо удобренной почве корневища имеют многочисленные придаточные корни, масса которых может достигать 10-15 % от массы всех подземных органов (для дикорастущего сырья этот показатель составляет 2-3 %). В связи с этим, приходится прибегать к интенсивной мойке водой корневищ, которая, как показали исследования [82-84, 130], не приводит к снижению содержания действующих веществ.

На основе этих данных в середине 80-х годов XX столетия проведены полупроизводственные испытания по выращиванию родиолы розовой на экспериментальной базе ВИЛАРа посредством рассадочного и корневищного способов закладки плантаций. Имеется положительный

опыт возделывания этого растения в Московской, Ленинградской, Самарской, Пензенской, Ульяновской, Новосибирской и Иркутской областях, в Республике Коми [78, 255, 256, 273, 294]. Изучены особенности водного режима родиолы розовой и считается, что этот фактор необходимо учитывать интродукторам [81].

Новым направлением в плане разработки технологических способов получения биологически активных веществ и создания на их основе препаратов являются работы по культуре ткани родиолы розовой. Александровой И.В. с соавторами [259, 338] разработан биотехнологический способ, дающий значительный выход биомассы, однако ее химический состав, как показали наши исследования, отличается от такового интактного растения [121].

2.5. ЗАГОТОВКА, СУШКА И ХРАНЕНИЕ СЫРЬЯ

В соответствии с ГФ СССР XI издания корневища и корни собирают в фазу цветения и плодоношения. Выкопанные корневища с корнями отряхивают от земли, моют в проточной воде, очищают от старой бурой пробки, загнивших частей, отделяют от стеблей и раскладывают в тени для подсушки. После этого корневище разрезают поперечно на куски длиной 2—10 см и толщиной 2-5 см и затем сушат. Не подлежат заготовке молодые растения с 1—2 стеблями. С целью обеспечения восстановления зарослей родиолы повторная заготовка ее корневищ на тех же зарослях допустима лишь через 10-15 лет. По нашим данным [82-84, 128], корневища растения следует высушивать при температуре 70-80 °С, что не соответствует рекомендациям Инструкции (1987), где условия сушки даны иные (50-60 °С), в случае которых **розавин** (доминирующий фенилпропаноид) расщепляется в наибольшей степени.

В корневищах родиолы розовой содержится очень широкий набор гликозидов: р-D-глюкопиранозиды, а-L-арабинопиранозиды, а-L-рамнопиранозиды, а[^]-арабинопиранозил-р[^]-глюкопиранозиды (вицианозиды), а[^]-арабинофуранозил-р[^]-глюкопиранозиды, 3-р-D-галактопиранозиды-а-L-рамнопиранозиды (родиозиды).

При всей сложности гликозилирующей ферментной системы корневищ наибольшую активность проявляет вицианозидаза. В целом ряде случаев была отмечена [82-84, 130] повышенная чувствительность ро-

завина (по сравнению с другими гликозидами) к условиям получения и хранения сырья. Так, в свежесобранном сырье в условиях, способствующих автоферментации, содержание розавина снижается с 3 % до следовых количеств. Методом ТСХ было показано [122], что при этом увеличивается содержание коричневого спирта, хотя практически полностью сохраняются его гликозиды с другой углеводной частью (розин, розарин) и не затрагивается салидрозид. Это, видимо, можно объяснить высокой активностью в сырье фермента, способствующего отщеплению вицианозы, которая является углеводным фрагментом молекулы розавина. При изучении температурных режимов сушки [130] самое низкое содержание розавина отмечено в корневищах, высушенных в интервале температур 40-60 °С.

Разработанный метод ВЭЖХ-определения розавина [49] был использован для изучения автоферментации сырья родиолы розовой. Было показано, что содержание розавина резко падает уже на стадии превращения свежего сырья в мезгу при комнатной температуре; этот процесс заметно ускоряется при 40 °С. Очевидно, в ферментной системе корневищ родиолы розовой наиболее активна вицианозидаза: розавин (вицианозид коричневого спирта) расщепляется практически полностью, тогда как розарин, отличающийся от розавина тем, что L-арабиноза в нем имеет фуранозную форму, не претерпевает никаких изменений, как и глюкозиды (розин, салидрозид). В итоге автоферментации химический состав корневищ резко изменяется и, как показывает ВЭЖХ [49], основным компонентом экстракта является коричневый спирт.

Таким образом, условиями, способствующими разрушающему действию ферментов сырья родиолы розовой, являются: сушка сырья в интервале температур 40-60 °С; хранение недосушенных корневищ; экстракция свежего сырья этанолом при комнатной температуре. Полученные результаты положены нами в основу концепции создания препаратов на основе корневищ родиолы розовой.

Изучение условий сушки корневищ родиолы розовой [130] привело к выводу о необходимости пересмотра Инструкции по заготовке и сушке корневищ данного растения [310].

В условиях культивирования корневища и корни заготавливают в фазу начала цветения — цветения (май-июнь) или в период покоя (сентябрь-октябрь).

ЦВЕТ

Лекарственное сырье представляет собой собранные в фазу цветения и плодоношения, очищенные и отмытые от земли, разрезанные на куски и высушенные корневища и корни многолетнего дикорастущего травянистого растения — родиолы розовой.

Описание сырья, а также другие показатели подлинности и качества корневищ и корней родиолы розовой регламентируются фармакопейной статьей 75, включенной в ГФ СССР XI издания [41].



Рис. 5. Корневища родиолы розовой (цельное сырье)

Внешние признаки

Цельное сырье — куски корневищ и корней различной формы (рис. 5). Куски корневищ длиной до 9 см, толщиной 2-5 см, твердые, морщинистые, со следами отмерших стеблей и остатками чешуевидных листьев. От корневища отходят немногочисленные корни длиной 2-9 см, толщиной 0,5-1 см. Поверхность корневища и корня блестящая, серовато-коричневого, буроватого цвета или цвета «старой позолоты». При соскобе или отслаивании пробки обнаруживается золотисто-желтый слой. Цвет на изломе розовато-коричневый или светло-коричневый. Запах специфический, напоминающий запах розы. Вкус горьковато-вяжущий.

Измельченное сырье — кусочки корневищ и корней различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм.

2.6. МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

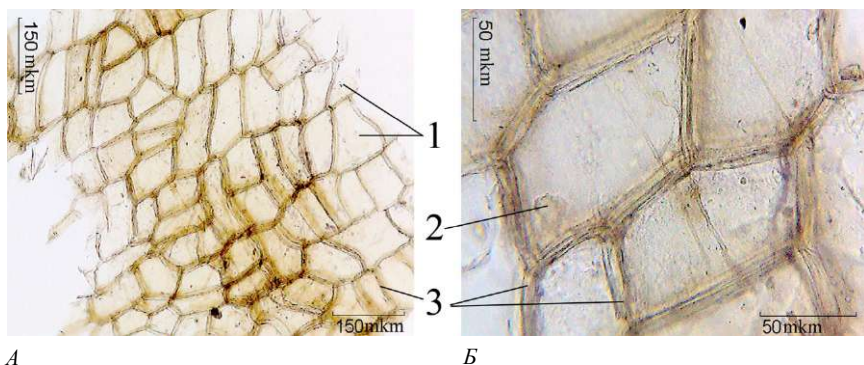
В существующей НД (ГФ СССР XI издания) имеется морфолого-анатомическое описание корневищ родиолы розовой [41], однако оно не подкрепляется иллюстрациями.

С использованием цифровой микроскопии нами проведено углубленное изучение корневищ и корней родиолы розовой (рис. 6-17). Воздушно-сухое сырье фиксировали в смеси спирта этилового 96%, глицерина ректифицированного и воды очищенной в соотношении 1:1:1. Материал настаивали в течение суток, после чего проводили морфологический анализ и анатомо-гистологическое исследование. Приготовление и окраску микропрепаратов осуществляли в соответствии с фармакопейной методикой ГФ СССР XI издания [41]. Реактивы готовили по соответствующим методикам [16, 41, 48]. Исследование проводили с помощью цифровых микроскопов марки «Motic» (Китай): DM-111; DM-1802A и DM-39.

Интерес к анатомии и гистологии представителей рода *Rhodiola* проявлялся ранее различными исследователями [38, 39, 321, 339]. Так, в нашей стране широко освещаются проблемы влияния экологических факторов на естественные популяции родиолы розовой, а также проблемы таксономического и биоморфологического разнообразия флоры Сибири, выявление структурного разнообразия, механизмов образования биоморф представителей рода *Rhodiola*, выяснение возможных путей морфологической эволюции этого рода [38, 39]. Однако углубленному изучению особенностей анатомии и гистологии в работах подвергаются семена (семенная кожура), листья и стебли [38].

В нормативной документации на корневища родиолы розовой в РФ раздел «Микроскопия» оперирует недостаточным ассортиментом диагностических особенностей, что не позволяет подтверждать подлинность сырья и выявлять возможные нежелательные примеси. Кроме того, имеющаяся на сегодняшний день ФС 75 не соответствует современным требованиям ОСТ 91500.05.001.-00 «Стандарты качества лекарственных средства» от 2000 года.

По данным Таршис Л.Г. (2007), в корнях вторичного строения представителей семейства *Crassulaceae* наблюдается кольцевое расположение пробки феллогена луба и древесины, окружающих варьирующую по толщине центральную сердцевину. При этом автор подчеркивает, что корни обладают способностью к вторичному росту и активному новообразованию вторичных покровных и проводящих тканей за счет деятельности феллогена и камбия [313]. Некоторыми исследователями значительные структурные особенности у корней с вторичным ростом представителей семейства *Crassulaceae* считаются аномальными [32, 313, 335].



А

Б

Рис. 6. Пробка корней родиолы розовой. Вид с поверхности:

А — Общий вид (x100);

Б — Фрагмент (x400).

Обозначения: 1 — клетки пробки;

2 — остатки протопласта;

3 — клеточные стенки

Корни родиолы имеют вторичный тип строения (рис. 7). С поверхности они покрыты слоем пробки, сложенной из 10-14 слоев сильно спавшихся, на поперечном сечении значительно вытянутых клеток. Стенки клеток пробки суберинизированы и исходно окрашены в светло-коричный цвет (рис. 8, 10). При рассмотрении корней с поверхности клетки пробки неправильной, вытянутой, угловатой формы с остатками протопласта (рис. 6).

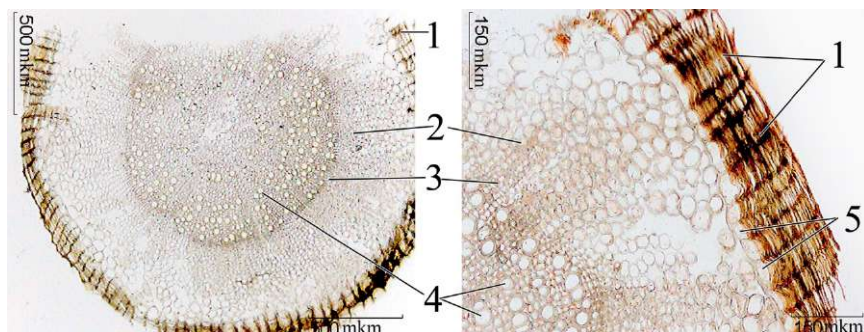
Рис. 7. Корень родиолы роховой (d =1,5 мм). Поперечный срез:

А — общий вид (x40); Б — фрагмент с пробкой (x100). Окраска раствором Судана III (x100).

Обозначения: 1 — клетки пробки;

2 — флоэма; 3 — зона камбия;

4 — ксилема; 5 — феллодерма



А

Б

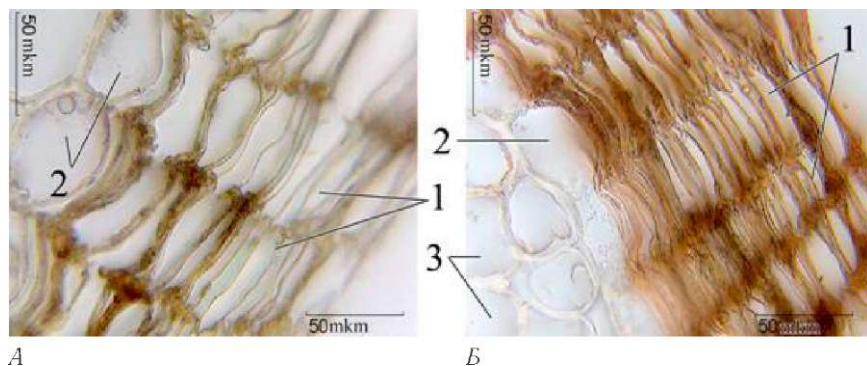


Рис. 8. Пробка корней родиолы розовой. Поперечный срез (x400):
 А — Фрагмент пробки до окрашивания; Б — окраска
 раствором Судана III. Обозначения: 1 — клетки пробки; 2 — феллодерма;
 3 —паренхима коры

Лубяная паренхима рыхлая, с большим количеством межклетников. Клетки её на поперечном срезе округлой формы (рис. 7Б). Ближе к камбию во флоэме диагностируются области спавшихся клеток в очертании образующих острый конус (рис. 9А, 12А,В).

У более старых корней с диаметром около 6—9 мм наблюдается дополнительные слои пробки ближе к периферии, при этом паренхима вторичного луба между двумя пробковыми слоями, как правило, отмирает и постепенно разрушается (рис. 10 А). Иногда клетки паренхимы сминаются, тогда как на периферии наблюдается слоистая структура из двух слоев пробковой ткани коричневого цвета, между ними скопление спавшихся клеток светло-рыжего цвета. При обработке раствором судана III в розовый цвет окрашиваются только клетки пробки (рис. 15).

Ксилема состоит в основном из клеток ксилемной паренхимы. Клетки паренхимы на поперечном сечении имеют округлую форму, на продольном сечении они вытянутые, почти прямоугольные (рис. 16). Сосуды распределены радиально, образуя конус. При этом флоэма с ксилемой образуют веретеновидную форму коллатерального пучка (рис. 10, 12).

В центре молодых корней (d до 5 мм) паренхима рыхлая, имеются разрывы. Сосуды мелкие, расположены беспорядочно (рис. 9 В).

У корней большего диаметра центральная часть отделена от вторичной ксилемы слоем пробки (5 слоев клеток). В центре паренхима пред-

ЦВЕТ

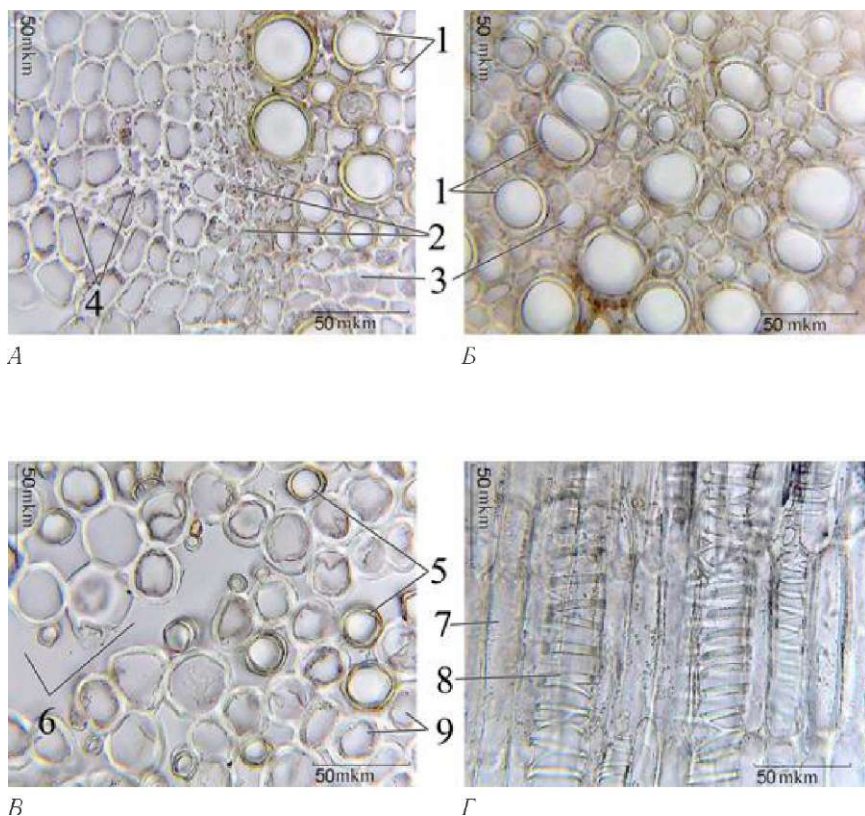


Рис. 9. Проводящие ткани корней родиолы розовой (x400):
 А — фрагмент флоэмы в поперечном сечении, Б — фрагмент ксилемы в поперечном сечении; В — фрагмент центра корня в поперечном сечении, Г — фрагмент ксилемы в продольном сечении.
 Обозначения: 1 — сосуды ксилемы; 2 — камбий; 3, 7, 9 — ксилемная паренхима; 4 — спавшиеся клетки флоэмы; 5 — сосуды в центре корня; 6 — разрывы паренхимы; 8 — кольчатый сосуд

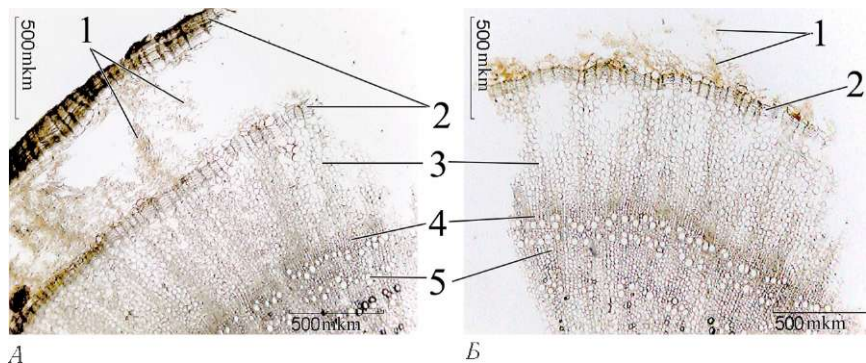


Рис. 10. Корни родиолы розовой ($d = 6$ мм). Поперечный срез ($\times 40$):

А — Фрагмент перидермы, Б — Фрагмент флоэмы.

Обозначения: 1 — паренхима коры; 2 — пробка; 3 — флоэма;

4 — зона камбия; 5 — ксилема

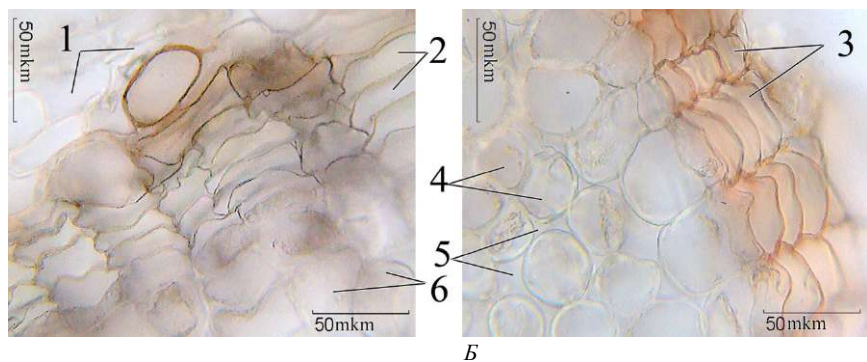


Рис. 11. Внутренний слой пробки. Поперечный срез ($\times 400$):

А — Фрагмент до окрашивания; Б — окраска раствором Судана III.

Обозначения: 1 — паренхима коры; 2, 3 — клетки пробки; 4, 6 — флоэма;

5 — межклетники

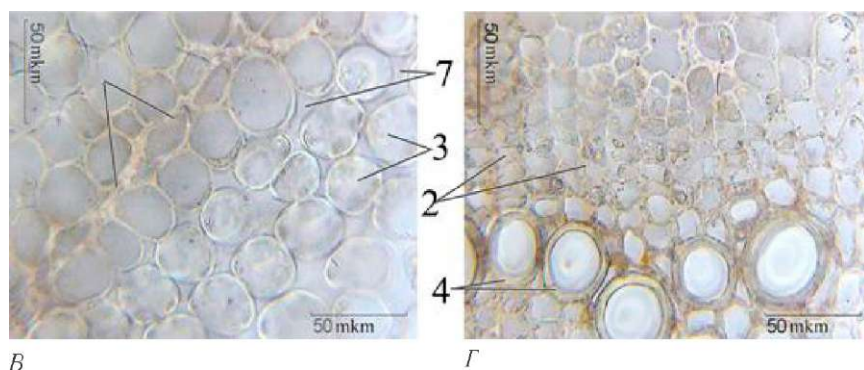
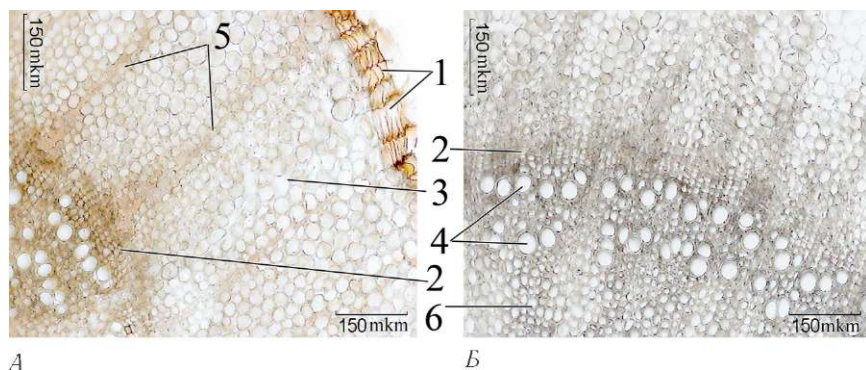


Рис. 12. Проводящие элементы корней родиолы розовой ($d = 6$ мм):
 А — Общий вид, окраска раствором Судана III; Б — Фрагмент ксилемы
 проводящих пучков; В — Фрагмент флоэмы; Г — фрагмент зоны камбия.
 Обозначения: 1 — пробка; 2 — зона камбия; 3 — паренхима;
 4 — сосуды ксилемы; 5 — спавшиеся клетки флоэмы; 6 — паренхима ксилемы;
 7 — межклетники

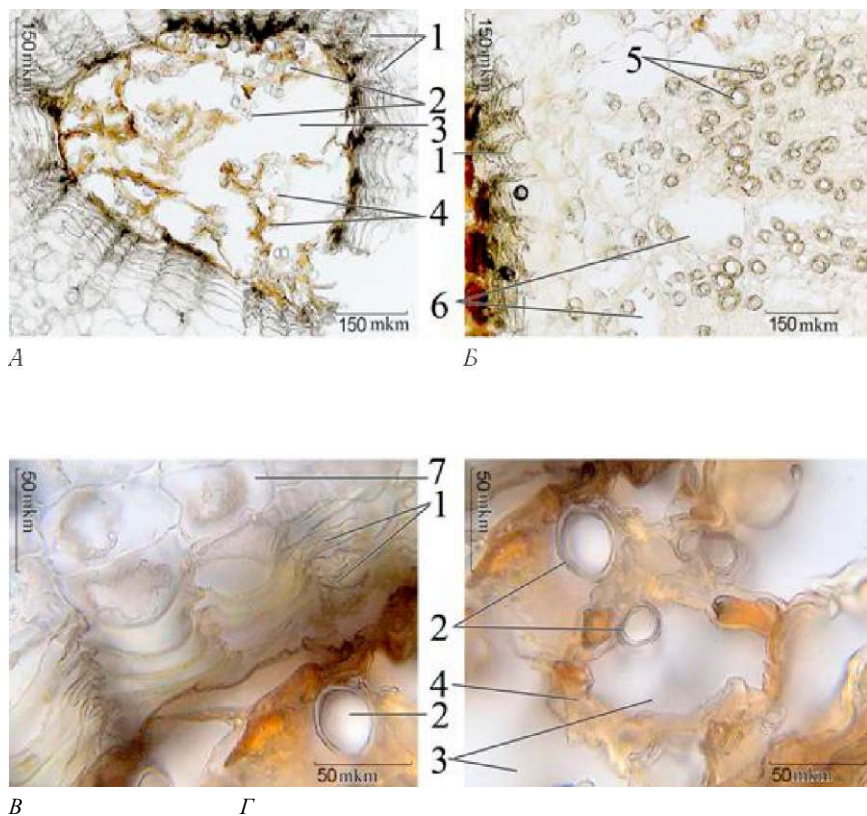


Рис. 13. Центральная часть корня ($d = 6 \text{ мм}$). Поперечный срез:
 А — Общий вид ($\times 100$); Б — Фрагмент ксилемы пучка ($\times 100$); В — фрагмент пробки ($\times 400$); Г — Фрагмент паренхимы центра корня.
 Обозначения: 1 — пробка; 2 — сосуды ксилемы; 3 — полость; 4 — славшиеся клетки; 5 — сосуды ксилемы; 6 — воздушные полости в паренхиме; 7 — протопласт

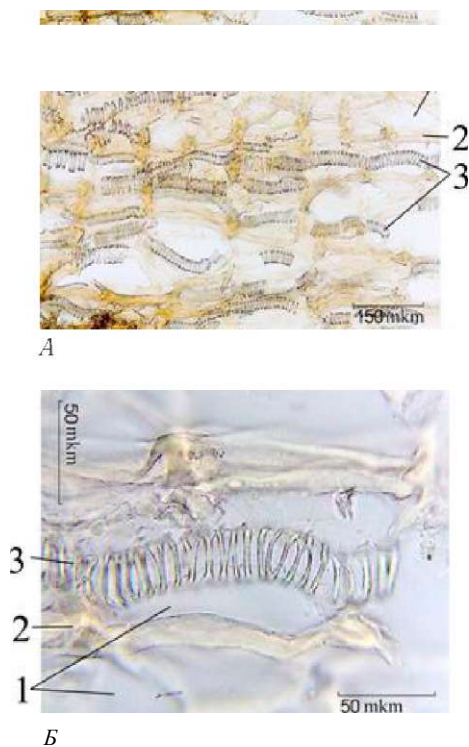


Рис. 14. Центральная часть корня ($d = 6$ мм). Продольный срез:

А — Общий вид ($\times 100$);

Б — фрагмент ($\times 400$).

Обозначения: 1 — полости в паренхиме; 2 — клеточные стенки; 3 — спиральные сосуды

ставлена спавшимися клетками, стенки которых окрашены в оранжево-коричневый цвет. В паренхиме образуются воздушные полости. Проводящие элементы представлены узкопросветными спиральными сосудами, хаотично разбросанными в разрывах паренхимы (рис. 13, 14).

Корневище родиолы розовой имеет пучковый тип строения. С поверхности на поперечном срезе корневища видна слоистая перидерма. Проводящие пучки открытые, коллатеральные, веретеновидные, расположены кольцом, ориентированы к периферии корневища флоэмой и к центру — ксилемой. Кольцо проводящих элементов может повторяться ближе к центру корневища. В паренхиме корневища изредка встречаются мелкие, округлой формы проводящие пучки. Паренхима корневища состоит из крупных клеток, заполненных крахмалом. Крахмальные зерна мелкие овальной формы без трещин (рис. 17).

Результаты анатомо-морфологических исследований нашли отражение в проекте фармакопейной статьи «Ро-

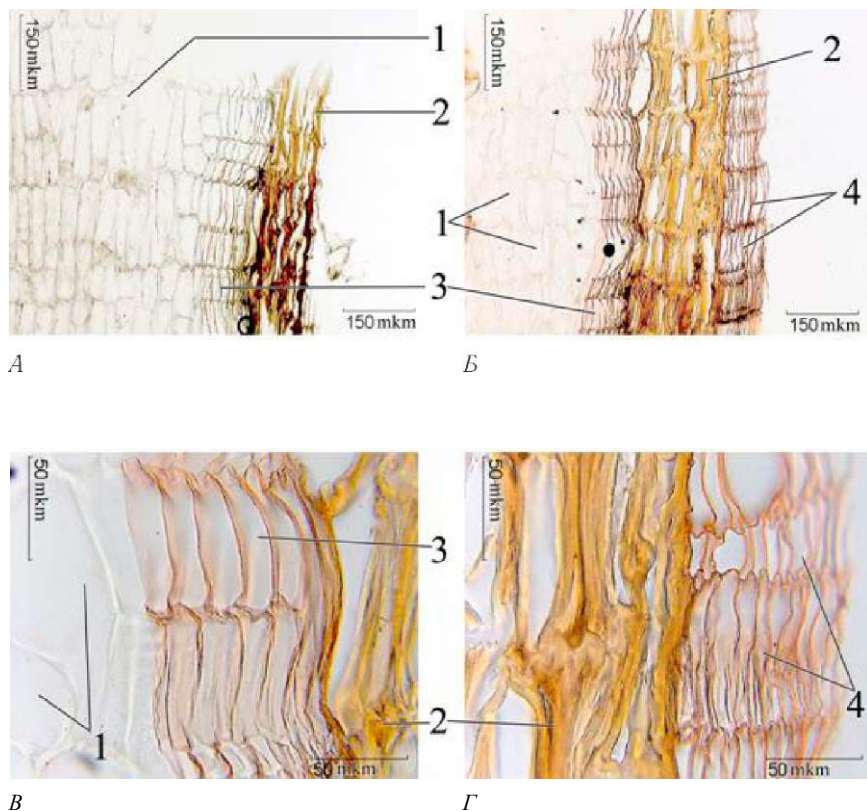


Рис. 15. Перидерма корня ($d = 6\text{ мм}$). Продольный срез:
 А — Общий вид ($\times 100$); Б — Окраска раствором Судана Ш;
 В — внутренний фрагмент перидермы; Г — наружный фрагмент перидермы.
 Обозначения: 1 — паренхима коры; 2 — спавшиеся клетки паренхимы;
 3 — внутренний слой пробки; 4 — внешний слой пробки

диола розовой корневища и корни» (раздел «Микроскопия»), которая рекомендована для включения в Государственную Фармакопею Российской Федерации XII издания.

ЦВЕТ

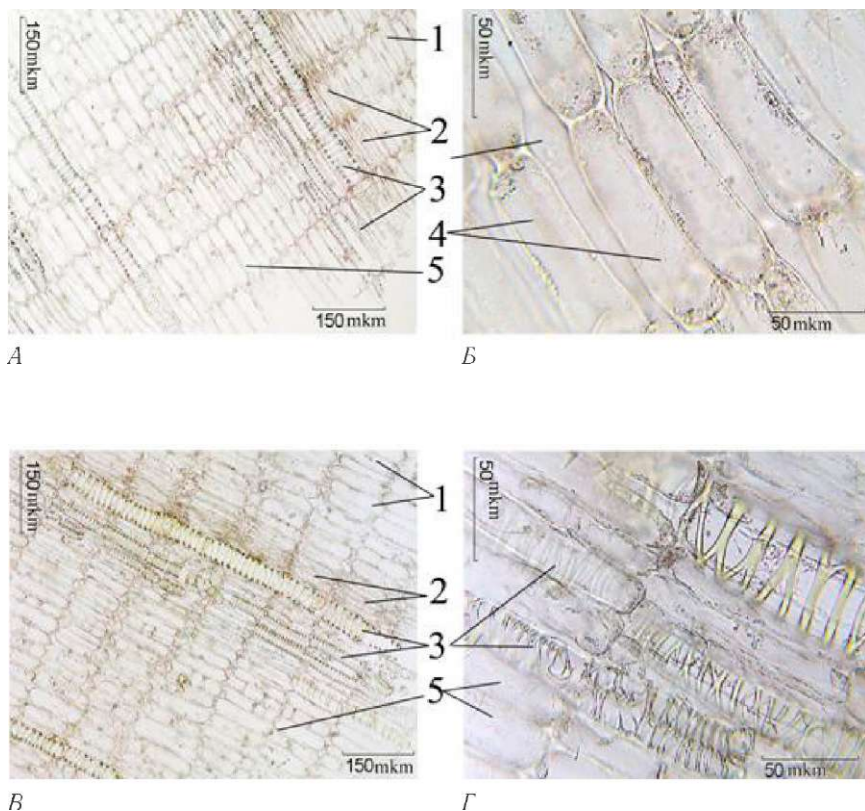


Рис. 16. Проводящие элементы ксилемы корня ($d = 6\text{ мм}$).
 Продольный срез: А — общий вид ($\times 100$); Б — фрагмент паренхимы ($\times 400$);
 В — Окраска раствором сернокислого анилина ($\times 100$);
 Г — Окраска раствором сернокислого анилина ($\times 400$).
 Обозначения: 1 — флоэма; 2 — зона камбия;
 3 — сосуды ксилемы; 4 — паренхимные клетки флоэмы;
 5 — паренхима ксилемы

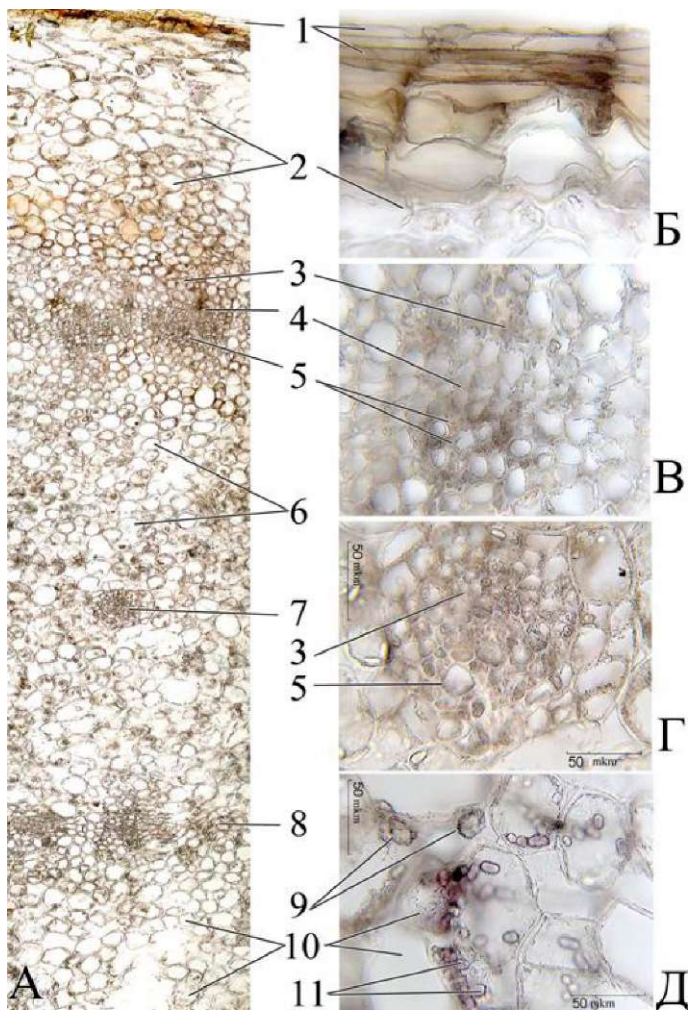


Рис. 17. Корневище родиолы розовой ($d = 11$ мм). Поперечный срез:
 А — Общий вид ($\times 100$); Б — Фрагмент пробки ($\times 400$); В — Проводящие
 пучки ($\times 400$); Г — Проводящие пучки ($\times 400$); Д — Крахмальные зерна
 в паренхиме сердцевины, окраска раствором Люголя.
 Обозначения: 1 — пробка; 2 — паренхима коры; 3 — флоэма; 4 — камбий;
 5 — ксилема; 6 — паренхима; 7, 8 — пучок; 9 — друзы;
 10 — клетки сердцевины; 11 — крахмальные зерна

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КОРНЕВИЩ И НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

В ходе предварительных исследований [288] в корневищах родиолы розовой обнаружены органические кислоты (щавелевая, лимонная, яблочная, янтарная, галловая), эфирное масло, дубильные вещества пирогаллового ряда (15,9 %), а также выделен в-ситостерин. При изучении эфирного масла было установлено, что оно содержит в-фенилэтиловый спирт, коричный альдегид и цитраль [100]. При дальнейшем изучении из корневищ растения были выделены тирозол (п-оксифенилэтиловый спирт) и его глюкозид родиолозид [286, 315], который затем был идентифицирован с салидрозидом, выделенным ранее из ивы [419-422].

Из корневищ культивируемой р. розовой выделены 3 флавоноидных соединения, два из которых были идентифицированы с кемпферолом и астрагалином [271]. Надземная часть растения в химическом плане была практически не изучена. Имеются лишь сведения об обнаружении флавоноидов в цветках дикорастущей р. розовой [288] и надземной части культивируемого растения [271]. Проведено исследование родиолы розовой на наличие макро- и микроэлементов [90, 110]. Родиола розовая относится к растениям-«манганофилам», поскольку в корневище и в надземной части накапливается значительное количество марганца (0,8% на зольный остаток). Л.Я.Леванидов [196] объяс-

няет накопление марганца тем, что последний уравнивает отрицательный потенциал, возникающий в результате накопления больших количеств восстановителей (танидов).

Стандартизацию сырья и препаратов р. розовой [323] было предложено проводить по салидрозиду как биологически активному соединению [3, 288]. Метод количественного определения этого компонента основан на его способности вступать в реакцию азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой с образованием в щелочной среде продукта оранжевого цвета, для которого измеряют оптическую плотность при длине волны 490 нм. Авторы показали, что содержание салидроза в жидком экстракте (1:1) составляет около 0,4% [323]. На наш взгляд, результаты этого метода могут искажаться другими фенольными компонентами, так как спектрофотометрированию не предшествует стадия препаративного выделения салидроза из экстракта.

При детальном химическом изучении корневищ родиолы розовой, проведенном в Самарском государственном медицинском университете и НПО «ВИЛАР» [59-70, 119-128, 130-133, 135, 138-140, 378-382, 390-398, 437-440], были выделены 23 вещества различной природы: фенольные соединения, фенилпропаноиды, флавоноиды, флаволигнаны, монотерпены и стерины, среди которых описаны 8 новых соединений (1-3, 10-12, 20, 21), структура которых приведена в таблицах 3-7. Из надземной части было выделено 7 флавоноидов, среди которых 5 новых соединений (табл. 8, 9). В общей сложности из родиолы розовой впервые выделено 25 соединений, в числе которых 13 новых структур [62, 121, 128]. Изучение их строения проведено современными спектральными и химическими методами.

3.1. ВЫДЕЛЕНИЕ НОВЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЫРЬЯ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Для исследования использовали корневища родиолы розовой, заготовленные в Восточно-Казахстанской области, Горно-Алтайской автономной области, Якутии, сырье р. розовой, культивируемой в Московской, Самарской, Пензенской областях, Республики Коми, а также траву, соцветия в фазе плодоношения и цветки дикорастущего и культивируемого растения.

Выделение веществ осуществляли 3-х кратной экстракцией сырья метанолом или этанолом с последующей хроматографией упаренного экстракта на полиамиде, используя элюентные смеси: хлороформ-метанол (100:0 э- 80:20) или вода-этанол (100:0 э- 0:100). Для полного разделения компонентов и их очистки использовали рехроматографию (в некоторых случаях многократную) на силикагеле L 40/100, полиамиде, сефадексе LH-20, используя элюентные смеси: хлороформ-метанол или петролейный эфир-хлороформ в различных соотношениях, с последующей перекристаллизацией веществ из соответствующих растворителей. Для окончательной очистки некристаллических соединений (1, 3, 20, 21) использовали дополнительную хроматографию на сефадексе LH-20 и силикагеле,

Физико-химические константы выделенных веществ представлены в таблицах 6 и 7, из данных которых следует, что корневища и надземная часть значительно отличаются по химическому составу: их общим компонентом является только родионин (11).

Из корневищ р. розовой выделены 8 новых соединений, относящих к различным классам природных веществ: циннамилгликозиды (1-3), монотерпены (20, 21) и флавоноиды (10-12) — производные гербацетина (табл. 3-7).

Флавоноидные соединения представлены также трицином, кемпферолом и их гликозидами. К основным компонентам корневищ относятся розиридин (выход 1,2%, розавин (0,6%), салидрозид (0,2%), розин (0,1%), розарин (0,05%). Остальные соединения относятся к минорным компонентам и их выход колеблется от 0,001% до 0,05%.

Флавоноиды надземной части представлены гликозидами гербацетина (11, 26-28) и госсипетина (24, 25), причем четыре из них — родиолгин, родиолгидин, родионидин и родалидин являются новыми соединениями (табл. 8, 9). Содержание флавоноидных веществ в культивируемом и дикорастущем сырье примерно одинаковое. К основным компонентам цветков и соцветий относятся родионин (выход 0,1%) и родиолгин (0,1%).

Ранее не изучался состав флавоноидов надземной части родиолы розовой, а для корневищ были известны только салидрозид, тирозол [286, 288, 315] и в-ситостерин [288].

При исследовании химического состава образцов корневищ культивируемой и дикорастущей родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L., сем.

толстянковых — *Crassulaceae*) были выделены 20 индивидуальных веществ различной природы, относящихся к простым фенольным соединениям, фенилпропаноидам, флавоноидам, флаволигнанам, монотерпенам, стеринам (табл. 3-7). Для выделения индивидуальных веществ использовали экстракцию сырья водным спиртом с последующим хроматографическим разделением экстрактивных веществ на колонке силикагеля L 40/100 и полиамида. Для окончательной очистки выделенных веществ использовали рехроматографию путем чередования различных сорбентов и (или) перекристаллизацию (в случае кристаллических веществ).

Учитывая сложный химический состав обсуждаемых растительных объектов, для выделения соединений, их разделения и очистки потребовалось сочетание различных экстракционных и хроматографических методов. Причем, препаративное разделение суммарных экстрактов осуществлялось с использованием невысоких слоев сорбента (в основном полиамид и силикагель). При этом использовались водно-спиртовые и хлороформно-спиртовые системы в различных соотношениях. Кристаллизация и перекристаллизация веществ осуществлялась с помощью гексана, хлороформа, этилацетата, ацетона, этанола, метанола, воды.

Для установления структуры выделенных веществ использованы данные УФ-, ¹H-ЯМР- и масс-спектров, а также результаты химических превращений и непосредственное сравнение с достоверными образцами веществ.

Измельченные воздушно-сухие корневища (500,0 г) экстрагировали 80 % этанолом при температуре 65-70 °С с обратным холодильником. Водно-спиртовые экстракты упаривали под вакуумом до густого остатка (500 мл), который смешивали с 100 г силикагеля L 40/100, высушивали и вносили в колонку (8 x 10 см), заполненную силикагелем в виде взвеси в хлороформе. Вещества элюировали хлороформом, а затем смесью хлороформ-метиловый спирт в соотношениях 99:1, 98:2, 97:3, 95:5, 94:6, 93:7, 91:9, 90:10, 85:15 и 80:20. Контроль за разделением веществ осуществляли хроматографированием на пластинках «Силуфол УФ-254» в системе растворителей: хлороформ- метиловый спирт-вода (26:14:3).

Из упаренных элюатов (хлороформ-МеОН, 94:6) получили в кристаллическом виде соединение **23**, окончательную очистку которого

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$	Кофейная кислота (5) $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, т. пл. 218-222 °С, $\chi_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 235, 242, 2999, 326 нм
----------------------------------	--

Таблица 4

Простые фенолы корневищ родиолы розовой

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$	Салидрозид (6) $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, т. пл. 160-162 °С, $\chi_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 224 2/9 нм
$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$	Тирозол (7) $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$, т. пл. 92-93 °С, $\chi_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 224 2/8 нм
$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$	Галловая кислота (8) $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$, т. пл. 248-250 °С, $\chi_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276 нм
$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$	Галлицин (9) $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$, т. пл. 188-191 °С, $\chi_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276 нм

Таблица 5

Флавоноиды корневищ родиолы розовой

Производные иербацетина

$ \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{O} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C} \end{array} $	<p>Родиолин (10)</p> <p>$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{M}$ т. пл. 235-237 °С, $X_{\text{max}}^{\text{мюН}}$ 28 М 3822 нм</p>
$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{NO} \\ \quad \backslash \\ \text{HO}-\text{N} \end{array} $	<p>Родионин (11)</p> <p>$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}\text{P}$ т. пл. 232-237 °С, $X_{\text{max}}^{\text{мюН}}$ 277, 386 нм</p>
$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\wedge} \\ \quad \wedge \quad \text{O} \quad \text{A}^{\wedge} \\ \text{Gte}-\text{H}^{\text{m}} \end{array} $	<p>Родиозин (12)</p> <p>$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ т. пл. 192-196 °С, $X_{\text{max}}^{\text{мюН}}$ 2 ЛИ 386 нм</p>
$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\wedge} \\ \quad \wedge \quad \text{O} \quad \text{A}^{\wedge} \\ \text{Gte}-\text{H}^{\text{m}} \end{array} $	<p>8-Метилгербацетин(13)</p> <p>$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_7$ т. пл. 212-264 °С, $X_{\text{max}}^{\text{мюН}}$ 273, 374 нм</p>
$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} - \text{O} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C} \end{array} $	<p>Ацетилродалгин(14)</p> <p>$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$ т. пл. 225-227 °С, $X_{\text{max}}^{\text{мюН}}$ 272,377 нм</p>

Глюкозиды трицина

<p style="text-align: center;">ОСНЗ</p> <p style="text-align: center;">г г ОН</p> <p style="text-align: center;">J ^ J I</p> <p style="text-align: center;">ОН °</p>	<p>Трицин (15):</p> <p>$C_{17}H_{14}O_7$, т. пл. 280-282 °С, $X_{max}^{MeOH} 270, 352 \text{ нм}$ 7д°С</p>
<p style="text-align: center;">ОСНЗ</p> <p style="text-align: center;">НСХ ^ а JL J- ^ Г Т Т ^ ^ хэСНЗ</p> <p style="text-align: center;">г И И</p> <p style="text-align: center;">НО ОН</p>	<p>Т р и М) 5) ° ^ ^ глюкопиранозид (16): $C_{24}H_{32}O_7$ т.пл. 77-2 й2 -°С, $C_{max}^{от} 267, 32 \text{ йм}$</p>
<p style="text-align: center;">ОСНЗ</p> <p style="text-align: center;">НО ^ ^ ^ Г Y " у /о. J I</p> <p style="text-align: center;">ОН О СНЗ</p>	<p>Трицин^-О-р-D- глюкопиранозид (17): $C_{23}H_{30}O_7$ т.пл. 247-(49 °С, $C_{max}^{MeO} 2(7, 310 \text{ нм}$</p>

Кемпферол и его 7-0-глюкозид

<p style="text-align: center;">ОН О</p>	<p>Кемпферол (18) $C_{15}H_{10}O_6$, т.пл. 285-287 °С, $C_{max}^{i} 2Л8,Н62 \text{ НО}$</p>
<p style="text-align: center;">ОН О</p>	<p>Кемпферол^-О-р-D- глюкопиранозид(19): $C_{21}H_{20}O_{10}$ т.пл.238-241 °С, $X_{max}^{MeOH} 267, 368 \text{ нм}$</p>

Таблица 6

Терпеноиды корневищ родиолы розовой

Монотерпены	
$\begin{array}{c} \text{ОН} \\ \\ \text{ОН} \end{array}$	Розиридол(20) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 7,7^\circ$ (t [^] , 1.3, ацетон)
$\begin{array}{c} -\text{ArU} \\ \text{ОН} \end{array}$	Розиридин (21) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 32,7^\circ$ (с, 1.1, ацетон)
Стерины	
	РСитостерин (22) $c_{29}H_{50}O$, т. пл. 132-133 °C
$\begin{array}{c} \text{ОН} \\ \\ \text{НО} \quad \text{он} \end{array}$	Даукостерин (23) $C_{35}H_{60}O_6$. т. пл. 315-319 °C

Таблица 7

Физико-химические константы соединений, выделенных из корневищ родиолы розовой

Название	Состав	M+	Т.пл., °C	X _{max} ^λ (EtOH), нм
Фенилпропаноиды				
Розин(1)	$C_{15}H_{20}O_6$			252
Розавин (2)	$C_{20}H_{28}O_{10}$		171-173	252

Продолжение таблицы 7

Название	Состав	М+	Т.пл., °С	X _{max} (ЕЮН), нм
Розарин(3)	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₀			252
Коричный спирт (4)	C ₉ H ₁₀ O	134	30	252
Кофейная кислота (5)	C ₉ H ₈ O ₄	180	218-222	235, 242, 326

Фенольные соединения

Тирозол (6)	C ₈ H ₁₀ O ₂	138	92-93	224, 278
Салидрозид (7)	C ₁₄ H ₂₀ O ₇		161-162	220, 275
Галловая кислота (8)	C ₇ H ₆ O ₅	170	248-250	216, 273
Галлицин (9)	C ₈ H ₈ O ₅	184	188-191	276

Флавоноиды

Родиолин(10)	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₀	480	234-235	230,260, 281,382
Родионин(11)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁		232-235	277, 386
Родиозин (12)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆		192-196	277, 386
8-Метилгербацетин (13)	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316	262-264	273, 374
Ацетилродаггин (14)	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂		225-227	272, 377
Трицин (15)	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330	280-282	270, 352
Трицин-5-0-глюкозид(16)	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂		173-175	263, 348
Трицин-7-0-глюкозид(17)	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂		247-249	270, 350
Кемпферол (18)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286	285-287	268, 362

Окончание таблицы 7

Название	Состав	M ⁺	Т.пл., °С	X _{max} , (ЕЮН), нм
Кемпферол-7-глюкозид (19)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀		238-241	267, 368
Терпеноиды				
Розиридол(20)	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	170		
Розиридин(21)	C ₁₆ H ₂₈ O ₇			
в-Ситостерин (22)	C ₂₉ H ₅₀ O	414	133-135	
Даукостерин (23)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆		316-318	

Таблица 8

Флавоноиды наземной части родиолы розовой

Производные гербацетина

<p>ОН</p> <p>XXXXXX</p> <p>ОН НО О</p>	<p>CH₂OH</p> <p>Родионин(4)</p> <p>C₂₁H₂₀O₁₁</p> <p>т. пл. 232-235 °С,</p> <p>X_{max} 277, 386 нм</p>
<p>Ои</p> <p>ои ОН О</p>	<p>CH₂OH</p> <p>Родиолгин (2⁴)</p> <p>C₂₁H₂₀O₁₂</p> <p>т. пл. 176-178 °С,</p> <p>X_{max} 261, 326 нм</p>
<p>ли</p> <p>ои ОН О</p>	<p>Родиолгидин (25)</p> <p>C₂₇H₃₀O₁₇</p> <p>т. пл. 194-197 °С,</p> <p>X_{max} 277, 388 нм</p>

Окончание таблицы 8

<div>ди</div> <div>с 2</div> <div>он он о</div>	<div>Родиониндин (26)</div> <div>$C_{27}H_{30}O_{16}$</div> <div>т. пл. 209-211 °С,</div> <div>$X_{max} MeOH 277,332,$</div> <div>370(пл) нм</div>
<div>но о н и т</div> <div>VY-он</div> <div>он о</div>	<div>Родиин (2Р)</div> <div>$C_{27}H_{18}O_{17}$</div> <div>т. пл. 211-264 °С,</div> <div>$X_{max} MeOH 273,074^{70}$</div>
<div>но о /-4./-ОН</div> <div>(и л т</div> <div>у ^ ^ ^ ^ ^ о - Glc</div> <div>он о</div>	<div>Родалидин(28)</div> <div>$C_{26}H_{28}O_{16}$</div> <div>т. пл. 242-245 °С,</div> <div>$X_{max} MeOH 273,360$ нм</div>

Таблица 9

**Физико-химические константы веществ,
выделенных из надземной части родиолы розовой**

Соединение	Состав	Т.пл.,°C	[α] ²⁰ D	R _f (силуфол)	
				A*	В**
Флавоноиды					
Родионин (4)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	232-234	-150° (0,2; этанол)	0,48	0,14
Родиолгин(24)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	176-178	-11,3° (0,2; этанол)	0,43	0,08
Родиолгидин (25)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	194-197 (с разл.)	-30° (0,1; этанол)	0,25	0,0
Родиониндин (26)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	209-211	-32° (0,1; этанол)	0,30	0,02

Соединение	Состав	Т.пл., °С	[α] _D ²⁰	R _f (силуфол)	
				A*	B**
Родалин (27)	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	261-264	-30° (0,2; этанол)	0,61	0,17
Родалидин (28)	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₆	242-245	+48° (0,1; этанол)	0,34	0,03

Фенилпропаноиды

Кофейная кислота (5)	C ₉ H ₈ O ₄	218-222	-	0,71	0,33
----------------------	--	---------	---	------	------

Примечание:

* система растворителей (хлороформ-метанол-вода, 26:14:3) (система 1);

** система растворителей (хлороформ-этанол, 4:1) (система 2).

3.2. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНЕНИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОРНЕВИЩ И НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

1. **Розин** (циннамил-О-в^Λ-глюкопиранозид). Бесцветное стекловидное вещество состава C₁₅H₂₀O₆, M+ 296; УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 252 нм. При кислотном и ферментативном гидролизе гликозид дает глюкозу и агликон, идентичный коричному спирту по составу (M+ 134), хроматографической подвижности и спектральным данным.
2. **Розавин** (циннамил-О-(6¹-О-а^Λ-арабинопиранозил)-в^Λ-глюкопиранозид). Бесцветные кристаллы состава C₂₀H₂₈O₁₀ с т.пл. 171-173 °С; УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} - 252 нм. Спектр ПМР в d-пиридине (м.д.): 7.2-7.4 (м, 5 Аг-Н), 6.82 (д, 16 Гц, Нс), 6.5 (дт, 6 и 16 Гц, Нв), 4.94 (д, 7 Гц, Н-1¹), 4.87 (д, 6 Гц, Н-1¹¹), 4.66-4.98 (м, 2Н_А), 3.95-4.55 (м, 10Н сахаров), 3.7 (кв, 2 и 13 Гц, Н-5^не). При кислотном гидролизе гликозида наряду с коричневым спиртом и углеводными фрагментами - глюкозой и арабинозой, получен промежуточный моногликозид, идентичный розину по составу, хроматографической подвижности и спектральным данным.

3. **Розарин** (Циннамил-О-(6¹-α-арабинопиранозил)-β-глюкопиранозид). Бесцветное стекловидное вещество; УФ-спектр: X_{\max}^{EtOH} - 252 нм. Спектр ПМР в d-пиридине (м.д.): 7.2-7.4 (м, 5 Аг-Н), 6.78 (д, 16 Гц, Нс), 6.5 (дт, 6 и 16 Гц, Нв), 5.74 (д, 2 Гц, Н-1¹¹), 4.82 (д, 7 Гц, Н-1¹¹), 4.36-4.95 (м, 2Н_А), 3.90-4.30 (м, 11Н сахаров); в d-ацетоне: 7.25-7.50 (5 Аг-Н), 6.74 (Нс), 6.4 (Нв), 5.05 (уш.с., Н-1¹¹), 3.2-4.6 (м, 14Н). В условиях кислотного гидролиза гликозид ведет себя аналогично розавину. Все циннамилгликозиды гидролизуются 2% НСl очень легко — в течение 15-20 мин.
4. **Коричный спирт**. Т.пл. 30⁰С; УФ-спектр: X_{\max}^{EtOH} — 252 нм. Масс-спектр при 20⁰С: М+ 134 (70%), 115(52), 92(100), 91(80), 78(80), 77(50). Спектр ПМР в d-ацетоне (м.д.): 7.2-7.4 (м, 5 Аг-Н), 6.65 (д, 16 Гц, Нс), 6.4 (дт, 6 и 16 Гц, Нв), 4.3 (м, 2Н_А).
5. **Кофейная кислота**. Светло-желтые кристаллы состава C₉H₈O₄ с т.пл. 218-222⁰С (водный ацетон); УФ-спектр: X_{\max}^{EtOH} — 217, 2-42, 326 нм. Масс-спектр при 100⁰С: М+ 180 (100%)^m 179(16), 163(31), 162(5), 135(16), 134(39), 123(7), 117(11), 89(15). Спектр ПМР в d-ацетоне (м.д.): 7.56 (д, 16 Гц, Нс), 7.20 (с, Н-2), 7.14 (д, 9 Гц, Н-6), 6.88 (д, 9 Гц, Н-5), 6.28 (д, 16 Гц, Нв).
6. **Тирозол** («-оксифенилэтанол). Бесцветные игольчатые кристаллы состава C₈H₁₀O₂ с т.пл. 92-93⁰С (хлороформ); УФ-спектр: X_{\max}^{EtOH} — 224, 279 нм.
7. **Салидрозид** (Тирозол-О-α-глюкопиранозид). Бесцветные кристаллы состава C₁₄H₂₀O₇ с т.пл. 160-162⁰С (из смеси хлф-метанол, 4:1); УФ-спектр: X_{\max}^{EtOH} — 224, 279 нм. Спектр ПМР ТМС-эфира соединения в СCl₄ (м.д.): 6.84 (д, 8 Гц, Н-2,6), 6.50 (д, 8 Гц, Н-3,5), 4.0 (д, 7 Гц, Н-1¹¹ глюкозы), 3.85-2.60 (м, 10 Н). При кислотном и ферментативном гидролизе в-глюкозидазой салидрозид расщепляется на тирозол и глюкозу.
8. **Галловая кислота**. Бесцветные кристаллы состава C₇H₆O₅ с т.пл. 248-250⁰С (метанол); УФ- спектр: X - 216, 273 нм. Масс-спектр:

M+ 170 (100%), 153(87), M-CO₂ 126(70). Вещество дает с раствором FeCl₃ синее окрашивание.

9. **Галлицин** (метилгаллат). Бесцветные кристаллы состава из воды с т.пл. 188-191°C, C₈H₈O₅; УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 276 нм. Масс-спектр: M+ 184 (36), M-CH₃O 153(100) M-CH₃OCO 125(38). Спектр ПМР в d-ацетоне (м.д.): 8.1 (уш.с., 3-ОН), 7.20 (с, Н-2,6), 3.84 (с, MeO). Вещество дает с раствором FeCl₃ интенсивно-синее окрашивание, что характерно для фенольных соединений с тремя вицинальными ОН-группами.
10. **Родиолин** (флаволигнан гербацетина). Желтые иглы состава C₂₅H₂₀O₁₀ с т.пл. 235-237 °С (метанол); УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 2330, 2160, 281, 382 нм; Масс-спектр при 180 °С: M+ 480^a(16%), M-H₂O 462(1), 302(100), 301(25), 273(9), 245(10), 229(7), 228 (7), 180(56), 169(9), 168(12), 152(12), 151(17), 147(16), 138(88), 124(48), 121(32), 119(24), 107(22), 91(36). Спектр ПМР в d-ацетоне (м.д.): 11.6 (с, 5-ОН), 8.24 (д, 9 Гц, Н-2¹, 6¹), 7.17 (д, 2 Гц, Н-2¹¹), 7.04 (дд, 2 и 8 Гц, Н-6¹¹), 7.00 (д, 9 Гц, Н-3¹, 5¹), 6.94 (д, 8 Гц, Н-5¹¹), 6.32 (с, Н-6), 5.27 (д, 8 Гц, Н_A), 4.23 (м, Н_B), 4.00 (дд, 3 и 12 Гц, Н_C), 3.88 (с, OMe), 3.66 (дд, 4 и 12 Гц, Н_O).
11. **Родионин** (гербацетин-7-О-а[^]-рамнопиранозид). Желтые игольчатые кристаллы состава C₂₁H₂₀O₁₁ с т.пл. 232-235 °С (с разл.); УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 225, 277, 3861 нм; Масс-спектр при 150 °С: M+ агликона 302 (100%), 301(14), 274(4), 273(8), 245(10), 229(6), 228 (6), 169(7), 168(10), 152(4), 151(8), 121(30), 107(40). Гидролиз родионина 2% HCl при 100°C происходит полностью за 20 мин. В гидролизате обнаружена рамноза, агликон идентифицирован с гербацетином по спектральным данным. Положительная госсипетоновая проба свидетельствует о наличии в родионине свободной 5,8-дигидроксигруппировки.
12. **Родиозин** (гербацетин-7-О-а[^]-родиозид). Желтые кристаллы из смеси вода-ацетон (2:1) состава C₂₇H₃₀O₁₆ с т.пл. 192-196°C (с разл.); УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 225, 277, 386 нм. Гидролиз родиозина 2% HCl при 100 °С происходит полностью за 20 мин и дает

эквимольные количества гербацетина, рамнозы и глюкозы. Гидролиз с 0,05% HCl приводит к образованию только одного сахара — ридиозы.

13. **8-Метилгербацетин** (3,5,7,8,4¹-пентагидроксифлавонон). Желтые кристаллы состава C₁₅H₁₀O₆, т.пл. 262-264 °С с разл. (водный ацетон). УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}, нм): 273, 374; NaOMe 290, 440; NaOAc 282, 311, 398; NaOAc+H₃BO₃ 273, 320, 376; AlCl₃ 273, 358, 438; AlCl₃ + HCl 273, 358, 349³ 440 нм. Масс-спектр при 180°: (m/z, %)³ M+ 316(58), (M-15)+ 301(100), (M-43)+ 273(14), (A-15)+ 167(4), 121(16). Спектр ЯМР в d-ацетоне (м.д.): 11,6 (с, 5-OH), 8.23 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 7.06 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6.34 (с, H-6), 3.99 (с, OCH₃).
14. **Ацетилродалгин** (гербацетин-8-О-а¹-(3ⁿ-О-ацетил)-арабинопиранозид). Ярко-желтые кристаллы состава C₂₂H₂₀O₁₂, т.пл. 225-227 °С (этанол), [α]_D²⁰ + 69⁰ (0.8, метанол). УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 272, 374 нм. Спектр ПМР в ДМСО (м.д.): 12.3 (с, 5-OH), 8.33 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 6.97 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6.36 (с, H-6), 4.97 (д, 6 Гц, H-1¹¹); в C₅D₅N₅: 9.1 (H-2¹,6¹), 7.4 (H-3¹,5¹), 6.8 (H-6), 5.5 (д, 6.5 Гц, H-1¹¹), 5.443 (дд, 3 и 8 Гц, H-3¹¹), 5.04 (дд, 6.5 Гц 8 Гц, H-2¹¹), 4.70-4.45 (м, H-4¹¹, 5^{11a}), 4.02 (дд, 2 и 12 Гц, H-5^{11e}), 2.02 (с, Ac).
15. **Трицин** (5,7,4¹-тригидрокси-3¹,5¹-диметоксифлавонон). Светло-желтые игольчатые кристаллы с зеленоватым оттенком состава C₁₇H₁₄O₇, т.пл. 280-282 °С (метанол). УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 245 пер, 270, 342 нм. Спектр ПМР в d-ацетоне (м.д.): 13.0 (с, 5-OH), 7.36 (с, H-2¹,6¹), 6.7 (с, H-3), 6.54 (д, 2 Гц, H-8), 6.26 (д, 2 Гц, H-6), 3.96 (с, 6H, 2MeO).
16. **Трицин -5-О-глюкозид**. Слегка желтоватые игольчатые кристаллы состава C₂₃H₂₄O₁₂, т.пл. 173-177 (с разл., из метанола), [α]_D — 117⁰ (0.5, метанол). УФ-спектр: X_{max}^{EtOH} — 263, 348 нм. Спектр ПМР в d-пиридине (м.д.): 7.44 (д, 2 Гц H-8), 7.37 (с, H-2¹,6¹), 7.04 (д, 2 Гц, H-6), 6.9 (с, H-3), 5.4 (д, 7 Гц, H-1¹¹), 3.7-4.5 (6H глюкозы), 3.86 (с, 2 MeO); спектр в ДМСО отличается от спектра гликозида тем, что не содержит синглета 5-OH группы.

17. **Трицин-7-О-глюкозид.** Светло-желтые кристаллы состава $C_{23}H_{24}O_{12}$, т.пл. 247-249 °С. УФ-спектр: X_{\max}^{EtOH} — 270, 350 нм. Спектр ПМР в ДМСО (м.д.): 13.0 (с, 5-ОН)"7.46 (с, Н-2¹,6¹), 6.76 (с, Н-3), 6.6 (д, 2 Гц, Н-8), 6.4 (д, 2 Гц, Н-6), 5.1 (д, 7 Гц, Н-1¹¹), 4.2-3.3 (6Н глюкозы), 3.88 (с, 2 МеО).

18. **3,5,7,4'-Тетрагидроксифлавоп (кемпферол).** Желтые кристаллы состава $C_{15}H_{10}O_6$, т.пл. 285-287°. УФ-спектры (X_{\max}^{MeOH} , нм): 268, 362; NaOMe 278, 322, 414; NaOAc 276, 310, 388; NaOAc+H₃BO₃ 269, 364; AlCl₃ и AlCl₃ + HCl 271, 304, 349, 420 нм. Масс-спектр) при 190°: 286(100), 285(21), 270(7), 153(9), 121(27). Спектр ЯМР в d-пиридине (м.д.): 8.24 (д, 9 Гц, Н-2¹,6¹), 7.14 (д, 9 Гц, Н-3¹,5¹), 6.6 (с, Н-6 и Н-8).

19. **Кемпферол-7-О-а^Λ-рамнопиранозид.** Желтые кристаллы состава $C_{21}H_{20}O_{10}$, т.пл. 238-241° (водный спирт), $[a]^{20D}_{140}$ (0.8, метанол). УФ-спектры (X_{\max}^{MeOH} , нм): 254пл, 267, 324пл, 368; NaOMe 247, 270, 416; NaOAc 262, 323, 378; NaOAc+H₃BO₃ 265, 368; AlCl₃ и AlCl₃ + HCl 268, 352, 426 нм. Масс-спектр идентичен спектру агликаона (9). Спектр ЯМР в d-пиридине (м.д.): 8.44 (д, 9 Гц, Н-2¹,6¹), 7.28 (д, 9 Гц, Н-3¹,5¹), 7.00 (д, 2 Гц, Н-8), 6.75 (д, 2 Гц, Н-6), 6.20 (с, Н-1¹), 4.2-4.7 (м, 4Н рамнозы), 1.60 (д, 6 Гц, СН₃ рамнозы). Присоединение сахара к 7-ОН группе вызывает сдвиг сигналов протонов Н-8 и Н-6 в слабое поле по сравнению с агликоном. Кислотный гидролиз гликозида (19) дает рамнозу и агликон, идентичный кемпферолу (18) по составу, т.пл., хроматографической подвижности и спектральным данным.

20. **Розиридол** (3,7-Диметил-2,6-октадиен-1,4-диол). Бесцветное сиропообразное вещество состава $C_{10}H_{18}O_2$. $[a]_D$ — 7.70° (1.3, ацетон). Масс-спектр при 30 °С: 153 (100), 152(2), 92(100), 139(2), 101(29), 84(8), 83(60), 73(8), 71 (13), 70 (100), 69(20), 59(6), 57(49), 56(40), 55(54), 53(5), 43(5), 41(11). Спектр ПМР в d-бензоле (м.д.): 5.65 (т, 6 Гц, Н-2), 5.20 (т, 6 Гц, Н-6), 4.10 (д, 6 Гц, 2Н-1), 4.00 (т, 6 Гц, Н-4), 2.28 (уш.т, 2Н-5), 1.62 (3Н), 1.56 (3Н), 1.52 (3Н) — синглеты трех СН₃-групп.

21. **Розиридин** (3,7-Диметил-2,6-октадиен-1,4-диол)-1-О- β -D-глюко-пиранозид). Бесцветное сиропообразное вещество 5.57 (т, 6 Гц, H-2), 5.16 (т, 6 Гц, H-6), 4.40 (д, 7 Гц, H-1'), 4.03 (т, 6 Гц, H-4), 3.4-4.3 (м, 8H, 2H-1 и 6H глюкозы), 2.23 (уш. т, 2H-5), 1.67 (6H), 1.60 (3H) — синглеты трех CH₃-групп. Розиридин легко гидролизуется 2 % H₂O (20 мин) с образованием глюкозы; агликон при этом разрушается. Агликон, полученный препаративно в условиях ферментативного гидролиза в-глюкозидазой, идентичен розиридолу по составу, хроматографической подвижности и спектральным данным (вещества и его диацетата).

22. **в-Ситостерин**. Бесцветные кристаллы состава C₂₉H₅₀O с т.пл. 132-133 °C (метанол). Масс-спектр при 120 °C: M+ 494(000), 396(91), 381(50), 329 (73), 303(73), 273(43), 255(49), 231(31), 213(42), 145(41), 81(49). Спектр ПМР в CDCl₃ (м.д.): 5.3 (кв, 1H, =CH-CH₂-), 3.3-3.7 (м, 1H, >CH-O-), 0.6-2.3 (м, 47H). Вещество дает положительную реакцию Либермана-Бурхардта.

23. **Даукостерин** (β -D-глюкозид в-ситостерина). Бесцветные кристаллы состава C₃₅H₆₀O₆ с т.пл. 315-317 °C (из смеси хлф-метанол, 1:1). Масс-спектр соединения содержит все характерные ионы, имеющиеся в спектре в-ситостерина. Спектр ПМР: 2.4 (кв, 1H, =CH-CH₂-), 4.2 (д, 7 Гц, H-1 глюкозы), 2.9-3.7 (м, 7H, 1H агликона и 6H глюкозы), 0.6-2.3 (м, 47H). Вещество дает положительную реакцию Либермана-Бурхардта. Кислотный гидролиз гликозида в жестких условиях (10% HCl в течение 5 часов) приводит к образованию глюкозы и агликона, который идентичен в-ситостерину по составу, хроматографической подвижности и спектральным данным.

24. **Госсипетин-7-О- α -L-рамнопиранозид (родиолгин)**. Желто-зеленые кристаллы с т.пл. 176-178° (из смеси вода-ацетон, 3:1), состав C₂₁H₂₀O₁₂, [α]_D²⁰ -11.3° (0,2, этанол). УФ-спектры (X_{max} м \cdot см⁻¹): 261, 278, 347, 388; N^o OMe 275, 384(разл.); NaOAc 262, 278, 347, 396; NaOAcAc+H₃BO₃ 266, 354, 410; AlCl₃ 264, 278, 476; AlCl₃+HCl 274, 376, 450 нм. Масс-спектр при 170° (фрагменты агликона): 318(100), 317(12), 273(3), 169(11), 168(9), 137(12), 136 (11), 128 (46), 121 (4). При кислотном ги-

дроллизе (2% HCl, 20 мин) родиолгин расщепляется на рамнозу и агликон, идентичный госсипетину (3,5,7,8,3¹,4¹-гексагидроксифлавоны). Максимумы УФ-спектров агликона: MeOH 262, 278, 340, 386; №ОМе 290, 359(разл.); NaOAc 263, 273(разл.) 376; NaOAc+H₃BO₃ 265, 325, 402; AlCl₃ 289, 326, 404, 484; AlCl₃+HCl 273, 315 пл, 374, 452 нм.

5.7-Диокси-3,8,3¹,4¹-тетраметоксифлавоны (29). Получен при метилировании и последующем кислотном гидролизе родиолгина (24). Светло-желтые кристаллы состава C₁₉H₁₈O₈, т.пл. 227-229° (этанол). УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}): 256, 275, 340, 1360; №ОМе 285, 321, 392; NaOAc 285, 3207380; NaOAc+H₃BO₃ 257, 277, 340, 360; AlCl₃ 268, 283, 362, 416; AlCl₃+HCl 261, 285, 360, 415 нм. Масс-спектр³ при 160 °C (m/z, %): M+ 374 (73), (M-CH₃)+ 359 (100). Спектр ЯМР в CDCl₃ (м.д.): 12.4 (с, 5-OH), 7.82 (д, Гц, H-2¹), 7.80 (дд, 2.5 и 9 Гц, H-6¹), 7.00 (д, 9 Гц, H-5¹), 6,39 (с, H-6), 4.00 (3H), 3.97(6H), 3,90(3H) (синглеты 4 ароматических MeO-групп).

25. Госсипетин-7-О-а-L-рамнопиранозид^Δ-О-в-D-глюкопиранозид — (родиолгидин). Желтые кристаллы из спирта, состав C₂₁H₂₀O₁₂, т.пл. 194-197°(с разл.), [X]^{20D} -30° (0.1, этанол). УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}, нм): 262, 277, 305, 350; №ОМе 258, 368; NaOAc 275, 336, 390; NaOAc+H₃BO₃ 268, 305, 388; AlCl₃ 284, 316, 456; AlCl₃+HCl 284, 316, 369, 430 нм. Спектр ЯМР в d-пиридине (м.д.): 8,49 (д, 2.5 Гц, H-2¹), 8.07 (дд, 2.5 и 9 Гц, H-6¹), 7,18 (д, 9 Гц, H-5¹), 7,18 (с, H-6), 6,30 (уш.с, H-1¹¹), 6.11 (д, 7 Гц, H-1¹¹¹), 3.8-4.6 (м, 10H углеводной части), 1.52 (д, 6 Гц, CH₃ рамнозы). При кислотном гидролизе (2 % HCl, 20 мин) родиолгидин дает эквимоллярные количества глюкозы, рамнозы и агликона, идентичного госсипетину по составу (M+ 318), хроматографической подвижности и спектральным данным. В условиях ферментативного гидролиза в-глюкозидазой образуется глюкоза и моногликозид, идентичный родиолгину (24).

7.8-Диокси-3,5,3¹,4¹-тетраметоксифлавоны (30). Получен при метилировании и последующем кислотном гидролизе родиолгидина (25). Светло-желтые кристаллы состава состав C₁₉H₁₈O₈, т.пл. 251-253,5° (этанол). УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}, нм): 256, 271, 370; №ОМе 281, 321, 412; NaOAc 281, 273, 324, 390; NaOAc+H₃BO₃

257, 275, 287, 336, 436; AlCl_3 267, 358, 433; $\text{AlCl}_3 + \text{HCl}$ 265, 355, 432 нм. Масс-спектр при 160° (m/z , %): $M + 374$ (100), $(M - \text{CH}_3) + 359$ (137). ЯМР-спектр в CDCl_3 (м.д.): 7.89 (д, 2.5 Гц, H-21), 7.84 (дд, 2.5 и 9 Гц, H-61), 7.32 (д, 9 Гц, H-51), 6.67 (с, H-6), 4.05 (3H) и 3,95 (9H) (синглеты 4 ароматических MeO -групп); сигнал 5-ОН отсутствует.

26. **Гербацетин-7-О- α -рамнопиранозид-8-О- α -глюкопиранозид — (родионидин).** Желтые кристаллы состава $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$, т.пл. $209\text{--}211^\circ$ (вода), $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 32^\circ$ (0.1, этанол). УФ-спектры ($X_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм): 277, 278, 340, 386; N°OMe 290, 359 (разл.); NaOAc 263, 273 (разл.) 376; $\text{NaOAc} + \text{H}_3\text{BO}_3$ 278, 308, 332, 390; AlCl_3 243, 286, 321, 360, 436; $\text{AlCl}_3 + \text{HCl}$ 241, 286, 319, 352, 436 нм. Спектр ЯМР в d-ацетоне + 5 капель d-пиридина (м.д.): 11.6 (с, 5-ОН), 8.20 (д, 9 Гц, H-21,61), 6.94 (д, 9 Гц, H-31,51), 6.76 (с, H-6), 5.73 (уш.с, H-1¹¹), 5.36 (д, 7 Гц, H-1¹¹¹), 3.3–4.6 (м, 10H углеводной части), 1.26 (д, 6 Гц, CH_3 рамнозы). При кислотном гидролизе (26) получены в эквимольных количествах глюкоза, рамноза и агликон, идентичный гербацетину. В условиях ферментативного гидролиза β -глюкозидазой из родионидина получены глюкоза и моногликозид родионин (11).

7,8-Диокси-3,5,4¹-триметоксифлаво́н (31). Получен из родионидина (26) метилированием и последующим кислотным гидролизом. Светло-желтые кристаллы состава $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$, т.пл. $298\text{--}301^\circ$ (спирт). УФ-спектры ($X_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм): 257, 270, 310, 368; N°OMe 280, 317, 408; NaOAc 279, 315, 385; $\text{NaOAc} + \text{H}_3\text{BO}_3$ 271, 285, 335, 434; AlCl_3 266, 348, 430; $\text{AlCl}_3 + \text{HCl}$ 266, 348³ 430 нм. Масс-спектр при 142°C (m/z , %): $M + 344$ (100), $(M - \text{CH}_3) + 329$ (47). Спектр ЯМР в d-пиридине (м.д.): 8,58 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 7,14 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6.70 (с, H-6), 3,96, 3.84, 3.76 (синглеты ароматических MeO -групп); фрагмент спектра ПМР в DMSO : 8,13 (д, H-2¹,6¹), 7.16 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6.46 (с, H-6); сигнал 5-ОН отсутствует.

5,7-Диокси-3,8,4¹-триметоксифлаво́н (33). Получен из родионина (4) метилированием и последующим кислотным гидролизом. Светло-желтые кристаллы состава $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$, т.пл. $173\text{--}174^\circ$ (спирт). УФ-спектры ($X_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм): 224, 275, 312, 360; N°OMe 284, 304, 394; NaOAc 284^x, 306, 385; $\text{NaOAc} + \text{H}_3\text{BO}_3$ 276, 315, 360;

AlCl₃ 232, 283, 313, 354, 419; AlCl₃+HCl 231, 283, 312, 348, 418 нм. Масс-спектр при 110° (m/z, %): M+ 344 (70), (M-CH₃)⁺ 329 (100). Спектр ЯМР в CDCl₃ (м.д.): 12.4 (с, 5-OH), 8.12 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 7.04 (д, 9 Гц, H-3M¹), 6.42 (с, H-6), 4.00, 3.91, 3.88 (синглеты 3 ароматических MeO-групп).

27. **Гербацетин-8-О-в^Λ-ксилопиранозид (родалин).** Желтые кристаллы состава C₂₀H₁₈O₁₁, т.пл. 261-264° (метанол), [α]²⁰_D -30° (0,2, метанол). УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}, нм): 255, 273, 328, 374; №ОМе 280, 325, 420; NaOAc 280, 318, 382; NaOAc+H₃BO₃ 278, 318, 396; AlCl₃ 274, 311, 357, 436; AlCl₃+HCl 273, 311, 357, 436 нм. Спектр ЯМР в d-пиридине (м.д.): 9.03 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 7.34 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6.77 (с, H-6), 5.3 (д, 7 Гц, H-1¹¹), 3.6-4.6 (м, 5H ксилозы). При кислотном гидролизе (2 % HCl, 30 мин) гликозида (27) получены ксилоза (R_f 0.25 в системе «3», 0.48 — «И») и агликон, идентичный гербацетину [121].

5,8-Диокси-3,8,4¹-триметоксифлавон (34). Получен из родалина (27) метилированием и последующим кислотным гидролизом. Светло-желтые кристаллы с т.пл. 202-204° (спирт). УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}, нм): 225, 279, 307, 330, 370; №ОМе 330 (разл.); NaOAc 2719, 307, 370; NaOAc+H₃BO₃ 279, 307, 307; AlCl₃ 225, 288, 324, 360, 445; AlCl₃+HCl 225, 288, 324, 354, 430 нм. Масс-спектр (m/z, %): M+ 344 (100), (M-H)⁺ 343 (50). Спектр ЯМР в CDCl₃ (м.д.): 12,3 (с, 5-OH), 8.10 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 6.90 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6,35 (с, H-6), 3.90, 3.82, 3.80 (синглеты 3 ароматических MeO-групп).

28. **Гербацетин-3-О-в^Λ-глюкопиранозид-8-О-в^Λ-ксилопиранозид (родалидин).** Желтые кристаллы состава C₂₆H₂₈O₁₆, т.пл. 242-245° (водный ацетон), [α]²⁰_D - +48° (0,1, этанол^Λ УФ-спектры (X_{max}^{MeOH}, нм): 273, 330, 360; №ОМе 281, 330, 410; NaOAc 281, 310, 388; NaOAc+H₃BO₃ 280, 310, 374; AlCl₃ 281, 310, 355, 410; AlCl₃+HCl 281, 310, 355, 410 нм. Спектр ЯМР в d-пирдине (м.д.): 8,935 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 7.26 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6,72 (с, H-6), 6.32 (д, 8 Гц, H-1¹¹), 5.22 (д, 7 Гц, H-1¹¹¹), 3.7-4.8 (м, 10H углеводной части). При кислотном гидролизе (2% HCl, 30 мин) гликозида (28) в эквимольных количествах получены глюкоза, ксилоза и гербацетин. Контролируемый ферментативный гидро-

лиз в-глюкозидазой родалидина в течение первых 2-3 часов приводит к образованию глюкозы (доказано БХ) и моногликозида — родалина (27). В ходе дальнейшей реакции происходит полное расщепление гликозидов с образованием гербацетина, глюкозы и ксилозы (БХ).

3,8-Диокси-5,7,4¹-триметоксифлаво (32). Получен при метилировании и последующем кислотном гидролизе родалидина (28). Зеленовато-желтые кристаллы состава $C_{18}H_{16}O_7$, т.пл. 184-186°(спирт). УФ-спектры (X_{\max}^{MeOH} , нм): 275, 325, 380; λ_{OMe} 278, 325, 422(разл); NaOAc 275, 325, 380; NaOAc+ H_3BO_3 280, 310, 374; $AlCl_3$ 226, 265, 285, 362, 440; $AlCl_3+HCl$ 226, 265, 285, 362, 440 нм. Масс-спектр при 160° (m/z , %) M^+ 344 (100), $(M-CH_3)^+$ 329 (4). Спектр ЯМР в $CDCl_3$ (м.д.): 8.25 (д, 9 Гц, H-2¹,6¹), 7.02 (д, 9 Гц, H-3¹,5¹), 6.44 (с, H-6), 4.04, 3.99, 3.89 (синглеты 3 ароматических MeO-групп); сигнал 5-ОН отсутствует.

3.3. УСТАНОВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ВЫДЕЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Среди простых фенольных соединений родиолы розовой особое место занимает салидрозид (7), на который ранее была ориентирована стандартизация сырья, нашедшая отражение в фармакопейной статье 75 ГФ СССР XI издания [41]. Как правило, в растении наряду с салидрозидом содержится и его агликон — тирозол (6), причем иногда в значительных количествах.

Наибольший интерес, особенно с практической точки зрения, представляют фенилпропаноиды (1 — 3) — гликозиды транс-коричного спирта (4) [59]. При структурных исследованиях биозидов — розавина (2) и розарина (3) выявлено лишь отличие в величине окисного цикла арабинозы, которое однако обуславливает весьма различные физические свойства: розавин — вещество кристаллическое с высокой т. пл. (173 °C), а розарин — стекловидное. Гликозиды 1—3 обладают интенсивным УФ-поглощением и, в связи с их высоким содержанием и рядом других полезных свойств, нашли широкое применение в стандартизации сырья родиолы розовой (глава 4).

Что касается новых монотерпенов, то для розиридина (21) была предложена структура глюкозида ациклического монотерпенового спирта розиридола (20), который также выделен из корневищ родиолы розовой [123]. Розиридин принадлежит к доминирующим компонентам корневищ [123], однако не был использован в стандартизации сырья, поскольку прозрачен в УФ-свете, хотя легко идентифицируется на пластинках силифола (синее окрашивание с разведенной серной кислотой).

Среди минорных компонентов корневищ родиолы розовой интересен ряд флавоноидов. Например, трицин-5-глюкозид [119], который обладает ярко-голубой флуоресценцией в УФ-свете и служит хорошим маркером в хемосистематических исследованиях [126]. В структурном плане наибольший интерес представляют новые производные гербацетина (10-14, 24-28), обладающие рядом интересных особенностей в химическом и спектральном поведении [62, 121, 127]. Родионин является 7-рамнозидом гербацетина, а родиозин в своем составе содержит новую биоизу — 3-О-(в-D-глюкопиранозил)-а-L-рамнопиранозу, названную родиозой [127]. Интересно, что лишь совсем недавно зарубежными исследователями было выделено флавоноидное вещество из корней *Rhodiola crenulata*, содержащее в своей структуре родиозу, и имеющее строение кемпферол-7-О-глюкозил-(1 > 3)-рамнозида [121]. Следует также отметить, что гликозиды родионин и родиозин являются хорошими маркерами при проведении хемосистематических исследований методом ТСХ (пятна веществ быстро синеют на воздухе).

К оригинальным производным гербацетина относится флаволигнан родиолин [61, 127]. Среди чуть более 20 известных на сегодня природных флаволигнанов [127] структура родиолина является единственным примером, где остаток кониферилового спирта присоединен к циклу А флавоноида. Следует отметить, что родиолин, а также ряд других оригинальных флаволигнанов на основе гербацетина нам удалось получить в ходе биосинтетических исследований [131, 190]. Из родиолы розовой выделено 8 соединений, структура которых включает фрагмент гербацетина [121, 127, 128]. Следует отметить, что производные гербацетина весьма характерны для растений рода *Rhodiola* L., хотя впервые лишь в 1975 году из корневищ *Rh. algida* были выделены 7 новых гликозидов гербацетина [57, 236].

3.3.1. Строение новых гликозидов коричневого спирта - розина, розавина и розарина

Розин (1), розавин (2) и розарин (3) обнаруживаются на пластинках «Силуфол» по характерному окрашиванию с 20 % серной кислотой после нагревания. В УФ-спектрах всех соединений имеется максимум поглощения при 252 нм, который не изменяется при добавлении ионизирующих и комплексообразующих реагентов. Это дало основание предположить, что все три вещества имеют сходную структуру агликона, тем более что в их ПМР-спектрах в области 6,2-7,5 м.д. присутствуют одинаковые сигналы, отнесенные к монозамещенному бензольному кольцу и двум транс-олефиновым протонам (3-фенил-аллильная группировка (рис. 18)). В ИК-спектрах отсутствовали полосы сложно-эфирных групп, поэтому мы предположили наличие в (1-3) остатка коричневого спирта. Соединения (2) и (3) не подвергаются ферментативному гидролизу в-глюкозидазой, а соединение (1) (см. схему на рис. 19) легко расщепляется до глюкозы и агликона (4), который выделен из растения и в свободном виде.

В масс-спектре (4) содержатся ионы, характерные для коричневого спирта [377] : M^+ 134, $M-(H+H_2O)$ (m/z 115), $M-CH_3$ (m/z 105), $M-C_2H_5O$ (m/z 92), $M-C_3H_7O$ (m/z 78). Отмечено образование метастабильного m/z 63,5, соответствующего переходу $134 \rightarrow 92 + 42$. Аналогично протекает фрагментация ацетата (4): M^+ 176, m/z 134, 133, 105, 92. В спектре ПМР (4) содержатся сигналы, которые характеризуют его как транс-коричневый спирт: 7,3 м.д. (m , C_6H_5), 6,65 (д, 16 Гц — H_c), 6,4 (дт, 6 и 16 Гц — H_b), 4,25 (м, 2 H_d). Подобные сигналы проявляются и в спектрах гликозидов (1-3) или их ТМС-эфиров (рис. 18). Строение коричневого спирта подтверждается также ЯМР-спектром его ацетата, в котором имеется сигнал CH_3COO -группы (синглет при 2,14 м.д.).

На схеме (рис. 19) приведены результаты химических превращений для двух гликозидов — розина и розавина; розарин ведет себя аналогично розавину.

В продуктах кислотного пиролиза всех трех гликозидов идентифицировали глюкозу, а в соединениях (2) и (3) содержится также арабиноза. В случае розина (1), наряду с агликоном (4), образуется вещество с большей хроматографической подвижностью, которое, очевидно,

может быть цис-коричным спиртом (4a). Эти вещества образуются и при кислотном гидролизе гликозидов (2) и (3), но кроме них образуются промежуточные моногликозиды — МГ- (1) и МГ-(1a). Промежуточный продукт МГ-(1) по хроматографической подвижности совпадает розином (1) и при гидролизе в-глюкозидазой дает аналогичные продукты (рис. 19).

Параметры ПМР-спектра розина позволяют считать установленной для него структуру транс-циннамил-О-в-О-глюкопиранозида (рис. 18A).

Соединения (2) и (3) структурно представляют собой розин, гликозилированный арабинозой. Различия в их свойствах могут быть вызваны одним или несколькими из следующих факторов: различным местом присоединения арабинозы к глюкозе, различной конфигурацией в-гликозидной связи или различной величиной окисного цикла арабинозы. В спектрах ЯМР розавина (2), его ацетата и ТМС-эфира в сильном поле (при 3,70; 3,06 и 3,17 м.д. соответственно) четко прослеживается двойной дублет с КССВ 13 и 2 Гц, характерный для Н-5е арабинопиранозы в конформации 4C_1 [58]; в спектрах соединения этот сигнал отсутствует, а в слабом поле содержится сигнал аномерного протона а-L-арабинофуранозы (в ТМС-эфире при 5,04 м.д.).

Относительно места присоединения арабинозы к глюकोпиранозе вывод сделан также из сопоставления спектров ЯМР гликозидов и их ацетатов. Область резонанса алифатических протонов в спектрах ацетатов (1-3), снятых в дейтеробензоле, включает три группы сигналов: при 5,1-5,6 м.д., 4,1-4,6 м.д. и 3,0-4,0 м.д.

При ацетилировании соединения 1 сигналы гем-ацильных метиловых протонов (Н-2¹,3¹,4¹) претерпевают наибольший парамагнитный сдвиг (5,15-5,40 м.д.); в средней области (3,9-4,45 м.д.) располагаются сигналы аномерного протона глюкозы (Н-1¹), метиленовой группы коричневого спирта (2Н_л), Нд) и гемм-ацильные метиленовые протоны глюкозы (2Н-6¹); в наиболее сильном поле остается только сигнал протона Н-5¹ глюкозы (м, 3,2 м.д.). У ацетата (2) в сильном поле кроме Н-5¹ остаются еще сигналы 2Н-6¹ глюкозы и легко идентифицируемые сигналы 2Н-5¹¹ арабинопиранозы, т.е. всего в области 3,0-4,0 м.д. насчитывается 5 протонов. В ацетате гликозида (3) здесь располагаются сигналы 4 протонов: 2Н-6¹, Н-5¹ и Н-4¹¹ арабинофуранозы.

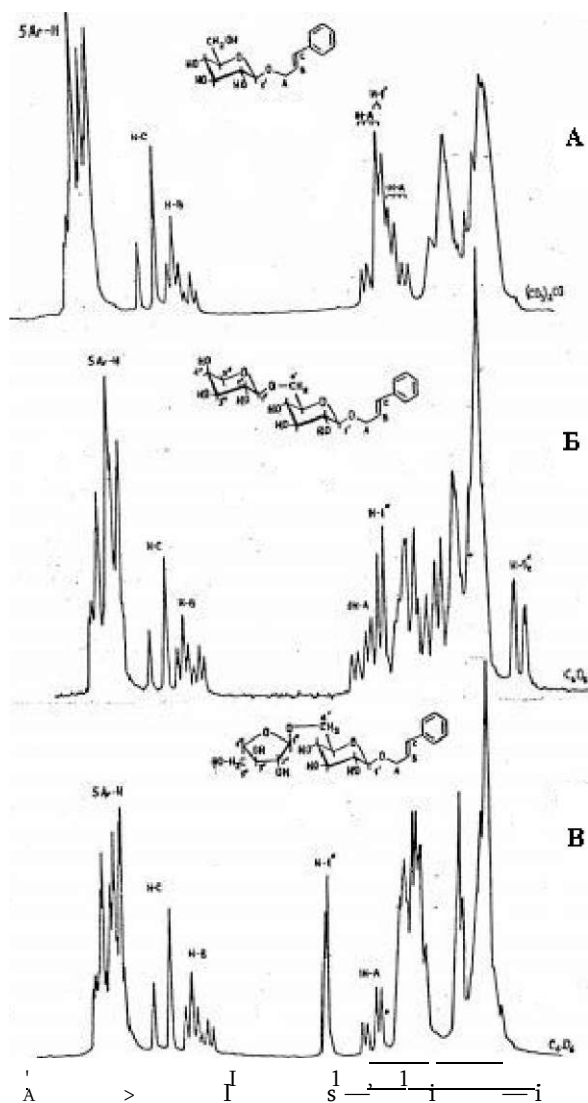


Рис. 18. Спектры ^1H -ЯМР розина (1) (А), розавина (2) (Б) и розарина (3) (В)

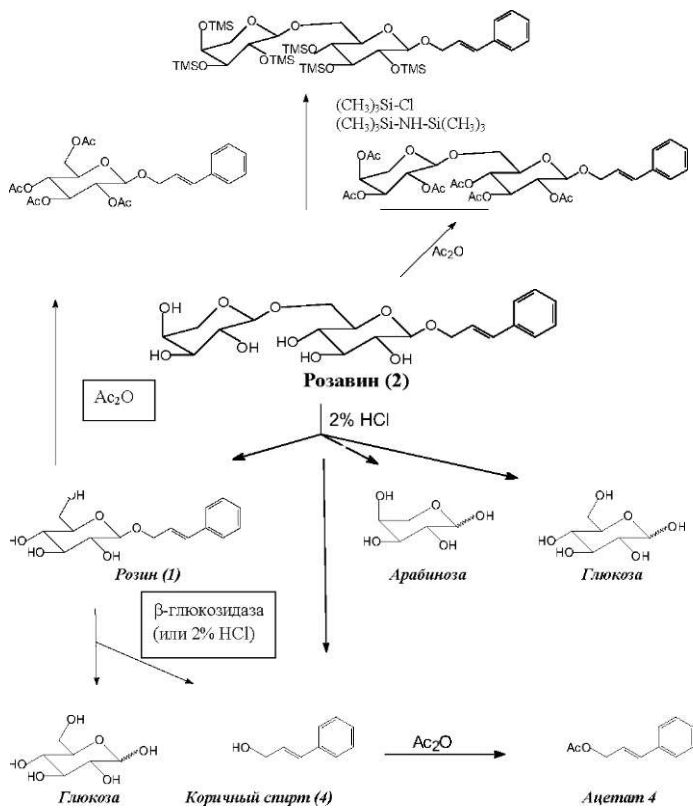


Рис.19. Схематические превращения розавина (2) и розина (1)

Таким образом, область 3,0-4,0 м.д. в спектрах ацетатов можно рассматривать как диагностическую для выбора между 6'-гликозидированием глюкопираннозы или другим положением (2¹, 3¹ или 4¹) второго гликозидного остатка. В случае присоединения арабинозы в любом другом, кроме 6-положения глюкопираннозы, в этой области следовало ожидать для розавина (2) сигналы 4 протонов, а для розина (3) сигналы 3 протонов.

На основании изложенных данных для розавина предлагается структура транс-циннамил-О-β-D-арабинопиранозил)-Р-глюкопиранозид или циннамил-вицианозид (2) (рис. 18Б),

а для розарина — структура транс-циннамил-О-(6'-О-а[^]-арабинофуранозил)-Р[^]-глюкопиранозида (**3**) (рис. 18В). Интересно, что это небольшое отличие в структурах гликозидов (**2**) и (**3**) обуславливает их различные физические свойства: розавин — вещество кристаллическое с высокой т.пл. (173 °С), а розарин — стекловидное.

3.3.2. Установление строения новых производных гербацетина и госсипетина

3.3.2.1. Строение флавонолигнана родиолина

Родиолин (**10**) отнесен нами к флавонолигнанам [409, 410, 426, 427, 429] на основании следующих данных. Молекулярный вес 480, установленный масс-спектрометрией, соответствует брутто-формуле C₂₅H₂₀O₁₀. Родиолин (**10**) содержит, наряду с ароматической СН₃О-группой, пять ацетилирующихся гидроксильных и ПМР-спектр пентаацетата (рис. 20) показывает, что четыре из них имеют фенольный, а один — спиртовый характер.

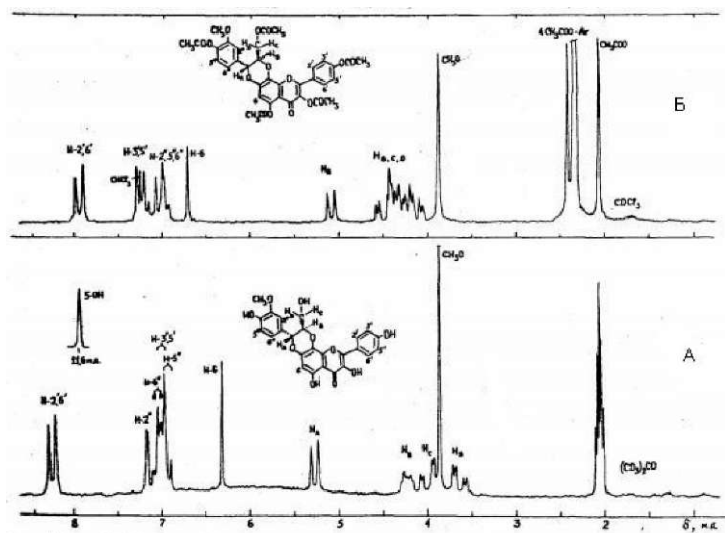


Рис. 20. Спектры ПМР родиолина (**10**) (А) и его ацетата (Б)

Присутствие в молекуле **(10)** остатка каниферилового спирта следует из спектра ЯМР (рис. 20) и данных масс-спектра: фрагменты с m/z), 138, 124 соответствуют аналогичным фрагментам в распаде каниферилового спирта - M^+ , $M-C_2H_2O$, $M-C_3H_4O$ [59, 377] .

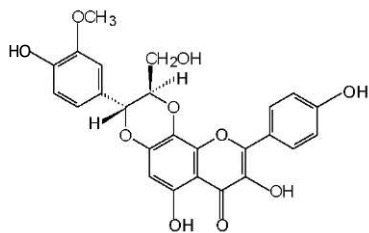
При нагревании с гидрохлоридом пиридина соединение **(10)** дает продукт, совпадающий по хроматографической подвижности с гербацетином (3,5,7,8,4¹-пентагидроксифлавоноид) и идентичный ему по УФ-, масс-спектрам и цветным реакциям.

Поскольку в ПМР-спектре родиолина (рис. 20) ясно различимы все сигналы протонов, соответствующие гербацетиновому остатку, связь его с цепочкой C_6-C_3 (канифериловый спирт) должна осуществляться через кислород.

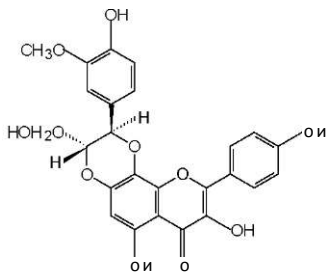
Родиолин дает цветные реакции флавоноидов и отнесен к флавонолам со свободной 3-ОН группой на основании качественной реакции с хлорокисью циркония и лимонной кислотой, УФ-спектра (максимум в метаноле при 382 нм). Наличие 5-ОН группы следует из данных ЯМР- (рис. 20А) и УФ-спектров (батохромный сдвиг длинноволнового максимума в присутствии $AlCl_3+HCl$ составляет 62 нм). Отсутствие батохромного сдвига полосы 281 нм в УФ-спектре с ацетатом натрия свидетельствует о том, что в гербацетине замещена 7-ОН группа, а отрицательная реакция с п-бензохиноном (госсипетоновая проба) позволяет говорить о замещении 8-ОН группы (это подтверждают и УФ-спектры с метилатом натрия, аналогичные спектрам 8-производным гербацетина).

Таким образом, остаток каниферилового спирта должен быть присоединен к 7,8-диоксигруппировке гербацетина. Связывание двух гидроксильных групп, то есть образование 1,4-диоксанового цикла, установлено также из того факта, что в алифатической области ПМР-спектра **(1)** присутствуют сигналы протонов H_A , H_B , H_C , H_D (рис. 20). Принимая во внимание дублет при 5,27 м.д. ($J = 8$ Гц), наблюдаемый в спектре и отнесенный к бензильному протону H_D (H_a), можно утверждать, что относительная конфигурация заместителей в диоксановом фрагменте родиолина является транс-диастереомерной [361, 408] . Остается открытым вопрос изомерии положения заместителей в диоксановой части молекулы, то есть родиолину соответствует структура **10a** или **10b**.

Учитывая нулевое удельное вращение флавонолигнана **(10)**, можно предположить по аналогии с литературными данными для дегидропро-



Родиолин (10a)



Родиолин (106)

изводных силибина и изосилибина [340] и ксантонолигнана килькорина [127], что родиолин представляет собой природную смесь энантиомеров со структурой **10a** или **10б**.

Интересно, что до сих пор не были известны! флаволигнан^ы с присоединением естотаа 1^с и иферилыого спирта к кольцу " Влагнондр.

3.3.2.2. 8-Производные гербацетина

В ЯМР ег^еолоыйий(1°), (1⁺) и (27) присутствуют сигналы продонов гербацотинового скелета, а в (137 крометого, — одной метоксильной группы при 3,99 м.д. Масс-спектрометрическая флоеивтацдо Вли0ы еВлазоори^алвинооо ^М-15)р, Ж (1ИН%), А-ИН с гс, z 1PT, А-ВД с м9z139 м нриожденоимвтгк-сигруппы в 8-положении кольца),, чдо подтверждено отрицательной для (Ю)roe^i^eT^A^c^i^o+ipкьбоЛ.Наличие свободных ОН-групп при С-3, С-5, С-7^Ы-Г^оо лрсг трех буюеояениях дыказано дтиными УФ-спектров. Следовательно, приведенные данные позволяют охарактеризовать соединенье (10) как 8-метилногВтцывл [35В^Д, Со-е^мсендн (14) и Д^7) при кислотной гидролизе расщепляясь на гл^р-гацетин и индоловые фрагменты — аваГиноза ы кшьюр соотвееОТ) венно.присоединение котирыо в ^(^a)]^н груидг довывыно порныио-адл л 8lдетилг^рбацетинем. К.вмг нвд0^1П0 данным ПМ^ыиылора (дейееатнтдин) Е! иглввдалм фоапные соединения (14Т и ввт-дится однр ацетилная о^иге (сднглвв прт 1,9^м м.д.Д отнесенная к в.)вдвму гидргксилу грот^т^ пооввнРлн при 5,ВИ м.д. лросгияется сигнала притоны СлН грабяновы и ввдв итгного ^р-бвтт я констои-

тами взаимодействия 3 и 8 Гц. Совокупность приведенных данных, а также анализ сигналов углеводных протонов [61] в ЯМР-спектрах соединений (14), (27) и их полных ацетатов позволяют идентифицировать соединение (14) с гербацетин-8-0-(3ⁿ-О-ацетил)-α-арабинопиранозидом (ацетилродалгин), а соединение (27) — с гербацетин-8-0-Р^α-ксилопиранозидом (родалин), выделенными ранее из родиолы морозной [57, 236].

3.3.2.3. Строение 7-моногликозидов — родионина и родиолгина

Соединения (11) и (24) при кислотном пиролизе дают одинаковый углеводный фрагмент — рамнозу и агликоны — гербацетин и госсипетин (3,5,7,8,3^l,4^l-гексагидроксифлаван) соответственно. Оба соединения на основании данных кислотного гидролиза, ЯМР-спектров веществ (рис. 21) и их ацетатов отнесены к моногликозидам. Длинноволновый максимум УФ-спектра в MeOH (386 и 388 нм) позволяет отнести их к флавонолам со свободной 3-ОН группой, а большой батохромный сдвиг полосы I в присутствии AlCl₃+HCl доказывает присутствие свободной 5-ОН-группы, что подтверждают данные ЯМР-спектров (рис. 21).

Положительная госсипетеновая проба свидетельствует о наличии 5,8-диоксигруппировки в (11), (24) и их агликонах. На основании УФ-спектров сделан вывод о наличии свободной 4^l-ОН группы в родионине (тест с метилатом натрия) и 3^l,4^l-дигидроксигруппировки в родиолгине (тест с H₃BO₃ и с AlCl₃+HCl), что подтверждается данными масс-спектров (ионы В с m/z 121 и 137 соответственно). Отсутствие в УФ-спектрах флавоноидов (11) и (24) батохромного сдвига полосы II с ацетатом натрия позволяет сделать вывод о гликозилировании 7-ОН группы.

Следовательно, родионин (11) является 7-рамнозидом гербацетина а родиолгин (24) — 7-рамнозидом госсипетина. Мультиплетность, константы взаимодействия и ХС протонов сахарного остатка в (11) и (24) (рис. 21А и 21Б) и их ацетатах соответствует С₄-конформеру α-L-рамнопиранозида [60], что позволяет считать доказанными структуры, представленные на рис. 21А и 21Б.

3.3.2.4. Строение 7-родиозида гербацетина (родиозина)

В условиях кислотного гидролиза родиозин (**12**) легко расщепляется на гербацетин и углеводные фрагменты — глюкозу и рамнозу (см. схему на рис. 22). Родиозин является биозидом, о чем свидетельствуют данные УФ-спектров (аналогичны родионину) и ЯМР-спектр ацетата (рис. 21), в котором присутствуют сигналы четырех фенольных и шести спиртовых ацетоксигрупп.

Контролируемый мягкий кислотный гидролиз (рис. 22) приводит к гербацетину и одному углеводному компоненту — биоэ, названной родиозой, которая 2%-ной HCl полностью расщепляется на глюкозу и рамнозу.

Попытки получить моногликозид из биозида (**12**) ферментативным гидролизом в -глюкозидазой не привели к желаемому результату — вещество не гидролизуется. Частичный гидролиз удалось провести нагреванием родиозина (**12**) с муравьиной кислотой в циклогексаноле (рис. 22), полученный моногликозид содержит рамнозу и идентичен родионину (**11**) по спектрам, продуктам кислотного гидролиза, хроматографической подвижности и качественным реакциям. Таким образом, установлен порядок связывания фрагментов в молекуле родиозина: гербацетин — рамноза — глюкоза.

Место присоединения глюкозы определили с использованием спектроскопии ЯМР! Образцами для сравнения служили родионин (**11**) и датисцин (3-рутинозид 3,5,7,2'-тетрагидроксифлавоны). При сопоставлении спектров гликозидов (**11**), (**12**) и датисцина в дейтероацетоне выяснилось, что ХС сигналов аномерных протонов рамнозы совпадают у родионина и родиозина (5,7 м.д.) (рис. 23Б и 23В) и резко отличаются от датисцина (4,7 м.д.). В датисцине сигнал аномерного протона глюкозы располагается при 5,17 м.д., а в родиозине — при 4,7 м.д. Эти данные могут служить подтверждением того, что в молекуле (**12**) к флавоноиду присоединена рамноза, а не глюкоза.

В спектрах ПМР полных ацетатов указанных соединений (рис. 23) ХС сигнала глюкозы 2H-6 (в **12** — 4,18 м.д.) свидетельствует о том, что группа в родиозине ацетируется, а в датисцине — нет. В этой же области спектра ацетата (**12**), наряду с общим для всех трех соединений сигналом H-5 рамнозы, появляется сигнал (двойной дублет с КССВ 3 и 10 Гц), который принадлежит протону при C-3 рамнозы. Нахождение сигнала при 4,3 м.д. является следствием того, что гидроксил при C-3 рамнозы не ацетируется и, следовательно, именно к нему присоединена глюкоза, причем КССВ характеризуют ее как p-D-глюкозу в ⁴C₁-конформации.

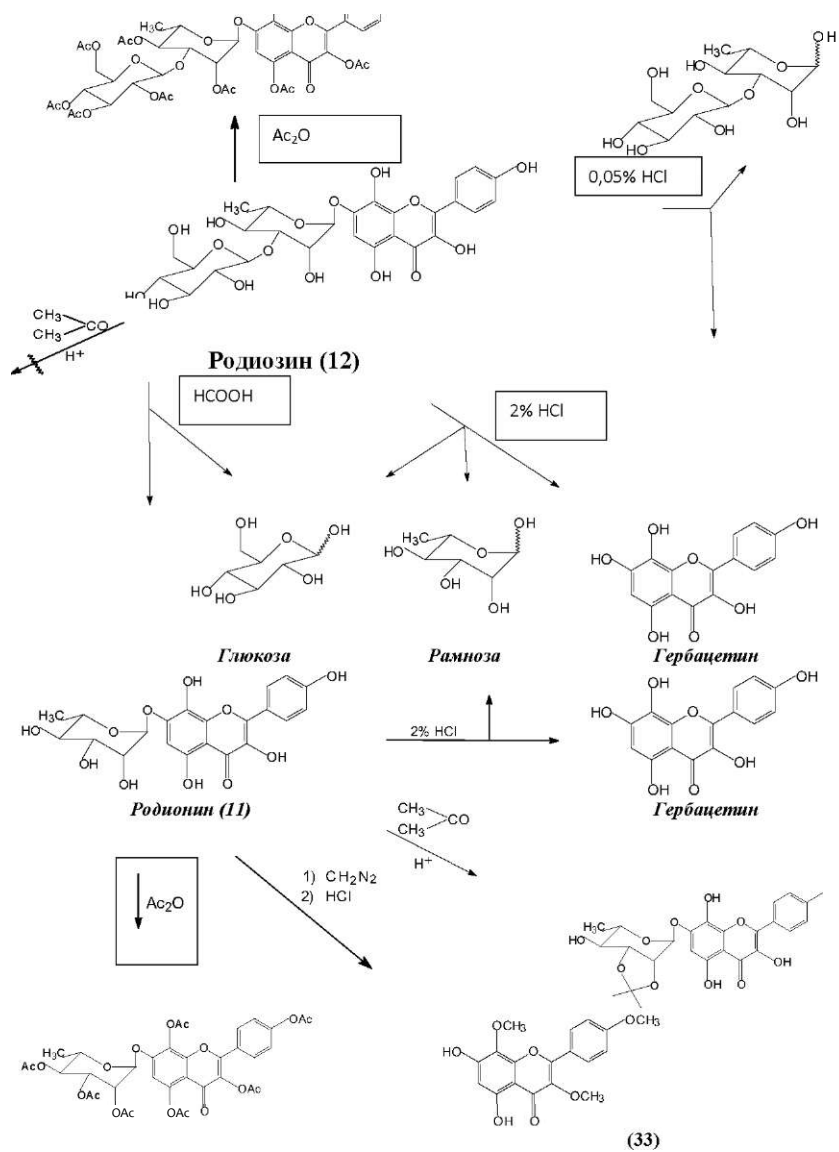


Рис.2². Схематических превращений родиозина (12) и родионина (11)

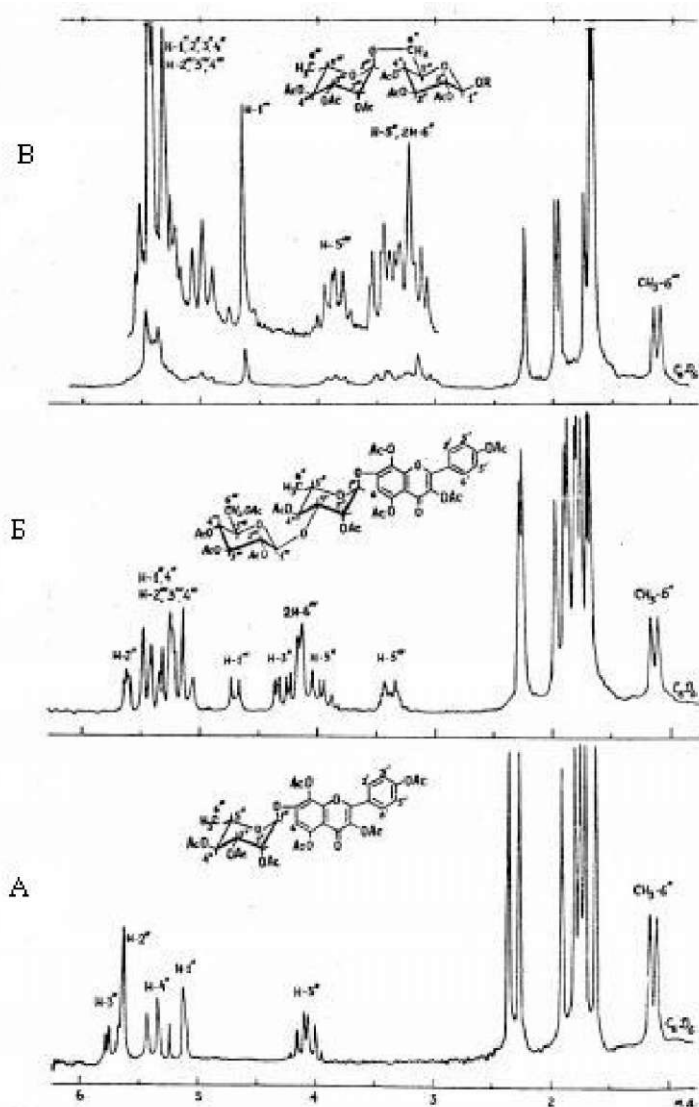


Рис. 23. Фрагменты ЯМР-спектров ацетатов родионина (А), родиозина)Б) и датисцина (В)

Таким образом, родиоза имеет строение 3-О-(Р^Λ-глюкопиранозил)^Λ-рамнопиранозы, а родиозин (12) является 7-О-α-родиозидом гербацетина и имеет структуру, приведенную на схеме (рис. 22). Среди природных флавоноидных гликозидов ранее найдены лишь два вещества, содержащих глюкозил-рамнозу (сциллабиозу): мультифлорин А и В [415, 436], хотя широко распространены флавоноиды, содержащие рамнозил-глюкозу (рутиноза, неогесперидоза).

3.3.2.5. Строение дигликозидов — родиолгидина, родионидина, родалидина

Данные ЯМР-спектров и кислотного гидролиза позволили отнести соединения (25), (26), (28) к дигликозидам, содержащим рамнозу и глюкозу (в случае 25 и 26), ксилозу и глюкозу (28). Агликоновая часть молекулы (24) представлена госсипетином, а соединений (26) и (28) — гербацетином.

Существенную сложность в структурном анализе данных гликозидов представляло определение местоположения углеводных остатков, поскольку УФ-спектроскопия для производных гербацетина и госсипетина не позволяет делать однозначных выводов. В связи с этим, было проведено метилирование диазометаном гликозидов (25), (26), (28), а также моногликозидов (11), (24), (27) (модельные образцы) и при последующем кислотном гидролизе получены соответствующие неполные метиловые эфиры (29–34) — см. схему (рис. 24).

Спектры ЯМР подтверждают скелет гербацетина или госсипетина, позволяют определить наличие метоксигрупп и их количество, а также свободную 5-ОН группу в соединениях (29), (33), (34) и ее алкилирование в (30–32) (в спектрах этих соединений отсутствует сигнал при 12,4 м.д.). Вследствие плохой растворимости в бензоле, не удалось применить ПМР для определения локализации метоксигрупп в соединениях (29–34), поэтому для этих целей были использованы данные УФ- и масс-спектров.

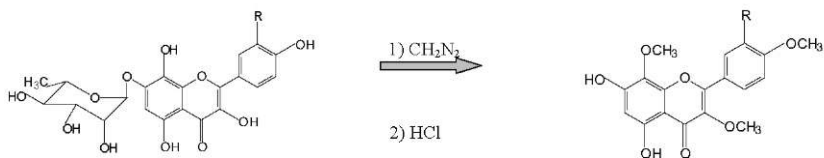
Данные масс-спектров показывают, что в большинстве соединений молекулярный ион (M⁺) является основным пиком спектра, соединения (29) и (33) дают наиболее интенсивный пик ионов (M-15), характерных для флавонолов с 8-ОСН₃ группой [348, 372]. Фрагмент

бокового кольца (В₂) свидетельствует, что во всех соединениях (29-34) этот цикл содержит только метоксигруппы и не имеет свободных гидроксильных групп. Фрагменты цикла А имеют низкую интенсивность и малоинформативны. Анализ УФ-спектров проведен по аналогии с соединениями (10-14). В итоге, сочетанием спектральных данных установлено, что в неполных метиловых эфирах свободные гидроксильные группы расположены при С-5,7 (29 и 33), С-7,8 (30 и 31), С-3,8 (32) и С-5,8 (34), то есть соответствуют структуры, приведенные на схеме (рис. 24). Реакция с п-бензохиноном показала наличие свободной 5,8-диоксигруппировки только (34) и тем подтвердила его структуру.

Метиловые эфиры (29), (30), (31), (32) являются новыми соединениями, 3,8,4'-триметилгербацетин (33) ранее был выделен из видов сем. *Eupharbiaceae* (*Beyeria* sp.) [121], а соединение (34) получено при изучении других 8-моноголикозидов гербацетина [236].

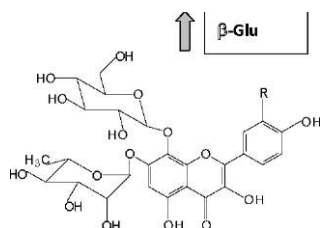
Таким образом, результаты метилирования подтверждают структуры моноголикозидов (11), (24), (27) и позволяют сделать вывод, что дигликозиды содержат углеводные остатки в 7- и 8-положениях (25 и 26) или 3- и 8-положениях (28).

Принадлежность веществ (25), (26), (28) к дигликозидам подтверждают результаты их ацетилирования, поскольку в ацетатах с помощью ЯМР возможна дифференциация ароматических ацетоксигрупп и наличие сигналов алифатических СН₃СОО-групп исключает структуры биозидов. Для конкретного отнесения углеводных остатков дигликозиды были подвергнуты частичному ферментативному гидролизу в-глюкозидазой. При этом были получены: родиолгин (24) из (25), родионин (11), (26), родалин (27) из (28) — см. схему (рис. 24). Эти результаты сделали однозначным отнесение второго углеводного остатка (глюкозы) к 8-положению в (25) и (26), и к 3-положению в (28). В соответствии с данными ферментативного гидролиза, а также на основании спектров ПМР нативных гликозидов и ацетатов (ХС и КССВ углеводных протонов) глюкозные остатки в дигликозидах представлены е-Д-глюкопиранозой. Все вышеизложенное позволяет заключить, что родиолгидину, родионидину и родалидину соответствуют структуры (25), (26) и (28), показанные на схеме (рис. 24).



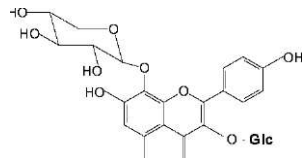
Родиолгидин (24): $\text{R} = \text{OH}$;
Родионин (11): $\text{R} = \text{H}$

(29): $\text{R} = \text{OCOC}_3$;
^ 3) : $\text{R} = \text{OH}$



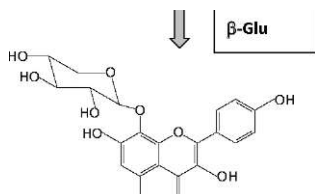
Родиолгидин (25): $\text{R} = \text{OH}$;
Родионид(9) (26): $\text{R} = \text{H}$

(30'): $\text{R} = \text{OCH}_3$;
(31): $\text{C} = \text{H}$



Родалин (8/8)

(32)



Родалин(27)

(34)

Рис.24.Схема химических превращений гликозидов

(11, 24-28)

В хемотаксономическом аспекте интересным является одновременное присутствие в родиоле розовой производных гербацетина и госсипетина, которые (в свободном виде) были найдены ранее лишь в одном представителе семейства *Crassulaceae* — *Sedum album* [363]. Следует отметить, что в последнее время в литературе все чаще появляются сведения об одновременном присутствии в растениях производных гербацетина и госсипетина [121, 128, 366, 367, 435].

3.3.2.6. Особенности спектральных и физико-химических свойств производных гербацетина и госсипетина

В ходе установления строения выделенных веществ (1-5, 23-28) и метиловых эфиров (29-34) нами отмечен ряд особенностей их спектральных и физико-химических свойств. Прежде всего, была выявлена устойчивость гербацетина, госсипетина и их 7-гликозидов (11, 12, 24). Эти соединения легко разлагаются в растворах и на пластинках силифола. Их лабильность четко прослеживается и в УФ-спектрах веществ в присутствии метилата натрия. В противоположность им, 8-гликозиды (14, 27) и 8-метилгербацетин (13) устойчивы и хорошо сохраняются в течение многих лет.

Анализ УФ-спектров соединений позволил сделать вывод о том, что нестабильность данной группы веществ (тест с метимом натрия) связана не с 3¹,4¹-диоксигруппировкой, а объясняется наличием оксигрупп в 5,8- или 3,8-положениях (соединения 11, 12, 32, 34). Обращают на себя внимание и другие аномалии в свойствах 7-гликозидов: необычно большой химический сдвиг сигнала протона при C-6 ЯМР-спектрах соединений (рис. 21), более характерный для H-8. Однако такая интерпретация этого сигнала исключается, поскольку нами доказано, что в этих соединениях в 8-положении располагается ОН-группа. Кроме того, в гербацетине, полученном при кислотном гидролизе (11) и (12), химический сдвиг этого сигнала соответствует аналогичному расположению сигнала H-6, также, как в 8-гликозидах гербацетина.

Выше уже отмечалось, что УФ-спектроскопия производных гербацетина и госсипетина не позволяет проводить точную диагностику своих ОН-групп. Помимо аномалии с метилатом натрия выявлено также, что длинноволновый максимум в метаноле делает неоднозначным выбор со-

единений со свободной 3-ОН группой. В связи с этим, для производных гербацетина и госсипетина необходимы химические доказательства замещения заместителей

В ходе реакции метилирования гликозидов (рис. 22) также были отмечены некоторые аномалии. Известно, что метилирование диазومتаном обычно оставляет незатронутой 5-гидроксигруппу, что подтверждено на примерах 7- и 8-моноголикозидов (11, 24, 27). Однако в случае 7,8- и 3,8-дигликозидов (25, 26, 28) получены изомеры триметилгербацетина и тетраметилгоссипетина, включающие 5-метоксигруппу (30-32). В масс-спектрах этих соединений имеются ионы (М-18), которые продуцируют интенсивные ионы (М-46) и (М-61). Ранее было показано [349], то пики (М-Н₂О)⁺ и (М-ОН)⁺ образуют флавоны с 5-ОМе группой, ионы (М-46) с интенсивностью 30-40% отмечены ранее для метиловых и дейтерометиловых эфиров хризина, апигенина и лютеолина [349, 372], причем было доказано [46, 201], что в образовании этих ионов участвует в основном СН₃О⁻ или CD⁺-группа при С-5. Однако в большом ряду исследованных флавонолов, содержащих СН₃О-группу при С-5 [349, 372] лишь для 5,7,4¹-триметилкемпферола отмечен ион —М-Н₂О-СО), причем он был основным пиком спектра [349]. Нами изучен его 8-гидроксильированный аналог (32), в спектре которого этот пик является вторым по интенсивности (70%). Следует отметить, что дополнительное элиминирование радикала СН₃ (и образование интенсивных нов М-61) легко протекает в двух соединениях (30, 31), которые содержат СН₃О-группу при С-3 и в которых этот процесс в значительной степени происходит в молекулярном ионе. Таким образом, наши результаты подтверждают, что образование интенсивных ионов (М-Н₂О) и (М-Н₂О-СО) связано с наличием 5-ОМе группы, но во флавонолах для образования этих ионов необходимо присутствие в молекуле гидроксильной группы в 3- или 8-положении (в полностью метилированном гербацетине ион М-46 не образуется).

Выявленные закономерности метилирования диазومتаном 5-ОН группы флавонолового ядра подтверждают отмеченное ранее взаимовлияние кислородных заместителей при С-3,5,8 на процесс селективного деметилирования [417, 418], а также объясняют тот факт, что в растениях флавонолы с 5,7,8-оксизамещением присутствуют главным образом в виде 8- или 7-гликозидов, а 3-гликозиды встречаются редко. При этом 3-гликозилирование, как правило, сопровождается метилированием или гликозилированием 8-ОН группы [121, 128, 366, 367, 435].

3.3.3. Идентификация производных трицина и кемпферола

При кислотном гидролизе соединения (16) и (17) дают одинаковые продукты: агликон (15) и глюкозу, однако (16) гидролизуеться почти мгновенно, а (17) — в течение 1,5 ч. Соединение (16) имеет скелет 5,7,3¹4¹5¹-замещенного флавона с двумя метоксигруппами (данные спектра ПМР — рис. 25) и тремя гидроксигруппам (M+ 330), из которых одна расположена в 5-положении (синглет при 13,0 м.д.). Во всех спектрах ПМР (соединения 15-17 и ацетат 16) две метоксигруппы дают один сигнал интенсивностью 6H и два протона (H-2¹6¹) тоже резонируют в виде синглета говорит о симметричности замещения кольца В, т.е. о структуре 5,7,4¹-тригидрокси-3¹5¹-диметоксифлавона (трицин) для соединения (15).

О нахождении метоксильных в боковом фениле свидетельствуют также фрагментные ионы В (m/z 178) и А+Н (m/z 153) в масс-спектре (15).

Спектры ПМР соединений (16) и (17) содержат сигнал в виде дублета с J= 7 Гц, что характерно для аномерного протона р-D-глюкопиранозы в кресловидной конформации ⁴C₁. Сравнение УФ-спектров соединений (15) и (17) дает возможность идентифицировать (17) с трицин-7-О-в[^]-глюкопиранозидом [119, 403, 407] .

Спектр ЯМР соединения (16) в ДМСО отличается от спектра (17) тем, что не содержит характерного сигнала 5-ОН группы и позволяет предположить 5-гликозилирование в соединении (16). В ИК-спектре (16) полоса карбонильной группы при 1635 см⁻¹, что происходит за счет нарушения обычного хелатирования 5-ОН группы. Кроме того, соединение (16) имеет ярко-голубую флуоресценцию, что позволяет легко отличать 5-О-замещенные флавоны [360] .

Сравнительно большая величина удельного вращения глюкозида (16) более характерна для р-D-глюкофуранозидов, однако спектр ЯМР его ацетата (рис. 25) позволяет идентифицировать все сигналы углеводных протонов и их КССВ однозначно говорят о ⁴C₁-конформации D-глюкопиранозы. Дополнительным доказательством трициновой структуры агликона является резонанс метоксильных в спектрах ацетата (16) (δ 3,92 в CDCl₃ и δ 3,51 в C₆D₆), который позволяет отнести их к 3¹,5¹-положениям [444]. Таким образом, соединение (16) имеет струк-

туру 5-О-в[^]-глюкопиранозида. Следует отметить, что оба выделенных гликозида гидролизуются в-глюкозидазой, но в отличие от кислотного, гидролиз 7-глюкозида проходит быстрее, чем 5-глюкозида.

Лабильность и легкая осмоляемость, а, с другой стороны, способность сильно адсорбироваться на сорбентах мешали исследователям выделить трицин-5-глюкозид в заметных количествах [360, 362]. Поэтому в литературе не приведено никаких констант, за исключением УФ-спектра [362], который был позднее исправлен [360], причем авторы объясняют, что положительный сдвиг с $AlCl_3$ (ошибочно приведенный в работе [362]), был вызван присутствием свободного трицина в образце 5-глюкозида. По нашим данным [120] трицин-5-глюкозид разлагается в ходе съемки УФ-спектра с $AlCl_3$: при обычной записи получили спектр агликона (имеется bathochromный сдвиг длинноволнового максимума), однако, записав длинноволновую часть спектра сразу после добавления $AlCl_3$, мы не наблюдали сдвига полосы при 348 нм. Трицин и его глю-козиды впервые выделены из родиолы розовой, не было сообщений и о нахождении их в других представителях семейства *Crassulaceae*.

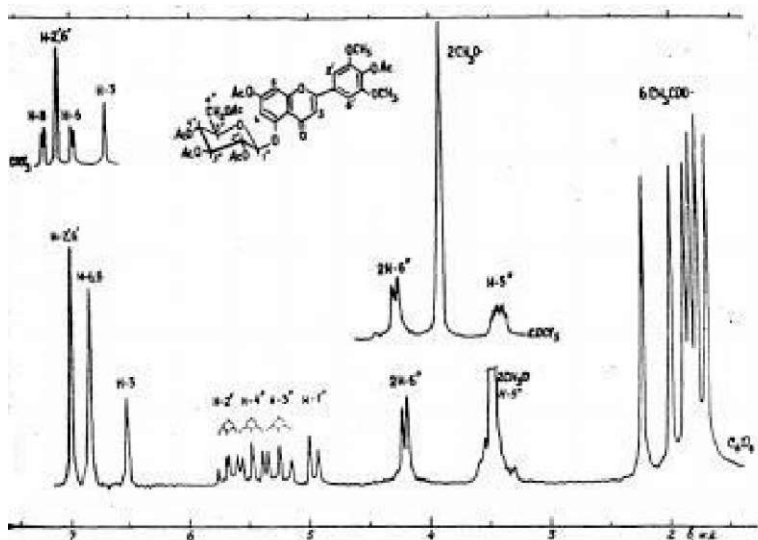


Рис. 25. Спектры ЯМР ацетата (16) в C_6D_6 и в $CDCl_3$ (фрагменты спектра).

Идентификацию кемпферола (**18**) и его 7-О-α-рамнопиранозида (**19**) проводили по аналогии с другими флавоноидными соединениями.

3.3.4. Строение новых монотерпеновых соединений - розиридола и розиридина

Розиридол (**20**) представляет собой ациклический монотерпеновый спирт. В его масс-спектре отсутствует пик молекулярного иона, что характерно для соединений этого класса [344, 416, 424]. При ацетилировании розиридол образует диацетат, в ИК-спектре которого исчезают полосы ОН-групп, а в ЯМР-спектре появляются сигналы двух ацетоксигрупп. В спектре ПМР (**20**) (рис. 26А) проявляются синглетные сигналы трех метильных групп, расположенных при двойной связи (1,64 и 1,72 м.д.), двух олефиновых протонов (H-2 и H-6), метиленовой группы (2H-5), а также сигналы метиновой (H-4) и метиленовой (2H-1) групп. Химические сдвиги двух последних сигналов характерны для протонов, геминальных к ОН-группам, и эти сигналы, как и следовало ожидать, смещаются в слабое поле при ацетилировании розиридола (4,90 и 4,50 м.д. соответственно). Таким образом, параметры спектров (**20**) позволяют предложить для розиридола структуру 3,7-диметил-2,6-октадиен-1,4-диола (рис. 26А).

Розиридин (**21**) в условиях ферментативного гидролиза дает глюкозу и агликон (**20**), который при кислотном гидролизе гликозида разрушается.

Для установления строения розиридина необходимо было определить место гликозилирования соединения (**20**). Этот вопрос решен сравнением ЯМР-спектров (**20**), (**21**) и их полных ацетатов. В спектре ПМР ацетата (**20**) сигнал протона H-4 смещается к ~ 5.5 м.д., что свидетельствует об ацетилировании 4-ОН группы и позволяет сделать вывод о гликозилировании гидроксильной группы при C-1. Вывод о пираноидном цикле глюкозы и ее ⁴C₁-конформации, а также о в-связи ее агликоном следует из результатов ферментативного гидролиза (в-глюкозидаза) и ПМР-спектра (H-11, дублет с J= 7 Гц) (рис. 26Б).

Следовательно, розиридин (**21**) представляет собой (3,7-диметил-6-октадиен-1,4-диол)-1-О-α-глюкопиранозид (рис. 26Б).

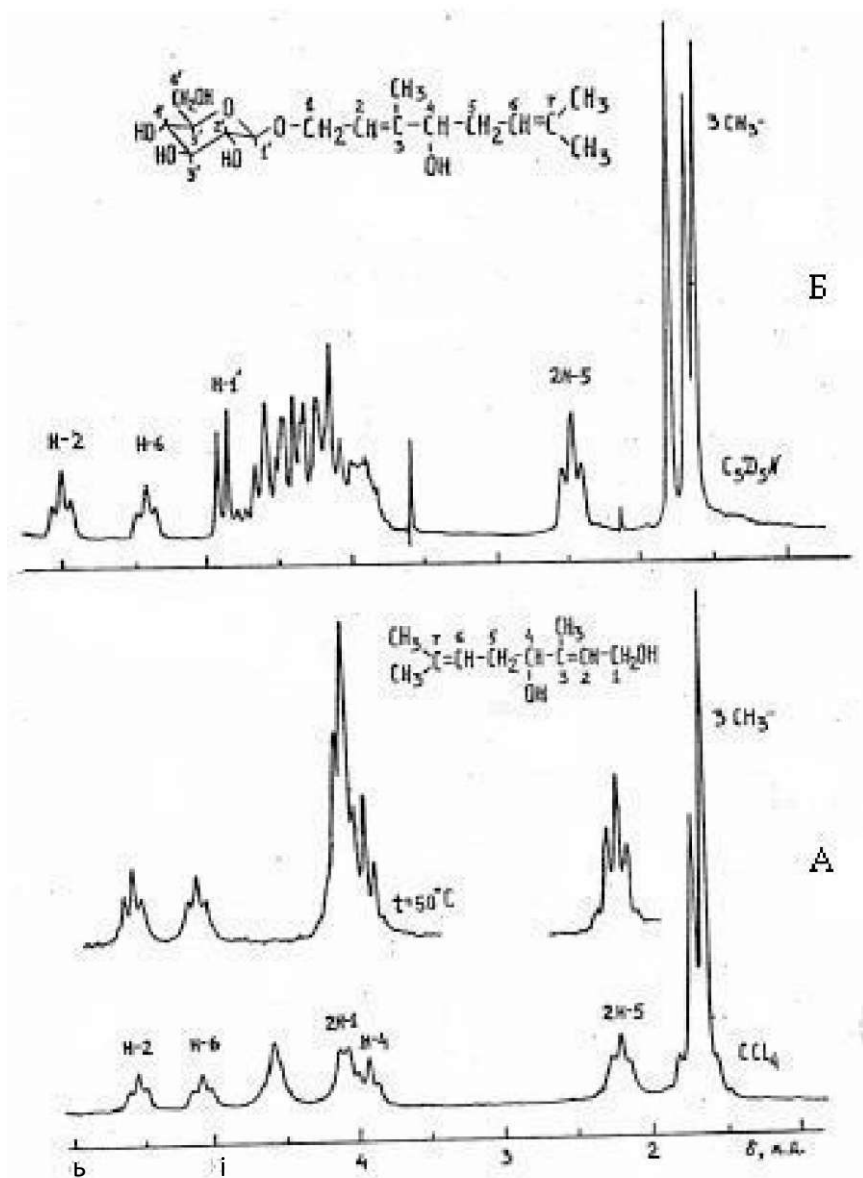


Рис. 26. ¹H-ЯМР-спектры розиридола (А) и розиридина (Б)

Следует отметить, что лишь в последнее время в литературе появились сведения о природных гликозидах ациклических монотерпенов [173,177, 424, 433], хотя гликозилированные монотерпеновые соединения иридоидного типа широко представлены в растениях.

3.3.5. Идентификация фенольных соединений и стерин

Фенольные соединения (**5-9**) обнаруживаются на пластинках силуфола в виде желтых или оранжевых пятен при проявлении диазобензолсульфокислоты (ДСК) в насыщенном растворе карбоната натрия. В ЯМР-спектре (**9**) присутствует синглетный сигнал двух ароматических протонов при 7,20 м.д. и синглетный сигнал одной СН₃О-группы при 3,84 м.д., что в совокупности с данными ИК-спектра (сложно-эфирная полоса при 1680 см⁻¹) и масс-спектра (ионы с m/z 170 и 153, 100 %) позволяют идентифицировать соединение (**9**) с метиловым эфиром галловой кислоты (галлицин). Кроме того, из растения в свободном виде выделены галловая кислота (**8**), кофейная кислота (**5**), являющаяся сопутствующим фенилпропаноидом, и известные для родиолы розовой тирозол (**6**), салидрозид (**7**) [286, 315, 368-371, 422], которые идентифицированы на основании физико-химических констант, данных УФ-, ЯМР- и масс-спектров. Идентификацию соединений **5-9** проводили также хроматографическим сравнением с достоверными образцами веществ.

Соединения (**22**) и (**23**) дают положительную реакцию Либермана-Бурхада и проявляются в виде малиновых пятен на пластинках «Силуфол» при опрыскивании 20% раствором серной кислоты (110 °С).

Соединение (**22**) прозрачно в УФ-свете, а в его ИК-спектре имеется полоса ОН-группы (3420 см⁻¹). В ЯМР-спектре (**22**) в области 0,6-2,3 м.д. имеется мультиплет интенсивностью около 47 протонов с отчетливыми сигналами нескольких СН₃-групп, в слабом поле располагается кватерн протона при двойной связи (=СН-СН₂, 5,3 м.д.) и мультиплет протона в группировке =СН-О- (3,3-3,7 м.д.), который в ацетате двигается в более слабое поле.

В масс-спектре (**22**), кроме молекулярного иона (М+ 414), наиболее интенсивны ионы, соответствующие потере воды, отрыву боковой цепи (-С₁₀Н₂₁), а также расщеплению ее в местах разветвлений (-СН₃, -С₆Н₁₃).

Совокупность приведенных данных позволяет идентифицировать соединение (22) с в-ситостерином.

Соединение (23) при кислотном гидролизе дает глюкозу и агликон, идентичный в-ситостерину по составу, хроматографической подвижности, ЯМР- и масс-спектрам. В ЯМР-спектре ТМС-эфира (23), кроме сигналов, отнесенных к структуре агликона (22), резонируют 6H глюкозы (2,9 — 3,7 м.д.) и аномерный протон в[^]-глюкозы в виде дублета (J = 7 Гц) при 4,2 м.д. В тетраацетате (22) видны сигналы четырех стильных групп (1,98 — 2,06 м.д.). Таким образом, соединение (23) является в[^]-глюкозидом в-ситостерина (даукостерин).

3.4. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ БИОМАССЫ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Одним из приоритетных направлений медицинской и фармацевтической науки является биотехнология [26, 230, 259, 292, 338, 356, 357]. Имеюся положительные примеры осуществления биосинтеза методом культуры тканей и суспензионной культуры целого ряда БАС таких растений, как женьшень (панаксозиды), диоскорея, (диосцин), воробейник краснокорневой (шиконин) и др. [230].

С целью расширения сырьевой базы родиолы розовой проведены также биотехнологические исследования [26, 230, 338]. На первых этапах исследований учеными были сделаны выводы о том, что в биомассе родиолы розовой содержатся салидрозид и тирозол, характерные для корневищ данного растения, однако в ходе дальнейших исследований нами эти данные не подтверждены.

3.4.1. Выделение и структурный анализ веществ из биомассы родиолы розовой

В ходе углубленных исследований химического состава биомассы родиолы розовой (каллусная и суспензионная культура) нами был выделен целый ряд веществ, относящихся к фенилпропаноидам (35-45) (табл. 10) и стеринам (22, 23).

Выделение веществ. 2,2 кг воздушно-сухой биомассы родиолы розовой (каллус, Волгоградский завод, 1983 г.) исчерпывающе экстрагировали 80%-ным этиловым спиртом в соотношении 1:10 (2 раза при 20° и 2 раза при кипении). Объединенный экстракт упаривали в вакууме до сиропообразного остатка, разбавляли водой до 0,7 л и обрабатывали хлороформом (0,3 л х 6).

Из хлороформного экстракта хроматографией на силикагеле L 40/100 (система хлф — MeOH, 100:0 >98:2) получили соединения **22**, **44**, **35**, **36** и **39**. Водный остаток после обработки хлороформом упарили в вакууме до сиропообразного остатка, смешали с полиамидом и высушили на воздухе. Полученный порошок хроматографировали на полиамиде «Олайне» (0,1-0,25 мм), используя в качестве элюента воду, 50% и 96%-ный этанол. Последующая хроматография упаренного 50%-ного элюата на колонке силикагеля (хлороформ — MeOH, 100:0 > 70:30) привела к получению фракций, в которых доминировали соединения **23**, **37**, **38**, **45**, **40**, **41** и **44**.

Окончательную очистку даукостерина (**23**) осуществляли перекристаллизацией из смеси хлороформ-MeOH (1:1).

Очистку соединения **45** проводили последовательной хроматографией на сефадексе LH-20 (хлороформ-MeOH, 97:3) и силикагеле (хлороформ-MeOH, 100:0 >93:7).

Разделение соединений **37**, **38**, **40**, **41-45** осуществляли на колонке с полиамидом фирмы «Woelm», используя смесь хлороформ-MeOH в соотношении 95:5 (**42**), 90:10 (**40**, **41**), 88:12 (**37**) и 85:15 (**44**). При хроматографии смеси соединений **40** и **41** на сефадексе LH-20 смесью хлороформ-MeOH (90:10 и 88:12) данные вещества получили в индивидуальном виде.


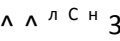

Спектральные данные получили на приборах Varian NA-100D (100 МГц) и Bruker (250 и 500 МГц) - ЯМР ¹H (&-шкала, 0 - TMS), для ацетатов соединений **37** и **45** отнесение сигналов ЯМР сделано двойным резонансом; Varian CN-8 при 70 эВ (масс-спектры); Specord 40 и Hitachi-EP-3T (УФ); UR-20, вазелиновое масло (ИК). Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Элементный анализ провели на CHN-анализаторе Hewlett — Packard 185B (данные анализа соответствуют вычисленным значениям). Углы вращения получили на поляриметре Polamat A при 546 нм с пересчетом для 589,3 нм. Для ферментативного гидролиза использовали α -глюкозидазу фирмы Serva.

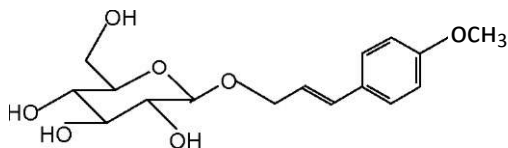
Хроматографический контроль осуществляли ТСХ на силуфоле УФ 254 в системах хлороформ — метанол — вода, 26:14:3 (1), хлороформ-метанол, 4:1 (2) и БХ (идентификация сахаров) в системах бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:2), этилацетат — пропанол — вода (7:2:1), и бутанол — пиридин — вода (6:4:3). Детекция (ТСХ) — УФ 254 нм, ди-азобензолсульфокислота в щелочной среде, 16%-ная серная кислота при нагревании; БХ — анилфталат при нагревании.

В ходе исследований показано, что общими компонентами кор-невищ и биомассы родиолы розовой являются в-ситостерин (одно из доминирующих соединений), глюкозид в-ситостерина (даукостерин) и кофейная кислота, причем в виде глюкозидов. Наиболее близким по химическому строению фенилпропаноидом биомассы родиолы розовой к таковым корневищ растения является триандрин (37), являющийся глюкозидом п-кумарового спирта, или гидрокисирозином. Это послужило основанием для проведения сравнительных фармакологических исследований триандрина (биомасса), розина (корневища) и других фе-нилпропаноидов.

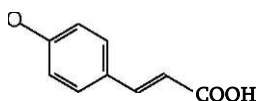
ТаблицаЮ

*Фенилпропаноиды культуры ткани
родиолы розовой*

<div> <div>  </div> </div>	<p>и-Кумаьовый спирт (35)</p> <p>с 9 н 1 0 х ' ,</p> <p>т. пл. 116-118ПИС,</p> <p>X_{max} м е о н 664нм</p>
<div> <div>  </div> </div>	<p>Мето кзикоричныйспирт(36)</p> <p>с ш в д ,</p> <p>т. пл.75-78 °С,</p> <p>X_{max} М е о Н261нм</p>
<div> <div>  </div> <div> <p>Λ-ОН</p> </div> </div>	<p>Триандрин (37)</p> <p>с 1 5 н 2 0 ° 7 . н 2 °</p> <p>т. пл.178-180 °С,</p> <p>X_{max} м е о н 2 6 4 нм</p>

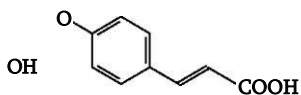


Вималин (38)
 $C_{16}H_{22}O_7$, H_2O
 т. пл. 74-77 °С,
 $\lambda_{max}^{MeOH} = 262 \text{ нм}$

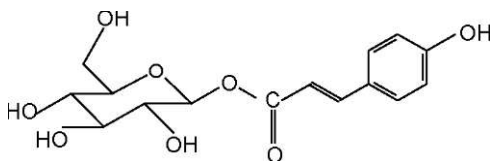


п-Кумаровая кислота (Й9)
 $C_9H_8O_3$,
 т.пл. 238-240 °С,
 $\lambda_{max}^{MeOH} = 273 \text{ нм}$, $\lambda_{max}^{C05} = 330 \text{ нм}$

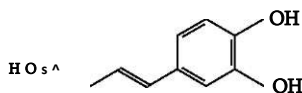
ОН



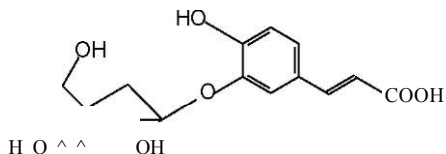
**4-О-в-D-Глюкопиранозид
 я-кумаровой кислоты (40)**
 $C_{15}H_{18}O_7$
 т.пл. 237-240 °С,
 $\lambda_{max}^{MeOH} = 221 \text{ нм}$



**4-О-О-Глюкопиранозид
 я-кумаровой кислоты (41)**
 $C_{15}H_{18}O_8$,
 т.пл. 231-234 °С,
 $\lambda_{max}^{MeOH} = 221 \text{ нм}$



Кофейная кислота (42)
 $C_9H_8O_4$,
 т. пл. 218-222 °С,
 $\lambda_{max}^{MeOH} = 235, 242, 299, 366 \text{ нм}$



**3'-О-Р^ Глюкопиранозид
 кофейной кислоты (43)**
 $C_{15}H_{18}O_8$,
 т. пл. 195-198 °С,
 $\lambda_{max}^{MeOH} = 227, 295 \text{ нм}$, $\lambda_{max}^{C05} = 311 \text{ нм}$

$\begin{array}{c} \text{НО} \quad \text{Л} \\ \text{у}^{\wedge} \text{ОсНi} \\ \text{ОН} \end{array}$	<p>(—) — Ларицирезинол (44)</p> $\text{C}_{20} \text{H}_{24} \text{O}_6$ <p>[a]_D²⁰ — 24,2°</p> <p>(с, 0.21, этанол)</p> <p>X_{max} м е о н 230, 282 нм</p>
$\begin{array}{c} \text{^} \text{C} \text{x} \text{r} \text{b}^{\text{H}} \\ \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{^} \text{ } \text{O} \text{ } \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{A} \\ \text{у}^{\wedge} \text{ОсНi} \\ \text{ОН} \end{array}$	<p>(—) — Ларицирезинол-4-О-в[^]-глюкопиранозид (45)</p> $\text{C}_{26} \text{H}_{34} \text{O}_{11}$ <p>[a]_D²⁰ - 25,9°</p> <p>(с, 1.1, этанол)</p> <p>X_{max} м е о н 227, 280 нм</p>

Поскольку для триандрина были обнаружены тонизирующие. Актопротекторные и иммуномодулирующие свойства (глава 6), было предложено осуществлять стандартизацию биомассы родиолы розовой по содержанию суммы фенилпропаноидов в пересчете на триандрин. С целью разработки стандартного образца триандрина, используемого в методиках качественного и количественного анализа биомассы родиолы розовой, в качестве источника его получения предложено использовать кору ивы корзиночной, для которой характерно высокое содержание этого соединения (до 5%) [419].

В ходе исследования химического состава биомассы каллусной культуры родиолы розовой были выделены соединения, которые имеют скелет фенилпропана и относятся к производным п-гидроксикоричного спирта (35-38), «-кумаровой кислоты (39-41), кофейной кислоты (42, 43), а также к лигнанам (44, 45). Из сопутствующих веществ идентифицированы в-ситостерин (22) и его глюкозиддаукостерин (23), выделенные ранее из корневищ данного растения. Интересно, что в-ситостерин (22) является доминирующим компонентом биомассы родиолы розовой среди вторичных метаболитов.

При изучении строения выделенных соединений использовались результаты химических исследований (ацетилирование, метилирование, ферментативный и кислотный гидролиз, качественная реакция с раствором диазобензолсульфокислоты), а также сравнение физико-химических констант и спектральных данных с литературными данными; в некоторых случаях применялось сравнение с достоверными образцами.

Триандрин (**37**) при метилировании диазометаном превращается в вималин (**38**). При их ферментном гидролизе в-глюкозидазой получены соответственно п-кумаровый (**35**) и п-метоксикоричный (**36**) спирты, выделенные и в свободном виде. Ацетилированием триандрина (**37**) получен пентаацетат, в котором имеется ароматическая ацетоксигруппа (5 2,30 в ПМР-спектре), что свидетельствует о гликозилировании спиртовой группы п-кумарового спирта. В ПМР-спектрах дублет с $J = 16$ Гц характеризует соединения **35-38** как производные транс-коричного спирта.

В литературе описаны триандрин и вималин с цис-конфигурацией двойной связи [371], выделенные из коры ивы (*Salix triandra* и *S. viminalis*). Нами этот эксперимент повторен. Выделенные из коры ивы вещества соответствуют по константам литературным данным [371], однако они имеют транс-конфигурацию двойной связи, как и соединения **37, 38**. В связи с этим приведенные в литературе [371] структуры триандрина и вималина должны быть исправлены.

Соединения **40, 41** и **43** легко гидролизуются в-глюкозидазой соответственно до п-кумаровой (**39**) и кофейной кислоты (**42**), которые также выделены из биомассы. Место гликозилирования определено по УФ-спектрам и реакции с ДСК, положительной (красное окрашивание) для соединений **40, 43** и отрицательной для вещества **41**. Соединение **41** \wedge -О-в \wedge -глюкопиранозид п-кумаровой кислоты) в литературе не описано.

Лигнановый глюкозид (**45**) гидролизуетс в-глюкозидазой с образованием вещества **44**, идентифицированного с (-)-ларицирезинолом [341, 413]. Гексаацетат, полученный при ацетилировании **45**, по данным ЯМР, содержит лишь одну фенольную ацетоксигруппу. Следовательно, гликозилирована одна из фенольных групп ларицирезинола. Выбор был сделан на основании сравнительного анализа масс-спектров агликонов исходного вещества и метилового эфира ларицирезинола, полученного при обработке диазометаном соединения **45** и последующем фермента-

тивном гидролизе. Масса бензильного фрагмента (m/z 137) не изменилась, а бензоильного увеличилась с m/z 151 до 165. Таким образом, было установлено 4-положение глюкозильного фрагмента. Данный гликозид является новым природным соединением. В литературе описан лишь 9¹-О-в[^]-глюкозид ларицирезинола, где гликозилирована алифатическая гидроксильная группа [413].

Следует отметить, что в образцах биомассы не были обнаружены салидрозид и фенолпропаноиды (розин — **1**, розавин — **2**, розарии — **3**), характерные для корневищ родиолы розовой [59, 84, 121].

Проведенные исследования позволяют утверждать, что литературные данные [259] по выделению из биомассы родиолы розовой тирозола (п-гидроксифенилэтиловый спирт) и его глюкозида салидрозида являются ошибочными.

На основе химического изучения предлагается проводить стандартизацию биомассы родиолы розовой по содержанию фенолпропаноидов с использованием стандартного образца триандрина.

3.4.2. Физико-химические характеристики веществ биомассы родиолы розовой

я-Кумаровый спирт (35), выход 0,001% от массы биомассы. Блестящие белые кристаллы состава $C_9H_{10}O_2$, т. пл. 116-118° (вода), X_{max} (этанол): 264 нм. R_f 0,71 (система 1) и 0,50 (система 2). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 150 (66), 107(100), 94(70).

я-Метоксикоричный спирт (36), выход 0,0001%. Блестящие белые кристаллы состава $C_{10}H_{12}O_2$, т. пл. 75-78° (ацетон), X_{max} (этанол): 261 нм. R 0,90 (1) и 0,69 (2). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 164(25), 121(100), 108(38).

Триандрин (37), выход 0,001%. Игольчатые кристаллы белого цвета состава $C_{15}H_{20}O_7 \cdot H_2O$, т. пл. 178-180° (вода), $[\alpha]^{20}_D$ -62,3° (вода), X_{max} (этанол): 264 нм (lge 4.34). R_f 0,52 (1) и 0,14 (2).

Спектр ЯМР 1H в дейтеропиридине при 250 МГц (м. д.): 7,40 (д, 8,5 Гц, Н-2,6), 7,14 (д, 8,5 Гц, Н-3,5), 6,73 (д, 16 Гц, Н_c), 6,35 (дт, 16 и 6 Гц, Н_b), 5,00 (д, 7,8 Гц, Н-Г), 4,76 (дд, 12,5, 6,0 и 1,5 Гц, Н_A), 4,60 (дд, 12 и

2,5 Гц, Н-6¹), 4,44 (дд, 12,5 и 6 Гц, Н_А), 4,42 (дд, 12 и 5,5 Гц, Н-6¹), 3,9-4,35 (м, 4Н глюкозы).

Пентаацетат 37. Белые кристаллы состава C₂₅H₃₀O₁₉, т. пл. 107-108° (этанол). Спектр ЯМР ¹H в CDCl₃ при 500 МГц (м. д.): 7,38 (д, Н-2,6), 7,06 (д, Н-3,5), 6,58 (д, Н_с), 6,17 (дт, Н_в), 5,22 (т, 9,5 Гц, Н-3¹), 5,12 (т, 9,5 Гц, Н-4¹), 5,05 (д, 9,5 и 7,0 Гц, Н-2¹), 4,62 (д, 7,0 Гц, Н-Г), 4,50 (ддд, 13,0, 5,5 и 1,5 Гц, Н_А), 4,28 (м, Н_А), 4,26 (дд, 12 и 4,5 Гц, Н-6¹), 4,17 (дд, 12 и 2 Гц, Н-6¹), 3,72 (м, Н-5¹), 2,30 (с, 3Н, Ас-аром.), 2,08, 2,06, 2,03, 2,01 (синглеты, 4 Ас).

Гидролиз 37. 10 мг **37** гидролизовали в-глюкозидазой обычным способом. Получили п-кумаровый спирт (**35**) и глюкозу.

Метилирование 37. Соединение **37** (15 мг) прометиловали диазо-метаном обычным способом. Продукт очищали на колонке силикагеля, используя хлороформ — метанол (94:6). Получили вималин (**38**).

Вималин (38), выход 0.0002%. Длинные белые иглы состава C₁₆H₂₂O₇ · Н₂O, т. пл. 74-77° (вода), температура плавления безводного вещества 143-144°, [α]²⁰_D -60,6°, X_{max} (МеОН), 262 нм. R 0,58 (1), 0,29(2).

Гидролиз 38. При гидролизе **38** (5 мг) в-глюкозидазой получили п-метоксикоричный спирт (**36**) и глюкозу.

я-Кумаровая кислота (39), выход 0,001%. Кристаллы светло-желтого цвета состава C₉H₈O₃ (M+ 164), т. пл. 207-210° (хлф -МеОН), X_{max} (этанол): 227, 295пл, 309 нм. R_f 0,73 (1) и 0,36 (2).

1-0-в^Λ-Глюкопиранозид я-кумаровой кислоты (40), выход 0,001%. Кристаллы белого цвета состава C₁₅H₁₈O₈, т. пл. 223-224° (этанол), [α]²⁰_D -62,3° (вода), X_{max} (этанол): 230. 317 нм. R_f 0,47 (1) и 0,17 (2). Спектр ЯМР ¹H (250 МГц, d-пиридин): 5 7,94 (д, 16 Гц, Н-в), 7,48 (д, 9 Гц, Н-2,6), 7,10 (д, 9 Гц, Н-3,5), 6,54 (д, 16 Гц, Н-а), 6,48 (д, 7,5 Гц, Н-1¹), 4,48 (дд, 12 и 2,5 Гц, Н-6¹), 4,0-4,4 (м, 5Н глюкозы).

Вещество с диазобезолсульфокислотой в растворе карбоната натрия образует красное окрашивание (наличие свободной фенольной группы).

Гидролиз 40. Соединение **40** (5 мг) при гидролизе в-глюкозидазой образует п-кумаровую кислоту (**39**) и глюкозу.

4¹-О-в^Λ-Глюкопиранозид я-кумаровой кислоты (41), выход 0,01%. Игольчатые кристаллы белого цвета состава C₁₅H₁₈O₈, т. пл. 238-248° (хлф - MeOH), X_{max} (этанол): 261 нм. R_f 0,40 (1) и 0,14 (2). Спектр ЯМР ¹H (250 МГц, сГпиридин): 5 7,96 (д, 16 Гц, Н-р), 7,5,2 (д, 9 Гц, Н-2,6), 7,18 (д, 9 Гц, Н-3,5), 6,74 (д, 16 Гц, Н-а), 5,64 (д, 7,5 Гц, Н-1¹), 4,53 (дд, 12 и 2,5 Гц, Н-6¹), 4,14,4 (м, 5Н глюкозы).

Вещество с ДСК не реагирует, что свидетельствует о замещении ароматического гидроксила при С-4¹.

Гидролиз 41. Соединение **41** (5 мг) при гидролизе в-глюкозидазой образует п-кумаровую кислоту (**39**) и глюкозу.

Кофейная кислота (42), выход 0,0005%. Кристаллы светло-желтого цвета состава C₆H₈O₃ (М+ 180), X_{max} (этанол): 235, 299 пл, 326 нм, т. пл. 220-222° (вода -ацетон). R_f 0,78 (Т) и 0,46 (2).

3¹-О-в-О-Глюкопиранозид кофейной кислоты (43), выход 0,01%. Светло-желтые кристаллы состава C₁₅H₁₈O₈, т. пл. 195-198° (хлф - MeOH), X_{max} (этанол): 227, 295 пл, 311 нм. R_f 0,46 (1) и 0,14 (2). Спектр ЯМР ¹H 250 МГц, d-пиридин): 5 7,96 (д, 16 Гц, Н-в), 7,90 (д, 3,7 Гц, Н-2¹), 7,27 (дд, 8,5 и 1,7 Гц, Н-6¹), 7,14 (д, 8,5 Гц, Н-5¹), 6,77 (д, 16 Гц, Н-а), 5,53 (д, 7,5 Гц, Н-1¹), 4,46 (дд, 12 и 2 Гц, Н-6¹¹), 3,9-4,4 (м, 5Н глюкозы). Спектр ИК (см⁻¹): 3350, 1690, 1625, 15S5, 1510.

Гидролиз 43. При гидролизе **43** (5 мг) в-глюкозидазой образуется кофейная кислота (**42**) и глюкоза.

(-)-Ларицирезинол (44), выход 0,001%. Бесцветное с желтоватым оттенком сиропообразное вещество состава C₂₀H₂₄O₆, X_{max} (этанол): 230, 282 нм, [α]²⁰_D -24,2° (с 0,21; этанол). R_f 0,90 (1) и 0,56 (2). Масс- спектр при 50 эВ (m/z, %): М+ 360(17), 151(100), 137(62).

(-)-Ларицирезинол-4-О-в^Λ-глюкопиранозид (45), выход 0,02%. Светло-желтый аморфный порошок состава C₂₆H₃₄O₁₁, [α]²⁰_D -25,9° (с 1,1; этанол), X_{max} (этанол): (lge), 227 (3,97), 280 им (3,57). R_f 0,60 (1) и 0,15 (2). Спектр ЯМР ¹H (250 МГц, d-пиридин): 5 7,53 (д, 8,7 Гц, Н-5¹), 7,25 (д, 2 Гц, Н-2¹), 7,14 (д, 8,7 Гц, Н-5), 7,08 (дд, 8,7 и 2. Гц, Н-6¹), 6,93 (д, 2 Гц, Н-2), 6,82 (дд, 8,7 и 2 Гц, Н-6), 5,63 (д, 6,5 Гц, Н-1¹), 5,27 (д, 6 Гц, Н-7¹), 4,47 (дд, 12 и 2 Гц, Н-1¹¹), 4,4-3,9 (м, 5Н глюкозы +

2H-9 + 2H-9¹), 3,70 (с, CH₃O), 3,66 (с, CH₃O), 3,17 (дд, 14 и 5 Гц, H-7), 2,95 (м, H-8), 2,7 (м, H-7, H-8¹).

Гексаацетат 45. Бесцветное стекловидное вещество состава C₃₈H₄₆O₁₇. [α]_D²⁰ -7,2° (с 3,2; этанол). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃): 5 7,03 (д, 9 Гц, H-5¹), 6,95 (д, 9 Гц, H-5), 6,89 (д, 2 Гц, H-2¹), 6,81 (дд, 9 и 2 Гц, H-6¹), 6,77 (д, 2 Гц, H-2), 6,74 (дд, 9 и 2 Гц, H-6), 5,27 (м, H-2¹¹, H-3¹¹), 5,17 (т, 9,5 Гц, H-4¹¹), 4,95 (д, 7 Гц, H-1¹¹), 4,80 (д, 6 Гц, H-7¹), 4,36 (дд, 10 и 7 Гц, H-9¹), 4,28 (дд, 12 и 5 Гц, H-6¹¹), 4,20 (дд, 10 и 7 Гц, H-9¹), 4,16 (дд, 12 и 2 Гц, H-6¹¹), 4,09 (дд, 8 и 6 Гц, H-9), 3,83 (с, CH₃O), 3,82 (с, CH₃O), 3,76 (м, H-5¹¹, H-9), 2,88 (дд, 14 и 5 Гц, H-7), 2,74 (м, H-8), 2,60 (дд, 14 и 11 Гц, H-7), 2,55 (м, H-8¹), 2,30 (с, 3H, Ac-аром.), 2,08 (с, 6H, 2Ac), 2,03 (с, 9H, 3Ac).

Гидролиз 45. При гидролизе **45** (10 мг) в-глюкозидазой в обычных условиях получили (-)-ларицирезинол (**44**) и глюкозу.

Метилирование 45 и гидролиз. Соединение **45** (10 мг) прометиловали диазометаном и полученный продукт гидролизовали в-глюкозидазой. Лигнан очищали на силикагеле с использованием смеси хлороформ-метанол (95:5). Получили бесцветный аморфный порошок (ларицирезинол-4¹-монометилловый эфир) состава C₂₁H₂₆O₆, масс-спектр (m/z, %): M+374(70), 165(52), 137(100).

в-Ситостерин (22), выход 0,15%. Блестящие белые кристаллы состава C₂₉H₅₀O (M+ 414), т. пл. 138-140° (MeOH). R_f 0,95 (1) и 0,70 (2).

Даукостерин (23), выход 0,01%. Белые кристаллы состава C₃₅H₆₀O₆, т. пл. 315-319° (хлороформ - MeOH). R_f 0,73 (1) и 0,36 (2),

Гидролиз 23. При кислотном гидролизе **23** (20 мг) 10%-ной HCl в течение 5 ч при 100° получили в-ситостерин (**22**) и глюкозу.

34.5. ВЭЖХ-анализ биомассы родиолы розовой

Компонентный состав биомассы культуры ткани и клеток родиолы розовой изучен также с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При этом разработан метод коли-

качественного определения триандрина (**37**) — одного из основных биологически активных веществ биомассы [133].

ВЭЖХ выполняли в изократическом режиме на хроматографе фирмы Cilson (Франция) с колонкой TSK ODS-120T (5 мкм, 0,46X X25 см, LKB, Швеция). В качестве подвижной фазы использовали смесь CH_3CN — 0,2% CH_3COOH в соотношении 125:875. Скорость элюирования 1,0 мл/мин. Детектирование осуществляли УФ-детектором при двух длинах волн одновременно (264 и 280 нм). В качестве реперных веществ для идентификации пиков в хроматограммах исследуемых экстрактов использовали индивидуальные вещества, представленные в таблице. Время удерживания определяли для каждого вещества в отдельности и в модельных смесях. В ряде случаев индивидуальные вещества и модельные смеси добавляли к экстрактам.

Приготовление экстрактов для ВЭЖХ. Навеску воздушно-сухой биомассы экстрагировали 80%-ным этанолом в соотношении 1:20 при кипении в течение 30 мин. После охлаждения экстракт фильтровали через бумажный фильтр и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин в центрифуге Janetzki T32. Надосадочную жидкость отделяли, разбавляли водой бидистиллированной в соотношении 1:3 и вводили в хроматограф 20 мкл.

Для выделения веществ использовали биомассу родиолы розовой коммерческого штамма, культивируемого поверхностным способом на Волгоградском биохимическом заводе. В лабораторных условиях получили ряд образцов биомассы на агаризованной и жидкой среде (длительность культивирования 25 и 15 суток соответственно).

При разработке метода качественного и количественного анализа с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на силикагеле-С18 осуществлен подбор условий хроматографирования. Детектирование разделяемых веществ осуществляли с помощью УФ-детектора при двух длинах волн одновременно: $X_1 = 264$ нм (максимум поглощения триандрина — **37**, а также соединений **35**, **36**, **38**, **41**) и $X_2 = 280$ нм (максимум поглощения лигнана **45**, а также веществ **39**, **40**, **42**, **43**, **44**).

Отнесение пиков веществ на хроматограммах экстрактов биомассы родиолы розовой проводили на основании времени удерживания индивидуальных компонентов (таблица 11), а также приготовленных из них модельных смесей (рис. 27А). Поскольку перед нами стояла зада-

ча количественного определения триандрина (37), наиболее тщательно изучено поведение веществ, образующих группу пиков именно в этой области хроматограммы (рис. 27, пики 2, 3, 4).

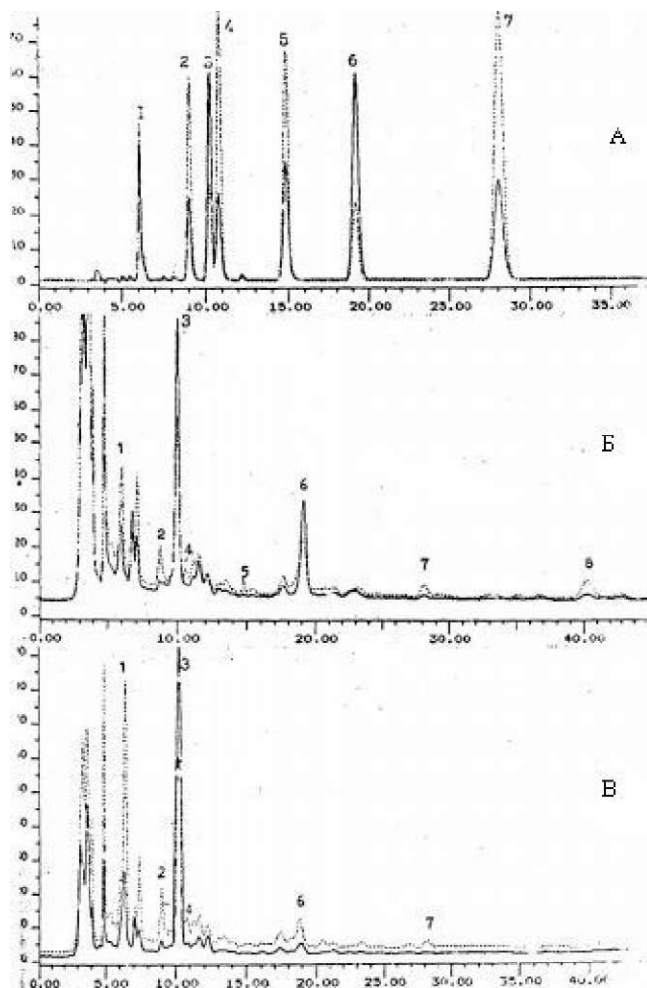


Рис. 27. ВЭЖХ-анализ биомассы родиолы розовой.

Обозначения: А — модельная смесь веществ;

Б — каллусная культура; В — суспензионная культура

Хроматограммы экстрактов двух образцов биомассы представлены на рис. 27Б, 27В. Как видно из хроматограмм, экстракты представляют собой смесь веществ с различным поглощением при 264 и 280 нм. По времени удерживания в экстрактах идентифицированы 8 соединений (см. таблицу 11). Относительное содержание различных веществ отличается в разных экстрактах, особенно это касается соединений **35**, **37**, **41** и **45**.

Таблица 11

**Время удерживания (R) индивидуальных веществ
и различных пиков экстракта биомассы родиолы розовой**

Номер пика экстракта	R _t , мин	Вещество	R _t , мин
1	6,0	4'-Глюкозид и-кумаровой кислоты (41)	6,0
2	8,9	3'-Глюкозид кофейной кислоты (43)	9,0
3	10,1	Триандрин(37)	10,2
4	10,8	1-Глюкозид и-кумаровой кислоты (40)	10,8
5	14,8	Кофейная кислота (42)	14,8
6	19,0	и-Кумаровый спирт (35)	19,0
7	28,1	и-Кумаровая кислота 39)	27,9
8	40,5	4-Глюкозид ларицирезинола (45)	40,0
-		Вималин(38)	48,5
-		Салидрозид (7)	6,6
-		Тирозол (6)	9,8
-		Розарин(3)	24,0
-		Розавин (2)	14,5
-		Розин(1)	16,5

Из 13-ти выделенных веществ на хроматограммах экстрактов присутствуют пики 8-ми соединений (см. таблицу 11). Пики остальных веществ отсутствуют по разным причинам: вималин (**38**) и его агликон (**37**), (**36**) содержатся в минорных количествах, ларицирезинол (**34**) имеет низкий удельный коэффициент поглощения и сравнительно не-

высокое содержание, а стерины (**22**, **23**) прозрачны в УФ-свете рабочих длин волн.

Для количественной характеристики экстрактов определена концентрация в них триандрина (**37**) с использованием детектирована при 264 нм. Калибровочная зависимость «площадь пика — концентрация» и «интенсивность пика — концентрация» были линейны в диапазоне концентраций триандрина $C = 44\text{--}130$ мкг/мл. Результаты расчетов содержания триандрина в экстрактах по интенсивности и площади пика совпали. Воспроизводимость проверяли тремя определениями для каждой концентрации ($5 = \pm 2\%$).

Наряду с заводскими образцами биомассы нами проведено ВЭЖХ-сравнение состава ряда образцов биомассы родиолы розовой, полученных в лабораторных условиях на агаризованной и жидкой среде.

На рисунке 27В приведена хроматограмма экстракта суспензионной биомассы, культивировавшейся 15 дней. Содержание триандрина в ней составляет 0,19%, а вторым весомым компонентом является соединение **41** (пик 1). В более ранней фазе культивирования (8 дней) содержание триандрина отличается мало (0,15%), но в заметных количествах (около 0,1 %) присутствует его агликон (**35**). В образцах суспензионной культуры лигнаны практически отсутствуют.

Сравнение образцов каллусной культуры (рис. 27Б), культивирование которой продолжалось 25 дней, показало, что содержание триандрина в них несколько ниже (0,02-0,06%), но в заметных количествах появляется лигнанный гликозид (пик 8). Несмотря на то, что пик 8 лигнана (**45**) на хроматограмме (рис. 27Б) имеет сравнительно маленькую площадь, его содержание соизмеримо с содержанием триандрина (в заводском каллусе до 0,15 %), поскольку удельный показатель поглощения гликозида **45** при длине волны 280 нм в 10 раз меньше удельного показателя поглощения триандрина при 264 нм.

Таким образом, в суспензионной культуре основным компонентом является фенилпропаноид триандрин, в каллусной культуре процесс биосинтеза продвинул далее и наряду с триандроном основными становятся димерные фенилпропаноиды — лигнаны, то есть наблюдаются процессы «старения» биомассы.

Результаты, полученные нами при детальном изучении химического состава корневищ родиолы розовой [121], в том числе и методом ВЭЖХ [84], позволяют утверждать, что на хроматограммах биотехнологиче-

ских экстрактов отсутствуют пики, соответствующие трирозолу, салидрозиду, розину, розарину и розавину (время удерживания приведено в таблице), тогда как розавин является доминирующим компонентом корневищ родиолы розовой (рис. 28).

Для большей достоверности к экстрактам биомассы добавляли модельную смесь данных веществ, в результате чего на хроматограммах появлялись соответствующие дополнительные пики. В экстрактах корня эти вещества присутствуют, особенно розавин и салидрозид [84].

Обращает на себя внимание возможность управления биосинтезом фенольных веществ в растительных клетках родиолы розовой, выращенных *in vitro*, условия культивирования оказывают заметное влияние на этот процесс. Предложения по коррекции биосинтеза могли бы, очевидно, возникнуть также при изучении ферментных систем, где, по всей видимости, активированы фенолгидроксилазы, которые превращают характерный для интактного растения розин (1) в п-гидроксирозин (триандрин — 37).

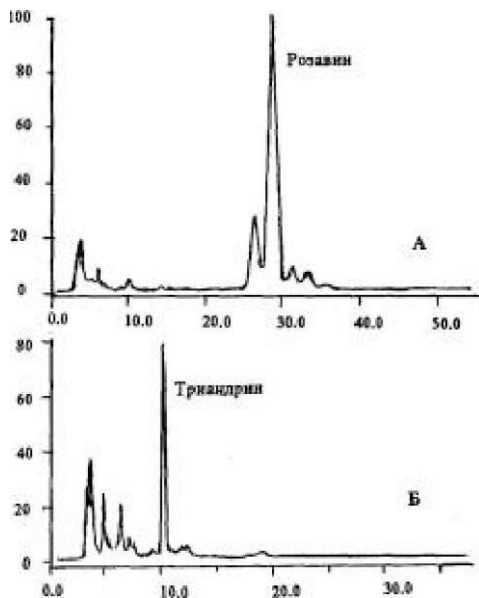


Рис. 28. ВЭЖХ-анализ корневищ (А) и биомассы родиолы розовой (Б)

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

4.1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Успешное решение проблемы химической стандартизации заключается в соблюдении предложенного профессором И.А. Самылиной (1994; 1996 гг.) принципа системного подхода, предполагающего унификацию методик анализа в ряду ЛРС — лекарственная субстанция — ЛФ [280-282].

Качество корневищ и корней родиолы розовой регламентируется ГФ СССР XI издания (ФС 75) [41]. В данной ФС имеется раздел «Количественное определение», однако, на наш взгляд, оценка качества сырья и препаратов родиолы розовой по содержанию салидрозида не позволяет объективно осуществлять стандартизацию. Что касается раздела «Качественные реакции», то, несмотря на то, что подлинность корневищ родиолы розовой определяется с помощью ТСХ, эта методика также нуждается в совершенствовании, поскольку в ней не используется стандартный образец розавина.

4.1.1. Новые подходы к стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой

Результаты глубоких химических и фармакологических исследований, проведенных в Самарском государственном медицинском университете и НПО «ВИЛАР», открыли новые возможности для внедрения более современных принципов стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой. Химические методы стандартизации лекарственного растительного сырья предусматривают решение двух вопросов:

1. Качественные реакции, позволяющие определять подлинность;
2. Количественное определение содержания биологически активных веществ.

Для диагностики корневищ родиолы розовой особую ценность представляют химические признаки, т. к. надземные и подземные органы большинства растений рода *Rhodiola* L. близки по морфологическим признакам.

При сравнительном исследовании корневищ 21 вида рода Родиола [121, 126] выявлены химические признаки (к ним относятся циннамилгликозиды), выделяющие родиолу розовую среди других видов, и химические признаки, полезные для целей систематики всего рода *Rhodiola* L. Так, салидрозид (7) может рассматриваться как родовой химический признак. Терпеновый гликозид розиридин содержится в родиоле розовой в значительных количествах (около 3 %) и фактически может быть диагностическим веществом, так как не содержится в других видах родиолы, за исключением *Rh. linearifolia*, где его содержание значительно меньше [121, 124, 126]. Трицин-5-О-глюкозид является дополнительным диагностическим признаком р. розовой (наряду с циннамилгликозидами), причем его содержание в монгольской популяции на два порядка выше, чем в алтайской [121]. Родионин и родиозин являются отличительным признаком 6 видов родиолы, объединенных в ряд *Roseae* секции *Rhodiola*. Родиолин содержится лишь в двух видах родиол, причем в *Rh. atropurpurea* его содержание значительно выше, чем в р. розовой и в ее арктической популяции [121].

Сравнительное химическое изучение показало [121, 126], что салидрозид содержится в большинстве видов родиолы и, следовательно, не может быть надежным показателем подлинности сырья родиолы

розовой. Одновременно было выявлено [59, 121, 126], что коричный спирт и его гликозиды (розавин, розарин, розин) содержатся только в корневищах родиолы розовой. Присутствие этих веществ позволяет однозначно выделять родиолу розовую среди других и служить надежным признаком при диагностике ее сырья. На этом основании разработан тонкослойно-хроматографический метод установления подлинности лекарственного сырья данного растения [122]. В модифицированном виде этот метод введен в Государственную фармакопею СССР [41], где методом ТСХ в родиоле розовой определяется наличие розавина (2) и салидрозида (7).

В настоящее время одним из показателей качества сырья [41] является содержание салидрозида (не менее 0,8 %), однако позднее было установлено [82-84, 122, 130], что данный показатель не позволяет объективно оценивать не только подлинность, но и качество корневищ р. розовой. В связи с этим, была предпринята попытка предложить более совершенные методы анализа.

Для использования в целях стандартизации были разработаны способы получения двух основных компонентов сырья — розавина и розиридина. Однако более удобным в качестве Государственного стандартного образца (ГСО) был признан розавин (2) по следующим соображениям: 1) розавин — кристаллическое вещество и для него сравнительно легко достигается высокая степень очистки с классификацией «для ВЭЖХ»; 2) возможность УФ-детекции розавина в условиях ТСХ- и ВЭЖХ-разделения экстрактов родиолы; 3) высокая биологическая активность, совпадающая с активностью препаратов родиолы.

Таким образом, для целей стандартизации нами принято считать целесообразным использование ТСХ для определения подлинности сырья и препаратов родиолы розовой и ВЭЖХ для количественного определения содержания розавина в присутствии ГСО розавина (ФС 42-0071-01), который имеет максимум поглощения в УФ-спектре при 252 нм (рис. 30). На основе изучения физико-химических констант и спектральных характеристик, включая данные масс-спектров, УФ-, ИК- и ЯМР-спектров розавина (рис. 31), разработана фармакопейная статья «ФС 42-0071-01) «Розавин-стандартный образец».

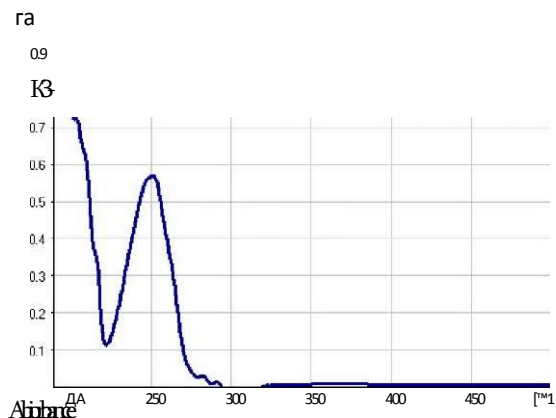


Рис. 30. Ультрафиолетовый спектр раствора ГСО розавина.

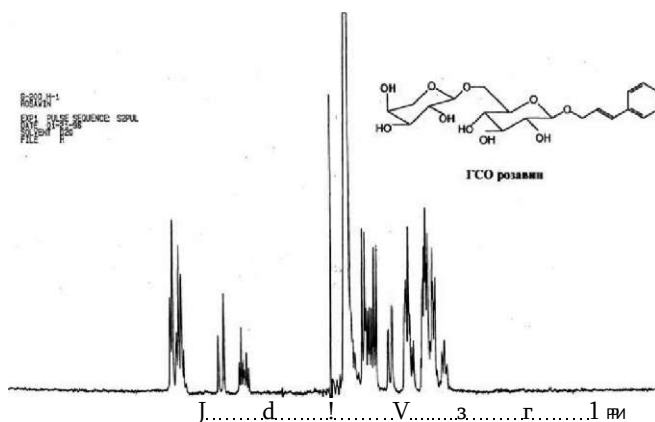


Рис. 31. ^1H -ЯМР-спектр ГСО розавина в D_2O

4.2. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЫРЬЯ ДИКОРАСТУЩЕЙ И КУЛЬТИВИРУЕМОЙ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Сравнительное исследование корневищ дикорастущих и культивируемых растений родиолы розовой проводилось с использованием тонкослойной хроматографии («Силуфол УФ 254», системы растворителей

А и Б) и достоверно известных образцов веществ, в том числе Государственного образца розавина (ФС 42-0071-01).

Результаты исследований (рис. 32) свидетельствуют о том, что корневища родиолы розовой, интродуцированной в Самарской, Московской, Пензенской, Мурманской областях, Республики Коми, имеют практически тот же набор соединений, что и сырье дикорастущих растений, отличаясь лишь по количественным характеристикам. Родиола розовая, произрастающая в Якутии и на побережье Северного Ледовитого океана, характеризуется высоким содержанием производных гербацетина (флавоноиды) — флаволигнана родиолина, родионина и родиозина.

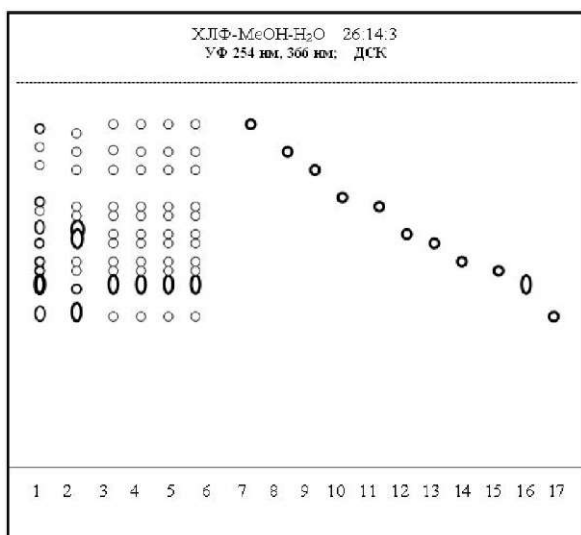


Рис. 32. Сравнительный ТСХ-анализ дикорастущих и культивируемых образцов родиолы розовой

- Обозначения:
- | | |
|--|----------------|
| 1. Р. розовая дикорастущая (Алтай) | 10. Розин |
| 2. Р. розовая дикорастущая (Якутия) | 11. Трицин— |
| 3. Р. розовая культивируемая (Мурманская обл.) | 5 — О-глюкозид |
| 4. Р. розовая культивируемая (Пензенская обл.) | 12. Родионин |
| 5. Р. розовая культивируемая (Республика Коми) | 13. Розирин |
| 6. Р. розовая культивируемая (Самарская обл.) | 14. Розарин |
| 7. Коричный спирт | 15. Салидрозид |
| 8. Родиолин | 16. Розавин |
| 9. Тирозол | 17. Родиозин |

В ходе фармакологических исследований также не было выявлено уменьшения эффективности экстрактов, полученных из культивируемого сырья р. розовой [18, 121, 300, 301].

Таким образом, показана целесообразность культивирования родиолы розовой в условиях Самарской, Московской, Мурманской Пензенской областях, Республики Коми, что способствует расширению сырьевой базы данного растения.

Кроме того, учитывая вариабельность химического состава корневищ родиолы розовой, нами с использованием разработанного экспресс-метода [121] проведена полуколичественная оценка содержания розавина и салидрозидов в сырье данного растения (табл. 12). При этом содержание розавина определяли на пластинках «Силуфол УФ 254» (система растворителей: хлороформ-метанол-вода, 26:14:3; детекция в УФ-свете при 254 нм), а содержание салидрозидов — на пластинках полиамида «Woelm DO» (система: хлороформ-метанол, 6:1, реагент — ДСК).

Таблица 12

**Содержание розавина и салидрозидов (в %)
в корневищах родиолы розовой**

№ образца	Место и время заготовки	Розавин	Салидрозид
1	Горный Алтай, Катунский хребет, июль 1972 г.	2,5	1,2
2	Восточно-Казахстанская обл., Катон-Карагайский р-н, август 1980 г.	2,0	1,0
3	Там же, Курчумский р-н, сентябрь 1981 г.	1,7	0,8
4	Закарпатская обл., Тячевский р-н, 1984 г.	2,5	1,2
5	Пермская обл., Горнозаводский р-н, п. Медведка, август 1984 г.	2,0	1,0
6	Читинская обл., Кыринский р-н, август 1983 г.	1,0	0,8
7	Хабаровский край, Аяно-Майский р-н, август 1984 г.	0,1	1,0
8	Приморский край, Чугуевский р-н, гора Облачная, июль 1973 г.	0,05	0,5
9	Остров Сахалин, Поронайский р-н, июль 1966 г.	0,1	0,8

№ образца	Место и время заготовки	Розавин	Салидрозид
10	Магаданская обл., п. Эгвекинот, август 1964 г.	следы	0,5
11	Горно-Алтайская АО, Усть-Канский р-н, 1976 г. (части корневищ подгоревших в ходе сушки)	0,0	0,5
12	Горно-Алтайская АО, Усть-Канский р-н, 1976 г.	2,0	1,0
13	Московская обл., культивируемые растения 5-го года жизни (семена алтайского происхождения), май 1984 г.	1,7	0,8

Данный метод был использован для анализа различных образцов родиолы розовой, произрастающей на территории Российской Федерации и некоторых стран СНГ (табл. 12). Параллельно с этим, проведено определение в сырье содержания салидрозида (ТСХ, полиамид «Woelm DO», система: хлороформ-метанол, 6:1, реагент — ДСК). Исследования показали неравноценность сырья, собранного в разных регионах бывшего СССР! Приведенные данные (табл. 12) свидетельствуют о том, что максимальное содержание розавина (2,5 %) и салидрозида (1,2%) — основных биологически активных веществ растения — наблюдается в образцах из Горного Алтая и Закарпатья. Промежуточное положение (содержание розавина — 1,7 % и салидрозида — 0,8-1,0 %) занимают образцы из Восточно-Казахстанской и Пермской обл. Заметное снижение содержания розавина (1%) отмечено в образцах из Читинской обл. и резкое снижение (до 0,05-0,1%) — в образцах, произрастающих на Дальнем Востоке, хотя содержание салидрозида в этих образцах колеблется в меньшей степени.

Сравнительное изучение показало, что корневища культивируемой родиолы розовой содержат весь набор веществ, характерный для сырья дикорастущего растения, и лишь несколько уступают последнему по количественному содержанию компонентов, в частности, розавина и салидрозида (табл. 12, образец 13).

Таким образом, предлагаемый метод может быть использован не только для определения подлинности и качества сырья, но и для химической таксации зарослей р. розовой с целью выявления оптимальных районов промысловых заготовок этого сырья, при проведении интродукционных и селекционных работ.

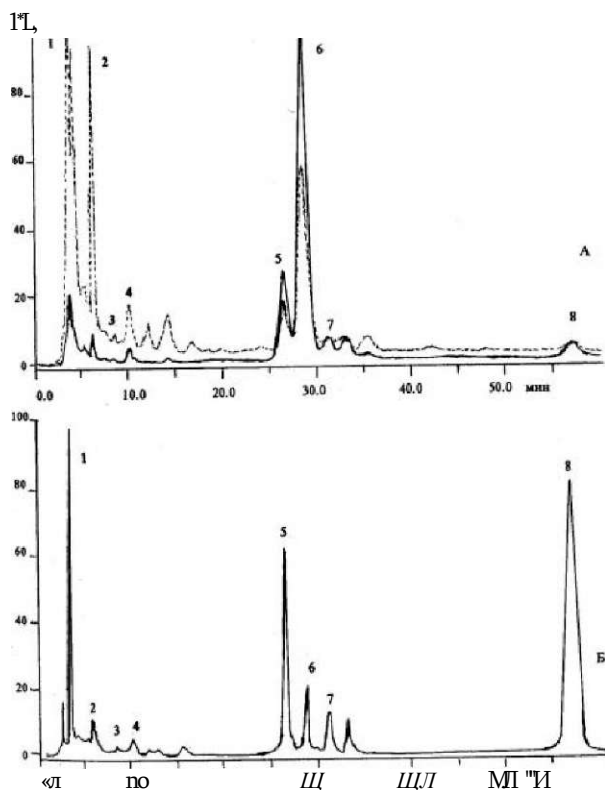


Рис. 33. Хроматографический профиль водно-спиртовых извлечений из корневищ и корней родиолы розовой.

Обозначения:

А — воздушно-сухое сырье; Б — ферментированное сырье.

По оси абсцисс — время удерживания t_R в мин;

По оси ординат — поглощение при 252 нм () и 280 нм ().

Принимая во внимание особенности физико-химических свойств доминирующего фенилпропаноида — розавина, нами отмечена также особая важность изучения условий послеуборочной обработки и сушки сырья [130]. Это связано с тем, что для сырья родиолы розовой ранее была выявлена высокая активность фермента вицианозидазы, которая вызывает разрушение розавина (особенно в интервале температур 40-50 °С) [130]. В итоге автоферментации химический состав корневищ,

по данным ВЭЖХ (рис. 33, табл. 13), резко изменяется и основным компонентом становится не розавин, как это имеет место в случае качественного сырья, а его агликон — коричный спирт, хотя содержание тирозола (агликон салидрозида) при этом не увеличивается (рис. 33Б) [49, 130].

Таблица 13

**Величины времени удерживания (*R*)
индивидуальных веществ и различных пиков извлечения
из корневищ и корней родиолы розовой**

Название вещества	<i>R</i> _t , мин	№ пика настойки	<i>R</i> _t , мин
Галловая кислота	3,5	1	3,6
Салидрозид	6,0	2	6,1
Тирозол	8,1	3	8,2
Галлицин	10,1	4	10,2
Розарин	25,6	5	26,3
Розавин	27,7	6	28,1
Розин	30,5	7	30,9
Коричный спирт	55,8	8	55,5

Результаты данных исследований подтверждают наши выводы относительно целесообразности оценки качества сырья и препаратов родиолы розовой по содержанию розавина, являющегося наиболее уязвимым в случае нарушений условий сушки корневищ данного растения.

4.3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Для использования в целях стандартизации были разработаны способы получения двух основных компонентов сырья — розавина [11] и розиридина [121], однако более удобным в качестве ГСО был признан розавин (2).

Разработка методов количественной оценки биологически активных компонентов в сырье родиолы розовой проведена в Самарском

государственном медицинском университете и НПО «ВИЛАР» по нескольким направлениям [82-84, 122, 130]:

1. Метод ТСХ, предложенный для массовых анализов сырья с целью полуколичественной оценки содержания розавина и салидрозида [122].
2. Методика анализа розавина, в которой используется ТСХ на силикагеле, элюирование зоны розавина и спектрофотометрирование [82], предложенная для целей стандартизации. С помощью этой методики было показано, что содержание в сырье розавина, розарина и розина составляет соответственно 3,0 %, 0,9 % и 0,5 %, а их суммы около 4,0 % .
3. Методика количественного определения розавина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием УФ-детектирования при длине волны 252 нм [49, 84], также предложенная для целей стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой.
4. Методика количественного определения суммы циннамилгликозидов и салидрозида, в которой используется колоночная хроматография и спектрофотометрирование при двух длинах волн [121]. При этом достоверность получаемых результатов подтверждена методами ТСХ и ВЭЖХ. Разработанная методика использовалась нами в исследовательских целях.

Во всех четырех вышеперечисленных методиках анализа используется ГСО розавин, для которого в Самарском государственном медицинском университете и ГНУ «ВИЛАР» разработаны регламент и ФС 42-0071-01 «Розавин-стандартный образец», регламентирующий качество продукта.

4.3.1. ТСХ-метод определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой

В фармакопейной статье 42-2126-83 на корневище родиолы розовой для определения подлинности предусмотрена качественная реакция на наличие салидрозида. Однако данную реакцию нельзя признать специфичной, так как салидрозид содержится в большинстве видов рода

Родиола, причем во многих из них в значительных количествах [121, 126]. В результате проведенных исследований нами установлено, что коричный спирт и его гликозиды содержатся только в корневищах родиолы розовой и отсутствуют во всех остальных видах этого рода Родиола, а также в исследованных видах рода Очиток (*Sedum acre* L., *S. aizoon* L., *S. caucasicum* (Grossh.) Boriss., *S. ewersii* Ledeb., *S. pentapetaflum* Boriss., *S. populifolium* Pall., *S. selskianum* Regel et Maack., *S. spurium* Bieb., *S. telephium* L.).

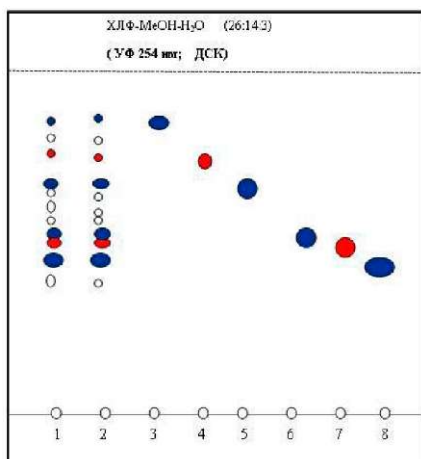


Рис. 34. Хроматографический профиль дикорастущих и культивируемых образцов родиолы розовой.

Обозначения:

- 1 — дикорастущее сырье;
- 2 — культивируемое сырье;
- 3 — коричный спирт; 4 — тирозол;
- 5 — розин; 6 — розарин;
- 7 — салидрозид; 8 — розавин

Данное обстоятельство послужило основанием для разработки тонкослойно-хроматографического метода определения подлинности корневищ родиолы розовой. При просмотре хроматограмм извлечения из корневищ р. розовой в УФ-свете при длине волны 254 нм розавин, розарин, розин и коричный спирт обнаруживаются по гашению флуоресценции в виде фиолетовых пятен с величиной R_f 0,40; 0,45; 0,60 и 0,90 соответственно (рис. 34 — точки нанесения 1 и 2). Присутствие в экстракте этих веществ однозначно выделяет родиолу розовую среди других видов и может служить надежным признаком при диагностике ее сырья. Одновременно с этим, предлагается производить полуколичественную оценку сырья родиолы на содержание розавина, как преобладающего компонента среди гликозидов коричневого спирта. Использование в предлагаемом методе стандартного раствора розавина позволяет быстро ре-

шать не только вопрос подлинности, но и производить массовые анализы сырья по содержанию розавина.

Для определения подлинности корневищ родиолы розовой предложен метод ТСХ с использованием ГСО розавина. Метод основан на определении розавина и других фенилпропаноидов (детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм), а также салидрозида после проявления хроматограммы раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе натрия карбоната.

Раздел «Качественные реакции». 0,01 мл раствора А, приготовленного для количественного определения (см. раздел «Количественное определение») наносят микропипеткой в точку на линию старта пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» и рядом наносят 0,01 мл раствора ГСО розавина (ФС 42-0071-01). Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру, которую предварительно насыщают не менее 10 ч смесью растворителей: хлороформ — спирт этиловый — вода (26:16:3), и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт растворителей пройдет около 8 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме извлечения на уровне пятна ГСО розавина должно обнаруживаться доминирующее пятно фиолетового цвета с R_f около 0,4 (розавин); допускается наличие других пятен (рис. 34).

Хроматограмму опрыскивают свежеприготовленным раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе натрия карбоната, помещают в сушильный шкаф и выдерживают при температуре 110 °С в течение 5 мин. На хроматограмме должно проявиться доминирующее пятно красноватого цвета с R около 0,42 (салидрозид); допускается наличие других пятен (рис. 34).

Примечания.

1. **Подготовка пластинок:** пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (ТУ 26-11-17-89) разрезают поперек линий накатки соответственно на 3 части размером 10 x 5 см и перед использованием активируют в сушильном шкафу при 100-105 °С в течение 1 ч.
2. **Приготовление раствора СО розавина.** См. раздел «Количественное определение».
3. **Приготовление раствора диазобензолсульфокислоты.**

0,01 г диазобензолсульфонокислоты (ГФ Х, стр. 876) растворяют в 10 мл 10 % раствора натрия карбоната. Раствор используют свежеприготовленным.

4. Проверка пригодности хроматографической системы.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- на хроматограмме СО розавина четко видно одно пятно;
- чувствительность обнаружения розавина 0,15 мкг;
- R_f пятна розавина должно быть около 0,4;
- наиболее близкий по хроматографической подвижности розарин должен иметь величину R_f около 0,45.

4.3.2. Методы количественного определения розавина в корневищах родиолы розовой

На первых этапах исследований в плане совершенствования методов стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой были разработаны методы количественного определения розавина в сырье и в экстракте родиолы жидком с использованием хроматоспектрофотометрии и ВЭЖХ [49, 82-84]. В ходе дальнейших исследований, в том числе в рамках подготовки ФС для Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания, нами был сделан выбор в пользу метода ВЭЖХ [49], позволяющего одновременно осуществлять качественный анализ и количественное определение розавина в корневищах родиолы розовой.

Суть хроматоспектрофотометрического метода определения розавина [82] и описание методики количественного определения розавина обсуждаются в главе 6 в рамках разработки лекарственного препарата «Родиолы розовой настойка».

4.3.2.1. ВЭЖХ-метод количественного определения розавина в корневищах родиолы розовой

ВЭЖХ-анализ предусмотрен как для определения подлинности корневищ родиолы розовой (на хроматограмме ВЭЖХ испытуемого раствора должен быть основной пик, имеющий такое же время удерживания, как и пик розавина на хроматограмме стандартного образца), так и для количественного определения доминирующего биологически активного соединения — розавина (рис. 35, пик 6).

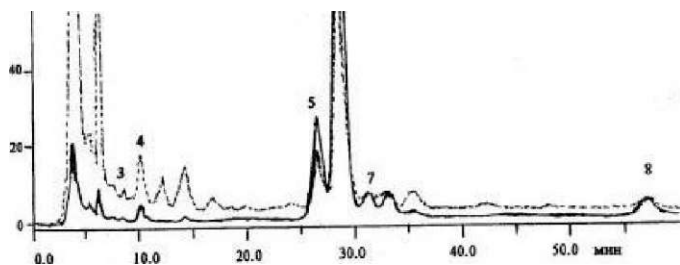


Рис. 35. ВЭЖХ-анализ препарата корневищ родиолы розовой: хроматографический профиль.

Обозначения:

- 1) галловая кислота; 2) салидрозид; 3) тирозол; 4) Галлицин; 5) розарин;
- 6) розавин; 7) розин; 8) коричный спирт.

Раздел «Количественное определение». Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 50 мл, приливают 30 мл 70% этилового спирта и взвешивают на тарирных весах с точностью до $\pm 0,01$ г. Колбу с содержимым присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры колбу взвешивают, доводят ее содержимое 70% этиловым спиртом до первоначальной массы, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр (красная полоса) (испытываемый раствор А).

К 5 мл раствора А прибавляют 5 мл воды очищенной и перемешивают. 2 мкл полученного раствора вводят в хроматограф «Милихром-5» с УФ-детектором.

Хроматографируют на колонке КАХ (2 x 64 мм, сталь) по ТУ 25-7405.003-86, стационарная фаза «Separon C-18» (Tessek, Чехия), 5 мкм, эффективность не менее 4500 т.т. Подвижная фаза: 33 %

(по объему) водный метиловый спирт или смесь: спирт 95 % — вода (2:8) с добавлением 2 % ледяной уксусной кислоты.

Проводят УФ-детектирование при длине волны 252 нм, диапазон чувствительности 0.8. Скорость потока 100 мкл/мин, объем прокачиваемого элюента — 2000 мкл. Проводят не менее 5 параллельных определений.

Параллельно проводят опыт с ГСО розавина. К 1 мл раствора ГСО розавина (раствор А) прибавляют 1 мл воды дистиллированной и перемешивают. 2 мкл полученного раствора хроматографируют как описано выше. Проводят пять определений высоты пика ГСО розавина и рассчитывают среднюю высоту пика по результатам пяти определений.

Определяют время выхода и идентифицируют пик розавина на хроматограмме испытуемого раствора. Измеряют высоту пика розавина на хроматограмме и рассчитывают среднюю высоту пика по пяти параллельным определениям.

Содержание розавина в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m \times h \times 30 \times 2 \times 0,002 \times 100 \times 100}{m_0 \times h_0 \times 25 \times 0,002 \times 2 \times (100 - P)} \quad \text{где}$$

где m_0 — масса СО розавина в граммах;

m — масса сырья в граммах;

h_0 — высота пика СО розавина в миллиметрах;

h — высота пика розавина в испытуемом растворе в миллиметрах;

W — потеря в массе при высушивании сырья, в процентах.

Примечания.

1. **Приготовление раствора СО розавина:** Около 0,02 г (точная навеска) ГСО розавина (ФС 42-0071-01) растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл в 15-20 мл 70 % спирта этилового при нагревании на водяной бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же спиртом до метки. Срок годности раствора 1 месяц.
2. **Приготовление элюента для ВЭЖХ. Элюент А.** К 33 мл спирта метилового прибавляют 67 мл воды дистиллированной и перемешивают. Раствор дегазируют под вакуумом (при остаточном давлении 7-15 мм рт. ст. — водоструйный насос) через мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,4-0,5 мкм. Срок годности элюента 1 день после дегазации. **Элюент Б.** Смешивают 20 мл 95 % спирта этилового, 80 мл воды дистиллированной и 3 мл кислоты уксусной ледяной. Раствор дегазируют аналогично раствору А.

3. **Проверка пригодности хроматографической системы.** Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику розавина, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок.

Число теоретических тарелок (N) рассчитывают по формуле:

$$N = 5,545 \times (l / \text{ц}_0.5)^2,$$

где l — расстояние по ленте самописца от момента ввода пробы до выхода максимума пика (время удерживания), мм;

|J₀₅ — ширина пика на половине высоты пика, мм.

С использованием ВЭЖХ, а также методов товароведческого анализа нами разработаны соответствующие числовые показатели, которые включены в проект ФС «Родиолы розовой корневища и корни», рекомендованные для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации XII издания.

Числовые показатели.

Ц е л ь н о е с ы р ь е. Розавина не менее 1,0 %; потеря в массе при высушивании не более 10 %; золы общей не более 9 %; золы, не растворимой в 10 % растворе кислоты хлористоводородной, не более 4 %; других частей растения (листьев, стеблей, в том числе отделенных при анализе) не более 4 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 3 %.

И з м е л ь ч е н н о е с ы р ь е. Розавина не менее 1,0 %; потеря в массе при высушивании не более 10 %; золы общей не более 8 %; золы, не растворимой в 10 % растворе кислоты хлористоводородной, не более 4 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, не более 10 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 2 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 3 %.

П о р о ш о к. Розавина не менее 1,0 %; потеря в массе при высушивании не более 10 %; золы общей не более 8 %; золы, не растворимой в 10 % растворе кислоты хлористоводородной, не более 4 %; частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм, не более 10 %, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм, не более 10 %; органической примеси не более 1 %; минеральной примеси не более 3 %.

Проект ФС «Родиолы розовой корневища и корни» разработан с учетом требований ОСТа 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств» [235] взамен фармакопейной статьи 75 Государственной фармакопеи СССР XI издания [41]. Проект ФС «Родиолы розовой корневища и корни» оформлен для включения в готовящейся к выпуску Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Настоящая фармакопейная статья распространяется на собранные в фазу цветения и плодоношения, очищенные и отмытые от земли, разрезанные на куски и высушенные корневища и корни многолетнего дикорастущего или культивируемого травянистого растения родиолы розовой — *Rhodiola rosea* L., сем. Толстянковых — *Crassulaceae*. Сырье предназначено для получения тонизирующих, адаптогенных лекарственных средств (настой, настойка, экстракты и др.).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

5.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Золотой корень издавна применяется в народной медицине Алтая в виде настоя и настойки как средство, снимающее усталость, повышающее работоспособность, а также при малокровии, импотенции, золотухе, заболеваниях желудка и нервной системы [121, 288, 290, 291]. Коренное население Алтая тщательно оберегало тайны этого растения. В 1961 году экспедиции, возглавляемой Г.В. Крыловым, удалось отыскать в кедровой тайге Горного Алтая золотой корень и идентифицировать его с родиолой розовой [288].

В результате исследований, проведенных томскими учеными [110, 207-217, 288], родиола розовая введена в научную медицину и используется в виде жидкого экстракта (1:1) на 40% этиловом спирте как стимулирующее и адаптогенное средство [43-45, 218]. Предлагается и более удобная лекформа — таблетки с экстрактом родиолы [261].

Работой Т.Ф.Мариной и Т.П.Прищеп [207-217, 261] положено начало систематическим исследованиям фармакологических свойств кор-

невищ р. розовой. В этой работе установлено, что 20% настойка золотого корня на 30% спирте обладает стимулирующим действием: удлиняет время повторного плавания и повторного пребывания белых мышей на вертикальных шестах; 20% настойка проявляет также антигипнотические свойства — укорачивает мединаловый сон у мышей (осенне-зимние опыты). В майских же опытах настойка проявляла гипнотические свойства, то есть сокращала время наступления мединалового сна и увеличивала его продолжительность [207]. Это свойство отнесено к разряду случайных, хотя несколько раньше другими авторами [36] для 10% настойки были отмечены седативные свойства. Видимо, это можно объяснить тем, что препараты р. розовой в малых дозах активируют биоэлектрическую активность головного мозга, а в больших оказывают угнетающее влияние, особенно при высоком уровне возбудительного процесса [210].

Сравнительное изучение [216] влияния родозина (очищенный экстракт родиолы) и транквилизаторов на условный рефлекс избегания (УРИ) у крыс показало, что родозин в отличие от транквилизаторов оказывает стимулирующее влияние на УРИ, облегчая выработку и замедляя угасание рефлекса, что, по мнению авторов, обусловлено благоприятным действием родозина на процесс формирования памяти. Интересно, что в литературе описано совместное действие стимуляторов и транквилизаторов [30, 35, 299]. При этом данные анализа сенсорных реакций и эффективности компенсаторного слежения у человека-оператора позволяют говорить о суммировании эффекта стимулятора и транквилизатора по типу синергизма [35]. Например, при комбинированном использовании седативных доз транквилизаторов с фенамином возникает качественно новый активирующий эффект, выражающийся в усилении двигательной активности [30]. Известно, что к числу факторов, способствующих возникновению утомления в условиях непрерывной напряженной работы, относится состояние эмоциональной сферы. Считается [30, 35], что транквилизаторы блокируют реакции чрезмерного эмоционального напряжения. С другой стороны, описано и прямое стимулирующее действие малых доз транквилизаторов [30, 35]. З.В. Закусов [56] указывает, что транквилизаторы в малых дозах оказывают выраженное стимулирующее влияние на суммирование импульсов в ЦНС и только в больших дозах ослабляют его. С.Я. Соколов [299] отмечает, что в увеличенной тормозной фазе восстановительные процессы

протекают более быстро и полноценно, поэтому наиболее перспективно в этом случае сочетание тонизирующих свойств стимуляторов растительного происхождения с действием малых транквилизаторов или седативных препаратов.

По данным Е.А. Краснова и др. [103] наиболее сильное стимулирующее действие проявляет экстракт родиолы розовой на 40% спирте, который увеличивал время повторного пребывания мышей на шесте в 3,3 раза по сравнению с контролем. Аналогичная активность родозина выражена в меньшей степени [288].

Сравнительное изучение препаратов родиолы и элеутерококка [74] показало, что более сильный стимулирующий и адаптогенный эффект проявляет золотой корень. Отмечено также, что по своим стимулирующим свойствам он в некоторых случаях превосходит женьшень, особенно при длительных физических нагрузках [317].

Большой интерес представляет собой способность золотого корня повышать сопротивляемость организма к неблагоприятным воздействиям [72-74, 288]. Адаптогенное действие лекарственных веществ обусловлено развитием в организме состояния неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) [23, 288]. Это состояние может выражаться двояким образом: в виде повышения устойчивости к дополнительным нагрузкам (например, повышение работоспособности) и в виде регулирующего эффекта на различные функциональные сдвиги в организме [288]. По мнению П.И. Брехмана [23], можно достигнуть СНПС двумя путями: постоянно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды или однократным введением адаптогенов.

Одним из проявлений адаптогенных свойств препаратов р. розовой является антиоксическое свойство, которое выявлено по отношению к метгемоглобинообразователям (нитрит натрия, анилин) и к стрихнину [55, 328]. Изучены и антигипнотические свойства препаратов р. розовой [73, 207, 288]. Изучение влияния родозина на поведение мышей в герметическом пространстве показало, что при предварительном введении этого препарата продолжительность жизни животных увеличивается на 101% и предотвращается развитие судорог у некоторых животных или отдалается срок их возникновения [327].

Другим проявлением адаптогенных свойств является торможение возникновения и развития острой лейкоцитарной реакции, вызванной

подкожным введением молока или скипидара [329]. Это свойство установлено для родозина и экстракта р. розовой [3, 73, 74]. По данным М.И. Зотовой [74] экстракт золотого корня, как и экстракт элеутерококка, несколько понижает уровень сахара в крови интактных животных (на 10-20 мг%), проявляет отчетливый профилактический эффект на фоне адреналиновой гипергликемии и ослабляет развитие тяжелой инсулиновой гипогликемии. Клинические наблюдения показали [89], что экстракт р. розовой проявляет действие только при легкой форме диабета.

Изучение стимулирующих и адаптогенных свойств салидрозид [288] показало, что ему присущи все свойства экстракта, но по своей активности он несколько уступает последнему. Сравнительное исследование экстракта родиолы, тирозола и салидрозид также свидетельствует о том, что стимулирующие и адаптогенные свойства в этом ряду убывают [217]. Из этого можно было предположить наличие в родиоле розовой неизученных биологически активных веществ.

Высказано предположение [3, 278], что адаптогенные свойства салидрозид и экстракта родиолы реализуются через большие полушария головного мозга при участии ряда эндокринных желез, в частности гипофиз-адреналовой системы и половых желез, поскольку выключение одного из звеньев этой цепи тормозит эффект действия препаратов. Исследования в этом направлении позволяют однозначно говорить о гормональноподобном действии препаратов родиолы. Сравнительное изучение [288] влияния салидрозид и пиридрола на функцию коры надпочечников и вилочковой железы при мышечной нагрузке показало антистрессорное действие обоих препаратов, однако салидрозид, в отличие от пиридрола, не усиливает гиперфункцию коры надпочечников в экстремальных условиях и препятствует проявлению тревоги, хотя стимулирующее действие его проявляется в большей степени.

Обнаружено активирующее влияние экстракта р. розовой на функцию щитовидной железы [285]. После удаления половых желез, вилочковой железы или гипофиза эффект накопления радиоактивного йода в щитовидной железе не проявляется.

Для настоя р. розовой в опытах на рыбах «гуппи» описаны андрогенные свойства [288]. Причем родиола розовая здесь оказалась наиболее активной среди исследованных растений (вербена лекарственная, элеутерококк, любисток лекарственный, спорыш, сиверсия горная,

лапчатка прямостоячая). Наибольшим андрогенным эффектом обладает суммарный препарат, эквивалентный концентрации 0,00025% метилтестостерона; предполагается также наличие у суммарного препарата анаболического эффекта [288].

Достаточно глубоко изучено влияние препаратов золотого корня на центральную нервную систему. По данным Т.Ф.Мариной и др. [211, 214], родозин в дозе 0,1-0,2 мл/кг и салидрозид (2-4 мг/кг) в 75 % случаев вызывают легкую активацию спонтанной биоэлектрической активности головного мозга. От больших доз в 50% случаев развивается угнетение биоэлектрической активности длительностью 30-80 мин. Высказывается предположение, что препараты родиолы изменяют биоэлектрическую активность в результате прямого влияния на головной мозг при участии ретикулярной формации стволовой части головного мозга [209, 210].

Отмечено, что салидрозид только в малых дозах уменьшает степень угнетающего влияния на двигательную активность центральных холиноблокаторов — амизила и спазмолитина [212]. На этом основании делается вывод, что салидрозид обладает Н-холинопозитивным и в больших дозах — центральным М-холиконегативным действием.

При изучении некоторых сторон обмена катехоламинов в мозге мышей [215] установлено, что салидрозид проявляет выраженное влияние на этот процесс, неравнозначное в зависимости от дозы и исходного уровня биогенных аминов. Так, в условиях повышенного содержания катехоламинов, вызванного введением их предшественника — диоксифенилаланина (ДОФА), свободно преодолевающего гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), салидрозид в дозе 30 мг/кг увеличивает прирост в мозге норадреналина на 27% и ДОФА на 26%. Высказывается предположение, что салидрозид увеличивает проницаемость ГЭБ для ДОФА. При изучении активирующего влияния препаратов родиолы [283, 288] отмечено увеличение концентрации ДОФА и дофамина в коре и гиппокампе.

Сообщается о применении экстракта р. розовой при коррекции побочных явлений психотропной терапии шизофрении [97, 98]. При этом наиболее отчетливое терапевтическое влияние экстракт родиолы оказывает на явления паркинсонизма, астении и др. Известно, что при паркинсонизме и других гиперкинезах имеет место понижение в мозге дофамина [218]. С учетом вышеизложенного, можно предположить, что

отмеченный терапевтический эффект проявляется за счет усиления дофаминергического влияния препаратов родиолы розовой.

По данным А.С. Саратикова и др. [283] экстракт золотого корня повышает силу и подвижность процессов возбуждения и торможения преимущественным влиянием на возбудительный процесс. Отмечено [77], что после курса лечения экстрактом родиолы у больных, особенно со слабым возбудительным процессом, наступает значительное улучшение состояния центральной нервной системы. При этом у больных, страдающих неврозами, как правило, улучшается сон, память, внимание, аппетит, исчезает повышенная раздражительность и неприятные ощущения в области сердца [77, 78]. Жидкий экстракт родиолы эффективен для профилактики неврозаций у здоровых людей, работа которых требует повышенного умственного напряжения [50].

При изучении действия препаратов на умственную работоспособность установлено [3, 72, 73, 288], что золотой корень влияет на качественные показатели при выполнении корректурного текста, тогда как корень элеутерококка увеличивает количественные показатели [73,45]. По данным М.И.Зотовой [72] экстракт золотого корня не изменяет количество прокорректированных знаков, но значительно (на 46%) уменьшает процент ошибок, то есть действует по типу женьшеня. Сравнительное изучение [288] показало, что экстракт родиолы в большей степени, чем элеутерококк, стимулирует умственную деятельность.

Имеются данные о применении экстракта золотого корня при профессиональной тугоухости [288]. Так, у всех обследуемых, работающих в условиях производственного шума и имеющих изменения функции органов слуха, через две недели после ежедневного приема препарата повысилась воздушная и костная проводимость на речевые тоны.

Видимо, на противовоспалительных свойствах основано применение экстракта родиолы в зубоврачебной практике для смазывания десен при пиоррее (гноетечении) [288].

С целью выяснения механизма стимулирующих и адаптогенных свойств препаратов золотого корня были проведены глубокие биохимические исследования [2, 272, 278, 287]. Изучено влияние родозина на некоторые основные показатели обмена веществ в скелетных

мышцах, мозге, печени и крови крыс [287]. При этом после 2-х часов плавания у животных отмечено уменьшение интенсивности гликолиза, снижение уровня молочной кислоты в мышцах до исходного уровня, сохранение более высокого уровня фосфолипидов в печени и мышцах, сахара в крови. Следует отметить, что нормализующее воздействие, оказываемое родозином на процессы углеводно-фосфорного обмена, более выражено при длительных нагрузках, причем количество макроэргических фосфатов в головном мозге остается в норме. По мнению авторов [102], лучшее сохранение макроэргических фосфатов является следствием активации дыхательного фосформирования под влиянием родозина за счет усиления анаэробного гликолиза.

Что касается липидного обмена, то животные, получавшие родозин, при длительных нагрузках интенсивнее метаболизируют липиды.

При изучении пластического обмена у крыс на фоне истощающих мышечных нагрузок установлено, что препараты родиолы увеличивают активность протеолитических ферментов, а также существенно повышают уровень белка и РНК в скелетных мышцах [2].

Исследование влияния родозина на тканевое дыхание скелетных мышц крыс показало, что активность его у животных после пятичасового плавания остается в норме, тогда как в контроле поглощение кислорода существенно уменьшается [272, 278]. Высказывается мнение [272], что стимулирующий эффект родозина связан с нормализацией окислительных процессов в головном мозге. Это согласуется с выводами А.С. Саратикова [288] о том, что при длительных физических нагрузках работоспособность под воздействием препаратов родиолы повышается в результате оптимизации энергетического метаболизма и укорочения восстановительного периода.

Имеются сведения о том, что экстракт родиолы активирует восстановительные процессы в печени и оказывает нормализующее влияние на желчевыделительную функцию [50, 228]. Описаны также противоопухолевые свойства настойки и экстракта родиолы розовой [7, 22, 87, 88, 288]. Заслуживает внимания успешный опыт использования экстракта золотого корня для лечения гломерулонефрита в составе патогенетической терапии [288].

Сравнительное исследование экстракта родиолы, а также его фенольных компонентов — тирозола и салидрозиды — свидетельствует

о том, что стимулирующие и адаптогенные свойства в этом ряду убывают [288].

Высокое содержание в сырье родиолы розовой циннамилгликозидов (до 4,0 %) и розиридина (до 3,0 %) побудило исследователей провести изучение фармакологических свойств новых соединений [15, 18, 71, 72]. При сравнительном изучении нейротропной активности обнаружено [300, 301], что по стимулирующему действию на ЦНС наиболее активны розавин и розарин, которые в некоторых случаях превосходят салидрозид; нейротропная активность розина и розиридина выражена в меньшей степени.

Установлено также [15], что розин и розиридин, как и салидрозид, обладают выраженными адаптогенными свойствами; несколько меньший эффект отмечен у розавина, розарина и коричневого спирта. Розавин, розин, коричневый спирт, розиридин, даукостерин и салидрозид обладают, как и экстракт родиолы розовой, выраженными гепатозащитными свойствами [15].

Сравнительное исследование некоторых фенилпропаноидов показало [18, 300, 301], что триандрин по своим стимулирующим свойствам в некоторых случаях превосходит розавин, а также сиригин (элеутерозид В), обуславливающий биологическую активность препаратов элеутерококка. Увеличение биодоступности в этом ряду находится в соответствии с результатами исследований стимулирующих свойств данных соединений. Наиболее выраженную иммуностимулирующую активность проявил сиригин, достаточно высокая активность отмечена и для розавина, менее выраженная — для триандрина [18]. В связи с этим, перспективным является изучение возможности использования экстракта родиолы в качестве иммуностимулирующего средства, что, собственно, подтверждается данными томских исследователей [288, 290, 291].

Экстракт родиолы жидкий применяется в Российской Федерации и республиках бывшего СССР как тонизирующее средство и показан при переутомлениях у практически здоровых людей и больным, ослабленным в результате длительного заболевания. Экстракт родиолы применяется также при функциональных заболеваниях нервной системы — астенических состояниях, различных формах неврозов, вегетивно-сосудистой дистонии, гипотонии [218, 288, 290, 291]. Жидкий экстракт родиолы эффективен для профилактики неврастении у здоровых людей, работа которых требует повышенного умственного напряжения [218, 288, 290,

291]. При клиническом изучении не было отмечено каких-либо побочных действий и осложнений от экстракта родиолы [218, 288, 290, 291]. В качестве нового лекарственного средства нами предложена настойка родиолы розовой, технология получения которой позволила повысить выход биологически активных соединений по сравнению с экстрактом с 50 % до 95 % [240].

Наконец, следует отметить для препаратов родиолы розовой низкую токсичность [288, 290, 291]. Так, LD₅₀ экстракта родиолы розовой составляет 28,6 мл/кг, тогда как для экстракта элеутерококка — 14,5 мл/кг [288, 290, 291]. При подкожном введении родозина мышам не наблюдалась гибель животных даже в дозе 50 мл/кг. Салидрозид не вызывает токсических явлений у белых мышей в дозе 2000 мг/кг [2].

При клиническом изучении [288, 290, 291] не отмечено каких-либо побочных действий и осложнений от экстракта родиолы.

Безопасность родиолы розовой дает возможность использовать ее не только в виде лекарственных препаратов, но и в пищевой промышленности, в частности, в рецептуре безалкогольных тонирующих напитков. Так, в Российской Федерации на основе золотого корня выпускаются напитки «Уральская рябина», «Жимолость», «Золотой корень», в Болгарии — «Златен тоник Алтай». Экстракт родиолы может также использоваться в качестве биологически активных добавок в косметологии.

Таким образом, исследования биологической активности препаратов родиолы розовой свидетельствуют об уникальных свойствах этого растения, поэтому не случайно, что внимание исследователей привлекли и другие растения рода родиола.

5.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИДОВ РОДА РОДИОЛА

С целью выявления возможности применения других растений этого рода аналогично экстракту родиолы розовой, были проведены исследования биологических и экологических особенностей некоторых видов *Rhodiola*, определены запасы сырья, изучена возможность их интродукции, а также химический состав и фармакологические свойства.

Во флоре бывшего СССР встречается 24 вида рода родиола, если сюда относить родиолу Семенова, выделяемую в отдельный род *Clementsia* [330]. Некоторые из них популярны в народной медицине. Так, в народной медицине Тувы родиола перистонадрезная широко используется как тонирующее, общеукрепляющее средство при переутомлении и упадке сил [110]. Р. морозная применяется в народной медицине Горного Алтая как средство от желтухи, при женских болезнях и эпилепсии, а р. четырехчленная используется при лихорадке, поносах, дизентерии [110]. Р. Семенова широко применяется в киргизской народной медицине при желудочно-кишечных заболеваниях, воспалении и туберкулезе легких, ревматизме [110]. В народной медицине Средней Азии р. Литвинова используется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как противовоспалительное средство, а р. ярко-красная в качестве ранозаживляющего и противовоспалительного средства [110].

Исследования показали, что 10 видов рода Родиола обладают стимулирующей активностью и адаптогенными свойствами [101].

Препараты, полученные из р. четырехчленной, в 2 раза увеличивают время повторного пребывания мышей на шестах по сравнению с контролем и статистически достоверно сокращают продолжительность сна на 21-61%, то есть обладают антигипнотическим действием [322]. Жидкий экстракт (1:1) на 70% спирте из р. перистонадрезной оказывает выраженное стимулирующее действие, увеличивая время повторного пребывания мышей на шесте на 72% [107]. Этот же экстракт существенно не влиял на продолжительность засыпания, но значительно сокращал продолжительность сна (барбитал-натрий). При сравнении эффективности оптимальных доз экстрактов р. розовой и р. перистонадрезной показана равноценность их действия [107].

Исследована нейротропная активность экстрактов р. Кириллова и р. линейнолистной [213, 311, 336]. Жидкие экстракты на 40 % спирте обоих растений не проявляют антигипнотического свойства, но обладают адренопозитивным свойством, то есть снижают степень угнетающего действия аминазина на двигательную активность мышей. По спектру нейротропной активности препараты р. Кириллова и р. линейнолистной приближаются к антидепрессантам.

Особенности фармакологических свойств представителей рода родиола обусловлены, конечно, всем комплексом действующих веществ,

поэтому исследователей интересовало наличие в них не только салидрозида и тирозола, но и других соединений.

Химический состав растений рода Родиола представлен флавоноидами, кумаринами, фенольными соединениями, стеринами, лактонами [101-114]. Выделенные флавоноидные соединения являются производными кемпферола, кверцетина, гербацетина и катехина. Для растений рода Родиола наиболее характерны различные производные гербацетина. Выделены его моногликозиды, дигликозиды, О-ацетилгликозиды, причем их разнообразие обуславливается местом гликозирования (ОН-группы при С-7, С-8, С-4¹ гербацетина), природой сахара (глюкоза, галактоза, глюкуроновая кислота, ксилоза, арабиноза), а также местом ацилирования и числом ацетильных остатков, присоединенных к углеводу. Несмотря на то, что гликозиды гербацетина были выделены лишь в последние годы и только из 4 видов, можно прогнозировать, что детальное химическое изучение приведет к выделению подобных соединений и из других видов родиолы.

Среди фенольных соединений интерес представляют биологически активные соединения салидрозид и тирозол, выделенные из 8 видов рода Родиола. Относительно высокое содержание салидрозида отмечено не только для родиолы розовой, но и для р. четырехчленной, р. перисто-надрезной и других видов [110], однако сравнительное изучение стимулирующей активности растений рода родиола показало несомненные преимущества родиолы розовой [288].

Существующий на сегодня дефицит сырья родиолы розовой рядом авторов [110, 213, 288] предлагается восполнять привлечением видов родиолы, обладающих аналогичным биологическим действием. Наши данные показывают, что химический состав родиолы розовой существенно отличается от предлагаемых заменителей и, следовательно, проблема лекарственного сырья может быть решена лишь введением в культуру родиолы розовой.

Возрастающий интерес к растениям рода родиола может в дальнейшем привести к созданию препаратов стимулирующего действия и из других видов, но это будут препараты иного состава, чем экстракт родиолы розовой.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Принимая во внимание в настоящее время особую актуальность импортозамещения, важнейшей задачей современной фармации является расширение ассортимента отечественных адаптогенных и тонизирующих ЛС растительного происхождения.

Создание лекарственных препаратов тесно связано с разработкой методик объективной стандартизации, унифицированных в ряду сырье - субстанция - препарат [1, 4, 8, 9, 13, 54, 142, 143-160, 280-282], что нашло отражение в главе 4.

Кроме того, несмотря на разнообразие видов рода Родиола, родиола розовая — единственный вид (не считая р. четырехчленной, или «красной щетки»), который по-прежнему продолжает оставаться в центре внимания исследователей, особенно на предмет выявления новых фармакологических свойств. В ходе наших исследований изучен весь спектр нейротропной активности (тонизирующие, анксиолитические, ноотропные, антидепрессантные свойства), а также антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты. При этом важным является то обстоятельство, что в рамках научного обоснования целесообразности создания

лекарственных препаратов большое внимание уделялось исследованиям зависимостей в ряду: химическая структура — биологическая активность — компонентный состав фитопрепарата.

6.1. КОНЦЕПЦИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ И ДРУГИХ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ

Детальное химическое изучение корневищ родиолы розовой, а также выявление на этой основе новых биологически активных соединений, открыло новые возможности не только в разработке объективных методов стандартизации, но и в плане создания новых эффективных лекарственных препаратов на основе сырья данного растения.

Применяемый в настоящее время жидкий экстракт родиолы не является оптимальным в плане технологии и стабильности, поэтому была предложена новая лекформа — таблетки с экстрактом родиолы розовой [265], однако, на наш взгляд, технология получения данного препарата имеет ряд недостатков.

В настоящее время в Самарском государственном медицинском университете и во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ГНУ ВИЛАР) проводятся исследования по разработке новых препаратов родиолы розовой на основе культивируемого и дикорастущего сырья.

Результаты химических, аналитических исследований, а также выявленные закономерности в ряду «химическая структура — биологическая активность — компонентный состав фитопрепарата» позволили нам сформулировать концепцию создания тонизирующих препаратов на основе фенилпропаноидов [148]. Согласно этой концепции наиболее перспективны в плане создания новых иммуномодулирующих, тонизирующих и адаптогенных средств те растения, которые содержат гликозиды коричных спиртов (р. розовая, сирень обыкновенная, элеутерококк колючий и др.), поскольку гликозиды фенилпропаноидов (циннамилгликозиды) проявляют более выраженную биологическую активность по сравнению с их агликонами. Кроме того, образование

на их основе сложных фенилпропаноидов — лигнанов ведет к усилению эффекта как агликонов (схизандрин, "у-схизандрин в лимоннике китайском), так и гликозидов на их основе (глюкозиды ларицирезинола в сирени и биомассе родиолы розовой, элеутерозид D в элеутерококке колючем). Учитывая то обстоятельство, что циннамилгликозиды проявляют более выраженную стимулирующую активность по сравнению с их агликонами, целесообразно применять такие подходы к стандартизации, которые обеспечивали бы контроль качества сырья и препаратов по содержанию нативных циннамилгликозидов. Данные рекомендации особенно актуальны при разработке технологических процессов производства тонизирующих лекарственных средств. Так, для производства препаратов родиолы розовой целесообразно использовать воздушно-сухое сырье, так как экстракция свежих корневищ этого растения даже 96 % спиртом приводит практически к полному ферментативному расщеплению розавина. Аналогичные процессы деструкции идут и в ходе производства экстракта родиолы жидкого из недосушенного сырья, поэтому необходимо осуществлять жесткий контроль числового показателя «Содержание влаги» для корневищ родиолы розовой [148]. В соответствии с этим в проект ФС «Родиолы розовой корневища и корни» нами предложен показатель «влажность — не более 10 %» вместо 12 %.

Существующий на сегодня дефицит сырья родиолы розовой рядом авторов [110, 213] предлагается восполнить привлечением других видов рода родиола, обладающих стимулирующими свойствами. Однако химический состав родиолы розовой существенно отличается от предлагаемых заменителей, которые не содержат циннамилгликозиды [59, 148]. Разумеется, что возрастающий интерес к растениям рода Родиола должен привести к созданию препаратов стимулирующего действия и из других видов, но это будут препараты иного состава, чем экстракт родиолы розовой. Кроме того, новые препараты могут отличаться не только по химическому составу, но и иметь свои особенности в спектре фармакологической активности, поэтому актуальны исследования в направлении изучения не только тонизирующего действия, но и других нейротропных эффектов (анксиолитическая, ноотропная, антидепрессантная активность), а также иммуномодулирующих и антиоксидантных свойств, что найдет отражение в нижеприведенных разделах монографии.

На наш взгляд, успешное решение проблемы создания новых эффективных лекарственных средств возможно только на основе всего комплекса исследований — химических, аналитических, технологических и фармакологических.

6.2. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ НАСТОЙКА»

Результаты глубоких химических и фармакологических исследований, проведенных ранее в Самарском государственном медицинском университете и ГНУ «ВИЛАР», открыли новые возможности для внедрения более современных принципов стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой.

Для диагностики корневищ родиолы розовой особую ценность представляют химические признаки, так как надземные и подземные органы большинства растений рода *Rhodiola* L. близки по морфологическим признакам. Сравнительное химическое изучение показало [126], что салидрозид содержится в большинстве видов родиолы и, следовательно, не может быть надежным показателем подлинности и качества сырья родиолы розовой. Было выявлено [125, 126], что коричный спирт и его гликозиды (розавин, розарин, розин) содержатся только в корневищах родиолы розовой. Присутствие этих веществ позволяет однозначно выделять родиолу розовую среди других видов и, следовательно, служить надежным признаком при диагностике ее сырья. На этом основании разработан тонкослойно-хроматографический метод установления подлинности корневищ родиолы розовой, в соответствии с которым в определяется наличие розавина (2) и салидрозида (7) в сырье данного растения [122].

С целью совершенствования стандартизации были разработаны также методики количественного определения розавина в корневищах родиолы розовой с использованием хроматоспектрофотометрии и ВЭЖХ [49, 82-84]. Следует отметить, что в методиках качественного и количественного анализа используется ГСО розавина (ФС 42-0071-01 «Розавин-стандартный образец»).

6.2.1. Технология получения лекарственного препарата «Родиолы розовой настойка»

В настоящее время в Российской Федерации и республиках бывшего СССР в основном применяется экстракт родиолы жидкий как тонизирующее средство и показан при переутомлениях у практически здоровых людей и больным, ослабленным в результате длительного заболевания. Экстракт родиолы применяется также при функциональных заболеваниях нервной системы — астенических состояниях, различных формах неврозов, вегетивно-сосудистой дистонии, гипотонии.

Применяемый в настоящее время жидкий экстракт родиолы не является оптимальным в плане технологии и стабильности, поэтому ранее томскими учеными была предложена новая лекформа — таблетки с экстрактом родиолы розовой, однако, на наш взгляд, технология получения данного препарата имеет ряд недостатков, причем особенно это касается низкого выхода действующих веществ (около 50 %).

В качестве нового лекарственного средства нами предложена настойка родиолы розовой, технология получения которой позволила повысить выход биологически активных соединений по сравнению с экстрактом с 50 % до 95 %. Фармакологические данные об активности новых индивидуальных веществ родиолы розовой в сочетании с результатами химических исследований позволили целенаправленно разработать способ, позволяющий исчерпывающе извлекать и сохранять в нативном виде биологически активные вещества этого ценного растительного сырья. На основе сформулированной концепции нами разработано новое лекарственное средство «Настойка родиолы розовой» на 40 % этиловом спирте (1:5), получение которого осуществляют методом модифицированной мацерации (технологическая схема получения препарата приведена на рис. 36).

Способ получения лекарственного средства «Родиолы розовой настойка».

Первый день. В три экстрактора емкостью 3 л помещают 300 г измельченных корневищ родиолы розовой по 100 г в каждый экстрактор. В 1-ый экстрактор заливают 1000 мл 40 % этилового спирта (10 объемов по отношению к сырью) и оставляют для настаивания в те-

чение 8 часов. Во 2-ой экстрактор помещают 200 мл 40 % этилового спирта для замачивания сырья и оставляют на 8 ч. Через 8 ч извлечение из 1-го экстрактора (около 700 мл) сливают в сборник 1, переносят его во 2-ой экстрактор и оставляют для настаивания в течение 8 ч. В 1-ый экстрактор заливают свежий экстрагент (500 мл 40 % этилового спирта или пятикратное количество по отношению к массе сырья) и оставляют для настаивания на 8 ч. В 3-ий экстрактор помещают 200 мл 40 % этилового спирта для замачивания сырья и оставляют на 8 ч. По истечении 8 ч извлечение из 2-го экстрактора (600 мл) сливают в сборник 2, переносят его в 3-ий экстрактор и настаивание проводят в течение 8 часов.

В т о р о й д е н ь. По истечении 8 ч извлечение из 3-го экстрактора (500 мл или 1/3 готового продукта) сливают в сборник 3 и переносят в емкость, в которую собирают готовый продукт. Извлечение из 2-го экстрактора (500 мл) сливают в сборник 2, переносят в 3-ий экстрактор и настаивают в течение 8 ч. По истечении 8 ч извлечение из 3-го экстрактора (около 500 мл извлечения, то есть 1/3 готового продукта) сливают в сборник 3 и переливают в емкость с готовым продуктом. По истечении указанного времени извлечение из 1-го экстрактора (500 мл) сливают в сборник 1, переносят во 2-ой экстрактор и оставляют для настаивания в течение 8 ч. В 1-ый экстрактор заливают свежий экстрагент (500 мл 40% этилового спирта) и затем осуществляют термическую экстракцию при температуре 80-90 °С в течение 30 мин. Данное извлечение (около 500 мл) сливают в сборник 1 и переносят во 2-ой экстрактор. Затем во 2-ом экстракторе осуществляют термическую экстракцию при температуре 80-90 °С в течение 30 мин и полученное извлечение (500 мл) сливают в сборник 2.

Т р е т ь и й д е н ь. Извлечение из сборника 2 переносят в 3-ий экстрактор и осуществляют термическую экстракцию при температуре 80-90 °С в течение 30 мин. Полученное извлечение (500 мл или 1/3 готового продукта) сливают в сборник 3 и переносят в емкость с готовым продуктом. Сливы с готовым продуктом перемешивают и отстаивают в течение двух суток при температуре не выше 8 °С. Затем настойку родиолы розовой фильтруют и получают 1500 мл готового продукта.

Содержание розавина, определенное с использованием метода ВЭЖХ, составляет в настойке родиолы розовой 0,35 %. Выход целевого продукта из сырья достигает 95,0 % от теоретического содержания (содержание розавина в корневищах родиолы розовой составляет 1,84%).

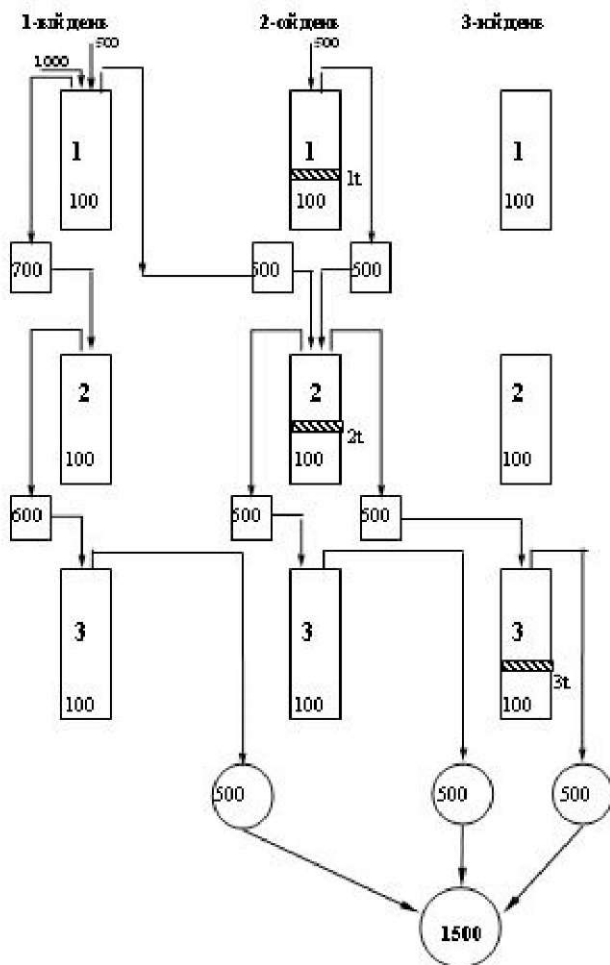


Рис. 36. Схема способа получения средства «Родиолы розовой настойка»

Данное лекарственное средство обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами и зарекомендовало себя как эффективный иммунокорректор, показанный при заболеваниях, причиной или следствием которых являются иммунодефицитные состояния (например, пиелонефрит) [205, 240].

Показано, что настойка родиолы розовой может быть использована также в качестве субстанции для производства новых лекарственных форм, в частности, сиропа родиолы розовой, лекарственных фитопленок «Розоплен», а также зубного эликсира «Фитодент» [242, 243].

6.2.2. Стандартизация лекарственного препарата «Родиолы розовой настойка»

При изучении показателей качества и разработке методов стандартизации нового тонизирующего и иммуномодулирующего лекарственного средства «Родиолы розовой настойки» (образцы препарата, полученные в условиях химической лаборатории Самарского государственного университета из алтайских образцов корневищ родиолы розовой), с целью унификации методов анализа сырья и готовой продукции за основу взяты подходы к стандартизации, рекомендованные нами ранее при разработке методик качественного и количественного анализа корневищ родиолы розовой (Глава 4).

6.2.2.1. ТСХ-анализ настойки родиолы розовой

Для качественной оценки препарата «Родиолы розовой настойка», как и в случае корневищ родиолы розовой, предложен ТСХ-анализ. В ходе разработки методики были проведены исследования по выбору оптимальных условий хроматографирования, позволяющих эффективно разделить и однозначно идентифицировать основные компоненты препарата [54].

В результате проведенных опытов с различными хроматографическими системами (хлороформ — этанол, хлороформ — метанол, хлороформ — ацетон — муравьиная кислота, хлороформ — метанол — вода в различных соотношениях) предпочтение было отдано системе растворителей хлороформ — метанол — вода 26:14:3, как обеспечивающей наиболее четкое разделение доминирующих БАС лекформы: циннамил-

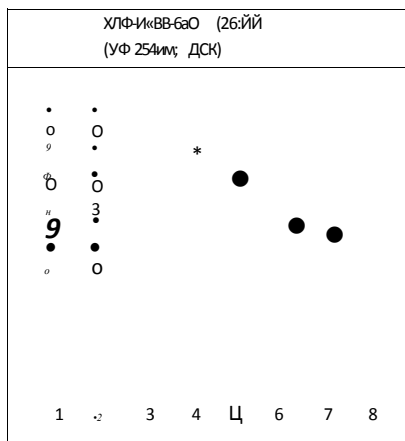


Рис. 37. ТСХ-анализ сырья и настойки родиолы розовой.

Обозначения:

- 1) *P. розовая* дикорастущая (Алтай);
- 2) настойка родиолы розовой;
- 3) коричный спирт; 4) тирозол;
- 5) розин; 6) розарин; 7) салидрозид;
- 8) ГСО розавин.

гликозидов розавина, розарина, розина и доминирующего фенольного соединения — салидрозида. Для их идентификации были использованы в качестве свидетелей ГСО розавин и достоверно известные образцы указанных соединений. При воздействии УФ-светом (254 нм) розавин в препарате обнаруживаются в виде доминирующего пятна с фиолетовой флуоресценцией с величиной R_f около 0,4 (рис. 37). На хроматограмме обнаруживаются также пятна других циннамилгликозидов (розарин, розин) и коричневого спирта (рис. 37). В предлагаемой методике используются готовые пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ», которые предварительно активируют в сушильном шкафу не менее 1 часа при 100-105 °С для четкого разделения компонентов. С той же целью хроматографическую камеру насыщают парами системы растворителей не менее 24 часов.

Раздел «Подлинность». На линию старта пластинки «Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ» микропипеткой наносят 0,01 мл препарата и рядом 0,004 мл 0,16 % раствора ГСО розавина в 60 % спирте. Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру, которую предварительно насыщают не менее 24 ч смесью растворителей: хлороформ — метиловый спирт — вода 26:14:3, и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт растворителей пройдет около 8 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться доминирующее пятно фиолетового цвета (розавин) на уровне

пятна ГСО розавина с R_f около 0,4. Допускается наличие других пятен (рис. 37).

Хроматограмму опрыскивают свежеприготовленным раствором диазобензолсульфокислоты, помещают в сушильный шкаф и выдерживают при температуре 110 °С в течение 5 мин. На хроматограмме должно проявиться доминирующее пятно красноватого цвета с R_f около 0,42 (салидрозид), допускается наличие других пятен (рис. 37).

Для целей идентификации целесообразно также использовать метод ВЭЖХ, который позволяет обнаруживать розавин в виде доминирующего пика при длине волны 252 нм. На хроматограмме ВЭЖХ испытуемого раствора (см. раздел «Количественное определение», метод 2) должен быть основной пик (розавин), имеющий такое же время удерживания, как и пик розавина на хроматограмме Государственного стандартного образца.

Примечания:

1. **Приготовление раствора ГСО розавина.** См. раздел «Количественное определение».
2. **Подготовка хроматографических пластинок.** Пластины «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (ТУ 26-1 1-17-89) разрезают поперек линий накатки соответственно на 2 части 10 x 5 см и перед использованием активируют в сушильном шкафу при 110 °С в течение 1 ч.
3. **Приготовление раствора диазобензолсульфокислоты.** 0,01 г диазобензолсульфокислоты (ГФ X, стр. 876) растворяют в 10 мл 10 % раствора натрия карбоната. Раствор используют свежеприготовленным.
4. **Проверка пригодности хроматографической системы.** Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия: на хроматограмме раствора настойки родиолы розовой, а также розавина, розарина и розина, используемых для проверки пригодности хроматографической системы, четко делятся пятна розавина, розарина и розина. R_f основного пятна (розавин) на хроматограмме испытуемого раствора должно быть около 0,4.

6.2.2.2. Количественное определение розавина в настойке родиолы розовой

Хроматоспектрофотометрический метод (метод 1).

В предложенной методике количественного определения использовали образец ГСО розавина — доминирующего и специфического фенолпропаноида в сырье и настойке родиолы розовой. Кроме того, в пользу данного выбора говорит и тот известный факт, что именно розавин обу-

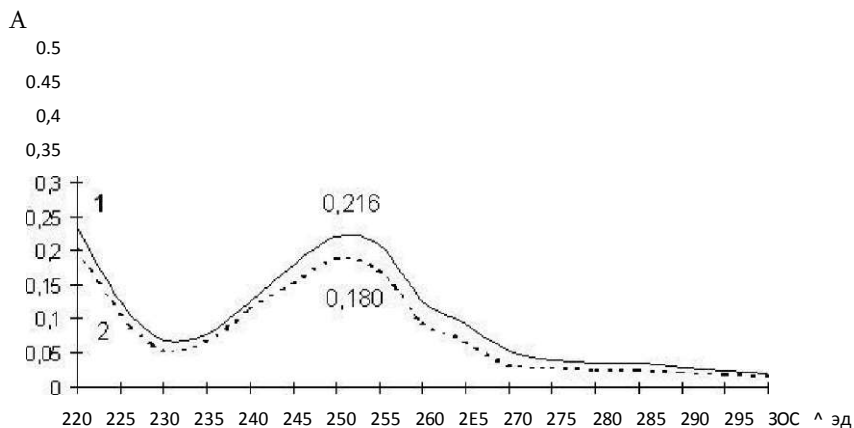


Рис. 37. УФ-спектры спиртовых элюатов с хроматографической пластинки, приготовленных для количественного определения розавина

Обозначения:

1) стандартный образец розавина; 2) настойка родиолы розовой.

словливает в основном специфическую фармакологическую активность препаратов родиолы. Для определения розавина в настойке родиолы розовой использовали хроматоспектрофотометрический метод, заключающийся в хроматографическом отделении его от сопутствующих веществ с использованием системы: хлороформ — этиловый спирт — ацетон в соотношении 20:20:5 и в последующем спектрофотометрическом определении [82].

Спиртовой раствор элюата имеет максимум поглощения при длине волны 252 нм, причем характер УФ-спектра практически совпадает с таковым раствора ГСО розавина (рис. 37).

Степень чистоты розавина, элюированного с хроматографической пластинки, определялась нами также с помощью ВЭЖХ (рис. 38).

Анализ серии образцов препарата, проведенных с использованием обсуждаемой методики, показал, что содержание розавина в настойке родиолы розовой варьирует от 0,24 % до 0,35 %. Следовательно, в качестве нижнего предела содержания розавина в данном препарате может быть значение 0,2 %, что согласуется с ранее полученными аналогичным образом данными по содержанию розавина в сырье (не менее

1,0 %), а также доказывает состоятельность предложенной технологической схемы получения препарата «Родиолы розовой настойка», позволяющей получить 90-95%-ный выход целевых веществ.

Методика количественного определения розавина (метод 1). 5,00 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 60 % спиртом до метки (раствор А).

На хроматографическую пластинку наносят микропипеткой 3 полосы (1, 3, 5) длиной 2,3 см по 0,04 мл полученного раствора А и 3 полосы (2, 4, 6) раствора ГСО розавина по 0,04 мл, одну полосу оставляют для контрольного опыта.

Пластинку подсушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру, которую предварительно насыщают не менее 30 мин смесью хлороформ — этиловый спирт — ацетон в соотношении 20:20:5, и хроматографируют восходящим способом. После того, как фронт растворителей пройдет до края пластинки (около 3-х часов), пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления запаха растворителя (не менее 30 мин).

Пластинку просматривают в УФ-свете при 254 нм и отмечают зоны, содержащие розавин (на уровне ГСО розавина). Силикагель с отмеченных зон, содержащих ро-

1,0 -

0,5.

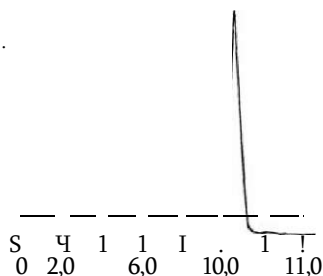


Рис. 38. ВЭЖХ-разделение элюата пятна розавина с хроматографической пластинки.

По оси абсцисс — время удерживания в мин;
по оси ординат — оптическая плотность.

Условия хроматографирования: «Милихром-5», колонка 2 x 64 мм, стационарная фаза «Сепарон С-18», подвижная фаза — смесь спирта 95 % и воды в соотношении 2:8 и с добавлением 3 % уксусной кислоты; скорость элюирования — 100 мкл/мин; детектирование вещества при длине волны 252 нм.

завин, и зону контрольного опыта количественно переносят в колбы со шлифами вместимостью 50 мл, приливают по 10 мл 95 % этилового спирта.

Элюирование проводят при постоянном взбалтывании в течение 1 ч. Элюаты фильтруют через беззольный фильтр с синей полосой.

Оптическую плотность фильтратов измеряют на спектрофотометре при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм на фоне контрольного опыта.

Содержание розавина в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \times 25 \times 10 \times m_0 \times 0,04 \times 100}{D_0 \times V \times 0,04 \times 25 \times 10} = \frac{100 \times D \times m}{D \times V}, \text{ где:}$$

D — оптическая плотность испытуемого раствора (среднее из оптических плотностей трех элюатов);

D₀ — оптическая плотность раствора ГСО розавина (среднее из оптических плотностей трех элюатов);

m₀ — масса ГСО розавина, г;

V — объем испытуемого препарата, мл.

Содержание розавина в препарате должно быть не менее 0,2 %.

Метрологические характеристики хроматоспектрофотометрической методики количественного определения розавина в препарате даны по результатам 11 определений и представлены в таблице 14.

Таблица 14

**Метрологические характеристики методики
количественного определения розавина в препарате
«Родиолы розовой настойка»**

f	x	S	P, %	t (P,f)	Дх	E, %
10	0,35	0,0075	95	2,23	±0,0167	±4,79

Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 4,79$ %.

Достоверность предложенной методики определения розавина в настойке родиолы розовой подтверждена опытами с добавками ГСО розавина в препарат и в раствор А (табл. 15).

Таблица 15

Содержание розавина в препарате «Родиолы розовой настойка» в зависимости от добавляемого ГСО розавина

Исходное содержание розавина, мг (в 5 мл препарата)	Добавлено ГСО розавина, мг	Содержание розавина, мг		Ошибка абсолют., относит., мг %
		расчетное	найденное	
16,50	12,95 (в препарат)	29,45	28,78	- 0,67 — 2,28
16,50	14,05 (в препарат)	30,55	31,06	+ 0,51 + 1,67
16,50	13,21 (в раствор А)	29,71	29,98	+ 0,27 + 0,90
16,50	12,40 (в раствор А)	28,90	29,33	+ 0,43 + 1,49

При этом ошибка определения розавина в настойке родиолы розовой находится в пределах ошибки единичного определения, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки.

ВЭЖХ-метод (метод 2). В ходе разработки методики ВЭЖХ-анализа варьировали условия разделения основных компонентов препарата: тип сорбента, состав элюента, скорость элюирования и длину волны детектирования.

Для адаптации метода к условиям заводской лаборатории, оборудованной жидкостными хроматографами отечественного производства, были проведены эксперименты на хроматографе «Милихром-5» (НПО «Научприбор», СССР) с использованием различных условий хроматографирования (рис. 39). При этом были найдены следующие оптимальные условия хроматографирования:

- колонка — обращенно-фазовая КАХ (2 х 64 мм, сталь) с модифицированным октадециленовыми группами силикагелем («Seracon C 18», d= 5 мкм, с эффективностью 4500 т.т.);
- подвижная фаза (элюента) — 33 % (по объему) водный метиловый спирт или смесь спирта 95 % и воды в соотношении 2:8 с добавлением 3 % ледяной уксусной кислоты (рис. 39);
- скорость элюирования — 50 мкл/мин;
- прокачиваемый объем элюента — 2000 мкл;
- детектор — ультрафиолетовый, длина волны детектирования 252 нм,
- диапазон чувствительности «0,80»;

Продолжительность хроматографирования 40 мин. Отклик детектора линейен в диапазоне концентраций 0,06-1,20 мг/мл анализируемого вещества.

Типичная хроматограмма настойки родиолы розовой (раствор А в методе 1, разбавленный 1:3) представлена на рис. 39.

В методе 2 проводят параллельные опыты с ГСО розавина. Содержание розавина в испытуемом растворе определяли по высоте пика, соответствующего по времени удерживания пику ГСО розавина.

Метрологические характеристики методики количественного определения розавина в препарате приведены в таблице 16.

Таблица 16

***Метрологические характеристики методики
количественного определения розавина в препарате
«(Родиолы розовой настойка)» (метод ВЭЖХ)***

f	x	S	P, %	t (P,f)	DX	E, %
10	0,31	0,0061	95	2,23	0,136	± 4,41

Отсутствие систематической ошибки было доказано опытами с добавками ГСО розавина (табл. 17). Относительная ошибка опытов с добавками находится в пределах случайной ошибки разработанного метода.

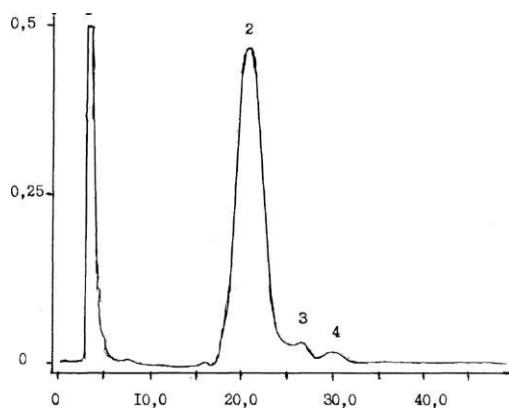


Рис. 39. ВЭЖХ-анализ настойки родиолы розовой

По оси абсцисс — время удерживания в мин;
по оси ординат — оптическая плотность.

Условия хроматографирования: «Милихром-5», колонка 2 x 64 мм, стационарная фаза «Сепарон С-18», подвижная фаза — смесь спирта 95 % и воды в соотношении 2:8 и с добавлением 3 % ледяной уксусной кислоты; скорость элюирования — 50 мкл/мин; детектирование веществ — при длине волны 252 нм.

Обозначения:

1) салидрозид + галловая кислота; 2) розавин; 3) розарин; 4) розин.

Таблица 17

**Содержание розавина в препарате «Родиолы розовой настойка»
в зависимости от добавляемого ГСО розавина**

Исходное содержание розавина, мг (в 5 мл препарата)	Добавлено ГСО роза- вина, мг	Содержание розавина, мг		Ошибка
		расчетное	найденное	
15,50	5,5 (в препарат)	21,00	19,78	- 0,22 - 1,05

Исходное содержание розавина, мг (в 5 мл препарата)	Добавлено ГСО роза- вина, мг	Содержание розавина, мг		Ошибка
		расчетное	найденное	
15,50	7,05 (в препарат)	22,55	24,00	+ 1,45 + 3,26
15,50	10,20 (в раствор А)	25,70	26,90	+ 1,20 + 3,08
15,50	12,50 (в раствор А)	28,00	27,90	- 0,10 — 1,00

ВЭЖХ-анализ (метод 2). К 1 мл раствора А (см. метод 1) прибавляют 1 мл воды дистиллированной и перемешивают. 1 мкл полученного раствора вводят в жидкостный хроматограф «Миличром-5» с УФ-детектором. Хроматографируют на колонке КАХ (2х64 мм, сталь) по ТУ 25-7405.003-86, стационарная фаза «Separon С 18» (Tessek, Чехия), 5 мкм, эффективность не менее 4500 т.т. Подвижная фаза: 33 % (по объему) водный метиловый спирт или смесь спирта 95 % и воды в соотношении 2:8 с добавлением 3 % ледяной уксусной кислоты.

Проводят УФ-детектирование при длине волны 252 нм, диапазон чувствительности 0,8. Скорость потока 100 мкл/мин, объем прокачиваемого элюента — 2000 мкл. Проводят не менее 5 параллельных определений. Параллельно проводят опыт с ГСО розавина. К 1 мл раствора ГСО розавина (см. метод 1) прибавляют 1 мл воды дистиллированной и перемешивают. 1 мкл полученного раствора хроматографируют как описано выше. Проводят 5 определений высоты пика ГСО розавина и рассчитывают среднюю высоту пика.

Определяют время выхода и идентифицируют пик розавина на хроматограмме испытуемого раствора. Измеряют высоту пика розавина на хроматограмме и рассчитывают среднюю высоту пика по пяти параллельным определениям. Содержание розавина в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{H \times m_0 \times 25 \times 2 \times 0,001 \times 100}{H \times V \times 25 \times 2 \times 0,001} \quad \frac{100 \times H \times m}{H \times V} \quad \text{где:}$$

m_0 — масса ГСО розавина, г;

H_0 — высота пика ГСО розавина, мм;

H — высота пика розавина в испытуемом растворе, мм;

V — объем испытуемого препарата, мл.

Содержание розавина в препарате должно быть не менее 0,2 %.

Примечания:

1. Содержание розавина в сырье определяют методами 1 или 2.
2. **Приготовление раствора ГСО розавина.** Около 0,04 г (точная навеска) ГСО розавина (ВФС 42- 0071-01) растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл в 20 мл 60 % спирта при периодическом помешивании, доводят объем раствора тем же спиртом до метки. Срок годности раствора 1 месяц.
3. **Приготовление хроматографических пластинок для метода 1.** 7,5 г силикагеля марки ЛСЛ₂₅₄ (Чехия, для тонкослойной хроматографии с люминисцентным индикатором + 13 % гипса) помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, приливают 20 мл воды, закрывают пробкой и тщательно взбалтывают до получения однородной массы; полученную смесь наливают тонким слоем на стеклянную пластинку размером 20 x 20 см и помещают на строго горизонтальную поверхность. Пластинку сушат на воздухе в течение 18 ч и перед нанесением исследуемых растворов активируют в сушильном шкафу в течение 40 мин при температуре 100-105 °С. Затем высушенную пластинку разделяют на 7 полос шириной 2,7 см граничными линиями толщиной 0,5-1,0 мм.
4. **Приготовление 60 % спирта.** 63,2 мл спирта 95 % помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 39,7 мл воды дистиллированной и перемешивают.
5. **Приготовление элюента для ВЭЖХ. Элюент А.** К 33 мл метилового спирта прибавляют 67 мл воды дистиллированной и перемешивают. Раствор дегазируют под вакуумом (при остаточном давлении 7-15 мм рт. ст. — водоструйный насос) через мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,4-0,5 мкм. Срок годности элюента 1 день после дегазации. **Элюент Б.** Смешивают 20 мл спирта 95 %, 80 мл воды дистиллированной и 3 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор дегазируют аналогично раствору А.
6. **Проверка пригодности хроматографической системы.** Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:
 - эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику розавина, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок. Число теоретических тарелок (N) рассчитывают по формуле:

$$N = 5,545 \times (1 / h_{0.5})^2,$$

где l — расстояние по ленте самописца от момента ввода пробы до выхода максимума пика (время удерживания), мм;

$|J_{0.5}$ — ширина пика на половине высоты пика, мм.

6.2.3. Изучение показателей качества лекарственного средства «Родиолы розовой настойка»

Проект ФСП на «Родиолы розовой настойка» впервые разработан в Самарском государственном медицинском университете при участии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». ФСП распространяется на новое тонизирующее и иммуномодулирующее лекарственное средство «Родиолы розовой настойка», производство которой планируется на базе ЗАО «Самаралектравы». Сырьем для производства препарата являются корневища и корни родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.).

Состав:

Корневищ и корней родиолы 200 г
розовой измельченных (ГФ XI, ст. 75)

Спирта 40 % (ГФ X, ст. 632) достаточное количество до получения
1 л настойки

Необходимость в разработке данного препарата продиктована несколькими факторами:

- во-первых, представляется актуальным дальнейшее расширение ассортимента отечественных адаптогенных и иммуномодулирующих лекарственных средств, что связано с ухудшающейся экологической ситуацией, приводящей к росту заболеваний с профпатологией и экopatологией, причиной или следствием которых являются иммунодефицитные состояния;
- во-вторых, потребность в совершенствовании галеновой технологии переработки сырья родиолы, связанная с тем, что при производстве известного аналога предлагаемого препарата — «Экстракта родиолы жидкого 1:1» осуществляется сложный технологический процесс, не позволяющий из-за

высокой вязкости извлечений (в данном сырье содержится до 40-60% экстрактивных веществ) исчерпывающе извлечь целевые вещества: фенилпропаноиды, в частности, розавин и другие циннамилгликозиды, и простые фенольные соединения, в частности, салидрозид; по данным пятигорских ученых эффективность экстракции корневищ родиолы розовой при получении экстракта родиолы жидкого составляет всего 50% [268];

- в третьих, необходимость пересмотра имеющихся подходов в стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой, заключающихся на сегодняшний день в оценке содержания салидрозида, хотя данное соединение содержится в большинстве видов рода *Rhodiola* L. [126], а также разработки объективных и унифицированных методик анализа в ряду сырье-субстанция-лекарственная форма [280-282];
- в-четвертых, «Экстракт родиолы жидкий» является недостаточно стабильным препаратом (при хранении в некоторых случаях превращается в гель) [121].

С помощью разработанной методики ВЭЖХ-анализа были проанализированы образцы препарата «Родиолы розовой настойка», полученной в лабораторных условиях в Самарском государственном медицинском университете и заложенные на хранение. Результаты анализов, представленные в табл. 14 и 16, свидетельствуют о хорошей сопоставимости данных по содержанию розавина, полученных с помощью хроматоспектрофотометрической методики (метод 1) и ВЭЖХ-методики (метод 2).

Следовательно, для количественного определения содержания розавина в препарате может быть использован один из предложенных методов — в зависимости от приборного оснащения лаборатории.

Сухой остаток

Определяют по фармакопейной методике (ГФ XI, вып. 2, стр. 161). Нижний предел данного показателя (5,0 %) обусловлен содержанием ведущей группы БАС — фенилпропаноидов (коричного спирта, розавина, розарина, розина), а также фенольных соединений (салидрозида, тирозола и др.), флавоноидов (родиолин, родионин), терпенов (розиридол, розиридин), дубильных веществ и некоторых других.

Спирт

Концентрацию спирта в готовой продукции обуславливают в основном два фактора: с одной стороны, рекомендуемая для получения и хранения препарата «Родиолы розовой настойка» концентрация спирта — 40 %, обеспечивающая наиболее исчерпывающую экстракцию сырья; с другой стороны, неизбежное снижение концентрации экстрагента в процессе получения препарата.

Снижение концентрации спирта ниже указанного предела (35 %) ведет на этапе экстрагирования ЛРС к неполному извлечению циннамилгликозидов.

Определение тяжелых металлов

Проводится в соответствии с требованиями, предъявляемым общей статьей на настойки (ГФ СССР, XI изд, вып. 2, стр. 148).

Испытания на микробиологическую чистоту проводились в установленном порядке (ГФ XI, вып. 2, с. 193) на питательных средах, соответствующих ГОСТ и ТУ. При проведении испытаний препарата по показателю «общее число бактерий и грибов» установлено, что в 1 мл лекарственного средства содержится менее 10 бактерий, а грибы отсутствуют (разведение образца 1:10).

Испытания по выявлению и идентификации бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* показали их отсутствие в препарате.

Упаковка

Упаковка препарата «Родиолы розовой настойка» производится по общим правилам, в соответствии с действующими ГОСТами на этот вид фармацевтической продукции. При этом особо важно соблюдение требований к стеклотаре: склянки используются только темного стекла, что связано с высокой светочувствительностью препарата.

Емкость флаконов (25 и 30 мл) рассчитана на количество препарата, необходимого на различные курсы лечения.

Маркировка и транспортирование

Производится по общим правилам, в соответствии с требованиями действующих ГОСТов на данный вид фармацевтической продукции.

Хранение

Хранение осуществляется по общим правилам, предусмотренным соответствующим ГОСТом, ГФ XI изд. и действующим Приказом по хранению препаратов данной группы.

Срок годности

Исследованы 5 серий образцов препарата, заложенных на хранение сроком на 4 года. При оценке показателей качества, регламентируемых в обсуждаемом проекте ФСП по приведенным методикам анализа, а также данным изучения фармакологической и токсикологической активности, доказано, что препарат стабилен при хранении и сохраняет неизменными уровень и характер биологической активности в течение 3 лет.

Результаты исследования стабильности всех показателей качества настойки родиолы розовой подтверждают эти выводы. Исследования в этом направлении продолжаются.

Разработанные методики качественного и количественного анализа исследуемого препарата с применением ТСХ, ВЭЖХ и хроматоспектрофотометрии использованы при оформлении соответствующей нормативной документации (ВФС 42-3434-99 «Настойка родиолы розовой», ТУ 9363-005-01963143-98 «Настойка золотого корня», проект ФСП «Родиолы розовой настойка»).

Для целей стандартизации нами были наработаны 5 серий Государственного стандартного образца розавина из корневищ родиолы розовой, культивируемой в Самарской области. Полученный образец ГСО розавина анализировали с использованием УФ-, ИК-, ¹H-ЯМР-спектроскопии (рис. 35), что позволило доказать соответствие данного стандарта всем требованиям ФС 42-0071-01.

Таким образом, обоснована целесообразность определения подлинности и показателей качества препарата «Родиолы розовой настойка», как и в случае корневищ родиолы розовой, по содержанию доминирующего фенолпропаноидного гликозида — розавина, который рекомендовано использовать в методиках анализа в качестве Государственного стандартного образца.

Разработана методика качественного анализа настойки родиолы розовой и экстракта родиолы жидкого путем определения розавина и

салидрозида с использованием ТСХ и ГСО розавина. Разработаны методики количественного определения розавина в экстракте родиолы жидком, настойке родиолы розовой с использованием ТСХ, ВЭЖХ и хроматоспектрофотометрии, а также ГСО розавина. Ошибка единичного определения разработанных методик не превышает $\pm 4,65$ %. С помощью опыта с добавками ГСО розавина доказано отсутствие систематической ошибки.

Разработанный препарат «Родиолы розовой настойка» целесообразно применять в качестве адаптогенного и иммуномодулирующего лекарственного средства, а также в качестве субстанции для получения различных лекарственных форм, в том числе сиропа.

6.3. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ СИРОП»

Разработанный лекарственный препарат «Родиолы розовой настойка» предложен нами в качестве субстанции для получения такой лекарственной формы, как сироп.

6.3.1. Технология получения лекарственного препарата «Родиолы розовой сироп»

В качестве основы для получения сиропа нами использованы различные корригенты — сахароза, фруктоза и сорбит — в концентрации 60–64%. Фруктоза и сорбит имеют ряд преимуществ: сироп на их основе может применяться при лечении и профилактике астенических состояний у диабетических больных, при комплексной терапии сахарного диабета. Сорбит используют в качестве основы во многих сиропах и, как правило, указывают как неактивный ингредиент. Однако известно, что сорбит может обладать желчегонным и слабительным действием, поэтому его суточное потребление следует ограничивать до 10 г [298]. По нашим расчетам, масса сорбита в суточной дозе сиропа составляет 5,58 г. Это снимает вышеуказанное ограничение по применению сиропа, связанное с возможным побочным действием.

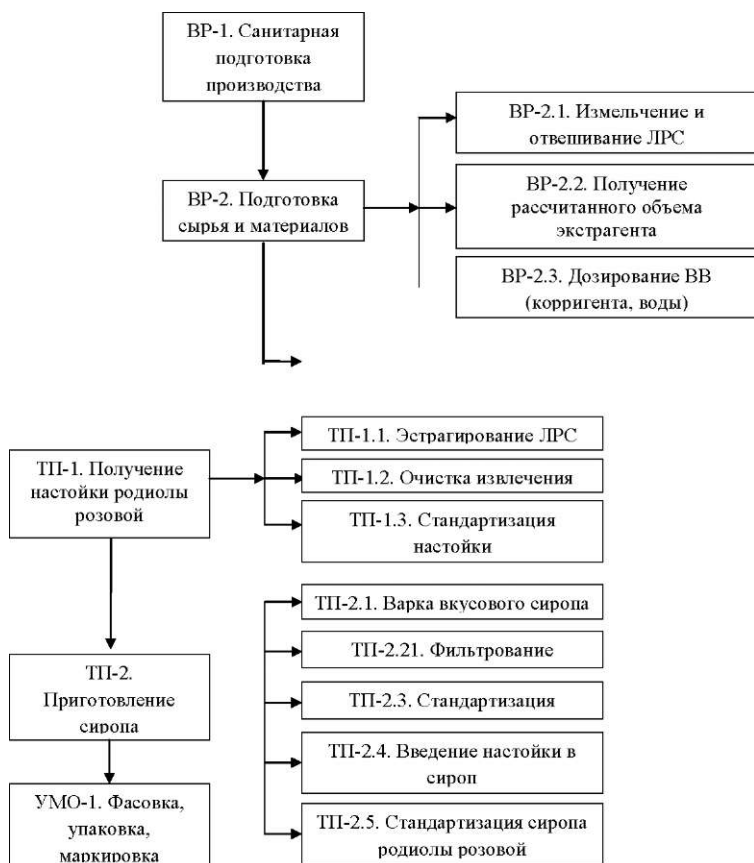


Рис. 40. Технологическая схема получения сиропа родиолы розовой

Сироп на основе сахарозы может применяться здоровым взрослым населением, а также детьми.

Для обоснования концентрации настойки, используемой в качестве лекарственной субстанции для получения сиропа, и лечебной разовой дозы учтено, что рекомендуемая лечебная доза настойки — 5-10 капель 2 раза в день. Проведенные расчеты показали, что необходимое количе-

ство действующих веществ (розавин и др.) содержится в 1 чайной ложке сиропа с 10% настойки.

За основу получения сиропа с настойкой родиолы розовой взята классическая схема производства сиропов, содержащих спиртовые извлечения из ЛРС, термолабильные БАС (сироп солодки, алтея, пертуссин) [266]. Технологическая схема получения сиропа родиолы розовой включает следующие стадии: получение настойки (экстрагирование лекарственного растительного сырья, его очистка и стандартизация), приготовление вкусового сиропа (варка, фильтрование, стандартизация), смешивание промежуточных продуктов, стандартизация готового продукта (рис. 40).

6.3.2. Стандартизация лекарственного препарата «Родиолы розовой сироп»

В соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001. «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» для стандартизации сиропов проводится оценка органолептических, физико-химических и микробиологических показателей качества (ГФ СССР XI изд., вып. 2, стр. 150) [41].

За основу методик качественного и количественного сиропа родиолы розовой нами взят подход, описанный для корневищ и настойки родиолы розовой. Методики адаптированы с учетом наличия в сиропе дополнительных компонентов.

6.3.2.1. ТСХ-анализ препарата «Родиолы розовой сироп»

При изучении показателей качества и разработке методов стандартизации нового тонизирующего и иммуномодулирующего лекарственного средства «Родиолы розовой сироп» с целью унификации методов анализа сырья и готовой продукции за основу взяты подходы к стандартизации, рекомендованные нами ранее при разработке методик качественного и количественного анализа корневищ родиолы розовой (ФС 75, ГФ СССР, XI изд, вып.2 и Изменение 1 к ФС 75, рассмотренные ранее Фармакопейным комитетом МЗ РФ).

Для качественной оценки препарата «Родиолы розовой сироп», как и в случае корневищ родиолы розовой, предложен ТСХ-анализ. В ходе

разработки методики были проведены исследования по выбору оптимальных условий хроматографирования, позволяющих эффективно разделить и однозначно идентифицировать основные компоненты препарата, включая доминирующий фенилпропаноид — розавин [59, 122].

За основу методики взяты условия хроматографирования лекарственного препарата «Родиолы розовой настойка». В предлагаемой методике используются готовые пластинки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ», которые предварительно активируют в сушильном шкафу не менее 1 часа при 100-105 °С для четкого разделения компонентов. Принимая во внимание высокую вязкость сиропа, нами введена пробоподготовка, включающая обработку препарата равным объемом ацетона, последующее отделение ацетонового слоя, упаривание растворителя и растворение сухого остатка в 1 мл 95 % этилового спирта.

Раздел Подлинность. В делительную воронку помещают 10,0 г сиропа родиолы розовой, добавляют 10 мл ацетона. Содержимое делительной воронки осторожно перемешивают и оставляют до полного обесцвечивания сиропа и окрашивания ацетонового слоя, после чего сливают ацетоновый слой в отдельную колбу, упаривают досуха и растворяют в 1 мл 95 % этилового спирта. На линию старта пластинки «Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ» микропипеткой наносят 0,02 мл спиртового раствора сухого остатка ацетонового извлечения препарата и рядом 0,02 мл (4 мкг) 0,02 % раствора ГСО розавина в 95 % этиловом спирте. Пластинку с нанесенными пробами помещают в вертикальную камеру, которую предварительно насыщают не менее 24 ч смесью растворителей: хлороформ-метанол-вода (26:14:3), и хроматографируют восходящим способом.

Когда фронт растворителей пройдет около 8 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителя и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме должно обнаруживаться пятно фиолетового цвета с R_f около 0,40 (розавин) на уровне пятна ГСО розавина; допускается наличие пятен других веществ, в том числе фенилпропаноидов.

Хроматограмму опрыскивают свежеприготовленным раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе карбоната натрия, помещают в сушильный шкаф и выдерживают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

На хроматограмме препарата должно проявиться пятно с R_f около 0.45, соответствующее пятну ГСО салидрозида; допускается наличие других пятен.

Для целей идентификации целесообразно также использовать метод ВЭЖХ, который позволяет обнаруживать розавин в виде доминирующего пика при длине волны 252 нм. На хроматограмме ВЭЖХ испытуемого раствора (см. раздел «Количественное определение», метод 2) должен быть основной пик (розавин), имеющий такое же время удерживания, как и пик розавина на хроматограмме Государственного стандартного образца.

6.3.2.2. Количественное определение розавина в препарате «Родиолы розовой сироп»

В основу методик количественного определения розавина в препарате «Родиолы розовой сироп» положены подходы и методы (хромато-спектрофотометрия и ВЭЖХ), используемые при анализе лекарственного средства «Родиолы розовой настойки».

Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 4,95$ % (хроматоспектрофотометрия) и $\pm 5,17$ % (ВЭЖХ).

Достоверность разработанных методик количественного определения розавина в сиропе родиолы розовой подтверждена опытами с добавками ГСО розавина в препарат и в раствор А.

С использованием разработанных методик определено, что содержание розавина в препарате «Родиолы розовой сироп» варьирует от 0,025 % до 0,034 %.

6.3.2.3. Изучение показателей качества лекарственного средства «Родиолы розовой сироп»

Проект ФСП на лекарственное средство «Родиолы розовой сироп» впервые разработан в Самарском государственном медицинском университете. Проект ФСП распространяется на новое тонизирующее и иммуномодулирующее лекарственное средство «Родиолы розовой сироп», производство которого планируется на базе ЗАО «Самаралектравы». Субстанцией для производства препарата является препарат «Ро-

диола розовой настойка», полученная из корневищ и корней родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.).

Состав сиропа.

Настойки родиолы розовой (ФС 42-3434-99) —	100,0
Сахарного сиропа (ГФ Х. «Сиропа», стр. 215) —	достаточное количество до получения 1000,0 г сиропа родиолы розовой.

С помощью разработанных методик ВЭЖХ-анализа были проанализированы образцы «Родиолы розовой сироп», полученные в лабораторных условиях в Самарском государственном медицинском университете и заложенные на хранение.

Результаты анализов свидетельствуют о хорошей сопоставимости данных по содержанию розавина, полученных с помощью хроматоспектрофотометрической методики (метод 1) и ВЭЖХ-методики (метод 2). Следовательно, для количественного определения содержания розавина в препарате может быть использован один из предложенных методов — в зависимости от приборного оснащения лаборатории.

В качестве нижнего предела содержания розавина в препарате «Родиолы розовой сироп» предложен числовой показатель «розавина не менее 0,02%».

Внедрение лекарственного препарата «Родиолы розовой сироп» позволит расширить ассортимент адаптогенных, тонизирующих и иммуномодулирующих средств, в том числе, применяемых в педиатрии.

6.4. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ КОРНЕВИЩ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

В настоящее время особое внимание исследователей привлекает родиола розовая, или «Золотой корень» (*Rhodiola rosea* L.) как источ-

ник адаптогенных, нейротропных, иммуномодулирующих, антиоксидантных и противораковых лекарственных средств [22, 37, 47, 51-54, 87, 88, 116-118, 125, 162-171, 288, 290, 291, 312]. Корневища данного растения популярны в народной медицине и используются в медицинской практике Российской Федерации в качестве тонизирующих и адаптогенных средств (экстракт родиолы жидкий, родаскон) [21, 24, 31, 43-45, 85, 86, 125, 174, 177, 182, 184, 187, 189, 197], однако ассортимент препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, явно недостаточен. Повышенный интерес к родиоле розовой обусловлен тем обстоятельством, что в последнее время нами выявлен целый ряд новых фармакологических свойств, а именно: анксиолитическая, ноотропная, антидепрессантная, иммуномодулирующая, антиоксидантная активность [51-54, 162-170]. Кроме того, в корневищах родиолы розовой содержатся как липофильные (4, 6, 20, 22), так и полярные биологически активные соединения (1-3, 7, 21), что не позволяет с помощью традиционных технологических подходов использовать весь комплекс веществ, представляющих интерес не только для фармации и медицины, но и для парфюмерной, пищевой и ликероводочной промышленности.

Ранее на основе глубокого изучения химического состава корневищ родиолы розовой разработаны новые подходы к стандартизации сырья и препаратов данного растения [49, 82-84, 121, 122, 130, 148, 178]. В нормативную документацию включены современные методы анализа (ТСХ, ВЭЖХ, хроматоспектрофотометрия), предусматривающие использование государственного стандартного образца (ГСО) розавина [49, 82-84, 121, 122, 130, 178] — доминирующего диагностического и биологически активного соединения, относящегося к классу фенилпропаноидов. Данные обстоятельства являются хорошей методической и методологической основой для создания новых эффективных лекарственных средств и других субстанций на основе корневищ родиолы розовой.

Цель настоящих исследований — научное обоснование технологии комплексной переработки корневищ родиолы розовой.

Из корневищ родиолы розовой в условиях предприятий ООО «Роджер-Медика» (г. Новосибирск) и ООО «Экспро» (г. Железногорск) последовательно были получены извлечения: СО₂-экстракт и водно-спиртовой экстракт из шрота корневищ родиолы розовой, полученного после СО₂-экстракции сырья.

Для получения CO_2 -экстрактов использовали лабораторную установку (размеры: ширина 1300 см, высота 2200 см, глубина 830 см), включающую: накопитель жидкого CO_2 , камеру для смешивания дополнительных растворителей с CO_2 (с рубашкой для теплоносителя), два экстрактора емкостью 2 л (каждый экстрактор оборудован рубашкой для теплоносителя), испаритель и конденсатор CO_2 . Установка снабжена также компрессором высокого давления для CO_2 , жидкостными циркуляционными насосами и термостатом. Аппарат рассчитан на рабочее давление 100 кГс/см² (испытание 125 кГс/см²). Вентили, использованные в лабораторной установке, выдерживают нагрузку $P=400$ кГс/см². Наличие запорной арматуры позволяет проводить различные эксперименты и вести экстракцию как в режиме «протока», так и в режиме «настаивания». Работа может идти как в одном отдельном экстракторе, так и в обоих экстракторах одновременно (общий рабочий объём 4 л). Подача жидкого CO_2 в экстракторы организована снизу вверх, что не позволяет уплотняться шроту в камерах и ведёт к пассивному перемешиванию шрота. Теплообменные рубашки на экстракторах позволяют вести экстракцию в широких диапазонах температур. Применяя различные варианты работы оборудования, есть возможность работать как с докритическим жидким CO_2 , так и в сверхкритическом режиме. В этом случае в экстракционных камерах создаются следующие условия температурный режим — 31 °С и выше, давление — $P = 74$ кГс/см² и выше. Для удобства работы запорные вентили CO_2 и смеситель размещены на лицевой стороне установки. Трубопроводы и вентили, отвечающие за подачу теплоносителя, выведены на тыльную сторону установки.

6.4.1. Технология получения CO_2 -экстракта и сухого экстракт родиолы розовой

800 г корневищ родиолы розовой, измельченных до размера частиц диаметром 1-2 мм, помещают в экстрактор лабораторной установки, подвергают CO_2 -обработке в течение 8 ч, используя соотношение сырье/растворитель 1/60 (общий расход экстрагента 48 л, температуру жидкого CO_2 — 18-20 °С и рабочее давление — 65-70 атм. Затем полученное CO_2 -извлечение помещают в испаритель и при нормальном ат-

мосферном давлении удаляют растворитель (CO_2). Выход CO_2 -экстракта, представляющего собой желеобразный остаток, составил 1,5 %. Шрот сырья подвергают далее экстракции 70 % этиловым спиртом в течение 24 ч при перемешивании, водно-спиртовое извлечение упаривают на вакуумном испарителе до удаления растворителя и полученный кубовый остаток высушивают в условиях лиофильной сушки (выход сухого экстракта 30,0 % от массы воздушно-сухого шрота сырья).

Качественный анализ сырья, шрота и субстанций осуществляли с использованием метода ТСХ-анализа на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» с последующим просматриванием хроматографических пластинок в УФ-свете при длине волны 254 и 366 нм и далее проявлением раствором диазобензолсульфокислоты. В качестве стандартных образцов веществ использовали ГСО розавина (2) (ФС 42-0071-01) и индивидуальные вещества — коричный спирт (4), розин (1), розарин (3), тирозол (6), салидрозид (7), галловая кислота (8), розиридол (20), розиридин (21), строение которых доказано с использованием ^1H -ЯМР-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, ТСХ, различных химических превращений (ацетилирование, метилирование, кислотный и ферментативный гидролиз). Количественное определение содержания розавина осуществляли с использованием хроматоспектрофотометрии [49, 64, 65, 122, 82-84, 148, 167], а салидрозида — методом спектрофотометрии [41].

На тонкослойной хроматограмме водно-спиртовых извлечений из корневищ (исходное сырье и шрот после CO_2 -экстракции), а также экстракта родиолы розовой сухого обнаруживается доминирующее пятно розавина (на уровне пятна ГСО розавина). Отмечено наличие пятен и других веществ — коричневого спирта (4), розина (1), розарина (3), тирозола (6), салидрозида (7), галловой кислоты (8), розиридола (20) и розиридина (21), характерных для корневищ родиолы розовой соединений. Установлено, что содержание розавина в шроте (корневища родиолы розовой после CO_2 -экстракции) выше по сравнению с исходным сырьем (соответственно 2,65 % и 2,17 % в пересчете на абсолютно сухое сырье), что свидетельствует не только о том, что данный фенилпропаноидный гликозид не извлекается CO_2 , но и о более полной экстракции корневищ после извлечения из них липофильных веществ. При этом содержание салидрозида (6) составляет 0,95 % (корневища), 1,14 % (шрот) и 2,30 % (сухой экстракт). CO_2 -экстракт родиолы розовой со-

держит в качестве доминирующего компонента коричный спирт (4), а также другие липофильные или малополярные вещества — тирозол, розиридол, в-ситостерин и др. При этом в исследуемых СО₂-экстрактах розавин (2) и другие гликозиды (1, 3, 7, 21) не обнаружены. Желеобразное состояние СО₂-экстракта связано с наличием в нем коричневого спирта, который имеет низкую т.пл. (30–32 °С) и в присутствии примесных веществ расплавляется даже при комнатной температуре. Из-за высокого содержания коричневого спирта СО₂-экстракт из корневищ родиолы имеет приятный характерный запах, придающий данной субстанции свойства, представляющие интерес для парфюмерной, пищевой и ликероводочной промышленности.

Экстракт родиолы розовой сухой характеризуется высоким содержанием розавина (3,15 %), других фенилпропаноидных гликозидов (1, 3), а также салидрозида (7) и монотерпенового гликозида розиридина (20), обладающего туберкулостатической активностью. Следовательно, данная субстанция является перспективной для получения лекарственных форм, обладающих тонизирующими, адаптогенными и иммуномодулирующими свойствами.

Таким образом, разработанная ресурсосберегающая технология получения водно-спиртового извлечения из шрота корневищ родиолы розовой (после СО₂-экстракции) позволяет не только сохранить исходный набор биологически активных и других соединений в готовом продукте (сухой экстракт), но и повысить выход целевого продукта, а также получать СО₂-экстракт, представляющий интерес для парфюмерной, пищевой и ликероводочной промышленности.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан комплексная технология переработки корневищ родиолы розовой, которая позволяет получать в качестве целевого продукта две субстанции — СО₂-экстракт и экстракт родиолы розовой сухой. СО₂-экстракт, обогащенный веществами липофильной природы (доминирующий компонент — коричный спирт), рекомендован нами для использования в парфюмерной, пищевой и ликероводочной промышленности. Сухой экстракт родиолы розовой характеризуется высоким содержанием розавина (3,15 %), салидрозида (2,30 %) и других биологически активных соединений (розин, розарин, розиридин и др.), поэтому может быть рекомендован к применению в качестве высокоэффективного адаптогенного, тонизирующего и иммуномодулирующего средства. Кроме того,

в результате фармакологического изучения сухого экстракта родиолы розовой выявлены актиопротекторные, ноотропные и антиоксидантные свойства данного препарата (раздел 6.5).

6.5. ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ВЕЩЕСТВ И КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ФИТОПРЕПАРАТОВ

При исследовании химического состава родиолы розовой (корневища и культура ткани) (глава 3), а также таких лекарственных растений, как элеутерококк колючий, сирень обыкновенная, ива корзиночная, расторопша пятнистая, лаванда колосовая, нами был выделен ряд фенолпропаноидов и их гликозидов, для которых в сравнительном плане изучена биологическая активность [15, 116-118, 121, 148, 162-169, 171-175, 244, 245, 249, 250].

По нашим данным, биологическая активность корневищ родиолы розовой в основном обусловлена гликозидами коричневого спирта, среди которых доминирующим компонентом является розавин. Как ранее указывалось, именно по данному компоненту предложено оценивать качество сырья и препаратов родиолы розовой. Второй группой действующих веществ в корневищах родиолы розовой являются простые фенолы, представленные тирозолом и салидрозидом [15, 121, 288-291], причем по содержанию последнего ранее осуществлялась стандартизация сырья и препаратов данного растения.

Стимулирующие и адаптогенные свойства каллусной и суспензионной культуры родиолы розовой, на наш взгляд, обусловлены триандринном и другими фенолпропаноидами. Интересно отметить, что триандрин, содержащийся и в некоторых видах рода *Salix*, является гидроксильным аналогом розина, выделенного из корневищ родиолы розовой.

Многочисленные фармакологические исследования показали, что экстракт родиолы розовой обладает выраженными тонизирующими и адаптогенными свойствами, а также противораковыми свойствами [15, 22, 37, 65, 87, 88]. Известно, что розавин, розарин, розин и розиридин, как и салидрозид, обладают выраженными адаптогенными свойствами;

несколько меньший эффект отмечен у коричневого спирта. Для фенилпропаноидов корневищ родиолы розовой выявлены также гепатозащитные свойства [15].

6.5.1. Компьютерное прогнозирование иммуномодулирующей и антиоксидантной активности некоторых фенилпропаноидов

В настоящее время осуществляется активный поиск лекарственных растений, обладающих иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью [4, 165, 182, 316, 364].

В рамках данного раздела приведены результаты компьютерного прогнозирования биологической активности иммуномодулирующей и антиоксидантной активности некоторых фенилпропаноидов, осуществленного под руководством заведующего лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН, профессора В.В. Поройкова. Прогнозируемый спектр биологической активности представлен в PASS в виде списка активностей с двумя вероятностями P_a («быть активным») и P_i («быть неактивным»), рассчитанными для каждой активности. При этом только активности с $P_a > P_i$ считаются возможными для анализируемого соединения [263].

В ходе исследований с использованием программы PASS определено, что наиболее вероятное проявление иммуномодулирующей активности ($P_a > P_i$) гликозидов фенилпропаноидов (розавин, триандрин, сиригин), тогда как для агликонов (коричный спирт, п-кумаровый спирт) это просматривается в меньшей степени (табл. 18). Это согласуется с экспериментальными данными по изучению иммуномодулирующей и тонизирующей активности (раздел 6.1.2). Достаточно велика вероятность проявления и антиоксидантной активности фенилпропаноидов (табл. 19), хотя и в меньшей степени, чем в случае препаратов сравнения — антиоксидантов: $P_a > P_i$ для дигидрокверцетина — $0.718 > 0.004$, рутина — $0.753 > 0.004$. Данный прогноз нашел подтверждение в исследованиях, изложенных в разделе 6.1.5 данной главы.

Таблица 18

**Прогноз иммуномодулирующей активности некоторых
фенилпропаноидов ($P_a > P_i$)**

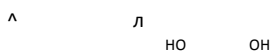
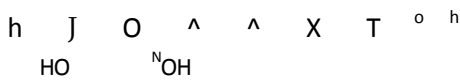
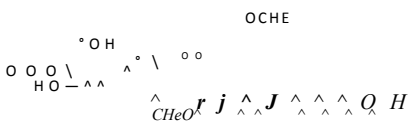




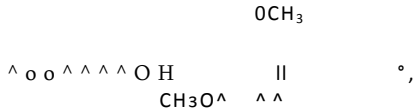


Вещество	Химическая структура	P_a	P_i
Розавин		0.669	0.018
Триандрин		0.595	0.037
Элеутерозид В (сирингин)		0.567	0.046
Коричный спирт		0.470	0.098
γ-Кумаровый спирт		0.434	0.133

Таблица 19

**Прогноз антиоксидантной активности
некоторых фенилпропаноидов ($P_a > P_i$)**

Вещество	Химическая структура	P_a	P_i
Розавин		0.502	0.015

Вещество	Химическая структура	Pa	Pi
Ыриондрин		0.533	0.012
Элеутерозид В (сирингин)		0.431	0.023
Коричный спирт		0.470	0.098
м-Кумаровый спирт		0.383	0.031

6.5.2. Сравнительное исследование стимулирующей активности и иммуностимулирующих свойств некоторых фенилпропаноидов

Сравнительное исследование спонтанной двигательной активности в актографе у мышей показало, что стимулирующая активность фенилпропаноидов в дозах 10 мг/кг увеличивается в ряду сиригин — розавин (2) — триандрин (37) (рис. 41). В дозах 50 мг/кг наиболее выраженными стимулирующими свойствами обладает розавин, причем его активность на протяжении 90 мин постоянно нарастает (44,2% по отношению к контролю), тогда как в случае триандрина и сиригина отчетливое стимулирующее действие отмечено впервые 30 мин.

Сравнительное исследование нейротропной активности веществ на модели хлоралгидратного сна показало [148, 300, 301], что наиболее выраженные стимулирующие свойства проявляют триандрин и розавин,

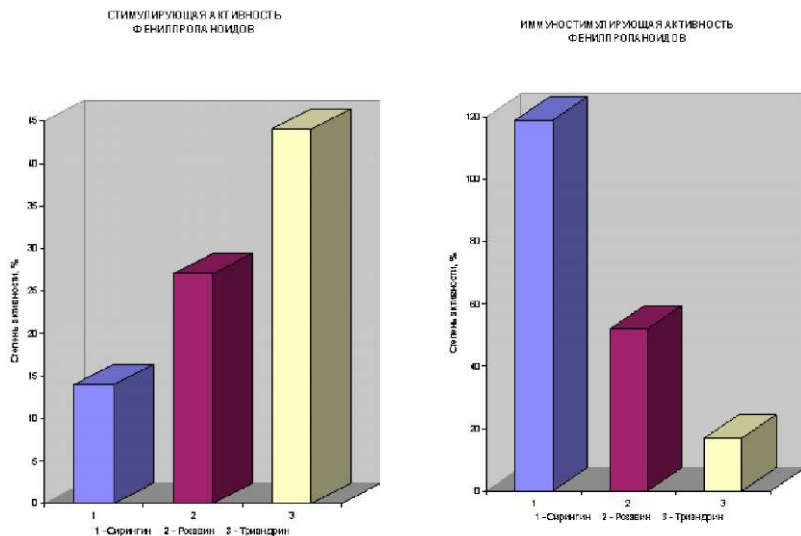


Рис. 41. Сравнительная биологическая активность фенолпропаноидов

в меньшей степени активен сирингин (рис. 41). Введение п-кумарового спирта (35) пробуждающего действия не оказывало, а в случае коричневого спирта (4) замечена лишь тенденция к сокращению хлоралгидратного сна. На модели барбитал-натриевого сна [148, 300, 301] наиболее выраженной стимулирующей активностью обладает сирингин, пробуждающее действие других веществ, в том числе агликонов (4, 35), выражено в меньшей степени.

Таким образом, изучение антигипнотических свойств фенолпропаноидов [148, 300, 301] показало, что пробуждающее действие триандрина и розавина реализуется преимущественно посредством влияния на кору головного мозга (модель хлоралгидратного сна), а сирингина — на субкортикальные структуры головного мозга (модель барбитал-натриевого сна). Сравнительное исследование нейротропных свойств фенолпропаноидных гликозидов и их агликонов [148, 300, 301] показало, что фенолпропаноиды с гликозилированной $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ -группировкой (1-3, 37) проявляют значительно более выраженную стимулирующую активность, чем их агликоны — коричневый (4) и п-кумаровый спирты (35).

При изучении иммуностимулирующих свойств фенилпропаноидов (розавин, триандрин и сирингин) было установлено [148, 300, 301], что наиболее выраженную иммуностимулирующую активность проявляет сирингин (степень активации по отношению к контролю 119 %) (рис. 41). Достаточно высокая иммуностимулирующая активность отмечена и для розавина **(2)** (49 %). Интересно, что, в отличие от иммуностимулирующих свойств, нейротропная активность в этом ряду веществ увеличивается (рис. 41), а триандрин **(37)** наиболее активен.

Результаты исследования фармакологических свойств циннамилгликозидов свидетельствуют о перспективности этого направления. В этом плане определенный интерес представляют недавно описанные в литературе рутинозиды коричневого спирта, выделенные из коры осины (*Populus tremula* L.) [148].

6.5.3. Сравнительное исследование анксиолитической активности фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе

В медицинской практике широкое применение находят лекарственные средства, влияющие на ЦНС, в том числе анксиолитики [4, 75, 181, 218, 252], ассортимент которых представлен в основном синтетическими препаратами (диазепам, феназепам и др.) (Машковский, 2000). К анксиолитикам относят вещества различной химической структуры, обладающие способностью влиять на эмоциональные нарушения невротического характера, устранять чувство тревоги, страха, не вызывая выраженной заторможенности. Учитывая тот факт, что препараты данного спектра действия применяют длительное время, представляется актуальным проведение исследований в плане поиска растительных лекарственных средств, сочетающих в себе, как правило, высокую эффективность, относительную безопасность и невысокую себестоимость курса лечения. В этом отношении большой интерес представляют лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды, для которых одним из характерных эффектов является влияние на ЦНС (Барнаулов и др., 1986; Быков и др., 1999; Запесочная и др., 1995; Куркин, 1996; 2004; Куркин, Запесочная, 1986; Куркин и др., 1999; 2002; 2003; 2005;

Саратиков, Краснов, 2004; Соколов и др., 1985; 1990; Bauer, Wagner, 1990; Wagner, 1993).

Цель настоящей работы — сравнительное исследование анксиолитической активности некоторых фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе.

В качестве объекта исследования служили жидкий экстракт корневищ элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., настойка семян лимонника китайского *Schizandra chinensis* Bail., а также новые фитопрепараты — настойка травы эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea* (L.) Moench., настойка корневищ родиолы розовой *Rhodiola rosea* L., настойка коры сирени обыкновенной *Syringa vulgaris* L., жидкий экстракт плодов расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn., жидкий экстракт коры ивы корзиночной *Salix viminalis* L. и настойка травы мелиссы лекарственной *Melissa officinalis* L. В сравнительном плане изучены также фенилпропаноиды — розавин (2), триандрин (37) сирингин (фенилпропаноид корневищ элеутерококка колючего и коры сирени обыкновенной) и силибин (флаволигнан плодов расторопши пятнистой), выделенные в индивидуальном виде соответственно из корневищ *Rhodiola rosea* L., коры *Salix viminalis* L., коры *Syringa vulgaris* L. и плодов *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Запесочная, Куркин, 1982; Запесочная и др., 1995; Куркин, 1996; 2003; Куркин и др., 1992). В качестве эталонного анксиолитического препарата исследовали диазепам (Машковский, 2000).

Исследования анксиолитической активности препаратов проводили на белых беспородных крысах обоего пола с исходной массой 170–210 г с использованием методики «конфликтная ситуация» по Фогелю и методики приподнятого крестообразного лабиринта (Воронина, Середенин, 2000). В основе методики «конфликтная ситуация» лежит прием столкновения двух рефлексов — питьевого условного и безусловного рефлекса избегания электроболевого раздражения. Для этого животных предварительно оставляли на 3 суток без воды, затем в течение 4-х суток на 20 мин ежедневно помещали в пластиковую камеру размерами 30х40х20 см, в одной из торцевых стенок которой была устроена ниша с поилкой, где крыса могла напиться. Фитопрепараты и вещества вводили, начиная с первого дня обучения, в желудок за 30 мин до помещения в камеру, контрольные животные получали воду. В день регистрации крыс помещали в камеру на 10 мин и между металличе-

ским полом камеры и электродом, опущенным в поилку, создавали разность потенциалов в 1 мА. Таким образом, через 10 секунд после взятия воды животное получало удар током. Об анксиолитической активности судили по разнице взятий воды, несмотря на удар током (наказуемое взятие воды), в контрольной и опытной группах (Воронина, Середенин, 2000). Принцип методики состоит в том, что наказующий фактор (болевое раздражение) подавляет привычное для животного поведение, в результате чего создается ситуация невозможности осуществления необходимой мотивации, рассогласование желаемого и действительности, что подкрепляется страхом получения болевого раздражения. При этом транквилизаторы, устраняя чувство страха и тревоги, увеличивают число наказуемых взятий воды.

Методика приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) основана на навыке предпочтения грызунами темных нор, естественного страха нахождения в открытых площадках и падения с высоты. Установка представляет собой крестообразно расходящихся от центральной площадки рукава: 2 противоположных, открытых, без стенок и два закрытых, темных. Центральная площадка и пол открытых рукавов прозрачны, тогда как пол и стенки закрытых рукавов покрашены в темный цвет. Размеры ПКЛ рукава 10x10x50 см, центральная площадка 10x10x10 см, приподнят ПКЛ на 80 см. Непосредственно перед экспериментом животных выдерживали 5 минут в темных клетках. Затем животное помещали в ПКЛ на центральную площадку, головой к открытому рукаву и в течение 5 мин регистрировали время пребывания животных в открытых рукавах, а также на центральной площадке, латентный период первого захода в открытый рукав. Анксиолитический эффект препарата оценивался по увеличению времени нахождения в светлых рукавах.

В условиях методики «конфликтная ситуация» отчетливое анксиолитическое действие проявили родиолы розовой настойка, мелиссы настойка и сирени настойка (табл. 20). Несмотря на получение болевых раздражений, крысы пытались взять воду, увеличивая этот показатель поведения по сравнению с данными в контроле соответственно с $10,8 \pm 1,8$ до $63,0 \pm 17,8^*$, с $10,7 \pm 2,3$ до $25,7 \pm 3,8^*$, с $10,8 \pm 1,5$ до $16,4 \pm 1,2^*$ (на 583,3%, 240,1%, 151,8%). Интересно, что эффект родиолы розовой настойки (583,3%,) был сопоставим с таковым диазепама, в случае которого число наказуемых взятий воды из поилки повышалось с $10,8 \pm 1,8$ до $97,1 \pm 15^*$, то есть на 653% (табл. 20). Другие

фитопрепараты не оказывали статистически достоверного изменения числа взятия воды из поилок (табл. 20).

Близкий эффект к действию фитопрепаратов оказали и выделенные из корневищ родиолы розовой и коры сирени обыкновенной вещества (табл. 21): розавин увеличил число наказуемых взятий воды из поилки с $8,3 \pm 1,2$ в контроле до $62 \pm 7,8^*$ (на 747%); синрингин — с $8,4 \pm 3,1$ до $35,4 \pm 4,9^*$ (на 421,4%).

Таблица 20

Влияние фитопрепаратов на число наказуемых взятий воды из поилки ($M \pm m$)

Фитопрепарат, доза, мг/кг	Количество животных	Количество наказуемых взятий воды из поилки	
		Контроль, n=10	Опыт
Родиолы розовой настойка, 25	10	$10,8 \pm 1,8$	$63,0 \pm 17,8^*$
Сирени настойка , 100	9	$10,8 \pm 1,5$	$16,4 \pm 1,2^*$
Лимонника настойка, 100	8	$11,2 \pm 3,2$	$16,1 \pm 7,3$
Элеутерококка экстракт, 100	10	$10,5 \pm 2,5$	$23,0 \pm 8,0$
Эхинацеи настойка 100	10	$13,2 \pm 4,1$	$11,1 \pm 1,4$
Мелиссы настойка, 200	10	$10,7 \pm 2,3$	$25,7 \pm 3,8^*$
Ивы корзиночной экстракт, 100	8	$11,2 \pm 3,2$	$9,7 \pm 4,0$
Расторопши экстракт, 10	10	$10,5 \pm 2,5$	$9,2 \pm 1,2$
Диазепам, 2	10	$12,8 \pm 1,8$	$97,1 \pm 15,0^{**}$

**Влияние веществ на число
наказуемых взятий воды из поилки ($M \pm m$)**

Фенилпропаноид, доза, мг/кг	Количество животных	Количество наказуемых взятий воды из поилки	
		Контроль, n=10	Опыт
Розавин, 10	11	8,3±1,2	62,0±7,8*
Сирингин, 10	9	8,4±3,1	35,4±4,9*
Триандрин, 10	9	11,2±3,3	28,1±12,0
Силибин, 10	10	10,5±2,7	8,0±1,1
Диазепам, 2	10	12,8±1,8	97,1±15,0**

В случае методики ПКЛ в контроле интактные животные предпочитали большую часть времени проводить в закрытых, темных рукавах, чем в светлых. Введение элеутерококка экстракта сдвигало это соотношение в сторону увеличения пребывания животных в открытых рукавах: соответственно в темных 190,2±20,3 сек в контроле и 135,0±21,6 сек* (45%) в опыте и 63,8±12,3 сек в контроле в светлых рукавах, 118,4±2,0* сек (39,4 %) в опыте.

На фоне введения родиолы розовой настойки увеличивалось время пребывания в открытых рукавах с 65,5±4,9 сек до 84,2±6,1* сек (на 28,5%), в то же время период нахождения в закрытых рукавах оставался неизменным. Как в случае родиолы, так и элеутерококка увеличивалось число выходов животных в открытые рукава в 3 и 2,8 раза, соответственно в контроле 1,2±0,3 и 1,3±0,4; 3,6±0,4* и 3,7±0,3* в опыте. В случае эхинацеи настойки число выходов увеличилось в 3 раза, с 1,5±0,4 до 4,6±0,5*.

Интересно, что анксиолитический эффект мелиссы настойки проявился лишь при курсовом введении (10 дней 1 раз в сутки). В данном

случае время пребывания в закрытых рукавах сократилось с $200,6 \pm 10,1$ сек до $181,9 \pm 7,5^*$ сек (на 9,3%) сек по сравнению с контролем. Время на открытой площадке увеличилось с $27,2 \pm 6,8$ сек до $62,5 \pm 6,9^*$ сек (на 230%), срок нахождения в открытых рукавах остался практически неизменным.

Сходный, но более выраженный с экстрактом элеутерококка, эффект, оказывал диазепам, который повышал время нахождения в открытых рукавах с $64,8 \pm 15,5$ сек до $125 \pm 12,9^*$ сек (на 92,6%) и увеличивал число выходов в них в 2,7 раза: с $1,5 \pm 0,4$ в контроле до $4,1 \pm 0,4^*$.

Транквилизирующий эффект проявил и сирингин, ведение которого увеличивало время пребывания в открытых рукавах с $49,8 \pm 12,1$ сек (16,6%) от общего времени в контроле до $73,2 \pm 12,3^{**}$ сек (24,4%) в опыте. Время пребывания на открытой площадке увеличилось с $24,2 \pm 4,8$ сек в контроле до $38,2 \pm 9,6^*$ сек (на 57,8%) в опыте.

В случае розавина отмечается статистически недостоверная тенденция к увеличению времени пребывания на центральной площадке, т.е. времени принятия решения.

В условиях методики «конфликтная ситуация» отчетливое анксиолитическое действие проявили родиолы розовой настойка, мелиссы настойка и сирени настойка (табл. 20).

Интересно, что эффект родиолы розовой настойки (583,3%,) был сопоставим с таковым диазепама, в случае которого число наказуемых взятий воды из поилки повышалось с $10,8 \pm 1,8$ до $97,1 \pm 15^*$, то есть на 653%

В случае методики ПКЛ в контроле интактные животные предпочитали большую часть времени проводить в закрытых, темных рукавах, чем в светлых. Введение элеутерококка экстракта сдвигало это соотношение в сторону увеличения пребывания животных в открытых рукавах: соответственно в темных $190,2 \pm 20,3$ сек в контроле и $135,0 \pm 21,6$ сек* (45%) в опыте и $63,8 \pm 12,3$ сек в контроле в светлых рукавах, $118,4 \pm 2,0^*$ сек (39,4 %).

Таким образом, в исследованиях анксиолитической активности в тестах как наказуемого, так и ненаказуемого поведения транквилизирующие свойства были обнаружены у родиолы розовой настойки, мелиссы настойки, а также розавина (родиола розовая) и сирингина (сирень обыкновенная и элеутерококк колючий). В то же время, сирени настой-

ка проявила эффективность только в тесте наказуемого поведения, а элеутерококка экстракт — ненаказуемого.

6.5.4. Сравнительное исследование ноотропной активности фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе

В медицинской практике ноотропные лекарственные средства преобладают в терапии ряда заболеваний, особенно в случае острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, среди которых наиболее грозным является инсульт [183-185, 187-189, 274, 314, 331, 332, 412]. Учитывая тот факт, что действие синтетических ноотропных препаратов сопровождается побочными эффектами [331, 332], представляется актуальным проведение исследований в плане поиска растительных лекарственных средств [75, 191-195, 314, 412], сочетающих в себе, как правило, высокую эффективность, относительную безопасность и невысокую себестоимость курса лечения.

В настоящее время единственным источником ноотропных средств является гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba* L.), из листьев которого получают флавоноидные препараты (танакан, билобил и др.).

В этом отношении большой интерес представляют лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды, для которых ранее обнаружены тонизирующие, адаптогенные и иммуномодулирующие свойства (Барнаулов и др., 1986; Быков и др., 1999; Запесочная и др., 1995; Запесочная, Куркин, 1982; Куркин, 1996; 2002; 2004; Куркин, Запесочная, 1986; Куркин и др., 1995; 1999; 2002; 2003; 2005; Соколов и др., 1985; 1990). Ценным источником препаратов данного спектра биологической активности является сырье элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea* (L.) Moench., родиолы розовой *Rhodiola rosea* L., лимонника китайского *Schizandra chinensis* Bail. (Куркин, 1996; 2007; Саратиков, Краснов, 2004; Bauer, Wagner, 1990; Wagner, 1993). Перспективными в этом плане являются также плоды расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn., кора ивы корзиночной *Salix viminalis* L., кора сирени обыкновенной *Syringa vulgaris* L., трава Melissa лекарственной *Melissa officinalis* L. (Куркин, 1996; Куркин и др., 1992; 1995; Kurkin, 2003).

Цель настоящих исследований — сравнительное изучение ноотропной активности некоторых фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе.

В качестве объекта исследования служили сухой экстракт корневищ родиолы розовой *Rhodiola rosea* L., жидкий экстракт корневищ элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., настойка семян лимонника китайского *Schizandra chinensis* Bail., а также новые фитопрепараты — настойка травы эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea* (L.) Moench., настойка коры сирени обыкновенной *Syringa vulgaris* L., жидкий экстракт плодов расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn., жидкий экстракт коры ивы корзиночной *Salix viminalis* L. и настойка травы мелиссы лекарственной *Melissa officinalis* L., содержащие фенилпропаноиды. В сравнительном плане изучены также фенилпропаноиды — розавин (2), триандрин (37) сиригин, и силибин, выделенные в индивидуальном виде соответственно из корневищ *Rhodiola rosea* L., коры *Salix viminalis* L., коры *Syringa vulgaris* L. и плодов *Silybum marianum* (L.) Gaertn. [59, 121, 127, 129, 132-134, 136, 137, 148, 162, 179, 277].

Влияние фитопрепаратов и фенилпропаноидов на показатели поведения крыс (ориентировочно-исследовательская реакция) изучали в условиях методики «открытое поле» [33, 276]. Исследования выполнены на белых беспородных крысах обоего пола с исходной массой 170-210 г, содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном рационе. При этом использовали квадратную камеру размером 100x100x40 см. Её пол был разделен на 25 квадратов с отверстием в центре. Регистрацию проводили в течение 5 минут. Подсчитывали перемещение с квадрата на квадрат (горизонтальная активность) — причем как в 16 внешних, так и в 9 внутренних, количество вставаний на задние лапки (вертикальная активность), количество обследованных отверстий (исследовательская активность), количество умываний (груминг) и количество актов дефекации по количеству фекальных шариков (болюсов).

Исследуемые препараты вводили животным внутрижелудочно через зонд, предварительно растворив в воде очищенной, в различных дозировках. 10, 25, 50, 100, 200 мг/кг один раз в сутки от одного до 5 дней, последний раз за час до тестирования. Индивидуальные вещества — розавин, сиригин, триандрин, силибин вводили в дозе 10 мг/кг, предварительно растворив в воде очищенной, за 30 минут до исследования.

В качестве препаратов сравнения использовали эталонный ноотропный препарат пирацетам в дозе 200 мг/кг.

Основное назначение ориентировочной реакции состоит в повышении возбудимости анализаторов для наилучшего восприятия действия на нервную систему раздражителей с целью установления их биологического значения. Любой вид анализа происходит при активном участии ориентировочного рефлекса. Реакция привыкания или негативного научения оберегает нервную систему, избавляя животное от ненужного числа раздражителей окружающей среды. В то же время, она способствует вычленению биологически значимого сигнала. Привыкание является одним из адаптивных навыков у грызунов.

В наших экспериментах помещение животного в новое окружение приводит к возникновению исследовательского поведения, которому одновременно препятствует страх. Две антагонистические тенденции характеризуются разным временным ходом, причем лучшим выражением уменьшения страха у животных считается исследование ими внутренних квадратов экспериментальной установки.

Результаты исследования ориентировочно-исследовательской реакции животных представлены на рис. 42 и 43.

В наибольшей степени общая двигательная активность (сумма горизонтальной активности во внешних, внутренних квадратах и вертикальной активности) увеличивалась у животных, которым был введен ивы корзиночной экстракт — с $15,7$ в контроле до $26,9$ (на $71,3\%$), лимонника настойка с $15,5$ до $26,1$ (на $68,3\%$), элеутерококка экстракт с $16,2$ до $25,0$ (на $54,3\%$), эхинацеи настойка с $16,8$ до $19,3$ (на $14,8\%$) (рис. 42). Причем в случае введения препаратов ивы корзиночной, элеутерококка и лимонника она увеличивалась за счет компонента горизонтальной двигательной активности в наружных квадратах. Количество пересеченных квадратов в данном случае увеличивалось соответственно с $9,8 \pm 1,7$ в контроле до $19,2 \pm 3,3^*$, с $10,8 \pm 1,9$ до $18,4 \pm 2,6$ и с $10,0 \pm 1,8$ до $18,1 \pm 2,8^*$ в опыте.

Увеличение числа заходов во внутренние квадраты было выражено при введении родиолы розовой настойки: с $0,3 \pm 0,1$ в контроле до $5,0 \pm 1,1^*$ в опыте; а также эхинацеи пурпурной настойки: с $0,5 \pm 0,1$ до $7,5 \pm 2,3^*$. Количество заходов возрастало, соответственно, в 16,6 и 15 раз. Это свидетельствует об уменьшении эмоциональности и страха животных под влиянием данных препаратов. При введении препаратов

элеутерококка, лимонника и мелиссы число выходов животных во внутренние квадраты возрастало соответственно с $0,3 \pm 0,1$ до $1,5 \pm 0,6^*$, $1,4 \pm 0,3^*$ и $0,16 \pm 0,1^*$.

Вертикальная активность существенно не изменялась по сравнению с контрольной группой. При введении всех фитопрепаратов наблюдалась лишь тенденция (статистически недостоверная) к увеличению исследовательской активности.

Количество актов груминга существенно не изменялось за исключением введения эхинацеи настойки: оно возрастало с $1,6 \pm 0,2$ в контроле до $7,0 \pm 1,0^*$ в опыте. Изменение количества болюсов также было незначительным. Достоверное уменьшение их количества наблюдалось при введении настойки родиолы розовой: $2,6 \pm 0,6$ в контроле, $1,0 \pm 0,1^*$ в опыте.

Исследуемые фенилпропаноиды — розавин (2), триандрин (37), сиригин, силибин несколько больше, чем фитопрепараты, увеличивали общий объем движений животных в «открытом поле» (от 25,5% до 127,8%). Введение розавина существенно увеличивало выход животных во внутренние квадраты: с $0,16 \pm 0,1$ в контроле до $4,0 \pm 0,4^*$ в опыте (рис. 43). При введении розавина возрастала вертикальная активность (с $15,1 \pm 4,7$ подъемов на задние лапки до $25,5 \pm 3,1^*$ в опыте), а также горизонтальная активность в наружных квадратах: с $12,5 \pm 2,0$ в контроле до $15,0 \pm 3,7^*$ пересечений квадратов в опыте.

При введении триандрина двигательная активность в наружных квадратах увеличивалась практически в 2 раза: с $12,6 \pm 2,1$ до $24,4 \pm 3,7^*$ по сравнению с контролем, количество актов груминга уменьшалось на 56,8%, с $4,4 \pm 0,5$ в контроле до $2,5 \pm 0,4^*$ в опыте. В случае сиригина увеличивалась горизонтальная активность в наружных квадратах: с $12,5 \pm 2,0$ до $15,0 \pm 3,7^*$ по сравнению с контролем.

Сходным образом действовал пирацетам в дозе 200 мг/кг, увеличивая число перемещений в наружных квадратах установки с $10,0 \pm 1,8$ в контроле до $16,5 \pm 0,9^*$, за счет возрастания горизонтальной активности (на 9,7%). Одновременно препарат увеличивал число выходов животных во внутренние квадраты: с $0,3 \pm 0,1$ в контроле до $2,0 \pm 0,4^*$ при введении пирацетама (рис. 42).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в наибольшей степени увеличивают общую двигательную активность ивы корзиночной экстракт, лимонника настойка, элеутерококка экс-

тракт и эхинацеи пурпурной настойка — в основном, за счет горизонтального компонента, а также розавин (2), синрингин и триандрин (37). Ускоряют в значительной степени становление адаптации, способствуют снижению уровня эмоциональности и страха (выражающееся в увеличении числа выхода животных во внутренние квадраты, уменьшении числа болюсов) родиолы розовой настойка и эхинацеи пурпурной настойка, а также розавин (2).

Следовательно, розавин (родиола розовая), триандрин (ива корзиночная) и синрингин (сирень обыкновенная, элеутерококк колючий) обуславливают ноотропную активность соответствующих фитопрепаратов, которые целесообразно применять наряду с пирацетамом. В этом плане представляют интерес также настойка эхинацеи пурпурной и настойка лимонника китайского, активность которых, на наш взгляд, также могут определять содержащиеся в их составе фенилпропаноиды (Куркин, 1996; 2007).



Рис. 42. Влияние фитопрепаратов на общую двигательную активность крыс в установке «открытое поле»

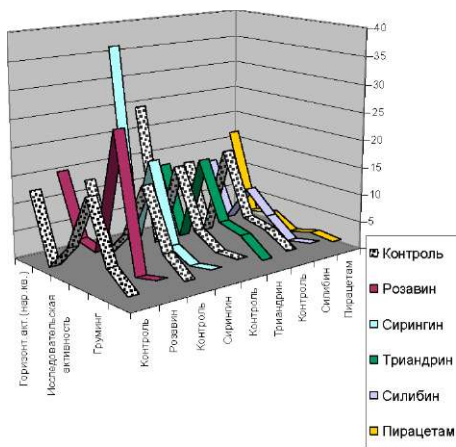


Рис.43. Влияние фенилпропаноидов на количественные показатели поведения крыс в установке «открытое поле»

В результате проведенных исследований установлено, что в наибольшей степени общая двигательная активность (сумма горизонтальной активности во внешних, внутренних квадратах и вертикальной активности) увеличивалась у животных, которым был введен жидкий экстракт из коры *Salix viminalis* L. (на 71,3%), настойка семян лимонника китайского *Schizandra chinensis* Bail. (на 68,3%), жидкий экстракт корневищ элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. (на

54,3%) и настойка травы эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea* (L.) Moench. (на 14,8%). Далее активность убывает в ряду: сухой экстракт родиолы розовой > настойка сирени > пирацетам (препарат сравнения), а жидкий экстракт плодов расторопши пятнистой и настойка травы мелиссы лекарственной *MnUssa officinalis* L. положительного эффекта не оказали. В случае введения гфепаратое ивы корзиночной, элеутерококка и лимонника действие увеличивалось за счет компонента горизонтальной двигательной активности в наружных квадратах. Увеличение числа заходов во внутренние квадраты было более выражено при введении сухого экстракта родиолы розовой (с $0,3 \pm 0,1$ в контроле до $5,0 \pm 1,1$ в опыте), а также эхинацеи пурпурной настойки (с $0,5 \pm 0,1$ до $7,5 \pm 2,3$ в опыте), тогда как в случае пирацетама этот показатель возрастал с $0,3 \pm 0,1$ до $2,0 \pm 0,4$, что свидетельствует об уменьшении эмоциональности и страха животных под влиянием данных препаратов. Общая двигательная активность под влиянием исследуемых фенилпропаноидов уменьшается в ряду: розавин > триандрин > сирингин > силибин, причем введение розавина существенно увеличивало выход животных во внутренние квадраты: с $0,16 \pm 0,1$ до $4,0 \pm 0,4$.

Таким образом, исследуемые препараты на основе сырья эхинацеи пурпурной, элеутерококка колючего, ивы корзиночной, сирени обыкновенной, лимонника китайского и, особенно, родиолы розовой, целесообразно применять в качестве ноотропных лекарственных средств наряду с пирацетамом.

6.5.5. Сравнительное исследование антидепрессантной активности фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе

В настоящее время успешно применяются антидепрессантные синтетические лекарственные средства, однако, несмотря на это, ведется активный поиск антидепрессантов растительного происхождения, оказывающий более мягкий терапевтический эффект [176, 192]. На сегодняшний день, с точки зрения доказательной медицины [94-96, 236], единственным источником антидепрессантов является зверобой продырявленный [176, 247].

Антидепрессантную активность фенилпропаноидов и растительных лекарственных препаратов на их основе изучали помощью теста отчаяния [33].

Стрессовое состояние вызывали у крыс форсированным плаванием. Животных помещали в цилиндр диаметром 18 см, высотой 40 см. Цилиндр наполняли водой на 1/3 (27°C). После неудачных попыток выбраться из воды животные принимали характерную неподвижную позу, которую расценивали как проявление подавленности, «отчаяния». Фиксировали все активные попытки крыс выбраться из воды в течение первых 6 минут после погружения в воду. Кроме того, считали наиболее активные попытки выбраться из воды в виде скачков. При этом использовали нейрофармакологические тесты, основанные на взаимодействии с веществами, оказывающими депрессивное влияние на центральную нервную систему.

Влияние на эффекты резерпина. Резерпин оказывает депрессивное действие на центральную нервную систему животных, вызывая уменьшение двигательной активности, гипотермию, кататонию, бле-

фароптоз, потенцирование действия снотворных, угнетение процесса выработки условных рефлексов и др. Действие препарата исследовали после внутрибрюшинного введения мышам рауседила в дозе 2,5 мг/кг, препараты вводили интрагастрально за 30 минут до инъекции рауседила. Степень птоза оценивали в баллах по следующей методике: 0 — отсутствие птоза, 1 балл — веко закрывает 1/4 глазного яблока, 2 балла — наполовину, 3 балла — на 3/4 (чуть видна щель), 4 балла — полное закрытие глазной щели. Измерение ректальной температуры проводили с помощью электротермометра: 2 раза — до введения препаратов и, отмечая изменение температуры, через 90 минут после введения. Введение антидепрессантов уменьшает или предотвращает развитие депрессивных явлений.

Влияние на эффекты клофелина. В условиях эксперимента на разных животных введение клофелина в малых дозах по 0,5 мг/кг внутрибрюшинно стимулирует пресинаптические α -адренорецепторы, сопровождающиеся депрессивными эффектами, — общим угнетением, уменьшением двигательной активности, гипотермией, гипокинезией и др. Ректальную температуру также измеряли электротермометром, двигательную активность оценивали по числу пересеченных горизонтальных квадратов в установке «Открытое поле». Антидепрессанты ослабляют указанные эффекты клофелина.

Влияние на эффекты L-ДОФА. L-ДОФА вводили мышам и крысам в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно. В этой дозе L-ДОФА вызывает угнетение, гипотермию, уменьшение двигательной активности, тогда как в дозах 500 мг/кг вызывает возбуждение, агрессивность, усиление двигательной активности, повышение температуры тела. При предварительном введении антидепрессантов, особенно ингибиторов моноаминоксидазы, L-ДОФА в дозах 200 мг/кг оказывает такое же действие, которое наблюдается при введении его в дозе 500 мг/кг, то есть отмечается усиление стимулирующего действия L-ДОФА.

При форсированном плавании крыс, используемом для моделирования депрессивного состояния (тест «отчаяния»), в качестве его эквивалента учитывают длительность периодов неподвижности животного в воде (отказ от деятельности, «отчаяние»). Антидепрессивные препара-

ты, независимо от механизма их действия, повышают активность животных и уменьшают время иммобилизации.

В данном тесте исследуемые фитопрепараты, за исключением настойки мелиссы, экстракта расторопши и экстракта ивы корзиночной достоверно уменьшали время иммобилизации и затягивали период активного плавания, проявляя антидепрессантную активность, что отражено в таблице 23.

В наибольшей степени уменьшался период иммобилизации при введении элеутерококка экстракта: в контроле $204,7 \pm 8,1$ сек, в опыте $89,1 \pm 24,3^*$ сек, т.е. на 56,4%. Причем эффект при введении элеутерококка экстракта был близок к антидепрессивному эффекту амитриптилина в дозе 100 мг/кг, в этом случае наблюдали сокращение периода неподвижности с $205,6 \pm 4,6$ сек до $54,4 \pm 8,7$ сек* (на 73,5%). Далее по убыванию эффективности следуют родиолы экстракт, эхинацеи настойка, сирени настойка, лимонника настойка. По сравнению длительностью этого периода в контрольных группах, период «отчаяния» укорачивался, соответственно, с $205,4 \pm 10,6$ сек до $94,8 \pm 11,4^*$ сек (на 53,8%); с $205,6 \pm 6,7$ сек до $104,7 \pm 21,9^*$ сек (на 49%); с $205,0 \pm 4,2$ сек до $109,2 \pm 20,2^*$ сек (на 46,7%) и с $205,6 \pm 4,6$ сек до $144,2 \pm 22,8^*$ сек (на 29,8%).

Из выделенных веществ наибольшую эффективность проявили синингин и розавин, изменения по сравнению с контролем (укорочение цикла иммобилизации) составило 49,7% и 29,5%, время иммобилизации сократилось соответственно с $187,9 \pm 14,0$ сек в контроле до $94,5 \pm 14,2^*$ сек и с $188,7 \pm 13,5$ сек до $133,0 \pm 15,5^*$ сек (табл. 23). Триандрин на длительность циклов иммобилизации не влиял. Силибин также не проявил какой-либо активности в данном тесте. Фиксировали также такой показатель, как число активных попыток выбраться из воды (в виде энергичных скачков). Данный показатель в наибольшей степени возрастал при введении синингина, с $5,7 \pm 1,1$ до $52,0 \pm 7,6^{**}$ и розавина - с $5,8 \pm 0,7$ до $22,0 \pm 4,8^*$, - в 9,1 и 3,8 раз соответственно больше по сравнению с данными в контроле. При введении триандрина изменялся только данный показатель, увеличение составило 362%, число скачков увеличилось с $5,5 \pm 1,3$ до $25,4 \pm 5,9^*$ (табл. 23).

Таблица 23

**Влияние фенилпропаноидов на продолжительность цикла
иммобилизации в тесте «отчаяния» ($M \pm m$)**

Вещество, мг/кг	Число животных	Число активных попыток		Активное плавание		Поза "отчаяния"	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Розавин 10	10	5,8 \pm 0,7	22,0 \pm 4,8*	111,3 \pm 13,5	167,0 \pm 15,5*	188,7 \pm 13,5	133,0 \pm 15,5*
Сирингин 10	10	5,7 \pm 1,1	52,0 \pm 7,6**	110,5 \pm 12,5	205,5 \pm 14,2*	187,9 \pm 14,0	94,5 \pm 14,2*
Триандрин 10	10	5,5 \pm 1,3	25,4 \pm 5,0*	132,4 \pm 4,3	138,7 \pm 10,7	175,6 \pm 15,6	161,3 \pm 10,7
Силибин 10	10	6,7 \pm 2,1	7,5 \pm 0,9	130,2 \pm 13,4	95,8 \pm 8,0	178,8 \pm 13,3	204,2 \pm 8,0
Амитриптилин 100	10	5,8 \pm 0,7	6,0 \pm 0,7	111,3 \pm 13,5	245,6 \pm 8,7*	188,7 \pm 13,5	54,4 \pm 8,7*

Таким образом, в результате проведенных исследований антидепрессантная активность была выявлена для экстракта элеутерококка жидкого и экстракта родиолы розовой сухого. В меньшей степени антидепрессантная активность проявилась при введении животным образцов настойки сирени, настойки эхинацеи и настойки лимонника. Из выделенных фенилпропаноидов наибольшую эффективность проявили розавин (родиола розовая) и синрингин (сирень обыкновенная).

6.5.6. Исследование влияния фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе на актопротекторную активность у мышей

В сравнительном плане изучено влияние фитопрепаратов и субстанций на физическую работоспособность и выносливость мышей. Данный тест позволяет оценить влияние препаратов на физическую работоспособность (первое плавание мышей с грузом) и выносливость (плавание в тех же условиях через час после первого) животных. Регистрировали время первого и повторного плавания (в секундах).

Было установлено, что в исследуемых дозах лишь три фитопрепарата (табл. 24, рис. 44), повышали физическую работоспособность животных.

Наибольшая активность в отношении физической работоспособности животных (увеличение длительности первого плавания с $96,5 \pm 6,7$ сек в контроле до $145,4 \pm 11,3^*$ сек), на 50,6 %, отмечалась для эхинацеи настойки. Далее влияние на данный фактор убывало в ряду: ивы корзиночной экстракт — увеличение времени первого плавания с $96,8 \pm 7,1$ сек до $143,4 \pm 24,5^*$ сек (48,1%); сирени настойка — с $95,7 \pm 5,8$ сек до $134,3 \pm 14,1^*$ сек (40,3 %).

Несколько иную картину наблюдали при определении выносливости животных. По данному показателю актопротекторной активности препаратом-лидером являлся экстракт элеутерококка, длительность второго плавания животных увеличивалась с $68,5 \pm 9,3$ сек до $115,7 \pm 16,5^*$ сек по сравнению с повторным контролем, т.е. на 68,8%. Вторую позицию занимала настойка эхинацеи пурпурной, превосходя по эффективности примерно в 1,5 раза контрольную группу на фоне повторно-

го плавания, длительность плавания увеличивалась с $68,5 \pm 9,3$ сек до $102,6 \pm 6,5^*$ сек. Экстракт ивы корзиночной также показывал высокую актопротекторную активность: длительность второго плавания увеличивалась с $64,3 \pm 6,4$ сек до $96,2 \pm 9^*$ сек (на 49,6%). Настойка сирени, настойка лимонника, экстракт родиолы и экстракт расторопши не влияли на выносливость животных.

При исследовании влияния на актопротекторную активность у мышей фенилпропаноидов наибольшее влияние на показатели работоспособности оказывал триандрин: длительность первого плавания увеличилась на 49,2%, с $70,5 \pm 5,9$ сек до $105,2 \pm 10,6^*$ сек. Силибин влиял противоположным образом, — длительность первого плавания мышей сокращалась с $101,6 \pm 26,5$ сек в контроле до $52,7 \pm 10,9^*$ сек (табл. 25, рис. 45).

На показатели выносливости в большей степени влиял розавин (длительность второго плавания возрастала с $25,6 \pm 1,9$ сек в контроле до $35,4 \pm 4,5^*$ сек в опыте, то есть на 38,2%). Несколько уступал по данному показателю триандрин, который в этом случае увеличивал длительность второго плавания на 35,4%, с $30,5 \pm 4,4$ сек в контроле до $41,3 \pm 5,1^*$ сек в опыте (табл. 25).

Таким образом, в данной методике подтверждено ранее изучавшееся актопротекторное действие экстракта элеутерококка [23, 46] и впервые обнаружено подобное действие у сирени настойки. Интересно, что настойка сирени влияет только на увеличение физической работоспособности, а экстракт элеутерококка — на выносливость животных.

Впервые обнаружена актопротекторная активность (увеличение физической работоспособности и выносливости) при введении ивы корзиночной экстракта и эхинацеи настойки, причём оба извлечения действуют почти в равной степени, как на первый показатель, так и на второй. Кроме того, выраженная актопротекторная активность отмечена и для триандрина — фенилпропаноида, выделенного из коры ивы корзиночной и биомассы родиолы розовой [133, 146, 167]. Для розавина отмечено положительное влияние на выносливость животных. Эти результаты свидетельствуют о сложности механизма и локализации действия вышеперечисленных препаратов.

Таблица 24

**Влияние фитопрепаратов на показатели физической работоспособности
и выносливости мышеч в тесте принудительного плавания ($M \pm m$)**

Фитопрепарат, мг/кг	Число животных	Длительность первого плавания(сек)		Опыт/ контроль, (%)	Длительность второго плавания (сек)		Опыт/контроль, (%)
		Контроль п=9	Опыт		Контроль п=9	Опыт	
Элеутерококка экстракт жидкий, 200	10	96,5±6,7	134,2+21,8	139	68,5+9,3	115,7+16,5*	168,9
Расторопши экстракт жидкий, 10	10	96,1 ±3,5	84,6+8,3	88,0	68,2+6,4	73,5+14,5	107,7
Сирени настойка, 100	10	95,7±5,8	134,3+14,1*	140,3	60,3+7,9	71,0+23,5	117,7
Эхинацеи пурпурной настойка, 100	10	95,7±5,8	145,4+11,3*	150,6	68,5+9,3	102,6+6,5*	149,7
Родиолы розовой экстракт сухой, 25	10	96,2+4,4	117,1+20,7	121,7	67,6+5,8	94,5+14,4	137,8
Лимонника китайского настойка, 100	10	96,2+4,4	112,4+ 6,5	116,8	67,6+5,8	69,9+9,8	103,4

Окончание таблицы 24

Фитопрепарат, мг/кг	Число животных	Длительность первого плавания(сек)		Опыт/ контроль, (%)	Длительность второго плавания (сек)		Опыт/контроль, (%)
Ивы корзиночной экстракт, 100	10	96,8±7,1	143,4+24,5*	148,1	64,3+6,4	96,2+9,0*	149,6
Мелиссы настойка, 200	12	96,8±7,1	75,2+5,9	77,6	64,3+6,4	63,4+7,3	98,6

Таблица 25

**Влияние фенилпропаноидов на показатели физической работоспособности
и выносливости мышей в тесте принудительного плавания ($M \pm m$)**

Фенилпропаноид, 10 мг/кг	Число животных	Длительность первого плавания (сек)	Опыт/контроль (%)	Длительность второго плавания (сек)	Опыт/контроль (%)
Контроль (физиологический раствор)	10	84,9±2,9	100	25,6+1,9	100
Розавин	9	119,4±8,9	140,6	35,4+4,5*	138,2
Контроль	10	70,5+5,9	100	30,5+4,4	100
Триандрин	10	105,2± 10,6*	149,2	41,3+5,1*	135,4
Контроль	10	83,8±24,9	100	56,5+14,8	100
Сирингин	10	110,7+29,6	132,1	40,8+8,0	72,2
Контроль	10	101,6+26,5	100	49,8+14,2	100
Силибин	8	52,7+10,9*	51,8	38,8+6,8	77,9

ЦВЕТ

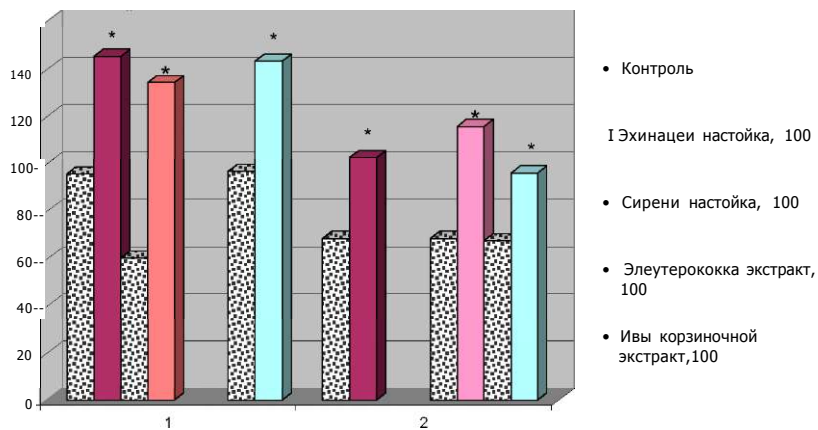


Рис. 44. Влияние растительных препаратов на физическую работоспособность и выносливость мышей в тесте вынужденного плавания

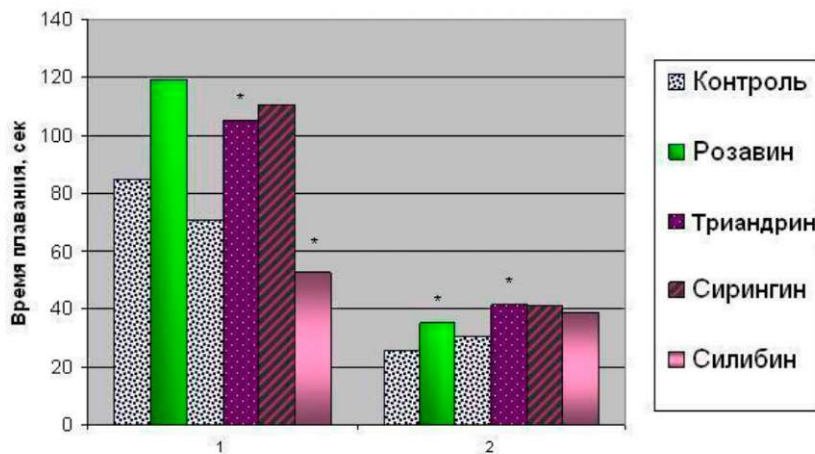


Рис. 45. Влияние фенилпропаноидов на физическую работоспособность и выносливость мышей в тесте вынужденного плавания

6.5.7. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств фенилпропаноидов и фитопрепаратов на их основе

Использование лекарственных растений, содержащих биологически активные соединения, обладающие антиоксидантной активностью, позволяет расширить арсенал лекарственных препаратов для профилактики и лечения поражений печени [5, 6, 10, 14, 25, 27, 28, 40, 86, 162, 222, 225-227, 229, 238, 241, 257, 258, 269, 270, 316, 319, 334, 405, 426-430, 433]. Изучение механизмов действия гепатопротекторных соединений растительного происхождения дает возможность влиять на различные звенья антиоксидантной защиты печени в комплексной терапии гепатитов [5, 25, 28, 29, 40, 92, 177, 201-203, 229, 289, 333].

В последнее время наиболее активно изучаются фенольные соединения, в частности, флавоноиды и фенилпропаноиды [17, 40, 51, 71, 93, 132, 148, 167, 161, 170, 204, 342, 350-352, 354, 355, 358, 374, 382-402, 414, 417], которые представляют интерес не только как потенциальные антиоксидантные препараты, но и как БАС, которые могут оказывать в суммарных растительных средствах, включая галеновые препараты, сопутствующий антиоксидантный эффект, способствующий успешному лечению заболевания, обусловленного оксидативным стрессом (Александрова, 2004; Арзамасцев и др., 1999; Зеленская и др., 2006; Макаров, Макарова, 2004; Макарова, 2004; Тюкавкина, 2002; Шкарина и др., 2001; Kurkin, 2003). Оксидативный стресс заключается в повышенном перекисном окислении липидов (ПОЛ), причиной которого являются нарушения в системе антиоксидантной защиты организма, вызванные токсическим воздействием, которому в наибольшей степени подвержена печень, так как она является основной преградой при поступлении чужеродных веществ в организм.

В медицинской практике широко используются тонизирующие, адаптогенные и иммуномодулирующие свойства препаратов родиолы розовой розовой (*Rhodiola rosea* L.), лимонника китайского (*Schizandra chinensis* Bail.), левзеи сафлоровидной [*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin] и других растений, для которых известны также антиоксидантные свойства [144, 170, 177, 181, 345, 375], однако антиоксидантная активность препаратов на основе сырья вышеперечисленных рас-

тений в сравнительном плане изучена недостаточно, тем более в плане влияния на ферментативные звенья антиоксидантной защиты печени. В этом отношении интерес представляют также гепато- и ангиопротекторы на основе флавоноидов (рутин) и флаволигнанов плодов расторопши пятнистой [*Silybum marianum* (L.) Gaertn.], механизм действия которых реализуется за счет антиоксидантной активности (Александрова, 2004; Бунятян и др., 1999; Куркин, 1996; Куркин, 2003; Куркин и др., 2003; Макаров, Макарова, 2004; Макарова, 2004). На наш взгляд, их антиоксидантные свойства могут быть обусловлены фенилпропаноидами (родиола розовая, лимонник китайский, мелисса лекарственная) и флавоноидами (расторопша пятнистая, левзея сафлоровидная) [144, 170, 177, 181, 345, 375].

В задачу настоящих исследований входило сравнительное определение антиоксидантной активности некоторых тонизирующих фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды, а также исследование их влияния на ферментативные звенья антиоксидантной защиты печени.

В качестве объекта исследования служили фармакопейный препарат из корневищ левзеи сафлоровидной — экстракт левзеи жидкий, сухой экстракт родиолы розовой из корневищ родиолы розовой, жидкий экстракт из плодов расторопши пятнистой, СО₂-экстракт («Схизатон») из семян лимонника китайского и сок лимонника, а также индивидуальные соединения — розавин (**2**), силибин и кверцетин. В качестве препаратов сравнения использовали дигидрокверцетин (образец любезно предоставлен зав. кафедрой органической химии ММА им. И.М. Сеченова, профессором Н.А. Тюкавкиной), применяемый в виде препарата «Диквертин» в качестве антиоксидантного средства (Тюкавкина, 2002), а также широко применяемый в медицинской практике ангиопротектор — рутин (лекарственная субстанция) [43-45].

Сухой экстракт родиолы розовой получили из корневищ родиолы розовой *Rhodiola rosea* L., собранных в августе 2004 г. в Республике Алтай (Горно-Алтайская автономная область) и подвергшихся СО₂-форэкстракции, путем извлечения 70 % этиловым спиртом в течение 24 ч при перемешивании, упаривания водно-спиртового извлечения на вакуумном испарителе до удаления растворителя и последующего высушивания полученного кубового остатка в условиях лиофильной сушки (выход сухого экстракта 30,0 % от массы воздушно-сухого шрота

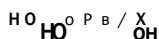
сырья). Жидкий экстракт расторопши (1:1) получен методом перколяции с использованием 80 %-ного этилового спирта из плодов *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (собраны 20 августа 2004 г.), культивируемой в Самарской области (п. Антоновка Сергиевского района). Сок лимонника получали методом прессования из свежесобранных плодов лимонника китайского.

Для получения CO₂-экстракта использовали лабораторную установку (размеры: ширина 1300, высота 2200 (по манометр), глубина 830 см), включающую: накопитель жидкого CO₂, камеру для смешивания дополнительных растворителей с CO₂ (с рубашкой для теплоносителя), два экстрактора емкостью 2 л (каждый экстрактор оборудован рубашкой для теплоносителя), испаритель и конденсатор CO₂. Установка снабжена также компрессором высокого давления для CO₂, жидкостными циркуляционными насосами и термостатом.

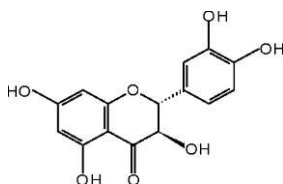
1 кг семян лимонника китайского, измельченных до размера частиц диаметром 1-2 мм, помещают в экстрактор лабораторной установки, подвергают CO₂-обработке в течение 8 ч, используя соотношение сырье/растворитель 1/60 (общий расход экстрагента 60 л, температуру жидкого CO₂ — 18-20 °С и рабочее давление — 65-70 атм. Затем полученное CO₂-извлечение помещают в испаритель и при нормальном атмосферном давлении удаляют растворитель (CO₂).

Фенилпропаноиды розавин (2) и силибин выделены в индивидуальном виде с использованием колоночной хроматографии (силикагель L 40/100). При этом элюирование целевых веществ осуществляли хлороформом и смесью хлороформ-этиловый спирт в различных соотношениях (99:1, 98:2, 97:3, 95:5, 93:7, 91:9, 90:10, 88:12, 85:15, 80:20). После упаривания фракций, содержащих розавин (2) и силибин, очистку данных веществ осуществляли перекристаллизацией из этилового спирта. Кверцетин получен в ходе кислотного гидролиза рутина с последующей перекристаллизацией из водного спирта. Химическое строение выделенных веществ осуществляли с использованием УФ-, ЯМР-спектроскопии, а также сравнением физико-химических констант и хроматографической подвижности (ТСХ-анализ) с достоверно известными образцами веществ. Оценку содержания действующих веществ в исследуемых препаратах осуществляли с использованием хромато-спектрофотометрии и ВЭЖХ (родиола розовая, лимонник китайский) и спектрофотометрии (расторопша пятнистая). Содержание розавина

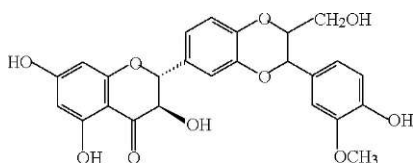
(2) в экстракте родиолы розовой сухом составляет $3,15 \pm 0,01$ %, суммы флаволигнанов в экстрактерасторопши жидком в пересчете на силибин — $2,43 \pm 0,02$ %, оуммы лигнанов в CO_2 -экстракте $10,75 \pm 0,21$ % (в пересчете на у-схизавдрын).



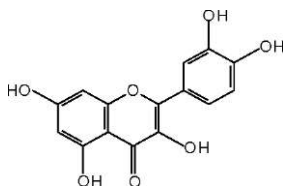
Розавин (2)



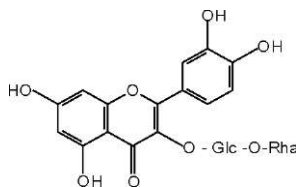
Таксифолин (дигидрокверцетин)



Силибин



Кверцетин



Рутин

Исследование антиоксидантной активности фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды, осуществляли на белых половозрелых лабораторных крысах обоего пола массой тела 200 граммов. Для воспроизведения токсического повреждения печени нами был выбран четыреххлористый углерод, который наиболее часто применяется в эксперименте с целью моделирования токсического гепатита (Саратиков и др., 1996). Это связано с тем, что по характеру действия четыреххлористый углерод является наркотическим средством с ярко выраженным токсическим действием на гепатоциты. При хроническом отравлении преобладает поражение печени и, в меньшей степени, почек: наблюдается увеличение печени, уменьшение количества выделяе-

мой мочи, повышение содержания остаточного азота и мочевины крови, понижение содержания хлоридов. В крови увеличивается уровень трансаминаз, в основном аланинаминотрансферазы, альдолазы, прямого и непрямого билирубина, что свидетельствует о преимущественном поражении печени. В результате токсического повреждения печени в крови увеличивается уровень перекисного окисления липидов. В этой связи нами было применено многократное введение четыреххлористого углерода крысам в дозе 2,0 г/кг.

Эксперимент был поставлен в 2 этапа. На первом этапе была определена антиоксидантная активность индивидуальных веществ в сравнении с контролем. Крысы были разделены на 7 групп по 8 штук в каждой. Первой группе животных ничего не вводили — эта группа была интактной. 2-ая группа была контрольной. Контрольной группе крыс 50% масляный раствор четыреххлористого углерода вводили ежедневно в течение 6-ти дней. На седьмой день крыс умерщвляли, у них удалялась печень, которая была значительно увеличена в объеме и макроскопически изменена, ткань печени на разрезе приобретала серый оттенок. Оставшимся 5 группам были введены индивидуальные вещества и СО₂-экстракт (с учетом высокого содержания веществ) в дозе 25 мг/кг массы тела внутрижелудочно в виде водной суспензии ежедневно в течение 6 дней на фоне интоксикации четыреххлористым углеродом, как и в контрольной группе. На втором этапе новая партия крыс была разделена на 5 групп по 8 животных. Четыре опытные группы крыс получали внутрь фитопрепараты в дозе из расчета 150 мг/кг субстанции в виде 40 %-ного спиртового раствора, в 10 раз разбавленного водой, ежедневно в течение 6-ти дней одновременно с введением четыреххлористого углерода. Одна группа крыс служила контрольной. Контрольной группе наряду с введением четыреххлористого углерода внутрижелудочно вводили в 10 раз разбавленный водой 40% спирт в соответствующей дозе. Крысы находились на обычном рационе вивария и на каждом этапе были вовлечены в эксперимент одновременно. Крыс умерщвляли в соответствии с этическими нормами под эфирным наркозом методом декапитации. Печень крыс извлекали, промывали физиологическим раствором и сразу замораживали в сосуде с твердой углекислотой («сухим льдом») при температуре -70 ... -80 °С. Затем из ткани печени готовился гомогенат для проведения анализа на содержание малонового альдегида (МДА), а также определения активности супероксиддисмутазы (СОД),

глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Гомогенат готовили механическим измельчением ткани печени массой 1 грамм с 5 мл фосфатного буфера (рН 7,4) со скоростью 5000 об/мин в сосуде с двойными стенками постоянно охлаждаемого проточной водой.

В гомогенате определяется содержание белка по методу Бенедикта.

Определение конечного продукта перекисного окисления липидов — МДА осуществляли на основе принципа, в соответствии с которым при высокой температуре в кислой среде МДА реагирует с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), образуя окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при длине волны 532 нм, который и регистрируется фотометрически.

К 0,5 мл гомогената добавляли в 1 мл 15%-ый раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУК), перемешивали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. К 1 мл надосадочной жидкости (центрифугат должен быть прозрачен) добавляли 2 мл 0,8%-го раствора ТБК. Пробирки помещали в кипящую водяную баню на 15 минут. После охлаждения в течение 30 минут пробы колориметрировали при 532 нм на фоне контроля (1 мл ТХУК и 2 мл ТБК). Количество МДА в пробах рассчитывали, используя молярный коэффициент экстинкции $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Определение активности каталазы основано на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс.

Реакцию запускали добавлением 0,1 мл гомогената к 2 мл 0,03%-ного раствора перекиси водорода. В холостую пробу добавляли воду очищенную вместо исследуемой жидкости. Реакцию останавливали через 10 минут добавлением 1 мл 4%-ного молибдата аммония. Интенсивность окраски измеряли на ФЭКе на длине волны 410 нм на фоне контроля (2 мл воды, 0,1 мл гомогената, 1 мл молибдата аммония). Активность каталазы рассчитывали по соответствующей формуле.

В гомогенате печени определяли также активность СОД — фермента, инактивирующего супероксидные радикалы и уменьшающего интенсивность перекисного окисления липидов. Супероксиддисмутаза относится к числу ферментов, входящих в состав антиоксидантной защитной системы организма. Активность СОД определяли по методу, описанному В.С.Гуревичем и др. [116].

В соответствии с данной методикой, гомогенат печени центрифугировали с охлаждением при 6000 об/мин в течение 10 мин. К 1 мл гомогената приливали 3 мл фосфатного буфера (рН 7,4), гомогенизировали и центрифугировали 15 мин при 5000 об/мин. К 0,5 мл верхней фазы добавляли 1 мл раствора хлороформа с метанолом (2:1) для осаждения гемоглобина. Смесь охлаждали и тщательно перемешивали в течение 10 мин. Затем содержимое пробирок центрифугировали для удаления гемоглобина и хлороформа. Верхний слой отсасывали, добавляли несколько капель насыщенного раствора KN_2PO_4 и разводили фосфатным буфером в 20 раз. 0,2 мл раствора вносили в инкубационную смесь, содержащую 57 мкМ нитросинего тетразолия (НСТ), 98,5 мкМ НАД-Н, 16 мкМ феназинметасульфата (ФМС). Реакция протекала 10 мин в 0,5 М фосфатном буфере с ЭДТА (рН 8,3) при температуре 25°C в аэробных условиях. В контрольную пробу ни в том, ни в другом случае фермент не вносили. Затем измеряли оптическую плотность реакционной смеси при длине волны 540 нм. Активность СОД рассчитывали по соответствующей формуле.

Определение активности ГП осуществляли в соответствии со следующей методикой [223]: 100 мкл гомогената преинкубировали с 830 мкл 0,1 М трис- HCl буфера (рН 8,5), содержащего 6 мМ ЭДТА и 12 мМ азида натрия, в течение 10 мин при 37 °С, добавляют 70 мкл 20 мМ раствора гидроперекиси третичного бутила (готовили перед анализом разведением исходного реактива в 500 раз) и инкубировали точно 5 мин. Реакцию останавливали добавлением 200 мкл холодной ТХУК, осажденные белки удаляли центрифугированием. 100 мкл супернатанта вносили в 10 мл трис- HCl буфера и добавляли 100 мкл реактива Элмана (0,01 М раствор дитионитробензойной кислоты в метаноле). Через 5 мин пробы фотометрировали при 412 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см. Контрольная проба отличалась тем, что гомогенат вносили непосредственно перед осаждением белков.

С учетом разведения биологического материала в данном методе и коэффициента молярной экстинкции ТНФА при 412 нм 11400 [223], рассчитывали активность ГП в микромолях, израсходованного в реакции субстрата по соответствующей формуле.

Полученные данные (табл. 26 и 27) являются выборками из генеральных совокупностей с нормальным распределением, так как при расчете значений медианы и моды выборок разница между ними незначительна. Поэтому для статистической обработки данных нами был применен однофакторный дисперсионный анализ для всех выборок. Разница средних значений была статистически значима только для всех данных. Для анализа данных выборок нами был применен критерий Ньюмена-Кейлса.

Таблица 26

Влияние индивидуальных веществ на активность ферментов и уровень ПОЛ

№ №	Группа животных	Малоновый диальдегид нМоль на мг белка печени	Активность каталазы нМоль/ с на мг белка печени	Активность супероксид- дисмутазы АЕД на мг белка печени	Активность глутатион- пероксидазы нМоль/мин на мг белка печени
1.	Интактные	15,67 ± 3,68 p<0,01	0,08 ± 0,02 p<0,05	1,91 ± 0,15	2,09 ± 0,58
2.	Контроль (CCl ₄)	27,67 ± 4,49	0,06 ± 0,01	1,30 ± 0,74	1,32 ± 0,43
3.	CCl ₄ + кверцетин	31,87 ± 9,99	0,14 ± 0,06 p<0,05	2,16 ± 0,43	2,89 ± 0,91 p<0,05
4.	CCl ₄ + силибин	24,49 ± 8,54	0,08 ± 0,03	1,90 ± 0,60	2,39 ± 0,75 p<0,05
5.	CCl ₄ + рутин	20,74 ± 1,54 p<0,05	0,04 ± 0,02	1,43 ± 0,12	1,29 ± 0,44
6.	CCl ₄ + розавин	24,71 ± 1,71 p<0,05	0,06 ± 0,02	1,30 ± 0,11	1,80 ± 0,41 p<0,05
7.	CCl ₄ + дигидро- кверцетин	21,13 ± 1,68 p<0,05	0,06 ± 0,01	1,75 ± 0,35	1,64 ± 0,60

**Влияние фитопрепаратов на активность ферментов
и уровень ПОЛ**

№ №	Группа животных	Малоновый диальдегид, нМоль на мг белка печени	Активность каталазы, нМоль/с на мг белка печени	Активность супероксид- дисмутазы, АЕД на мг белка печени	Активность глутатион- пероксидазы, нМоль/мин на мг белка печени
1.	Контроль (CCl ₄ + спирт)	25,93±9,36	0,07±0,01	1,50 ± 0,65	1,51 ± 0,93
2.	^ CCl ₄ + CO ₂ -экстракт лимонника	27,16±16,27	0,10±0,05	1,79 ± 0,67	1,99 ± 0,05 p<0,01
3.	CCl ₄ + сок лимонника	24,18 ± 7,08	0,10±0,03	1,90 ± 0,43	3,38 ± 0,93 p<0,05
4.	CCl ₄ + экстракт левзеи	25,76 ± 9,12	0,13 ± 0,03	1,70 ± 0,43	2,40 ± 0,57
5.	CCl ₄ + экстракт родиолы розовой сухой	18,04 ± 4,55 p<0,05	0,25 ± 0,07 p<0,05	2,28 ± 0,47	2,97 ± 0,90
6.	сcl ₄ + экстракт расторопши жидкий	24,41 ± 8,96	0,07 ± 0,03	1,43 ± 0,22	1,85 ± 0,41

При интоксикации четыреххлористым углеродом в ткани печени крыс статистически достоверно повышалось перекисное окисление липидов, что проявлялось в увеличении содержания МДА, и снижалась антиоксидантная защита, связанная с ослаблением активности ферментов каталазы, СОД и ГП (табл. 26 и 27). Влияние на уровень МДА, как конечного продукта ПОЛ, среди индивидуальных веществ в наибольшей мере оказывал рутин (снижается на 25% по сравнению с контрольной группой) (табл. 26). Далее антиоксидантная активность уменьшалась в ряду: дигидрокверцетин, силибин, розавин (**2**), кверцетин (табл. 26). Среди фитопрепаратов наибольшей способностью тормозить ПОЛ обладает экстракт родиолы розовой сухой (снижается на 30,5% по

сравнению с контрольной группой) (табл. 27). Другие фитопрепараты на уровень МДА не влияли.

Активность СОД увеличивается в наибольшей степени под влиянием кверцетина, однако данные результаты статистически не достоверны, и это следует рассматривать как тенденцию к увеличению активности. Другие вещества — силибин, дигидрокверцетин, рутин, розавин (2) на этот показатель не влияли (табл. 26). Активность СОД увеличивается в наибольшей степени под влиянием экстракта родиолы розовой, хотя в этом отношении достаточно высокую активность проявляют и другие фитопрепараты (табл. 27). С учетом низкой активности розавина, можно предположить, что в данном случае высокая активность экстракта родиолы розовой обусловлена не розавином, а полифенолами, в частности, флавоноидами, близкими по строению к кверцетину (Куркин, 2007).

Активность ГП возрастала в наибольшей мере под влиянием кверцетина, далее активность уменьшается в ряду: силибин, розавин, на фоне дигидрокверцетина — тенденция, а в случае рутина повышения активности ГП не наблюдалось (табл. 26). Среди фитопрепаратов активен был только сок лимонника: отмечено более чем двукратное статистически достоверное увеличение активности ГП. В данном тесте коррелирует активность розавина (2) и экстракта родиолы розовой сухой, а также кверцетина и экстракта левзеи жидкого, содержащего производные кверцетина (Куркин, 2007).

Активность фермента каталазы возрастала более чем в три раза под влиянием экстракта родиолы розовой (табл. 27), более чем в два раза при действии кверцетина (табл. 26) и более чем на 40% под влиянием экстракта левзеи жидкого, СО₂-экстракта лимонника и сока лимонника (табл. 27), однако эти различия нельзя рассматривать как достоверные. С учетом низкой активности розавина, можно предположить, что и в данном случае высокая активность экстракта родиолы розовой обусловлена флавоноидами.

Следует отметить, что в некоторых случаях нами выявлены прооксидантные эффекты субстанций и индивидуальных веществ (для СО₂-экстракта лимонника и кверцетина — уровень содержания МДА, а в случае рутина и розавина — активность каталазы). Однако эти данные можно рассматривать лишь как тенденцию, требующую дальнейшего изучения.

На наш взгляд, результаты исследования влияния субстанций на уровень МДА должны рассматриваться лишь как предварительная оценка их перспективности, так как они могут иметь разный механизм действия и, соответственно, в различной степени влиять на отдельные звенья антиоксидантной ферментативной защиты организма, причем даже в случае близких по строению веществ, например, кверцетина и рутина, а также таксифолина и силибина (флавоноидная часть молекулы представлена таксифолином).

В результате проведенных исследований фитопрепараты, содержащие фенилпропаноиды и флавоноиды, обладают выраженным влиянием на ферментативные и неферментативные звенья антиоксидантной защиты при токсическом поражении печени и могут использоваться в патогенетической терапии патологических состояний, связанных с нарушением эндогенной антиоксидантной защиты.

Таким образом, фитопрепараты, содержащие флавоноиды и фенилпропаноиды, являются перспективными средствами антиоксидантной защиты при токсическом поражении печени и могут использоваться в патогенетической терапии патологических состояний, связанных с нарушением эндогенной антиоксидантной защиты.

Обобщая результаты исследований фармакологических свойств фенилпропаноидов родиолы розовой, эхинацеи пурпурной, Melissa лекарственной, элеутерококка колючего, лимонника китайского, сирени обыкновенной и расторопши пятнистой, а также фитопрепаратов на основе сырья вышеперечисленных растений, можно сделать вывод о перспективности использования данных растительных источников для получения новых эффективных адаптогенных, тонизирующих, анксиолитических, ноотропных, антидепрессантных, иммуномодулирующих, антиоксидантных и гепатопротекторных лекарственных средств, в том числе импортозамещающих препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии со Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, а также Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года одним из важнейших направлений развития современной отечественной фармацевтической отрасли является расширение ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе импортозамещающих препаратов, и усиление мер по контролю качества производимых лекарственных препаратов. В рамках реализации данных стратегий также актуальными являются исследования по разработке препаратов на основе лекарственного растительного сырья и совершенствованию методов контроля качества ЛРС, субстанций и фитопрепаратов.

Особой социальной значимостью в настоящее время обладает сектор фармацевтического рынка РФ, представленный лекарственными препаратами группы «Общетонизирующие средства и адаптогены». Адаптогенные фармакологические свойства ярко выражены у целого ряда лекарственных растений, однако наиболее ярко они проявляются в случае родиолы розовой. Данный эффект растения обуславливает ведущая группа биологически активных соединений — фенилпропаноиды (розавин, розарин, розин), а также простые фенолы (салидрозид, тирозол).

В настоящей монографии обобщены и систематизированы литературные данные, а также результаты собственных экспериментальных исследований в области стандартизации и создания лекарственных препаратов на основе корневищ и корней родиолы розовой, или золотого корня (*Rhodiola rosea* L.).

С использованием цифровой микроскопии изучены особенности анатомо-морфологического строения корневищ и корней родиолы розовой, что нашло отражение в разделе «Микроскопия» проекта фармакопейной статьи на данное сырье.

В результате углубленных исследований химического состава корневищ, надземной части, а также биомассы родиолы розовой выделены

и охарактеризованы с использованием УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и различных химических превращений 45 индивидуальных веществ (фенилпропаноиды, флавоноиды, монотерпены, стерины), среди которых 12 являются новыми природными соединениями. Установлено, что компонентный состав корневищ и биомассы родиолы розовой хотя и имеет существенные различия, однако действующие вещества в обоих случаях представлены фенилпропаноидами: в корневищах растения доминируют розавин (гликозид коричневого спирта), а в биомассе — триандрин (гликозид п-кумарового спирта), являющийся гидроксипроизводным розина — компонента корневищ).

На основе результатов анатомо-морфологических, химических, аналитических и технологических исследований корневищ родиолы розовой, а также выявленных закономерностей в ряду «химическая структура — биологическая активность — компонентный состав фитопрепаратов» нами сформулирована концепция создания адаптогенных и тонизирующих препаратов на основе фенилпропаноидов. В соответствии с разработанной концепцией наибольший интерес в плане создания новых стимулирующих и адаптогенных лекарственных средств представляют растения, содержащие гликозиды коричневых спиртов. Учитывая то обстоятельство, что гликозиды фенилпропаноидов (циннамилгликозиды) проявляют более выраженную стимулирующую активность по сравнению с их агликонами, целесообразно применять такие подходы к стандартизации, которые обеспечивали бы контроль качества сырья и препаратов по содержанию нативных циннамилгликозидов. Данные рекомендации особенно актуальны при разработке технологических процессов производства лекарственных средств на основе корневищ родиолы розовой.

В результате исследований химического состава 21 вида рода Родиола (*Rhodiola* L.) определено, что салидрозид содержится в большинстве видов родиолы и, следовательно, не может быть надежным показателем подлинности и качества сырья родиолы розовой. При этом доказано, что коричневый спирт и его гликозиды (розавин, розарин, розин) содержатся только в корневищах родиолы розовой и, следовательно, могут служить надежным признаком при диагностике сырья данного растения. В соответствии с этим сформулированы новые методические и методологические подходы к стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой, в соответствии с которыми разработаны методики каче-

ственного анализа и количественного определения розавина с использованием ТСХ, хроматоспектрофотометрии и ВЭЖХ. Для целей стандартизации разработана фармакопейная статья «Розавин-стандартный образец» (ФС 42-0071-01).

В настоящее время в медицинской практике успешно применяются адаптогенные, тонизирующие, иммуномодулирующие лекарственные средства растительного происхождения, однако ассортимент данных препаратов явно недостаточный. На основе сформулированной концепции нами разработаны новые лекарственные средства «Родиолы розовой настойка» (1:5), «Родиолы розовой сироп», «Родиолы розовой экстракт сухой».

В ходе сравнительных фармакологических исследований для вышеперечисленных препаратов, а также других лекарственных фитопрепаратов на основе сырья таких лекарственных растений, как элеутерококк колючий, лимонник китайский, ива корзиночная, эхинацея пурпурная, мелисса лекарственная, расторопша пятнистая, содержащих фенилпропаноиды, выявлена анксиолитическая, ноотропная, антидепрессантная, иммуномодулирующая, антиоксидантная и гепатопротекторная активность, что может быть методологической основой для создания новых лекарственных средств, в том числе импортозамещающих препаратов, в рамках реализации программ кластера медицинских и фармацевтических технологий Самарской области.

В заключение хочется выразить слова огромной благодарности ректору Самарского государственного медицинского университета, академику РАН, лауреату Государственной премии РФ, дважды лауреату премии Правительства РФ, заслуженному деятелю науки РФ, д.м.н., профессору **Котельникову Геннадию Петровичу** за поддержку фундаментальных научных исследований в нашем Университете.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеева Е.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование использования лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, для получения гепатопротекторных и иммуномодулирующих препаратов. — Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора фармац. наук. — 15.00.02 — фармацевтическая химия, фармакогнозия / Авдеева Елена Владимировна. — Пятигорск, 2008. — 48 с.
2. Адамчук Л.В., Сальник Б.Ю. Влияние некоторых препаратов золотого корня и пиридрола на пластический обмен у крыс при истощающих мышечных нагрузках. — В кн.: Сборник работ Института цитологии АН СССР — Л., 1971. - Вып. 14. - С. 89-92.
3. Аксенова Р.А., Зотова М.И., Нехода М.Ф., Чердынцев С.Г. Сравнительная характеристика стимулирующего и адаптогенного действия препаратов золотого корня. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1966. — Вып. 1. — С. 3-12.
4. Алексеева А.В., Мазур Л.И., Куркин В.А. Мелисса лекарственная: перспективы использования в педиатрической практике // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т.90, № 1. — С. 90-95.
5. Александрова А.Е. Антигипоксическая и антиоксидантная активности некоторых синтетических и природных препаратов. Универсальность их протекторного действия // VIII Международный съезд «Фитофарм-2004» (21-23 июня 2004, Финляндия). — Миккели.- 2004. — С. 34-44.
6. Александрова Т.В., Морина Е.А., Лужнов Н.Д., Луценко Е.В., Фельдман Н.Б., Луценко С.В., Быков В.А. Повышение биодоступности и гепатозащитной активности рутина, силимарина и кверцетина с помощью полиэтиленгликоля // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. — 2011. — № 7. — С. 3-7.
7. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Гольдберг Е.Д. Возможность использования лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока для лечения злокачественных новообразований // Фармация. — 1994. — Т. 43, № 6. — С. 32-37.
8. Арзамасцев А.П., Багирова В.Л., Садчикова Н.П. Основные аспекты совершенствования фармакопейного анализа // Химико-фармацевтический журнал. — 2000. — Т. 34, № 5. — С. 47-48.

9. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Харитонов Ю.Я. Валидация фармакопейных методов (проект общей фармакопейной статьи) // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. - 2001. - № 1. - С. 28-29.
10. Асенов И., Николов С. Фармакогнозия. — София: Медицина и физкультура, 1988. - 466 с.
11. А.с. 1 168254 (СССР). - А61К35/78 / Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. и др. Способ получения розавина // Оpubл. в Б.И. № 27, 1985 г.
12. Багинская А.И., Соколов С.Я., Городнюк Т.И. и др. К фармакологии мелиссы лекарственной // Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. - М., 1985. - С. 127-128.
13. Багирова В.Л., Ковалева Е.Л., Садчикова Н.П. О стандартизации лекарственных средств на современном этапе // Химико-фармацевтический журнал. - 2001. - Т. 34, № 11. - С. 46-47.
14. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. - Киев: Наукова Думка, 1976. - 260 с.
15. Барнаулов О.Д., Лимаренко А.Ю., Куркин В.А. и др. Сравнительная оценка биологической активности соединений, выделенных из видов *Rhodiola* L. // Химико-фармацевтический журнал. - 1986. - Т. 20, № 9. - С. 1107-1112.
16. Березовская Т.П., Дошинская Н.В., Серых Е.А. Методы микроскопического анализа ботанических объектов. - Томск, 1978. - 113 с.
17. Биохимия фенольных соединений / Под ред. Дж. Харборна. - М.: Мир, 1968. - 451 с.
18. Бойко В.П., Соколов С.Я., Рванцова Н.В. и др. Изучение нейротропной активности некоторых фенилпропаноидов // Состояние и перспективы новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тезисы докладов Всесоюзной научно-технической конференции. - Харьков, 1990. - С. 209-210.
19. Борисова А.Г. Конспект системы сем. *Crassulaceae* флоры СССР (добавления и изменения). - В кн.: Новости и систематики высших растений. - Л., 1970. - Т. 6. - С. 112-121.
20. Борисова А.Г. Семейство толстянковые - *Crassulaceae* DC. - В кн.: Флора СССР - М.-Л., Изд-во АН СССР, 1959. - Т. 9. - С. 8-39.
21. Ботанико-фармакогностический словарь / Под ред. К.Ф. Блиновой, Г.П. Яковлева. - М.: Высшая школа, 1990. - 272 с.

22. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И.. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии (на примере изучения Фитомикса-40). — М.: ООО Медицинское информационное агентство», 2008. — 224 с.
23. Брехман И.И. Элеутерококк. — Л.: Наука, 1968. — 186 с.
24. Буланов А.Е., Рослякова Н.А., Кедик С.А., Дуплякина И.Н. Родаскон — новое лекарственное средство// IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. — М., 1998. — С. 352.
25. Бунятян Н.Д., Герасимова О.А., Сахарова Т.С., Яковлева Л.В. Природные антиоксиданты как гепатопротекторы // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1999. — Т. 62, № 3. — С. 64-67.
26. Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.): Традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 1999. — Т. 33, № 1. — С. 28-37.
27. Быков В.А., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Лебедев А.А., Авдеева Е.В., Сиимонова Г.В., Егоров В.А., Первушкин С.В., Пименов К.С. Технологические, аналитические и фармакотерапевтические аспекты исследования плодов расторопши пятнистой // Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности: Материалы Международной научной конференции. — Томск, 2000. — С. 210-212.
28. Вайс Р.Ф. Фитотерапия. Руководство: Пер. с нем. / Р.Ф. Вайс, Ф.М. Финтельманн: Медицина, 2004. — 534 с.
29. Венгеровский, А.И., Чучалин В.С., Морокова Е.А., Прищеп Т.П., Саратиков А.С. Гепатозащитное действие силибинина при экспериментальной интоксикации СС14 // Фармакология и токсикология. — 1987. — Т. 50, № 5. — С. 67-69.
30. Вихляев Ю.И., Клыгуль Т.А. Об активирующем компоненте в действии транквилизаторов бенздиазепинового ряда // Фармакол. и токсикол. — 1971. — Т. 34, № 3. — С. 268-272.
31. Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Воскобойникова И.В., Быков В.А. Лекарственные средства из растений (опыт ВИЛАР): Научное издание / С.А. Вичканова. — М.: АДРИС, 2009. — 432 с.
32. Воронин Н.С., Михайловская И.С. Программа сравнительно-анатомического изучения и описания корней растений // Ботанический журнал. — 1980. — Т. 65, № 7. С.1033.
33. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — С. 122-136.

34. Ворошилов В.Н. Определитель растений советского Дальнего Востока. - М.: Наука, 1982. - 672 с.
35. Глод Г.Д., Белай В.Е., Васильев П.В., Орлова Т.А. Совместное действие стимуляторов и транквилизаторов на работоспособность человека-оператора // Космическая биология и медицина. - 1972. - Т. 6, № 4. - С. 77-83.
36. Говоров В.П., Липская Н.А. О некоторых фармакологических свойствах золотого корня. - В кн.: Труды Омского медицинского института. - Омск, 1963. - № 45. - С. 15-22.
37. Гольдберг Е.Д., Амосова Е.Н., Зуева Е.П. и др. Растения Сибири и Дальнего Востока в онкологической практике // III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. - М.: РЦ «Фармединфо», 1996. - С. 259.
38. Гончарова С.Б. Подсемейство *Sedoideae* (*Crassulaceae*) флоры Сибири и российского Дальнего Востока (систематика, биоморфология, филогения) / Дисс. на соискание доктора биологических наук. - Владивосток, 2006. - 301 с.
39. Гончарова С.Б. Биоморфологические особенности дальневосточных представителей подсемейства *Sedoideae* (*Crassulaceae*) // Krylovia. - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 87-94.
40. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов // Фармация. - 1990. - Т. 39, № 3. - С. 75-78.
41. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье // МЗ СССР - 11-е изд. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.
42. Государственная фармакопея Российской Федерации XII издания. - М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. - 704 с.
43. Государственный реестр лекарственных средств. - Т. 2. - Официальное издание. - М., 2008. - 1208 с.
44. Государственный реестр лекарственных средств. Т. 1. Официальное издание. Москва, 2008. - 1238 с.
45. Государственный реестр лекарственных средств // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 12.12.2013).
46. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 184 с.

47. Дементьева Л.А. К механизму противоопухолевого действия экстракта родиолы (*Rhodiola rosea*) // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов конференции. - Томск, 1986. - С. 48.
48. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Морфолого-анатомическое исследование лекарственного растительного сырья: практикум по фармакогнозии. - М.: Медицина, 1977. - 255 с.
49. Дубичев А.Г., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Воронцов Е.Д. Изучение химического состава корневищ *Rhodiola rosea* методом ВЭЖХ // Химия природных соединений. - 1991. - № 2. - С. 188-193.
50. Дубро Л.И., Соловьева М.И. Влияние пиридрола и препаратов золотого корня на выделение бромсульфалеина желчью. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 95-98.
51. Егоров В.А., Мошкова Л.В., Куркин В.А., Петрухина И.К. Гепатопротекторные и иммуотропные лекарственные средства: Состояние и перспективы фармацевтического рынка. - Самара, 2000. - 120 с.
52. Егоров В.А., Мошкова Л.В., Куркин В.А., Петрухина И.К., Жестков А.В., Суздальцева Т.В. Новые отечественные иммуотропные препараты на основе лекарственного растительного сырья. - Самара, 2000. - 84 с.
53. Егоров В.А. Организационно-экономические исследования в области создания новых отечественных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. - Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора фармац. наук. - 15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела / Егоров Валерий Александрович. - Москва, 2000. - 48 с.
54. Ежков В.Н. Фармакогностическое и фармакоэкономическое исследование по обоснованию рационального применения фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды. - Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора фармац. наук. - 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия / Ежков Владимир Николаевич. - Москва, 2006. - 48 с.
55. Елькин А.И. Влияние экстракта элеутерококка и родозина на выживаемость мышей при остром отравлении азотистокислым натрием. - В кн.: Лекарственные растения Дальнего Востока. - Хабаровск, 1970. - Т. 10. - С. 57-59.
56. Закусов В.В. Влияние транквилизаторов и антидепрессантов на стимуляцию импульсов в центральной нервной системе // Фармакол. и токсикол. - 1971. - Т. 34, № 1. - С. 7-10.
57. Запесочная Г.Г. Строение флавоноидов из *Rhodiola algida*. III. // Химия природных соединений. - 1978. - № 4. - С. 519-520.

58. Запесочная Г.Г. Изучение структуры и стереохимии флавоноидных О-арабинозидов и ксилозидов с помощью спектроскопии ПМР // Химия природных соединений. — 1979. — № 1. — С. 21-34.
59. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Гликозиды коричневого спирта из корневищ *Rhodiola rosea* // Химия природных соединений. — 1982. — № 6. — С. 723-727.
60. Запесочная Г.Г. Изучение структуры и стереохимии флавоноидных О-рамнозидов с помощью спектроскопии ПМР // Химия природных соединений. — 1982. — № 6. — С. 695-709.
61. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Флавоноиды корневищ *Rhodiola rosea*. II. Флаволигнан и гликозиды гербацетина // Химия природных соединений. — 1983. — № 1. — С. 23-32.
62. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Щавлинский А.Н. Флавоноиды надземной части *Rhodiola rosea*. II. Строение новых гликозидов гербацетина и госсипетина // Химия природных соединений. — 1985. — № 4. — С. 496-507.
63. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Александрова И.В., Панова Р.В. Фенилпропаноиды культуры ткани *Rhodiola rosea* // Тезисы докладов V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям (секция химии). — Таллин, 1987. — С. 35-36.
64. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Бойко В.П. и др. Фенилпропаноиды — перспективные биологически активные вещества лекарственных растений // Химико-фармацевтический журнал. — 1995. — Т. 29, № 4. — С. 47-50.
65. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т. Совершенствование методов стандартизации качества сырья родиолы розовой // Химическая и медико-биологическая оценка новых фитопрепаратов: Сборник научных трудов. — М., 1989. — С. 3-7.
66. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Фенилпропаноиды в стандартизации лекарственных растений // III Международная конференция «Экологическая патология и ее фармакокоррекция»: Тезисы докладов. — Чита, 1991. — Ч. 2. — С. 23.
67. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Проблемы стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой // III Международная конференция «Экологическая патология и ее фармакокоррекция»: Тезисы докладов. — Чита, 1991. — Ч. 1. — С. 8.
68. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Фенилпропаноиды — стандартные образцы для анализа препаратов и лекарственного сырья // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Тезисы конференции, посвященной XX-летию ГНИИСКЛС. — М., 1991. — Т. 2. — Ч. 1. — С. 17.

69. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Бойко В.П., Колхир В.К. Фенилпропаноиды - перспективные биологически активные вещества лекарственных растений // Химико-фармацевтический журнал. - 1995. - Т. 29, № 4. - С. 47-50.
70. Запесочная Г.Г. Методические основы химической стандартизации растительного сырья и фитопрепаратов // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фарм. фак-та СамГМУ (Самара, 11-12 сент. 1996 г.). - Самара, 1996. - С. 127.
71. Запрометов М.Н. Фенольные соединения и их биогенез // Итоги науки и техники: сер. Биологическая химия. - М., 1988. - Т. 27. - 188 с.
72. Зотова М.И. Влияние экстрактов золотого корня на умственную работоспособность человека. - В кн.: Сборник докладов третьей научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения. - Томск, 1965. - С. 298-299.
73. Зотова М.И., Крылов Г.В., Саратиков А.С. Золотой корень - новое стимулирующее средство // Изв. Сибирского отд. АН СССР - 1965. - Вып. 2, № 8. - Сер. биолого-медиц. наук. - С. 111-119.
74. Зотова М.И. Сравнительная характеристика стимулирующего и адаптогенного действия экстрактов золотого корня и элеутерококка. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1966. - Вып. 1. - С. 67-71.
75. Кадацкая Д.В. Нейротропная активность фитопрепаратов, содержащих флавоноиды. - Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. медицинских наук. - 14.00.25 - Фармакология, клиническая фармакология / Кадацкая Дина Викторовна. - Уфа, 2005. - 24 с.
76. Калико И.М., Тарасова А.Н. Действие экстрактов левзеи и золотого корня на динамические особенности высшей нервной деятельности. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1966. - Вып. 1. - С. 115-120.
77. Калико И.М., Тарасова А.Н. Влияние стимуляторов растительного происхождения на состояние высшей нервной деятельности. - В кн.: Сборник докладов третьей научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения. - Томск, 1965. - С. 302-303.
78. Казаринова Н.В. Экологические особенности интродуцируемой родиолы розовой. - В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока. - Новосибирск: Наука, 1983. - С. 32-33.
79. Казаринова Н.В., Краснов Е.А., Стяжкина Н.М. Динамика биологически активных веществ в дикорастущей родиоле розовой, собранной в Горном

- Алтае. — В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. — Томск, 1975. — С. 14-15.
80. Ким Е.Ф. Динамика накопления салидрозида в корневищах родиолы розовой в связи с интродукцией в низкогорье Алтая // Изв. Сибирского отд. АН СССР — 1976. — Вып. 3, № 15. — Сер. биолого-медиц. наук. — С. 42-46.
 81. Ким Е.Ф. Особенности водного режима родиолы розовой в условиях предгорий Алтая. — В кн.: Успехи в изучении природных и синтетических лекарственных средств. — Томск, 1982. — С. 46-48.
 82. Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Определение розавидина в корневищах родиолы розовой // Химико-фармацевтический журнал. — 1986. — Т. 22, № 4. — С. 451-455.
 83. Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Динамика накопления розавидина и салидрозида в корневищах родиолы розовой // Химико-фармацевтический журнал. — 1989. — Т. 23, № 4. — С. 449-452.
 84. Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А. и др. Определение биологически активных компонентов корневищ *Rhodiola rosea* // Химия природных соединений. — 1991. — № 3. — С. 320-323.
 85. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества: монография. — М.: Проф. ассоц. натуротерапевтов, 2009. — 295 с.
 86. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Блинков И.Л., Дронова М.А., Цветаева Е.В. Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии. Справочник практического врача / Под ред. проф. Т.Л. Киселевой. — М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2010. — 552 с.
 87. Козлов С.В., Куркин В.А., Золотарева Т.Г., Авдеева Е.В., Егоров В.А. Опыт использования некоторых фитопрепаратов в лечении больных раком молочной железы // Здоровый образ жизни — системный подход: Тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции серии «Экология и здоровье человека». — Самара, 1998. — С. 65-68.
 88. Козлов С.В., Куркин В.А., Золотарева Т.Г. и др. Применение некоторых растительных препаратов в лечении больных раком молочной железы // Элементы клинической онкологии: сборник научных работ / Под ред. Ю.И. Малышева, В.М. Сухарева. — Самара: СамГМУ, 1998. — С. 52-59.
 89. Колмакова Л.Ф., Кутолина Н.И. Клинические наблюдения над действием экстрактов левзеи, элеутерококка и золотого корня у больных сахарным диабетом и другими заболеваниями. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1966. — Вып. 1. — С. 131-132.

90. Комар В.В., Карплюк З.В., Кит С.М., Комар Л.В., Смолинская В.А., Любчин Н. Макро- и микроэлементный состав вытяжек корневищ родиолы розовой (золотого корня) // Фармацевт. журн. - 1980. - Т. 53, № 3. - С. 58-60.
91. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
92. Корсун В.Ф., Корсун Е.В. Энциклопедия фитотерапии. Травы жизни профессора Корсуна. - М.: ЗАО Центрполиграф, 2007. - 443 с.
93. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. - Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. - 232 с.
94. Котельников, Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О. Геронтология и гериатрия: Учебник / Г.П. Котельников, - Москва, Самара: Самарский Дом печати, 1997. - С. 118-120.
95. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: Монография. - МЗ РФ, СамГМУ. - Самара, 2000. - 150 с.
96. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. Изд. 2-е, перераб. и доп. - М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. - 242 с.
97. Красик Е.Д., Морозова Э.С., Петрова К.П., Рогулина Г.А., Шеметова Л.Я., Шуваева В.П. Новые данные о терапии астенических состояний (клинические перспективы использования золотого корня). - В кн.: Актуальные вопросы психофармакологии. - Кемерово, 1970. - С. 290-300.
98. Красик Е.Д., Петрова К.П., Рогулина Г.А. К вопросу об адаптогенно-стимулирующем действии экстракта золотого корня. - В кн.: Материалы Всесоюзной и 5-ой Свердловской областной конференции невропатологов, психиатров и нейрохирургов. - Свердловск, 1970. - С. 215-217.
99. Краснов Е.А. Катехины *Rhodiola semenovii* // Химия природных соединений. - 1967. - № 4. - С. 545.
100. Краснов Е.А., Вейц Л.А. Исследование эфирного масла родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.). - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 18-21.
101. Краснов Е.А., Зотова М.И., Нехода М.Ф. Растения сем. Толстянковых - перспективные стимуляторы ЦНС. - В кн.: Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Тезисы докладов 2-го съезда фармацевтов Укр. ССР. - Киев, 1972. - Ч. 2. - С. 700-704.

- 102.Краснов Е.А., Демиденко Л.А. , Зеeman Л.П. п-Оксиацетофенон и пицеин из *Rhodiola litvinovii* // Химия природных соединений. - 1973. - № 3. - С. 421-422.
- 103.Краснов Е.А., Хоружая Т.Г., Петрова Л.В., Аксенова Р.А., Зотова М.И. Результаты химико-фармакологического исследования некоторых представителей семейства Толстянковых. - В кн.: Успехи изучения лекарственных растений Сибири. - Томск: Изд-во Томского университета, 1973. - С. 68-69.
- 104.Краснов Е.А., Хоружая Т.Г. Флавонолы и кумарины *Rhodiola coccinea* и *Rhodiola quadrifida* // Химия природных соединений. - 1974. - № 3. - С. 400-401.
- 105.Краснов Е.А. Флавоноиды родиолы перистонадрезной и горноколосника колючего. - В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. - Томск, 1975. - С. 95-97.
- 106.Краснов Е.А., Положий А.В., Ревина Т.А., Суров Ю.П., Хоружая Т.Г. Ценные лекарственные виды сем. *Crassulaceae* в Южной Сибири и опыт их интродукции. - В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. - Томск, 1975. - С. 97-100.
- 107.Краснов Е.А., Аксенова Р.А., Колесникова Н.С., Зотова М.И. Родиола перистонадрезная - новый источник препаратов стимулирующего действия. - В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. - Томск, 1975. - С. 57-59.
- 108.Краснов Е.А., Хоружая Т.Г., Драник Л.И., Гордиенков В.Г., Ковалев И.П. 6-О-галлоиларбутин из *Rhodiola coccinea* // Химия природных соединений. - 1975. - № 4. - С. 474-478.
- 109.Краснов Е.А., Бокова В.С., Пименов М.Г. Фенольные соединения *Rhodiola viridula* и *Rhodiola heterodonta* // Химия природных соединений. - 1976. - № 4. - С. 539-540.
- 110.Краснов Е.А., Саратиков А.С., Суров Ю.П. Растения семейства толстянковых. - Томск: Изд-во Томского университета, 1979. - 208 с.
- 111.Краснов Е.А. Флавоноиды *Rhodiola litvinovii* // Химия природных соединений. - 1979. - № 6. - С. 851-852.
- 112.Краснов Е.А., Алексеюк Н.В. Фенольные соединения *Rhodiola gelida* // Химия природных соединений. - 1979. - № 6. - С. 860.
- 113.Краснов Е.А., Демиденко Л.А. Новые флавонолгликозиды *Rhodiola algida* // Химия природных соединений. - 1979. - № 3. - С. 404-405.
- 114.Краснов Е.А., Демиденко Л.А. Флавонолгликозиды *Rhodiola krylovii* // Химия природных соединений. - 1984. - № 1. - С. 106-107.

115. Крылов Г.В., Казаринова Н.В. Продуктивность золотого корня и его рациональное использование. — В кн.: Охрана горных ландшафтов Сибири. — Новосибирск, 1973. — С. 162-164.
116. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Додонов Н.С. и др. Антиоксидантная активность некоторых фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды // Фармация. — 2007. — Т. 55, № 2. — С. 26-31.
117. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Царева А.А., Додонова Н.А. Применение фитопрепаратов родиолы розовой в качестве возможных гепатопротекторов // Известия Самарского научного центра РАН. — 2010. — № 1 (8). — С. 2065-2067.
118. Кулагин О.Л., Куркин В.А., Царева А.А., Додонова Н.А. Гепатопротекторная активность некоторых фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды // Известия Самарского научного центра РАН. — 2009. — Т. 11, № 1 (6). — С. 1297-1300.
119. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Клязника В.Г. Флавоноиды корневищ *Rhodiola rosea*. I. Глюкозиды трицина // Химия природных соединений. — 1982. — № 5. — С. 581-584.
120. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. Флавоноиды надземной части *Rhodiola rosea*. I. // Химия природных соединений. — 1984. — № 5. — С. 657-658.
121. Куркин В.А. Химическое изучение родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.). — Дисс. ... канд. фармацевт. наук. — М., 1985. — 165 с.
122. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. Метод определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой // Химико-фармацевтический журнал. — 1985. — Т. 19, № 3. — С. 185-190.
123. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. Терпеноиды корневищ *Rhodiola rosea* // Химия природных соединений. — 1985. — № 5. — С. 632-636.
124. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Терпеноиды корневищ *Rhodiola linearifolia* // Химия природных соединений. — 1986. — № 5. — С. 643-644.
125. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 1986. — Т. 20, № 10. — С. 1231-1244.
126. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Горбунов Ю.Н. и др. Химическое исследование некоторых видов родов *Rhodiola* L. и *Sedum* L. и вопросы их хемосистематики // Растительные ресурсы. — 1986. — Т. 22, вып. 3. — С. 310-319.
127. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Флаволигнаны и другие природные лигнаны. Проблемы структурного анализа // Химия природн. соедин. — 1987. — № 1. — С. 11-34.

128. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. Флавоноиды надземной части *Rhodiola rosea*. I. // Химия природных соединений. — 1984. — № 5. — С. 657-658.
129. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Гриненко Н.А., Золотарев Б.М. Фенольные соединения коры *Syringa vulgaris* // Химия природных соединений. — 1989. — № 4. — С. 581-582.
130. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Кирьянов А.А. и др. О качестве сырья родиолы розовой // Химико-фармацевтический журнал. — 1989. — Т. 23, № 11. — С. 1364-1367.
131. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Получение флаволигнанов гербацетина с помощью пероксидазы // Химия природных соединений. — 1990. — № 6. — С. 85-86.
132. Куркин В.А. Фенилпропаноиды некоторых лекарственных растений и перспективы создания препаратов на их основе. — Автореф. дисс. ... доктора фармацевт. наук. — 15.00.02 — фармацевтическая химия, фармакогнозия / Куркин Владимир Александрович. — М., 1991. — 48 с.
133. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Дубичев А.Г. и др. Фенилпропаноиды каллусной культуры *Rhodiola rosea* // Химия природных соединений. — 1991. — № 4. — С. 481-490.
134. Куркин В.А., Евстратова Р.И., Запесочная Г.Г. Фенольные соединения *Eleutherococcus senticosus* // Химия природных соединений. — 1991. — № 6. — С. 854-856.
135. Куркин В.А., Штер Г.Е., Космынин А.С., Авдеева Е.В. Термический анализ корневищ родиолы розовой // Фармация. — 1992. — Т. 41, № 1. — С. 67-69.
136. Куркин В.А., Гриненко Н.А., Запесочная Г.Г. и др. ТСХ- и ВЭЖХ-анализ синрингина в *Syringa vulgaris* // Химия природных соединений. — 1992. — № 1. — С. 45-49.
137. Куркин В.А., Евстратова Р.И., Запесочная Г.Г., Пименова М.И. Фенольные соединения коры *Eleutherococcus senticosus* // Химия природных соединений. — 1992. — № 5. — С. 585-586.
138. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Толкачев В.О. Масс-спектры электронного удара природных фенилэтаноидов // Химия природных соединений. — 1994. — № 4. — С. 506-509.
139. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Браславский В.Б., Сенцов М.Ф., Смольякова И.Б. Фитохимическое исследование лекарственных растений родов родиола, тополь, ива, расторопша, одуванчик, содержащих

- флавоноиды // Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды НИИФ, Т. XXXТС - Москва, 1995. - С.151-157.
140. Куркин В.А., Куркина Т.В., Запесочная Г.Г. и др. Изучение динамики накопления действующих веществ в корневищах родиолы розовой, интродуцированной в Самарской области // Биологическое разнообразие. Интродукция растений: Материалы научной конференции. - Санкт-Петербург, 1995. - С. 154-155.
141. Куркин В.А., Куркина Т.В., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Боголюбова Ж.В., Вандышев В.В., Чикина И.Ю. Химическое исследование травы *Melissa officinalis* // Химия природных соединений. - 1995. - № 2. - С. 318-320.
142. Куркин В.А. Фармакогностическое исследование лекарственных растений рода родиола, элеутерококк, сирень, ива, содержащих фенилпропаноиды // Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды НИИ Фармации, Т. XXXIV - М., 1995. - С. 81-86.
143. Куркин В.А., Мизина П.Г. Пути совершенствования лекарственной формы из родиолы розовой // Тезисы докладов II Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М.: РЦ «Фармединфо», 1995. - С. 239.
144. Куркин В.А. Применение лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, в качестве тонизирующих и иммуностимулирующих лекарственных средств // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. - М: РЦ «Фармединфо», 1995. - С. 138.
145. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др. Количественное определение силибина и суммы флаволигнанов в плодах *Silybum marianum* (L.) Gaertn. // Растительные ресурсы. - 1996. - Т. 32, вып. 3. - С. 80-87.
146. Куркин В.А. Перспективы использования лекарственного растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 25-летию фарм. факультета Самарского государственного медицинского университета. - Самара, 1996. - С. 134-135.
147. Куркин В.А. Перспективы использования лекарственного растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды, в качестве экопротекторов // III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. - М.: РЦ «Фармединфо», 1996. - С. 149.
148. Куркин В.А. Фенилпропаноиды - перспективные природные биологически активные соединения. - Самара: СамГМУ, 1996. - 80 с.

149. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Первушкин С.В., Мизина П.Г., Егоров В.А., Маковецкая Г.А., Косарев В.В., Жестков А.В. Проблемы создания препаратов на основе корневищ родиолы розовой // Самарский медицинский архив. - 1997. - № 5. - С. 43-44.
150. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Первушкин С.В., Маковецкая Г.Г., Косарев В.В., Жестков А.В., Козлов С.В. Настойка золотого корня - новое лекарственное средство на основе корневищ родиолы розовой // Экология и здоровье человека: Тезисы докладов IV научно-практической конференции с международным участием. - Самара, 1997. - С. 200-203.
151. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Егоров В.А., Кирьянов А.А., Пинеев С.А. Аналитические и технологические аспекты исследования корневищ родиолы розовой // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 1998. - С. 656.
152. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Первушкин С.В., Егоров В.А., Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Пинеев С.А. Контроль качества экстракта родиолы жидкого // Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения. - Научные труды НИИФ. - М., 1998. - С. 110-116.
153. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Егоров В.А., Кирьянов А.А., Пинеев С.А. Аналитические и технологические аспекты исследования корневищ родиолы розовой // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 1998. - С. 656.
154. Куркин В.А., Авдеева О.И., Авдеева Е.В., Мизина П.Г. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в надземной части *Echinacea purpurea* (L.) Moench. // Растительные ресурсы. - 1998. - Т. 34, вып. 2. - С. 81 - 85.
155. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Болтабекова З.В., Вандышев В.В. // Качественный и количественный анализ сырья и настойки *Melissa officinalis* L. // Растительные ресурсы. - 1999. - Т. 35. - Вып. 3. - С. 116-121.
156. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Ежков В.Н., Егоров В.А., Авдеева Е.В., Маковецкая Г.Г., Кирьянов А.А., Пинеев С.А., Петрова Е.С. К вопросу о стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой // Современные тенденции развития фармации: Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 80-летию фармацевтической службы Самарской области, Самарского государственного медицинского университета и Самарского аптечного склада. - Самара, 1999. - С. 85-86.
157. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева О.И., Пименов К.С., Авдеева Е.В., Мизина П.Г., Первушкин С.В., Жестков А.В., Жданов И.П., Сохина А.А.,

- Бешко Н.П. Эхинацея пурпурная: проблемы комплексного использования растения // Современные тенденции развития фармации: Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 80-летию фармацевтической службы Самарской области, Самарского государственного медицинского университета и Самарского аптечного склада. — Самара, 1999. — С. 103-106.
158. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Ежков В.Н., Симонова Г.В., Авдеева О.И., Егоров В.А. Фенилпропаноиды как физиологически активные соединения лекарственных растений // IV Съезд общества физиологов растений «Физиология растений — наука III тысячелетия»: Тезисы докладов. — М., 1999. — С. 615-616.
159. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. — 2002. — Т. 50, № 2. — С. 8-16.
160. Куркин В.А., Новодранова В.Ф., Куркина Т.В. Иллюстрированный словарь терминов и понятий в фармакогнозии. — М.; Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ, 2002. — 188 с.
161. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений. Распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность // Химия природных соединений. — 2003. — № 2. — С. 87-110.
162. Куркин В.А. Расторопша пятнистая — источник лекарственных средств (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2003. — Т. 37, № 4. — С. 27-41.
163. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н., Волоцуева А.В., Петрова Е.С., Климова И.Ю. Нейротропные свойства некоторых фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды // Растительные ресурсы. — 2003. — Т. 39, вып. 3. — С. 115-121.
164. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н. и др. Нейротропная активность фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды // Фармация. — 2003. — Т. 51, № 6. — С. 30-31.
165. Куркин В.А., Акимов Н.Л., Авдеева Е.В., Ежков В.Н. Иммунная система и иммунокорректоры: Учебное пособие. — Самара: СамГМУ, 2003. — 176 с.
166. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н., Авдеева Е.В., Браславский В.Б., Куркина А.В., Бонцевич А.И. Сравнительная актопротекторная активность фенилпропаноидов и растительных препаратов // Фармация. — 2005. — Т. 53, № 5. — С. 32-34.
167. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Ежков В.Н. Фенилпропаноиды как самостоятельный класс биологически активных соединений: Учебное пособие. — Самара: Офорт; СамГМУ, 2005. — 128 с.

168. Куркин В.А., Дубищев А.В., Ежков В.Н., Титова И.Н. Антидепрессантная активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов // Химико-фармацевтический журнал. - 2006. - Т. 40, № 11. - С. 144-149.
169. Куркин В.А., Дубищев А.В., Ежков В.Н. и др. Ноотропная активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов // Растительные ресурсы. - 2007. - Т. 43, вып. 2. - С. 76-88.
170. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). - 2-е изд., перераб. и доп. - Самара: «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрави», 2007. - 1239 с.
171. Куркин В.А., Гладунова Е.П., Зимина Л.Н. Правдивцева О.Е. Анализ номенклатуры антидепрессантных лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации // Фармацевтический менеджмент. - 2008. - № 3. - С. 3-5.
172. Куркин В.А., Сатдарова Ф.Ш. Стандартизация плодов и семян лимонника китайского // Фармация. - 2008. - Т. 56, № 6. - С. 11-14.
173. Куркин В.А., Рыжов В.М., Бирюкова О.В., Мельникова Н.Б., Селехов В.В. Взаимодействие силибина и дигидрокверцетина с лентмюровскими монослоями лецитина и бислоями липосом // Фармация. - 2008. - Т. 56, № 2. - С. 41-46.
174. Куркин В.А., Кулагин О.Л., Додонов Н.С. и др. Антиоксидантная активность некоторых тонизирующих и гепатопротекторных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды // Растительные ресурсы. - 2008. - Т. 44, вып. 1. - С. 122-129.
175. Куркин В.А., Ламрини М., Клочков С.Г. Лавандозид цветков *Lavandula spica* // Химия природных соединений. - 2008. - № 2 - С. 133-134.
176. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств: Монография. Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ» Росздрави; ООО «Офорт», 2008. - 127 с.
177. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие. - Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2009. - 963 с.
178. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенилпропаноиды // Фармация. - 2009. - Т. 57, № 1. - С. 51-54.
179. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Рыжов В.М., Попова Л.Л., Грядун П.Е. Расторопша пятнистая: Монография. - Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2010. - 118 с.

180. Куркин В.А., Сатдарова Ф.Ш. Лимонник китайский: итоги и перспективы создания лекарственных средств: Монография. — Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2010. — 139 с.
181. Куркин В.А., Мазур Л.И., Алексеева А.А., Авдеева Е.В. Мелисса лекарственная: перспективы использования в педиатрии: Монография. — Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2010. — 164 с.
182. Куркин В.А., Акимова Н.Л., Авдеева Е. В., Ежков В.Н., Петрухина И.К. Иммунная система и иммунокорректоры: учебное пособие для студентов фармацевтических вузов (факультетов). — 2-е изд., перераб. и доп. — Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2010. — 244 с.
183. Куркин В.А., Буланкин Д.Г. Определение флавоноидов в сырье и препаратах гинкго двулопастного // Фармация. — 2011. — Т. 59. — № 2. — С. 13-17.
184. Куркин В.А., Авдеева Е.В., Дубищев А.В. и др. Перспективы создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов // Традиционная медицина. — 2011. — № 5 (28). — С. 230-232.
185. Куркин В.А., Буланкин Д.Г. Флавоноиды листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) // Химия растительного сырья. — 2012. — № 2. — С. 85-88.
186. Куркин В.А., Акушская А.С. Определение сапонинов в корнях женьшеня // Фармация. — 2012. — Т. 60, № 3. — С. 6-8.
187. Куркин В.А. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов // Известия Самарского научного центра РАН. — 2012. — Т. 14. — № 5 (3). — С. 734-737.
188. Куркин В.А., Акушская А.С. Дубищев А.В., Корчагина Д.В. Ноотропные свойства настойки корней *Panax ginseng* (*Araliaceae*), культивируемого в Самарской области // Растительные ресурсы. — 2013. — Т. 49, вып. 1. — С. 131-137.
189. Куркин В.А. Лекарственные растения как источник импортозамещающих препаратов // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 8. — С. 139-142.
190. Куркин В.А. Закономерность изменения скорости образования лигноидов в растениях от реакционной способности коричных спиртов // Свидетельство на научное открытие. — Диплом 452, рег. номер 569 от 15 июля 2013 г.
191. Куркин В.А., Акушская А.С., Петрухина И.К. Женьшень настоящий: Современный взгляд на стандартизацию и создание лекарственных препаратов: Монография. — Самара: ООО «Офорт», 2014. — 152 с.
192. Куркин В.А., Петрухина И.К., Куркина А.В., Правдивцева О.Е. Перспективы создания импортозамещающих нейротропных лекарственных расти-

- тельных препаратов на основе фенилпропаноидов и флавоноидов // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 6 (5). - С. 946-950.
193. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: Монография. - Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. - 290 с.
194. Куркина А.В., Корчагина Д.В., Дубищев А.В., Буланкин Д.Г., Загоскина Н.В. Гинкго двулопастный - перспективный источник импортозамещающих ноотропных лекарственных препаратов // Традиционная медицина. - 2012. - № 5. - С. 261-265.
195. Куркина А.В. Экспериментально-теоретическое обоснование подходов к стандартизации сырья и препаратов фармакопейных растений, содержащих флавоноиды. - Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора фармац. наук. - 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия / Куркина Анна Владимировна Самара, 2013. - 48 с.
196. Леванидов Л.Я. Марганец в минеральном питании растений. - В кн.: Биохимическая роль марганца в растениях. - Челябинск, 1967. - 3-11.
197. Лекарственные растения Государственной фармакопеи. Фармакогнозия / Под ред. проф. И.А. Самылиной, проф. В.А. Северцева. - М.: АНМИ, 2003. - 534 с.
198. Лесиовская Е.Е. Об индивидуальных особенностях стресспротективных свойств некоторых адаптогенных препаратов // Химия и технология лекарственных веществ: Ватериалы Всероссийской научн. конф. - СПб.: СПХФИ. - 1994. - 458 с.
199. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. Фармакотерапия с основами фитотерапии. Учебное пособие для вузов. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 592 с.
200. Листровой М. Астения - усталость по жизни // Здоровье Украины. - 2005. - № 114. - С. 5-7.
201. Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Луценко Е.В., Быков В.А. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал. - Москва, 2006. - 235 с.
202. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Антиоксиданты и реакционно-активные формы кислорода. Их роль и механизм действия // VIII Международный съезд «Фитофарм-2004» (21-23 июня 2004, Финляндия). - Миккели, 2004. - С. 121-132.
203. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Станкевич Н.М. и др. Характеристика антирадикальной активности и состава экстрактов из растительного сырья // VIII Международный съезд «Фитофарм-2004» (21-23 июня 2004, Финляндия). - Миккели, 2004. - С. 464-470.

204. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов (химия, биохимия, фармакология): Руководство для врачей. — СПб., 2010. — 428 с.
205. Маковецкая Г.А., Куркин В.А., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Русакова Н.В., Абрамочкина И.Г., Петрова Е.С. Использование препарата «Настойка золотого корня» для лечения пиелонефрита // Здоровый образ жизни — системный подход: Тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции серии «Экология и здоровье человека». — Самара, 1998. — С. 123-124.
206. Марахова А.И. Физико-химический анализ фенольных соединений лекарственного растительного сырья // Фармация. — 2009. — Т. 57, № 3. — С. 52-55.
207. Марина Т.Ф., Прищеп Т.П. К фармакологии золотого корня // Изв. Сибирск. отд. АН СССР — 1964. — № 4, вып. 1. — Сер. биолого-медиц. наук. — С. 49-55.
208. Марина Т.Ф., Плотникова Т.И. Влияние родозина на электрографические реакции коркового и лимбического происхождения. — В кн.: Сборник докладов третьей научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения. — Томск, 1965. — С. 302-303.
209. Марина Т.Ф. Влияние препаратов золотого корня на биоэлектрическую активность коры головного мозга при различной степени изоляции ее от стволовых образований. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1968. — Вып. 2. — С. 27-31.
210. Марина Т.Ф., Алексеева Л.П. Влияние родозина и родиолозида на электроэнцефалограмму кроликов. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1968. — Вып. 2. — С. 22-26.
211. Марина Т.Ф., Алексеева Л.П. Влияние препаратов золотого корня на центральную нервную систему. — В кн.: Современные проблемы фармакологии: Материалы 3-го съезда фармакологов СССР. — Киев, 1971. — С. 169.
212. Марина Т.Ф. Влияние препаратов родиолы розовой на холинергические процессы в центральной нервной системе. — В кн.: Успехи изучения лекарственных растений Сибири. — Томск, 1973. — С. 85-87.
213. Марина Т.Ф., Краснов Е.А., Гибberman И., Зубова Л. Исследование спектра нейротропной активности препаратов очитка гибридного, родиолы линейнолистной, родиолы Кириллова. — В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. — Томск, 1975. — С. 60-63.
214. Марина Т.Ф., Фисанова Л.Л., Плотникова Т.И. Влияние препаратов золотого корня на функциональное состояние и некоторые показатели обмена

- в структуре головного мозга. - В кн.: Фармакология - здравоохранению: Тезисы 4-го Всесоюзного съезда фармакологов. - Л., 1976. - С. 130.
215. Марина Т.Ф., Фисанова Л.Л. Влияние гликозида золотого корня салидрозиды на некоторые стороны обмена катехоламинов в мозге мышей. - В кн.: Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях. - Томск, 1977. - С. 290.
216. Марина Т.Ф. Влияние препаратов родиолы розовой условно-рефлекторную деятельность крыс. - В кн.: Успехи в изучении природных и синтетических средств. - Томск, 1982. - С. 140-142.
217. Марина Т.Ф., Краснов Е.А., Саратиков А.С. Сравнительная характеристика биологически активных веществ родиолы. - В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока. - Новосибирск, 1983. - С. 129-131.
218. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. 14-е изд. - М.: Новая волна, 2000.
219. Мизина П.Г., Авдеева Е.В., Мисетов А.И., Коробов А.М., Куркин В.А. Пути совершенствования пролонгированных лекарственных форм // Научно-практическая конференция «Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации», посвященной 25-летию фармацевтического факультета СамГМУ: Тезисы докладов. - Самара, 1996. - С. 54-55.
220. Мизина П.Г. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания аппликационных лекарственных форм на основе растительных фенилпропаноидов. - Автореферат дисс... доктора фармацевтических наук. - 15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела; 15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия / Мизина Прасковья Георгиевна. - Москва, 2001. - 47 с.
221. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: Учебное пособие. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 560 с.
222. Михайлов И.В., Шретер А.И. Современные препараты из лекарственных растений: Справочник. - М.: Изд. Дом МСП, 1999. - 336 с.
223. Моин В.М. Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело - 1986. - № 12. - С. 724-726.
224. Моисеев Д.В., Бузук Г.Н., Шелюто В.Л. Идентификация флавоноидов в растениях методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. - 2011. - Т. 45, № 1. - С. 35-38.
225. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. - М.: Медицина, 1991. - 560 с.

226. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. М.: Медицина, 2002. — 656 с.
227. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А. Северцева. — Санкт-Петербург: Спецлит. — 223 с.
228. Нетеса В.А., Вставская Ю.А. Влияние жидкого экстракта родиолы розовой на регенерацию печени. — В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока. — Новосибирск, 1983. — С. 211.
229. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждении гепатобилиарной системы. — Новосибирск: Наука, 1992.
230. Николаева Л.А. Культура тканей лекарственных растений и ее биотехнологическое использование. — С.-Петербург, 1992. — 60 с.
231. Новый терапевтический справочник / Под ред. И.Н. Денисова, Н.А. Мухиной, А.Г. Чучалина. Серия «Клинические рекомендации». — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 608 с.
232. Нухимовский Е.Л. Биологические особенности родиолы розовой в Московской области. — В кн.: Вопросы лекарственного растениеводства. — М., 1980. — С. 135-137.
233. Нухимовский Е.Л., Климахин Г.И. Опытнo-производственные испытания родиолы розовой // Обзорная информация: серия «Лекарственное растениеводство». — М., 1985. — Вып. 1. — С. 36-39.
234. Оводов Ю.С., Фролова Г.М., Нефедова М.Ю., Еляков Г.Б. Гликозиды *Eleutherococcus senticosus*. II. Строение элеутерозидов А, В, С и Д // Химия природных соединений. — 1967. — № 1. — С. 63-64.
235. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». — М., 2000.
236. Пангарова Т.Т., Запесочная Г.Г. Строение флавоноидов из *Rhodiola algida*. 2 // Химия природных соединений. — 1975. — № 6. — С. 712-720.
237. Пангарова Т.Т., Запесочная Г.Г., Чертков В.А. Строение алгинозида, g-лактона из *Rhodiola algida* // Химия природных соединений. — 1975. — № 3. — С. 334-339.
238. Патент РФ № 2102999. — А 61 К 35/78 / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная, С.В. Первушкин, Л.В. Симерзина, М.В. Булатова Способ получения экстракта расторопши пятнистой // Бюл. № 3 от 27.01.98 г.
239. Патент РФ № 2134584. — А 61 К 35/78 / Куркин В.А., Косарев В.В., Авдеева О.И., Авдеева Е.В., Мизина П.Г., Жестков А.В. Способ получения им-

- муномодулирующего препарата «Настойка эхинацеи пурпурной» // Бюл. № 23 от 20.08.99 г.
240. Патент РФ № 2133620. - А 61 К 35/78 / Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Маковецкая Г.Г., Ежков В.Н., Егоров В.А., Русакова Н.В., Абрамочкина И.Г. Способ получения средства, обладающего иммуномодулирующей активностью // Бюл. № 21 от 27.07.99 г.
241. Патент РФ № 2139724. - А 61 К 35/78 / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная, С.В. Первушкин, В.А. Егоров Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой // Бюл. № 29 от 20.10.99 г.
242. Патент РФ № 2147233. - А 61 К 35/78 / Куркин В.А., Бурова Е.М., Ежков В.Н., Авдеева Е.В., Куркина А.В. Средство для лечения заболеваний пародонта и способ его получения // Бюл. № 10 от 10.04.2000 г.
243. Патент РФ № 2155071. - А 61 К 47/34 / Мизина П.Г., Куркин В.А., Косарев В.В., Авдеева О.И., Авдеева Е.В., Браславский В.Б., Старостенко А.Г., Правдивцева О.Е. Способ получения лекарственной фитопленки // Бюл. № 24 от 27.08.2000 г.
244. Патент РФ № 2209063. - А 61 К 35/78 / Куркин В.А., Лебедев А.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Волощуева А.В., Булатова М.В., Батаков Е.А., Лебедева Е.А., Лебедев П.А. Способ получения вещества, обладающего антиоксидантным действием // Бюл. № 21 от 27.07.2003 г.
245. Патент РФ 2288733. - А61К 36/28 / Куркин В.А., Дубищев А.В. Ежков В.Н., Титова И.Н. Способ получения вещества, обладающего ноотропной активностью // Бюл. № 30 от 10.12.2006 г. - 7 с.
246. Патент РФ № 2367431. - А61К 36/28 / Куркин В.А., Ежков В.Н., Жестков А.В. Способ получения иммуномодулирующего средства // Бюл. № 34 от 10.12.2006 г. - 7 с.
247. Патент РФ № 2327481. - А61/К 36/38; А 61 Р 25/24 / Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Кадацкая Д.В. Способ получения средства, обладающего антидепрессантной активностью // Бюл. № 18 от 27.06.2008 г. - 8 с.
248. Патент РФ № 2368388. - А61К 36/79; В0Ш 11/02; А61Р 43/00; А61Р 25/00 / Куркин В.А., Сатдарова Ф.Ш., Дубищев А.В. Способ получения средства «Настойка лимонника» // Бюл. № 27 от 27.09.2009 г. - 7 с.
249. Патент РФ № 2367431. - А61К 31/351; А61Р 43/00; А61Р 25/20 / Куркин В.А., Сатдарова Ф.Ш., Ламрини М.Х. Способ получения лавандозида // Бюл. № 26 от 20.09.2009 г. - 7 с.

250. Патент РФ № 2401 122. — А61К 36/79; А61К 31/085; А61Р 39/02 / Куркин В.А., Авдеева Е.В., Кулагин О.Л., Сатдарова Ф.Ш., Додонов Н.С. Способ получения гамма-схизандрина // Бюл. № 28 от 10.10.2010 г. — 7 с.
251. Патент РФ № 2468810 / Куркин В.А., Вельмаякина Е.И., Климова Л.Д. Лекарственное средство для лечения иммунодефицитных состояний // Бюл. 10 от 10.12.2012 г.
252. Патент РФ № 2441665. — А61К 36/53; А61Р 25/20; В01Д 11/02. Алексеева А.В., Мазур Л.И., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Способ получения средства «Мелиссы настойка» // Бюл. № 4. от 10.02.2012. — 15 с.
253. Патент РФ 2496509. — А61К 36/53 / Куркин В.А., Акушская А.С., Дубищев А.В., Корчагина Д.В. Способ получения средства, обладающего тонизирующей активностью // Бюл. 15 от 27.11.2013 г.
254. Патент № РФ 2514008. — А61К 36/53 / Куркин В.А., Акушская А.С. Синоп женьшеня // Бюл. 17 от 25.02.2014 г.
255. Паутова И.А. Онтогенез и возможность интродукции в Санкт-Петербург видов р. *Rhodiola* L., перспективных для использования в пищевой и фармацевтической промышленности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — С-Пб., 1993. — 24 с.
256. Паутова И.А., Лимаренко А.Ю. Сравнительная оценка некоторых фармакологических свойств спиртовых настоек из *Rhodiola rosea* L., *R. arctica* Boriss., *R. linearifolia* Boriss. // Химия и технология лекарственных средств: Материалы Всерос. научной конференции. — С.-Петербург, 1994. — С. 109.
257. Первушкин С.В. Комплексные исследования по разработке лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой, травы чистотела большого и биомассы спироулыны. — Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора фармац. наук. — 15.00.01 — технология лекарств и организация фармацевтического дела; 15.00.02 — фармацевтическая химия, фармакогнозия / Первушкин Сергей Васильевич. — Москва, 2000. — 48 с.
258. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. — Томск: Изд-во Томского университета, 2005. — 228 с.
259. Полетаева Т.И., Александрова И.В., Краснов Е.А. Продуцирование биологически активных веществ в культуре клеток *Rhodiola rosea* // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. — Томск, 1984. — Т. 1. — С. 149-152.
260. Попов Д.М., Беляков К.В., Данилова Н.А., Ивлева Ж.Ю., Колпакова М.В., Пархоменко О.В., Приступа Е.А., Смирнова Т.В., Федосеева Л.В.,

- Шматков Д.А. Исследование по созданию методик анализа лекарственного сырья и фитопрепаратов // VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. - М., 1999. - С. 459.
261. Прищеп Т.П., Хоружая Т.Г., Хныкина Л.А., Чернова Н.А., Бирюкова В.М. Таблетки с экстрактом родиолы // Фармация. - 1980. - Т. 29, № 4. - С. 31-33.
262. Попов Ю.Г., Шаин С.С. Состояние научных разработок в области культуры растительных тканей и их использование в лекарственном растениеводстве. - М., 1985. - Вып. 1. - 32 с.
263. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А. Компьютерное прогнозирование биологической активности природных соединений и их производных. - В кн.: Современные аспекты химии гетероциклов. Под. ред. В.Г. Карцева, М.: МБФНП, 2010. - С. 142-148.
264. Правдивцева О.Е. Новые подходы к созданию и стандартизации лекарственных средств на основе видов рода *Hypericum* L. - Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора фармацевт. наук. - 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия / Правдивцева Ольга Евгеньевна Самара, 2011. - 48 с.
265. Прищеп Т.П., Хоружая Т.Г., Хныкина Л.А., Чернова Н.А., Бирюкова В.М. Таблетки с экстрактом родиолы // Фармация. - 1980. - Т. 29, № 4. - С. 31-33.
266. Промышленная технология лекарств: Учебник для вузов: в 2-х т., Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова. - Х.: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. - 716 с.
267. Пушкарев Г.Н., Оксененко Б.К. Опыт интродукции золотого корня (*Rhodiola rosea* L.) в зоне западного участка БАМ. - В кн.: Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока. - Новосибирск, 1983. - С. 60-61.
268. Пшуков Ю.Г., Шаталова Т.А., Гужва Н.Н., Домунян А.М., Колпак А.М., Стоянова Е.В., Фурсова Е.В. Разработка ресурсосберегающей технологии и норм качества на жидкие экстракты // Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: Научные труды, Т. 36, часть I. М., 1997. - С. 157-161.
269. Растения для нас Справочное издание / К.Ф. Блинова, В.В. Вандышев, М.Н. Комарова и др.; Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. - Санкт-Петербург: Учебная книга, 1996. - 654 с.
270. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Caprifoliaceae* - *Plantaginaceae*. С.-Пб.: Наука, 1990. - 327 с.

- 271.Ревина Т.А., Краснов Е.А., Свиридова Т.П., Степанюк Г.Я., Суров Ю.П. Биологические особенности и химический состав *Rhodiola rosea* L., выращиваемой в Томске // Растительные ресурсы. - 1976. - Т. 12, вып. 3. - С. 355-360.
- 272.Ревина Т.А. Влияние родозина и пиридрола на окислительные процессы в ткани головного мозга при мышечной деятельности различной длительности. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 77-80.
- 273.Ревакина Н.В. К изучению биологических особенностей и запасов золотого корня и маральего корня в центральном Алтае // Изв. Сибирск. Отд. АН СССР. - 1973. - № 10, вып. 2. - Сер. биолого-медиц. наук. - С. 58-64.
- 274.Регистр лекарственных средств России. - М.: Инфармхим, 1993. - 898 с.
275. Рукавишникова С.А., Зыбина Н.Н., Саканян Е.И. Фитоадаптогены и их влияние на лабораторные показатели крови, характеризующие радиорезистентность организма // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VIII Международного съезда ФИТОФАРМ: Тез.докл. - Миккели, 2004. - С.166-168.
- 276.Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. РУ. Хабриева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. - 832 с.
- 277.Рыжов В.М., Куркин В.А., Бирюкова О.В., Мельникова Н.Б., Селехов В.В. Взаимодействие флаванонолов плодов расторопши пятнистой с лентгмюровскими монослоями лецитина // Химико-фармацевтический журнал. - 2009. - Т. 43, № 2. - С. 33-42.
- 278.Сальник А.С., Чердынцев С.Г., Еулушева В.А., Капустина В.А. К механизму стимулирующего действия экстракта элеутерококка, родозина и пиридрола при мышечных нагрузках. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - 89-91.
- 279.Самородов В.Н., Поспелов С.В., Моисеева Г.Ф., Середа А.В. Фитохимический состав представителей рода эхинацея (*Echinacea* Moench.) и его фармакологические свойства (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. - 1996. - Т. 30, № 4. - С. 32-37.
- 280.Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: Материалы I Международного научного конгресса. - М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ и др. - 1994. - 254 с.

- 281.Самылина И.А., Грицаенко И.С., Горчакова Н.К. Основные направления исследований лекарственных растений на современном этапе // Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды, Т. XXXIV — М., 1995. — С. 3-6.
- 282.Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация // Фармация. — 2004. — Т. 52, № 2. — С. 39-41.
- 283.Саратиков А.С., Марина Т.Ф., Калико И.М. Стимулирующее влияние золотого корня на высшие отделы головного мозга // Изв. Сибирск. отд. АН СССР — 1965 — № 8, вып. 2. — Сер. биолого-медиц. наук. — С. 120-125.
- 284.Саратиков А.С. Некоторые итоги изыскания и изучения стимуляторов центральной нервной системы растительного происхождения. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1966. — Вып. 1. — 3-23.
- 285.Саратиков А.С., Чердынцев С.Г. Влияние некоторых стимуляторов центральной нервной системы на функцию щитовидной железы. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1966. — Вып. 1. — С. 62-66.
- 286.Саратиков А.С., Краснов Е.А., Хныкина Л.А., Дувидзон Л.М. Выделение и исследование индивидуальных биологически активных веществ из родиолы розовой и четырехлепестной // Изв. Сибирск. Отд. АН СССР — 1967. — № 5, вып. 1. — Сер. биолого-медиц. наук. — С. 54-60.
- 287.Саратиков А.С., Чердынцев С.Г., Тихонова Н.М., Лопухова В.В., Трапезникова Н.К. Влияние стимуляторов центральной нервной системы родиолозида и пиридролла на функцию коры надпочечников и вилочковой железы при мышечной нагрузке различной длительности // Изв. Сибирск. отд. АН СССР — 1969. — № 15, вып. 3. — Сер. биолого-медиц. наук. — С. 72-76.
- 288.Саратиков А.С. Золотой корень (родиола розовая). — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1974. — 158 с.
- 289.Саратиков А.С., Венгеровский А.И. и др. Эффективность гепатозащитных средств при экспериментальном хроническом гепатите // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1996. — № 1. — С. 59-60.
- 290.Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая — ценное лекарственное растение: Золотой корень. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. — 254 с.
- 291.Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). — 4-е изд., перераб. и доп. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. — 292 с.
- 292.Сассон А. Биотехнология: свершения и надежды / Пер. с англ., с предисл. и дополн. В.Г. Дебабова. — М.: Мир, 1987. — 41 с.

293. Сацыперова И.Ф., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Паутова И.А. Химический состав корневищ *Rhodiola arctica* Boriss., интродуцированной в Ленинградскую область // Растительные ресурсы. - 1991. - Т. 27, вып. 4. - С. 55-60.
294. Сацыперова И.Ф., Паутова И.А., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Биологически активные вещества корневищ *Rhodiola rosea* L., интродуцированной в Петербург // Растительные ресурсы. - 1994. - Т. 29, вып. 2. - С. 26-31.
295. Сацыперова И.Ф., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Паутова И.А., Авдеева Е.В. Химический состав корневищ *Rhodiola linearifolia* Boriss., интродуцированной в Санкт-Петербурге // Растительные ресурсы. - 1995. - Т. 31, - вып. 2. - С. 27-31.
296. Сацыперова И.Ф., Ишмуратова М.М., Авдеева Е.В., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Химический состав корневищ *Rhodiola iremelica* Boriss., интродуцированной в Башкирии // Биологическое разнообразие. Интродукция растений: Материалы научной конференции. - С.-Пб., 1995. - С. 166-167.
297. Синяков О.Ф. Стимуляторы жизни. - М.: Молодая гвардия, 1990. - 190 с.
298. Синева Т.Д., Котова Н.И., Фролова Н.Ю. Фармация на современном этапе - проблемы и достижения: Научные труды. - М., 2000. - Т. XXXIX. - С. 289-293.
299. Соколов С.Я. Фармакотерапия и фитотерапия. Руководство для врачей. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2000. - 976 с.
300. Соколов С.Я., Ивашин В.М., Запесочная Г.Г. и др. Исследование нейротропной активности новых веществ, выделенных из родиолы розовой // Химико-фармацевтический журнал. - 1985. - Т. 19, № 11. - С. 1367-1371.
301. Соколов С.Я., Бойко В.П., Куркин В.А. и др. Сравнительное исследование стимулирующих свойств некоторых фенилпропаноидов // Химико-фармацевтический журнал. - 1990. - Т. 24, № 10. - С. 66-68.
302. Сокольская Т.А., Пинеев С.А., Савина А.А., Писарева О.Ю. Опыт применения ВЭЖХ к стандартизации фитопрепарата тонизирующего действия // VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. - М., 1999. - С. 472.
303. Соловьева А.Г., Петухова Т.В., Грешных Р.Д. Анализ и стандартизация корневищ и корней элеутерококка и его экстракта жидкого по содержанию биологически активных веществ // Фармация. - 1989. - Т. 39, № 1. - С. 25-27.

304. Сорокина А.А., Марахова А.И., Федоровский Н.Н., Белоус Т.И. Использование спектрофотометрии при анализе промышленных образцов лекарственного растительного сырья // Фармация. — 2012. — Т. 60, № 4. — С. 15-17.
305. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: ОУПРЕЕ — Астра-Фарм-Сервис, 2000. — 1408 с.
306. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 66-68.
307. Степанов Э.В., Крылов Г.В. Золотой корень высокогорных районов Кузбасса // Изв. Сибирск. отд. АН СССР. — 1969. — № 15, вып. 3. — Сер. биолого-медиц. наук. — С. 72-76.
308. Стихин В.Ф., Сенина Т.А., Алентьева О.Г., Климахин Г.И. Трава эхинацеи пурпурной — новое лекарственное растительное сырье // Первый международный симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их практического использования»: Тезисы докладов. — Пушино, 1995. — С. 786-788.
309. Суров Ю.П. Запасы *Rhodiola rosea* L. в горах Алтая и Западных Саян. — В кн.: Успехи изучения лекарственных растений Сибири. — Томск: Изд-во Томского университета, 1973. — С. 8-10.
310. Суров Ю.П. Инструкция по сбору и сушке корневищ с корнями родиолы розовой // Правила сбора и сушки лекарственных растений. — М.: Медицина, 1985. — С. 215-217.
311. Сырнева Л.А., Краснов Е.А., Данилова Т.Н. Химическое исследование родиолы линейнолистной и родиолы холодной. — В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. — Томск, 1975. — С. 113-114.
312. Сюткина Н.И., Купин В.И. Возможности применения препаратов, полученных из растения семейства аралиевые (настойка женьшеня, сапарал), а также препаратов китайского лимонника и родиолы розовой в онкологии // Клинические исследования. — 1993. — № 10. — С. 26-33.
313. Таршис Л.Г. Анатомия подземных органов высших сосудистых растений. — Екатеринбург: УрО РАН, 2007. — С. 153-158.
314. Титова И.Н. Определение фармакологической активности фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды. — Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. медицинских наук. — 14.00.25 — Фармакология, клиническая фармакология / Титова Ирина Николаевна. — Уфа, 2004. — 25 с.
315. Трощенко А.Т., Краснов Е.А. Родиолозид из *Rhodiola rosea* и *Rh. quadrifida* // Химия природных соединений. — 1967. — № 4. — С. 244-249.

- 316.Тюкавкина Н.А. Биофлавоноиды. Химия, пища, лекарства, здоровье: Актовая речь. - М., 2002. - 56 с.
- 317.Тузов С.Ф. Сравнительная характеристика действия некоторых стимуляторов центральной нервной системы на мышечную работоспособность. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 156-161.
- 318.Тутельян В.А., Самылина И.А., Хотимченко С.А., Гравель И.В., Булаев В.М. Оценка безопасности лекарственного растительного сырья в БАДах и фитопрепаратах // Фармация. - 2009. - Т. 57, № 1. - С. 3-5.
- 319.Фитотерапия с основами клинической фармакологии / Под ред. В.Г. Кукеса. М.: Медицина, 1999. - 192 с.
- 320.Фролов Ю.М., Полетаева И.И. Родиола розовая на европейском северо-востоке. - Екатеринбург: УрО РАН, 1998. - 192 с.
- 321.Хныкина Л.А., Зотова М.И. К фармакогностическому изучению родиолы розовой // Аптечное дело. - 1966. - Т. 15, № 3. - С. 156-161.
- 322.Хныкина Л.А., Нехода М.Ф., Аксенова Р.А. Химическое и фармакологическое исследование родиолы четырехлепестной. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 13-17.
- 323.Хныкина Л.А., Пешехонова Р.И., Гольцев В.Д. Фотометрическое определение родиолозида в извлечениях из родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) // Фармация. - 1973. - Т. 22, № 3. - С. 24-27.
- 324.Хоружая Т.Г., Краснов Е.А. // Фенольные соединения *Rhodiola rosea*. Химия природных соединений. - 1972. - № 5. - С. 677-678.
- 325.Хоружая Т.Г., Краснов Е.А. Сравнительное химическое исследование родиолы четырехлепестной и родиолы ярко-красной. - В кн.: Успехи изучения лекарственных растений Сибири. - Томск, 1973. - С. 70-71.
- 326.Хоружая Т.Г., Краснов Е.А., Дошинская Н.В. Фармакогностическое изучение ярко-красной и родиолы четырехчленной. - В кн.: Исследование лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения. - Томск, 1975. - С. 12-13.
- 327.Хохлов Г.С. Влияние экстракта элеутерококка и родозина на продолжительность жизни у белых мышей в герметическом пространстве. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 80-82.
- 328.Хохлов Г.С. Влияние родозина на токсическое действие азотнокислого стрихнина у белых мышей. - В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. - Томск, 1968. - Вып. 2. - С. 120-122.

329. Чердынцев С.Г., Зотова М.И. К механизму торможения лейкоцитарной реакции экстрактом золотого корня. — В кн.: Стимуляторы центральной нервной системы. — Томск, 1966. — Вып. 1. — С. 123-125.
330. Черепанов С.К. Сосудистые растения СССР — Л.: Наука, 1961. — 510 с.
331. Шилова И.В. Рациональные подходы к поиску и созданию ноотропных средств растительного происхождения // Вестник РУДН. Серия «Медицина». — 2008. — № 6. — С. 236-240.
332. Шилова И.В., Суслов Н.И., Самылина И.А. Химический состав и ноотропная активность растений Сибири. — Томск: Изд-во Томского университета, 2010. — 236 с.
333. Шкарина Е.И., Максимова Т.В., Никулина И.Н. и др. О влиянии биологически активных веществ на антиоксидантную активность фитопрепаратов // Химико-фармацевтический журнал. — 2001. — Т. 35, № 6. — С. 40-47.
334. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения. Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. — Санкт-Петербург: Специальная литература, 1999. — 407 с.
335. Эсау К. Анатомия семенных растений. — М., 1980. — Т. 1; Т. 2. — 558 с.
336. Ядров Б.Н., Сырнева Л.Ю., Краснов Е.А. К исследованию родиолы линейнолистной В кн.: Успехи изучения лекарственных растений Сибири. — Томск, 1973. — С. 72-73.
337. Яшин Я.И., Рыжнев В.Ю., Яшин А.Я., Черноусова Н.И. Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и их влияние на здоровье и старение человека. — М.: Издательство «ТрансЛит», 2009. — 212 с.
338. Alexandrova I., Danilina A. Rhodiola rosea tissue culture — the source of biologically active substances // The Second International Conference on Chemistry and Biotechnology. — Hungary, 1983. — P 237.
339. American Herbal Pharmacopoeia: botanical pharmacognosy-microscopic characterization of botanical medicines / Edited by Roy. — 2011. — P 271-276.
340. Arnone A., Merlini L., Zanarotti A. Constituents of Silybum marianum. Structure of isosilybin and stereochemistry of silybin // 1979. — No. 16. — P 696-697.
341. Badawi M.M., Handa S.S., Kinghorn A.D., Cordell G.A., Farnsworth N.R. Plant anticancer agents. 27. Antilukemic and cytotoxic constituents of *Dirca occidentalis* (Thymelaeaceae) // J. Pharmaceutical Sciences. — 1983. -Vol. 26, No. 15.— P 1619-1622.
342. Birkofer L., Kaiser C., Ythomas U. Acteosid und Neoacteosid; Zuckerester aus *Syringa vulgaris* L. // Z. Naturforschung. — 1968. — Bd. 23 B, No. 7/8. — P 1051-1058.

343. Bauer R., Wagner H. Echinacea: Handbuch für Ärzte Apotheker und andere Naturwissenschaftler. - Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990. - 182 s.
344. Behr D., Wahlberg I., Nishida Enzell C.R. Tobacco Chemistry. 45. (2E, 6S)-2,6-Dimethyl-2,7-octadien-1,6-diol, a new monoterpenoid from Greek Tobacco // Acta Chem. Scand. - 1978. - Vol. 32B, No. 3. - P 228-229.
345. Biskup E., Lojkowska E. Evaluation of cytotoxic and antioxidant activity of *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin extracts // Planta Medica. - 2006. - Vol. 72, No. 11. - P. 177.
346. Bohn B., Nebe C.T., Birr C. Flow-cytometric studies with *Eleutherococcus senticosus* extract as an immunostimulatory agent // Arzneimittel-Forschung (Drug Research). - 1987. - Vol. 37 (II), No. 10. - P 1193-1196.
347. Bladt S., Wagner H., Woo WS. HPLC fingerprint analysis and standardization of *Eleutherococcus* (Acantohopanax) extracts // Biology and Chemistry of Active Natural Substances // Short reports of short lectures and poster presentation of Bonn Bacans Int. Joint Symposium. - Bonn, 1990. - P 78.
348. Bowie J.H., Cameron D.W. Electron impact studies. II. Mass spectra of quercetagenin derivatives // Austr. J. Chem. - 1966. - Vol. 19, No. 39 - P 1627-1635.
349. Bowie J.H., White P.Y. Electron impact studies. Part XXXIX. Proximity effects in the mass spectra of aromatic carbonyl compounds containing adjacent methoxysubstituents // J. Chem. Soc. (B). - 1969. - No. 2. - P 89-93.
350. Bykov V.A., Zapesochay G.G., Kurkin V.A. Traditional and biotechnological aspects of obtaining medicinal preparations from *Rhodiola rosea* L. (A review) // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 1999. - Vol. 33, No. 1. - P 29-40
351. Cassidy J.M., Baird W.M., Chang C.J. Natural Products as a source of potential cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents // J. Nat. Prod. - 1990. - Vol. 53, No. 1. - P 23-41.
352. Cheminat A., Zawatzky R., Becker H. et al. Caffeoyl conjugates from Echinacea species: structures and biological activity // Phytochemistry. - 1988. - Vol. 27, No. 9. - P. 2787-2794.
353. Combier H., Markham K., Audier R., Lebreron P., Mabry T., Jay M. Recherches chimiotaxinomiques sur les plantes. Sur la tetrahydroxy-3,4',5,7 methoxy-8 flavone, extraite de *Sedum acre* L. var *sexangulare* (L.) Koch. Note de M.M. // C. R. Acad. Sci. Paris. - 1968. - Vol. 266D, No. 26. - P. 2495-2497.
354. Cometa L., Tomassini I., Nicoletti M., Pieretti S. Phenylpropanoid glycosides. Distribution and pharmacological activity // Fitoterapia. - 1993. - Vol. 64, No. 3. - P 195-217.

355. Dubichev A.G., Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G., Vorontsov E.D. Chemical composition of the rhizomes of the *Rhodiola rosea* by the HPLC method // Chemistry of Natural Compounds. — 1991. — Vol. 27, No. 2. — P 161-164.
356. Ellis B.E. Production of hydroxyphenylethanol glycosides in suspension cultures of *Syringa vulgaris* // Phytochemistry. — 1983. — Vol. 22, No. 9. — P 1941-1943.
357. Ellis B.E. Natural products from plant tissue culture // Nat. Prod. Reports. — 1988. — Vol. 5, N. 9. — P 581 — 612.
358. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications/ Ed. by O.M. Andersen and K.R. Markham.- Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006. — 1197 p.
359. Germano C., Ramazanov Z. Arctic root (*Rhodiola rosea*) The powerful new Ginseng alternative. — New York: Kensington Books; Kensington Publishing Corp, 1999. — 170 p.
360. Glennie C.W, Harborne J.B. Flavone and flavonol 5-glucosides // Phytochemistry. — 1971. -Vol. 10, No. 6. — P. 1325-1329.
361. Hansel R., Schulz J., Pelter F., Rimpler H., Rizk A.F. Zur Struktur des Silybins. Synthesis von unsymmetrisch Substituierten 2,3-trans-benzodioxanen // Tetrahedron Letters. — 1969. — No. 51. — P 4417-4420.
362. Harborne J.B., Hall E. Plant polyphenols — XII. The occurrence of triclin and glycoflavones in grasses // Phytochemistry. — 1964. -Vol. 18, No. 2. — P 359-360.
363. Harborne J.B. Gossipetin and herbacetin as taxonomic markers in higher plants // Phytochemistry. — 1969. -Vol. 8, No. 1. — P 177-183.
364. He X.G., Lin L.Z., Bernart M.W, Lian L.Z. Analysis of alkalamides in roots and achenes of *Echinacea purpurea* by liquid chromatography-electrospray spectroscopy // J. Chromatography. — 1998. — Vol. 815 (A). — P 205-211.
365. Hikino H., Kiso Y., Nagauchi H., Ikeda Y. Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schizandra chinensis* fruits // Planta Medica. — 1984. — Vol. 50, No. 3. — P 213-218.
366. Jauhari P.K., Sharma S.C., Tandon J.S., Dhar M.M. A new flavonol glycoside from *Rudbeckia bicolor*// Phytochemistry. — 1979. — Vol. 32B, No. 3. — P 228-229.
367. Jerzmanowska Z., Kamecki J. Phytochemical analysis of inflorescence of mountain ash (Rowan tree) — *Sorbus aucuparia* L. Part II. // Roczn. Chem. Ann. Soc. Chim. Polon. 1973. — Vol. 47, No. 9. — P. 1629-1638.
368. Karrer W Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. — Basel und Stuttgart: Birkhauser Verlag, 1958. — 1207 s.

- 369.Karrer W Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. - Ergänzung 1. - 1971. - 1038 s.
- 370.Karrer W Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. - Ergänzung 2, Teil 1. - 1981. - 939 s.
- 371.Karrer W Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. - Basel - Boston - Stuttgart: Birkhauser Verlag, 1985. - Ergänzung 2. - Teil 2. - 2328 s.
- 372.Kingston D.G.I. Mass spectrometry of organic compounds. VI. Electron-inpact spectra of flavonoid compounds // Tetrahedron. - 1971. - Vol. 27, No. 13. - P 2691-2700.
- 373.Kir'yanov A.A., Bondarenko L.T., Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G., Dubichev A.A., Vorontsov E.D. Determination of the biologically active components of the rhizomes of *Rhodiola rosea* // Chemistry of Natural Compounds. - 1991. - Vol. 27, No. 3. - P. 276-279
- 374.Kobayashi H., Komatsu J. Studies on the constituents of Cistanchis Herba. I. Yakugaku Zasshi. - 1983. - Vol. 103, No. 5. - P 508-511.
- 375.Koch-Heitzmann I., Schultze W. Melissa officinalis L. Eine alte Arzneipflanze mit neuen therapeutischen Wirkungen // Deutsche Apotheker Zeitung. - 1984. - Vol. 124, No. 43. - P. 2137-2145.
- 376.Koch-Heitzmann I., Schultze W 2000 Jahre *Melissa officinalis* // Z. Phytotherapie. - 1991. - Vol. 11, No. 2. - P 50-58.
- 377.Koppel C., Schwarz H. The mechanism of loss of C₂H₂O from cinnamyl-alcohol // Org. Mass Spectrum. - 1976. - Vol. 11, No. 1. - P. 101-102.
- 378.Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G., Klyaznika V.G. *Rhodiola rosea* rhizome flavonoids // Chemistry of Natural Compounds. - 1982. - No. 5. - C. 514-519.
- 379.Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G., Shchavlinskii A.N. Flavonoids of the rhizomes of *Rhodiola rosea*. III. // Chemistry of Natural Compounds. - 1984. - No. 3. - P. 367-368.
- 380.Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G., Shchavlinskii A.N. Flavonoids of the epigeal part of *Rhodiola rosea* L. // Chemistry of Natural Compounds. 1985. - No. 6. - C. 623-624.
- 381.Kurkin V, Zapesochnaya G., Shchavlinskii A. Terpenoids of the rhizomes of *Rhodiola rosea* // Chemistry of Natural Compounds. - 1986. - No. 5. - P. 632-636.
- 382.Kurkin V.A., Zapesochnaya G.G. The comparative study of phenylpropanoids of *Rhodiola rosea* L. rhizomes and tissue cultures // F.E.C.S. Fifth International

- Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products: Conference Proceedings. Varna, Bulgaria, Vol. 4. Biotechnology, 1989. - P 204-207.
383. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G., Grinenko N.A., Zolotarev B.M. Phenolic compounds of the bark of *Syringa vulgaris* // Chemistry of Natural Compounds. - 1989. - Vol. 25, No. 4. - P 499-500.
 384. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G. Production of flavolignins of herbacetin with the aid of peroxidase // Chemistry of Natural Compounds. - 1990. - Vol. 26, No. 6. - P 710-711.
 385. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G., Dubichev A.G., Vorontsov E.D., Aleksandrova I.V., Panova R.V. Phenylpropanoids of a callus culture of *Rhodiola rosea* // Chemistry of Natural Compounds. - 1991. - Vol. 27, No. 4. - P 419-425.
 386. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G., Bandyshev V.V. Phenolic compounds of *Eleutherococcus senticosus* // Chemistry of Natural Compounds. - 1991. - Vol. 27, No. 6. - P. 755-756.
 387. Kurkin, V.A., Grinenko, N.A., Zapesochhnaya, G.G. Lignans of the bark of *Syringa vulgaris* // Chemistry of Natural Compounds. - 1991. - Vol. 27, No. 6. - P. 678-680.
 388. Kurkin V.A., Evstratova R.I., Zapesochhnaya G.G. Phenolic compounds of the bark of *Eleutherococcus senticosus* // Chemistry of Natural Compounds. - 1992. - Vol. 28, No. 5. - P. 512-513.
 389. Kurkin V.A., Grinenko N.A., Zapesochhnaya, G.G., Dubichev A.G., Vorontsov E.D. TLC and HPLC analysis of syringin in *Syringa vulgaris* // Chemistry of Natural Compounds. - 1992. - Vol. 28, No. 1. - P 36-39.
 390. Kurkin V.A. Phenylpropanoids: perspective biologically active compounds of medicinal plants // Physical-chemical Basis of Plant Physiology: Abstracts of Annual Symposium. - Pushchino, 1996. - P 147.
 391. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G., Avdeeva E.V. Phenylpropanoids of some medicinal plants // Second International symposium on the chemistry of natural compounds: Abstracts of SCNC. - Turkey, 1996. - P 319.
 392. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G., Ezhkov V.N., Avdeeva E.V., Egorov V.A. Sokolov S.Ya., Boiko V.P., Kolkhir V.K. The comparative study of neurotropic activity of the some phenylpropanoids // Archives of Pharmacology. - 1998. - V 358 (supplement 2), No. 1. - P 51.58.
 393. Kurkin V.A., Zapesochhnaya G.G., Avdeeva E.V., Kurkina A.V. The study of the physical-chemical properties of the flavonoids contained 5,8-dihydroxygrouping // Polyphenols Communications 98. XIXth International Conference on Polyphenols. - 1998. - Vol. 1. - P 183-184.

394. Kurkin V.A. Phenylpropanoids from Medicinal Plants: Distribution, Classification, Structural Analysis, and Biological Activity // Chemistry of Natural Compounds. — 2003. — Vol. 39, No. 2. — P 123-153.
395. Kurkin V.A., Ezhkov V.N., Klimova I.Yu. Phenylpropanoids as biologically active compounds and standards of the medicinal plants // XXII International Conference on Polyphenols «Polyphenols communication 2004»: Abstracts. — Helsinki, 2004. — P. 619-620.
396. Kurkin V.A. The Phenylpropanoids of the Medical Plants // Internationaler Kongress «Euromedica-Hannover-2005». Hannover, 2005. — P 21-22.
397. Kurkin V.A., Dubishchev A.V., Titova I.N. et al. Phenylpropanoids of the medicinal plants are perspective sources of neurotropic phytopreparations // XXIII International Conference on Polyphenols. — Canada, 2006. — P 53-54.
398. Kurkin V.A. Phenolic compounds of medicinal plants: classification, isolation, properties, biological activities 7-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. — Tashkent, 2007. — P. 8.
399. Kurkin V.A., Dubishchev A.V., Ezhkov V.N., Titova I.N., Avdeeva E.V. Antidepressant activity of some phytopharmaceuticals and phenylpropanoids // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2006. — Vol. 42, No. 10. — P 614-619.
400. Kurkin V.A., Avdeeva E.V., Braslavsky V.B. et al. The new methodological approaches to the standardization of the some medicinal plants containing the flavonoids and phenylpropanoids // XXIV International Conference on Polyphenols. — SalamaTOa, 2008, P 185-186.
401. Kurkin V.A., Lamrini M., Klochkov S.G. Lavandoside from *Lavandula spica* flowers // Chemistry of Natural Compounds. — 2008. — Vol. 44, No. 2. — C. 169-170.
402. Kurkin V.A. Phenylpropanoids as the biologically active compounds of the medicinal plants and phytopharmaceuticals // Advances in Biological Chemistry. — 2013. — Vol. 3. — P. 26-28.
403. Kuwatsuka S., Oshima Y. Polyphenols in rice plant. III. Isolation and determination of the tricin glycosides glucotricin and tricin // Nippon Nogei Kagaku Kaishi. — 1964. -Vol. 38, No. 7. — P 351-355. — C.A. 1965. — Vol. 63, No. 5. — 6018e.
404. Lang E., Horster H. An Zucker gebundene regulare Monoterpene // Planta Medica. — 1977. — Vol. 31, No. 2. — P 112-118.
405. Leng-Peschlov E., Strenge-Hesse A. Die Mariendistel (*Silybum marianum*) und Silymarin als Lebertherapeuticum // Z. Phytotherapie. — 1991. — Vol. 11, No. 2. — P 50-58.

406. Love A., Love D. Some nomenclatural changes in the European flora // Bot. Notis. - 1961. - Vol. 114, No. 1. - P 52-60.
407. Mabry T.J., Markham K.R., Thomas M.B. The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag: Berlin - Heidelberg - New York. - 1970. - 354 p.
408. Martin A.R., Mallick S.K., Caputo J.P. 1,4-Benzodioxanes. I. A synthesis involving the reaction of α -Halo Michael acceptors with catechol // J. Org. Chem. - 1974. - Vol. 39, No. 13. - P 1808-1811.
409. Merlini L., Zanarotti A., Pelter A., Rochefort M.P., Hansel R. Biomimetic synthesis of natural silybin // J. Chem. Soc. Chem. Commun. - No. 16. - P. 695.
410. Pelter F., Hansel R. The structure of silybin (Silybum substance E6), the first flavonolignan // Tetrahedron Letters. - 1968. - No. 25. - P 2911-2916.
411. Proksch A., Wagner H. Structural analysis of a 4-O-methylglucuronarabinoxylan with immunostimulant activity from *Echinacea purpurea* // Phytochemistry. - 1987. - Vol. 26, No. 7. - P 1989-1993.
412. Sasakia K. Chemistry and biological activities of *Ginkgo biloba*. - Hokkaido, 2007. - 177 p.
413. Satake T., Murakami T., Saiki Y., Chen C.-M. Chemische Untersuchungen der Inhaltsstoffe von *Pteris vittata* // Chem. Pharm. Bull. - 1978. - Vol. 8, No. 1. - P 177-183.
414. Sun W., Sha Z. Determination of syringin in *Acanthopanax senticosus* by HPLC // Zhongyao Tongbao. - 1986. - Vol. 11, N. 4. - P. 234-235. CA 1986. - Vol. 105, No. 5, 39399y.
415. Tagaki S., Yamaku H., Masuda K., Kubota M. On the constituents of the fruits of *Rosa multiflora* Thunb. II. Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Jap.). - 1976. - Vol. 96, No. 10. - P. 1217-1222.
416. Takaoka D., Hiroi M. Two acyclic monoterpene diols from *Cinnamomum camphora* // Phytochemistry. - 1976. - Vol. 15, No. 2. - P 330.
417. The Flavonoids / Ed. By J.B. Harborne, T.J. Mabry, H. Mabry. - London: Chapman and Hall, 1975. - 1204 p.
418. The Flavonoids: Advances and Research / Ed. By J.B. Harborne, T.J. Mabry. - London: Chapman and Hall, 1982. - 744 p.
419. Thieme H. Isolierung eines neuen Phenolglycosides aus *Salix triandra* L. // Naturwissenschaften. - 1963. - Bd. 50, No. 17. - S. 571.
420. Thieme H. Isolierung eines neuen Phenolglycosides aus *Salix viminalis* L. // Naturwissenschaften. - 1964. - Bd. 51, No. 9. - S. 217.

- 421.Thieme H. Die Phenolglykoside der Salicaceen. 4. Mitteilung: Übersicht über neu isolierte Glykoside und neuere Arbeiten zur Strukturaufklärung; Nachweis und Bestimmung der neuen Glykoside // Pharmazie. — 1965. — Bd. 20, No. 7. — S. 436-439.
- 422.Thieme H. Über die Identität der Glucoside Rhodioloside und Salidrosid // Pharmazie. -1969. — Bd. 24, No. 2. — S. 118-119.
- 423.Tolonen A., Pakonen M., Hohtola A. et al. Phenylpropanoid glycosides from *Rhodiola rosea* // Chem. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 51, No. 4. — P 467-470.
- 424.Tschesche R., Ciper F. Breitmaier E. Monoterpen — Glucoside aus Blättern von *Betula alba* und den Früchten von *Chaenomeles japonica* // Phytochemistry. — 1969. -Vol. 8, No. 1. — P. 177-183.
- 425.Wacker A., Hilbig W. Virushemmung mit *Echinacea purpurea* // Planta Medica. — 1978. — Vol. 33, No. 1. — P 89-102.
- 426.Wagner H. Zur Chemie des Silymarins (Silybin), des Wirkprinzips der Früchte von *Silybum marianum* (L.) Gaertn. // Arzneimittel-Forschung. — 1968. — No. 18. — S. 688-696.
- 427.Wagner H. The antihepatotoxic principle of *Silybum marianum* Gaertn. // Recent Flavonoids Research. Akademiai Kiado, Budapest, 1973. — P 51-68.
- 428.Wagner H., Heuer Y.H., Obermeier A., Tittel G., Bladt S. Die DC- und HPLC-Analyse der Eleutherococcus Droge // Planta Medica. — 1982. — Vol 44, No. 2. — P. 193-198.
- 429.Wagner H. Pharmazeutische Biologie. 5 Aufgabe. — 2. Drogen und ihre Inhaltsstoffe. — Stuttgart — New York: Gustav Fischer Verlag, 1993. — 522 s.
- 430.Wagner H., Bladt S. Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas. — Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1996. — 384 p.
- 431.Webb D.A. Crassulaceae. — In: Flora Europaea. — Cambridge: University Press, 1964. -Vol. 1. — P 350-354.
- 432.Whiting D.A. Lignans, neolignans and related compounds // J. Prod. Reports. — 1987. — V 4, No. 5. — P. 499-525.
- 433.Williams P.J., Strauss C.R., Wilson B., Massy-Westropp R.A. Novel monoterpene disaccharide glycosides of *Vitis vinifera* grapes and wines // Phytochemistry. — 1982. — Vol. 21, No. 8. — P. 2013-2020.
- 434.Wilson R.G., Bowie J.H., Williams D.H. Solvent effects in NMR spectroscopy. Solvent shifts of methoxyl resonance in flavones induced by benzene; an aid to structure elucidation // Tetrahedron. — 1968. — Vol. 24, No. 3. — P 1407-1414.
- 435.Wu T.S., Furukawa H. Flavonol glycosides from *Humata pectinata* // Phytochemistry. — 1983. — Vol. 22, No. 4. — P 1061-1062.

436. Yamasaki K., Kasai R., Masaki Y., Okihara M., Tanaka O. et al. Application of C-13 NMR to the structural elucidation of acylated plant glycosides // Tetrahedron Letters. - 1977. - No. 14. - P 1231-1234.
437. Zapesochnaya G.G., Kurkin VA. Cinnamic glycosides of *Rhodiola rosea* rhizomes // Chemistry of Natural Compounds. - 1982. - No. 6. - P. 623-627.
438. Zapesochnaya G.G., Kurkin VA. Flavonoids of the *Rhodiola rosea* rhizomes. II. Flavonolignan and herbacetin glycosides // Chemistry of Natural Compounds. - 1983. - No. 1. - P 23-32.
439. Zapesochnaya G.G., Kurkin VA., Shchavlinskii A.N. Flavonoids of the epigeal part of *Rhodiola rosea*. II. Structures of new glycosides of herbacetin and gossipetin // Chemistry of Natural Compounds. - 1985. - No. 4. - P 496-500.
440. Zapesochnaya G.G., Kurkin VA., Shchavlinskii A.N. The chemical study of *Rhodiola rosea* L. // F.E.C.S. Third International Conference on Chemistry and Biotechnoljgy of Biologically Active Natural Products: Conference Papers. - Sofia, 1985. - Vol. 4. - P 404-408.
441. Zong Y.-Y., Lowell K., Jiang P., Che Ch.-T., Pezzuto I.M., Fong H.H.S. Phenolic constituents of *Rhodiola coccinea*, a Tibetan Folk Medicine // Planta Medica. - 1991. - Vol. 57, No. 6. - P 589.

Научное издание

Куркин В.А.

РОДИОЛА РОЗОВАЯ (ЗОЛОТОЙ КОРЕНЬ):

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СОЗДАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Монография

Редактор - профессор М.М. Гинзбург

Сдано в набор 02.02.2015. Подписано в печать 16.03.2015.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 13,95 усл. печ. л. Тираж 500 экз. Заказ .

Самарский государственный медицинский университет
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Издательство ООО «Офорт».
443080, г. Самара, ул. Революционная, 70, литера П.
Тел.: 372-00-56, 372-00-57, 931-98-59.

Отпечатано в типографии ООО «Офорт»: