

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

на правах рукописи

Оготовева Дайаана Дмитриевна

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЕ
ПОДХОДЫ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

**Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Плетенёва Татьяна Вадимовна**

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Химико-фармацевтическая характеристика ЛРС и настоек валерианы, пустырника и боярышника.....	12
1.1.1 Биохимический состав ЛРС	12
1.1.2 Фармакологические свойства сырья и настоек	18
1.1.3 Настойки в ведущих фармакопеях мира.....	22
1.2 Оптические методы в контроле качества ЛРС и настоек.....	27
1.2.1 Электронная спектрофотометрия	27
1.2.2 ИК-спектрометрия.....	29
1.2.3 Атомно абсорбционная и атомно эмиссионная спектрометрии	31
1.2.4 Рентгенофлуоресцентная спектрометрия	32
1.2.5 Метод поляриметрии	33
1.3 Хеометрические подходы в контроле качества лекарств	35
1.4 Биологические методы контроля качества	50
ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
2.1 Объекты исследования.....	54
2.1.1 Настойки.....	54
2.1.2 Растворители.....	58
2.1.3 Лекарственное растительное сырье.....	58
2.2 Методы исследования	60
2.2.1 УФ-ВИД - спектрофотометрия	60
2.2.2 Спектрофлуориметрия.....	60
2.2.3 ИК спектрометрия НПВО.....	61
2.2.4 Рентгенофлуоресцентная спектрометрия	61
2.2.5 Оптическая микроскопия	62
2.2.6 Поляриметрия	63
2.2.7 Методы динамического и малоуглового рассеяния света	63

2.2.8 Spirotox-тест	64
2.2.9 Статистическая и хемометрическая обработка результатов	65
КРАТКОЕ ОБОБЩЕНИЕ ГЛАВЫ 2	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	68
3.1 Метод главных компонент в обработке спектральных измерений для определения подлинности растительных препаратов	68
3.1.1 УФ-спектры настоек	69
3.1.2 Спектры флуоресценции настоек	76
3.1.3 ИК-спектры ЛРС и сухих остатков настоек	80
3.2 Роль макро- и микроэлемента в идентификации ЛРС и настоек	84
3.2.1 Метод главных компонент в обработке спектров РФА	84
3.2.2 Определение степени экстракции эссенциальных макро- и микроэлементов из ЛРС в настойку	86
3.3 Роль хиральных компонентов в определении подлинности настоек	96
3.4 Биологическая активность растительных препаратов как многокомпонентных систем	102
3.4.1 Оценка биологической активности компонентов растительных препаратов методом PASS Online	102
3.4.2 Прогнозирование липофильности компонентов растительных препаратов методом ККСА/QSAR	106
3.4.3 Метод Spirotox в определении подлинности настоек	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122
ПРИЛОЖЕНИЕ	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Согласно документам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для лечения и профилактики ряда заболеваний могут успешно применяться растительные препараты [1]. Несмотря на многовековую историю использования, контроль качества лекарственного растительного сырья (ЛРС), настоек и других галеновых препаратов требует дальнейшего совершенствования, что объясняется особенностями их химического состава. В нормативных документах, регламентирующих требования к контролю качества настоек («Настойки», ОФС.1.4.1.0019.15 ГФ РФ XIV), не рассматривается такой важный показатель как «подлинность». Методики определения подлинности, представленные в фармакопейных статьях «Боярышника плодов настойка» (ФС.3.4.0001.18 ГФ РФ XIV) и «Пустырника травы настойка» (ФС.3.4.0007.18 ГФ РФ XIV), не являются селективными [2]. Необходимые стандартные образцы (СО) для определения подлинности настоек отсутствуют или коммерчески недоступны [3-4]. В зарубежные фармакопеи [5-6] включена единственная статья – «Valerian tincture», что объясняется разработкой необходимых фитомаркёров – СО валереновой и ацетоксивалереновой кислот [7]. Хроматографический анализ лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в отсутствие фитохимических стандартов приводит к недостоверным результатам, особенно при попытке замены стандартов соединениями иных химических классов [8].

Бурное развитие компьютерных технологий способствовало использованию хемометрических методов в обработке результатов, полученных физико-химическими и биологическими методами. Перспективность такого сочетания продемонстрирована для исследований объектов медико-биологического профиля [9, 10] и несомненна для решения задач фармацевтического анализа. Такие подходы, как PASS Online (prediction of activity spectra for substances/прогноз биологической активности соединений) [11] и количественная корреляция структура-активность/quantitative structure-activity relationship (ККСА/QSAR) успешно применяются для прогнозирования биологической активности

фармацевтических ингредиентов [12, 13]. Особое место среди хемометрических методов обработки результатов анализа ЛРП занимает метод главных компонент/principal component analysis (МГК/РСА), позволяющий осуществлять кластерный анализ имеющихся больших выборок.

Для дальнейшего совершенствования контроля качества ЛРП в диссертации в качестве модельных объектов были выбраны растительное сырье и настойки валерианы (*Valeriana officinalis, rhizomata cum radicibus*), пустырника (*Leonurus spp., herba*) и боярышника (*Crataegus spp., fructus*), обладающие седативным, гипотензивным и кардиотоническим действием [14-16].

Степень разработанности темы исследования. Трудности в разработке и доступности СО стимулируют поиск возможностей сочетания аналитических методов и хемометрических подходов для решения задач фармации. Предшествующие исследования коллектива кафедры в области *хиральных переключений* [17-19]; *стабильности фармацевтических систем* с использованием собственных инструментальных разработок [20-21]; необходимости *использования референс-образцов с биологической матрицей* [22]; *лиганд-рецепторных взаимодействий* на основе аррениусовской кинетики [23, 24]; *ККСА-прогнозирования биологической активности* субстанций с использованием оригинальных компьютерных программ [25-27] – все эти разработки в значительной мере способствовали решению задач, поставленных в рамках диссертационной работы.

До настоящего времени не проводились исследования по определению подлинности ЛРП на основе хемометрической обработки спектральных данных, хиральных свойств и биологической активности настоек (биосенсор *Spirostomum ambiguum*).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) по следующим областям исследования:

3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

6. Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

7. Изучение биофармацевтических аспектов стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе; изучение влияния экологических факторов на химические и биологические свойства лекарственных растений; оценка экотоксикантов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных средствах.

Объект и предмет исследования. В рамках диссертационной работы *объектами* исследования являлись готовые лекарственные формы (ГЛФ) – «Настойки» и «Лекарственное растительное сырье», реализуемые через аптеки, а также настойки, изготовленные в лабораторных условиях, а именно – настойки валерианы, пустырника и боярышника. *Предмет* диссертационного исследования – поиск дополнительных возможностей физико-химических, биологических и хемометрических методов для контроля качества ЛРП.

Цель работы: разработать новые подходы к определению подлинности и к оценке биологической активности ЛРП на основе их спектральных свойств, элементного состава, оптической активности, энергии лиганд-рецепторного взаимодействия с привлечением современных методов хемометрики.

Задачи исследования:

1. На основе хемометрического анализа (МГК) результатов электронной спектрофотометрии, ИК-спектрометрии с Фурье преобразованием (ИКФС), рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) разработать методики определения подлинности растительных препаратов – сырья и настоек валерианы, пустырника и боярышника, без использования СО.

2. Оценить эффективность извлечения эссенциальных элементов в жидкую фазу по данным элементного профиля сырья валерианы, пустырника, боярышника и сухого остатка настоек, полученных из этого сырья.

3. Исследовать возможности метода поляриметрии для определения подлинности настоек разных ботанических родов на основе проведенного поиска оптически активных соединений в ЛРС.

4. Оценить биологическую активность настоек на основе кинетики Аррениуса с использованием клеточного биосенсора *Sp. ambiguum* и провести корреляцию с результатами прогнозирования биологических свойств компонентов ЛРП методами ККСА и PASS Online.

Научная новизна работы. Впервые на основе МГК осуществлен анализ спектральных данных в широком диапазоне длин волн для разработки методик идентификации растительных препаратов седативного, кардиотонического и гипотензивного действия без использования СО. Впервые предложен подход для определения степени извлечения эссенциальных макро- и микроэлементов из растительного сырья в водно-спиртовой экстрагент путем сравнительного анализа элемента «ЛРС - сухой остаток настойки». Впервые предложена методика контроля качества настоек разных ботанических родов поляриметрическим методом по показателю «подлинность». Впервые стабильность настоек во времени оценена по интенсивности рассеянного света частицами дисперсной фазы и значениям электрокинетического (ζ) потенциала. Впервые для настоек методом Spirotox на основе аррениусовской кинетики определены значения энергии активации ($^{obs}E_a$) лиганд-рецепторного взаимодействия, характеризующие их биологическую активность.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическое значение работы заключается в важности нового взгляда на галеновые препараты как источник хиральных соединений, которые могут проявлять как полезные свойства, так и вызывать нежелательные побочные реакции организма.

Результаты анализа на основе МГК спектров ЛРП выбранного фармакологического класса открывают перспективы идентификации ЛРС и настоек в соответствии с их ботаническим родом, без использования СО.

Теоретические обоснования и практические результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в практику производственной деятельности контрольно-аналитической лаборатории ООО «КоАЛ Фарманализ»: Акт внедрения прилагается.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебной процесс специальности «Фармация» - дисциплины «Общая фармацевтическая химия», «Методы фармакопейного анализа», «Специальная фармацевтическая химия».

В рамках инициативной темы № 033320-0-000 «Создание новых лекарственных веществ с помощью искусственного интеллекта», выполняемой на базе кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН создано обучающее видео по освоению МГК в программе OriginPro.

Методология и методы исследования. В диссертационном исследовании применена общенаучная методология – сравнение, сопоставление, анализ, базирующаяся на анализе литературных данных зарубежных и ведущих российских исследователей (более 200 источников), нормативной документации, включая отечественную и зарубежные фармакопеи, а также на получении результатов с использованием современных инструментальных методов – поляриметрии, DLS (dynamic light scattering/динамическое светорассеяние), LALLS (low-angle laser light scattering/малоугловое рассеяние лазерного света), РФА, электронной и колебательной спектрометрии, а также биологических испытаний на основе аррениусовской кинетики. Современные хемометрические методы (PASS Online, ККСА, МГК) позволили в рамках выбранной методологии разработать новые подходы к контролю качества лекарственных растительных препаратов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение спектральных методов: электронной спектрофотометрии, ИКФС нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) и РФА – с последующей интерпретацией результатов МГК для идентификации настоек и ЛРС, без использования СО.
2. Необходимость использования референс-образца со сходной биологической матрицей в исследованиях методом РФА, в том числе в определении степени экстракции эссенциальных макро- и микроэлементов путем сравнения элемента ЛРС и сухих остатков настоек, изготовленных из этого сырья.
3. Методики поляриметрического определения подлинности настоек разных ботанических родов – валерианы, пустырника, боярышника.
4. Обоснование оценки биологической активности компонентов ЛРП на основе кинетики Аррениуса для лиганд-рецепторных взаимодействий методом «Spirotox» и хемометрическими методами – ККСА, PASS Online.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современного высокотехнологического оборудования для осуществления физико-химических, хемометрических и биологических подходов анализа настоек и ЛРС, а также оригинальных программных продуктов для исследования методом ККСА – «ChemicPen» (ввод и подготовка к расчету химических структурных формул), «ChemicDescript» (расчет топологических индексов сложных многоатомных молекул лекарственных веществ). Все результаты обработаны с использованием программного обеспечения (ПО) соответствующего оборудования и методами статистического анализа с помощью пакета программ OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

Апробация результатов исследования по диссертации проведена на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 0300-35-04/03 от 25.09.2023). Основные результаты

исследования представлены в 5 публикациях, среди которых 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus), 2 статьи в изданиях перечня РУДН, а также в тезисах и устных докладах: XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, Россия, 17 марта 2022 г.); XII и XIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, Россия, 14 марта – 18 апреля 2022 г. и 1 марта – 11 апреля 2023 г.); XIII межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Научная весна 2023» (Москва, Россия, 17 мая 2023г.).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в экспериментальных исследованиях, обработке и анализе результатов, апробации и внедрении результатов исследования в контрольно-аналитической лаборатории ООО «КоАЛ Фарманализ», подготовке публикаций в соавторстве с научным коллективом кафедры фармацевтической токсикологической химии РУДН.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть, заключение, библиографический список (233 источника) и приложение (50 страниц). Результаты проиллюстрированы в 20 таблицах и 44 рисунках.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

Международные базы цитирования:

1. Syroeshkin, A.V. Polarimetry and dynamic light scattering in quality control of cardiogenic and hypotensive tinctures / A.V. Syroeshkin, **D.D. Ogotoeva**, D.A. Galkina, E.V. Uspenskaya, T.V. Pleteneva // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2022. – V. 14. – N 6. – P. 114-119. DOI: 10.22159/ijap.2022v14i6.45907.
2. Syroeshkin, A.V. Comparison of biopharmaceutical parameters of cannabinoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs by QSAR method / A.V. Syroeshkin, D.A. Galkina, **D.D. Ogotoeva**, O.V. Levitskaya, M.A. Morozova, T.V. Pleteneva // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2022. – V 15. – N 1. – P. 269-273. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i1.45990.
3. Pleteneva, T.V. Arrhenius kinetics in the evaluation of the biological activity of pharmaceutical tinctures / T.V. Pleteneva, D.A. Galkina, O.A. Fatkulina, **D.D. Ogotoeva**, O.V. Levitskaya, E.V. Uspenskaya, A.V. Syroeshkin // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2023. – V. 15. – N 4. – P. 277–281. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i4.48058.

Перечень РУДН:

4. Сыроешкин, А.В. Поляриметрия и динамическое светорассеяние в контроле качества настоек / А.В. Сыроешкин, **Д.Д. Оготоева**, Д.А. Галкина, М.А. Джавахян, Т.Е. Елизарова, Е.В. Успенская, Т.В. Плетенева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25. – N 9. – С. 3-9. DOI: 10.29296/25877313-2022-09-01.
5. **Оготоева, Д.Д.** Эссенциальные элементы в лекарственном растительном сырье и настойках – сравнительный анализ / **Д.Д. Оготоева**, И.А. Нагорнов, О.В. Левицкая, Т.В. Максимова, Е. В. Успенская, Т.В. Плетенева, А.В. Сыроешкин // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2023. – N 3. – С. 77-84.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Химико-фармацевтическая характеристика ЛРС и настоек валерианы, пустырника и боярышника

1.1.1 Биохимический состав ЛРС

Многочисленные виды валерианы, пустырника и боярышника издавна применяются в медицине благодаря их седативному, кардиотоническому и гипотензивному действию [28-30]. Фитохимический состав растений динамичен и зависит от множества факторов, таких как – биогеохимическая провинция, в первую очередь почвенно-климатические и агротехнические условия, а также фаза цветения, возраст растения, соответствие правилам сбора, сушки и хранения. Для жидких ЛРП биохимический состав дополнительно зависит от технологии экстракции. Для большинства ЛРС количество извлекаемых веществ из биомассы в водно-спиртовой экстрагент колеблется от 10 до 15% [31]. Согласно отечественной и зарубежным фармакопеям (Ph. Eur. 11.2, USP NF 2022, Issue 3) в качестве ЛРС и для изготовления лекарственных препаратов (ЛП) на их основе, используют следующие виды дикорастущих и культивируемых растений: валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.); пустырник сердечный L. (*Leonurus cardiaca* L.), пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.); боярышник сглаженный (*C. laevigata* (Poir.) DC.), боярышник колючий (*C. oxyacantha* sensu Rojark.), боярышник Королькова (*C. korolkovii* L.), боярышник алтайский (*C. altaica* (Lond.) Lange), боярышник желтый (*C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch), боярышник даурский (*C. dahurica* Koehne ex Schneid), боярышник однопестичный (*C. monogina* Jacq.), боярышник германский (*C. alemanniensis* Cin.), боярышник пятипестичный (*C. pentagyna* Waldst. et Kit.), боярышник восточно-балтийский (*C. orientobaltica* Cin.), боярышник отогнуточашелистикový (*C.*

curvisepala Lindm.), боярышник курземской (*C. x curonica* Cin.), боярышник даугавский (*C. x dunensis* Cin.) [2-6, 14].

Валериана. *Valerianaceae*, подсемейство *Caprifoliaceae*, включает более 300 видов однолетних и многолетних трав, распространенных по всему миру [14]. Среди рода *Valeriana* наиболее распространенным и используемым видом является *Valeriana officinalis* L., представляющая особую ценность из-за своей способности оказывать комплексное воздействие на центральную нервную систему, проявляя седативное, противосудорожное, транквилизирующее и анксиолитическое свойства. В корневищах с корнями валерианы лекарственной (*Rhizomata cum radicibus Valerianae officinalis* L.) обнаружены свыше 150 химических соединений, большинство из которых обладают фармакологической активностью [32].

Органические компоненты

Основными соединениями, обладающими терапевтическими свойствами, являются:

- эфирное масло (0,5-5%), состоящее из моно- и сесквитерпенов, преобладающими компонентами которого являются борнилацетат, миртенилизовалерианат и –ацетат. Встречаются также камфен, миртенол, борнеол, важными сесквитерпенами являются валерианол, валеранон, α -кессилацетат, β -эвдесмол, валереналь, тамарисцен и пацифигоргианы;

- сесквитерпеновые кислоты, такие как валереновая, ацетоксивалереновая кислоты и 3,4-эпоксивалереновая кислота. Согласно Ph. Eur. 11.2 и USP NF 2022 их содержание не менее 0,17% в пересчете на валереновую кислоту;

- валепотриаты (иридоиды, 0,1-2%): валтрат, изовалтрат, дигидровалтрат, ацевалтрат, валередин, валехлорин и гликозид валерозидат. Валепотриаты очень нестабильны, продукты их разложения – балдринал, гомобалдринал, валериановая и изовалериановая кислоты;

- лигнаны (0,2%): 8-гидроксипинорезимол, его диглюкозид, берхемол глюкозид массоресионглюкозид и 4'глюкозил-9-0-(6''дезоксисахарозил) оливил;

- следовые количества алкалоидов (0,01–0,05%), таких как актинидин, валерианин, валерин и хотенин;
- свободные аминокислоты: аргинин, аланин, глутамин, гамма-аминомасляная кислота;
- флавоноиды и гликозиды: 6-метилапигенин, 8-метилапигенин, 2S-гесперидин, линарин, гесперидин 7-O-рутозид.

Также в корневищах и корнях валерианы присутствуют крахмал, глюкоза, фруктоза, сахароза, рафиноза, карбоновые, фенолкарбоновые кислоты и свободные жирные кислоты [33-37].

Неорганические компоненты

В корневищах с корнями валерианы обнаружены макро- (Ca, K, Mg, Na, P), микро- и ультрамикроэлементы (Ag, As, Au, B, Ba, Be, Bi, Ce, Cd, Co, Cs, Cr, Cu, Dy, Er, Eu, Fe, Ga, Gd, Ge, Hf, Hg, Ho, I, La, Li, Lu, Mn, Mo, Nb, Ni, Pb, Pr, Rb, Sb, Se, Sm, Sn, Sr, Ta, Tb, Th, Ti, Tl, Tm, U, V, W, Y, Yb, Zn, Zr) [38]. Из них количественно определены (мкг/г): K (8750), Ca (1223-18000), P (3616), Fe (927-2293), Mn (16,8-118,3), Zn (21,0-75,1), Cu (4,97-14,8) [32, 39, 40].

Пустырник сердечный L. (*Leonurus cardiaca* L.) и **пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.)** представляют собой многолетние травянистые растения, принадлежащие к семейству *Lamiaceae*, и широко применяются во всем мире, в первую очередь, как седативное и гипотензивное средство. В траве рода пустырника обнаружены свыше 270 соединений [41].

Органические компоненты

Биологически активными компонентами надземных частей пустырника являются:

- флавоноиды и их гликозиды (0,1-1,3%): кемпферол, кверцетин, рутин, изокверцетин, гиперозид;
- алкалоиды (0,3-1,5%): леонуриин и стахидрин;
- эфирные масла (0,05-0,90%): α -гумулен, цедрол, дегидро-1,8-цинеол, гермакрен D, спатуленол;

- иридоидные глюкозиды (0,1-1,6 %): леонурид, аюгол, галиридозид, гарпагид, ацетилгарпагид, аюгозид;
- дитерпеноиды (0,003-0,004%): леокардин;
- тритерпены (0,26%): урсоловая кислота;
- а также танины, сапонины, органические кислоты, дубильные вещества (до 2,5%), аминокислоты [41-44].

Основной группой биологически активных соединений (БАС) считаются иридоиды, например, каталпол, который используют как маркёр в исследованиях подлинности растения [5, 15, 42].

Неорганические компоненты

Литературные данные по элементному анализу травы пустырника немногочисленны. Известно, что в сырье присутствуют: макроэлементы – Ca, K, Mg, Na, P, микро- и ультрамикроэлементов – As, B, Ba, Be, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Hg, Mg, Mn, Mo, Ni, Pb, Si, Sn, Sr, Ti, V, Y, Yb, Zn, Zr. Их содержание по данным различных авторов находятся в интервалах (мкг/г): K (10370-17790), Ca (15000-17400), P (3890-4290), Fe (110-753), Mn (70-149), Zn (17,2-87,9), Cu (6,2-32,0) [45-47].

Боярышник (*Crataegus* spp.) представляет собой кустарник или небольшое дерево. Он относится к семейству *Rosaceae*, включающему около 280 видов [2, 48]. Фармакологическое действие ЛРП боярышника обусловлено флавоноидами в своем составе [49]. В соответствии ГФ РФ XIV изд. в качестве сырья заготавливают плоды и цветки боярышника [2]. Согласно зарубежным фармакопеям, официальными видами сырья, помимо плодов, являются листья и цветки [5, 6] и в Ph. Eur. 11.2 включена статья 01/2021:1864 «Hawthorn leaf and flower liquid extract». В последние годы боярышника цветки с листьями также представляется перспективным видом сырья [50]. На территории РФ официальным препаратом является боярышника плодов настойка [2].

Органические компоненты

В плодах боярышника определены свыше 150 соединений. Основными химическими компонентами *Crataegus* spp. являются:

- флавоноиды и их гликозиды (0,3-1,9%): кверцетин, гиперозид, витексин, рутин;
- органические кислоты (0,02-0,10%): урсоловая, кротегусовая, кофейная, хлорогеновая кислоты;
- углеводы (0,3-1,8%): глюкоза, фруктоза, сахароза, арабиноза, ксилоза, манноза, галактоза;
- олигомерные проантоцианидины (до 0,4%): процианидин, процианидин В-2, катехин, эпикатехин;

В плодах также обнаружены соединения иных химических классов: каротиноиды, дубильные вещества, жирные масла, пектины, монотерпеноиды, тритерпеновые гликозиды, сесквитерпеноиды, витамины, стероиды и лигнаны [51-54].

Неорганические компоненты

В литературе элементный профиль плодов боярышника описан не в полном объеме. В плодах боярышника разных видов обнаружены следующие элементы: Al, As, Ba, Br, Ca, Cl, Co, Cs, Fe, Hf, K, La, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Rb, Sb, Sc, Sm, Sr, Ta, Tb, Th, U, V, W, Zn. Содержание элементов находится в пределах (мкг/г): K (9740), Ca (35600), Fe (11-450), Mn (12-180), Zn (4-40), Cu (2,7-5,6) [55, 56].

Большинство ранее проведенных работ по изучению элементного состава водных и водно-этанольных экстрактов ЛРС было посвящено «экологическим» аспектам, т.е. определению содержания тяжелых металлов и других экотоксикантов [57, 58]. Анализ содержания эссенциальных элементов в экстрактах представляет научный интерес при лечении гипoeлементозных состояний, однако такое направление остается до конца не раскрытым (Таблица 1).

Таблица 1. Содержание элементов в настойках валерианы и пустырника.

Настойка	Элемент	Метод определения	Содержание элемента	Ссылки
Валерианы	K	АЭС-ИСП	78,16±0,87 мг/л	[59]
Валерианы	Ca	АЭС-ИСП	0,457±0,004 мг/л	[59]
Валерианы	P	АЭС-ИСП	14,02±0,05 мг/л	[59]
Валерианы	S	АЭС-ИСП	438±11 мг/л	[59]
Валерианы	Zn	ААС (пламенная)	0,22–0,48 мг/л	[58]
		АЭС-ИСП	0,666±0,007 мг/л	[59]
		АЭС-ИСП	0,69 мг/кг	[60]
Пустырника		АЭС-ИСП	0,211 ± 0,072 мг/кг	[60]
Валерианы	Fe	АЭС-ИСП	0,094±0,001 мг/л	[59]
Пустырника		АЭС-ИСП	0,154 ± 0,082 мг/кг	[60]
Валерианы	Mn	ААС (пламенная)	0,11–0,76 мг/л	[58]
		АЭС-ИСП	0,144±0,008 мг/л	[59]
		АЭС-ИСП	0,71 мг/кг	[60]
Пустырника		АЭС-ИСП	0,048 ± 0,021 мг/кг	[60]
Валерианы	Cu	ААС (пламенная)	0,16–0,23 мг/л	[58]
		АЭС-ИСП	0,154±0,001 мг/л	[59]
		АЭС-ИСП	0,28 мг/кг	[60]
Пустырника		АЭС-ИСП	0,171 ± 0,046 мг/кг	[60]

ААС – атомно-абсорбционная спектрометрия; АЭС – атомно-эмиссионная спектрометрия; ИСП – индуктивно связанная плазма.

В научной литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию элементного состава водно-этанольных экстрактов плодов боярышника.

1.1.2 Фармакологические свойства сырья и настоек

Валериана. Седативное действие корневищ с корнями валерианы связывают в первую очередь с присутствием эфирного масла, большую часть которого составляет сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты, а также валепотриатов и алкалоидов – валерина и хотенина [14]. Валепотриаты проявляют многогранную биологическую активность, включая умеренное гипотензивное и антиаритмическое действия. Они также продемонстрировали противовоспалительное и противоопухолевое свойства. Было доказано проявление защитного эффекта в отношении пероксидного окисления липидов [61]. Монопрепараты валерианы также оказывают анксиолитическое и антидепрессантоподобное действие путем возможной дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии, что также обусловлено присутствием валепотриатов. В связи с нестабильностью валепотриатов механизмы их биологической активности окончательно не выяснены [28]. Сырье и водные/водно-спиртовые экстракты валерианы обладают наряду с вышеперечисленными биологическими действиями и высоким спотворным эффектом, однако проявляющимся только при длительном приеме (более 2 недель) [62, 63].

Пустырник. Применение препаратов пустырника при сердечно-сосудистых заболеваниях представляет собой одно из основных направлений медицинского назначения. Было доказано, что композиция (с преобладанием фурановых дитерпенов, алкалоидов, стеролов и иридоидов) обладает комплексной биологической активностью, в том числе кардиопротекторными, антиоксидантными, противомикробными, противовоспалительными, обезболивающими, нефропротекторными и противовирусными свойствами. Оценен антиоксидантный потенциал соединений – лавандулифолиозида, фенольных кислот, 4-рутинозида кофейной кислоты, дубильных веществ [15].

Основными действующими компонентами травы пустырника являются флавоноидные гликозиды, которые оказывают выраженное седативное, спазмолитическое, умеренное кардиотоническое и гипотензивное действия [41].

Полифенольные соединения с производными гидроксикоричных кислот *in vitro* продемонстрировали антиадгезивное и антибиопленочное действие в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, вызывающих эндокардит. И эти действия были доказаны *ex vivo* на модели взаимодействия с тромбоцитами [64].

Было показано, что стахидрин, основной алкалоид пустырника, проявляет широкий спектр биологической активности, включая противовоспалительное, антиоксидантное, антикоагулянтное, антиапоптотическое, сосудорасширяющее действия [65]. Стахидрин также проявил *in vivo* у мышей потенциальное терапевтическое действие при тромботических и тромбовоспалительных заболеваниях [66]. Выделенный алкалоид леонурина продемонстрировал *in vivo* противовоспалительный потенциал при мастите у мышей, вызванном *Escherichia coli*. Имеются результаты, подтверждающие противомикробные свойства компонентов *Leonurus cardiaca*, таких как производные кофейной кислоты или фенилэтаноиды. Было доказано нефропротекторное действие леонурина [15].

Боярышник. Плоды боярышника в течение многих лет используются в медицине для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основным химическим компонентом *Crataegus* spp. является кверцетин, обладающий сосудорасширяющим, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Экстракты боярышника действуют как на эндотелиальные клетки, так и на гладкомышечные клетки сосудов, оказывая спазмолитическое и гипотензивное действие, избирательно расширяя сосуды сердца и головного мозга, способствуя нормализации венозного давления и улучшению функции сосудистых стенок [51, 67-69].

Полифенольные компоненты также продемонстрировали *in vivo* у мышей гиполипидемическое действие, что предполагает потенциальное использование для профилактики атеросклероза [70]. Была оценена биологическая активность

тритерпеноидов в составе плодов, обладающими противоопухолевым и противовоспалительным действиями [71, 72].

Отдавая отчет важности информации о фармакологической активности компонентов ЛРС органической природы, не следует забывать о важной роли макро- и микроэлементов. Из представленных в литературе данных, в растениях преобладают катионы таких макроэлементов, как калий и кальций. Доля тех или иных микроэлементов значительно отличаются в разных растениях [32, 45, 56].

В организме человека *калий* является ключевым электролитом для поддержания клеточного гомеостаза и участвует в регуляции осмотического давления, рН, транспорта и распределения молекул воды в клеточных компартментах, энергетическом обмене, реакций переноса электрона, а также в качестве кофакторов для различных ферментов и их функций. Калий играет важную роль в осуществлении биоэлектрической активности клеток, формировании клеточных потенциалов действия и в поддержании сердечно-сосудистой деятельности, нервно-мышечной возбудимости и проводимости [73, 74].

Кальций принимает участие в ключевых физиологических и биохимических процессах клетки. Ионы кальция участвуют в процессах свёртывания крови и передачи нервных импульсов, в регуляции сократимости сердечных и скелетных мышц, влияют на секрецию гормонов и нейромедиаторов [75].

Сера входит в состав серосодержащих аминокислот и их производных (метионина – незаменимой аминокислоты, цистеина), биологически активных веществ (гистамина, биотина, липоевой кислоты и др.). В организме человека органическая сера используется либо для синтеза белка, метаболизма, либо для конъюгации эндогенных и экзогенных соединений, таких как желчные кислоты или лекарственные средства. В активные центры молекул ряда ферментов входят SH-группы, участвующие во многих ферментативных реакциях, в том числе в создании и стабилизации нативной трехмерной структуры белков, а в некоторых случаях – непосредственно, как каталитические центры ферментов [76, 77].

Хлор в организме участвует в осморегуляции клеток и является важным электролитом для регуляции мышечной функции и синаптической передачи в нервной системе и активирует некоторые ферменты (пепсин) в процессе выработки желудочного сока [78].

Фосфор является компонентом многих метаболических промежуточных продуктов – аденозинтрифосфата (АТФ) и нуклеотидов, также присутствует в нуклеиновых кислотах и действует как важный внутриклеточный буфер. Фосфатный буфер также содержится в крови и в жидкости других тканей, особенно почек, поддерживая кислотно-щелочной баланс [79].

Железо участвует в кровообразовании и регуляции внутриклеточного метаболизма, влияет на многочисленные клеточные активности, такие как синтез ДНК, производство АТФ и дыхание митохондрий. В адаптивном иммунитете железо влияет на активацию и дифференцировку Т-хелперов и Т-лимфоцитов, а также на ответ антител в В-клетках [80].

Биологическая роль микроэлемента *марганца* заключается в активации большого круга ферментативных реакций, в которых он действует как кофермент. Из них можно выделить: метаболизм макронутриентов, синтез основных компонентов костной и хрящевой тканей и тироксина. Марганец способствует усвоению железа, участвует в синтезе и обмене холестерина [81].

Цинк играет решающую роль в поддержании клеточных, молекулярных и системных биологических процессов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, синтез ДНК и РНК, производство эритроцитов, поддержание тканей, иммунная функция, метаболизм глюкозы и липидов, а также сигнальные пути клеток. Цинк необходим для функционирования и структуры около 2500 белков, что составляет около 10% всех белков человека, включая цитокины, факторы транскрипции, металлоферменты: цитоплазматические ферменты – супероксиддисмутаза и фосфодиэстераза; митохондриальные ферменты – цитохромоксидаза и пируваткарбоксилаза; ядерные ферменты – ДНК- и РНК-полимераза; и другие белки [82-85].

Медь принимает участие в кислородном обмене, синтезе коллагена и пигментации кожи, поддержании целостности кровеносных сосудов, а также в гомеостазе железа, антиоксидантной защите и синтезе нейротрансмиттеров. Он также может быть вовлечен в клеточную передачу сигналов и может участвовать в модуляции взаимодействий мембранный рецептор-лиганд, контроле функций киназы и родственных фосфатаз, а также во многих клеточных путях [86, 87].

1.1.3 Настойки в ведущих фармакопеех мира

Настойки представляют собой жидкую лекарственную форму, изготовленную путем извлечения БАС из ЛРС (высушенного или свежесобранного) в спиртовой или водно-спиртовой экстрагент, а также из сырья животного происхождения.

В государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV изд.) [2] приведена ОФС «Настойки», где технология получения описана методами мацерации, перколяции или другим валидированным методом, используя в качестве экстрагент спирт этиловый в необходимой концентрации. Соотношения 1:5 или 1:10 (массовая часть ЛРС: объемная часть экстрагента) в зависимости от вида растения и содержания БАС. Испытания включают в себя: *описание* (ссылка на соответствующую ФС), *плотность* (ссылка на соответствующую ФС и ОФС «Плотность»), *спирт этиловый* (ссылка на соответствующую ФС и ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах»), *метанол* (не более 0,05%) и *2-пропанол* (не более 0,05%), *сухой остаток* (ссылка на соответствующую ФС), *тяжелые металлы* (не более 0,001%), *объем содержимого упаковки* (ссылка на ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки»), *микробиологическая чистота* (ссылка на ОФС «Микробиологическая чистота»).

В ГФ РФ XIV изд. [2] приведены ФС для следующих девяти спиртовых и водно-спиртовых экстрактов из ЛРС: С.2.4.0003.18 «Красавки листьев настойка»,

ФС.3.4.0001.18 «Боярышника плодов настойка», ФС.3.4.0002.18 «Горца перечного (перца водяного) экстракт жидкий», ФС.3.4.0003.18 «Ландыша травы настойка», ФС.3.4.0004.18 «Мяты перечной листьев настойка», ФС.3.4.0006.18 «Полыни горькой травы настойка», ФС.3.4.0007.18 «Пустырника травы настойка», ФС.3.4.0008.18 «Родиолы розовой корневищ и корней экстракт жидкий», ФС.3.4.0009.18 «Элеутерококка колючего корневищ и корней экстракт жидкий». Как видно, для настоек седативного, кардиотонической и гипотензивного действия, в отечественной фармакопее не представлена статья для настойки валерианы.

В Европейской фармакопее 11-ого издания (Ph. Eur. 11.2) [5] отсутствует самостоятельная монография «Настойки». Но описание настоек как отдельной лекарственной формы приведено в монографии 04/2019:0765 «Herbal drug extracts. Liquid extraction preparation». Технология получения настоек – методы мацерации или перколяции путем экстракции ЛРС либо растворения в этаноле, с соответствующей концентрацией, сухого или густого экстракта ЛРС. Соотношение компонентов 1:5 или 1:10 (массовая часть ЛРС : объемная часть экстрагента) в зависимости от природы лекарственного растения.

Контроль качества включает определение *относительной плотности, содержания этанола, метанола* (не более 0,05%) и определение *массы сухого остатка* со ссылками соответствующих общих монографий, если не указаны нормы испытаний в частных монографиях настоек. В целом ОФС обеих фармакопей содержат требования к контролю качества, которые можно считать гармонизированными.

В Ph. Eur. 11.2 представлены 12 монографий настоек из ЛРС [5]: 07/2022:1809 «Arnica tincture», 01/2008:1812 «Belladonna leaf tincture, standardized», 01/2008:1604 «Bitter-orange-epicarp and mesocarp tincture», 01/2014:2337 «Capsicum tincture, standardized», 01/2008:1870 «Gentian tincture», 04/2016:1530 «Ipecacuanha tincture, standardized», 07/2017:1877 «Myrrh tincture», 01/2015:1841 «Opium tincture, standardized», 01/2015:1888 «Rhatany tincture», 01/2008:1889 «Sage tincture», 01/2008:1895 «Tormentil tincture», 07/2010:1899 «Valerian tincture».

Как видно, в отличие от ГФ РФ, в фармакопее Европы отсутствуют статьи для настоек боярышника и пустырника, но присутствует ФС «Valerian tincture». Вероятно, это обусловлено тщательным подходом к выбору стандартных образцов, позволяющих осуществлять безошибочное определение подлинности и количественный анализ настойки.

В фармакопее США (USP NF 2022) описание настоек включено в монографию «Botanical extracts» [6]. Настойки изготавливают методами мацерации и перколяции, используя соотношения сырье – экстрагент 1:5 или 1:10, в зависимости от природы самого лекарственного растения и его БАС. Как видно, ОФС полностью соответствует рассмотренным выше статьям ГФ РФ и фармакопее Евросоюза.

В USP NF 2022 среди 10 настоек (Capsicum Tincture Belladonna Tincture, Opium Tincture, Ginger Tincture, Valerian Tincture, Lemon Tincture, Vanilla Tincture, Rhodiola rosea Tincture, Compound Cardamom Tincture, Sweet Orange Peel Tincture) [6] только одна относится к классу седативных, кардиотонических и гипотензивных препаратов. Как и в фармакопее Евросоюза, это настойка валерианы.

Оценку подлинности настоек (чаще метод тонкослойной хроматографии – ТСХ) и количественное определение (в основном методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и спектрофотометрии) проводят по действующим БАС, количественно преобладающим в данном виде лекарственной формы, используя специфические СО (Таблица 2).

Анализ ФС для настоек свидетельствует о несовершенстве контроля их качества как по показателю «подлинность», так и по показателю «количественный анализ». Это связано с многокомпонентным составом водно-спиртовых экстрактов и сложностью выбора специфических маркёров, что влечет за собой использование в качестве внутренних хроматографических стандартов красителей разных химических классов, не имеющих ничего общего со структурой и функциональными группами выбранных соединений-метчиков.

Таблица 2. Нормативная документация и методы анализа настоек.

Настойка	Фармакопея	Методы качественного анализа	Методы количественного анализа
Валерианы	Ph. Eur. 11.2 [5]	Подтверждение присутствия валереновой и ацетоксивалереновой кислот методом ТСХ в системе уксусная кислота ледяная - этилацетат - циклогексан (2:38:60). СО – валереновая и ацетоксивалереновая кислоты .	Определение методом ВЭЖХ суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту. СО – сухой экстракта валерианы.
	USP NF 2022 [6]	Подтверждение присутствия валереновой и ацетоксивалереновой кислот методом ТСХ в системе циклогексан кислота - этилацетат - уксусная кислота ледяная (60:38:2). СО – валереновая кислота и сухой порошок экстракта валерианы.	Определение методом ВЭЖХ суммы гидроксивалереновой, ацетоксивалереновой и валереновой кислот в пересчете на валереновую кислоту. СО - валереновая кислота и сухой порошок экстракта валерианы.
Пустырника	ГФ РФ XIV изд. [2]	Подтверждение присутствия иридоидов методом ТСХ в системе толуол – этилацетат – уксусная кислота ледяная (70:25:5) в присутствии метилового красного в качестве СО. Хромогенные реакции: При добавлении к 1 мл препарата 0,2 мл железа (III) хлорида 3%, должно наблюдаться черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества);	Определение методом спектрофотометрии ($\lambda=410$ нм) суммы флавоноидов в пересчете на рутин. СО – рутин.

Продолжение таблицы 2.

Настойка	Фармакопея	Методы качественного анализа	Методы количественного анализа
Пустырника	ГФ РФ XIV изд. [2]	При прибавлении к 2 мл препарата 0,2 г магния порошка и 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной при нагревании, постепенно должно наблюдаться красноватое окрашивание (флавоноиды).	
Боярышника	ГФ РФ XIV изд. [2]	Подтверждение присутствия гиперозида, кверцетина и рутина методом ТСХ в системе бутанол – уксусная кислота ледяная – вода (90:10:5). СО – гиперозид, кверцетин и рутин.	Определение методом спектрофотометрии ($\lambda=410$ нм) суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. СО – гиперозид.

Из литературы следует, что практически отсутствует сравнительный анализ содержания органических и неорганических компонентов в ЛРС и настойках, приготовленных из растительных материалов. Большинство работ по элементному составу ЛРС и настоек посвящены определению тяжелых металлов. Терапевтические эффекты основных БАС валерианы, пустырника и боярышника оказались гораздо шире, чем описаны в фармакологической группе, что представляет интерес для дальнейшего изучения их состава.

1.2 Оптические методы в контроле качества ЛРС и настоек

1.2.1 Электронная спектрофотометрия

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области

Одним из инструментальных методов контроля качества сложных систем, таких как лекарственные растения и препараты на их основе, является спектрофотометрия в ультрафиолетовой (УФ) и видимой (ВИД) области спектра. Данные методы чаще всего используются для количественного определения основных групп компонентов ЛРС. Наиболее распространенным подходом является выбор одного маркёрного соединения в качестве стандарта, в то время как содержание других соединений выражается в пересчете на это эталонное вещество [88]. Фенольные соединения в растительном экстракте содержат π -сопряженные системы с гидроксил-фенольными группами, способные поглощать УФ-свет. УФ-ВИД спектрофотометрия позволяет количественно определять антоцианы, проантоцианидины, фенольные кислоты, стильбены, флавоноиды, дубильные вещества и сапонины. Однако недостатком метода является неспецифичность, поскольку на результат могут повлиять примеси многокомпонентной системы, а также определяется сумма группы соединений вместо одного представителя [89-91]. Для повышения специфичности метода, например, при определении флавоноидов к анализируемой пробе добавляют раствор алюминия (III) хлорида.

Такая процедура позволяет оценить общее содержание флавоноидов со специфичностью по большинству агликонов, повышая чувствительность и снижая возможные отклонения. Кроме того, комплекс флавоноидов с алюминием, вызывает батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения. Использование в качестве контроля раствора аналита без добавления соли алюминия позволяет исключить влияние других сопутствующих соединений на результаты количественного определения флавоноидов [92].

Валериана. Сырье и растительные препараты валерианы стандартизируют по сесквитерпену – валереновой кислоте [93, 94]. Использование УФ-ВИД спектrophотометрии для контроля качества настойки валерианы не оправдано, поскольку поглощение продукта реакции этилового эфира валереновой кислоты с гидроксиламином и железа (III) хлоридом (гидроксамовая реакция) при длине волны 512 нм не соответствует максимуму полосы поглощения [97]. В отечественной и зарубежных фармакопеях количественное определение сырья и фитопрепаратов валерианы проводят хроматографическим методом (ВЭЖХ), что возможно при наличии СО [2-6].

Пустырник. Растительные препараты пустырника являются богатыми источниками полифенолов, флавоноидов и иридоидов, иногда стандартизация включает в себя определение всех трех групп представителей в данном растении и его препаратах спектрофотометрическим или хроматографическим методами [41]. Чаще всего стандартизацию проводят спектрофотометрическим методом при длине волны 410 нм по сумме флавоноидов в пересчете на рутин либо на гиперозид при длине волны 425 нм. Методика включает в себя добавление в испытуемый раствор алюминия (III) хлорида и уксусной кислоты. Комплекс флавоноидов с алюминия (III) хлоридом способствует батохромному сдвигу полосы поглощения, который способствует детекции максимума поглощения в УФ-ВИД области [2, 5].

Боярышник. Спектрофотометрическим методом в плодах боярышника и его экстрактах определяют содержание суммы флавоноидов с добавлением раствора алюминия (III) хлорида в пересчете на гиперозид при длине волны 410 нм или суммы процианидинов в пересчете на цианидина хлорида при длине волны 555 нм

[2, 5]. Однако спектрофотометрические методики контроля качества лекарственных растительных препаратов являются трудоемкими и длительными в исполнении, а также требуют привлечения СО и высокой квалификации оператора для интерпретирования результатов анализа [95, 96].

Флуориметрия

Флуориметрический анализ экстрактов ЛРС проводят для качественного и количественного определения основных БАС. Но чаще всего используют комбинацию с другими методами анализа, например, УФ-ВИД спектрофотометрией и ИК-спектрометрией [98-100]. Способность флуорисцировать соединений с сопряженными π -связями, компонентов фитопрепаратов валерианы, пустырника и боярышника, исследована недостаточно. Это объясняется сложным химическим составом фитопрепаратов, природой растворителя, рН-среды [101, 102]. В то же время изучены спектры флуоресценции спиртовых экстрактов плодов боярышника колючего (*Crataegus oxyacantha*) с тремя максимумами при 435 нм (сесквитерпеновые лактоны), 530 нм (каротиноиды), 675 нм (хлорофилл) и плечом при 480 нм (флавоноиды) при длинах волн возбуждения 360 нм и 380 нм [103].

1.2.2 ИК-спектрометрия

ИК-спектрометрия – современный фундаментальный метод исследования структуры химических соединений. Ранее данный метод исследования использовали для качественного анализа образцов. В основе метода – контроль абсорбции образцом излучения в соответствующем диапазоне волновых чисел в результате колебаний химических связей отдельных функциональных групп. В настоящее время существуют библиотеки ИК-спектров АФИ, вспомогательных веществ (ВВ), некоторых монокомпонентных лекарственных препаратов [104]. Но в этих библиотеках отсутствуют ИК-спектры ЛРС.

ИК-спектры ЛРС неспецифичны, поскольку практически во всех видах лекарственного сырья содержатся представители одних и тех же групп соединений, например, флавоноиды и их гликозиды, органические кислоты, иридоиды и другие компоненты. Биохимический состав каждого вида растения зависит от множества факторов – от состава почвы до условий хранения [105]. Химический состав сырья валерианы, пустырника и боярышника до конца не исследован, что также осложняет применение ИК-спектromетрии для анализа. Новые уникальные конструкции приборов (ИК-Фурье спектрометр НПВО) позволили увеличить чувствительность и понизить пределы обнаружения методик анализа [106, 107].

Валериана. Методом ИК-спектromетрии были изучены основные группы сложного химического состава надземных и подземных органов валерианы волжской и сомнительной, полученные результаты свидетельствуют о схожести химического состава двух видов валерианы [106]. В другом исследовании данным методом для изучения биохимического состава валерианы были привлечены хемометрические методы анализа результатов для интерпретации полученных ИК-спектров [107].

Пустырник. В аналогичных исследованиях изучены изолированные соединения из травы пустырника японского и сердечного методом ИК-спектromетрии в комбинации с другими аналитическими методами либо с привлечением хемометрического анализа [108, 109].

Боярышник. Для изучения функциональных групп основных компонентов экстракта плодов боярышника были проведены исследования ИК-спектromетрии в сочетании с ВЭЖХ [110].

Таким образом, применение ИК-спектromетрии для качественного анализа лекарственного сырья из-за сложности интерпретации полученных спектров и в отсутствие спектральных библиотек ограничено.

1.2.3 Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектрометрии

В ЛРС, помимо органических соединений, присутствуют и неорганические компоненты, содержание которых колеблется от 10^{-10} до 10% мас. в зависимости от состава почвы, влажности, видовой специфичности и других факторов [111]. Изучение элементного профиля лекарственных растений и настоек следует принимать во внимание в случае лечения гипоэлементозных состояний [112-115].

Классическими методами определения элементного профиля в образцах со сложной матрицей являются атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС) и атомно-эмиссионная спектрометрия (АЭС) с различными вариантами атомизации [116-118]. Метод ААС позволяет определять большое число элементов (более 70) с пределом обнаружения до 10^{-10} %, но имеет ряд ограничений, например, в определении щелочных и щелочноземельных металлов. В то же время метод ААС требует использование отдельной лампы для каждого определяемого элемента [119-121]. Принцип метода заключается в измерении величины абсорбции резонансного излучения атомами, которые переходят в возбужденное состояние – переход внешних электронов с основного уровня на уровни с более высокой энергией, при определенной длине волны, соответствующей исследуемому элементу [2].

Метод АЭС основан на измерении интенсивности электромагнитного излучения, которые испускают возбужденные атомы или одноатомные ионы под воздействием высоких температур. Возбуждение атомов является обратимым процессом и при переходе валентных электронов с возбужденного уровня на нижние энергетические уровни отмечается испускание электромагнитного излучения определенной длины волны, соответствующей исследуемому элементу [2]. В данном методе в качестве способа атомизации чаще всего используют индуктивно связанную плазму (ИСП), который имеет ряд преимуществ, например, одновременное определение около 60 элементов, включая серу и фосфор, с высоким пределом определения от миллионных (ppm) до миллиардных (ppb)

частей [122]. Однако анализ биологического материала методом АЭС осложняется возможным взаимным наложением резонансных линий различных элементов и влиянием матричного эффекта [123, 124]. Необходимой процедурой в обоих методах является длительная подготовка пробы к анализу – использование агрессивных концентрированных кислот для минерализации растительного материала под действием микроволнового облучения, концентрирование жидких лекарственных проб. Кроме того, оба метода требуют использования стандартных образцов, представляющих собой растворы, содержащие определенные соотношения необходимых и примесных элементов [125-127].

1.2.4 Рентгенофлуоресцентная спектрометрия

Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (РФС), или РФА, – один из спектрометрических методов определения элементного состава субстанций. Для этого проводят измерение характеристической флуоресценции, которая возникает в результате облучения анализируемой пробы рентгеновским электромагнитным излучением [2]. Метод РФА, в отличие от ААС и АЭС, является неразрушающим методом, позволяющим определять элементы как в твердых, так и в жидких образцах с высокой точностью до миллионных частей (ppm). Однако анализ жидких аналитов (масляные, спиртовые, водные и прочие растворы) требует специальных условий – измерения в вакуумной камере или в среде гелия. Диапазон одновременного определения элементов – от натрия до урана, включая р-элементы, такие как хлор, фосфор, сера, бром и йод [128, 129].

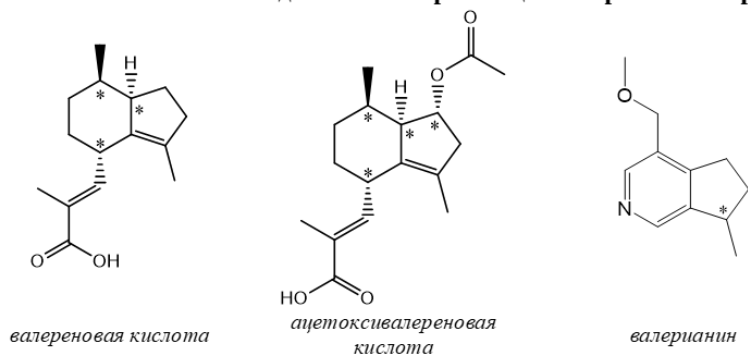
В случае использования метода РФА отсутствуют проблемы, связанные с подготовкой пробы для анализа [130]. Предварительная пробоподготовка в анализе органических объектов, в том числе растительных материалов, методом РФА заключается лишь в низкотемпературной («мягкой») сушке и диспергировании пробы [131, 132].

Следует отметить, что рентгенофлуоресцентные анализаторы настроены на определение элементов не в биологическом материале, а в сплавах металлов или в твердофазных неорганических соединениях. Пересчет интенсивностей сигналов на содержание элемента в биологических материалах по программе анализатора приводит к ошибочным результатам. Именно по этой причине в исследованиях растительных материалов методом РФА следует использовать референс-образцы с аналогичной матрицей органической природы, прошедший интеркалибрацию различными аналитическими методами [133].

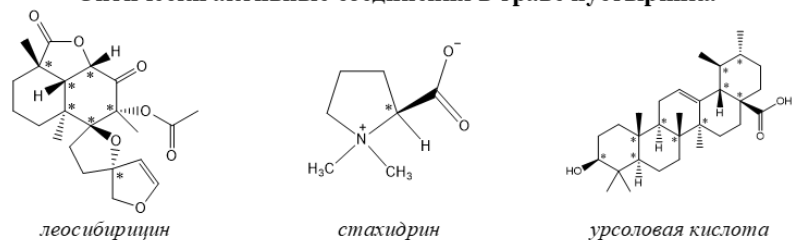
1.2.5 Метод поляриметрии

Поляриметрический метод основан на измерении угла вращения плоскости линейно поляризованного света пропорционального длине оптического пути и концентрации оптически активного соединения, который выражается в угловых градусах [2]. Анализ литературных данных о биохимическом составе сырья валерианы, пустырника и боярышника свидетельствует о том, что в растительном сырье, из которого готовят настойки, содержатся многочисленные биологически активные соединения с одним или несколькими хиральными центрами (Рисунок 1).

Оптически активные соединения в корневищах с корнями валерианы



Оптически активные соединения в траве пустырника



Оптически активные соединения в плодах боярышника

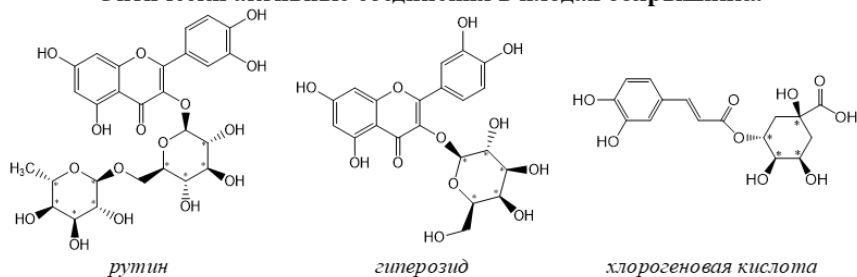


Рисунок 1. Примеры оптически активных соединений, содержащихся в сырье валерианы, пустырника и боярышника.

Среди них встречаются как лево-, так и правовращающие оптически активные соединения [33, 42, 134]. Это позволяет предположить, что водно-спиртовые экстракты лекарственных растений могут также проявлять оптическую активность, значение которой является функцией химического состава, содержания хиральных соединений и природы растворителя. Однако в литературе отсутствуют исследования, направленные на изучение оптических свойств растительных экстрактов. Это открывает новые перспективы в использовании поляриметрии в контроле качества галеновых препаратов.

1.3 Хеометрические подходы в контроле качества лекарств

Хеометрические подходы в интерпретации результатов фармацевтического анализа занимают важное место в контроле качества лекарств. Они включают как классическую статистическую обработку результатов, например, в процессе валидации, так и методики обработки большого массива данных. Среди последних в первую очередь следует упомянуть ККСА, PASS Online, МГК. МГК занимает особое место среди них, так как позволяет проводить определение подлинности ЛРС и настоек без использования СО.

Проблемы с получением и использованием СО исследователи пытаются обойти разными способами. В фармакопеях для контроля качества ЛРП физико-химическими методами применяют хроматографию и спектрофотометрические методы, которые предполагают обязательное использование СО [2-6, 135]. Но только для некоторых видов ЛРС стандартные образцы по своей химической природе соответствуют выделенным специфическим соединениям, присущим конкретному растению. Так, например, в фармакопейных статьях «Настойка валерианы» Ph. Eur. 11.2 и USP NF 2022 с этой целью были выбраны валереновая и ацетоксивалереновая кислоты [5, 6]. Чаще всего в качестве маркёров в хроматографии используют не истинный СО, а соединения с близкими временами удерживания, но относящиеся к разным химическим классам. Например, согласно ОФС ГФ РФ для определения подлинности корневищ с корнями валерианы методом ТСХ «на хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться 2 зоны адсорбции синего или фиолетово-синего цвета, расположенные между зонами флуоресцеина (снизу) и судана красного G (сверху) (ацетоксивалереновая и валереновая кислоты)». Кажется странным используемый подход к определению основных пятен, тем более что при этом в статье дополнительно отмечается, что в этой же области «допускается обнаружение других зон адсорбции» [2]. Сложности анализа ЛРП обусловлены ещё и тем, что выбранные в качестве маркёров соединения присутствуют не только в контролируемом ЛР, но и в растениях других

видов. Так, например, методики идентификации настойки плодов боярышника и жидкого экстракта травы горца перечного практически не отличается между собой. В обеих настойках, в качестве маркёров, используют одни и те же флавоноиды и гликозиды. Аналогичная ситуация наблюдается для ЛРС горца почечуйного и зверобоя – их подлинность определяют по рутину методом ТСХ [2].

Таким образом, существующие хроматографические и спектральные методы оценки качества ЛРП в отсутствие СО и спектральных библиотек стандартов лишь частично соответствуют современным аналитическим требованиям.

Даже в идеальном варианте, когда имеется доступ к специфическому СО, не следует забывать об экономической составляющей фармацевтического анализа. Например, USP NF 2022 анонсировала стоимость таких образцов (Таблица 3).

Таблица 3. Стоимость фармакопейных стандартных образцов (по данным [136]).

Стандартный образец	Масса, мг	Цена, \$	Цена за 1 г, \$
Валереновая кислота	30	968	32 267
Сухой порошок экстракта валерианы	1000	245	245
Рутин	100	239	2 390
Гиперозид	50	1 191	23 820
Кверцетин	200	239	1 195

Можно полагать, что для многих предприятий эти суммы превышают их финансовые возможности.

Бурное развитие контрольно-аналитического оборудования способствует получению большого массива данных при измерении низких содержаний аналитов в объектах биологической природы, включая растительные материалы. Обработка полученных результатов с использованием современных компьютерных технологий открывает неограниченные возможности для развития

хеометрических подходов в определении подлинности растительных объектов и галеновых препаратов [137-139].

Хеометрика/хеоминформатика — это химическая дисциплина, применяющая математические и статистические методы для планирования и выбора оптимальных условий проведения эксперимента и аналитического измерения, а также для получения наиболее важной информации из экспериментальных результатов с участием оператора [5, 128, 141]. Прогресс в электронных и информационных технологиях способствует постоянному развитию хеометрии, расширяя применение этой дисциплины практически во всех научных областях (Таблица 4).

Таблица 4. Области применения инструментальных методов анализа в сочетании с хеометрическими подходами для идентификации лекарств и образцов биологической природы.

№	Исследование	Метод анализа	Хеометрический метод	Ссылка
1	Вольтамперометрическое количественное определение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).	Вольтамперометрия с использованием электрода из модифицированной угольной пасты	PLS	[142]
2	Контроль качества малеата хлорфенирамина.	ИК-спектрометрия НПВО, ВЭЖХ	PLS, PCA	[143]
3	Метаболомика лекарственных препаратов.	ЯМР (<i>ядерный магнитный резонанс</i>)	PLS, PCA	[144]
4	Контроль качества прополиса.	ВЭТСХ (<i>высокоэффективная тонкослойная хроматография</i>), ГХ-МС (<i>газовая хромато-масс-спектрометрия</i>), ЖХ-МС (<i>жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией</i>), КЭ-МС (<i>капиллярный электрофорез-масс-спектрометрия</i>) и ЯМР	PCA, LDA	[145]
5	Классификация <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Gordonia sp.</i> и <i>Microbacterium oxydans</i> .	ИК-спектрометрия	SIMCA	[146]
6	Прогнозирование свободного аспарагина в растениях <i>Solanaceae</i> .	БИК-спектрометрия (<i>спектрометрия в ближней инфракрасной области</i>)	PLS	[147]

Продолжение таблицы 4.

№	Исследование	Метод анализа	Хеометрический метод	Ссылка
7	Оценка подлинности капсул с чесночным маслом.	БИК- спектрометрия	PLS, LDA	[148]
8	Географическое различие <i>Zizyphus jujuba Mill.</i>	БИК- спектрометрия	PCA, LDA, LS-SVM	[149]
9	Распознавание/идентификация травяных настоев и чая.	РФА	PCA	[150]
10	Классификация и определение подлинности эфирных масел ферулы.	ГХ-МС	PCA	[151]
11	Определение подлинности и степени окисления оливкового масла.	УФ и Вид-СФ, ИК Фурье, ГХ, ВЭЖХ	PCA, LSM	[152]
12	Определение подлинности вина.	УФ и ВИД – спектрофотометрия, флуориметрия, ЯМР-анализ	PCA, LDA, SIMCA	[153]
13	Определение фальсификации молока	ИК Фурье, ЯМР, ИСП-АЭС, ИСП-МС, ГХ-МС	CA, LSM, PCA, SIMCA	[154]
14	Аутентификация меда.	ИК- спектрометрия	PCA, LSM, HCA, SVM	[155]
15	Контроль качества пищевых продуктов.	УФ и ВИД - спектрофотометрия	PCA, SIMCA, LSM	[156]

CA – кластерный анализ; *HCA* – иерархический кластерный анализ; *LDA* – линейный дискриминантный анализ; *LSM* – метод наименьших квадратов; *LS-SVM* – метод наименьших квадратов опорных векторов; *PLS* – частичная регрессия наименьших квадратов; *PCA* – метод главных компонент; *SIMCA* – метод независимого моделирования классовых аналогий.

В медицине и фармации хеометрика нашла широкое применение для идентификации и классификации образцов на основе результатов анализа хроматографическими, спектральными и электрохимическими методами [142-149]. В микробиологии комбинация ИК-спектрометрии и хеометрики позволила классифицировать бактерии, подвергающиеся воздействию тяжелых металлов [146]. В фармакогнозии и агрономии метод хеометрии также позволяет классифицировать и идентифицировать растения [147-151]. Хеометрика нашла широкое применение в пищевой отрасли, например, в контроле качества продуктов [152-156].

В обсуждении результатов хеометрических исследований ключевое значение имеет интеллектуальное участие оператора. Это касается выбора переменных и определения их экспериментальных областей. Вся информация,

предоставляемая статистическими программами, должна оцениваться критически, что делает участие человека незаменимым в процессах многомерной оптимизации. Взаимосвязь хемометрики с математическими, компьютерными и химическими науками открывает всю глубину этого сравнительно нового направления для фармацевтического анализа (Рисунок 2).

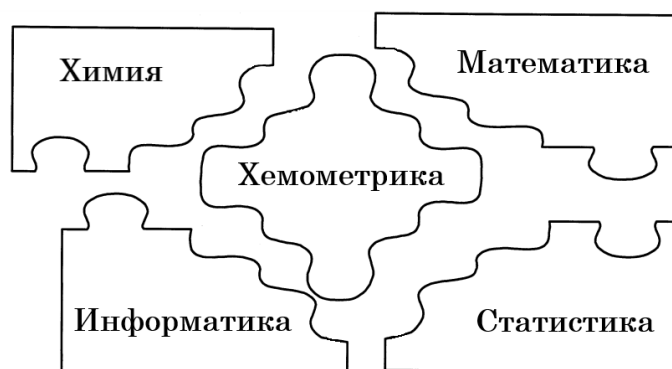


Рисунок 2. Взаимосвязь хемометрики с математическими, компьютерными и химическими науками [157].

Основатели хемометрики, как раздела аналитической/фармацевтической химии – американский ученый Б. Ковальски (B. Kowalski), бельгийский ученый Д.Л. Массар (D.L. Massart) и шведский ученый С. Волд (S. Wold) [158, 159].

Основы хемометрики были заложены задолго до XX века К. Гауссом (K. Gauss), У. Госсетом (W. Gosset), известного под псевдонимом Стьюдент и другими математиками – основателями статистической обработки результатов. В начале 20 века появилась работа К. Пирсона (K. Pearson), в которой был предложен МГК. Хемометрические методы в фармации можно разделить на две группы, соответствующие двум главным задачам: *оценка* подлинности, классификация и аутентификация объектов исследования; *прогнозирование* биологической активности и физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ [140].

Метод главных компонент – principal component analysis (МГК/РСА). МГК является классическим примером хемометрического метода, который решает задачу установления подлинности и аутентификации образцов. Основная цель

МГК состоит в том, чтобы уменьшить многомерный набор данных в меньший набор переменных в новых координатах, называемых главными компонентами/principal component (ГК/РС) [160-162]. МГК всё чаще используется как инструмент для выявления закономерностей в больших наборах («банках») биологических и фармако-аналитических результатов исследования [163-165]. В Ph. Eur. 11.2 включены две монографии: 04/2023:52100 «5.21. Chemometric methods applied to analytical data» и 01/2020:52400 «5.24. Chemical imaging», в которых описаны хемометрические подходы в фармацевтическом анализе. Эти ОФС, как и обновленная монография 01/2014:20240 «2.2.40. Near-infrared spectroscopy», расширили информацию, по применению хемометрических методик (РСА, СИМКА) в обработке БИК-спектров. Таким образом, для стран Евросоюза становится обязательным применение современных хемометрических методов, в первую очередь МГК, в фармацевтической химии.

В основе МГК лежит первичная матрица ($\mathbf{X} = \mathbf{J} \times \mathbf{I}$), где каждая строка (\mathbf{J}) содержит исходные данные (переменные) каждого образца (\mathbf{I}) [166]. В процедуре МГК матрицу \mathbf{X} представляют в виде произведения матрицы баллов/счетов (scores) : \mathbf{T} ($\mathbf{T} = \mathbf{I} \times \mathbf{k}$) на матрицу нагрузок \mathbf{P} ($\mathbf{P} = \mathbf{J} \times \mathbf{k}$) и матрицы остатков \mathbf{E} (residuals – необработанные результаты) $\mathbf{X} = \mathbf{T} \times \mathbf{P}^T + \mathbf{E}$ (Рисунок 3). Буквой \mathbf{k} обозначено количество переменных в координатах главных компонент «Компонента/компонент» - это чисто математический, а не химический термин. ГК - это геометрические координаты, которые проводят в направлении максимальной дисперсии/разброса данных. Каждая ГК ортогональна предыдущей. Чаще всего полезную информацию об анализируемом образце несут первые компоненты: ГК1, ГК2 и ГК3 [166-169].

$$\begin{array}{c} \mathbf{J} \\ \boxed{\mathbf{X}} \end{array} = \begin{array}{c} \mathbf{k} \\ \boxed{\mathbf{T}} \end{array} \times \begin{array}{c} \mathbf{J} \\ \boxed{\mathbf{P}} \end{array} + \begin{array}{c} \mathbf{J} \\ \boxed{\mathbf{E}} \end{array}$$

Рисунок 3. Схематическое представление матрицы X, лежащей в основе МГК.

С математической точки зрения МГК основывается на собственном разложении положительных полубесконечных матриц и на разложении по сингулярным значениям (SVD - singular value decomposition) прямоугольных матриц (Т, Р, Е). Сингулярные значения – это квадратные корни из собственных значений матрицы $X \times X^T$ (Т – знак транспонирования). Каждое собственное значение пропорционально той части дисперсии (суммы квадратов расстояний точек от их многомерного среднего), которая связана с каждым собственным вектором [170].

Матрица X имеет следующее разложение по сингулярным значениям:

$$X = L \times \Sigma \times P^T, \quad (2)$$

где L – матрица левых сингулярных векторов, Σ - диагональная матрица сингулярных значений и P – матрица правых сингулярных векторов.

Матрица счетов, обозначаемая T, определяется следующим образом:

$$T = L \times \Sigma. \quad (3)$$

Матрица нагрузок (P) дает коэффициенты линейных комбинаций, используемых для вычисления счетов. Эту матрицу можно также интерпретировать как матрицу проекций, поскольку умножение X на P дает значения проекций наблюдений на главные компоненты

$$T = L \times \Sigma = L \times \Sigma \times P^T \times P = X \times P \quad (4)$$

Математически ортогональное линейное преобразование определяется набором размера L J-мерных векторов весов $w_{(k)} = (w_1, \dots, w_J)_{(k)}$, $k = 1 \dots L$, которые отображают каждый вектор строки $x_{(i)}$, $i = 1, \dots, I$ из матрицы X в новый вектор счетов ГК $t_{(i)} = (t_1, \dots, t_L)_{(i)}$, заданный следующим образом:

$$t_{k(i)} = x_i \times w_k, \text{ для } i=1, \dots, I, k=1, \dots, L. \quad (5)$$

Для того чтобы максимизировать дисперсию, первый весовой вектор $w_{(1)}$ должен удовлетворять следующим условиям:

$$w_{(1)} = \arg \max_{\|W\|=1} \left\{ \sum_i (t_1)_{(i)}^2 \right\} = \arg \max_{\|W\|=1} \{W^T \times X^T \times X \times W\} \quad , \quad (6)$$

где W – матрица весов $J \times J$, столбцы которой являются собственными векторами $X \times X^T$.

k -я компонента может быть найдена путем вычитания первой компоненты (PC1) $k - 1$ из матрицы X :

$$\hat{x}_k = X - \sum_{s=1}^{k-1} X \times w_{(s)} \times w_{(s)}^T \quad , \quad (7)$$

а затем рассчитывается весовой вектор, который извлекает максимальную дисперсию из этой новой матрицы данных:

$$w_{(k)} = \arg \max_{\|W\|=1} \{X^T \times \hat{X}_k^T \times \hat{X}_k \times W\}. \quad (8)$$

Счеты (Т) определяют расположение образцов в новых координатах – РС, но не несут информацию о расположениях самих новых осей (РС). Корреляция между ГК и переменной оценивает разделение образцов на группы или кластеры. В МГК эта корреляция называется нагрузкой (Р). При этом, сумма квадратов коэффициентов корреляции между переменной и всеми компонентами равна единице. Переменные можно изобразить в виде точек в пространстве компонент, используя в качестве координат их значения нагрузок. Такое представление отличается от представления наблюдений: наблюдения представляются их проекциями, а переменные – их корреляциями [170].

В результате исследуемые образцы преобразуются в новый набор значений с собственными координатами – ГК (линейные комбинации исходных переменных). МГК основан на том, что исходные данные с наибольшей дисперсией являются наиболее информативными в разделении образцов на кластеры. Как правило, первая ГК описывает максимальную возможную дисперсию данных, вторая ГК описывает второе по величине количество измерений и так далее. В результате первые две или три ГК могут описывать большую часть вариации значений, а остальные компоненты не несут важной информации, которая способствовала бы нахождению корреляции между образцами [171, 172].

Полученные значения ГК, нанесенные на график, представляют собой 2D- или 3D-диаграммы рассеяния (Рисунок 4). В большинстве случаев график МГК представляет собой двумерную диаграмму рассеяния результатов химического (фармацевтического) анализа. На такой диаграмме результаты анализа отображаются с использованием двух компонентов ГК1 и ГК2. Но можно построить график с тремя компонентами (ГК1, ГК2, ГК3), и тогда будет создана трехмерная 3D-диаграмма. Эти диаграммы позволяют визуализировать, например, такие закономерности, как распределение по группам/кластерам исследуемых объектов, не проявляющиеся в исходном наборе результатов фармацевтического анализа [169, 173].

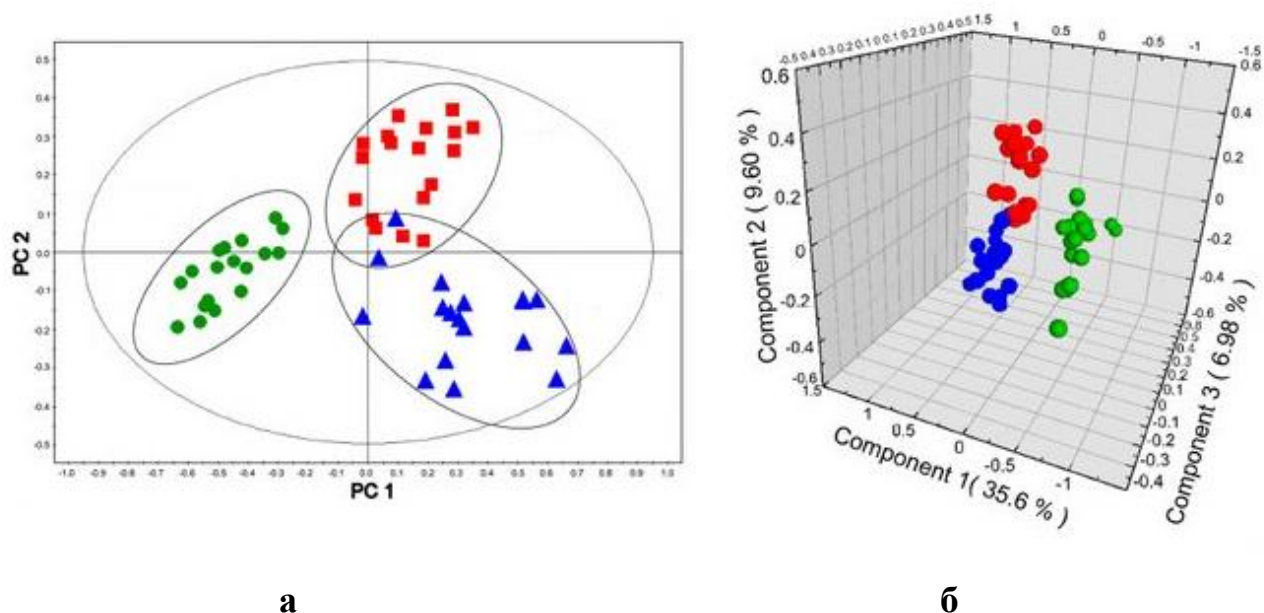


Рисунок 4. Графическое представление результатов методом ГК: **а** – двумерная проекция; **б** – трехмерная проекция [174].

Ключевым отличием между 2D и 3D визуализацией результатов методом ГК является количество ГК, выбираемых для построения графика. В МГК компоненты выбираются так, чтобы охватить наибольшую вариацию в наборе результатов фармацевтического анализа. Количество ГК оценивают по положению излома на кривой в координатах «Собственное значение/Eigenvalues – номер ГК/PC» и при этом собственное значение должны быть ≥ 1 (Рисунок 5) [171].

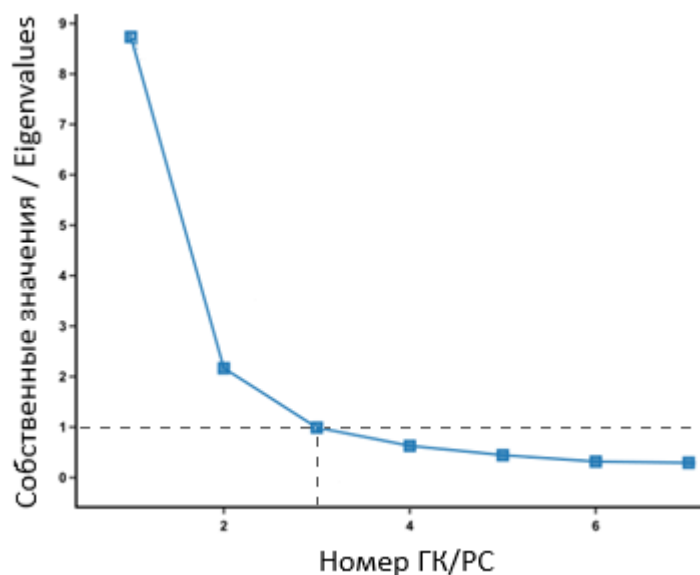


Рисунок 5. Снижение собственных значений в зависимости от номера ГК.

Если изгиб на кривой в рассматриваемых координатах наблюдается после первых двух ГК, то для описания результатов достаточно использования данных в 2D-визуализации. В примере на рисунке 5 изгиб соответствует ГК3, поэтому возможно графическое представление результатов в виде 3D-диаграммы [175].

Процесс идентификации в МГК состоит из двух этапов: *первый этап* – получение серии результатов анализа объектов для создания банка/библиотеки данных; *второй этап* – МГК визуализация результатов анализа и сравнение их с предварительно созданным банком данных. Если уровень сходства превышает заданный порог, то анализируемые образцы считаются идентичными и полученный результат добавляется в библиотеку данных.

Самая распространенная мера, которая определяет уровень схожести между объектами, характеризуется расстоянием Махаланобиса. Расстояние Махаланобиса было впервые предложено индийским статистиком П.С. Махаланобисом (P.C. Mahalanobis) в 1936 году [176]. Различия между образцами считаются достоверным с вероятностью 95%, если расстояние Махаланобиса не ниже утроенного стандартного отклонения ($\sigma \geq 3$) [177]. Для традиционной одномерной статистики обычно вычисляют количество стандартных

отклонений наблюдения от центра набора данных и используют это значение для определения различных статистических данных о нем. Распространяя такой подход на многомерную ситуацию, Махаланобис предложил расстояние D от центра данных:

$$D^2 = (x - \bar{x})^T S^{-1} (x - \bar{x})', \quad (9)$$

где D^2 – расстояние Махаланобиса; x – вектор данных; \bar{x} – вектор средних значений независимых переменных; T – направляющий вектор (indicates vector should be transposed); S^{-1} – дисперсионно-ковариационная матрица выборки; ' – представляет собой транспонирование, то есть строки и столбцы меняются местами [178].

При двумерной визуализации результатов (Рисунок 6) расстояние Махаланобиса можно интерпретировать как расстояние от центра набора данных (эллипса) до любой точки, лежащей на плоскости, а при трехмерном представлении результатов как расстояние от компоненты до центра эллипсоида. Точки, находящиеся вне эллипса/эллипсоида, будут считаться отличными и несовместимыми с механизмом генерации результатов анализов [178, 179].

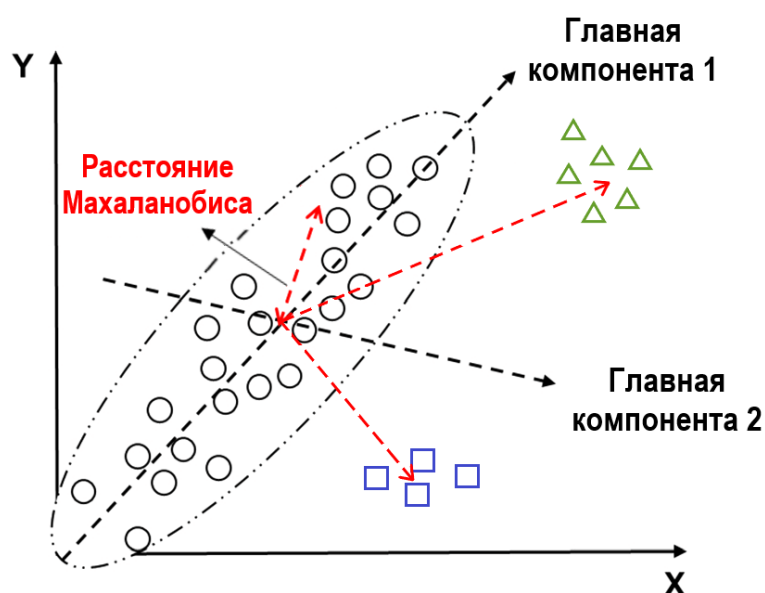


Рисунок 6. Схематическое представление расстояния Махаланобиса в соответствии с [176-179].

Благодаря такому тандемному подходу аналитических исследований (требующих использования дорогих стандартных образцов) и хемометрической обработки результатов, контроль качества ЛРП становится экономически более выгодным [180].

Количественная корреляция структура-активность. Топологические индексы. Не менее важной задачей хемометрики является прогнозирование новых значений и свойств исследуемого объекта. Способность предсказывать биологическую активность фармацевтических субстанций путем анализа особенностей структурных характеристик молекул именуется как *количественная корреляция структура-активность* – quantitative structure – activity relationship (ККСА/QSAR). Активные исследования в этом направлении восходят к девятнадцатому веку и были связаны в первую очередь с проблемами токсикологии [181]. Например, именно два века тому назад была обнаружена связь между токсичностью первичных алифатических спиртов и их растворимостью в воде. Вскоре после этого, была доказана линейная корреляция между липофильностью и биологическими эффектами химических соединений. Началом современной методологии ККСА/QSAR, можно считать середину прошлого столетия, когда посредством статистического анализа было доказано, что числовое представление характеристик молекулы (*молекулярный дескриптор*), основанное на ее химической структуре, коррелирует с наблюдаемой активностью [182].

В зависимости от типа представления молекулы дескрипторы делятся на несколько видов (Рисунок 7). Дескрипторы **0D** описывают молекулярный вес (молярную массу), атомный номер, количество связей, которые легко вычисляются, но при этом малоинформативны. Дескрипторы **1D** несут информацию о присутствии и количестве функциональных групп в молекуле. Дескрипторы **2D** представляют собой топологию молекулы на основе графического представления, описывающего цикличность, разветвленность, размер и форму молекулы. Дескрипторы **3D** связаны с трехмерной структурой молекулы и предоставляют информацию о пространственных координатах атомов, но при этом трудно вычисляемы [183-185].

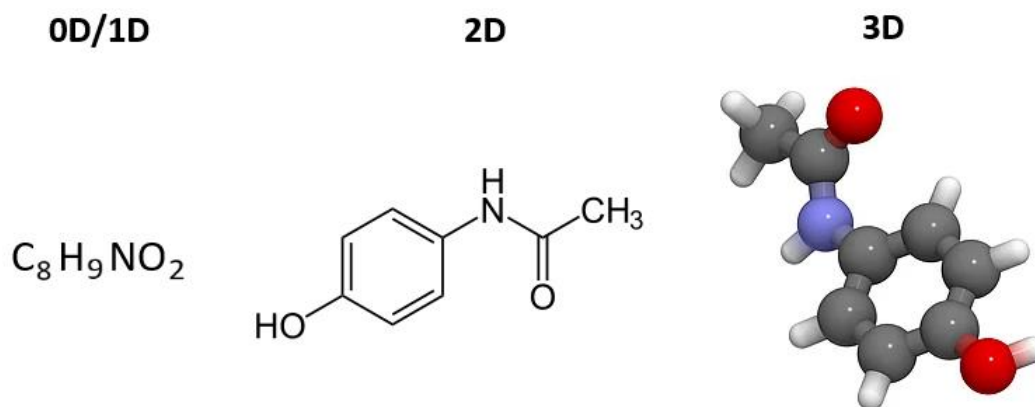


Рисунок 7. Одномерное, двухмерное и трехмерное представление химической молекулы парацетамола.

2D-дескрипторы, топологические индексы, в КККА/QSAR – методе используются для прогнозирования таких показателей как липофильность (LogP), константа диссоциации (pKa), средняя терапевтическая доза. Они наиболее успешно применимы по сравнению с другими дескрипторами [186].

Наиболее популярными топологическими индексами в КККА/QSAR – анализе являются индексы Винера (W), Балабана (J) и Хосоя (χ), основанные на матрице расстояний (расстояния между атомами) [187, 188].

Топологические индексы представляют собой молекулярный граф. Молекулярный граф – изображение молекулы, вершинами которого являются атомы, а ребрами — химические связи между парами атомов [189].

Индекс Винера (W) относится к первому поколению топологических индексов. Он разработан австрийско-американским химиком Г. Винером (G. Wiener) в середине XX века. Индекс Винера является одним из наиболее часто используемых графовых дескрипторов и определяется как сумма расстояний между всеми неупорядоченными парами его вершин. Его применимость для прогнозирования физико–химических и фармакологических свойств органических соединений хорошо документирована и была описана в ряде обзоров [190, 191]. Например, индекс Винера коррелирует с цитостатической и антигистаминной активностью некоторых активных фармакологических ингредиентов [192].

Метод прогнозирования биологической активности на основе разработанного программного обеспечения PASS Online (prediction of activity spectra for substances/метод прогнозирования биологической активности соединений). Компьютерная оценка данных биологической активности позволяет определить наиболее перспективные направления изучения фармакологического действия тех или иных АФИ. Алгоритмы прогнозирования активности веществ – PASS разработаны сотрудниками Института биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича [193]. Прогноз осуществляется на основе анализа зависимостей «структура-активность» для миллиона молекул и постоянно дополняется. Выборка постоянно пополняется новой информацией о биологически активных соединениях, отбираемой как из публикаций в научно-технической литературе, так и из многочисленных баз данных. Химическая структура в PASS демонстрируется в виде оригинальных дескрипторов множественных атомных окрестностей – mulilevel neighbourhoods of atoms (MNA), в которых учитываются атомы водорода в молекуле, но не рассматривается характер химических связей [194].

Веб-версия PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/PASSonline/index.php>) предсказывает одновременно более 4000 видов активности со средней точностью предсказания около 95% на основе структурной формулы соединения [11]. Результаты PASS обозначаются как P_a – вероятность «быть активным» (probability «to be active») и P_i – вероятность «быть неактивным» (probability «to be inactive»). Значения P_a и P_i варьируются от 0,000 до 1,000. Их называют характеристикой правдоподобия и выражают в процентах. Как правило, $P_a + P_i \neq 1$ ($\neq 100\%$), поскольку эти вероятности рассчитываются независимо. Результаты прогнозирования PASS интерпретируются следующим образом: при $P_a > 0,7$ вероятность обнаружить активность экспериментально рассматривается как высокая; если $0,5 < P_a < 0,7$, вероятность обнаружения активности экспериментально ниже; если $P_a < 0,5$, шанс экспериментального подтверждения активности значительно ниже. При этом, если прогноз подтвердится экспериментально, то найденное соединение может оказаться основоположником

нового химического класса для рассматриваемого вида биологической активности (New chemical entity) [195].

Для улучшения производительности модели предсказания свойств соединений в PASS Online используют *упрощенную систему линейного молекулярного ввода – simplified molecular-input line-entry system (SMILES)*. SMILES предоставляет метод линейной записи для уникального представления химических соединений в виде строк в фиксированном алфавите, использующий специальную грамматику и символы для описания всей химической структуры соединения. Атомы обозначаются символами химических элементов в квадратных скобках «[]», а для элементов-органогенов скобки могут быть опущены. Ароматические соединения прописываются строчными символами при этом добавляют целые числа к каждому из двух атомов разорванной связи. На наличие точек ветвления указывают круглые скобки «()», которые заключают внутри себя данные ветвления. Двойная связь записывается с помощью знака равенства (=), а тройная связь с использованием октоторпа (#). Например, строка SMILES для ацетилсалициловой кислоты имеет вид CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O [196, 197].

Таким образом, МГК, сжимая результаты многомерных массивов данных, представляет результаты измерений в компактном виде, удобном для визуализации и разделения объектов на отдельные классы. ККСА – анализ на основе расчета топологических индексов позволяет прогнозировать физико-химические и биологические свойства, например, липофильность или ЛД₅₀, без проведения сложных химических или биологических экспериментов. Компьютерное прогнозирование биологической активности – PASS, предсказывает свойства соединения в широком диапазоне терапевтических и побочных эффектов, используя оригинальные структурные формулы в системе SMILES. Прогноз осуществляется на основе анализа зависимостей «структура-активность».

1.4 Биологические методы контроля качества

ГФ РФ XIV изд. регламентирует проведение биологических методов контроля качества только для ЛРС и ЛП, содержащих сердечные гликозиды. К ним относят сырье наперстянки, горицвета, ландыша (в том числе настойка), строфанта и желтушника. Испытания проводят на разных видах лягушек и выражают в единицах действия (ЕД) [2].

Литературные данные по токсичности сырья, а также настоек валерианы, пустырника и боярышника немногочисленны и представлены без четкого описания проведения эксперимента, в том числе доли этанола в экстрагенте.

Валериана. Полулетальная доза (LD_{50}) однократного внутрибрюшинного введения этанольного экстракта корней валерианы мышам – 3300 мг/кг. При пероральном введении крысам масляного экстракта доза значительно выше – 15000 мг/кг [33]. Известны также значения LD_{50} (мыши) для компонентов валерианы: >3160 мг/кг для валеранола перорально; 62 мг/кг для валтрата внутрибрюшинно, но при его пероральном введении LD_{50} составила ≥ 4600 мг/кг. При внутрибрюшинном введении 50-400 мг/кг валереновой кислоты возникали различные эффекты на центральную нервную систему, включая снижение моторики, атаксию и мышечные спазмы. А при дозе ≥ 400 мг/кг наблюдались тяжелые судороги, которые приводили к гибели шести из семи мышей в течение суток [198].

Пустырник. Оценка токсичности настоек пустырника не представлена в литературе. Имеются лабораторные исследования LD_{50} лавандулифолиозида, активного компонента травы пустырника, который показал умеренную токсичность в дозе 1000 мг/кг при внутривенном введении мышам. Для бутанольного экстракта растения LD_{50} составила 400 мг/кг при внутривенном и 2000 мг/кг при пероральных введениях лабораторным мышам [199]. Из представленных материалов не ясно, как учитывалась токсичность бутанола.

Боярышник. Исследования токсичности плодов боярышника и экстрактов на их основе не раскрыты в научной литературе. Однако имеются сведения по водным (≤ 2000 мг/кг) и спиртовым, 70% (≤ 5000 мг/кг) экстрактам листьев боярышника, которые не вызвали летального случая у мышей при пероральном введении. А сухой экстракт из листьев и цветков боярышника, растворенный в 45% этаноле в массовом соотношении 6:1, также показал, что при однократном введении данного препарата в дозе 3000 мг/кг крысам и мышам (перорально и внутрибрюшинно) летальности не наблюдалось [134].

Токсичность (LD_{50}) самого этанола, используемого для изготовления настоек, оценивают величиной 5628 мг/кг (крысы, *per os*). Данные представлены для абсолютной концентрации [200]. Но концентрация в настойках валерианы, пустырника и боярышника, составляет 70% и в этом случае этанол также вносит вклад в проявление токсичности. По оценке разных лабораторий LD_{50} для 70% этанола варьирует от 10470-10740 мг/кг при введении крысам *per os* [201, 202].

Кроме концентрации этанола на результаты биологических исследований в установлении значений LD_{50} водно-этанольных экстрактов могут повлиять различные факторы: вид и пол лабораторных животных, возникновение у них толерантности к этанолу. Кроме того, работа с животными очень трудоемкая и требует значительных финансовых затрат [203].

ВЫВОДЫ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ

ЛРС и настойки валерианы, пустырника и боярышника издавна применяются во всем мире благодаря их разнообразным терапевтическим свойствам, в первую очередь, седативным, гипотензивным и кардиотоническим. Принимая во внимание сложный химический состав растений, зависящий от биогеохимических факторов, контроль качества растительных препаратов требует разработки новых, более совершенных методов анализа в дополнении к существующим.

Физико-химические методы контроля качества растений и продуктов на их основе, например, электронная спектрофотометрия, не всегда позволяют получить однозначный ответ в определении подлинности. Попытки применения ИК-спектрометрии в анализе ЛРС также не увенчались успехом из-за сложности состава растительных материалов, невозможности разработки стандартных образцов и создания библиотек спектров. Элементный анализ галеновых препаратов методами ААС и АЭС-ИСП включают длительную пробоподготовку, – высокотемпературное окислительное разложение под высоким давлением под действием микроволнового излучения. Эти методы также требуют использования стандартных образцов, чаще всего в виде растворов смесей элементов в разном соотношении и разных разведениях. В исследовании растительных препаратов методом РФА, не требующем сложной пробоподготовки, имеются свои специфические сложности. В первую очередь они связаны с отсутствием государственных и международных референс-образцов растительных материалов. Таким образом, выбор оптимальных физико-химических методов контроля качества ЛРС и продуктов на его основе представляет собой актуальную задачу.

Лекарственные растения являются богатым источником биологически активных соединений органической природы. Кажется необъяснимым тот факт, что со времен Луи Пастера (последователя Ж. Био), активно развившего учение о хиральности, в научной литературе не рассматривался вопрос о важности оптической активности большинства компонентов растительных препаратов. Из

обзора литературы следует, что статьи по поляриметрическому исследованию настоек и других растительных экстрактов действительно отсутствуют. Принимая во внимание возможности поляриметрии как фармакопейного метода, перспективы использования хиральных свойств компонентов настоек не вызывает сомнений.

Исследования биологической активности и токсичности ЛРС и настоек полностью не раскрыты в литературе и не используются как отдельные испытания для контроля их качества. По ГФ РФ XIV изд. биологические испытания проводят только для растительных препаратов, содержащих сердечные гликозиды.

Благодаря бурному развитию компьютерно-вычислительных технологий и контрольно-аналитического оборудования хемометрика превратилась в чрезвычайно эффективный инструмент интерпретации результатов физико-химического и биофармацевтического анализа. Одним из достоинств хемометрической обработки результатов является возможность определения подлинности растительных объектов и галеновых препаратов *без использования дорогостоящих СО*. Для описания биологической активности и свойств многокомпонентных объектов, каковыми являются лекарственные растения, могут быть использованы такие подходы компьютерного молекулярного дизайна, как компьютерное прогнозирование спектров активности БАС – PASS Online; методы ККСА/QSAR на основе топологических дескрипторов изучаемого соединения. Однако применение этих методов, как и МГК, для прогнозирования биологической активности и подлинности БАС в литературе ограничено. В связи со сказанным, перспективным является более активное внедрение хемометрических подходов в систему контроля качества ЛРС и продуктов на его основе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения задач диссертационной работы в качестве объектов исследования были использованы настойки разных производителей и настойки, изготовленные в лаборатории. Настойки и ЛРС приобретали через аптечную сеть. Исследования проводили с применением оптической микроскопии, поляриметрии, электронной спектрофотометрии в УФ-ВИД диапазоне, флуориметрии, ИКФС НПВО, РФС, методов динамического и малоуглового рассеяния света (DLS и LALLS). Спектральные результаты обрабатывали методом главных компонент, кластерным анализом. Хиральные превращения оптически активных компонентов настоек во времени изучали поляриметрическим методом с привлечением закономерностей кинетики первого порядка. Биологическую активность настоек исследовали, оценивая значения энергии активации в рамках аррениусовской кинетики. Прогнозирование биологической активности (ЛД₅₀) и физико-химических свойств (липофильности) отдельных компонентов ЛРП характеризовали методом ККСА.

2.1 Объекты исследования

2.1.1 Настойки

Всего исследовано более 80 образцов готовых лекарственных форм отдельных серий разных производителей:

Настойки валерианы			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Новосибирская область, р.п. Сузун, Регистрационный номер (Р.н.) ЛП-003501	31020 30121 10121 10121 10121	11.2022 02.2023 02.2023 02.2023 02.2023

Настойки валерианы			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», Новосибирская область, р.п. Сузун, Регистрационный номер (Р.н.) ЛП-003501	50121 20421 20321 10222 20222	02.2023 05.2023 04.2023 03.2024 03.2024
2	ООО «Гиппократ», г. Самара, Р.н. Р_ N002035/01	150721 271221 030122 110222 120322	08.2023 07.2023 01.2024 02.2024 03.2024
3	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», г. Иваново, Р.н. ЛСР-010391/09	100521 251021 050222 060222 100322	05.2025 10.2025 02.2026 02.2026 03.2026
4	ОАО «ФлораКавказа», Карачаево-Черкесская Республика, станица Преградная, Р.н. ЛСР-009006/10	80222 50222	02.2024 02.2024
5	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», г. Тула, Р.н. ЛСР-010400/09	20122 20122	01.2024 01.2024
6	ООО «Тверская фармацевтическая фабрика» г. Тверь, Р.н. ЛСР-007343/09	10122	02.2025
7	«Камелия НПП», г. Москва, Р.н. ЛСР-001889/10	020122	01.2026
8	ЗАО «ЭКОлаб», г. Московская область (г.Электрoгорск), Р.н. ЛСР-001753/09	010222	03.2025
9	АО «Кировская фармацевтическая фабрика», г. Киров, Р.н. ЛСР-007066/08	151221	12.2024
Настойки пустырника			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	ОАО «ФлораКавказа», Карачаево-Черкесская Республика, станица Преградная, Р.н. ЛП-000525	270921 481221 70122 140222	09.2023 12.2023 01.2024 02.2024
2	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», г. Иваново, Р.н. ЛСР-010408/09	491021 020122 020122 040222 150921	10.2024 01.2025 01.2025 02.2025 01.2024

Настойки пустырника			
№	Производитель	Серии	Годеи до
3	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», г. Тула, Р.н. ЛСР-010397/09	120821 60222 60222 60222 90222 20122 211221	09.2023 08.2023 02.2024 02.2024 02.2024 02.2024 12.2023
4	АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление», г. Новосибирск, р.п. Сузун, Р.н. ЛП-003497	10321 50821 51221 40821	04.2023 09.2023 01.2024 09.2023
5	ООО «Гиппократ», г. Самара, Р.н. Р N002033/01	020122 090222	01.2024 02.2024
6	АО «Кировская фармацевтическая фабрика», г. Киров, Р.н. ЛСР-007162/09	020122	01.2024
7	ЗАО «ЭКОлаб», Московская область, г. Электрoгорск, Р.н. ЛС-000538	010122	02.2025
8	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика», г. Тверь, Р.н. Р N003480/01	10122 20122	02.2025 02.2025
9	ООО «Камелия НПП», г. Москва, Р.н. Р N003128/01	010122	01.2026
10	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», г. Москва, Р.н. ЛСР-005228/09	020122 201121	01.2025 11.2024
Настойки боярышника			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	ОАО «ФлораКавказа», Карачаево-Черкесская Республика, станица Преградная, Р.н. ЛП-000087	10221 50122 30122 90222 70222 130721 300522	02.2023 01.2024 01.2024 02.2024 02.2024 07.2023 05.2024
2	ООО «Гиппократ», г. Самара, Р.н. Р N002034/01	080721 020122	08.2023 01.2024
3	АО «Кировская фармацевтическая фабрика», г. Киров, Р.н. ЛСР-009626/08	091021 091021 091021 101021	10.2024 10.2024 10.2024 10.2024

Настойки боярышника			
№	Производитель	Серии	Годеи до
3	АО «Кировская фармацевтическая фабрика», г. Киров, Р.н. ЛСР-009626/08	101021 010122 010122 030122	10.2024 01.2025 01.2025 01.2025
4	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», г. Иваново, Р.н. ЛСР-010521/09	050222 010122	02.2025 01.2025
5	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика», г. Тверь, Р.н. ЛСР-006461/09	10122	02.2024
6	ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», г. Москва, Р.н. ЛСР-000020/09	030222	02.2024
7	ЗАО «ЭКОлаб», Московская область, г. Электрoгорск, Р.н. ЛС-002142	010321	04.2024
8	ООО «БЭГРИФ», Новосибирская область, г. Бердск, Р.н. ЛСР-004134/09	040222	02.2024

Для изготовления в лабораторных условиях настоек валерианы, пустырника и боярышника использовали ЛРС:

№	Наименование ЛРС	Соотношение сырье:экстрагент	Поставщик сырья
1	Валерианы корневища с корнями	1:5	АО «Красногорсклексредства», Московская область, г. Красногорск, серия 161120, годен до 12.2023 Р.н. ЛСР-005556/08
2	Пустырника трава	1:5	АО «Красногорсклексредства», Московская область, г. Красногорск, серия 50421, годен до 05.2024 Р.н. ЛП-004051
3	Боярышника плоды	1:10	АО «Красногорсклексредства», Московская область, серия 221220, годен до 01.2023: г. Красногорск, Р.н. Р N001762/01

Технология изготовления лабораторных настоек методом мацерации [2-6]. Диспергированное сырье настаивали в 70% этаноле в соотношении 1:5 для валерианы и пустырника, 1:10 для боярышника при температуре 20 °С в течение 7 суток при перемешивании. После настаивания раствор отделяли от сырья декантацией, остатки сырья отжимали, промывали новой порцией растворителя, вновь отжимали и доводили до требуемого объема. Для отделения взвешенных частиц настойки оставляли на 4 суток при температуре 8°С. Отстоявшуюся настойку пропускали через обеззоленные фильтры (ООО «Бавер», синяя лента, Россия) с размерами пор 2-3 мкм и хранили в прохладном, темном месте в герметично укупоренной таре. Для исследования внутрилабораторной воспроизводимости готовили по три настойки для каждого вида сырья.

2.1.2 Растворители

В изготовлении лабораторных (контрольных) настоек и в инструментальных исследованиях использовали растворители: хроматографический этанол HPLC grade 99,8%, Fisher Scientific, Великобритания; деионизированную высокоомную воду 18,2 МΩ × см, установка Milli-Q, Millipore, Великобритания.

2.1.3 Лекарственное растительное сырье

В данной работе были исследованы 15 образцов готовых лекарственных форм отдельных серий разных производителей:

Валерианы корневища с корнями			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	АО «Красногорсклексредства», Московская область, г. Красногорск, Р.н. ЛСР-005556/08	161120 90822	12.2023 08.2025
2	ООО Фирма «Здоровье», г. Москва, Р.н. Р N001682/01	020122 020320	01.2025 03.2023

Валерианы корневища с корнями			
№	Производитель	Серии	Годеи до
3	ПКФ «Фитофарм» ООО, Краснодарский край, г. Анапа, Р.н. Р N001553/01	121122	11.2025
Пустырника трава			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	АО «Красногорсклексредства», Московская область, г. Красногорск, Р.н. ЛП-004051	40622 50421	05.2025 05.2024
2	ООО Фирма «Здоровье», г. Москва, Р.н. Р N003012/02	031222	11.2025
3	ПКФ «Фитофарм» ООО, Краснодарский край, г. Анапа, Р.н. Р N001548/01	120822	08.2025
4	ООО фирма «Фито-Бот», Карачаево-Черкесская Республика, станица Преградная, Р.н. ЛП-001842	010122	01.2025
Боярышника плоды			
№	Производитель	Серии	Годеи до
1	АО «Красногорсклексредства», Московская область, г. Красногорск, Р.н. Р N001762/01	221220 60822	01.2023 08.2024
2	ООО Фирма «Здоровье», г. Москва, Р.н. Р N001691/01	051221	12.2023
3	ПКФ «Фитофарм» ООО, Краснодарский край, г. Анапа, Р.н. Р N001551/01	060822	08.2024
4	ООО фирма «Фито-Бот», Карачаево-Черкесская Республика, станица Преградная, Р.н. ЛП-000166	111122	11.2024

Измельченное на ножевой мельнице (Selecline, КНР) аптечное ЛРС (валерианы корневищ с корнями, травы пустырника и боярышника плодов) просеивали через нейлоновое сито (Fisher Bioblock Scientific, США) с диаметром пор 37 мкм. Размер частиц контролировали методами оптической микроскопии и малоуглового лазерного светорассеяния (LALLS).

2.2 Методы исследования

2.2.1 УФ-ВИД -спектрофотометрия

Спектры поглощения этанольных разведений настоек (1:40) снимали на спектрофотометре Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies, США. Спектральный диапазон прибора от 190 до 1100 нм с точностью $\pm 0,06$ нм. Источник представлен импульсной ксеноновой лампой, детектор - двумя кремниевыми диодами. Толщина светопоглощающего слоя 1 см.

Диапазон измерений растворов осуществляли при длинах волн 220-800 нм в кварцевой кювете ($d=10$ мм, $V=3,5$ мл, Agilent Technologies, США); раствор сравнения – этанол 96% в соответствующем разведении. Управление прибором и измерение осуществлялось с помощью ПО Cary WinUV. Количество повторных измерений для одного образца $n = 3$. Спектральные результаты обрабатывали в ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

2.2.2 Спектрофлуориметрия

Спектры флуоресценции этанольных разведений настоек (1:60) были сняты на спектрофлуориметре Agilent Cary Eclipse, США. Диапазон длин волн возбуждения прибора представлен 200-900 нм, длин волн испускания 200-900 нм с двумя сверхбыстрыми сканирующими монохроматорами. Источник представлен импульсной ксеноновой лампой. Точность в шкале длин волн $\pm 1,5$ нм, воспроизводимость результата $\pm 0,2$ нм.

Диапазон измерений этанольных разведений настоек был осуществлен при длинах волн 350-700 нм в кварцевой кювете ($d=10$ мм, $V=3,5$ мл, Agilent Technologies, США). Раствор сравнения представлял соответствующий растворитель – этанол 96% в соответствующем разведении. Управление прибором

и измерение осуществлялось с помощью ПО WinFLR. Количество повторных измерений для одного образца $n = 3$.

Спектральные результаты обрабатывали в ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

2.2.3 ИК спектрометрия НПВО

ИК-спектры ЛРС были сняты после измельчения на ножевой мельнице (Selecline, КНР) и просеивания сквозь нейлоновые сита с диаметром пор 63 мкм (Fisher Bioblock Scientific, США). Сухие остатки настоек анализировали после доведения их до постоянной массы в термостойких стеклянных бюксах при температуре 100-105°C в сушильном шкафу (Binder GmbH серии FD, Германия). ИК-Фурье спектрометр нарушенного полного внутреннего отражения с алмазным кристаллом (Agilent Cary 630, США). Диапазон измерения 4000-650 см^{-1} , разрешение – менее 2 см^{-1} , правильность волнового числа $\pm 0,05 \text{ см}^{-1}$, воспроизводимость волнового числа $\pm 0,005 \text{ см}^{-1}$. Толщина поглощающего слоя – 1,5 нм (зажимное устройство гарантирует установку оптимального и воспроизводимого давления).

Управление прибором, измерение и обработка осуществляли с помощью ПО Agilent MicroLab Expert. Количество повторных измерений для одного образца $n = 3$. Спектральные результаты обрабатывали в ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

2.2.4 Рентгенофлуоресцентная спектрометрия

Энергодисперсионный рентгенофлуоресцентный спектрометр (Shimadzu, EDX-7000, Япония с ПО PCEDX-Navi) имеет диапазон измеряемых элементов от 11Na до 92U; генератор рентгеновского излучения – трубка с Rh-анодом,

охлаждаемая воздухом. Напряжение 4-50 кВ, ток 1-1000 мкА, облучаемая область – коллиматор диаметром 10 мм, размер камеры анализа – 300 мм x 275 мм x 100 мм. В качестве детектора используется кремниевый дрейфовый детектор (SDD), метод подсчета – цифровой счетный фильтр. В работу прибора заложена автоматическая смена фильтров, излучающих длины волн соответствующих элементов.

Исследование элементного профиля измельченного и просеянного сырья ($d=37$ мкм) и сухих остатков настоек проводили с использованием референс-образца (SRM, NIST – Trace Elements and Methyl Mercury 2976) биологической природы с близкой органической матрицей и с известным содержанием необходимых и примесных элементов, прошедшего международную интеркалибрацию (10 лабораторий Европы, Канады и США; методы ААС, АЭС, МС, РФА и НАА (нейтронно-активационный анализ). Спектр рентгеновской флуоресценции для каждого образца регистрировали при одинаковых условиях: полиэтиленовая кювета ($d=32$ мм, $V=8$ мл, Spex Industries Inc., США); и настройках прибора: полипропиленовая пленка (толщина 5 мкм), ширина коллиматора – 10 мм, время экспозиции – 100 сек, атмосфера – воздух. Количество повторных измерений для одного образца $n = 3$. Спектральные результаты обрабатывали в ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

2.2.5 Оптическая микроскопия

Контроль размера частиц ЛРС перед изготовлением настоек проводили на цифровом оптическом микроскопе Альтами БИО 2, Россия, с фокусировкой «на бесконечность» («Infinity objectives») с апертурой 40X/0,65. Управление прибором, измерение и обработка осуществляли с помощью ПО – Altami Studio.

2.2.6 Поляриметрия

Исследование оптической активности настоек проводили с помощью автоматического поляриметра с модулем Пельтье POL-1/2, Atago, Япония, при длине волны $\lambda = 589,3$ нм и длине оптического пути 100 мм, при температуре 20°C. Диапазон измерения угла поворота плоскости поляризации $\pm 90^\circ$, разрешение $0,0001^\circ$, относительная погрешность угла оптического вращения $\pm 0,2\%$ от измеренной величины при значениях угла более 1° , абсолютная погрешность $\pm 0,0020^\circ$ при значениях угла менее 1° . Диапазон термостатирования от 15 до 35 °С, с погрешностью измерения температуры $\pm 1,0$ °С.

Для каждого вида настоек была экспериментально выбрана своя кратность разведения этанолом 96%. Раствор сравнения представлен соответствующим растворителем. Измерение угла оптического вращения проводили в течение 1 мин в 3 повторах. Полученные результаты обрабатывали в ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

2.2.7 Методы динамического и малоуглового рассеяния света

Для определения размера частиц настоек в водной и спиртовой среде в нанометровом диапазоне и значений электрокинетического ζ -потенциала проводили *методом динамического светорассеяния – DLS* на приборе Zetasizer Nano ZS, Malvern, Великобритания. Диапазон измерения размеров частиц от 0,3 нм до 10 мкм с относительной погрешности $\pm 10\%$. Диапазон измерения ζ -потенциала ± 500 мВ.

Анализ исследуемых образцов проводили при длине волны лазера $\lambda = 658$ нм, величине угла рассеяния 173° , температуре измерения 25°C и среднем показателе преломления для настоек валерианы 1,362, пустырника 1,363 и боярышника 1,362.

Контроль размера частиц измельченного и просеянного сырья и исследования размера частиц настоек в микрометровом диапазоне осуществляли методом малоуглового рассеяния лазерного света – *LALLS* на оборудовании с дифракционным измерителем размеров частиц *Mastersizer 3600*, Malvern, Великобритания. Диапазон измерения размеров частиц 1-100 мкм. Анализ образцов проводили при длине волны гелий-неонового лазера $\lambda = 633$ нм, раствор сравнения представлен соответствующим растворителем. Полученные результаты обрабатывали в ПО *OriginPro 2021* (*OriginLab Corporation*, США).

2.2.8 Spirotox-тест

Биологическая активность настоек была оценена методом «*Spirotox-тест*» на клеточной культуре *Spirostomum ambiguum* – линия профессора Н.Б. Леонидова (ГНИИ «Биоэффект»). Культивирование клеточной культуры проводили в цилиндрах объемом 25 мл при комнатной температуре 20-24°C в слабоминерализованной среде. Кормление осуществляли два раза в неделю по 3-5 гранул дрожжей.

Исследования биологической активности проводили на установке, включающей стеклянный пятилуночный планшет с водяной термостатируемой рубашкой *Lauda Alpha A6*, Германия и биноккуляр МБС-10 с лампой (~10Вт) дневного света. В каждую из лунок планшета вносили по 250 мкл водных разведений настоек и экстрагента, кратность для каждого вида настойки и самого экстрагента была выбрана экспериментальным путем, затем отсаживали по одной инфузории в лунку с раствором. Исследование проводили в пяти повторах в температурном диапазоне 20-28°C с шагом в 2°C. Время жизни ($t_{ж}$) инфузории рассчитывали, как интервал между погружением в раствор до момента гибели. Гибель констатировали по обездвиживанию инфузории с отсутствием сократительной реакции или по нарушению целостности клеточной мембраны с выходом содержимого в раствор [204].

На основании логарифмической формулы уравнения Аррениуса, которая соответствует уравнению прямой $y = kx + b$, были рассчитаны значения энергии активации гибели *Sp. ambiguum* ($^{obs}E_a$):

$$k = A e^{\frac{-E_a}{RT}}, \quad (10)$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T}, \quad (11)$$

$$-\frac{E_a}{R} = \operatorname{tg}\alpha, \quad (12)$$

где k – константа скорости; A – предэкспоненциальный множитель; e – основание натурального логарифма; E_a – энергия активации; R – газовая постоянная; T – температура в кельвинах, $\operatorname{tg}\alpha$ – тангенс угла наклона прямой в координатах « $1000/T - \ln 1/t_{ж}$ » [205]. Полученные результаты обрабатывали в ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

2.2.9 Статистическая и хемометрическая обработка результатов

Статистическую и хемометрическую обработку (МГК), а также графическое представление результатов осуществляли с использованием ПО OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

Компьютерную оценку и прогноз биологической активности проводили на основе программы Pass Online [11]. Используя упрощенную систему линейного молекулярного ввода – SMILES, из баз данных «PubChem» (National Center for Biotechnological Information, США) для каждого соединения, найденного в рассматриваемых видах сырья в научной литературе. Таким образом, были рассмотрены спектры активности с показателем P_a – вероятность «быть активным» (probability «to be active») свыше 80% – с высокой вероятностью биологической активности.

Для анализа корреляции между структурными особенностями и их свойствами основных биологически активных компонентов сырья и настоек была оценена количественная корреляция «структура-активность». Для этой цели были

выбраны топологический индекс Винера (W) и показатель липофильности (LogP). Индекс Винера является одним из наиболее часто используемых графовых дескрипторов и определяется как сумма кратчайших расстояний $D(i, j)$ между всеми неупорядоченными парами его вершин:

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N D(i, j) = \sum_i \sum_{j>i} D(i, j), \quad (13)$$

где $D(i, j)$ – недиагональные элементы матрицы, или кратчайшие расстояния между вершинами i и j , при $i \neq j$; N - число таких вершин в молекулярном графе [206]. Для выбранных соединений были построены молекулярные графы с помощью ПО «ChemicPen» и рассчитаны индексы Винера в ПО «ChemicDescript», разработанные на кафедре фармацевтической и токсикологической химии РУДН [25, 26]. Значения логарифма коэффициента распределения в системе октанол/вода (LogP) и значения LD_{50} (крысы, *per os*) были использованы из баз данных «PubChem» (National Center for Biotechnological Information, США) и «DrugBank» (Canadian Institutes of Health Research, Канада) [200, 207].

Найденные значения структур в виде SMILES и липофильности соединений подробно представлены в Приложении А.

КРАТКОЕ ОБОБЩЕНИЕ ГЛАВЫ 2

Таким образом, в данной главе представлены и описаны исследуемые объекты и вспомогательные материалы. Дана характеристика контрольно-аналитических оборудований с описанием дизайна эксперимента. Приведены математические формулы для расчета биологической активности – значений энергии активации гибели *Sp. ambigua* ($^{obs}E_a$) и топологического дескриптора – индекса Винера (W). Описано ПО для статистической и хемометрической обработки результатов, а также для графического представления полученных результатов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Метод главных компонент в обработке спектральных измерений для определения подлинности растительных препаратов

Как было описано в Главе 1, МГК представляет собой один из хемометрических методов, используемых в фармако-аналитических исследованиях. Несмотря на широкое применение МГК, ОФС с его описанием появились лишь в последних изданиях зарубежных фармакопей [5, 6]. В фармацевтическом анализе активная стадия применения этого метода связана с внедрением БИК-спектрометрии в систему контроля качества лекарств. Возможность сжатия исходных многомерных результатов БИК-спектров, их геометрическое проецирование в относительно небольшое количество новых переменных, упрощение визуализации и интерпретации результатов позволило выявлять фальсификаты ЛП, обнаруживать их межсерийные различия, связанные с нарушением технологических процессов. Эти и другие недоступные ранее возможности оказались достижимыми благодаря сопровождению БИК-спектрометра компьютерными программами для реализации МГК [208]. Несомненным достоинством МГК является тот факт, что исследуемые объекты, имеющие схожий химический состав и близкие спектральные характеристики, могут быть разделены на отдельные группы – кластеры. При этом открывается возможность определения подлинности исследуемых образцов [168].

В настоящем исследовании МГК был применен в обработке результатов анализа настоек и растительного сырья методами электронной спектрометрии, ИК-спектрометрии в средней области и определения микро- и макроэлементов методом РФА.

3.1.1 УФ-спектры настоек

В работе, посвященной контролю качества настоек, предпринимались попытки использовать электронную спектрофотометрию для контроля кинетики окислительной деградации компонентов настоек [209]. Электронные спектры настоек, полученных из ЛРС четырёх ботанических родов, не позволяют отличить один ЛП от другого (Рисунок 8). Информативная область характеризуется широкими спектральными полосами в интервале 225-400 нм.

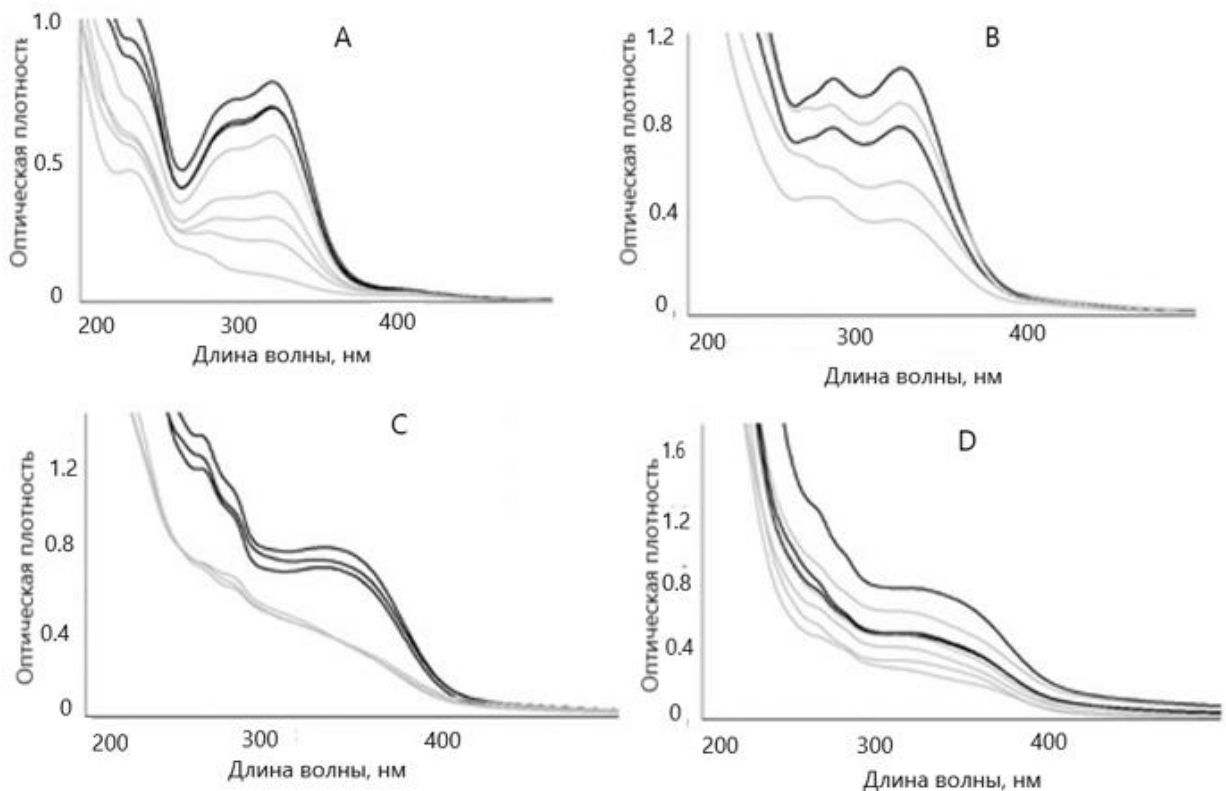


Рисунок 8. Электронные спектры в УФ и видимом диапазоне длин волн коммерческих матричных настоек разных серий эхинацеи пурпурной (А), шалфея лекарственного (В), зверобоя продырявленного (С) и гинкго двулопастного (D). Построено по данным [209].

В другой работе, посвященной стандартизации настойки валерианы по сумме сложных эфиров карбоновых кислот в пересчете на ацетоксивалереновую кислоту, применение спектрофотометрического метода также не увенчалось успехом [97]. Для определения маркерного соединения (ацетоксивалереновой кислоты) авторы пытались проводить по удельному показателю поглощения продукта реакции с гидроксиламином и железа(III) хлоридом (Рисунок 9). Выбранная длина волны (512 нм) не соответствовала ожидаемому максимуму поглощения.

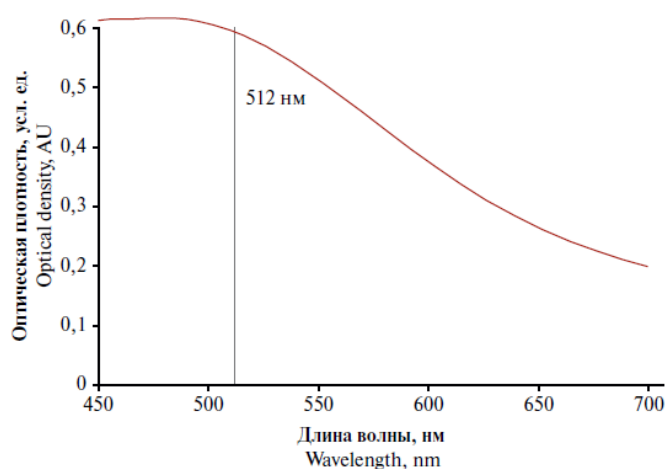


Рисунок 9. Спектр поглощения испытуемого раствора валерианы настойки с использованием гидроксамовой реакции [97].

В ВИД области спектра проявляется широкая полоса поглощения, свидетельствующая об образовании окрашенных гидроксаматов железа не только ацетоксивалереновой кислоты, но, возможно, и других многочисленных кислот, и эфиров, присутствующих в настойке. Данная методика спектрофотометрического анализа настойки валерианы «оказалась неселективной», как утверждают сами авторы.

Наши попытки изменить условия, при которых проводили спектрофотометрические измерения настоек (состав растворителя, рН, скорость записи спектра) также не позволили получить специфические полосы поглощения для исследуемых настоек (Рисунок 10).

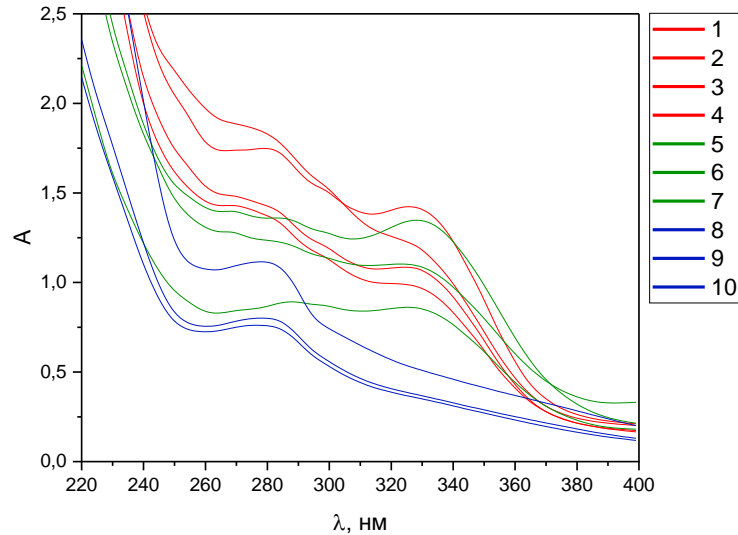


Рисунок 10. УФ-спектры настоек, разведение этанолом 1:40. Настойки: 1-4 валерианы; 5-7 пустырника; 8-10 боярышника.

Следующим шагом в наших исследованиях была попытка обработать полученные спектральные данные, т.е. численные характеристики зависимости $A=F(\lambda)$, методом ГК. Для этого была сформирована первичная матрица X (Рисунок 11), как это описано в Главе 1 [166-169].

	J				
	λ_1 , нм	λ_2 , нм	λ_3 , нм	...	λ_n , нм
	400	399	398	...	220
1	0,16609	0,16829	0,16984	...	3,57041
2	0,21098	0,21238	0,21391	...	3,80235
3	0,17344	0,17452	0,17629	...	3,63014
4	0,20164	0,20325	0,20432	...	3,57351
5	0,181	0,18165	0,18257	...	2,20334
6	0,33074	0,3302	0,32957	...	3,20352
7	0,21448	0,21703	0,21977	...	3,28723
8	0,11808	0,12021	0,12204	...	2,14736
9	0,12998	0,1325	0,13495	...	2,34662
10	0,20076	0,20525	0,20938	...	3,7371

Рисунок 11. Фрагмент первичной матрицы результатов спектрофотометрических измерений настоек: 1-4 – валерианы; 5-7 – пустырника; 8-10 – боярышника. **J** – число переменных (λ_i – длины волн в выбранном диапазоне спектральных измерений), описывающих каждый образец (настойку) – **I**.

Из приведенного фрагмента матрицы X следует, что она включала строки (J) с исходными переменными (оптические плотности при разных длинах волн) каждого образца настойки (I). Далее, используя возможности пакета «PCA Report» программы OriginPro 2021, начальная матрица X была транспонирована в матрицу счетов T (scores – $I \times k$), матрицу нагрузок P (loadings – $J \times k$), кроме того, необработанные результаты образовали матрицу остатков E , где k –значения переменных в новой системе координат (Рисунок 12):

$$X = T \times P^T + E \quad (1)$$

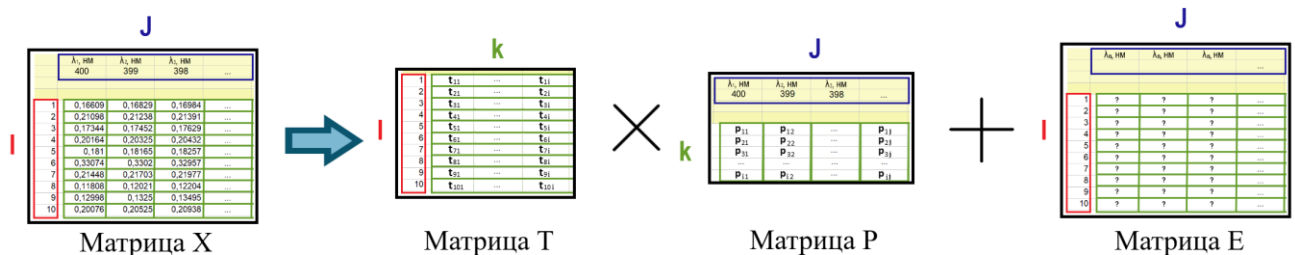


Рисунок 12. Схематическое представление преобразования результатов спектрофотометрического анализа настоек в программе «PCA Report».

Исходная матрица $X = J \times I$ включала 181 значение длин волн (λ_i) для 10 видов настоек ($X=181 \times 10$). Преобразование матрицы X в МГК исследуемые образцы характеризовались новым набором значений с соответствующими координатами – PC1-PC2.

Число ГК, включающих наиболее важную информацию об исследуемых объектах, оценивали по положению излома на кривой (тест Кеттела) в координатах «Собственные значения /Eigenvalues – номер ГК/PC» (Рисунок 13).

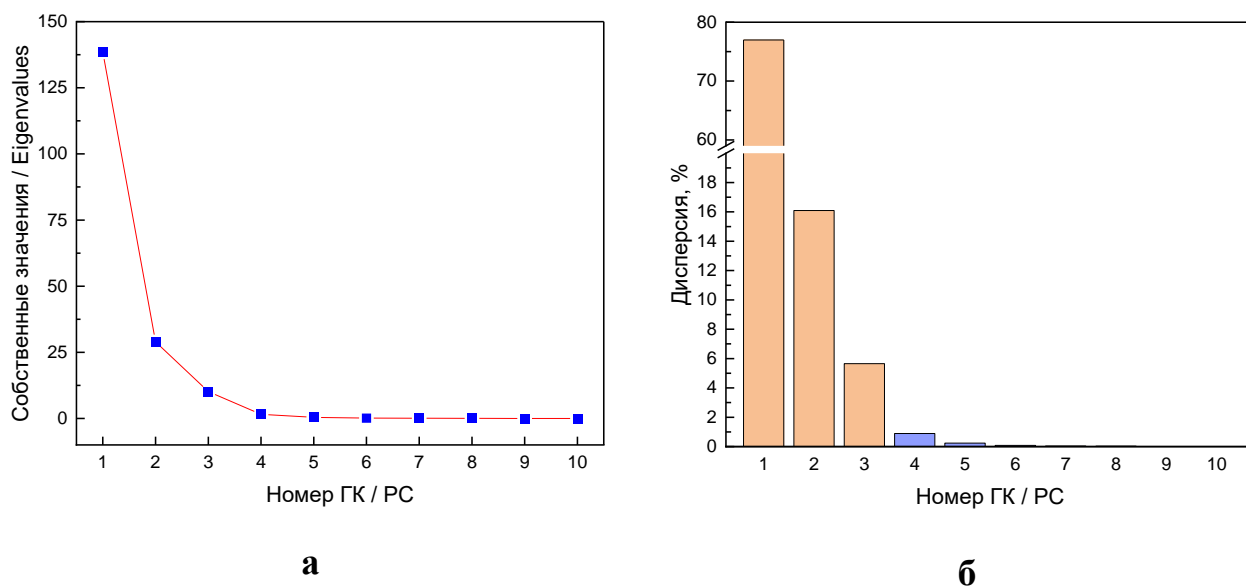


Рисунок 13. Зависимость собственных значений/Eigenvalues от номера ГК/РС (**а**) и дисперсии результатов от номера главной компоненты (**б**) в обработке спектрофотометрического анализа настоек валерианы, пустырника и боярышника в «PCA Report» программы OriginPro 2021.

Излом на кривой «Eigenvalues - номер ГК» формировался между второй и третьей ГК с собственными значениями больше единицы. В данном случае первые три ГК описывали максимальную дисперсию исходных данных. Таким образом, для построения графика с максимальной информацией о полученных результатах, была использована трехмерная визуализация результатов (3D график).

Для того, чтобы понять, какой диапазон длин волн несет в себе переменные, наиболее важные для создания групп/кластеров, анализировали график счетов, который формируется на основе матрицы счетов (**T**). Для полного понимания, как сами ГК влияют на кластеризацию образцов, параллельно получали и анализировали график нагрузок, описываемый матрицей нагрузок (**P**) (Рисунок 14).

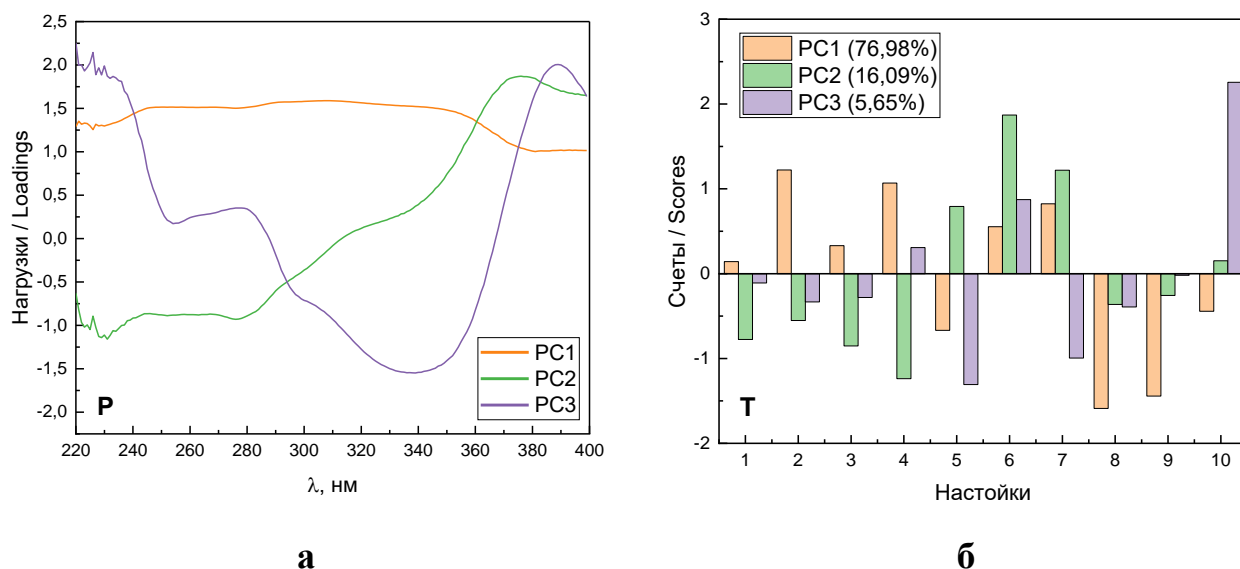


Рисунок 14. График нагрузок (а) и счетов (б) для спектрофотометрических результатов настоек: 1-4 валерианы, 5-7 пустырника и 8-10 боярышника в пакетах «PCA Plot Data» и «Score Data» программы OriginPro 2021, соответственно.

Как следует из графика нагрузок (Р) весь диапазон значений длин волн (220-400 нм) содержал информацию о переменных, отличных от нулевых значений и вносящих вклад в процедуру кластерного разделения исследуемых образцов. При этом первая компонента (ГК1) мало изменялась, а вторая и третья компоненты (ГК2 и ГК3) значительно отличались от нуля во всем спектральном диапазоне. График счетов (Т) был представлен отрицательными или положительными значениями в зависимости от природы настойки, что также облегчало разделение их на отдельные кластеры. Например, настойки валерианы (1-4) описывались первой компонентой ГК1 (положительной) и второй ГК2 (отрицательной), настойки пустырника (5-7) характеризовались в основном второй ГК2 (положительной), а настойки боярышника (8-10) – преимущественно первой ГК1 (отрицательной).

В результате хемометрической обработки результатов УФ-спектрофотометрии методом ГК на координационной плоскости (координаты PC1-PC2) настойки разных производителей, но одного ботанического рода, заняли отдельные области, находящиеся друг от друга на расстоянии Махаланобиса ($\geq 3\sigma$)

(Рисунок 15). Дисперсия (различие) между кластерами составляет 93,1%, причем на 77,0% определяется первой компонентой и на 16,1% – второй.

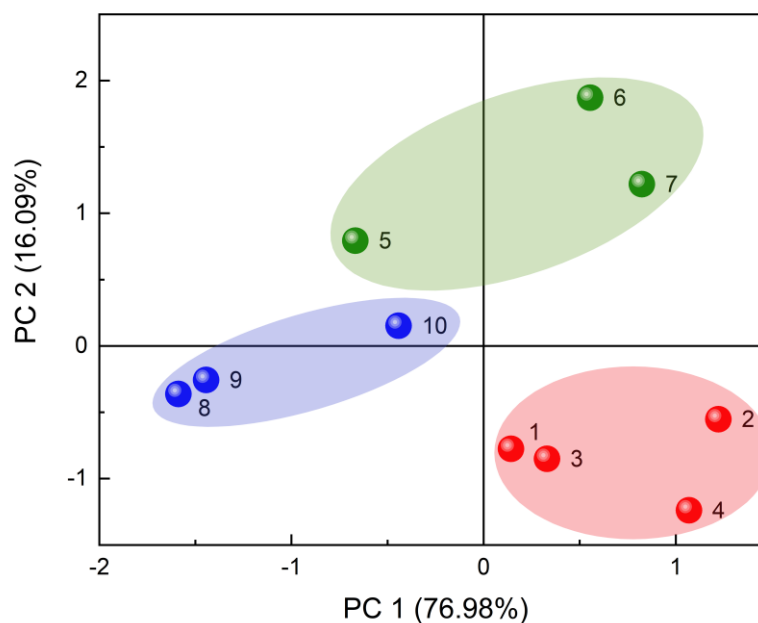


Рисунок 15. Двумерная визуализация хемометрической обработки спектрофотометрических результатов методом ГК. Настойки: 1-4 валерианы; 5-7 пустырника; 8-10 боярышника.

Более информативной оказалась визуализация кластерного разделения настоек при использовании трёх ГК (координаты PC1-PC2-PC3) (Рисунок 16). Соответствующие отдельные эллипсоиды сгруппировались в трехмерном пространстве в соответствии с тем или иным ботаническим родом. Положения эллипсоидов на 3D-диаграмме находились друг от друга на расстояниях, не ниже допустимых значений Махаланобиса ($\geq 3\sigma$). В 3D-варианте различия между настойками разных видов оценивались более высокой дисперсией в результате вклада третьей компоненты: $98,7\% = 77,0\% + 16,1\% + 5,6\%$.

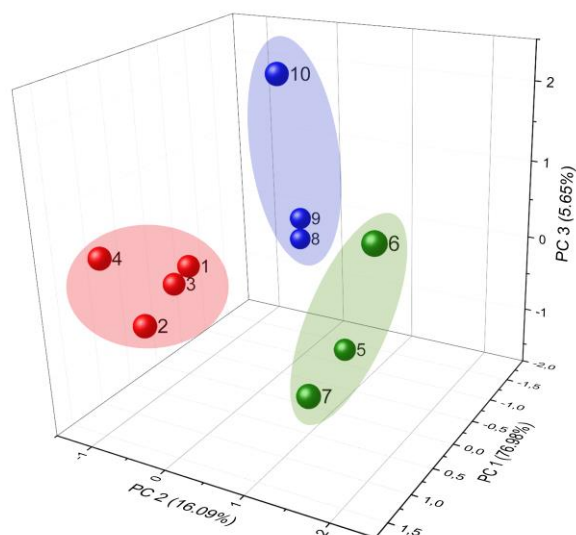


Рисунок 16. Результат хемометрической обработки методом ГК в 3D - моделировании. Настойки: 1-4 валерианы; 5-7 пустырника; 8-10 боярышника.

Таким образом, хемометрический подход на основе МГК обработки спектрофотометрических результатов позволил безошибочно отличить настойки между собой. Разработанная методика может быть рекомендована к использованию для определения подлинности настоек в тех случаях, когда отсутствует возможность получения и использования стандартных образцов. Обязательным условием ее применения является предварительное создание банка данных на большой выборке образцов.

3.1.2 Спектры флуоресценции настоек

Флуоресцентная спектрометрия лекарственных растений и их экстрактов представляет интерес для фармацевтического анализа, поскольку некоторые вторичные метаболиты растений способны флуоресцировать в ВИД области [210]. Однако в растениях присутствуют представители одних и тех же БАС и их метаболитов, что затрудняет определение подлинности по спектрам флуоресценции [211]. Например, спектры флуоресценции матричных настоек и

глицериновых мацератов подтверждают невозможность проведения межродовой идентификации растительных препаратов методом флуоресценции (Рисунок 17).

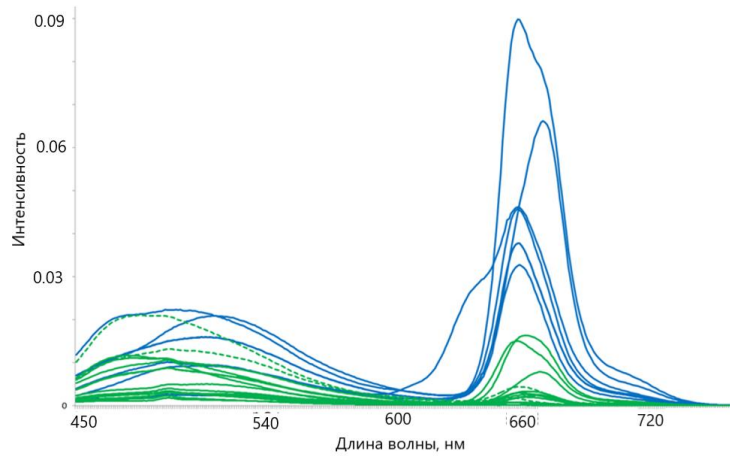


Рисунок 17. Спектры флуоресценции ($\lambda_{\text{exc}}=430$ нм) матричных настоек и глицериновых мацератов *Ribes nigrum* (смородина черная), *Tilia tomentosa* (липа пушистая), *Vitis vinifera* (виноград культурный). Построено по данным [211].

Полученные полосы флуоресценции имеют совпадающие максимумы независимо от рода растения и природы экстрагента.

В настоящей работе по спектрам флуоресценции настоек аналогично, как и в случае с УФ-спектрами, не удалось идентифицировать настойки выбранной фармакологической группы (Рисунок 18).

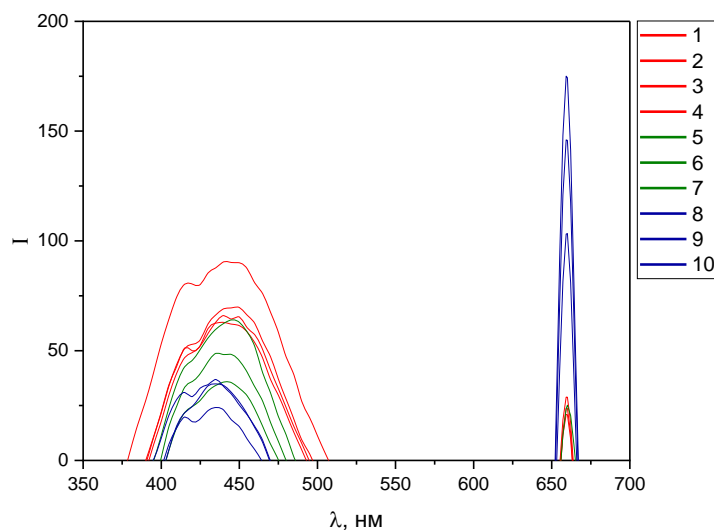


Рисунок 18. Спектры флуоресценции настоек ($\lambda_{\text{exc}}=330$ нм), разведение этанолом 1:60. Настойки: 1-4 – валерианы; 5-7 пустырника; 8-10 боярышника.

Как и в случае с матричными настойками и глицериновыми мацератами, спектры флуоресценции настоек валерианы, пустырника и боярышника лежат практически в идентичных областях (375-510 нм и 650-670 нм).

Обработка спектров флуоресценции настоек ($n=10$), полученных при длине волны возбуждения $\lambda_{\text{exc}}=330$ нм с шагом 1 нм, методом ГК позволила отличить природу настоек исследуемого класса. Первичная матрица X в МГК включала 401 длину волны (λ_i) и соответствующие интенсивности флуоресценции (I_i): $N_X=401 \times 10=4010$. Согласно положению излома на кривой (тест Кеттела) в координатах «Собственные значения/Eigenvalues – номер ГК/РС» была выбрана трехмерная визуализация результатов (Рисунок 19).

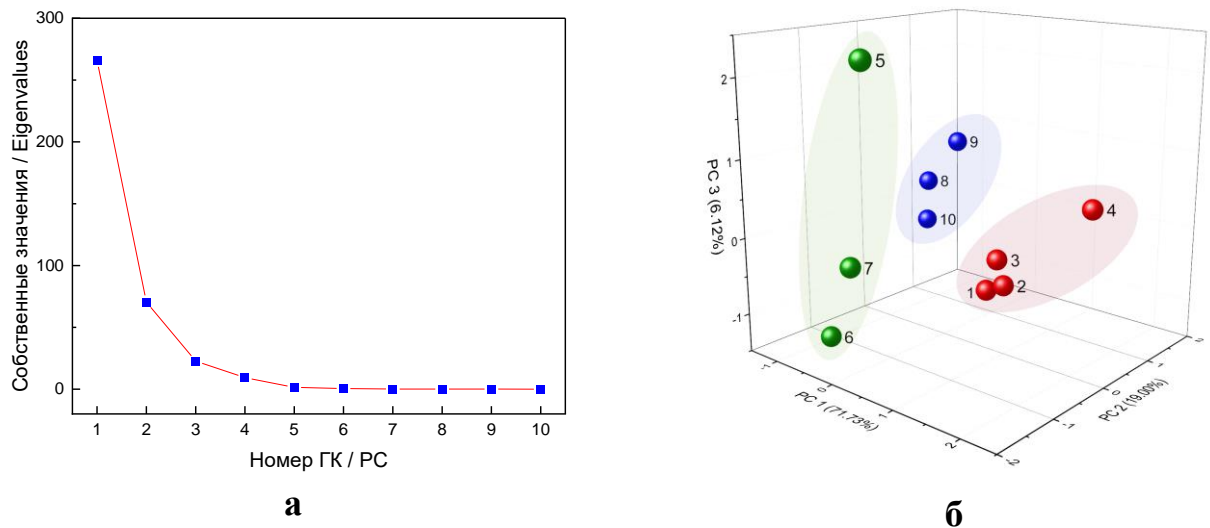


Рисунок 19. Зависимость собственных значений/Eigenvalues от номера ГК/РС (а) и результат хемометрической обработки спектров флуоресценции методом ГК (б). Настойки: 1-4 – валерианы; 5-7 пустырника; 8-10 боярышника.

Излом формировался между второй и третьей ГК с собственными значениями больше единицы. В этом случае были выбраны первые три ГК с максимальной дисперсией исходных данных для построения 3D-графика. В результате, каждая из настоек (сферы различной окраски) заняла собственную область в трехмерном пространстве с координатами «PC1-PC2-PC3» с суммарной

96,8% (71,7%+19,0%+6,1%) дисперсией спектральных результатов и рекомендуемыми расстояниями Махаланобиса (см. Рисунок 19).

Для детального понимания механизма группировки (кластеризации) исследуемых образцов методом ГК были проанализированы графики нагрузок (P) и счетов (T) (Рисунок 20).

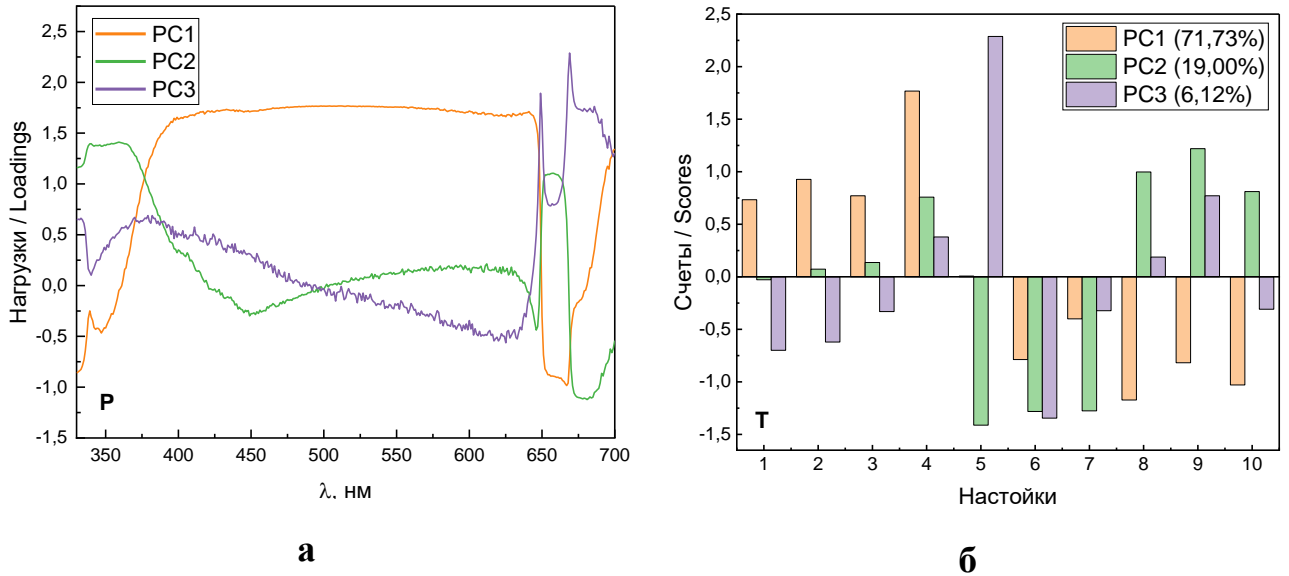


Рисунок 20. График нагрузок (**а**) и счетов (**б**) для флуориметрических результатов настоек разных ботанических родов: 1-4 валерианы, 5-7 пустырника и 8-10 боярышника.

Наибольшая дисперсия исходных результатов наблюдалась в области 325-500 нм и 650-700 нм, что соответствовало диапазону длин волн полос флуоресценции настоек. График счетов показал, что настойки валерианы (1-4) описываются первой ГК (положительной) и третьей ГК (отрицательной), настойки пустырника (5-7) характеризуются в основном первой и второй ГК (отрицательными), а настойки боярышника (8-10) – первой ГК (отрицательной) и второй ГК (положительной).

Таким образом, МГК позволил отличить настойки выбранного фармакологического класса между собой без применения стандартных образцов. Выбранный хемометрический подход обработки спектров флуоресценции может

быть рекомендован к использованию для определения подлинности настоек при условии предварительного создания библиотеки спектральных результатов.

3.1.3 ИК-спектры ЛРС и сухих остатков настоек

Библиотеки ИК-спектров фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, растворителей и других химических соединений доступны в справочной и научной литературе [2-6, 212]. Но база ИК-спектров ЛРС, имеющего многокомпонентный состав, отсутствует. В исследуемых и других видах сырья содержатся представители одних и тех же классов органических соединений: флавоноиды, терпены, гликозиды, карбоновые кислоты, алкалоиды, сапонины и другие. Именно по этой причине исследование подлинности растительных препаратов методом ИК-спектromетрии в средней области затруднено [106].

В исследованиях, в которых авторы изучали возможность применения ИК-спектromетрии для анализа ЛРС, были достаточно успешные попытки идентифицировать сырье разных ботанических родов и видов [106, 107]. В этих исследованиях использовали современное спектральное оборудование: ИКФС НПВО и спектromетрию в БИК области.

Как утверждают авторы исследований «рисунок ИК-спектра и интенсивность полосы поглощения, особенно в области «отпечатков пальцев», являются строго специфичными для каждого вида сырья и позволяют идентифицировать видовую принадлежность при введении в библиотеку прибора стандартного спектра образца». Однако такое утверждение является спорным, поскольку фитохимический состав растений динамичен и зависит от биогеохимических факторов, условий хранения растительного образца, содержания влаги, степени диспергирования и гомогенизации исследуемой пробы. В связи с нестабильностью исследуемого и стандартного образцов их спектры будут претерпевать изменения.

Более того, полученные нами ИК-спектры образцов лекарственных растений разных ботанических родов, а именно корневищ и корней валерианы,

травы пустырника и плодов боярышника демонстрируют отсутствие различий в положении полос пропускания. В некоторых случаях спектры отличались по интенсивности, но не по положению полос пропускания (Рисунок 21).

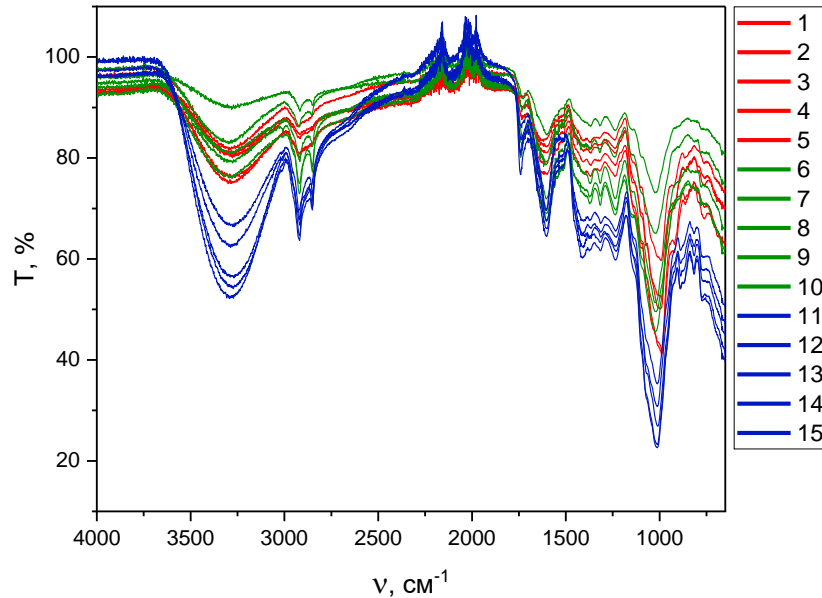


Рисунок 21. ИК-спектры НПВО измельченного и просеянного ($d=63$ мкм) сырья: 1-5 валерианы; 6-10 пустырника; 11-15 боярышника.

Известно, что область $1750-650$ cm^{-1} («фingerprint») является ключевым диапазоном в разделении образцов сырья. Но для исследованных объектов не были обнаружены различия и в этой области спектра. ИК-спектрометрия в среднем диапазоне редко используется в определении подлинности ботанических и фармакогностических объектов из-за сложности их интерпретации. В то же время метод БИК-спектрометрии, где спектры обрабатываются с помощью хемометрических методов, в том числе МГК, открыл возможности для оценки подлинности и доброкачественности исследуемого ЛРС [213]. Как ИК-, так и БИК-методы относятся к абсорбционной спектрометрии. Но первый охватывает область спектра ниже 4000 cm^{-1} (выше 2500 нм). Появляющиеся на ИК-спектрах полосы поглощения в первую очередь соответствуют основным колебательным переходам при определенных волновых числах ν ($1/\text{cm}$). Напротив, в БИК-диапазоне ($12\ 500 - 4\ 000$ cm^{-1} ; $800-2500$ нм) полосы поглощения зафиксированы не были. Это различие

между средней и ближней ИК-областью спектра объясняет интерес с точки зрения применения МГК в БИК-спектрометрии. Кластерный анализ с помощью МГК используется в БИК-спектрометрии для оценки дисперсии в наборе данных. Аналогичный хемометрический подход методом ГК был применён нами для обработки спектров в средней ИК-области. Исходная матрица X для обработки результатов включала 3350 значений волновых чисел (ν_i) и соответствующих им значений пропускания света ($N_T = 3350 \times 15 = 50250$). По положению излома на кривой в координатах «Собственные значения/Eigenvalues – номер ГК/РС», как и в предыдущих методиках, была также выбрана трехмерная модель визуализации результатов (Рисунок 22).

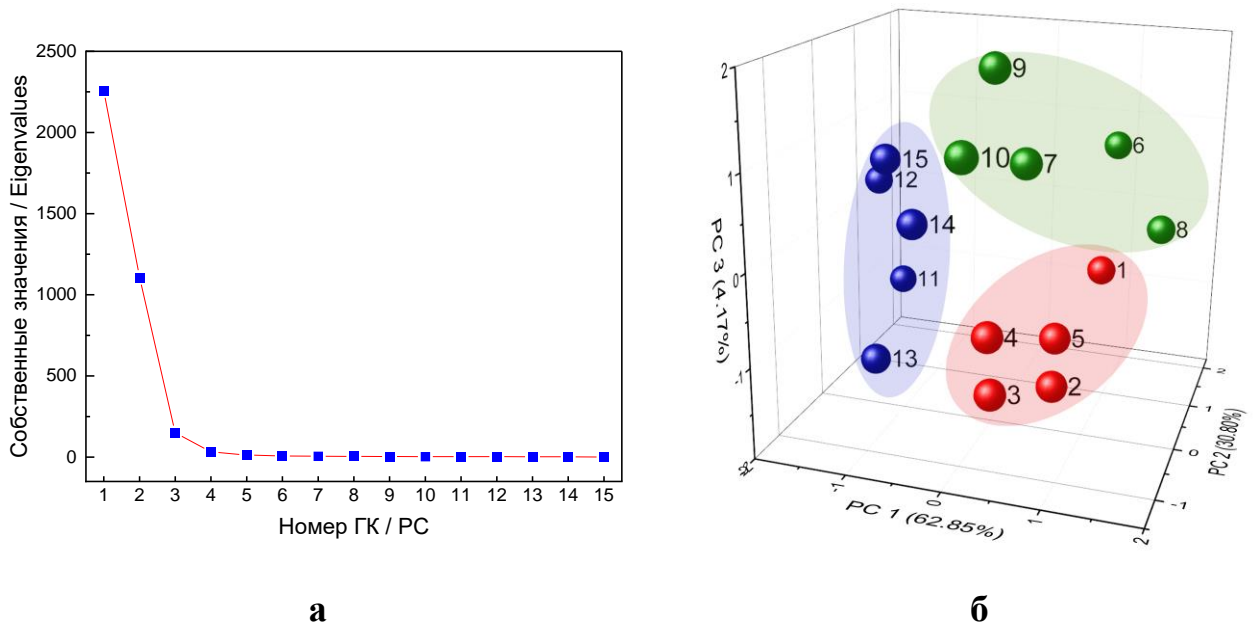


Рисунок 22. Зависимость собственных значений/Eigenvalues от номера ГК (а) и результат хемометрической обработки методом ГК (б). Сырье: 1-5 валерианы; 6-10 пустырника; 11-15 боярышника.

Аналогично были проанализированы графики нагрузок и счетов для выявления механизма группировки образцов (Рисунок 23).

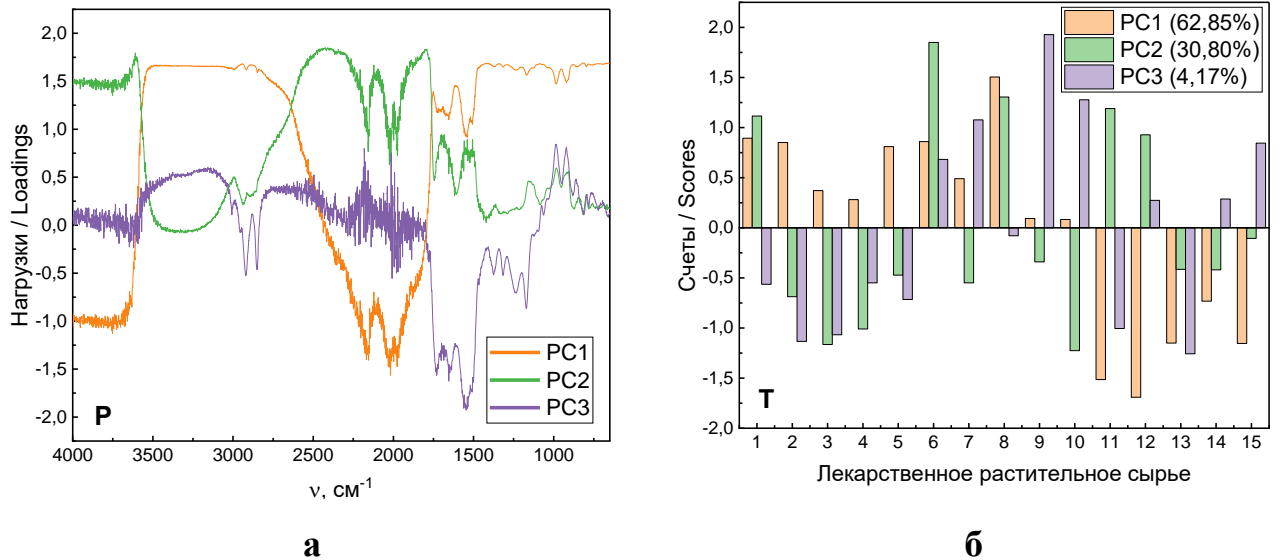


Рисунок 23. График нагрузок (**а**) и счетов (**б**) для ИК-спектрометрии ЛРС: 1-5 валерианы; 6-10 пустырника; 11-15 боярышника.

Как видно из графика нагрузок (Р), весь диапазон значений волновых чисел ($4000-650 \text{ см}^{-1}$) содержал максимальную дисперсию исходных результатов, вносящих вклад в процесс кластерного разделения исследуемых образцов. Счеты/баллы ГК отличались для трех видов сырья. Так для валерианы корневищ с корнями (1-5) первая ГК была положительная, а вторая и третья – отрицательные. Для пустырника травы (6-10) все три ГК имели положительные значения. Все три ГК в отрицательных значениях описывают механизм группировки боярышника плодов (11-15).

Хеометрический подход обработки ИК-спектров ЛРС на основе МГК позволил различить сырье разных ботанических родов, каждый из которых занимал отдельную область в трехмерном пространстве с суммарной 97,8% ($62,8\%+30,8\%+4,2\%$) дисперсией спектральных результатов и рекомендуемыми расстояниями Махаланобиса ($\geq 3\sigma$) между ними.

Хеометрический подход (МГК) в обработке ИК-спектров позволил установить подлинность ЛРС при условии предварительного создания библиотеки данных.

3.2 Роль макро- и микроэлемента в идентификации ЛРС и настоек

Лекарственные растения содержат жизненно-необходимые (эссенциальные) макро- и микроэлементы s-, p-, d- классов, участвующие в различных метаболических процессах [214]. Изучение элементного профиля ЛРП представляет не только научный, но и практический интерес, так как эссенциальные элементы, присутствующие в ГЛФ, поступают в организм пациента. Однако большинство ранее проведенных работ по изучению элементного состава растительных препаратов было посвящено преимущественно экологическим аспектам, т. е. определению содержания примесных элементов, в том числе тяжелых металлов [113, 215, 216]. В литературе практически отсутствует сравнительный анализ содержания элементов в ЛРС и настойках, изготовленных из него [217].

Для определения элементного состава настоек проводили анализ сухого остатка после удаления этанола и воды.

Впервые в исследованиях элементного профиля ЛРП был использован референс-образец с аналогичной биологической матрицей, прошедший международную интеркалибрацию (NIST-2976).

3.2.1 Метод главных компонент в обработке спектров РФА

Результаты определения металлома («элемента») компонентов в ЛРС и настойках составили основу библиотеки и первичной матрицы. Последняя включала десятки тысяч значений интенсивностей рентгенофлуоресценции: $N_I = N(\text{проб}) \times N(\text{элементов})$.

Созданная библиотека результатов интенсивностей сигналов рентгенофлуоресцентного анализатора при определении элементного профиля ЛРС и сухих остатков настоек позволила провести хемометрический анализ

результатов (МГК). На координатной плоскости «PC1 – PC2» были обнаружены области, соответствующие трем видам ЛРС (Рисунок 24). Валериана, пустырник и боярышник заняли разные четверти координатной плоскости PC1-PC2 и находились друг от друга на рекомендуемом расстоянии Махаланобиса. Для подтверждения правильности методики были проанализированы «слепые» пробы.

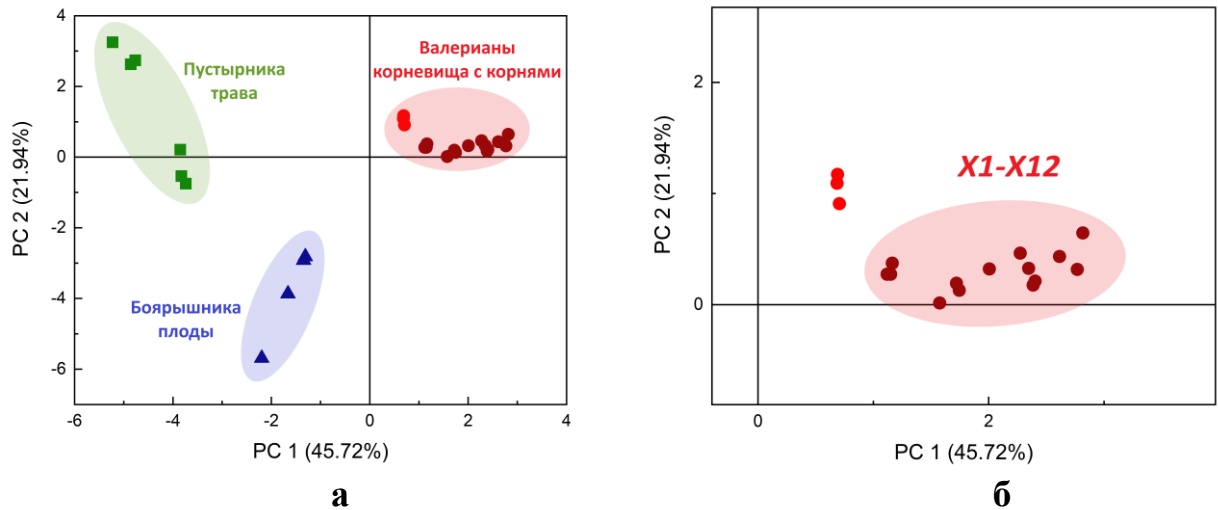


Рисунок 24. Разделение образцов ЛРС после хемометрической обработки результатов РФА методом ГК: образцы сырья разных ботанических родов ($N_I=768$) – **а** и пробы X1-X12 неизвестного сырья ($N_I=912$) в четверти, соответствующей валериане, в увеличенном масштабе – **б**.

«Слепые» пробы (X1-X12) легли в область сырья валерианы, что и было подтверждено заказчиком анализа.

Несмотря на различия источников растительного сырья, обработка методом ГК результатов РФА сухих остатков лабораторных ($N_I=231$) и заводских ($N_I=216$) настоек привела к ожидаемому результату – каждый из трёх видов настоек занимал отдельную область «PC1-PC2» (Рисунок 25). Достоверность различий между результатами оценивали по расстоянию Махаланобиса между центрами образующих групп в двумерном пространстве «PC1-PC2».

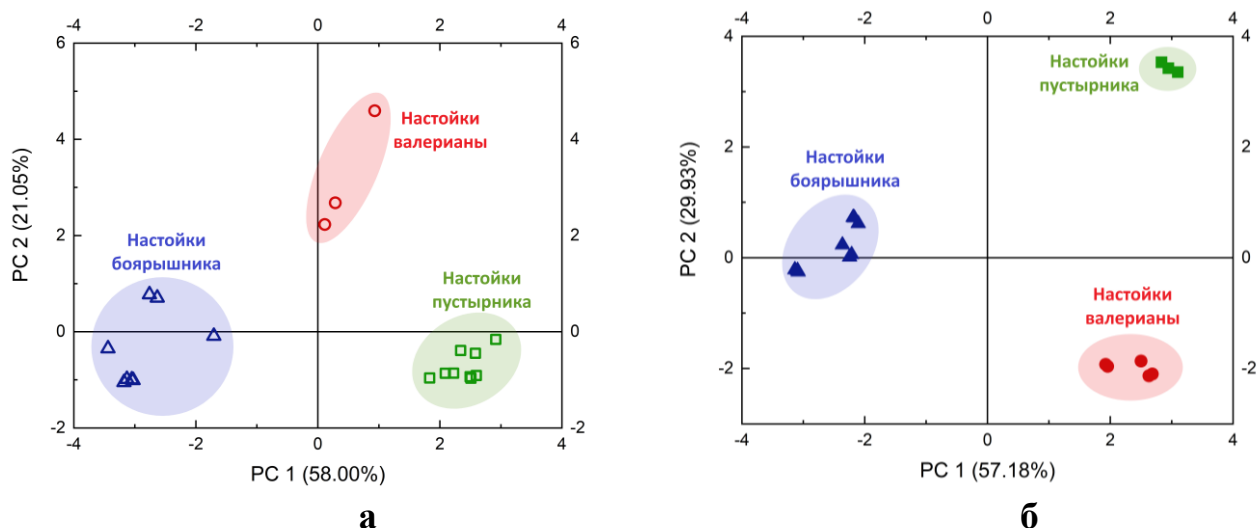


Рисунок 25. Результаты хемометрической обработки методом ГК данных определения элементного профиля лабораторных (а) и заводских (б) настоек.

Таким образом, МГК позволил идентифицировать ЛРС и настойки. В основе такого подхода находились многомерные измерения, результатом которых явились соответствующие библиотеки данных: УФ-спектрофотометрии, спектрофлуориметри и ИКФС НПВО, РФС. Идентификация ЛРП оказалась возможной без привлечения СО. Разработанный и апробированный на разных растительных препаратах подход может быть рекомендован для определения подлинности сырья и настоек других фармакологических групп.

3.2.2 Определение степени экстракции эссенциальных макро- и микроэлементов из ЛРС в настойку

Степень дисперсности растительного материала влияет на результаты определения содержания неорганических компонентов методом РФА [218, 219], поэтому было проведено измельчение и гомогенизация анализируемого растительного сырья.

Исходное ЛРС по размерам частиц соответствовало нормативным требованиям ГФ РФ: корневища с корнями валерианы и трава пустырника (0,5-7)

мм, плоды боярышника (5-11) мм [2]. После дополнительного измельчения аптечного ЛРС и просеивания его через нейлоновое сито размер частиц не превышал диаметр пор в 37 мкм. Размер частиц дополнительно контролировали методами оптической микроскопии и малоуглового лазерного светорассеяния (LALLS) (Рисунок 26).

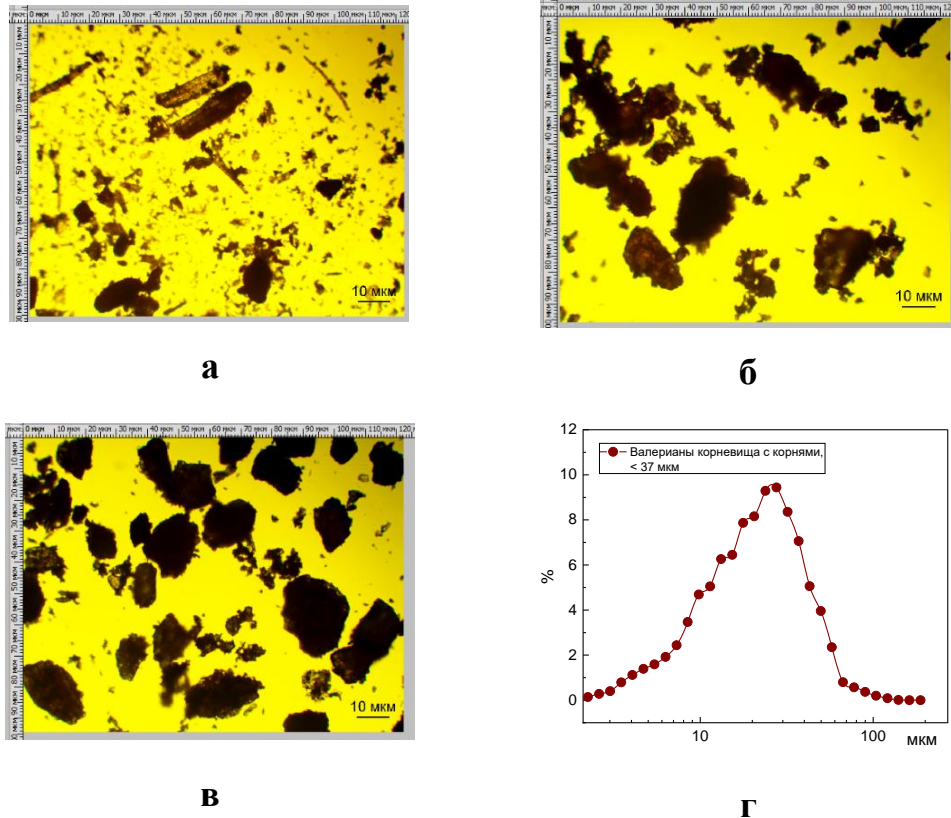


Рисунок 26. Форма и размер частиц лекарственного растительного сырья после диспергирования, определенные микроскопически (а – пустырник, б – боярышник, в – валериана) и объемное распределение частиц диспергированного сырья валерианы (метод LALLS – г).

Измельчение и гомогенизация сырья привели к уменьшению размеров частиц на 2-3 порядка, что способствовало «открываемости» элементов. В сырье и в измельченных сухих остатках настоек были обнаружены 14 элементов – К, Са, Р, S, Cl, Mn, Fe, Cu, Zn, Si, Ti, Rb, Br, Sr.

При измельчении сырья интенсивность рентгеновской флуоресценции для большинства элементов хотя и возрастает, но в разной степени. Это

подтверждается изменением последовательности элементов в рядах ранжирования (Таблица 5).

Таблица 5. Ранжирование содержания элементов до и после диспергирования сырья валерианы, пустырника боярышника (выделены элементы, место положение которых изменилось после измельчения и гомогенизации).

ЛРС	Ранжирование элементов по их содержанию	
	до диспергирования	после диспергирования
Валериана	Fe>K>Ca>Cu>Rb>Sr>Mn>Ti>Si>Zn>P>Cl>S>Br	Fe>K>Ca>Cu> Sr>Rb >Mn>Ti> P >Zn> Si >Cl>S>Br
Пустырник	K>Ca>Cu>Fe>Rb>Mn>Cl>Br> Ti>Zn>S>Si>Sr	K>Ca> Sr >Fe> Cu >Rb>Mn>Cl> Br>Ti> P >Zn>S
Боярышник	Sr>Ca>K>Fe>Cu>Ti>Mn>P> Zn>Si>S	Ca>K> Sr > Cu> Rb >Fe>Ti> P > Mn >Zn>S

Оценка интенсивностей сигналов рентгенофлуоресцентного анализатора, настроенного на определение элементов в сплавах металлов или твердофазных неорганических соединениях, требует коррекции в случае анализа биологических материалов. Это достигается использованием референс-образцов с близкой по своей природе биологической матрицей [220-222]. В исследованиях элемента ЛРС и сухого остатка настоек был использован референс-образец с биологической матрицей, прошедший межлабораторную интеркалибрацию – National Institute of Standards & Technology Standard Reference Material 2976 (NIST SRM-2976) (Таблица 6). В стандартизации SRM-2976 приняли участие 10 лабораторий из Европы, Канады и США с привлечением 11 высокотехнологических аналитических инструментов, в том числе методы ААС, АЭС, МС, РФА и НАА.

Таблица 6. Содержание элементов в референс-образце (SRM-2976) согласно сертификату анализа NIST [223].

Элемент	Содержание, $\bar{x} \pm s$
K, %	0,97 ± 0,05
Ca, %	0,76 ± 0,03
P, %	0,83
S, %	1,9
Cl, %	5,7 ± 0,5

Продолжение таблицы 6.

Mn, мг/кг	33 ± 2
Fe, мг/кг	171,0 ± 4,9
Cu, мг/кг	4,02 ± 0,33
Zn, мг/кг	137 ± 13

Для исследуемых образцов интенсивности сигналов девяти элементов (K, Ca, P, S, Cl, Mn, Fe, Cu, Zn) были пересчитаны по пропорции: $I_{\text{реф}}/I_{\text{ЛРС}} = m_{\text{реф}}/m_{\text{ЛРС}}$, где $I_{\text{реф}}$, $I_{\text{ЛРС}}$ и $m_{\text{реф}}$, $m_{\text{ЛРС}}$ – интенсивности сигналов и массы соответственно референс-образца и анализируемого материала (Таблица 7).

Таблица 7. Результаты определения элементного состава до и после диспергирования лекарственного растительного сырья (n=3, $\bar{x} \pm s$).

ЛРС	Содержание элемента в пробе, мкг/г					
	До измельчения			После измельчения		
	Элементы			Элементы		
	s	p	d	s	p	d
Валерианы корневища с корнями	K (26712±38)	P (2437±304)	Fe (1149±3)	K (29808±6)	P (3374±44)	Fe (1200±5)
	Ca (6256±49)	S (1295±28) Cl (733±34)	Mn (172±2) Zn (84±1) Cu (4,6±0,1)	Ca (4975±21)	S (1631±60) Cl (810±18)	Mn (191±1) Zn (99±1) Cu (5,2±0,2)
Пустырника трава	K (28622±53)	P (<ПКО*)	Fe (241±2)	K (38140±19)	P (2454±120)	Fe (302±1)
	Ca (18228±159)	S (1553±339) Cl (5939±50)	Mn (52±1) Zn (18,4±0,3) Cu (4,0±0,0)	Ca (24411±366)	S (2357±51) Cl (7011±20)	Mn (77±1) Zn (34,0±0,1) Cu (3,3±0,3)
Боярышник а плоды	K (12690±14)	P (<ПКО*)	Fe (61±2)	K (22725±37)	P (1872±38)	Fe (181±4)
	Ca (6418±23)	S (441±8) Cl (<ПКО*)	Mn (39±2) Zn (15,4±0,3) Cu (3,1±0,1)	Ca (7644±15)	S (696±41) Cl (<ПКО*)	Mn (21±1) Zn (29±1) Cu (5,6±0,2)

* <ПКО – ниже предела количественного определения

Как видно из рисунка 27, в сырье валерианы было обнаружено более высокое содержание d-элементов по сравнению с пустырника травой и боярышника плодами. Так, среднее содержание железа после диспергирования достигало значений 1200 мкг/г. Плоды боярышника имели самое низкое содержание всех определяемых элементов. Полученные результаты позволили расположить эссенциальные d-элементы по снижению содержания в ЛРС в следующий ряд: Fe>Mn>Zn>Cu.

Пустырника трава характеризовалась более высоким содержанием s- и p-элементов по сравнению с сырьем валерианы и боярышника (Рисунок 28). А боярышника плоды имели самое низкое значение элементов и при этом, как до, так и после диспергирования, в них не был обнаружен хлор.

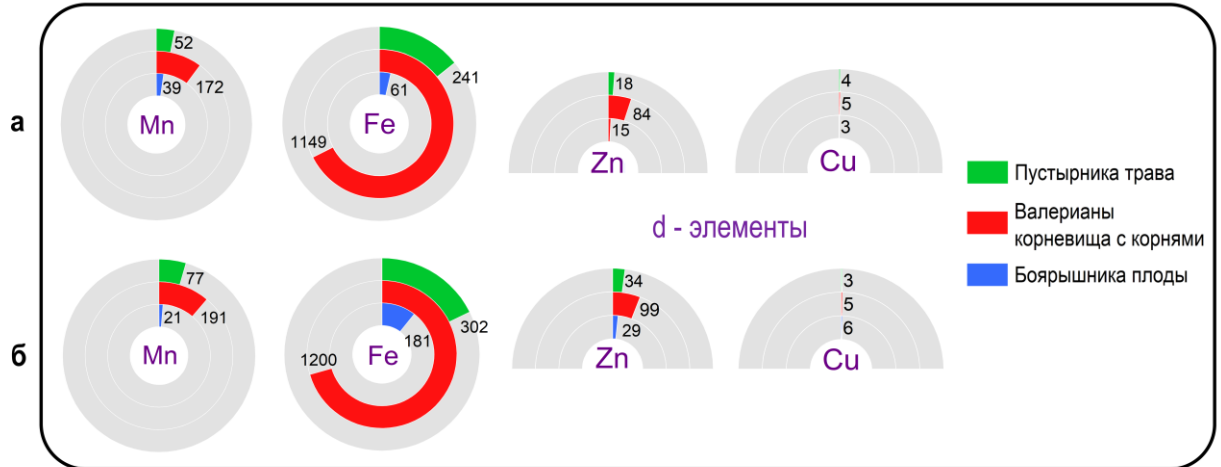


Рисунок 27. Результаты определения d-элементов в мкг/г до (а) и после (б) диспергирования сырья пустырника, валерианы и боярышника.

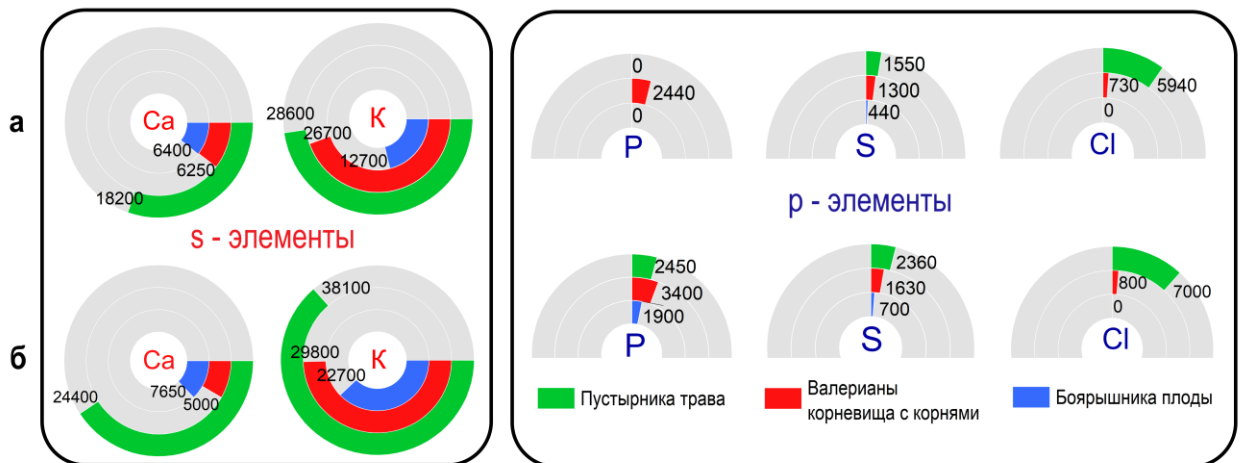


Рисунок 28. Результаты определения s- и p-элементов в мкг/г до (а) и после (б) диспергирования ЛРС пустырника, валерианы и боярышника.

Найденные значения содержания элементов в ЛРС и ранжирование их коррелируют с данными работы [224], в которой исследовались разные виды валерианы, но другим методом – методом МС (Таблица 8).

Таблица 8. Сравнение содержания элементов в сырье валерианы двух видов [224] с валерианой лекарственной.

Элемент	Содержание, мкг/г		
	результаты авторов [224], метод МС		результаты РФА, настоящее исследование
	Валериана волжская	Валериана сомнительная	Валериана лекарственная
K	16043	12306	29808
Ca	5416	9067	4975
P	3541	4251	3374
Fe	1447	2202	1200
Mn	194	241	191
Zn	37,6	45,8	99
Cu	15,9	17,6	5,2

Аптечное сырье валерианы по содержанию большинства элементов несколько уступает дикорастущим видам, за исключением калия и цинка, количество которых оказалось в два раза выше.

Возможность использования официального ЛРС в качестве дополнительного источника эссенциальных элементов могла быть подтверждена исследованиями степени извлечения их в водно-спиртовые экстрагенты.

Оценка степени извлечения макро- и микроэлементов в водно-спиртовой экстрагент. Оценку степени извлечения эссенциальных элементов в водно-спиртовой экстрагент проводили, сравнивая результаты с эталонными настойками, изготовленными в лаборатории методом мацерации в соответствии с ГФ РФ [2]. Высушенные до постоянной массы сухие остатки эталонных настоек были проанализированы на содержание неорганических компонентов. Для девяти элементов (K, Ca, P, S, Cl, Mn, Fe, Cu, Zn) интенсивности сигналов РФА были пересчитаны на массы аналогично, как это было показано для ЛРС, с учетом данных референс-образца. Степень извлечения элемента в экстрагент рассчитывали, как отношение количества вещества элемента (мкмоль) в сухом остатке (n_2) к количеству вещества в навеске сырья (n_1). Ранжирование содержания

элементов в сырье не совпадало с сухим остатком (т.е. с содержанием в настойке) (Таблицы 9-11).

Ранжирование содержания элементов в сухом остатке настойки валерианы (т.е. с содержанием в настойке) не совпадало с содержанием в сырье (Таблица 9), что свидетельствовало о разной степени экстракции отдельных элементов.

Таблица 9. Средняя степень извлечения эссенциальных элементов из сырья валерианы ($\bar{m}_{\text{сырье}}=6,0006\pm 0,0001$ г) в водно-спиртовой экстракт ($\bar{V}_{\text{настойки}}=29,00\pm 4,00$ мл; $\bar{m}_{\text{сухой остаток}}=0,6216\pm 0,0638$ г); $n=3$, $\bar{x}\pm s$.

Элемент	Количество элемента в навесках, \bar{n} , мкмоль		Степень извлечения $\bar{n}_2 / \bar{n}_1 \times 100, \%$
	Диспергированное сырье, $\bar{n}_1\pm s$	Сухой остаток, $\bar{n}_2\pm s$	
K	4574±1	612±15	13
Ca	744±3	17±1	2,3
P	653±9	76±2	12
S	305±11	17±1	5,6
Cl	137±3	36±1	26
Fe	129±1	0,41±0,20	0,3
Mn	21,0±0,1	0,31±0,02	1,5
Zn	9,1±0,1	0,88±0,17	9,7
Cu	0,49±0,02	0,06±0,01	12

Доля извлекаемого элемента была представлена рядом в соответствии со снижением степени его экстракции: Cl (26%) > K (13%) > Cu (12%) = P (12%) > Zn (9,7%). Для железа, марганца и кальция степень экстракции значительно ниже и не превышает 2,5%.

Аналогичные результаты были получены для настойки пустырника (Таблица 10).

Таблица 10. Средняя степень извлечения эссенциальных элементов из сырья пустырника ($\bar{m}_{\text{сырье}}=6,0004\pm 0,0001$ г) в водно-спиртовой экстракт ($\bar{V}_{\text{настойки}}=28,00\pm 0,00$ мл; $\bar{m}_{\text{сухой остаток}}=0,3399\pm 0,0450$ г); $n=3$, $\bar{x}\pm s$.

Элемент	Количество элемента в навесках, \bar{n} , мкмоль		Степень извлечения $\bar{n}_2 / \bar{n}_1 \times 100, \%$
	Диспергированное сырье, $\bar{n}_1\pm s$	Сухой остаток, $\bar{n}_2\pm s$	
К	5853±3	661±16	11
Ca	3653±55	21,8±0,3	0,6
P	475±23	20±7	4,2
S	441±10	32±2	7,3
Cl	1185±3	368±2	31
Fe	32,5±0,1	0,08±0,04	0,2
Mn	8,4±0,1	0,03±0,00	0,4
Zn	3,1±0,0	0,28±0,08	9,0
Cu	0,5±0,0	0,03±0,00	6,0

Порядок элементов при ранжировании доли извлечения из сырья в настойку пустырника отличался от валерианы: Cl (31%) > K (11%) > Zn (9,0%) > S (7,3%) > Cu (6,0%). В настойке пустырника также низкое содержание железа, марганца и кальция.

Для боярышника также была определена степень извлечения в системе «ЛРС-настойка» (Таблица 11).

Таблица 11. Средняя степень извлечения эссенциальных элементов из сырья боярышника ($\bar{m}_{\text{сырье}}=3,0004\pm 0,0003$ г) в водно-спиртовой экстракт ($\bar{V}_{\text{настойки}}=27,00\pm 0,00$ мл; $\bar{m}_{\text{сухой остаток}}=0,8082\pm 0,0504$ г); $n=3$, $\bar{x}\pm s$.

Элемент	Количество элемента в навесках, \bar{n} , мкмоль		Степень извлечения $\bar{n}_2 / \bar{n}_1 \times 100, \%$
	Диспергированное сырье, $\bar{n}_1\pm s$	Сухой остаток, $\bar{n}_2\pm s$	
К	1744±3	74±47	4,2
Ca	572±1	4±2	0,7
P	181±4	15±9	8,3
S	65±4	22±5	34

Продолжение таблицы 11.

Fe	9,8±0,1	0,02±0,00	0,2
Mn	1,15±0,05	-	0
Zn	1,33±0,03	0,50±0,02	38
Cu	0,27±0,01	0,02±0,00	7,4

Для настоек боярышника ранжирование степени извлечения также не совпадал с валерианой и пустырником: Zn (38%) > S (34%) > P (8,3%) > Cu (7,4%) > K (4,2%). Обращает на себя внимание, что в отличие от настоек валерианы и пустырника в настойке плодов боярышника не был обнаружен марганец, а доля извлечения цинка была выше примерно в 4 раза и достигла 38%.

Полученные результаты определения элементов как в ЛРС, так и в сухих остатках настоек, изготовленных из этого сырья, позволили сравнить ряды экстрагированных элементов для разных видов ЛРС (Таблица 12).

Таблица 12. Ранжирование элементного состава ЛРС и настоек, изготовленных из этого сырья.

Растительный препарат	Снижение содержания элементов	
	ЛРС	Настойка ≡ сухой остаток
Валерианы	K>Ca>P>S>Cl>Fe>Mn>Zn>Cu	Cl>K>P=Cu>Zn>S>Ca>Mn>Fe
Пустырника	K>Ca>Cl>P>S>Fe>Mn>Zn>Cu	Cl>K>Zn>S>Cu>P>Ca>Mn>Fe
Боярышника	K>Ca>P>S>Fe>Zn>Mn>Cu	Zn>S>P>Cu>K>Ca>Fe

Содержащиеся во всех трех видах сырья кальций, марганец и железо характеризуются незначительным переходом в жидкую фазу. В настойке боярышника марганец вообще не был обнаружен. Полученные результаты свидетельствуют о том, что химические формы таких d-элементов, как железо и марганец в ЛРС трёх исследуемых видов неустойчивы и могут подвергаться гидролизу в водно-спиртовых экстрактах в процессе мацерации. Кроме того, нельзя исключать возможность существования в растительном материале координационных соединений железа и марганца, экстракция которых может быть затруднена. Высокая степень экстракции цинка и меди позволяет предположить, что

комплексы этих элементов в жидкой фазе характеризуются большой устойчивостью.

Разработанная методика оценки качества настоек по элементному профилю сухого остатка с использованием референс-образца с идентичной биологической матрицей была апробирована на заводских настойках разных производителей (Рисунок 29).

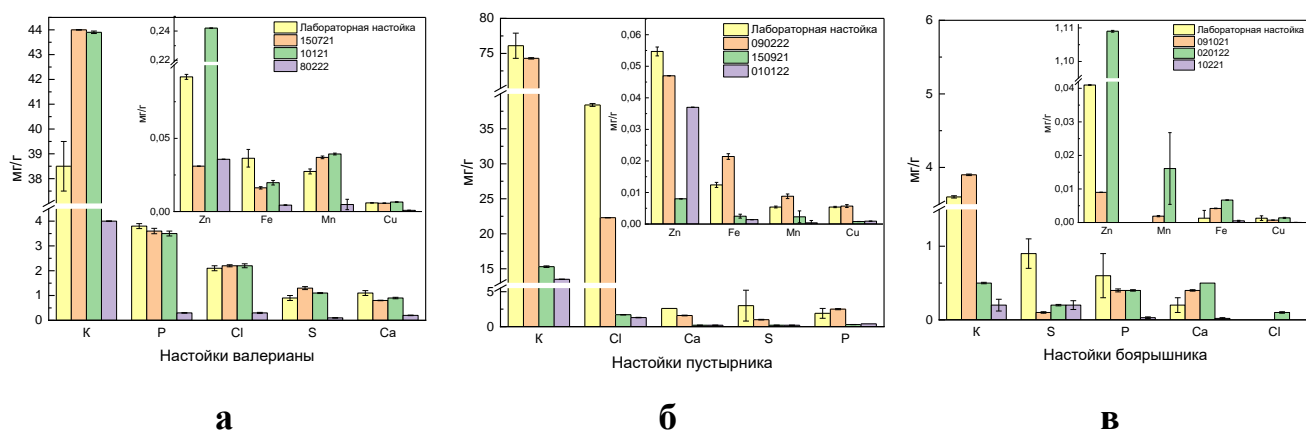


Рисунок 29. Содержание эссенциальных элементов (мг/г) в сухом остатке после удаления экстрагента из лабораторных и заводских настоек, **а** – валерианы, **б** – пустырника, **в** – боярышника ($n=3$, $\bar{x} \pm s$).

Оказалось, что содержание элементов в настойках одного вида разных производителей может достигать десятикратных различий. Например, содержание калия в настойках валерианы находилось в интервале 4,0-44 мг/г. Как видно, настойки, изготовленные в лаборатории из аптечного сырья, в некоторых случаях превышали верхнюю границу интервала содержаний элемента в заводских настойках.

Результаты определения элемента ЛРС и сухих остатков методом РФА представляет интерес прежде всего с точки зрения возможности оценки степени извлечения эссенциальных элементов при изготовлении галеновых препаратов, включая настойки. Как отмечалось в работе [41], такие сравнительные данные практически отсутствуют. До настоящего исследования содержание неорганических компонентов в жидких формах растительных препаратов

проводили методами ААС и АЭС [57-60]. При этом требовалось концентрирование анализируемых объектов и использование стандартных образцов сравнения, содержащих комплекс определяемых элементов в непредсказуемых количественных соотношениях. Разработанная методика анализа настоек с использованием сухого остатка и применением референс-образца с биологической матрицей позволили расширить аналитические возможности в сравнительном анализе системы «ЛРС-настойка».

Впервые для определения степени извлечения эссенциальных микро- и макроэлементов из ЛРС в настойку был применен метод РФА с использованием референс-образца с идентичной биологической матрицей, прошедший международную интеркалибрацию. Впервые для ряда эссенциальных макро- и микроэлементов определена степень извлечения из диспергированного ЛРС в настойку.

Накопленные результаты по определению «элемента» в растительных препаратах позволили сформировать библиотеку данных, которая легла в основу методики «Определение подлинности ЛРС хемометрической обработкой спектральных результатов методом ГК», описанной выше.

3.3 Роль хиральных компонентов в определении подлинности настоек

В поисках общего характеристического показателя, который мог бы использоваться для идентификации растительных препаратов, были проанализированы литературные данные, касающиеся присутствия в настойках оптически активных соединений. Как оказалось в ЛРС, из которого готовят настойки валерьяны, пустырника и боярышника, содержатся многочисленные БАС [33-37, 42-45, 51-54] и большинство из них содержат один или несколько хиральных центров (Рисунок 30). Однако до сих пор не проводились исследования оптической активности растительных экстрактов. В то же время такие базы данных, как «PubChem» (National Center for Biotechnological Information, США),

«DrugBank» (Canadian Institutes of Health Research, Канада) и «FoodB» (The Metabolomics Innovation Centre, Канада), содержат значения оптических углов вращения для некоторых соединений, присутствующих в ЛРС [200, 207, 225].

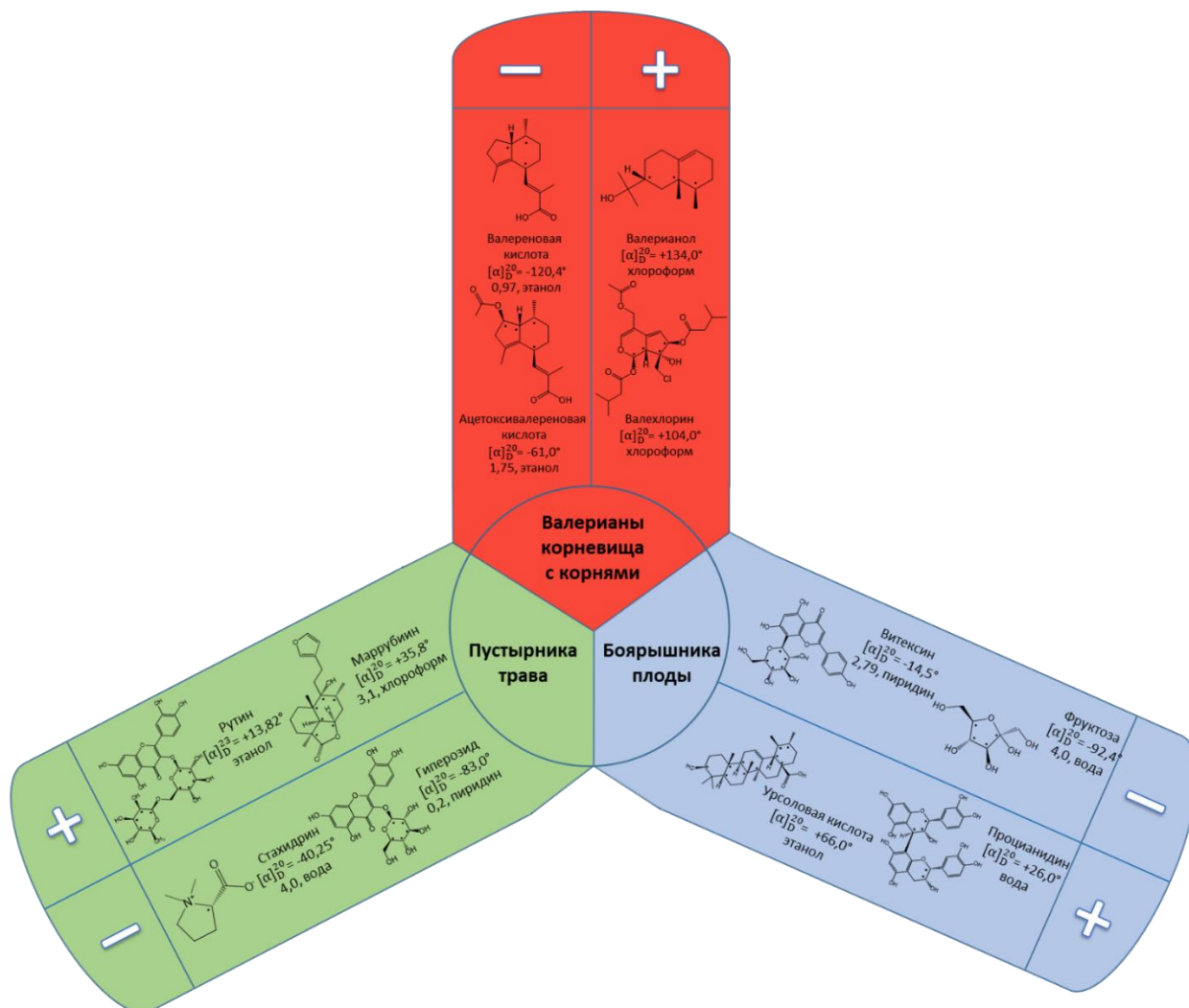


Рисунок 30. Примеры право- и левовращающих оптически активных компонентов сырья валерианы, пустырника, боярышника и значения их удельного вращения в разных растворителях.

Среди БАС валерианы, пустырника и боярышника могут быть как право- и левовращающие оптически активные соединения, так и смеси оптических антиподов с преобладанием одного из энантиомеров [33, 42, 134]. Анализ природы оптически активных соединений позволил предположить, что настойки могут

проявлять оптическую активность, значение которой является функцией, содержания хиральных соединений и природы растворителя.

Проведенный анализ 92 БАС, присутствующих в настойке валерианы, показал, что 77 из них (84%) являются оптически активными соединениями. Для пустырника и боярышника доля хиральных компонентов ниже: 65% (15 из 23) и 72% (18 из 25) соответственно (Приложение, таблицы 18-20). Было высказано предположение, что при определенных условиях суммарная оптическая активность настоек $\Sigma\alpha_D^{20}$ может оказаться специфической характеристикой, позволяющей идентифицировать настойки данного фармакологического класса [226]. Оказалось, что оптическая активность настоек валерианы очень высока: для некоторых образцов она достигала значений в десятки градусов. Для исследования оптической активности в зависимости от природы растворителя [227] был проведен поляриметрический анализ настоек валерианы разных серий одного из производителей. Исследование влияния содержания этанола на величину оптической активности проводили, разбавляя настойки водой или этанолом в объёмных соотношениях « $1V_{\text{настойка}} : nV_{\text{растворитель}}$ » (Рисунок 31).

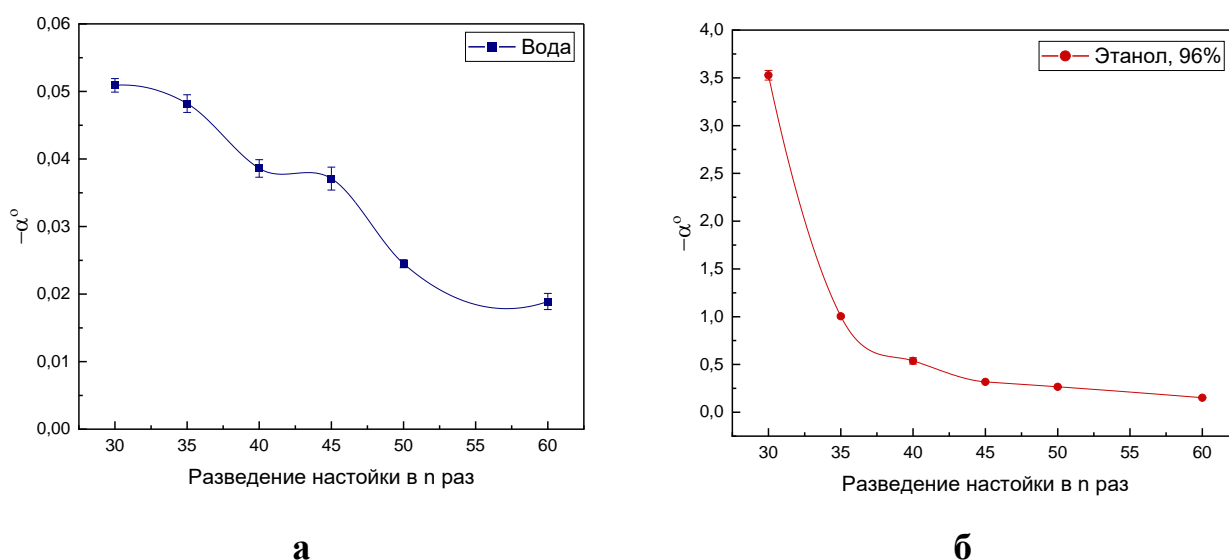


Рисунок 31. Зависимость оптической активности настоек валерианы от кратности разведения $n = 1V_{\text{настойка}} : nV_{\text{растворитель}}$: водой – **а**, этанолом – **б** ($n=3$, $\bar{x} \pm s$).

Как видно, оптическая активность настоек при разбавлении водой резко падает, причем α° на один-два порядка меньше по сравнению со спиртовыми разведениями. Значения углов оптического вращения с кратностью разведения этанолом 1:30 оставались слишком высокими для поляризметрических измерений.

С ростом кратности разведения настоек снижались различия результатов для образцов разных серий. Для выбора оптимальной концентрации этанола для разведения 1:40 исследовали воспроизводимость значений оптической активности и стабильности этих значений во времени (Рисунок 32).

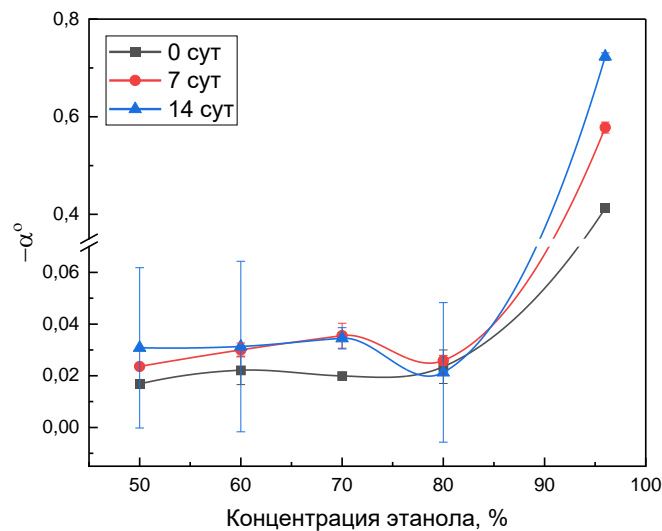


Рисунок 32. Изменение оптической активности растворов в зависимости от концентрации этанола, используемого для разбавления настоек валерианы в соотношении 1:40 ($n=3$, $\bar{x} \pm s$).

Оказалось, что использование этанола с концентрацией ниже 96% не позволяет проводить измерения из-за резкого снижения оптической активности растворов и низкой воспроизводимости результатов. Для разведения 96% этанолом высокая воспроизводимость сохраняется в течение всего периода наблюдений. Наблюдаемое увеличение оптической активности во времени свидетельствует о необходимости проводить измерение сразу после приготовления раствора. Это подтвердили более продолжительные наблюдения за настойками разных производителей (Рисунок 33). Как видно, оптическая активность настоек

валерианы при хранении в темном месте при комнатной температуре через три недели возрастает для всех исследованных серий, что может быть связано с хиральными переключениями и образованием новых оптически активных продуктов деградации.

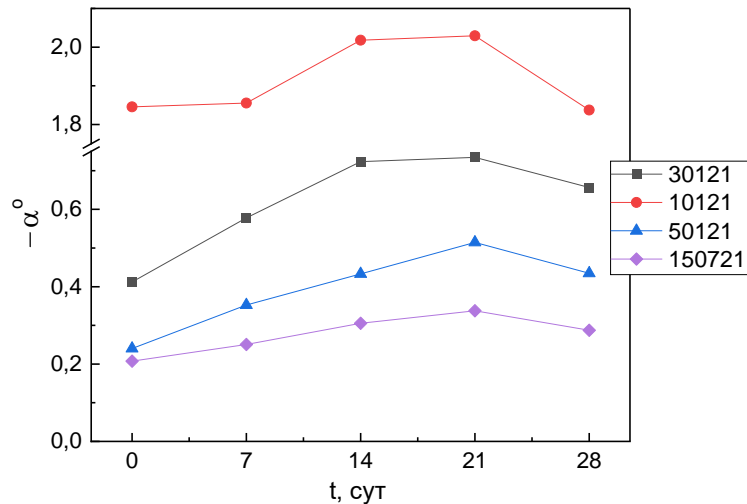


Рисунок 33. Изменение оптической активности настоек валерианы разных серий во времени (разведение этанолом 1:40).

Аналогичные исследования настоек пустырника показали, что для них кратность разбавления 1:40 слишком высока. Это, вероятно, связано с меньшим числом оптически активных соединений [41]. Оптимальным разбавлением оказалось объемное соотношение 1:10. Для настоек боярышника разведение не потребовалось.

В результате исследований была сформирована библиотека значений оптических активностей настоек валерианы ($n=21$), пустырника ($n=21$), боярышника ($n=14$). В связи с тем, что настойки были представлены образцами разных производителей или отдельных серий одного и того же производителя, набор полученных результатов был обработан методом математической статистики, а именно исключением грубых промахов по Q-критерию ($n < 10$) или сравнением $|d_i|$ со значением $3s$ ($n \geq 10$). Кроме того, для оценки качества настоек рассчитывали межсерийную воспроизводимость значений α° (среднее \pm доверительный интервал), которая зависит от природы растительного

сырья и соблюдения технологического регламента. В результате исключения грубых промахов число исследуемых объектов сократилось и для полученных рядов значений α° были обозначены рекомендуемые интервалы. Для настоек валерианы в разведениях 1:40 значения углов оптического вращения находились в интервале $-0,10^\circ < \alpha^\circ < -0,89^\circ$ (n=10). Межсерийную воспроизводимость для настойки валерианы составила $(\bar{\alpha}^\circ \pm \Delta\alpha^\circ) = -0,40^\circ \pm 0,15^\circ$. Для настоек пустырника в разведениях 1:10 оптическое вращение занимало интервал $-0,10^\circ < \alpha^\circ < -2,21^\circ$ (n=13); межсерийная воспроизводимость: $(\bar{\alpha}^\circ \pm \Delta\alpha^\circ) = -0,62^\circ \pm 0,38^\circ$. Углы вращения плоскости поляризованного света настоек боярышника (*разведение не требовалось*) занимали интервал $-0,76^\circ < \alpha^\circ < -1,55^\circ$ (n=7); межсерийная воспроизводимость $(\bar{\alpha}^\circ \pm \Delta\alpha^\circ) = -1,17^\circ \pm 0,27^\circ$.

Следует отметить, что все настойки имели левое вращение, и только в единичных случаях были обнаружены правовращающие образцы, которые при статистической обработке оказались в числе грубых промахов.

Согласно ОФС ГФ XIV и Ph. Eur. X для валидации методики «Испытание на подлинность» единственным требованием является оценка специфичности. Для этого поляриметрическим методом были исследованы контрольные настойки, изготовленные в лаборатории методом мацерации из ЛРС, реализуемого через аптеки (Таблица 13). Кроме того, подлинность этих настоек, как было показано выше, была доказана методом РФА.

Таблица 13. Сравнительные значения углов оптического вращения контрольных настоек при разведении этанолом 96% с установленными рекомендуемыми интервалами значений (n=3, $\bar{x} \pm s$).

Настойка, разведение	Контрольные настойки, $\bar{\alpha}^\circ \pm s$	Рекомендуемые интервалы α°
Валериана 1:40	$-0,23 \pm 0,03$	$-0,10^\circ < \alpha^\circ < -0,89^\circ$
Пустырник 1:10	$-1,23 \pm 0,33$	$-0,10^\circ < \alpha^\circ < -2,21^\circ$
Боярышник, без разведения	$-1,12 \pm 0,23$	$-0,76^\circ < \alpha^\circ < -1,55^\circ$

Таким образом, настойки валерианы, пустырника и боярышника вошли в рекомендуемый диапазон значений углов оптического вращения, что подтвердило правильность разработанной методики определения подлинности. Из полученных результатов следует, что хиральность настоек валерианы, пустырника и боярышника является показателем подлинности препаратов выбранного фармакологического класса.

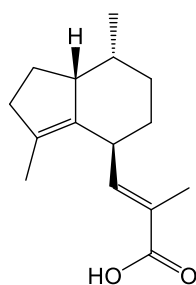
3.4 Биологическая активность растительных препаратов как многокомпонентных систем

Лекарственные растения содержат множество органических и неорганических соединений, которые в совокупности проявляют различные терапевтические эффекты. Однако, чаще всего, индивидуальные механизмы их действия исследованы лишь частично. Биологическую активность каждого компонента трудно оценить *in vitro* или *in vivo*, поскольку это требует многоступенчатой экстракции и подбора условий проведения испытаний. С развитием компьютерных технологий набирает популярность направление *in silico*, компьютерное прогнозирование (моделирование) различных биологических и физико-химических свойств исследуемых объектов. Разрабатываются и совершенствуются специальные программные обеспечения для прогноза различных свойств и активностей соединений в том числе растительных компонентов. К таким программам относится, например PASS Online.

3.4.1 Оценка биологической активности компонентов растительных препаратов методом PASS Online

Метод компьютерного прогнозирования PASS Online позволяет охарактеризовать биологическую активность молекул, механизмы их действия и

возможные побочные реакции организма [12]. Для оценки фармакологической активности валерианы корневищ с корнями, пустырника травы, боярышника плодов и настоек на их основе были найдены химические структуры основных БАС в системе SMILES в базе данных PubChem [200]. Далее, используя SMILES-структуру компонента, в онлайн программе PASS Online [11] была определена его биологическая активность. Гипотензивная, кардиотоническая и седативная активность была оценена через параметр **Pa** (probability «to be active» – вероятность «быть активным») в диапазоне от 0,000 до 1,000 или в процентах правдоподобия [228]. Например, прогноз биологической активности для валереновой кислоты, компонента валерианы, выглядит следующим образом (Рисунок 34):



Валереновая кислота

All Pa>Pi Pa>0,3 Pa>0,7

Pa	PI	Activity
0,890	0,005	CYP2J substrate
0,813	0,012	Acylcarnitine hydrolase inhibitor
0,803	0,018	Antieczematic
0,763	0,013	Alkylacetylgllycerophosphatase inhibitor
0,774	0,032	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,759	0,024	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,711	0,007	Adenomatous polyposis treatment
0,749	0,050	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,710	0,014	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
0,719	0,028	CYP2J2 substrate

ИЮПАК: (E)-3-[(4S,7R,7aR)-3,7-dimethyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl]-2-methylprop-2-enoic acid

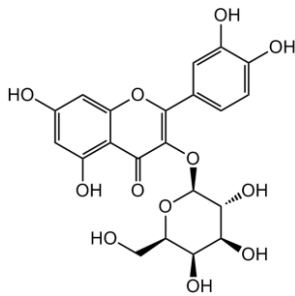
SMILES: CC1CCC(C2=C(CCC12)C)C=C(C)C(=O)O

Рисунок 34. Прогноз биологической активности валереновой кислоты в программе Pass Online.

В пределах выбранной вероятности (0,7-1,0) обнаружено, что валереновая кислота играет роль субстрата ферментов CYP и ингибитора гидролаз, редуктаз и ряда других ферментов. Но указания на проявления целевых свойств препарата не выявлены.

Компьютерное прогнозирование биологической активности гиперозида, компонента пустырника и боярышника, а также других растений, показала

следующие результаты, где кардиопротективные и гемостатические свойства с вероятностью «быть активными» выше 98% правдоподобия (Рисунок 35).



Гиперозид

ИЮПАК: 3-(β-D-Galactopyranosyloxy)-3',4',5,7-tetrahydroxyflavone

SMILES:

C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O

Рисунок 35. Прогноз биологической активности гиперозида в программе Pass Online.

Таким образом, как оказалось, все рассматриваемые БАС сырья валерианы, пустырника и боярышника обладают в совокупности широким фармакологическим спектром свойств – ингибированием различных ферментов, противоопухолевым, противоэкземным, противовоспалительным и другими свойствами. Высокие показатели **Pa** (>0,80) в проявлении гипотензивных и кардиотонических свойств выступают флавоноиды и их гликозиды, а также алкалоиды и карбоновые кислоты (Таблица 14).

Аналогичный анализ по другим компонентам настоек представлен в Приложении к диссертации.

All
 Pa>Pi
 Pa>0,3
 Pa>0,7

Pa	Pi	Activity
0,989	0,001	Membrane integrity agonist
0,987	0,001	Hemostatic
0,984	0,001	Cardioprotectant
0,983	0,001	Monophenol monooxygenase inhibitor
0,981	0,001	Membrane permeability inhibitor
0,978	0,001	Free radical scavenger
0,976	0,002	Lipid peroxidase inhibitor
0,965	0,001	Anticarcinogenic
0,961	0,000	Beta-N-acetylhexosaminidase inhibitor
0,961	0,001	Hepatoprotectant

Таблица 14. Прогнозирование фармакологической активности соединений сырья валерианы, пустырника и боярышника в соответствии с программой PASS Online.

ЛРС	Биологически активное соединение	Потенциальная биологическая активность ($P_a > 0,80$)
Валерианы корневища с корнями	<i>Карбоновые кислоты:</i> пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, валериановая кислота, изовалериановая кислота	Лечение фобических расстройств, вазопротекторы, агонисты целостности мембран
	<i>Флавоноиды и их гликозиды:</i> 6-метилапигенин, 8-метилапигенин, гесперидин, гесперидин 7-О-рутозид, линарин	Вазопротекторные, кардиопротекторные, гемостатические свойства, лечение ломкости капилляров
Пустырника трава	<i>Алкалоиды:</i> стахидрин, леонуриин	Антидепрессантные, антипсихотические свойства, лечение аффективных расстройств, ингибитор проницаемости мембран
	<i>Флавоноиды и их гликозиды:</i> катехин, гиперозид, рутин, космосиин	Вазопротекторные, кардиопротекторные, гемостатические свойства, лечение ломкости капилляров
Боярышника плоды	<i>Углеводы:</i> сахароза, арабиноза, ксилоза	Осмотические диуретики
	<i>Флавоноиды и их гликозиды:</i> гиперозид, изовитексин, витексин-2"-рамнозид	Вазопротекторные, кардиопротекторные, гемостатические свойства

Рассмотренные соединения представляют лишь незначительную часть многообразного состава ЛРС, но именно они с большей вероятностью проявляют свойства, характерные для данной фармакологической группы – гипотензивные, кардиотонические, седативные.

3.4.2 Прогнозирование липофильности компонентов растительных препаратов методом ККСА/QSAR

Отдельные лекарственные растения и галеновые препараты на их основе содержат уникальные компоненты, отсутствующие в других представителях той же фармакологической группы. Наглядный пример представляет собой валериана, в которой преобладают карбоновые кислоты и их эфиры, большинство из которых отсутствуют в пустырнике и боярышнике. Именно присутствие валереновой и ацетоксивалереновой кислот в настойке валерианы позволило использовать эти соединения в качестве маркёров в определении подлинности и количественном анализе. Специфичность этих соединений обеспечила разработку монографии «Valerian tincture» [5, 6].

Поиск новых биологически активных соединений в ЛРС не теряет своей актуальности. Для характеристики фармакологических свойств впервые обнаруженных компонентов ЛРС требуется трудоемкое извлечение их из сырья или химический синтез синтетических аналогов нативных компонентов. В этом случае альтернативным и незаменимым является метод количественной корреляции «структура – активность». Например, для прогнозирования липофильности (в значительной мере определяющей биодоступность) нового соединений может быть использован топологический индекс Винера [229]. Зависимость $\text{Log}P$ карбоновых кислот от топологического индекса Винера (W) характеризуется прямой пропорциональностью с высоким коэффициентом корреляции (Рисунок 36).

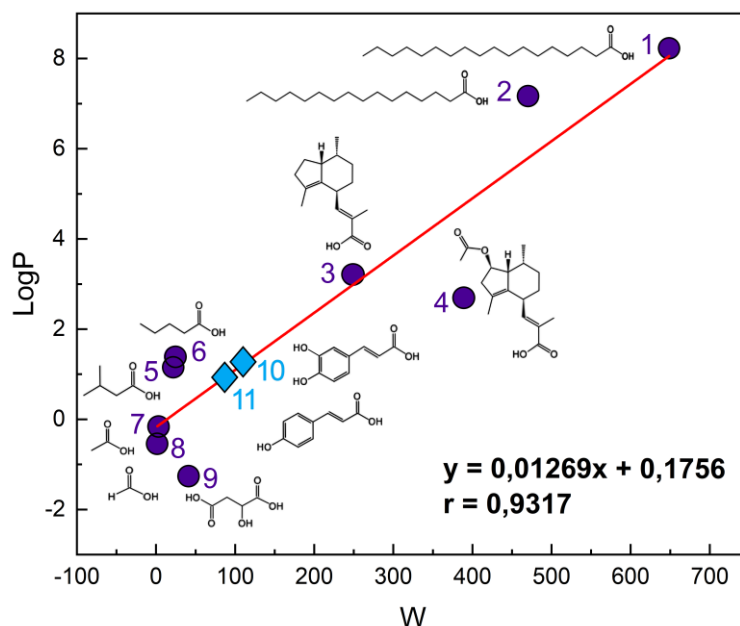


Рисунок 36. Взаимно-однозначные соответствия индексов Винера (W) и липофильности ($\text{Log}P$) карбоновых кислот, присутствующих в сырье: валерианы – стеариновая (1), пальмитиновая (2), валереновая (3), ацетоксивалереновая (4), валериановая (5), изовалериановая (6), уксусная кислота (7), муравьиная (8), яблочная (9); боярышника и пустырника – кофейная кислота (10); пустырника – р-кумаровая (11).

Таким образом, впервые обнаруженное соединение класса карбоновых кислот может быть охарактеризовано по выбранному свойству после расчета его топологического индекса. Для подтверждения этого вывода был рассчитан индекс Винера для р-кумаровой кислоты, присутствующей в траве пустырника ($W=84$), и для кофейной кислоты, компонента плодов боярышника и сырья пустырника ($W=102$). Найденные из полученной диаграммы значения липофильности этих кислот с высокой точностью совпали с табличными данными [200, 207, 225]: кофейная кислота $\text{Log}P_x = 1,0$ ($\text{Log}P_{\text{табл}}=0,7-1,2$); р-кумаровая кислота $\text{Log}P_x = 1,3$ ($\text{Log}P_{\text{табл}}=1,0-1,5$).

Таким образом, благодаря специальному ПО на основе зависимостей «структура-активность», возможно прогнозирование различных свойств и активностей растительных компонентов.

3.4.3 Метод Spirotox в определении подлинности настоек

Для исключения влияния частиц дисперсной фазы на биологический объект – инфузорию *Sp. ambigua* исследовали стабильность настоек во времени и при разных соотношениях вода : этанол.

Электрокинетический потенциал как характеристика дисперсности и стабильности водных и водно-спиртовых извлечений из ЛРС.

Как уже отмечалось для настоек валерианы, во времени происходило увеличение угла оптического вращения их этанольных разведений, что предположительно связывали с хиральными переключениями (раздел 3.3). Такая картина подтвердилась в межсерийных измерениях настоек пустырника (Рисунок 37). Как видно, среднее значение угла вращения плоскости поляризованного света этанольных разведений настоек пустырника при хранении в темном месте при комнатной температуре через три недели возрасла примерно в 5 раз. Одновременно увеличилось отклонение от среднего значения для настоек разных производителей и разных серий.

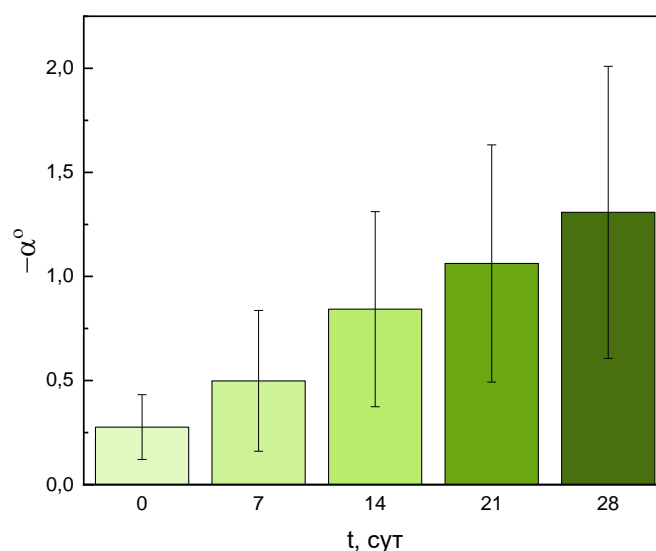


Рисунок 37. Изменение оптической активности настоек пустырника разных серий во времени (разведение этанолом 1:10; $n=9$; $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$).

Для уточнения причины роста углов оптического вращения разведений настоек при хранении была исследована их дисперсность методом DLS (Рисунок 38).

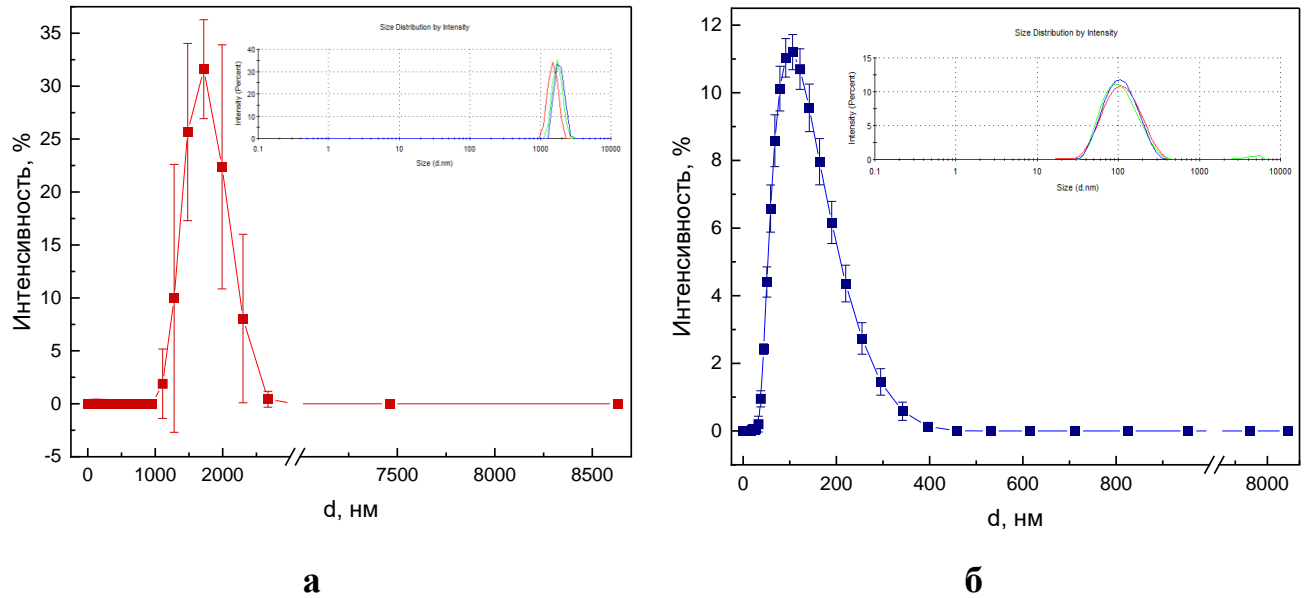


Рисунок 38. Распределение частиц по размеру в спиртовых (а) и водных (б) свежеприготовленных разведениях (1:20) настоек пустырника; метод DLS ($n=3$, $\bar{x} \pm s$).

В свежеприготовленных разведениях размер частиц дисперсной находилась в микрометровом диапазоне. Иная картина наблюдалась в водных разведениях настоек: максимумы полос распределения частиц по размерам соответствовали 100 нм. Существующие нанометровые частицы в водном растворе, способные к проникновению через клеточную мембрану, подтверждают правильность приема настоек – разбавление препарата в небольшом количестве воды [230]. Обнаруженные наночастицы играют, вероятно, роль естественных переносчиков биологически активных частиц в кровотоке, проникая через клеточную мембрану, например, путем пиноцитоза [231].

Методом LALLS было обнаружено, что в процессе старения спиртового разведения настойки валерианы, через 7 суток, формируются более крупные частицы, доля которых для $d=10$ мкм составляет 12% (Рисунок 39).

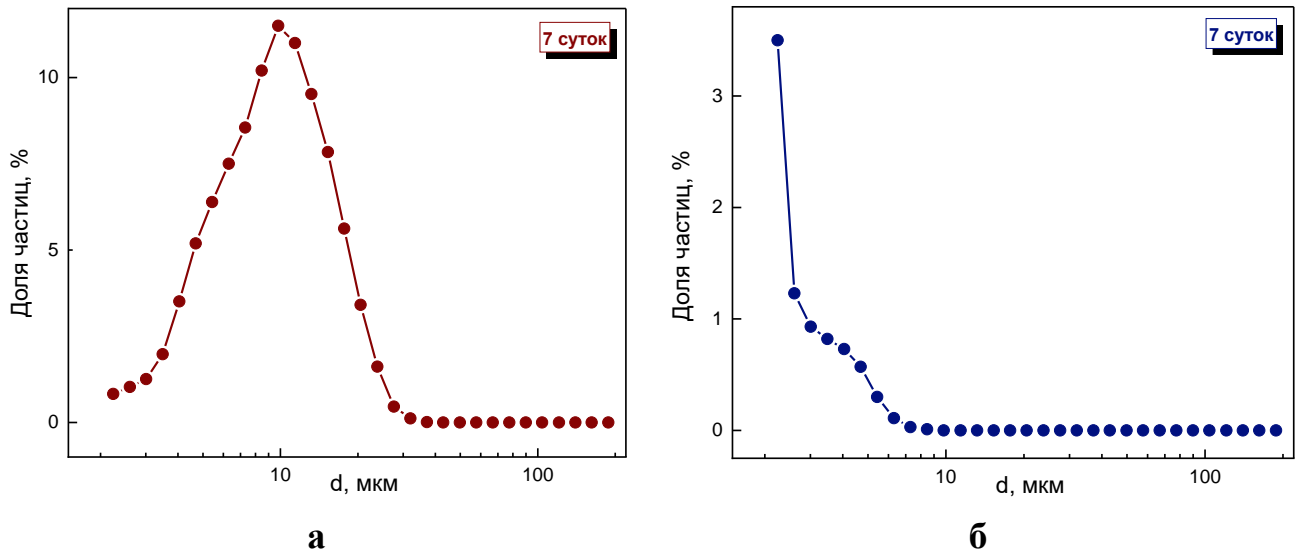


Рисунок 39. Размерные спектры, демонстрирующие потерю стабильности спиртовых (а) и водных (б) разведений настойки валерианы 1:40 через 7 суток; метод LALLS.

Стабильность спиртовых разведений с разными значениями углов оптического вращения оценивали величиной числа импульсов фотонов в секунду и по величине электрокинетического потенциала (ζ -потенциала) (Рисунок 40).

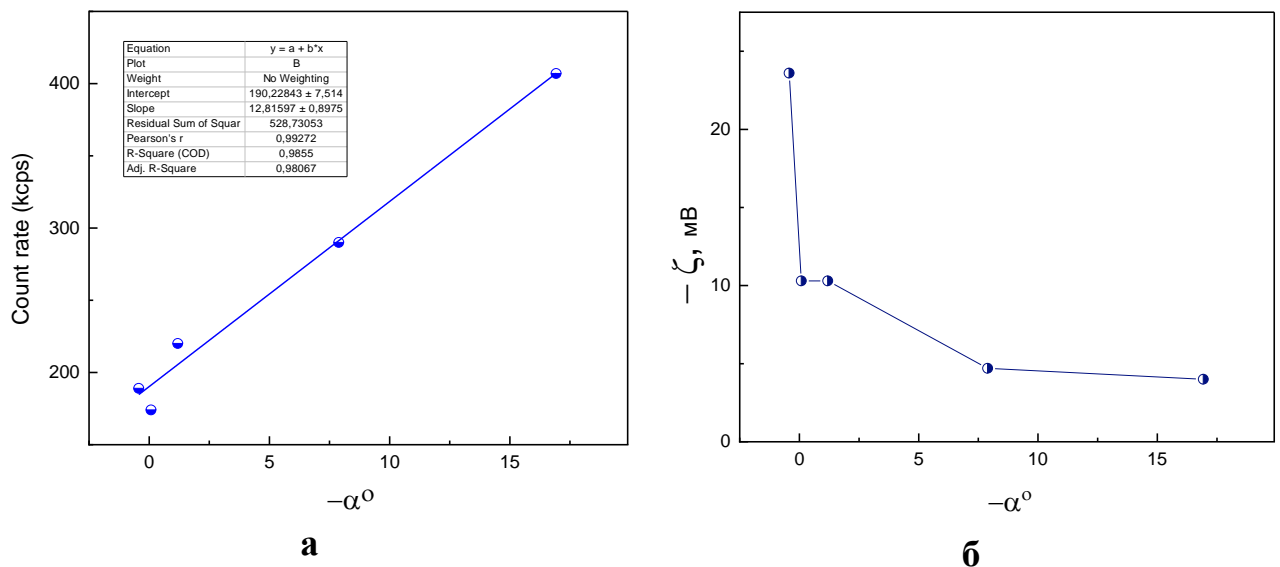


Рисунок 40. Зависимость числа импульсов фотонов (а) и ζ -потенциала (б) от оптической активности настойки боярышника; разведение 1:1; метод DLS.

Число импульсов фотонов в секунду (kcps - kilocount per second) были антибатны значениям ζ -потенциалов и возрастали с увеличением α° , занимая рекомендуемый

диапазон от 100 до 500 ксрс. Для низких значений угла вращения ($|\alpha^\circ| < 0,5^\circ$) линейная зависимость нарушалась, и в выбранном масштабе все точки группировались в интервале 150–200 ксрс. Вероятно, в растворах с низким содержанием оптически активных соединений возрастает вклад в оптическую активность гигантских гетерогенных кластеров воды [232]. Электрокинетический потенциал снижался с ростом угла оптического вращения от ~ -30 мВ до ~ -4 мВ, т.е. стабильность дисперсной фазы снижалась.

Значения электрокинетического потенциала в свежеприготовленных водных разведениях настоек (Таблица 15) находился на уровне граничных значений стабильности в 30 мВ [233].

Таблица 15. Значения электрокинетического потенциала настойки валерианы в разных разведениях водой и этанолом.

Настойка валерианы		
Кратность разведения	ζ-потенциал, мВ	
	водное разведение	разведение этанолом, 96%
1:20	-26,0	-12,2
1:40	-28,2	-16,9
1:60	-30,3	-12,4

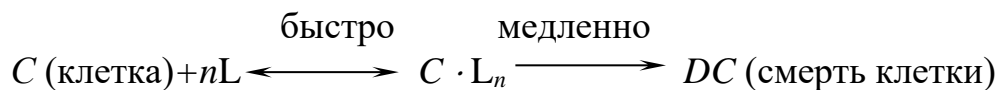
Электрокинетический потенциал (ζ -потенциал) с увеличением кратности разведения водой был близок или превышал граничное значение стабильности дисперсных систем в 30 мВ. Напротив, спиртовые разведения, независимо от разведения, имели низкую устойчивость. Настойки пустырника и боярышника после разведения этанолом также характеризовались низкими значениями ζ -потенциала (Таблица 16).

Таблица 16. Значения электрокинетического потенциала настоек разной природы при разведении этанолом.

Разведение этанолом, 96% 1:40, n=3, $\bar{x} \pm s$	
Настойки	ζ-потенциал, мВ
Валерианы	-14,3±2,8
Пустырника	-16,8±6,3
Боярышника	-13,4±4,8

Таким образом, водные разведения содержали частицы дисперсной фазы нанометрового размера, а их ζ -потенциал независимо от кратности разведения был близок или превышал граничное значение стабильности дисперсных систем в 30 мВ. Эти устойчивые дисперсные системы с нанометровыми частицами могли быть использованы исследованиях биологической активности настоек методом Spirotox.

Аррениусовская кинетика в определении подлинности настоек. Присутствующие в настойках многочисленные БАС участвуют в лиганд-рецепторных взаимодействиях на клеточном уровне организма. Использование в качестве модели одноклеточного объекта – инфузории *Sp. ambiguum* позволяет обобщить механизмы таких взаимодействий, представив их известной схемой [232]:



Такой подход позволяет оценить суммарную биологическую активность компонентов каждой из настоек в координатах Аррениуса по величине ${}^{\text{obs}}E_a$ – кажущейся энергии активации гибели клетки.

Использование аррениусовских координат « $\ln k - 1/T$ », позволило получить значения кажущихся энергий активации гибели *Sp. ambiguum* как для экстрагента (этанол 70%), так и для настоек разных фармакологических классов заводского производства в диапазоне 20-28°C с шагом в 2°C. Для этого экстрагент и настойки разбавляли водой в объёмных соотношениях «1V_{настойка} : nV_{вода}».

Для настоек валерианы экспериментальным путем была определена необходимая для контроля состояния инфузории кратность разведения высокоомной водой (Рисунок 41). Присутствующие стабильные частицы с размерами в нанометровом диапазоне в водных разведениях настоек не препятствовали количественной оценке биологической активности настоек и их идентификации в соответствии со значениями $^{obs}E_a$, вычисленным по тангенсу угла наклона прямых в координатах Аррениуса.

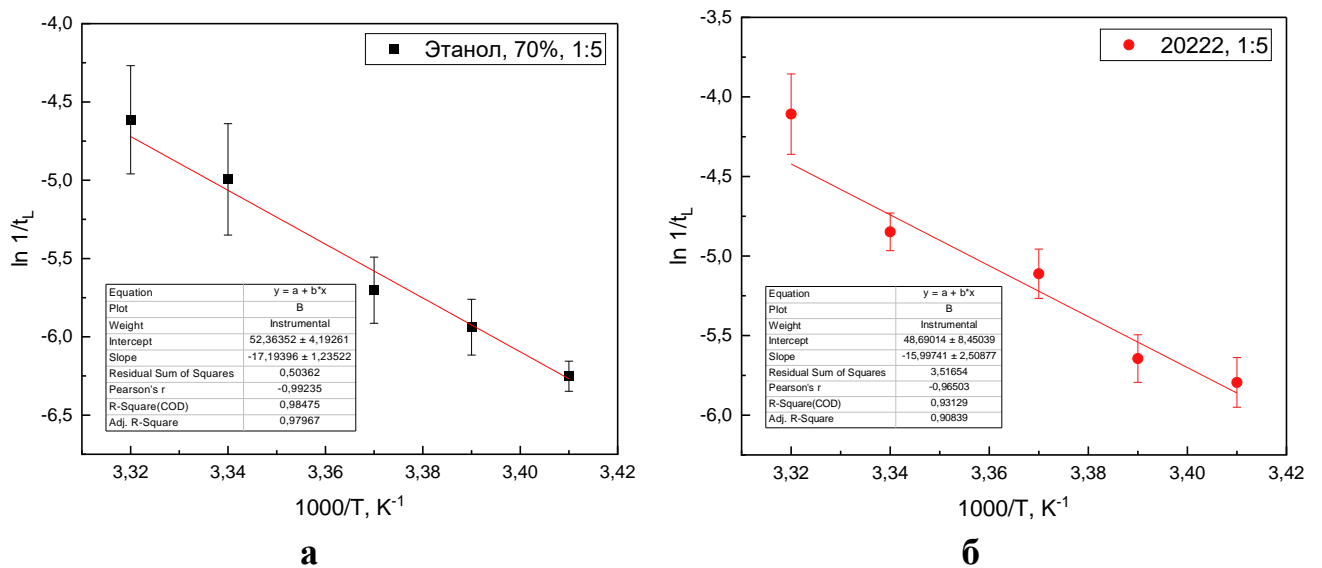


Рисунок 41. Зависимость продолжительности жизни *Sp. ambigua* от температуры в водном разведении 1:5: (а) - этанола 70%; (б) - настойки валерианы серии 20222 ($n=5$, $\bar{x} \pm s$).

Аналогично были получены $^{obs}E_a$ для настоек пустырника при объемном разведении 1:10. Данное разведение при определении $^{obs}E_a$ для этанола оказалось слишком высоким и гибель *Sp. ambigua* не наблюдалась в течение одного часа (Рисунок 42).

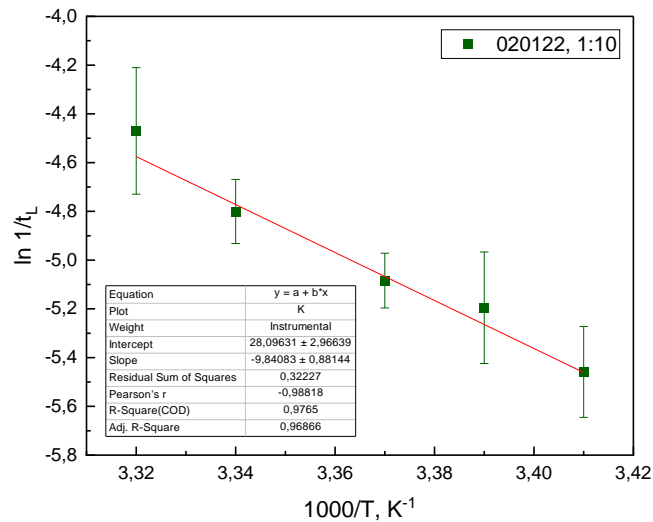


Рисунок 42. Зависимость продолжительности жизни *Sp. ambigua* от температуры в водном разведении (1:10) настойки пустырника серии 020122 ($n=5$, $\bar{x} \pm s$).

Для настоек боярышника была установлена степень разведения 1:4 (Рисунок 43).

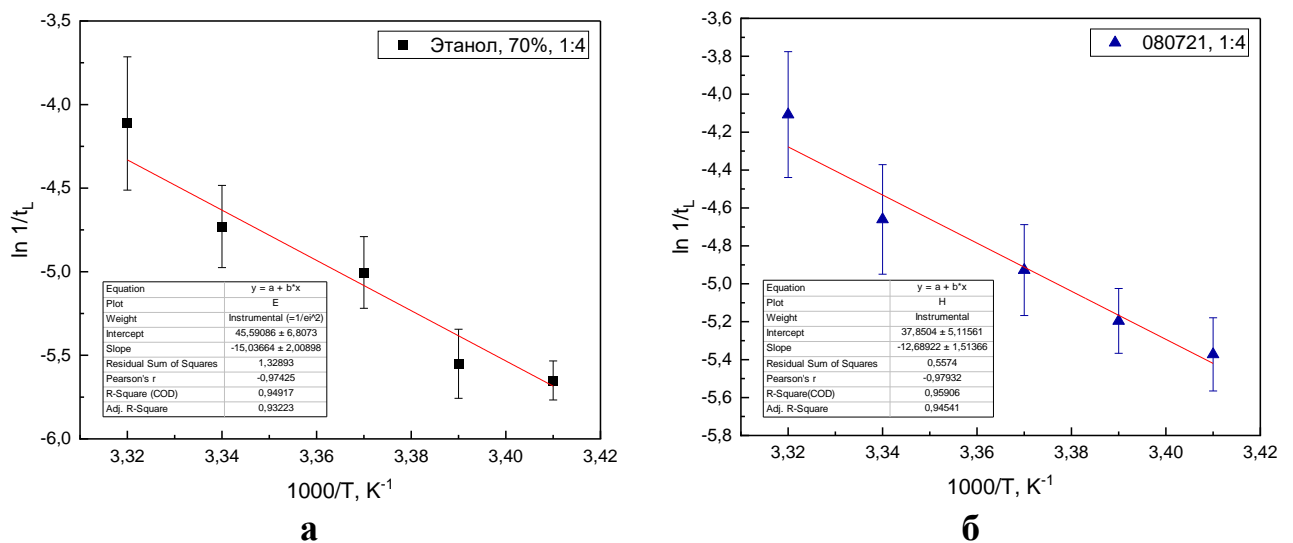


Рисунок 43. Зависимость продолжительности жизни *Sp. ambigua* от температуры в водном разведении 1:4: (а) - этанола 70%; (б) настойки боярышника серия 080721 ($n=5$, $\bar{x} \pm s$).

Как оказалось, более высокие значения $^{obs}E_a$ (меньшая токсичность) характерны для 70% этанола в тех же объёмных разведениях водой, которые были выбраны для настоек боярышника различных производителей (Таблица 17).

Таблица 17. Значения энергии активации процесса лиганд-рецепторного взаимодействия *Sp. ambigua* в настойках и водно-этанольных смесях ($n=5$, $\bar{x} \pm s$).

Настойка	Разведение настойки и этанола	$^{obs}E_a$, кДж/моль настойки	$^{obs}E_a$, кДж/моль этанол 70%
Валериана	1:5	135±6	143±10
Боярышник	1:4	113±20	125±17
Пустырник	1:10	87±13	— этанол в разведении 1:10 не вызывал гибель инфузорий за весь период наблюдения >3600 с

Наличие в настойках многочисленных компонентов органической и неорганической природы усиливает их биологическую активность. Это нашло отражение в снижении времени жизни $t_{ж}$, в увеличении константы скорости гибели $k=1/t_{ж}$ и в уменьшении величин энергий активации гибели инфузории.

Настойки пустырника обладали более высокой биологической активностью, для них средние значения энергий активации имели самое низкое значение при максимальном разбавлении водой (1:10): $^{obs}E_a = (87 \pm 13)$ кДж/моль. Аналогичные разведения этанола 70% не вызывали гибель инфузорий в течение периода наблюдения (более 60 минут). Значения энергии активации для настоек валерианы $^{obs}E_a = (135 \pm 6)$ кДж/моль (разведение 1:5) свидетельствуют о их наименьшей токсичности. Промежуточное положение в этом ряду занимали настойки боярышника (1:4) $^{obs}E_a = (113 \pm 20)$ кДж/моль.

Литературные данные по токсичности настоек немногочисленны и представлены без четкого описания характеристики состава экстрагента. Полулетальная доза LD_{50} однократного внутрибрюшинного введения этанольного экстракта корней валерианы мышам – 3300 мг/кг [33]. Только для одного препарата боярышника (сухой экстракт из листьев и цветков боярышника, растворенный в 45% этаноле в массовом соотношении 6:1) имеются сведения по токсичности. При однократном введении этого препарата в дозе 3 г/кг перорально и внутрибрюшинно крысам и мышам летальность не наблюдалась [42]. Сведения о лабораторных

исследованиях токсичности монопрепаратов травы пустырника вообще отсутствуют.

Разработанная ранее [23] и дополненная диаграмма « $^{obs}E_a$ (инфузория) – ЛД₅₀ (крысы, *per os*)» позволила прогнозировать токсичность настоек по найденным значениям энергии активации. Согласно диаграмме, настойка пустырника в разведении 1:10 превышает токсичность фенола, настойка боярышника (разведение 1:4) близка к токсичности меди сульфата, настойка валерианы (разведение 1:5) занимает промежуточное положение между трихлоруксусной кислотой и эмоксипином (Рисунок 44).

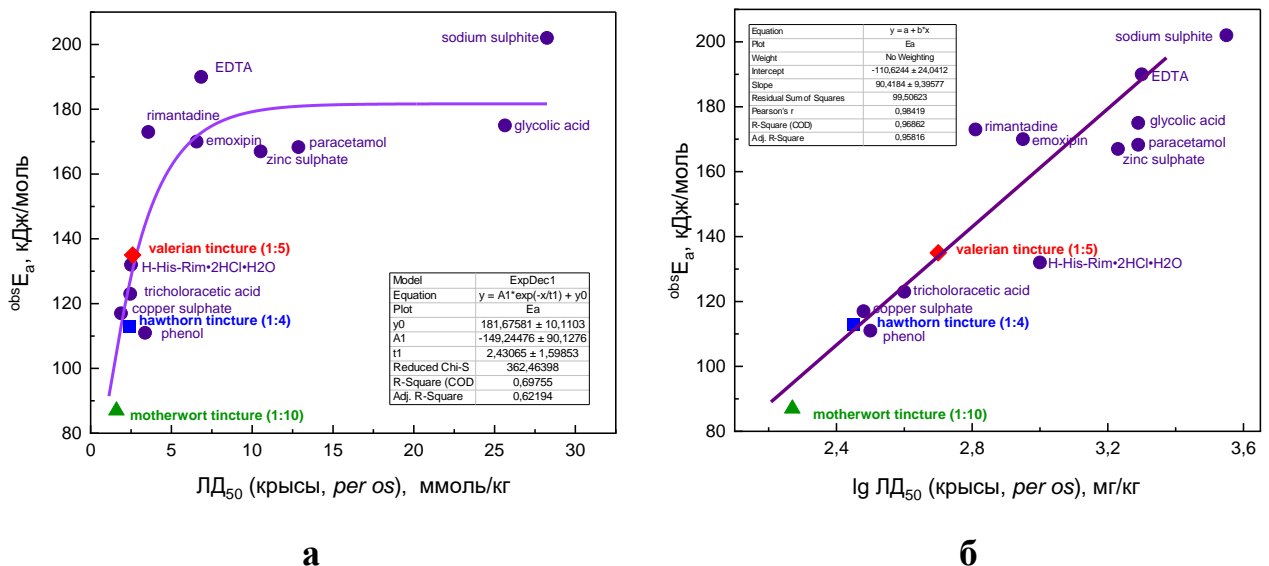


Рисунок 44. Диаграммы взаимных соответствий между энергией активации гибели клеточного биосенсора $^{obs}E_a$ и ЛД₅₀ лабораторных животных (крысы, *per os*): **а** – ЛД₅₀ в ммоль/кг, **б** – в полулогарифмических координатах, ЛД₅₀ в мг/кг.

Оценка биологической активности настоек методом Spirotox-тест в рамках кинетики Аррениуса позволяет идентифицировать настойки пустырника, боярышника и валерианы. Включение найденных значений энергии активации в созданную ранее библиотеку для построения корреляционной диаграммы « $^{obs}E_a$ – ЛД₅₀» позволило провести оценку токсичности настоек в сравнении с фармацевтическими субстанциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе разработаны новые подходы к оценке качества лекарственных растительных препаратов валерианы, пустырника, боярышника физико-химическими, биологическими и хемометрическими методами. Созданы библиотеки спектральных результатов в широком диапазоне длин волн (от 0,1 нм до 15 000 нм) для определения подлинности настоек и ЛРС выбранной фармакологической группы на основе МГК без использования малодоступных и дорогостоящих стандартных образцов фитомаркёров. Впервые для ряда эссенциальных макро- и микроэлементов определена степень извлечения из диспергированного лекарственного растительного сырья в настойку (сырье → настойка → сухой остаток настойки) методом РФА с использованием референс-образца с аналогичной биологической матрицей, прошедшего международную интеркалибрацию (NIST-2976). Впервые для оценки качества настоек предложен метод поляриметрии и установлены допустимые интервалы значений углов вращения плоскости поляризованного света и кратности разведения этанолом. Это позволило идентифицировать настойки разных ботанических родов. Для сравнения биологической активности настоек и фармацевтических субстанций на основе аррениусовской кинетики определены значения энергий активации ($^{obs}E_a$) лиганд-рецепторного взаимодействия (клеточный биосенсор *Sp. ambiguum*), которые могут быть использованы для их идентификации. Полученные результаты дополнили ранее разработанную диаграмму « $^{obs}E_a$ (инфузория) – ЛД₅₀ (крысы, *per os*)», которая позволяет прогнозировать токсичность ЛП по экспериментальным значениям $^{obs}E_a$. Для группы карбоновых кислот, компонентов ЛРС и настоек, разработана диаграмма, позволяющая расчетным путем по величине топологического индекса Винера прогнозировать липофильность впервые открываемых соединений соответствующего класса. Методом PASS Online с использованием SMILES-структур компонентов ЛРП подтверждены высокие (>80%) степени проявления седативных, гипотензивных и кардиотонических свойств.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые подходы к контролю качества лекарственных растительных препаратов на основе их спектральных свойств в широком диапазоне длин волн, элементного состава, хиральности и биологической активности с привлечением современных методов хемометрики.

2. На основе хемометрической обработки (МГК) результатов спектрометрии в широком диапазоне длин волн (от 0,1 нм до 15 000 нм) разработаны методики определения подлинности растительных препаратов разных ботанических родов (сырья и настоек валерианы, пустырника и боярышника), без использования малодоступных и дорогостоящих стандартных образцов.

3. Сравнением результатов РФА сырья и сухих остатков настоек с использованием референс-образца с аналогичной матрицей, прошедшего международную интеркалибрацию (NIST-2976), показано, что степень извлечения эссенциальных макро- и микроэлементов (K, Ca, P, Cl, S, Fe, Zn, Cu, Mn) составляет (0,2–31) % в зависимости от элемента и ботанического рода образца.

4. Разработаны методики идентификации настоек разных ботанических родов методом поляриметрии. Установлены интервалы значений оптической активности при 20°C и кратности разведения этанолом для настоек: валерианы $-0,10^\circ < \alpha^\circ < -0,89^\circ$, 1:40; пустырника $-0,10^\circ < \alpha^\circ < -2,21^\circ$, 1:10; боярышника $-0,76^\circ < \alpha^\circ < -1,55^\circ$, без разведения.

5. Найденные экспериментально значения энергии активации (${}^{\text{obs}}E_a$) лиганд-рецепторного взаимодействия (биосенсор *Sp. ambiguus*) позволили ранжировать настойки по их биологической активности: валериана (135±6 кДж/моль, 1:5) < боярышник (113±20 кДж/моль, 1:4) < пустырник (87±13 кДж/моль, 1:10) и могут быть использованы для их идентификации. Продемонстрирована возможность использования топологического индекса Винера (W) для прогнозирования липофильности (LogP) компонентов растительного сырья (модель – карбоновые кислоты). Через SMILES-структуры

компонентов настоек (n=140) методом PASS Online подтверждены высокие (>80%) степени проявления седативных, гипотензивных и кардиотонических свойств препаратов исследованного фармакологического класса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- $|d_i|$** – случайное отклонение *i*-ой варианты от среднего
- DLS** – dynamic light scattering, динамическое светорассеяние
- $^{obs}E_a$** – наблюдаемая энергия активации
- LALLS** – low-angle laser light scattering, малоугловое рассеяние лазерного света
- LogP** – логарифм отношения концентраций исследуемого вещества в октаноле и в воде ($C_{октаноле}/C_{воде}$)
- Pa** – probability «to be active», вероятность «БЫТЬ АКТИВНЫМ»
- PASS** – prediction of activity spectra for substances, метод прогнозирования биологической активности соединений
- PC** – Principal Component
- PCA** – Principal Component Analysis
- Ph. Eur.** – European pharmacopoeia/Фармакопея Евросоюза
- Pi** – probability «to be inactive», вероятность «БЫТЬ НЕАКТИВНЫМ»
- s** – стандартное отклонение
- SMILES** – simplified molecular input line entry system/система упрощённого представления молекул в строке ввода
- SRM** – standard reference material
- t_j** – время жизни инфузории
- USP NF** – US Pharmacopoeia and National Formulary/Фармакопея США и Национальный формуляр
- W** – топологический индекс Винера
- ААС** – атомно-абсорбционная спектрометрия
- АЭС-ИСП** – атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой
- БАС** – биологически активное соединение
- БИК** – Ближняя инфракрасная область

- ВИД** – спектрофотометрия в видимой области
- ГК** – главная компонента
- ГЛФ** – готовая лекарственная форма
- ГФ РФ** – государственная фармакопея Российской Федерации
- ИКФС НПВО** – инфракрасная спектрометрия нарушенного полного внутреннего отражения с Фурье преобразованием
- ККСА/QSAR** – количественная корреляция структура-активность/quantitative structure – activity relationship
- ЛД₅₀** – полуметальная доза
- ЛП** – лекарственный препарат
- ЛРП** – лекарственный растительный препарат
- ЛРС** – лекарственное растительное сырье
- МГК** – метод главных компонент
- МС** – масс-спектрометрия
- НАА** – нейтронно-активационный анализ
- ОФС** – общая фармакопейная статья
- Р.н.** – регистрационный номер
- РФА** – рентгенофлуоресцентный анализ
- РФС** – рентгенофлуоресцентная спектрометрия
- СО** – стандартный образец
- ТСХ** – тонкослойная хроматография (хроматография в тонком слое сорбента)
- УФ** – ультрафиолетовая (спектрофотометрия)
- ФС** – фармакопейная статья

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023 [Электронный ресурс]. – World Health Organization (WHO). – 2013. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112501>.
2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. – 2018. [Электронное издание]. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea.php>.
3. Ren, J. Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine / J. Ren, A.H. Zhang, L. Kong, Y. Han, G.L. Yan, H. Sun, X.J. Wang // *Phytomedicine*. – 2020. – V. 67. – 153165. DOI:10.1016/j.phymed.2019.153165.
4. Sun, H. Exploring potential biomarkers of coronary heart disease treated by Jing Zhi Guan Xin Pian using high-throughput metabolomics / H. Sun, X.N Li, A.H. Zhang, K. M. Zhang, G.L. Yan, Y. Han, F.F. Wu, X.J. Wang // *RSC Adv*. – 2019. – V. 9. – N 20. – P. 11420-11432. DOI: 0.1039/C8RA10557J.
5. European Pharmacopoeia 11.2 ed. // European Directorate on Quality of Medicines. – 2023. [Электронное издание]. – Режим доступа: <https://pheur.edqm.eu/subhome/11-2>.
6. The United State Pharmacopeia–National Formulary 2022. Issue 3. // United States Pharmacopeial Convention. – 2022. [Электронное издание]. – Режим доступа: <https://online.uspnf.com/uspnf>.
7. Sik, B. Investigation of the long-term stability of various tinctures belonging to the *Lamiaceae* family by HPLC and spectrophotometry method / B. Sik, E. Hanczné Lakatos, V. Kapcsándi, R. Székelyhidi, Z. Ajtony // *Chem. Pap.* – 2021. – V. 75. – P. 5781-5791. DOI: 10.1007/s11696-021-01755-z.
8. Muyumba, N.W. Quality control of herbal drugs and preparations: The methods of analysis, their relevance and applications / N.W. Muyumba, S.C. Mutombo, H Sheridan, A. Nachtergael, P. Duez // *Biology. Talanta Open*. – 2021. – V. 4. – 100070. DOI: 10.1016/j.talo.2021.100070.

9. Pei, Y.-F. Comparison and identification for rhizomes and leaves of *Paris yunnanensis* based on Fourier transform mid-infrared spectroscopy combined with chemometrics / Y.-F. Pei, Q.-Z. Zhang, Z.-T. Zuo, Y.-Z. Wang // *Molecules*. – 2018. – V. 23. – 3343. DOI: 10.3390/molecules23123343.
10. Perez-Rafols, C. Authentication of soothing herbs by UV–VIS spectroscopic and chromatographic data fusion strategy / C. P´erez-Rafols, N. Serrano, J.M. D´ıaz-Cruz // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2023. – V. 235. – 104783. DOI: 10.1016/j.chemolab.2023.104783.
11. Way2Drug. PASS Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.way2drug.com/passonline/>.
12. Lagunin, A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics*. – 2000. – V. 16. – N 8. – P. 747-8. DOI: 10.1093/bioinformatics/16.8.747.
13. Ami´c, D. SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids / D. Ami´c, D. Davidovi´c-Ami´c, D. Beslo, V. Rastija, B. Lucić, N. Trinajstić // *Curr Med Chem*. – 2007. – V. 14. – N 7. – P. 827-45. DOI: 10.2174/092986707780090954.
14. Das, G. Plant species of sub-family *Valerianaceae*-a review on its effect on the central nervous system / G. Das, H.S. Shin, R. Tundis, S. Gonçalves, O.A.G. Tantengco, M.G. Campos, R. Acquaviva, G.A. Malfa, A. Romano, J.A.H. Robles, M.Q. Clores, J.K. Patra // *Plants*. – 2021. – 10. – N 5. – 846. DOI: 10.3390/plants10050846.
15. Fierascu, R.C. *Leonurus cardiaca* L. as a source of bioactive compounds: An update of the European Medicines Agency Assessment report (2010) / R.C. Fierascu, I. Fierascu, A. Ortan, I.C. Fierascu, V. Anuta, B.S. Velescu, S.M. Pituru, C.E. Dinu-Pirvu // *Biomed Res Int*. – 2019. – V. 2019. – 4303215. DOI: 10.1155/2019/4303215.
16. Verma, T. Plants used as antihypertensive / T. Verma, M. Sinha, N. Bansal, S.R. Yadav, K. Shah, N.S. Chauhan // *Nat Prod Bioprospect*. – 2021. – V. 11. – N 2. – P. 155-184. DOI: 10.1007/s13659-020-00281-x.
17. Сыроешкин, А.В. Оптические методы в исследованиях хиральных свойств лекарственных средств / А.В. Сыроешкин, Т.В. Плетенёва, Е.В. Успенская,

О.В. Левицкая // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – N 1. – С. 25-29.

18. Syroeshkin, A.V. Polarimetric research of pharmaceutical substances in aqueous solutions with different water isotopologues ratio / A.V. Syroeshkin, T.V. Pleteneva, E.V. Uspenskaya, O.V. Levitskaya, M.A. Tribot-Laspierre, I.A. Zlatsky, N.A. Khodorovich, M.V. Nikifirova, S.A. Zaytseva // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2018. – V. 10. – N 5. – P. 243–248. DOI: 10.22159/ijap.2018v10i5.28151.

19. Syroeshkin, A.V. Deuterium as a tool for changing the properties of pharmaceutical substances (review). / A.V. Syroeshkin, T.V. Pleteneva, E.V. Uspenskaya, O.V. Levitskaya, I.V. Tarabrina, S.N. Novikova, I.A. Zlatskiy // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2021. – V. – N 4. – P. 65–73. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i4.41818.

20. Koldina, A.M. Light scattering in research and quality control of deuterium depleted water for pharmaceutical application / A.M. Koldina, E.V. Uspenskaya, A.A. Borodin, T.V. Pleteneva, A.V. Syroeshkin // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2019. – V. 11. – N 5. – P. 271-278. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i5.34672.

21. Syroeshkin, A.V. The new two-dimensional light scattering method for recognition of pharmaceutical enantiomers / A.V. Syroeshkin, O.V. Levitskaya, T.V. Pleteneva, E.V. Uspenskaya, M.A. Tribot-Laspierre, I.V. Tarabrina // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2020. – V. 10. – N 12. – P. 29-34. DOI: 10.7324/JAPS.2020.101204.

22. Makarova, M. D/H modification of plant peptides and microelements metabolome / M. Makarova, A. Syroeshkin, T. Maksimova, T. Pleteneva, I. Zlatskiy, N. Antipova, A. Skripnikov, M. Dzhavakhyan // FEBS Open Bio. – 2019. – V. 9. – P. 287-288. DOI: 10.1002/2211-5463.12675.

23. Сыроешкин, А.В. Кинетическое описание взаимодействия клетки с низкомолекулярными лигандами / А.В. Сыроешкин, О.В. Суздалева, Л.П. Кискина,

В.А. Долгополова, С.Н. Быканова, Т.В. Плетенева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2001. – N 3 – С. 25-32.

24. Zlatskiy, I. Dependence of biocatalysis on D/H ratio: Possible fundamental differences for high-level biological taxons / I. Zlatskiy, T. Pleteneva, A. Skripnikov, T. Grebennikova, T. Maksimova, N. Antipova, O. Levitskaya, M. Makarova, I. Selivanenko, A. Syroeshkin // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – 4173. DOI: 10.3390/molecules25184173.

25. Попов В.И. ChemicDescript. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612305. РОСПАТЕНТ РФ, 2003.

26. Попов В.И. ChemicPen. Свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ № 2005612073. РОСПАТЕНТ РФ, 2005.

27. Syroeshkin, A.V. Comparison of biopharmaceutical parameters of cannabinoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs by QSAR method / A.V. Syroeshkin, D.A. Galkina, D.D. Ogotoeva, O.V. Levitskaya, M.A. Morozova, T.V. Pleteneva // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2022. – V 15. – N 1. – P. 269-273. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i1.45990.

28. Shinjyo, N. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders-a systematic review and meta-analysis / N. Shinjyo, G. Waddell, J. Green // *J Evid Based Integr Med*. – 2020. – V. 25. – 2515690X20967323. DOI: 10.1177/2515690X20967323.

29. Sun, J. Heterogeneous genetic diversity estimation of a promising domestication medicinal motherwort *Leonurus cardiaca* based on chloroplast genome resources / J. Sun, Y. Wang, T.A. Garran, P. Qiao, M. Wang, Q. Yuan, L. Guo, L. Huang // *Front Genet*. – 2021. – V. 15. – N 12. – 721022. DOI: 10.3389/fgene.2021.721022.

30. Tabaszewska, M. The effect of *Crataegus* fruit pre-treatment and preservation methods on the extractability of aroma compounds during liqueur production / M. Tabaszewska, D. Najgebauer-Lejko, M. Zbylut-Górska // *Molecules*. – 2022. – 27. – N 5. – 1516. DOI: 10.3390/molecules27051516.

31. Monganas, M. Understanding plant to extract ratios in botanical extracts / M. Monagas, T. Brendler, J. Brinckmann, S. Dentali, S. Gafner, G. Giancaspro, H.

Johnson, J. Kababick, C. Ma, H. Oketch-Rabah, P. Pais, N. Sarma, R. Marles // Pharmacol. – 2022. – V. 13. – 981978. DOI: 10.3389/fphar.2022.981978.

32. Lanje, C.N. Medicinal natural drug of valerian (*Valerina officinalis*): An-over review/ C.N. Lanje, S.R. Patil, A.M. Wankhade // American Journal of Pharm Tech Research. – 2020. – V. 10. – N 1. – P. 148-173. DOI: 10.46624/ajptr.2020.v10.i1.013.

33. EMA/HMPC/150846/2015 Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. [Электронный ресурс]. – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). – 2016. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/valerianae-radix>.

34. Paul, C. Pacifigorgianes and tamariscene as constituents of *Frullania tamarisci* and *Valeriana officinalis* / C. Paul, W.A. König, H. Muhle // Phytochemistry. – 2001. – V. 57. – N 2. – P. 307-13. doi: 10.1016/s0031-9422(01)00018-8. PMID: 11382249.

35. Шкроботько, П.Ю. Компонентный состав эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana Officinalis* L. S. Str. в окрестностях г. Ярославля и *Valeriana Collina Wallr.* в окрестностях г. Запорожье / П.Ю. Шкроботько, А.В. Ткачѳв, М.С. Юсубов, М.В. Белоусов, В.А. Агафонов, Н С. Фурса // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2009. – N 2. – С. 190-197.

36. Patochka, J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis* / J. Patochka, J. Jakl // Journal of Applied Biomedicine. – 2010. – N 8. – P. 11-18.

37. Антонова, Н.П. Стандартизация действующих веществ валерианы лекарственной в растительном сырье и таблетках экстракта валерианы / Н.П. Антонова, Е.П. Шефер, С.С. Прохватилова, Н.Е. Семенова, У.С. Легонькова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – N 2. – С. 55-59.

38. Фурса, Н.С. Сравнительный анализ элементного, углеводного и аминокислотного состава подземных органов валерианы лекарственной / Н.С. Фурса, Е.Н. Караванова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – N 3. – С. 143-7.

39. Караванова, Е.Н. Сравнительный анализ элементного, углеводного и аминокислотного состава подземных органов валерианы лекарственной / Е.Н. Караванова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – Т. 3. – С. 143-7.
40. Arce, S. Determination of metal content in valerian root phytopharmaceutical derivatives by atomic spectrometry / S. Arce, S. Cerutti, R. Olsina, M.R. Gomez, L.D. Martínez // J AOAC Int. – 2005. – V. 88. – N 1. – P. 221-5.
41. Koshovyi, O. Phytochemical and psychotropic research of motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) modified dry extracts / O. Koshovyi, A. Raal, I. Kireyev, N. Tryshchuk, T. Ilina, Y. Romanenko, S.M. Kovalenko, N. Bunyatyan // Plants. – 2021. – V. 10. – N 2. – 230. DOI: 10.3390/plants10020230.
42. EMA/HMPC/127430/2010 Assessment report on *Leonurus cardiaca* L., *herba*. [Электронный ресурс]. – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). – 2010. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-leonurus-cardiaca-l-herba_en.pdf.
43. Zhogova, A.A. Identification and quantitative determination of the main biologically active substances in motherwort herb by HPLC–mass spectrometry / A.A. Zhogova, I.B. Perova, I.A. Samylina, K.I. Eller, G.V. Ramenskaya // Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. – 2014. – V. 48. – N 7. – P. 35-40.
44. Нго Зиэп, Т.Т. Разработка методики количественного определения суммарного содержания флавоноидов в траве пустырника спектрофотометрическим методом / Т.Т. Нго Зиэп, Е.В. Жохова // Химия растительного сырья. – 2007. – N 4. – С. 73-77.
45. Загурская, Ю.В. Оценка элементного химического состава растений *Leonurus quinquelobatus* (на примере Западной Сибири) / Ю.В. Загурская, Т.И. Сиромля // Ученые записки казанского университета. Серия естественные науки. – 2018. – Т. 160. – N 3. С. 419-435.
46. Дьякова, Н.А. Анализ накопления тяжелых металлов и мышьяка травой *Leonurus quinquelobatus* Gilib. / Н.А. Дьякова // Вестник Нижневартковского

государственного университета. – 2021. – Т. 2. – N 54. – С. 48-56.
DOI:10.36906/2311-4444/21-2/06.

47. Kharytonov, M. Prospects of medicinal herbs management in reclaimed minelands of Ukraine / M. Kharytonov, M. Babenko, O. Velychko, G. Pardini // Ukrainian Journal of Ecology. – 2018. – V. 8. – N 1. – P. 527-32. DOI: 10.15421/2018_245.

48. Nazhand, A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): An updated overview on its beneficial properties / A. Nazhand, M. Lucarini, A. Durazzo, M. Zaccardelli, S. Cristarella, S.B. Souto, A.M. Silva, P. Severino, E.B. Souto, A. Santini // Forests. – 2020. – V. 11. – N 5. – 564. DOI: 10.3390/f11050564.

49. Qin, C. Hawthorne leaf flavonoids prevent oxidative stress injury of renal tissues in rats with diabetic kidney disease by regulating the p38 MAPK signaling pathway / C. Qin, T. Xia, G. Li, Y. Zou, Z. Cheng, Q. Wang // International journal of clinical and experimental pathology. – 2019. – V. 12. – N 9. – P. 3440–3446.

50. Сагарадзе, В.А. Содержание флавоноидов в цветках с листьями боярышников (*Crataegus* L.) флоры РФ / В.А. Сагарадзе, Е.Ю. Бабаева, Р.А. Уфимов, Ю.В. Загурская, Н.А. Трусов, И.Н. Коротких, В.И. Маркин, Е.В. Пещанская, Г.Ф. Можяева, Е.И. Каленикова // Химия растительного сырья. – 2018. – N 60. – С. 95–104. DOI: 10.14258/jcprm.2018044039.

51. Verma, T. Plants used as antihypertensive / T. Verma, M. Sinha, N. Bansal, S.R. Yadav, K. Shah, N.S. Chauhan // Nat Prod Bioprospect. – 2021. – V. 11. – N 2. – P. 155-184. DOI: 10.1007/s13659-020-00281-x.

52. Liu, P.Z. Acids, sugars, and sugar alcohols in Chinese hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits / P.Z. Liu, H. Kallio, D.G. Lü, C.S. Zhou, S.Y. Ou, B.R. Yang // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2010. – V. 58. – P. 1012-1019.

53. Кароматов, И.Д. Химический состав и лечебные свойства боярышника / И.Д. Кароматов, Н.А. Жалилов // Биология и интегративная медицина. – 2019. – Т. 1. – N 29. – С. 109-141.

54. Jurikova, T. Polyphenolic profile and biological activity of Chinese hawthorn (*Crataegus pinnatifida* BUNGE) fruits / T. Jurikova, J. Sochor, O. Rop, J.

Mlcek, S. Balla, L. Szekeres, V. Adam, R. Kizek // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – N 12. – P. 14490-509. DOI: 10.3390/molecules171214490.

55. Мухаметова, С.В. Весовые показатели плодов боярышника и содержание в них микроэлементов / С.В. Мухаметова, В.И. Таланцев // *Бутлеровские сообщения*. – 2013. – Т. 36. – N 11. – С. 119-127.

56. Швецова, М.С. Изучение элементного состава древесных и кустарниковых растений на территории рекреационных зон Москвы / М.С. Швецова, И.З. Каманина, И.И. Зиньковская, А.И. Мададзада, П.С. Нехорошков // *Экология урбанизированных территорий*. – 2021. – N 3. – С. 39-50. DOI: 10.24412/1816-1863-2021-3-39-50.

57. Jurowski, K. Ni and Cr impurities profile in *Valeriana officinalis* L., radix-based herbal medicinal product available in polish pharmacies due to ICH Q3D guideline / K. Jurowski, M. Fołta, B. Tatar, M. Berkoz, M. Krośniak // *Regul Toxicol Pharmacol*. – 2021. – V. 123. – N 104945. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104945.

58. Jurowski, K. The Toxicological risk assessment of Cu, Mn, and Zn as essential elemental impurities in herbal medicinal products with valerian root (*Valeriana officinalis* L., radix) available in polish pharmacies / K. Jurowski, M. Fołta, B. Tatar, M. Berkoz, M. Krośniak // *Biological Trace Element Research*. – 2022. – V. 200. – P. 1949-1955. DOI: 10.1007/s12011-021-02779-y.

59. Szentmihályi, K. Antioxidant value and element content in some tinctures used in medication / K. Szentmihályi, I.S. Varga, A. Gergely, M. Rábai, M. Then // *Acta biologica Hungarica*. – 2015. – V. 66. – N 3. – P. 293-303. DOI: 10.1556/018.66.2015.3.5.

60. Галенко, М.С. Применение атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настойках / М.С. Галенко, Р.Н. Аляутдин, И.В. Гравель // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2022. – Т. 12. – N 2. – С. 173-182. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182.

61. Miao, T. Optimization of extraction process of *Valeriana officinalis* L. root essential oil and study on its anti-free radical activity / T. Miao, H. Zheng, X. Wang, Y.

Lan, Y. Zhang, Y. Song, L. Li // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. – 2020. – V. 526. – N 012067. DOI: 10.1088/1755-1315/526/1/012067.

62. Nawrot, J. Medicinal herbs in the relief of neurological, cardiovascular, and respiratory symptoms after COVID-19 infection a literature review / J. Nawrot, J. Gornowicz-Porowska, J. Budzianowski, G. Nowak, G. Schroeder, J. Kurczewska, // Cells. – 2022. – V. 11. – N 1897. DOI: 10.3390/cells11121897.

63. Spiess, D. Medicinal plants for the treatment of mental diseases in pregnancy: an *in vitro* safety assessment / D. Spiess, M. Winker, A. Chauveau, V.F. Abegg, O. Potterat, M. Hamburger, C. Gründemann, A.P. Simões-Wüst // Planta Med. – 2022. – V. 88. – P. 1036-1046. DOI: 10.1055/a-1510-9826.

64. Sadowska, B. Molecular mechanisms of *Leonurus Cardiaca* L. extract activity in prevention of staphylococcal endocarditis-study on *in vitro* and *ex vivo* models / B. Sadowska, D. Laskowski, P. Bernat, B. Micota, M. Więckowska-Szakiel, A. Podsędek, B. Różalska // Molecules. 2019 – V. 24. – N 18. – 3318. DOI: 10.3390/molecules24183318.

65. Liao, L. Stachydrine, a potential drug for the treatment of cardiovascular system and central nervous system diseases / L. Liao, Y. Tang, B. Li, J. Tang, H. Xu, K. Zhao, X. Zhang // Biomed Pharmacother. – 2023. – V. 161. – N 114489. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114489.

66. Sun, X. Stachydrine exhibits a novel antiplatelet property and ameliorates platelet-mediated thrombo-inflammation / X. Sun, M. Zhou, J. Pu, T. Wang // Biomed Pharmacother. – 2022. – V. 152. – N 113184. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113184.

67. Xu, S. Hyperoside: A review of its structure, synthesis, pharmacology, pharmacokinetics and toxicity / S. Xu, S. Chen, W. Xia, H. Sui, X. Fu // Molecules. – 2022. – V. 27. – N 9. – 3009. DOI: 10.3390/molecules27093009.

68. Zhang, J. Food applications and potential health benefits of hawthorn / J. Zhang, X. Chai, F. Zhao, G. Hou, Q. Meng // Foods. – 2022. – V. 11. – N 18. – 2861. DOI: 10.3390/foods11182861.

69. Alirezalu, A. Physicochemical characterization, antioxidant activity, and phenolic compounds of hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits species for potential use in food

applications / A. Alirezalu, N. Ahmadi, P. Salehi, A. Sonboli, K. Alirezalu, A. Mousavi Khaneghah, F.J. Barba, P.E.S. Munekata, J.M. Lorenzo. // *Foods*. – 2020. – V. 9. – N 4. – 436. DOI: 10.3390/foods9040436.

70. Dong, P. Hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice/ P. Dong, L. Pan, X. Zhang, W. Zhang, X. Wang, M. Jiang, Y. Chen, Y. Duan, H. Wu, Y. Xu, P. Zhang, Y. Zhu // *J Ethnopharmacol.* – 2017. – V. 198. – P. 479-488. DOI: 10.1016/j.jep.2017.01.040.

71. Wang, X. Chemical constituents, antioxidant and gastrointestinal transit accelerating activities of dried fruit of *Crataegus dahurica* / X. Wang, C. Zhang, Y. Peng, H. Zhang, Z. Wang, Y. Gao, Y. Liu, H. Zhang // *Food Chem.* – 2018. – V. 246. – P. 41-47. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.11.011.

72. Tohtahon, Z. Extraction optimization, structural characterization and bioactivity evaluation of triterpenoids from hawthorn (*Crataegus cuneata*) fruits / Z. Tohtahon, L. Zhang, J. Han, X. Xie, Z. Tu, T. Yuan // *Food Biochem.* – 2017. – T. 41. – N 4. – e12377. DOI: 10.1111/jfbc.12377.

73. Jomova, K. Essential metals in health and disease / K. Jomova, M. Makova, S.Y. Alomar, S.H. Alwasel, E. Nepovimova, K. Kuca, C.J. Rhodes, M. Valko // *Chem Biol Interact.* – 2022. – V. 367. – N 110173. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110173.

74. Барышникова, Г.А. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции / Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, О.Е. Блохина // *Consilium Medicum.* – 2019. – Т. 21. – N 1. – P. 67-73.

75. Demidchik, V. Calcium transport across plant membranes: mechanisms and functions / V. Demidchik, S. Shabala, S. Isayenkov, T.A. Cuin, I. Pottosin // *New Phytol.* – 2018. – V. 220. – N 1. – P. 49-69. DOI: 10.1111/nph.15266.

76. Iciek, M. Reactive sulfur species and their significance in health and disease / M. Iciek, A. Bilaska-Wilkosz, M. Kozdrowicki, M. Górny // *Biosci Rep.* – 2022. – V. 42. – N 9. – BSR20221006. DOI: 10.1042/BSR20221006.

77. Walker, A. The role of fecal sulfur metabolome in inflammatory bowel diseases / A. Walker, P. Schmitt-Kopplin // *Int J Med Microbiol.* – 2021. – V. 311. – N 5. – 151513. DOI: 10.1016/j.ijmm.2021.151513.
78. Svensson, T. Chlorine cycling and the fate of Cl in terrestrial environments / T. Svensson, H. Kylin, M. Montelius, P. Sandén, D. Bastviken // *Environ Sci Pollut Res.* – 2021. – V. 28. – P. 7691-7709. DOI: 10.1007/s11356-020-12144-6.
79. Goyal, R. Hyperphosphatemia / R. Goyal, I. Jialal // *StatPearls Publishing.* – 2023.
80. Ni, S. Iron metabolism and immune regulation / S. Ni, Y. Yuan, Y. Kuang, X. Li // *Front Immunol.* 2023. – V. 13. – N 816282. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816282.
81. Erikson, K.M. Manganese: Its role in disease and health / K.M. Erikson, M. Aschner // *Met Ions Life Sci.* – 2019. – V. 19. DOI:10.1515/9783110527872-016.
82. Read, S.A. The Role of Zinc in Antiviral Immunity / S.A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, G. Ahlenstiel // *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* – 2019. – V. 10. – P. 696-710. DOI: 10.1093/advances/nmz013.
83. Wang, M. Zinc: Roles in pancreatic physiology and disease / M. Wang, M. Phadke, D. Packard, D. Yadav, F. Gorelick // *Pancreatology.* – 2020. – V. 20. – P. 1413-1420. DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.016.
84. Skalny, A.V. Zinc / A.V. Skalny, M. Aschner, A.A. Tinkov // *Adv. Food. Nutr. Res.* – 2021. – V. 96. – P. 251–310.
85. Skrajnowska, D. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms / D. Skrajnowska, B. Bobrowska-Korczak // *Nutrients.* – 2019. – V. 11. – N 10. – 2273. DOI: 10.3390/nu11102273.
86. An, Y. The role of copper homeostasis in brain disease / Y. An, S. Li, X. Huang, X. Chen, H. Shan, M. Zhang // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – V. 23. – N 22. – 13850. DOI:10.3390/ijms232213850.
87. Gromadzka, G. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases-therapeutic implications / G. Gromadzka, B. Tarnacka, A. Flaga, A. Adamczyk // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21. – N 23. – 9259. DOI: 10.3390/ijms21239259.

88. Klein-Junior, L.C. Quality control of herbal medicines: From traditional techniques to state-of-the-art approaches / L.C. Klein-Junior, M.R. de Souza, J. Viaene, T.M.B. Bresolin, A.L. de Gasper, A.T. Henriques, Y.V. Heyden // *Planta Med.* – 2021. – V. 87. – N 12/13. – P. 964-988. DOI: 10.1055/a-1529-8339.

89. Guemari, F. UV-Visible spectroscopic technique-data mining tool as a reliable, fast, and cost-effective method for the prediction of total polyphenol contents: Validation in a bunch of medicinal plant extracts / F. Guemari, S.E. Laouini, A. Rebiai, A. Bouafia, S. Meneceur, A. Tliba, K.A. Majrashi, S.A. Alshareef, F. Mena, A. Barhoum // *Applied Sciences.* – 2022. – V. 12. – N 19. – 9430. DOI:10.3390/app12199430.

90. Wen, K.J. Optimization of determination of total saponins in Guangzhiyuan capsules by ultraviolet spectrophotometry / K.J. Wen, X.Y. Song, X.M. Wang, J.K. Zeng, A.Q. Luo, L. Chen, J. Li, Y.H. Li // *Journal of Food Safety and Quality.* – 2019. – V. 10. – N 23. – P. 7893-7898.

91. Souza, M. Exploratory and discriminant analysis of plant phenolic profiles obtained by UV–vis scanning spectroscopy / M. Souza, J. José Comin, R. Moresco, M. Maraschin, C. Kurtz, P. Emílio Lovato, C. Rogério Lourenzi, F. Kokowicz Pilatti, A. Loss, S. Kuhnen // *Journal of Integrative Bioinformatics.* – 2021. – V. 18. – N 3. – 20190056. DOI: 10.1515/jib-2019-0056.

92. Ramos, R.T.M. Spectrophotometric quantification of flavonoids in herbal material, crude extract, and fractions from leaves of *Eugenia uniflora* Linn. / R.T.M. Ramos, I.C.F. Bezerra, M.R.A. Ferreira, L.A.L. Soares // *Pharmacognosy Res.* – 2017. – 9. – N 3. – P. 253-260. DOI: 10.4103/pr.pr_143_16.

93. Sahiti, M. Method development and validation for the estimation of valerianic acid content in valerian tablets using RP-HPLC method / M. Sahiti, B.M. Gurupadayya // *South Asian Research Journal of Natural Products.* – 2019. – V. 2. – N 3. – P. 135-143.

94. Jo, K. HPLC validation of valerian ethanol extract as a functional food / K. Jo, S.H. Han, S.H. Bae, J.C. Shin, H.J. Suh // *The Korean Journal of Food And Nutrition.* – 2018. – V. 31. – N 1. – P. 104–108. DOI: 10.9799/KSFAN.2018.31.1.104.

95. Марахова, А.И. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе / А.И.

Марахова, А.А. Сорокина, Я.М. Станишевский // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – N 1. – С. 150-154.

96. Aparna, B. Preliminary screening and quantification of flavonoids in selected seeds of *Apiaceae* by UV-visible spectrophotometry with evaluation study on different aluminium chloride complexation reaction / B. Aparna, B.P. Nema // Indian Journal of Science and Technology. – 2022. – V. 15. – N 18. – P. 857-868. DOI: 10.17485/IJST/v15i18.131.

97. Антонова, Н.П. Современные подходы к стандартизации настойки валерианы по показателю «Количественное определение» / Н.П. Антонова, Е.П. Шефер, А.М. Калинин, Н.Е. Семенова, С.С. Прохвятилова, И.М. Моргунов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9. – N 4. – P. 265-271. DOI: 10.30895/1991-2919-20199-4-265-271.

98. Fardiyah, Q. Fluorescence analysis of *Andrographis paniculata* L. medicinal plant extract as a potential protector of ultraviolet radiation / Q. Fardiyah, Suprpto, F. Kurniawan // AIP Conference Proceedings. – 2018. – 2049. – 020017. DOI:10.1063/1.5082422.

99. Gentscheva, G. Optical Properties and Antioxidant Activity of Water-Ethanol Extracts from *Sempervivum tectorum* L. from Bulgaria / G. Gentscheva, I. Karadjova, S. Minkova, K. Nikolova, V. Andonova, N. Petkova, I. Milkova-Tomova // Horticulturae. – 2021. – V. 7. – N 12. – 520. doi: 10.3390/horticulturae7120520.

100. Jeevitha, M. Exploring the phyto- and physicochemical evaluation, fluorescence characteristics, and antioxidant activities of *Acacia ferruginea* Dc: an endangered medicinal plant / M. Jeevitha, P.V. Ravi, V. Subramaniyam, M. Pichumani, S.K. Sripathi // Futur J Pharm Sci. – 2021. – V. 7. – 228. DOI: 10.1186/s43094-021-00375-4.

101. Ranjith, D. Fluorescence analysis and extractive values of herbal formulations used for wound healing activity in animals / D. Ranjith // Journal of Medicinal Plants Studies. – 2018. – V. 6. – N 2. – P. 189-192.

102. Sehner, S.-M. Fluorometric quantification of alkaloids in the homeopathic mother tinctures of *Vinca minor* L. and *Fumaria officinalis* L. / S.-M. Sehner, M.F. Melzig // *Pharmazie*. – 2022. – V. 77. – P. 2-5. DOI: 10.1691/ph.2022.1135.
103. Roshchina, V.V. Fluorescing world of plant secreting Cells / V.V. Roshchina // Plymouth: Science Publisher, 2008.
104. Koczoń, P. The Analytical Possibilities of FT-IR Spectroscopy Powered by Vibrating Molecules / Koczoń, P, J.T. Hołaj-Krzak, B.K. Palani, T. Bolewski, J. Dąbrowski, B.J. Bartyzel, E. Gruczyńska-Sękowska // *Int J Mol Sci*. – 2023. – V. 24. – N 2. – 1013. DOI: 10.3390/ijms24021013.
105. Тринеева, О.В. Применение ИК-спектроскопии в анализе лекарственного растительного сырья / О.В. Тринеева, М.А. Рудая, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин // *вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2018. – N 4.
106. Колосова, О.А. Изучение возможности применения ИК-спектроскопии для идентификации сырья валериан сомнительной и волжской / О.А. Колосова, О.В. Тринеева // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2022. – Т .11. – Т 3. – С. 162-172. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-162-172.
107. Nikzad-Langerodi, R. Quality control of *Valerianae Radix* by attenuated total reflection fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy / R. Nikzad-Langerodi, K. Arth, V. Klatter-Asselmeyer, S. Bressler, J. Saukel, G. Reznicek, C. Dobeš // *Planta Med*. – 2018. – V. 84. – N 6-07. – P. 442-448. DOI: 10.1055/s-0043-122239.
108. Xiong, L. Sesquiterpenoids from the Herb of *Leonurus japonicus* / L. Xiong, Q.-M. Zhou, C. Peng, X.-F. Xie, L. Guo, X.-H. Li, J. Liu, Z.-H. Liu, O. Dai // *Molecules*. – 2013. – V. 18. – N 5. – P. 5051-5058. DOI: 10.3390/molecules18055051.
109. Mosoarca, G. crystal violet adsorption on eco-friendly lignocellulosic material obtained from motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) biomass / G. Mosoarca, C. Vancea, S. Popa, M. Dan, S. Boran // *Polymers*. – 2022. – V. 14. – N 18. – 3825. DOI: 10.3390/polym14183825.
110. Ertani, A. Biological activity of vegetal extracts containing phenols on plant metabolism / A. Ertani, D. Pizzeghello, O. Francioso, A. Tinti, S. Nardi // *Molecules*. – 2016. – V. 21. – N 2. – 205. DOI: 10.3390/molecules21020205.

111. Васильева, И.Е. Определение микроэлементов в растениях методом дуговой атомно-эмиссионной спектроскопии // И.Е. Васильева, Е.В. Шабанова / Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 23. – N 3. – С. 298-313. DOI: 10.15826/analitika.2019.23.3.011.

112. Brima, E.I. Levels of essential elements in different medicinal plants determined by using inductively coupled plasma mass spectrometry / E.I. Brima // Journal of Analytical Methods in Chemistry. – 2018. – V. 2018. – 7264892. DOI: 10.1155/2018/7264892.

113. Baloch, S. Essential and non-essential elements in medicinal plants: A review / S. Baloch // Biomed J Sci & Tech Res. – 2021. – V. 33. – N 4. DOI: 10.26717/BJSTR.2021.33.005446.

114. Zhou, X. Selenium biofortification and interaction with other elements in plants: A review / X. Zhou, J. Yang, H.J. Kronzucker, W. Shi // Front. Plant Sci. – 2020. – V. 11. – 586421. DOI: 10.3389/fpls.2020.586421.

115. Fernandes, J. Elemental composition of commercial herbal tea plants and respective infusions / J. Fernandes, F.H. Reboledo, I. Luis, M.M. Silva, M.M. Simões, F.C. Lidon, J.C. Ramalho // Plants. – 2022. – V. 11. – N 11. – 1412. DOI: 10.3390/plants11111412.

116. Planeta, K. The assessment of the usability of selected instrumental techniques for the elemental analysis of biomedical samples / K. Planeta, A. Kubala-Kukus, A. Drozd, K. Matusiak, Z. Setkiewicz, J. Chwiej // Scientific Reports. – 2021. – V. 11. – N 1. – 3704. DOI: 10.1038/s41598-021-82179-3.

117. Mogwasi, R. Inductively coupled plasma-mass spectrometry versus flame atomic absorption spectrophotometry for the analysis of Fe, Cu, Zn, Mn and Cr in medicinal plants: A comparison study / R. Mogwasi, M.E. Onyancha, E. Mobegi, N. Obed // Advances in Translational Medicine. – 2023. – V. 1. – N 1. DOI: 10.55976/atm.220231321-15.

118. Ciftci, H. Determination of mineral and trace element in some medicinal plants by spectroscopic method / H. Ciftci, C. Er Caliskan, A. Erdogan Cakar, A. Olcucu, M.S. Ramadan // Sigma J Eng & Nat Sci. – 2020. – V. 38. – N 4. – P. 2133-2144.

119. Mohammed, A.M. Elemental Analysis Using Atomic Absorption Spectroscopy / A.M. Mohammed // European Journal of Engineering and Technology Research. – 2021. – V. 6. – N 7. DOI: 10.24018/ejers.2021.6.7.2639.

120. Paul, V. Atomic absorption spectroscopy (AAS) for elemental analysis of plant samples / V. Paul, R. Pandey, K.V. Ramesh, R.C. Meena // Division of Plant Physiology. – 2017. – P. 84-86. DOI: 10.13140/PG.2.2.20976.15367.

121. Paudel, S. Atomic absorption spectroscopy: A short review / S. Paudel, S. Kumar, A. Mallik // EPRA International Journal of Research and Development. – 2021. – V. 6. – N 9. – P. 322-327. DOI: 10.36713/epra2016.

122. Hou, X. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry / X. Hou, R.S. Amais, B.T. Jones, G.L. Donati // Encyclopedia of analytical chemistry: Applications, theory, and instrumentation. – 2016. – P. 1-25. DOI: 10.1002/9780470027318.a5110.pub3.

123. Olesik, J.W. ICP-OES Capabilities, developments, limitations, and any potential challengers? / J.W. Olesik // Spectroscopy. – 2020. – V. 35. – N 6. – P. 18-21.

124. Carter, J.A. Traditional calibration methods in atomic spectrometry and new calibration strategies for inductively coupled plasma mass spectrometry / J.A. Carter, A.I. Barros, J.A. Nóbrega, G.L. Donati // Front. Chem. – 2018. – V. 6. – N 504. DOI: 10.3389/fchem.2018.00504.

125. Du, Q. Determination of trace elements in *Corydalis conspersa* and *Corydalis linarioides* by ICP-AES / Q. Du, Y. Cai, Z. Chen, D. Wei, Y. Cao, Y. Chen, S. Yu, Q. Zhao, J. Wu, M. Liu // Journal of Chemistry. – 2020. – V. 2020. – 6567015. DOI: 10.1155/2020/6567015.

126. Николаева, И.В. Элементный анализ растительных стандартных образцов методами масс-спектрометрии атомно-эмиссионной спектрометрии индуктивно-связанной плазмой / И.В. Николаева, А.А. Кравченко С.В. Палесский, С.Ф. Нечепуренко, Д.В. Семенова // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2019. – Т. 85. – N 6. – С. 11-24. DOI: 10.26896/1028-6861-2019-85-6-11-24.

127. Marguί, E. Determination of essential elements (Mn, Fe, Cu and Zn) in herbal teas by TXRF, FAAS and ICP-OES / E. Marguί, R. Dalipi, E. Sangiorgi, M. Bival Štefan, K. Sladonja, V. Rogga, J. Jablan // *X-Ray Spectrom.* – 2022. – V. 51. – P. 204–213. DOI: 10.1002/xrs.3241.
128. Strelι, C. X-ray fluorescence spectroscopy, applications / C. Strelι, P. Wobrauschek, P. Kregsamer // *Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry (third edition)* / C. John Lindon, E.G. Tranter, D.W. Koppenaal, Eds. – Cambridge: Academic Press, 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-803224-4.00315-0.
129. Dolenko, G.N. X-ray emission spectroscopy, methods / G.N. Dolenko, O.K. Poleshchuk, J.N. Latosińska // *Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry, 3rd edn* / J.C. Lindon, G.E. Tranter, D.W. Koppenaal, Eds. In: – Oxford: Academic Press, 2017, 691–694.
130. Orlić, J. Effect of sample preparation procedure on standardless wavelength dispersive X-ray fluorescence analysis of plant samples / J. Orlić, I. Gržetić, K. Ilijević // *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy.* – 2021. – V. 184. – 106258. DOI: 10.1016/j.sab.2021.106258.
131. Singh, V.K. Application of X-ray fluorescence spectrometry in plant science: Solutions, threats, and opportunities / V.K. Singh, N. Sharma, V.K. Singh // *X-Ray Spectrometry.* – 2021. – P. 1-24. DOI:10.1002/xrs.3260.
132. Ундун, Ш.К. Особенности рентгенофлуоресцентного анализа растений биологических материалов / Ш.К. Ундун. // *Молодой ученый.* – 2021. – N 15. – 357. – С. 13-16.
133. Brangule, A. Potential of multivariate analyses of X-ray fluorescence spectra for characterisation of the microchemical composition of plant materials / A. Brangule, M. Bērtiņš, A. Vīksna, D. Bandere // *Agronomy Research.* – 2022. – V. 20. – N 1. – P. 56–64. DOI: 10.15159/AR.21.161.
134. EMA/HMPC/159076/2014 Assessment report on *Crataegus* spp., *folium cum flore*. [Электронный ресурс]. – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). – 2016. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf.

135. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. – 2020. [Электронное издание]. – Режим доступа: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php.

136. USP store [Электронный ресурс]. – The United States Pharmacopeial Convention. – Режим доступа: <https://store.usp.org/all-reference-standards/category/USP-1010> (дата обращения 18.10.2023).

137. Sima, I.A. Chemometric assessment of chromatographic methods for herbal medicines authentication and fingerprinting / I.A. Sima, M. Andrási, C. Sârbu // *Journal of Chromatographic Science*. – 2018. - V. 56. – N 1. – P 49–55. DOI: 10.1093/chromsci/bmx080.

138. Ikhsan, A.N. Implementation of chemometrics as a solution to detecting and preventing falsification of herbal medicines in Southeast Asia: A review / A.N. Ikhsan, F. Syifa, M. Mustafidah, A. Rohman // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2021. – V. 11. – N 9. – P. 139-148. DOI: 10.7324/JAPS.2021.110917.

139. Noviana, E. Advances in fingerprint analysis for standardization and quality control of herbal medicines / E. Noviana, G. Indrayanto, A. Rohman // *Front. Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – 853023. DOI: 10.3389/fphar.2022.853023.

140. Родионова, О.Е. Хемометрический подход к исследованию больших массивов химических данных / О.Е. Родионова // *Российский химический журнал*. – 2006. – N 2. – С. 128-144.

141. Ferreira, S.L.C. Chemometrics and statistics. Experimental design / S.L.C. Ferreira // *Encyclopedia of analytical science (third edition)* / P. Worsfold, A. Townshend, C. Poole, Eds. – Amsterdam: Elsevier, 2018. DOI: 10.1016/b978-0-12-409547-2.14536-6.

142. Aguilar-Lira, G.Y. Simultaneous voltammetric determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using a modified carbon paste electrode and chemometrics / G.Y. Aguilar-Lira, J.E. López-Barriguete, P. Hernandez, G.A. Álvarez-Romero, J. M. Gutiérrez // *Sensors*. – 2022. – 23. – N 1. – 421. DOI: 10.3390/s23010421.

143. Phechkrajang, C. Non-destructive analysis of chlorpheniramine maleate tablets and granules by chemometrics-assisted attenuated total reflectance infrared spectroscopy / C. Phechkrajang, P. Khongkaew, W. Limwikrant, M. Jaturanpiny // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – N 12. – 3760. DOI: 10.3390/molecules27123760.
144. Bhinderwala, F. NMR metabolomics protocols for drug discovery / F. Bhinderwala, R. Powers // *Methods Mol Biol*. – 2019. – V. 2037. – P. 265–311. DOI: 10.1007/978-1-4939-9690-2_16.
145. Kasote, D. Propolis: chemical diversity and challenges in quality control / D. Kasote, V. Bankova, A.M. Viljoen // *Phytochem Rev*. – 2022. – V. 21. – N 6. – P. 1887–1911. DOI: 10.1007/s11101-022-09816-1.
146. Gurbanov, R. Rapid classification of heavy metal-exposed freshwater bacteria by infrared spectroscopy coupled with chemometrics using supervised method / R. Gurbanov, A.G. Gozen, F. Severcan // *Spectrochimica Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*. – 2018. – V. 189. – P. 282-290. DOI: 10.1016/j.saa.2017.08.038.
147. Guorong, D. Exploring the use of NIR reflectance spectroscopy in prediction of free L-Asparagine in *Solanaceae* plants / D. Guorong, M. Yanjun, M. Li, Z. Jun, H. Yue // *Int J Biol Macromol*. – 2016. – V. 91. – P. 426–430. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.092.
148. Visani, V. Screening analysis of garlic-oil capsules by infrared spectroscopy and chemometrics / V. Visani, J.M.S. Netto, R.S. Honorato, M.C. Ugulino de Araújo, F.A. Honorato // *Microchemical Journal*. – 2017. – V. 133. – P. 480-484.
149. Chen, K. Comparison of physical and chemical composition of three chinese jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) cultivars cultivated in four districts of Xinjiang region in China / K. Chen, D. Fan, B. Fu, J. Zhou, H. Li // *Food Sci. Technol*. – 2019. – V. 39. – N 4. DOI: 10.1590/fst.11118.
150. Winkler, A. Total reflection X-ray fluorescence analysis of elemental composition of herbal infusions and teas / A. Winkler, M. Rauwolf, J.H. Sterba, P. Wobraschek, C. Strel, A. Turyanskaya // *J Sci Food Agric*. – 2020. – V. 100. – N 11. – P. 4226–36. DOI: 10.1002/jsfa.10463.

151. Youssef, F.S. Chemical profiling and discrimination of essential oils from six *Ferula* species using GC analyses coupled with chemometrics and evaluation of their antioxidant and enzyme inhibitory potential / F.S. Youssef, M.A. Mamatkhanova, N.Z. Mamadalieva, G. Zengin, S.F. Aripova, E. Alshammari, M.L. Ashour // *Antibiotics*. – 2020. – V. 9. – N 8. – 518. DOI: 10.3390/antibiotics9080518.

152. Tarapoulouzi, M. Recent Advances in analytical methods for the detection of olive oil oxidation status during storage along with chemometrics, authenticity and fraud studies / M. Tarapoulouzi, S. Agriopoulou, A. Koidis, C. Proestos, H.A.E. Enshasy, T. Varzakas // *Biomolecules*. – 2020. – V. 12. – N 9. – 1180. DOI: 10.3390/biom12091180.

153. Ranaweera, R.K.R. A review of wine authentication using spectroscopic approaches in combination with chemometrics / R.K.R. Ranaweera, D.L. Capone, S.E.P. Bastian, D. Cozzolino, D.W. Jeffery // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – N 14. – 4334. DOI: 10.3390/molecules26144334.

154. Grassi, S. How chemometrics can fight milk adulteration / S. Grassi, M. Tarapoulouzi, A. D'Alessandro, S. Agriopoulou, L. Strani, T. Varzakas // *Foods*. – 2022. – V. 12. – N 1. – 139. DOI: 10.3390/foods12010139.

155. Elhamdaoui, O. Development of fast analytical method for the detection and quantification of honey adulteration using vibrational spectroscopy and chemometrics tools / O. Elhamdaoui, A. El Orche, A. Cheikh, B. Mojemmi, R. Nejari, M. Bouatia // *J Anal Methods Chem*. – 2020. – V. 8816249. DOI: 10.1155/2020/8816249.

156. Farag, M.A. UV fingerprinting approaches for quality control analyses of food and functional food coupled to chemometrics: A comprehensive analysis of novel trends and applications / M.A. Farag, M. Sheashea, C. Zhao, A.A. Maamoun // *Foods*. – 2022. – V. 11. – 2867. DOI: 10.3390/foods11182867.

157. Seasholtz, M.B. Making money with chemometrics / M.B. Seasholtz // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 1999. – V. 45. DOI: 10.1016/S0169-7439(98)00089-6.

158. Brereton, R.G. A short history of chemometrics: A personal view / R.G. Brereton // *J. Chemometrics*. – 2014. – V. 28. – N 10. DOI: 10.1002/cem.2633.

159. Roberto de Alvarenga Junior, B. Chemometrics approaches in forced degradation studies of pharmaceutical drugs / B. Roberto de Alvarenga Junior, R. Lajarim Carneiro // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – N 20. – 3804. DOI: 10.3390/molecules24203804.
160. Biancolillo, A. Chemometric methods for spectroscopy-based pharmaceutical analysis / A. Biancolillo, F. Marini // *Front Chem*. – 2018. – V. 6. – N 576. DOI: 10.3389/fchem.2018.00576.
161. Bartholomew, D.J. Principal components analysis / D.J. Bartholomew // *International encyclopedia of education (third edition)* / P. Peterson, E. Baker, B. McGaw, Eds. – Amsterdam: Elsevier, 2010. DOI: 10.1016/B978-0-08-044894-7.01358-0.
162. Lever, J. Principal component analysis / J. Lever, M. Krzywinski, N. Altman // *Nat Methods*. – 2017. – V. 14. – P. 641–642. DOI: 10.1038/nmeth.4346.
163. Yang, Z. Application of principal component analysis (PCA) to the evaluation and screening of multiactivity fungi / Z. Yang, Y. Shi, P. Li, K. Pan, G. Li, X. Li, S. Yao, D. Zhang // *J. Ocean Univ. China*. – 2022. – V. 21. – P. 763–772. DOI: 10.1007/s11802-022-5096-x.
164. Karalis, V.D. An *in silico* approach toward the appropriate absorption rate metric in bioequivalence / V.D. Karalis // *Pharmaceuticals*. – 2023. – V. 16. – N 725. DOI: 10.3390/ph16050725.
165. Khajavi, F. Principal component analysis in drug-excipient interactions / F. Khajavi // *Acta Scientific Pharmacology*. – 2022. – V. 3. – N 4. – P. 47-52.
166. Olivieri, A.C. Principal component analysis / A.C. Olivieri // *Introduction to multivariate calibration: A practical approach* / A.C. Olivieri, Ed. – Rosario, Argentina: Springer International Publishing, Cham, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-97097-4_4.
167. Panchuk, V. Application of chemometric methods to XRF-data e A tutorial review / V. Panchuk, I. Yaroshenko, A. Legin, V. Semenov. D. Kirsanov // *Analytica Chimica Acta*. – 2018. – P. 1-14. DOI: 10.1016/j.aca.2018.05.023.
168. Capobianco, G. A green approach based on micro-X-ray fluorescence for arsenic, micro- and macronutrients detection in *Pteris vittata* / G. Capobianco, G.

Bonifazi, S. Serranti, R. Marabottini, M.L. Antenzio, M. Cardarelli, P. Brunetti, S.R. Stazi, // *Water*. – 2022. – V. 14. – N 2202. DOI: 10.3390/w14142202.

169. Подгорский, В.В. Многомерный анализ данных. Классификация. Поиск зависимостей / В.В Подгорский // *Метабономика: Анализ биохимического ответа живых систем вчера, сегодня, завтра*. Глава 6. – 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.26571.95524.

170. Otto, M. *Chemometrics* / M. Otto // *Statistics and Computer Application in Analytical Chemistry* (third edition) – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2017.

171. Timmerman, M.E. The Number of factors problem. in the wiley handbook of psychometric testing: A multidisciplinary reference on survey, scale and test development / M.E. Timmerman, U. Lorenzo-Seva, E. Ceulemans // Wiley. – 2018. – P. 305-324. DOI: 10.1002/9781118489772.ch11.

172. Greenacre, M. Principal component analysis / M. Greenacre, P.J.F. Groenen, T. Hastie, A.I. D'Enza, A. Markos, E. Tuzhilina // *Nat Rev Methods Primers*. – 2022. – V. 2. – N 100. DOI: 10.1038/s43586-022-00184-w.

173. Granato, D. Use of principal component analysis (PCA) and hierarchical cluster analysis (HCA) for multivariate association between bioactive compounds and functional properties in foods: A critical perspective / D. Granato, J.S. Santos, G.B. Escher, B.L. Ferreira, R.M. Maggio // *Trends Food Sci. Technol.* – 2018. – V. 72. – P. 83–90. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.12.006.

174. Sharma, U. Principal Component analysis [Электронный ресурс]. – LinkedIn. – 2022. – Режим доступа: https://www.linkedin.com/pulse/principal-component-analysis-utkarsh-sharma?trk=articles_directory.

175. Cukadar, I. An evaluation of four methods for determining the number of factors underlying measurement indicators under the presence of guessing effects / I. Cukadar // Florida State University Libraries. – 2019.

176. Lee, W. J. Monitoring of a machining process using kernel principal component analysis and kernel density estimation / W. J. Lee, G. Mendis, M. Triebe, J.

W. Sutherland // *Journal of Intelligent Manufacturing*. – 2020. – V. 31. – N 4. DOI: 10.1007/s10845-019-01504-w.

177. Li, Q. High-level fusion coupled with Mahalanobis distance weighted (MDW) method for multivariate calibration / Q. Li, Z. Wu, L. Lin, J. Zeng, J. Zhang, H. Yan, S. Min // *Scientific Reports*. – 2020. - V. 10. – N 1. – 5478. DOI:10.1038/s41598-020-62396-y.

178. Brereton, R.G. The Mahalanobis distance and its relationship to principal component scores / R.G. Brereton // *J. Chemometrics* – 2015. – V. 29. – P. 143-145. DOI: 10.1002/cem.2692.

179. Drumond, D.A. Using Mahalanobis distance to detect and remove outliers in experimental covariograms / D.A. Drumond, R.M. Rolo, J.F.C.L. Costa // *Nat Resour Res*. – 2019. – V. 28. – P. 145–152. DOI:10.1007/s11053-018-9399-y.

180. Rebiai, A. Quality assessment of medicinal plants via chemometric exploration of quantitative NMR data: A review / A. Rebiai, B.B. Seghir, H. Hemmami, S. Zeghoud, I.B. Amor, I. Kouadri, M. Messaoudi, A. Pasdaran, G. Caruso, S. Sharma, M. Atanassova, P. Pohl // *Compounds*. – 2022. – V. 2. – P. 163-181. DOI: 10.3390/compounds2020012.

181. Gad, S.C. QSAR / S.C. Gad // *Encyclopedia of toxicology (third edition)* / P. Wexler, Ed. – Amsterdam: Elsevier, 2014.

182. Sharma, V. Structure- and ligand-based drug design: Concepts, approaches, and challenges / V. Sharma, S. Wakode, H. Kumar // *Chemoinformatics and bioinformatics in the pharmaceutical sciences*. – 2021. – P. 27-53. DOI: 10.1016/B978-0-12-821748-1.00004-X.

183. Chandrasekaran, B. Computer-aided prediction of pharmacokinetic (ADMET) properties / B. Chandrasekaran, S.N. Abed, O. Al-Attraqchi, K. Kuche, R.K. Tekade // *Dosage Form Design Parameters*. – 2018. – V. 2. – P. 731–55. DOI: 10.1016/b978-0-12-814421-3.00021-x.

184. Mauri, A. Molecular descriptors / A. Mauri, V. Consonni, R. Todeschini // *Handbook of computational chemistry* / J. Leszczynski, Ed. – Dordrecht: Springer, 2016. – P. 1-29. DOI: 10.1007/978-94-007-6169-8_51-1.

185. Jawarkar, S.G. Quantitative structure activity relationship: A tool for new drug design / S.G. Jawarkar, M.D. Game // *World J Pharm Sci.* – 2018. – V. 6. – N 8. – P. 120-126.
186. Orosz, Á. Comparison of Descriptor- and fingerprint sets in machine learning models for ADME-Tox targets / Á. Orosz, K. Héberger, A. Rácz // *Frontiers in Chemistry.* – 2022. – V. 10. DOI: 10.3389/fchem.2022.852893.
187. Mohajeri, A. Novel topological descriptor based on the expanded Wiener index: Applications to QSPR/QSAR studies / A. Mohajeri, P. Manshour, M.A Mousaee // *Iranian Journal of Mathematical Chemistry.* – 2017. – V. 8. – N 2. – P. 107-135. DOI: 10.22052/ijmc.2017.27307.1101.
188. Manimekalai, S. Computation of total eccentricity using python program / S. Manimekalai, U. Mary // *Journal of Physics: Conf. Series.* – 2018. – V. 1139. – N 012070. DOI: 10.1088/1742-6596/1139/1/012070.
189. Liu, J.B. On Topological Properties for Benzenoid Planar Octahedron Networks / J.B. Liu, H. Ali, Q.U. Ain, P. Ali, S.A.K. Kirmani // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – N 19. – 6366. DOI: 10.3390/molecules27196366.
190. Tratnik, N. Formula for calculating the Wiener polarity index with applications to benzenoid graphs and phenylenes/ N. Tratnik // *J Math Chem.* – 2019. – V. 57. – P. 370–383. DOI: 10.1007/s10910-018-0957-7.
191. Brezovnik, S. Weighted Wiener indices of molecular graphs with application to alkenes and alkadienes / S. Brezovnik, N. Tratnik, P. Žigert Pleteršek // *Mathematics.* – 2021. – V. 9. – N 2. – 153. DOI: 10.3390/math9020153.
192. Peng, Z.B. Wiener and hyper-Wiener indices of polygonal cylinder and torus/ Z.B. Peng, A.R. Nizami, Z. Iqbal M.M. Munir, H.M.W. Ahmed, J.B. Liu // *Complexity.* – 2021. – V. 2021. DOI: 10.1155/2021/8882646.
193. Газизова, А.Ф. Поиск биологически активных соединений в ряду гидразонов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А.Ф Газизова, Е.Р. Курбатов, И.П. Рудакова, А.А. Курбатова, Е.В. Зверева, А.А. Бобылева, Ю.В. Фокин // *Биомедицина.* – 2018. N 3. – С. 35-45.

194. Filimonov, D. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations / D. Filimonov, D. Druzhilovskiy, A. Lagunin, T. Glorizova, A. Rudik, A. Dmitriev, P. Pogodin, V. Poroikov // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2018. – V. 1. – N 1. – e00004. DOI: 10.18097/BMCRM00004.

195. Поройков, В.В. Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения/ В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глоризова // *Известия Академии наук*. – 2019. – Т. 12. – С. 2143-54.

196. Hirohara, M. Convolutional neural network based on SMILES representation of compounds for detecting chemical motif / M. Hirohara, Y. Saito, Y. Koda, K. Sato, Y. Sakakibara // *BMC Bioinformatics*. – 2018. –V. 19. – N 526. DOI: 10.1186/s12859-018-2523-5.

197. Rajan, K. Performance of chemical structure string representations for chemical image recognition using transformers/ K. Rajan, C. Steinbeck, A. Zielesny // *Digital Discovery*. – 2022. – V. 1. – P. 84-90. DOI: 10.1039/D1DD00013F.

198. NTP (National Toxicology Program). Chemical Information Review Document for Valerian (*Valeriana officinalis* L.) [CAS No. 8057-49-6] and Oils [CAS No. 8008-88-6], National Toxicology Program U.S. [Электронный ресурс]. – Department of Health and Human Services. – 2009. – Режим доступа: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support_docs/valerian_nov2009_508.pdf.

199. Michel, J. A review on the potential use of medicinal plants from *Asteraceae* and *Lamiaceae* plant family in cardiovascular diseases / J. Michel, N.Z. Abd Rani, K. Husain // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – V. 11. – 852. DOI:10.3389/fphar.2020.00852.

200. PubChem [Электронный ресурс]. – Bethesda (MD): National Center for Biotechnological Information. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

201. Ethyl Alcohol, 70% v/v [Электронный ресурс]. – Val Tech Diagnostics, A Division of LabChem Inc. – 2012. – Режим доступа: <https://cdn-s1.lyreco.com/staticswebshop/sds/ТНТН/5192062.pdf>.

202. 70% Denatured Ethanol, Molecular Biology Grade [Электронный ресурс]. – Fisher Scientific Company. – 2022. – Режим доступа: <https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=BP82031GAL&productDescription=70%25+ETHANOL%2C+DENATURED&vendorId=VN00033897&countryCode=US&language=en>.
203. Szulc, M. Cannabidiol as a modulator of the development of alcohol tolerance in rats / M. Szulc, R. Kujawski, A. Pacholak, M. Poprawska, K. Czora-Poczwadowska, B. Geppert, P.Ł. Mikołajczak // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – N 7. – 1702. DOI: 10.3390/nu15071702.
204. Злацкий, И.А. Использование *Spirostomum Ambiguum* для определения токсичности лекарственных средств / И.А. Злацкий // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – N 8.
205. Uspenskaya, E.V. Assessment of biology activity of the peeling substances by the physicochemical approaches on the *Spirostomum Ambiguum* cell model / E.V. Uspenskaya T.V. Pleteneva, Pham My Hanh, I.V. Kazimova // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – V 13. – 7. DOI: 10.22159/ijpps.2021v13i7.41927.
206. Wiener, H. Structural determination of paraffin boiling points / H. Wiener // *J Am Chem Soc*. – 1947. – V. 69. – N 1. – P. 17-20. DOI: 10.1021/ja01193a005.
207. DrugBank [Электронный ресурс]. – Canadian Institutes of Health Research. – Режим доступа: <http://www.drugbank.ca/>.
208. Jiménez-Romero, C. Near infrared (NIR)-spectroscopy and in-vitro dissolution absorption system 2 (IDAS2) can help detect changes in the quality of generic drugs / C. Jiménez-Romero, J. Simithy, A. Severdia, D. Álvarez, M. Grosso, N. Spivey, A. Arias, P.N. Solís, J. Li, I.J. Hidalgo // *Drug Dev Ind Pharm*. – 2020. – V. 46. – N 1. – P. 80-90. DOI: 10.1080/03639045.2019.1701004.
209. Barmaverain, D. Oxidation during fresh plant processing: A Race against time / D. Barmaverain, S. Hasler, C. Kalbermatten, M. Plath, R. Kalbermatten // *Processes*. – 2022. – V. 10. – N 7. – 1335. DOI: 10.3390/pr10071335.

210. Roshchina, V.V. Application of autofluorescence for analysis of medicinal plants / V.V. Roshchina, A.V. Kuchin, V.A. Yashin // *International Journal of Spectroscopy*. – 2017. – V. 2017. DOI: 10.1155/2017/7159609.

211. Boggia, R. Feasibility of UV-VIS-Fluorescence spectroscopy combined with pattern recognition techniques to authenticate a new category of plant food supplements / R. Boggia, F. Turrini, M. Anselmo, P. Zunin, D. Donno, G.L. Beccaro // *J Food Sci Technol*. – 2017. – V. 54. – N 8. – P. 2422-2432. DOI: 10.1007/s13197-017-2684-7.

212. Online Spectral Database: Quick access to millions of NMR, IR, Raman, UV-Vis, and Mass Spectra. [Электронный ресурс]. – John Wiley & Sons, Inc. SpectraBase. – Режим доступа: <https://spectrabase.com/>.

213. Beć, K.B. NIR spectroscopy of natural medicines supported by novel instrumentation and methods for data analysis and interpretation / K.B. Beć, J. Grabska, C.W. Huck // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2021. – V. 193. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113686.

214. Radha. Evaluation of nutritional, phytochemical, and mineral composition of selected medicinal plants for therapeutic uses from cold desert of Western Himalaya / Radha, M. Kumar, S. Puri, A. Pundir, S.P. Bangar, S. Changan, P. Choudhary, E. Parameswari, A. Alhariri, M.K. Samota, R.D. Damale, S. Singh, M.K. Berwal, S. Dhumal, A.G. Bhoite, M. Senapathy, A. Sharma, B. Bhushan, M. Mekhemar // *Plants*. – 2021. – 10. – N 7. – 1429. DOI :10.3390/plants10071429.

215. Karahan, F. Evaluation of Trace Element and heavy metal levels of some ethnobotanically important medicinal plants used as remedies in Southern Turkey in terms of human health risk / F. Karahan // *Biol Trace Elem Res*. – 2023. – V. 201. – P. 493–513. DOI: 10.1007/s12011-022-03299-z.

216. Kandić, I. Heavy metals content in selected medicinal plants produced and consumed in Serbia and their daily intake in herbal infusions / I. Kandić, M. Kragović, J. Petrović, P. Janačković, M. Gavrilović, M. Momčilović, M. Stojmenović // *Toxics*. – 2023. – V. 11. – N 198. DOI: 10.3390/toxics11020198.

217. Akhbarizadeh, R. Metal(loid)s in herbal medicines and their infusions: Levels, transfer rate, and potential risks to human health / R. Akhbarizadeh, S.

Dobaradaran, J. Spitz, A. Mohammadi, A. Tekle-Röttering, G.E. De-la-Torre, M. Keshtkar // *Hygiene and Environmental Health Advances*. – 2023. – V. 5. – 100042. DOI: 10.1016/j.heha.2022.100042.

218. Camargo, R.F. Soybean sorting based on protein content using X-ray fluorescence spectrometry / R.F. de Camargo, T.R. Tavares, N.G. da Cruz da Silva, E. de Almeida, H.W.P. de Carvalho // *Food Chemistry*. – 2023. – V. 412. – 135548. DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.135548.

219. Viczek, S.A. The particle size-dependent distribution of chemical elements in mixed commercial waste and implications for enhancing SRF quality / S.A. Viczek, K. Khodier, L. Kandlbauer, A. Aldrian, G. Redhammer, G. Tippelt, R. Sarc // *Science of The Total Environment*. – 2021. – V. 776. – 145343. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145343.

220. Yamashita, C.I. Elemental analysis of leaves and extracts of *Casearia* medicinal plants by instrumental neutron activation analysis / C.I. Yamashita, M. Saiki, M. SaikiJ. A.A. Sertié // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 2006. – V. 270. – N 1. – P. 181-186. DOI: 10.1007/s10967-006-0327-y.

221. Marguía, E. X-ray fluorescence spectrometry for environmental analysis: Basic principles, instrumentation, applications and recent trends / E. Marguía, I. Queraltb, E. de Almeida // *Chemosphere*. – 2022. – V. 303. – 135006. DOI: j.chemosphere.2022.135006.

222. Васильева, И.Е. Стандартные образцы растительных материалов – инструмент обеспечения единства химических измерений / И.Е. Васильева, Е.В. Шабанова // *Журнал аналитической химии*. – 2021. – Т. 76. – N 2. – С. 99-123. DOI: 10.31857/S0044450221020146.

223. Standard Reference Material 2976. Trace elements and methylmercury in mussel tissue (Freeze-dried): Certificate of Analysis. [Электронный ресурс]. – Gaithersburg: National Institute of Standards & Technology. – 2018. – Режим доступа: <https://tsapps.nist.gov/srmext/certificates/2976.pdf>.

224. Колосова, О.А. Изучение элементного состава корневищ с корнями и травы валерианы волжской и валерианы сомнительной, произрастающих в

воронежской области / О.А. Колосова, С.П. Гапонов, И.М. Коренская // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – N 3. – С. 211-217.

225. FooDB [Электронный ресурс]. – The Metabolomics Innovation Centre. – Режим доступа: <https://foodb.ca/>.

226. Syroeshkin, A.V. Polarimetry and dynamic light scattering in quality control of cardiogenic and hypotensive tinctures / A.V. Syroeshkin, D.D. Ogotoeva, D.A. Galkina, E.V. Uspenskaya, T.V. Pleteneva // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2022. – V. 14. – N 6. – P. 114-119. DOI: 10.22159/ijap.2022v14i6.45907.

227. Sorfleet, J.T. Polarimetry study of the intrinsic rotation of (1R,4R)-(+)-camphor in organic solvents / J.T. Sorfleet, J.-W. Shin // Chemical Physics. – 2023. – V. 571. – 1111904. DOI: 10.1016/j.chemphys.2023.111904.

228. Nguyen, H.D. Neurotherapeutic effects of quercetin and its metabolite compounds on cognitive impairment and parkinson's disease: An *in silico* study / H.D. Nguyen // Eur J Drug Metab Pharmacokinet. – 2023. – V. 48. – P. 151–169. DOI: 10.1007/s13318-023-00816-w 2023.

229. Syroeshkin, A.V. Comparison of biopharmaceutical parameters of cannabinoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs by QSAR method / A.V. Syroeshkin, D.A. Galkina, D.D. Ogotoeva, O.V. Levitskaya, M.A. Morozova, T.V. Pleteneva // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2022. – V 15. – N 1. – P. 269-273. DOI: 10.22159/ijap.2023v15i1.45990.

230. Валерианы настойка (Tinctura Valerianae). Инструкция по применению. [Электронный ресурс]. – Регистр лекарственных средств России РЛС. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/valeriany-nastoika-2024>.

231. Foroozandeh, P. Insight into cellular uptake and intracellular trafficking of nanoparticles / P. Foroozandeh, A.A. Aziz // Nanoscale Res Lett. – 2018. – V. 13. – N 339. DOI: 10.1186/s11671-018-2728-6.


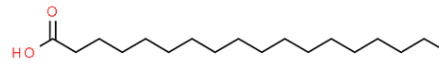
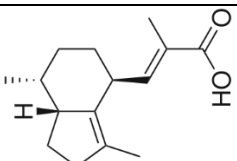
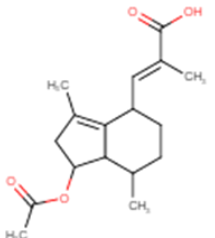
232. Goncharuk, V.V. Quasichemical description of the cell death kinetics of cellular biosensor *Spirostomum ambigua* for testing the biological activity of aqueous solutions / V.V. Goncharuk, A.V. Syroeshkin, I.A. Zlatskiy, E.V. Uspenskaya, A.V.

Orekhova, O.V. Levitskaya, V.I. Dobrovolskiy, T.V. Pleteneva // *Journal of Water Chemistry and Technology*. – 2017. – V. 39. – N. 2. – P. 97–102.

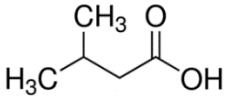
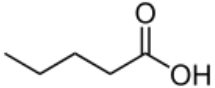
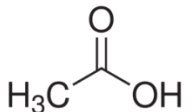
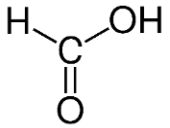
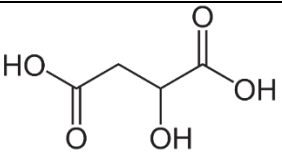
233. Das, P. Production and physicochemical characterization of nanocosmeceuticals / P. Das, M.K. Das // *Nanocosmeceuticals* / M.K. Das, Ed. – Amsterdam: Academic Press. – 2022. DOI: 10.1016/B978-0-323-91077-4.00006-5.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 18. Биологически активные соединения валерианы корневища с корнями.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [119]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
1	Пальмитиновая кислота Palmitic acid <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem> C ₁₆ H ₃₂ O ₂		-	0,973 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,961 Acrocyllindropepsin inhibitor 0,961 Saccharopepsin inhibitor 0,939 Phobic disorders treatment 0,933 Mucomembranous protector 0,920 Antieczematic 0,891 Macrophage colony stimulating factor agonist 0,874 Mucositis treatment 0,834 Vasoprotector	10000 мг/кг	7,17
2	Стеариновая кислота Stearic acid <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem> C ₁₈ H ₃₆ O ₂		-	0,973 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,961 Acrocyllindropepsin inhibitor 0,961 Saccharopepsin inhibitor 0,939 Phobic disorders treatment 0,933 Exoribonuclease II inhibitor 0,920 Antieczematic 0,854 Leukopoiesis stimulant 0,834 Vasoprotector	-	8,23
3	Валереновая кислота Valerenic Acid <chem>CC1CCC(C2=C(CCC12)C)C=C(C)C(=O)O</chem> C ₁₅ H ₂₂ O ₂		$[\alpha]_D^{20} -120,4^\circ$ (с, 0,97 in ethanol)	0,890 CYP2J substrate 0,813 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,803 Antieczematic	-	3,2
4	Ацетоксивалереновая кислота Acetoxylvalerenic Acid; <chem>CC1CCC(C2=C(CC(C12)OC(=O)C)C)C=C(C)C(=O)O</chem> C ₁₇ H ₂₄ O ₄		$[\alpha]_D^{20} -61^\circ$ (с, 1,75 in ethanol) (Me ester)	0,786 Antieczematic 0,752 Immunosuppressant	-	2,7

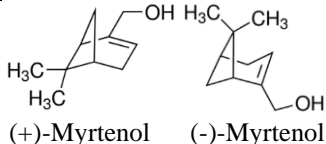
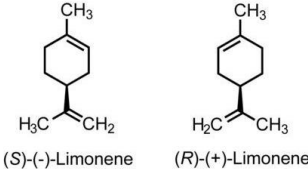
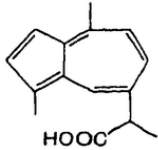
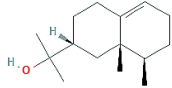
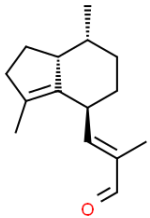
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
5	Изовалериановая кислота Isovaleric acid <chem>CC(C)CC(=O)O</chem> C ₅ H ₁₀ O ₂		-	0,972 Phobic disorders treatment 0,963 Chymosin inhibitor 0,963 Saccharopepsin inhibitor 0,891 Antiseborrheic 0,860 Exoribonuclease II inhibitor 0,812 Antieczematic	2000 мг/кг	1,16
6	Валериановая кислота Valeric acid <chem>CCCCC(=O)O</chem> C ₅ H ₁₀ O ₂		-	0,973 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,962 CYP2J substrate 0,961 Acrocyllindropepsin inhibitor 0,939 Phobic disorders treatment 0,933 Exoribonuclease II inhibitor 0,920 Antieczematic 0,904 Pectin lyase inhibitor 0,857 Membrane integrity agonist 0,834 Vasoprotector	-	1,39
7	Уксусная кислота Acetic acid <chem>CC(=O)O</chem> C ₂ H ₄ O ₂		-	-	3310 мг/кг	-0,17
8	Муравьиная кислота Formic acid <chem>C(=O)O</chem> CH ₂ O ₂		-	-	1100 мг/кг	-0,54
9	Яблочная кислота Malic acid <chem>C(C(C(=O)O)O)C(=O)O</chem> C ₄ H ₆ O ₅		-	0,959 Acrocyllindropepsin inhibitor 0,959 Chymosin inhibitor 0,921 Antiischemic, cerebral 0,904 Phobic disorders treatment 0,901 Lipid metabolism regulator 0,822 Procollagen N-endopeptidase inhibitor 0,762 Antihypoxic	-	-1,26

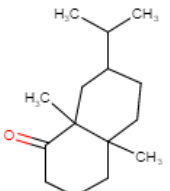
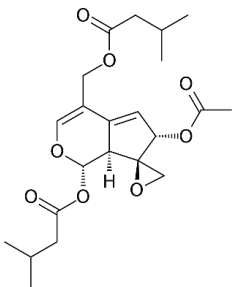
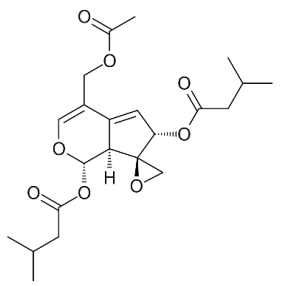
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
10	Борнилизовалерианат Bornylisovalerate <chem>CC(C)CC(=O)OC1CC2CC C1(C2(C)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O ₂		-	0,929 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,900 Analeptic 0,839 Respiratory analeptic 0,837 Antiseborrheic 0,829 Phobic disorders treatment	5 г/мг	4,6
11	Борнеол Borneol <chem>CC1(C2CCC1(C(C2)O)C)C</chem> C ₁₀ H ₁₈ O		$[\alpha]_D^{20} -37,74^\circ$ (с, 5 in ethanol)	0,962 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,918 Cardiovascular analeptic 0,872 Vasoprotector 0,860 Respiratory analeptic 0,854 Analeptic 0,834 Antiseborrheic	500 г/мг	2,69
12	α -пинен alpha-Pinene <chem>CC1=CCC2CC1C2(C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		$[\alpha]_D^{23} -51,5^\circ$ (neat) (99,8% ee)	0,863 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,844 CYP2J substrate 0,821 Cardiovascular analeptic	3700 г/мг	4,83
13	α -терпинеол alpha-Terpineol <chem>CC1=CCC(CC1)C(C)(C)O</chem> C ₁₀ H ₁₈ O		-	0,862 Respiratory analeptic 0,837 Carminative 0,853 CYP2C12 substrate 0,825 Antieczematic 0,804 Analeptic 0,814 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,808 CYP2J substrate	5170 мг/кг	2,98
14	Камфен Camphene <chem>CC1(C2CCC(C2)C1=C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		-	0,882 Antieczematic 0,873 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,829 CYP2J substrate 0,816 Cardiovascular analeptic	55000 мг/г	4,22

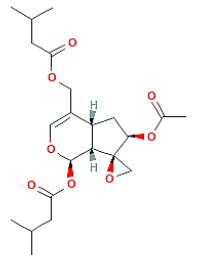
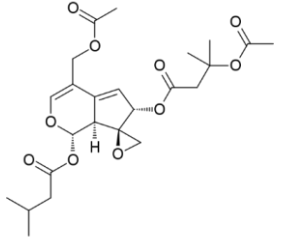
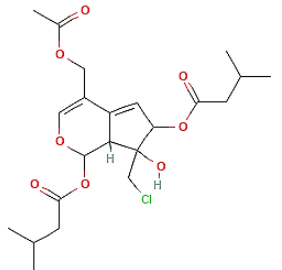
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
15	Миртенол Myrtenol <chem>CC1(C2CC=C(C1C2)CO)C</chem> C ₁₀ H ₁₆ O	 (+)-Myrtenol (-)-Myrtenol	$[\alpha]_D^{22} +44,3^\circ$ (с, 3,21 in chloroform)	0,838 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,835 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor	-	3,22
16	Лимонен Limonene <chem>CC1=CCC(CC1)C(=C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆	 (S)-(-)-Limonene (R)-(+)-Limonene	$[\alpha]_D^{20} +126,8^\circ$ $[\alpha]_D^{20} -122,6^\circ$	0,961 Carminative 0,934 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,896 Antieczematic 0,881 Alpha-pinene-oxide decyclase inhibitor 0,816 Apoptosis agonist 0,812 Antineoplastic	5300 мг/кг	4,57
17	Проазулен Chamazulene carboxylic acid <chem>CC1=C2C=CC(=C2C=C(C=C1)C(C)C(=O)O)C</chem> C ₁₅ H ₁₆ O ₂ сесквитерпен		-	0,913 Antiinflammatory 0,868 Mucomembranous protector 0,848 Fibrinolytic 0,852 CYP2J substrate 0,842 Antieczematic 0,806 CYP2J2 substrate 0,820 Phobic disorders treatment	-	1
18	Валерианол Valerianol <chem>CC1CCC=C2C1(CC(CC2)C(C)(C)O)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O сесквитерпен		$[\alpha]_D^{20} +134^\circ$ (chloroform)	0,861 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,782 CYP2J substrate 0,765 Antiseborrheic	-	3,5
19	Валериаль Valerenal <chem>CC1CCC(C2=C(CCC12)C)C=C(C)C=O</chem> C ₁₅ H ₂₂ O сесквитерпен		-	0,865 CYP2J substrate	-	3,2

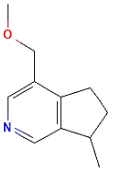
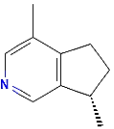
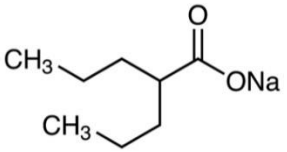
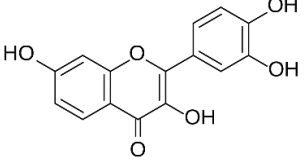
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
20	Валеринон Valeranone <chem>CC(C)C1CCC2(CCCC(=O)C2(C1)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O сесквитерпен		-	0,893 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,845 Cardiovascular analeptic 0,851 CYP2J substrate 0,821 Carminative 0,822 Vasoprotector 0,804 Antieczematic	-	4,4
21	Изовалтрат Isovaltrate <chem>CC(C)CC(=O)OCC1=COC(C2C1=CC(C23CO3)OC(=O)C)OC(=O)CC(C)C</chem> C ₂₂ H ₃₀ O ₈ валепотриаты		-	0,942 Antineoplastic 0,861 Antineoplastic (lung cancer)	-	1,8
22	Валтрат Valtrate <chem>CC(C)CC(=O)OC1C=C2C(C13CO3)C(OC=C2COC(=O)C)OC(=O)CC(C)C</chem> C ₂₂ H ₃₀ O ₈ валепотриаты		-	0,936 Antineoplastic	-	1,8

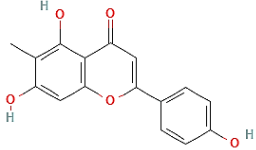
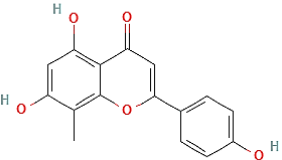
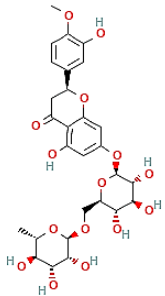
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_D^{20}$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
23	Дигидрвалтрат Didrovaltrate <chem>CC(C)CC(=O)OCC1=COC(C2C1CC(C23CO3)OC(=O)C)OC(=O)CC(C)C</chem> C ₂₂ H ₃₂ O ₈ валепотриаты		$[\alpha]_D^{20} -80^\circ$	0,871 Antineoplastic	-	2,3
24	Ацевалтрат Acevaltrate <chem>CC(C)CC(=O)OC1C2C(=CC(C23CO3)OC(=O)CC(C)C)OC(=O)C(=CO1)COC(=O)C</chem> C ₂₄ H ₃₂ O ₁₀ валепотриаты		-	0,922 Antineoplastic (lung cancer) 0,921 Antineoplastic	-	0,9
25	Валехлорин Valechlorine <chem>CC(C)CC(=O)OC1=C2C(C1(CCl)O)C(OC=C2COC(=O)C)OC(=O)CC(C)C</chem> C ₂₂ H ₃₁ ClO ₈ валепотриаты		$[\alpha]_D^{16} +104^\circ$ (chloroform)	0,921 Antineoplastic	-	2

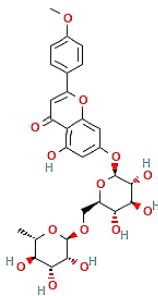
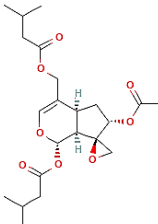
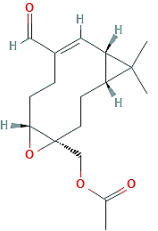
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
26	Валерианин Valerianine <chem>CC1CCC2=C1C=NC=C2COC</chem> C ₁₁ H ₁₅ NO алкалоид		-	0,697 Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	-	1,7
27	Актенидин Aktinidin <chem>CC1CCC2=C1C=NC=C2C</chem> C ₁₀ H ₁₃ N алкалоид		$[\alpha]_D^{11} -7,2^\circ$ (chloroform)	0,784 Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	-	2,4
28	Валерин Соль натрия вальпроата Sodium valproate <chem>CCCC(CCC)C(=O)[O-].[Na+]</chem> C ₈ H ₁₅ NaO ₂		-	0,945 Saccharopepsin inhibitor 0,945 Chymosin inhibitor 0,919 Phobic disorders treatment 0,918 CYP2J substrate 0,894 Exoribonuclease II inhibitor 0,875 Antiseborrheic	670 мг/кг	2,75
29	Хотенин Fisetin <chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₀ O ₆ флавоноид		-	0,978 Chlordecone reductase inhibitor 0,966 Membrane integrity agonist 0,954 Membrane permeability inhibitor 0,953 Peroxidase inhibitor 0,943 Antimutagenic 0,841 Antihemorrhagic 0,843 Apoptosis agonist 0,838 Antiseborrheic	910 г/кг	2,03

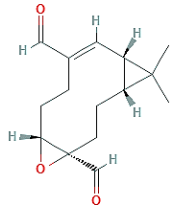
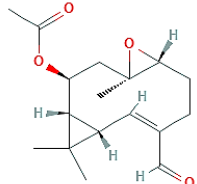
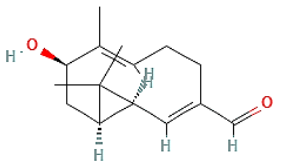
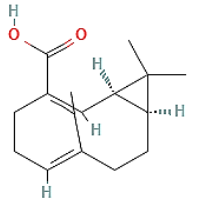
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
30	6-метилапигенин 6-methylapigenin <chem>CC1=C(C2=C(C=C1O)OC(=CC2=O)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem> C ₁₆ H ₁₂ O ₅		-	0,944 Chlordecone reductase inhibitor 0,941 Membrane integrity agonist 0,907 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,878 Antiseborrheic 0,823 Vasoprotector 0,818 Quercetin 2,3-dioxygenase inhibitor	-	2,10
31	8-метилапигенин 8-methylapigenin <chem>CC1=C2C(=C(C=C1O)O)C(=O)C=C(O2)C3=CC=C(C=C3)O</chem> C ₁₆ H ₁₂ O ₅		-	0,955 Chlordecone reductase inhibitor 0,952 Membrane integrity agonist 0,900 Antimutagenic 0,899 Peroxidase inhibitor 0,845 Vasoprotector 0,840 Apoptosis agonist	-	2,10
32	Гесперидин Hesperidin <chem>CC1C(C(C(C(O1)O)CC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O)O</chem> C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅		$[\alpha]_D^{20} -47,3^\circ$ (pyridine)	0,991 Lipid peroxidase inhibitor 0,989 Free radical scavenger 0,982 Anticarcinogenic 0,977 Hepatoprotectant 0,975 Chemopreventive 0,974 Vasoprotector 0,963 Hemostatic 0,946 Cardioprotectant 0,846 Antioxidant 0,803 Antifungal	-	-1,1

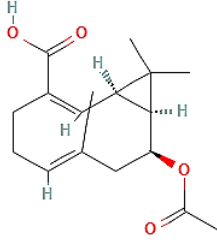
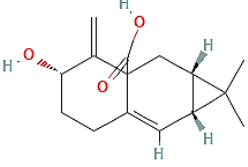
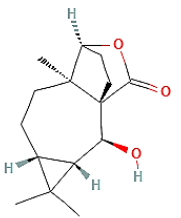
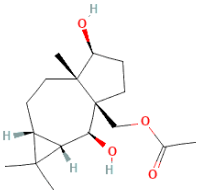
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -90,3° [200, 207, 225] (pyridine)	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
33	Линарин Linarin <chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=CC4=O)C5=CC=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O)O</chem> O C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄		$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -90,3° (pyridine)	0,987 Vasoprotector 0,985 Membrane permeability inhibitor 0,983 Hemostatic 0,977 CYP1A inducer 0,977 Cardioprotectant 0,976 Free radical scavenger 0,954 Anticarcinogenic 0,952 Chemopreventive 0,932 Hepatoprotectant 0,899 Capillary fragility treatment 0,833 Antineoplastic 0,815 Antioxidant 0,802 Beta-N-acetylhexosaminidase inhibitor 0,802 Antihemorrhagic	-	-0,5
34	Дидровалтрат Didrovaltrate <chem>CC(C)CC(=O)OCC1=COC(C2C1CC(C23CO3)OC(=O)C)OC(=O)CC(C)C</chem> C ₂₂ H ₃₂ O ₈		$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -80°	0,871 Antineoplastic 0,786 Antineoplastic (lung cancer)	-	2,3
35	Волвалеренал А Volvalerenal A <chem>CC(=O)OCC12CCC3C(C3(C)C)C=C(CCC1O2)C=O</chem> C ₁₇ H ₂₄ O ₄		-	0,758 Phosphatase inhibitor	-	2,1

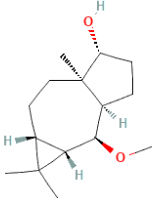
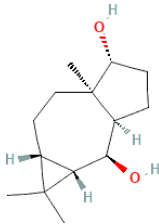
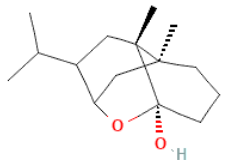
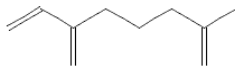
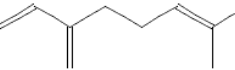
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
36	Волвалеренал Б Volvalerenal B <chem>CC1(C2C1C=C(CCC3C(O3)(CC2)C=O)C=O)C</chem> C ₁₅ H ₂₀ O ₃		-	0,792 Phosphatase inhibitor	-	1,7
37	Волвалеренал С Volvalerenal C <chem>CC(=O)OC1CC2(C(O2)CC(C=CC3C1C3(C)C)C=O)C</chem> C ₁₇ H ₂₄ O ₄		-	0,862 Growth hormone agonist 0,818 Antineoplastic	-	2,2
38	Волвалеренал Д Volvalerenal D <chem>CC1=CCCC(=CC2C(C2(C)C)CC1O)C=O</chem> C ₁₅ H ₂₂ O ₂		-	0,839 CYP2A substrate 0,827 CYP2J substrate 0,818 CYP2B6 substrate 0,797 Respiratory analeptic 0,800 Antieczematic	-	2,1
39	Волвалереновая кислота А Volvalerenic acid A <chem>CC1=CCCC(=CC2C(C2(C)C)CC1)C(=O)O</chem> C ₁₅ H ₂₂ O ₂		-	0,913 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,863 Antieczematic 0,843 Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor 0,845 CYP2J substrate 0,826 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,833 CYP2C12 substrate	-	3,5

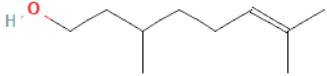
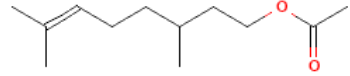
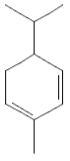
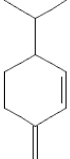
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
40	Волвалереновая кислота Б Volvalerenic acid B <chem>CC1=CCCC(=CC2C(C2(C)C)C(C1)OC(=O)C(=O)O</chem> C ₁₇ H ₂₄ O ₄		-	0,871 Antieczematic 0,856 Growth hormone agonist 0,816 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	-	2,9
41	Волвалереновая кислота С Volvalerenic Acid C <chem>CC1(C2C1C=C(CCC(C(=C)CC2)O)C(=O)O)C</chem> C ₁₅ H ₂₂ O ₃		-	0,934 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,923 Antieczematic 0,873 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,853 Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor 0,851 CYP2J substrate	-	2,4
42	Валеномерин А Valeneomerin A <chem>CC1(C2C1C(C34CCC(C3(C2)C)OC4=O)O)C</chem> C ₁₅ H ₂₂ O ₃		-	0,896 Growth hormone agonist 0,899 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,864 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,861 CYP2J substrate 0,817 Antineoplastic	-	2,4
43	Валеномерин Б Valeneomerin B <chem>CC(=O)OCC12CCC(C1(CC3C(C2O)C3(C)C)C)O</chem> C ₁₇ H ₂₈ O ₄		-	0,911 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,910 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,907 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,901 CYP2J substrate 0,897 Growth hormone agonist 0,878 Alkylacetylgllycerophosphatase inhibitor	-	2,3

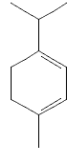
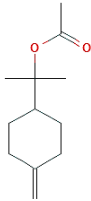
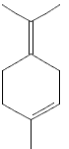
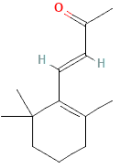
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
44	Валеномерин С Valeneomerin C <chem>CC1(C2C1C(C3CCC(C3(C2)C)O)OC)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O ₂		-	0,937 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,923 CYP2C12 substrate 0,914 Growth hormone agonist 0,912 CYP2J substrate 0,856 Antiseborrheic 0,809 CYP2A11 substrate 0,799 Antieczematic	-	3,1
45	Валеномерин Д Valeneomerin D <chem>CC1(C2C1C(C3CCC(C3(C2)C)O)O)C</chem> C ₁₄ H ₂₄ O ₂		-	0,966 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,947 CYP2J substrate 0,939 Growth hormone agonist 0,940 CYP2C12 substrate 0,932 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,927 CYP2J2 substrate 0,848 Antiseborrheic	-	2,5
46	Криптофауронол Cryptofauronol <chem>CC(C)C1CC2(C3(CCCC2(OC1C3)O)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O ₂		-	0,902 Antieczematic 0,844 Membrane integrity antagonist 0,844 Acylcarnitine hydrolase inhibitor	-	3,6
47	α-Мирцен alpha-Mircene <chem>CC(=C)CCCC(=C)C=C</chem> C ₁₀ H ₁₆		-	0,945 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,899 Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor 0,869 Mucomembranous protector 0,857 Antineoplastic 0,825 CYP2B substrate	-	4,6
48	β-Мирцен beta-Mircene <chem>CC(=CCCC(=C)C=C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		-	0,941 Mucomembranous protector 0,896 Antineoplastic 0,892 Antineoplastic (breast cancer) 0,859 CYP2E1 inhibitor 0,836 Antieczematic	5000,00 мг/кг	4,3

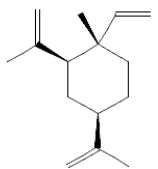
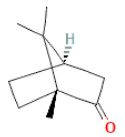
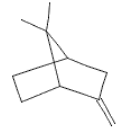
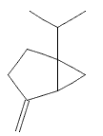
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
49	Цитронеллол Citronellol <chem>CC(CCC=C(C)C)CCO</chem> C ₁₀ H ₂₀ O		-	0,907 Prenyl-diphosphatase inhibitor 0,851 Phobic disorders treatment 0,841 Mucomembranous protector 0,846 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,835 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,804 Antisecretoric	3,45 г/кг	3,2
50	Цитронеллола ацетат Citronellol acetate <chem>CC(CCC=C(C)C)CCOC(=O)C</chem> C ₁₂ H ₂₂ O ₂		-	0,918 Mucomembranous protector 0,898 Lipid metabolism regulator 0,873 Antihypercholesterolemic 0,860 Phobic disorders treatment 0,836 All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor 0,813 Prenyl-diphosphatase inhibitor	-	3,8
51	α-Фелландрен alpha-Phellandrene <chem>CC1=CCC(C=C1)C(C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		$[\alpha]_D^{20} -112^\circ$ $[\alpha]_D^{16} +86,4^\circ$	0,932 Carminative 0,869 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,837 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,817 Glutamyl endopeptidase II inhibitor 0,828 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	-	3,2
52	β-Фелландрен beta-Phellandrene <chem>CC(C)C1CCC(=C)C=C1</chem> C ₁₀ H ₁₆		$[\alpha]_D^{20} -51,9^\circ$ $[\alpha]_D^{20} +65,2^\circ$	0,916 Antieczematic 0,883 Carminative 0,828 Testosterone agonist 0,830 Antineoplastic 0,830 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor	-	3,4

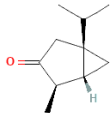
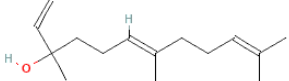
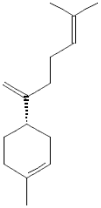
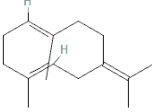
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online[11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
53	α -Терпинен alpha-Terpinene <chem>CC1=CC=C(CC1)C(C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		-	0,920 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,910 CYP2C12 substrate 0,904 Antieczematic 0,878 Carminative 0,878 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,830 Phobic disorders treatment 0,816 Mucomembranous protector 0,804 Fibrinolytic	-	2,8
54	Терпенилацетат Terpiryl acetate <chem>CC(=O)OC(C)(C)C1CCC(=C)CC1</chem> C ₁₂ H ₂₀ O ₂		-	0,872 Antieczematic 0,810 Antineoplastic	-	2,5
55	Терпинолен Terpinolene <chem>CC1=CCC(=C(C)C)CC1</chem> C ₁₀ H ₁₆		-	0,927 Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor 0,890 Antieczematic 0,895 CYP2C12 substrate 0,848 Carminative 0,790 Phobic disorders treatment	4,39 мг/кг	2,8
56	β -Ионон beta-Ionon <chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=C</chem> C(=O)C C ₁₃ H ₂₀ O		-	0,958 CYP2J substrate 0,948 All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor 0,933 Reductant 0,901 Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor 0,890 Antineoplastic 0,833 Dermatologic	4590 мг/кг	2,9

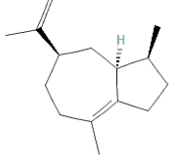
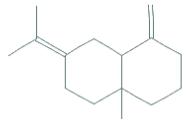
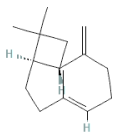
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
57	β-Элемен beta-Elementen <chem>CC(=C)C1CCC(C(C1)C(=C)C)(C)C=C</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,897 Carminative 0,879 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,844 Antineoplastic 0,819 Antiinflammatory 0,808 Dermatologic	-	6,1
58	Камфора Camphora <chem>CC1(C2CCC1(C(=O)C2)C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆ O		-	0,936 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,922 Respiratory analeptic 0,907 CYP2J substrate 0,877 Antiseborrheic 0,862 Analeptic 0,815 Cardiovascular analeptic	-	2,2
59	α-Фенхен Alpha-Fenchene <chem>CC1(C2CCC1C(=C)C2)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		$[\alpha]_D^{20} -42,62$ (ethyl acetate)	0,882 Antieczematic 0,873 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,829 CYP2J substrate 0,782 Phobic disorders treatment	-	3,1
60	Сабинен Sabinen <chem>CC(C)C12CCC(=C)C1C2</chem> C ₁₀ H ₁₆			0,947 Antieczematic 0,891 Antineoplastic 0,853 Antiinflammatory 0,840 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,825 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,800 Antipsoriatic	-	3,1

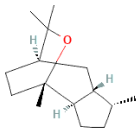
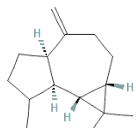
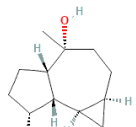
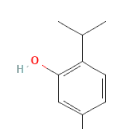
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
61	α -Туйен Alpha-Thujone <chem>CC1C2CC2(CC1=O)C(C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆ O		$[\alpha]_D^{23} -20,5^\circ$ (c, 2 in chloroform)	0,863 Antiinflammatory 0,868 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,849 Antieczematic 0,847 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,829 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,800 Carminative	-	2,3
62	Неролидол Nerolidol <chem>CC(=CCCC(=CCCC(C)C=C)O)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		-	0,983 Mucomembranous protector 0,916 Cell adhesion molecule inhibitor 0,861 Lipid metabolism regulator 0,843 Antisecretoric 0,831 Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor 0,811 GST A substrate 0,800 Antiinflammatory	-	4,6
63	β -Бизаболен beta-Bisabolene <chem>CC1=CCC(CC1)C(=C)CCC=C(C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,908 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,904 Myc inhibitor 0,899 Apoptosis agonist 0,895 Carminative 0,868 Antieczematic 0,856 Antineoplastic	-	5,2
64	Гермакрен Б Germacrene B <chem>CC1=CCCC(=CCC(=C(C)C)CC1)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,918 Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor 0,876 Antieczematic 0,878 CYP2C12 substrate 0,828 Carminative 0,805nAll-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor 0,762 Phobic disorders treatment	-	4,1

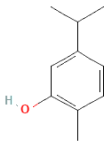
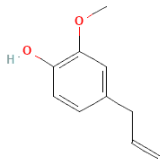
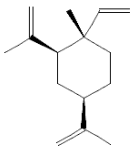
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
65	α-Бульнезен alpha-Bulnesene <chem>CC1CCC2=C(CCC(CC12)C(=C)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} +8,28^\circ$	0,903 Carminative 0,872 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,815 Antieczematic	-	4,6
66	γ-Селинен gamma-Selinene <chem>CC(=C1CCC2(CCCC(=C)C2C1)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} +2,5^\circ$ (c, 0,12 in chloroform)	0,940 Antieczematic 0,914 Antineoplastic 0,846 Bone diseases treatment 0,838 Antiosteoporotic 0,833 Dermatologic 0,843 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,828 CYP2J substrate 0,813 Antipsoriatic	-	4,7
67	Кариофиллен Caryophyllene <chem>CC1=CCCC(=C)C2CC(C2C1)(C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{21} -15^\circ$ (c, 2,6 in chloroform)	0,915 Antineoplastic 0,897 Antieczematic 0,847 Apoptosis agonist	-	4,4

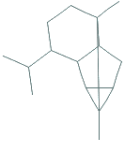
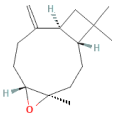
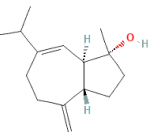
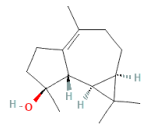
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
68	Кессан Kessane <chem>CC1CCC2C1CC3CCC2(OC3(C)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		$[\alpha]_D^{20} -7,2^\circ$ (с, 10 in chloroform)	0,801 Alcohol dehydrogenase substrate	-	3,8
69	Аллоаромадендрен Alloaromadendrene <chem>CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2=C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} -21,6^\circ$	0,889 Antieczematic 0,861 Dermatologic 0,826 Antineoplastic	-	4,7
70	Ледол Ledol <chem>CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2(C)O</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		$[\alpha]_D^{20} +8^\circ$ (ethanol)	0,805 Cardiovascular analeptic 0,810 CYP2H substrate	-	3,7
71	Тимол Thymol <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O</chem> C ₁₀ H ₁₄ O		-	0,931 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,922 Mucomembranous protector 0,913 Antiseptic 0,858 Fibrinolytic 0,846 Antiseborrheic	980 мг/кг	3,3

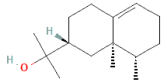
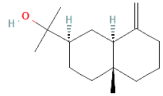
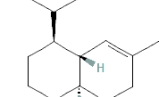
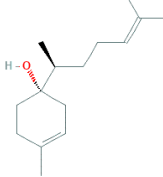
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
72	Карвакрол Carvacrol <chem>CC1=C(C=C(C=C1)C(C)C)O</chem> C ₁₀ H ₁₄ O		-	0,931 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,888 Alkane 1-monoxygenase inhibitor 0,884 Carminative 0,880 Mucomembranous protector 0,888 CYP2C12 substrate 0,876 Fibrinolytic 0,811 Antieczematic 0,810 Antiseborrheic	-	3,1
73	Эвгенол Eugenol <chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC=C)O</chem> C ₁₀ H ₁₂ O ₂		-	0,941 Carminative 0,937 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,902 Chlordecone reductase inhibitor 0,881 Feruloyl esterase inhibitor 0,878 Antimutagenic 0,873 Caspase 3 stimulant 0,868 Antieczematic	1,8 мл/кг (1,93 г),	2
74	β-Элемен beta-Elementene <chem>CC(=C)C1CCC(C(C1)C(=C)C)(C)C=C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} -11,1^\circ$ (chloroform)	0,897 Carminative 0,879 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,844 Antineoplastic 0,839 Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor 0,819 Antiinflammatory 0,808 Dermatologic	-	6,1

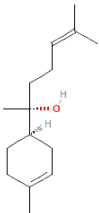
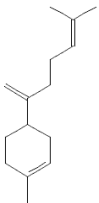
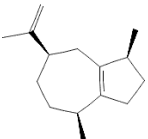
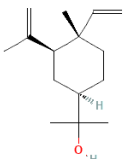
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
75	Циклосативен Cyclosativene <chem>CC(C)C1CCC2(C3C1C4C2(C4C3)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,926 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,915 Alkylacetylgllycerophosphatase inhibitor 0,906 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,887 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,816 Dermatologic	-	4,9
76	Кариофиллена оксид Caryophyllene oxide <chem>CC1(CC2C1CCC3(C(O3)C(C2=C)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄ O		$[\alpha]_D^{20} -79,4$ (с, 2,32 in chloroform)	0,950 Antineoplastic 0,836 Apoptosis agonist 0,810 HIF1A expression inhibitor 0,812 Antieczematic	>5 г/кг	3,6
77	Ализмол Alismol <chem>CC(C)C1=CC2C(CCC2(C)O)C(=C)CC1</chem> C ₁₅ H ₂₄ O		-	0,872 Antineoplastic 0,835 Antieczematic	-	2,7
78	Изоспатуленол Isospathulenol <chem>CC1=C2CCC(C2C3C(C3(C)C)CC1)(C)O</chem> C ₁₅ H ₂₄ O		$[\alpha]_D^{20} +99^\circ$ (с, 0,6 in chloroform)	0,852 CYP2J substrate 0,845 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,825 CYP2C12 substrate 0,807 Antiseborrheic	-	2,6

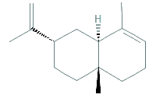
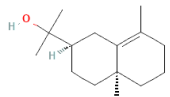
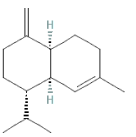
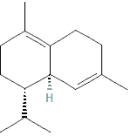
Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
79	Эремолигенол Eremoligenol <chem>CC1CCC=C2C1(CC(CC2)C(C)(C)O)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		-	0,861 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,782 CYP2J substrate 0,765 Antiseborrheic	-	3,5
80	β-Эвдесмол beta-Eudesmol <chem>CC12CCCC(=C)C1CC(CC2)C(C)(C)O</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		-	0,913 Antieczematic 0,826 Dermatologic 0,812 Bone diseases treatment 0,811 Antiosteoporotic	-	3,7
81	α-Кадинол alpha-Cadinol <chem>CC1=CC2C(CCC(C2CC1)C(C)O)C(C)C</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		$[\alpha]_D^{20} -47^\circ$	0,814 Antieczematic 0,823 CYP2C12 substrate	-	3,3
82	β-Бизаболол beta-Bisabolol <chem>CC1=CCC(CC1)(C(C)CCC=C(C)C)O</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		$[\alpha]_D^{20} +23,3^\circ$ (chloroform)	0,840 Antieczematic 0,813 CYP2C substrate 0,803 UDP-glucuronosyltransferase substrate	-	4

Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
83	α-Бизаболол Alpha-bisabolol <chem>CC1=CCC(CC1)C(C)(CCC=C(C)C)O</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		$[\alpha]_D^{23} +53,8^\circ$ (c, 2,6 in chloroform) $[\alpha]_D^{24} -68,4^\circ$ (c, 1,16 in ethanol)	0,847 Apoptosis agonist 0,830 Antieczematic 0,807 CYP2J substrate	-	3,8
84	β-Бизаболен <chem>CC1=CCC(CC1)C(=C)CCC=C(C)C</chem> Beta-bisabolen C ₁₅ H ₂₆ O		-	0,908 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,904 Myc inhibitor 0,899 Apoptosis agonist 0,895 Carminative 0,868 Antieczematic 0,856 Antineoplastic	-	5,2
85	α-Гвайен alpha-Guaiene <chem>CC1CCC(CC2=C1CCC2C)C(=C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{19} -64,5^\circ$ (c, 3,6 in dioxan)	0,936 Carminative 0,896 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,810 Alpha-pinene-oxide decyclase inhibitor 0,819 Antineoplastic 0,809 Antieczematic	-	4,6
86	Элемол Elemol <chem>CC(=C)C1CC(CCC1(C)C=C)C(C)(C)O</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		-	0,814 Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor 0,793 Antiinflammatory	-	4,4

Продолжение таблицы 18.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_D^{20}$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
87	7-Эпи-α-селинен 7-epi-alpha-Selinene <chem>CC1=CCCC2(C1CC(CC2)C(=C)C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} -14,5^\circ$ (c, 1 in chloroform)	0,896 Carminative 0,880 Antieczematic 0,874 Antineoplastic 0,863 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,812 CYP2C11 substrate 0,811 CYP2B substrate	-	5,2
88	10-Эпи-γ-эвдесмол 10-epi-gamma-Eudesmol <chem>CC1=C2CC(CCC2(CCC1)C)C(C)(C)O</chem> C ₁₅ H ₂₆ O		-	0,840 CYP2J substrate 0,823 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	-	3,4
89	γ-Мууролен gamma-Muurolene <chem>CC1=CC2C(CC1)C(=C)CC2C(C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} -1,8^\circ$	0,914 Antieczematic 0,889 Antineoplastic 0,840 Apoptosis agonist 0,802 Carminative	-	4,3
90	δ-Кадинен delta-Cadinene <chem>CC1=CC2C(CCC(=C2CC1)C)C(C)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,851 Antieczematic 0,856 CYP2C12 substrate 0,826 Carminative	-	3,8

Продолжение таблицы 18.

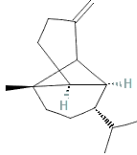
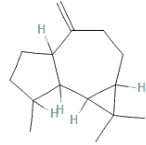
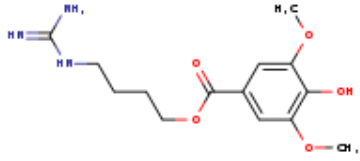
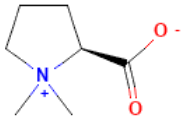
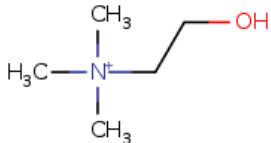
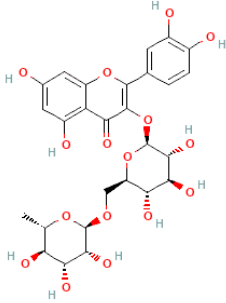
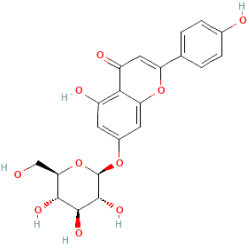
№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
91	β-Копаен beta-Copaene <chem>CC(C)C1CCC2(C3C1C2C(=C)CC3)C</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,916 Antineoplastic 0,903 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,899 Antieczematic 0,836 Dermatologic 0,838 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,819 Bone diseases treatment 0,816 Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor 0,800 Antiosteoporotic	-	4,7
92	Аромадендрен Aromadendrene <chem>CC1CCC2C1C3C(C3(C)C)CCC2=C</chem> C ₁₅ H ₂₄		$[\alpha]_D^{20} -11^\circ$ (ethanol) $[a]_D +24,5^\circ$	0,889 Antieczematic 0,861 Dermatologic 0,826 Antineoplastic	-	4,7

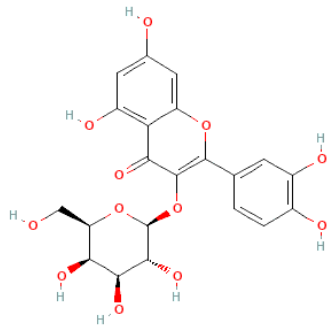
Таблица 19. Биологически активные соединения пустырника травы.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
1	Леонурин Leonurine <chem>COC1CC(CC(OC)C1O)C(=O)OCCCCNC(=N)N</chem> C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₅		-	0,892 CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor 0,869 Membrane integrity antagonist	-	0,5
2	Стахидрин Stachydrine <chem>C[N+](C)(C)CCCC1C(=O)[O-]C</chem> C ₇ H ₁₃ NO ₂		$[\alpha]_D^{20} -40,25^\circ$ (с, 4 in water)	0,997 Antiemetic 0,995 Antidepressant 0,994 Mood disorders treatment 0,993 Antipsychotic 0,887 Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) 0,848 Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist 0,841 Antineoplastic (multiple myeloma) 0,834 Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist	-	1
3	Холин Choline <chem>C[N+](C)(C)CCO</chem> C ₅ H ₁₄ NO ⁺		-	0,995 Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor 0,890 NADPH peroxidase inhibitor 0,892 Phobic disorders treatment 0,866 Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor 0,862 Antiinfective 0,855 Membrane integrity agonist 0,820 Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor 0,817 Skeletal muscle relaxant 0,813 Shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase inhibitor 0,820 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,813 Antihypertensive 0,829 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,806 Carboxypeptidase Taq inhibitor 0,803 Arylacetonitrilase inhibitor 0,804 Sugar-phosphatase inhibitor 0,801 Sphinganine kinase inhibitor	3400 мг/кг	-0,4

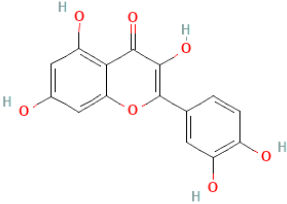
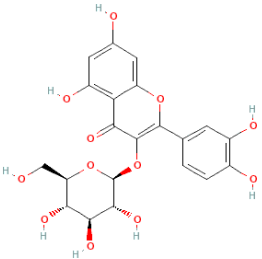
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
4	Рутин Rutin <chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=C(C=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O</chem> $C_{27}H_{30}O_{16}$		$[\alpha]_D^{23} +13,82^\circ$ (ethanol) $[\alpha]_D^{23} -39,43^\circ$ (pyridine)	0,993 Hemostatic 0,990 Membrane permeability inhibitor 0,988 Free radical scavenger 0,988 Cardioprotectant 0,987 Lipid peroxidase inhibitor 0,984 Membrane integrity agonist 0,983 CYP1A inducer 0,983 Anticarcinogenic 0,980 Vasoprotector 0,975 CYP1A1 inducer 0,974 Xanthine dehydrogenase inhibitor 0,968 Hepatoprotectant 0,968 Chemopreventive 0,969 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,965 Monophenol monooxygenase inhibitor 0,952 Proliferative diseases treatment 0,948 Histamine release stimulant 0,942 Morphine 6-dehydrogenase inhibitor 0,939 Capillary fragility treatment 0,928 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,923 Antioxidant 0,919 CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor 0,907 Antiprotozoal (Leishmania) 0,900 Antihypercholesterolemic	-	-1,3
5	Космосиин Cosmosiin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem> $C_{21}H_{20}O_{10}$		$[\alpha]_D^{20} -64^\circ$ (pyridine)	0,983 Membrane integrity agonist 0,980 Monophenol monooxygenase inhibitor 0,976 Hemostatic 0,974 Membrane permeability inhibitor 0,971 Cardioprotectant 0,969 Vasoprotector 0,954 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,949 Free radical scavenger 0,936 UDP-glucuronosyltransferase substrate	-	-0,1

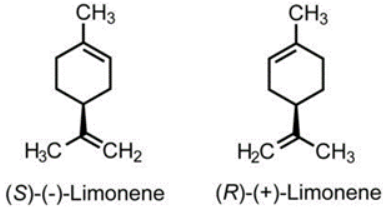
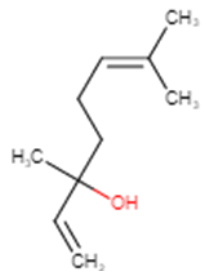
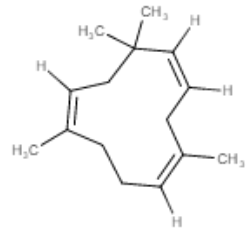
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
5	Космосиин Cosmosiin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀			0,933 3-Phytase inhibitor 0,929 Antihypercholesterolemic 0,928 CYP1A inducer 0,926 Anticarcinogenic 0,926 Lipid peroxidase inhibitor 0,924 Hepatoprotectant 0,917 Chemopreventive 0,915 Antiprotozoal (Leishmania) 0,912 Sugar-phosphatase inhibitor 0,908 NADPH oxidase inhibitor 0,898 4-Coumarate-CoA ligase inhibitor 0,899 Antiinfective		
6	Гиперозид Hyperoside <chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂		$[\alpha]_D^{20} -83^\circ$ (с, 0,2 in pyridine)	0,989 Membrane integrity agonist 0,987 Hemostatic 0,984 Cardioprotectant 0,981 Membrane permeability inhibitor 0,978 Free radical scavenger 0,976 Lipid peroxidase inhibitor 0,965 Anticarcinogenic 0,961 Beta-N-acetylhexosaminidase inhibitor 0,961 Hepatoprotectant 0,959 TP53 expression enhancer 0,956 Chemopreventive 0,948 CYP1A inducer 0,947 Vasoprotector 0,941 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,934 CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor 0,928 Morphine 6-dehydrogenase inhibitor 0,926 Histamine release stimulant 0,928 UGT1A substrate 0,921 Proliferative diseases treatment 0,921 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor 0,919 Xanthine dehydrogenase inhibitor	-	0,4

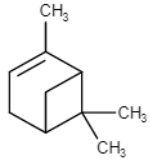
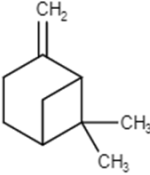
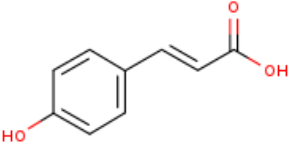
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_D^{20}$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
7	Кверцетин Quercetin <chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₀ O ₇		$[\alpha]_D^{20} -83^\circ$ (с, 0,2 in pyridine)	0,973 Membrane integrity agonist 0,969 HIF1A expression inhibitor 0,962 Peroxidase inhibitor 0,951 CYP1A inducer 0,944 UGT1A6 substrate 0,945 CYP1A substrate 0,940 Antimutagenic 0,940 CYP1A1 substrate 0,939 UGT1A10 substrate 0,938 Membrane permeability inhibitor 0,934 Quercetin 2,3-dioxygenase inhibitor 0,933 MAP kinase stimulant 0,928 NADPH oxidase inhibitor 0,920 Chalcone isomerase inhibitor 0,924 CYP2C12 substrate 0,909 CYP1A1 inhibitor 0,909 CYP1A2 inhibitor 0,910 CYP1A2 substrate	161 мг/кг	1,5
8	Изокверцитин Isoquercitrin <chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂		$[\alpha]_D^{25} -19,5^\circ$ (с, 0,47 in pyridine)	0,989 Membrane integrity agonist 0,987 Hemostatic 0,984 Cardioprotectant 0,983 Monophenol monooxygenase inhibitor 0,981 Membrane permeability inhibitor 0,978 Free radical scavenger 0,976 Lipid peroxidase inhibitor 0,965 Anticarcinogenic 0,961 Beta-N-acetylhexosaminidase inhibitor 0,961 Hepatoprotectant 0,959 TP53 expression enhancer 0,956 Chemopreventive 0,954 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,952 Iodide peroxidase inhibitor 0,948 CYP1A inducer 0,947 Vasoprotector		0,4

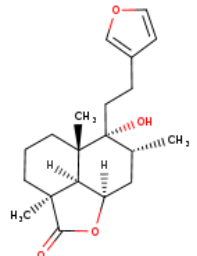
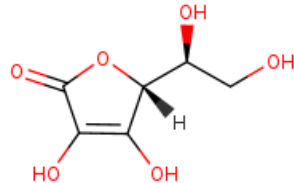
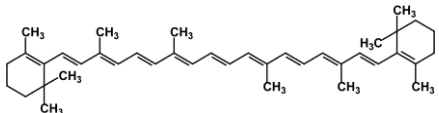
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_D^{20}$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
9	Лимонен Limonene <chem>CC1=CCC(CC1)C(=C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆	 <p>(S)-(-)-Limonene (R)-(+)-Limonene</p>	$[\alpha]_D^{20} +123,8^\circ$ $[\alpha]_D^{20} -101,3^\circ$	0,961 Carminative 0,934 Retinol dehydrogenase inhibitor 0,896 Antieczematic 0,881 Alpha-pinene-oxide decyclase inhibitor 0,816 Apoptosis agonist 0,812 Antineoplastic	5 г/кг	3,4
10	Линалоол Linalool <chem>CC(C)=CCCC(C)(O)C=C</chem> C ₁₀ H ₁₈ O		$[\alpha]_D^{20} +19,3^\circ$ $[\alpha]_D^{20} -20,1^\circ$	0,978 Mucomembranous protector 0,913 Cell adhesion molecule inhibitor 0,896 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,868 Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor 0,860 Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor 0,860 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,852 GST A substrate 0,844 Prenyl-diphosphatase inhibitor 0,836 Ecdysone 20-monoxygenase inhibitor 0,832 BRAF expression inhibitor 0,803 Lipid metabolism regulator 0,798 Antisecretoric 0,811 CYP2J substrate 0,808 Antieczematic	2790 мг/кг	2,7
11	α-гумулен alpha-Humulene <chem>C\C1=C\CC(C)(C)\C=C/C\C(C)=C/CC1</chem> C ₁₅ H ₂₄		-	0,903 Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor 0,900 Apoptosis agonist 0,835 Antineoplastic 0,836 CYP2J substrate 0,818 MMP9 expression inhibitor 0,818 Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor 0,819 Antieczematic 0,803 Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor	-	4,5

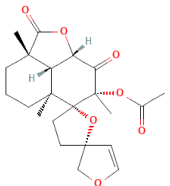
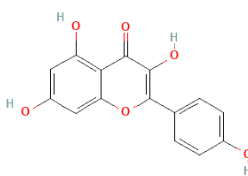
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
12	α -пинен alpha-Pinene <chem>CC1=CCC2CC1C2(C)C</chem> C ₁₀ H ₁₆		$[\alpha]_D^{20} +51,14^\circ$ $[\alpha]_D^{20} -51,28^\circ$	0,863 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,844 CYP2J substrate 0,821 Cardiovascular analeptic	3700 мг/кг	2,8
13	β -пинен beta-Pinene <chem>CC1(C)C2CC1C(=C)CC2</chem> C ₁₀ H ₁₆		$[\alpha]_D^{20} +28,6^\circ$ $[\alpha]_D^{20} -21,5^\circ$	0,902 Antieczematic 0,857 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,846 CYP2J substrate	4700 мг/кг	3,1
14	p-кумаровая кислота p-Coumaric acid <chem>OC(=O)/C=C/C1=CC=C(O)C=C1</chem> C ₉ H ₈ O ₃		-	0,968 Feruloyl esterase inhibitor 0,954 Membrane integrity agonist 0,950 Benzoate 4-monooxygenase inhibitor 0,931 Mucomembranous protector 0,923 Catechol oxidase inhibitor 0,912 Chlordecone reductase inhibitor 0,897 Benzoylformate decarboxylase inhibitor 0,899 CYP2J substrate 0,896 Pyruvate decarboxylase inhibitor 0,886 Antimutagenic 0,882 Protocatechuate 3,4-dioxygenase inhibitor 0,888 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,876 3,4-Dihydroxyphenylacetate 2,3-dioxygenase inhibitor 0,874 Threonine aldolase inhibitor 0,873 GST A substrate 0,865 GABA aminotransferase inhibitor 0,869 Antiseborrheic 0,865 JAK2 expression inhibitor 0,860 Diphosphomevalonate decarboxylase inhibitor	2850 мг/кг	1,5

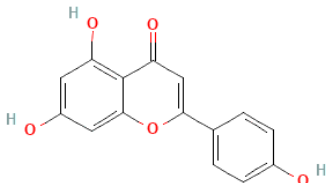
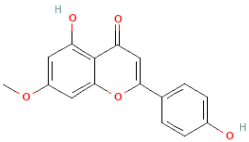
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
15	Марубин Marrubiin <chem>CC1CC2C3C(CCCC3(C1(C CC4=COC=C4)O)C)(C(=O) O2)C</chem> C ₂₀ H ₂₈ O ₄		$[\alpha]_D^{20} +35,8^\circ$ (с, 3,1 in chloroform) $[\alpha]_D^{20} +45^\circ$ (acetone)	0,847 Apoptosis agonist	-	3,7
16	Аскорбиновая кислота Ascorbic acid <chem>C(C(C1C(=C(C(=O)O1)O) O)O)O</chem> C ₆ H ₈ O ₆		$[\alpha]_D^{25} +20,5 -$ $+21,5^\circ$ (с, 1 in water) $[\alpha]_D^{23} +48^\circ$ (с, 1 in methanol)	0,948 Vasoprotector 0,928 Antioxidant 0,896 Procollagen-lysine 5-dioxygenase inhibitor 0,894 Acute neurologic disorders treatment 0,889 Oxygen scavenger 0,881 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,871 Sedoheptulose-bisphosphatase inhibitor 0,864 Reductant 0,845 Chemoprotective 0,859 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,835 Endo-1,3(4)-beta-glucanase inhibitor 0,830 Glutathione dehydrogenase (ascorbate) inhibitor 0,833 Sugar-phosphatase inhibitor 0,822 Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor 0,818 Beta-mannosidase inhibitor	11900 мг/кг	-1,6
17	Каротин Beta carotene <chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=C C(=CC=CC(=CC=CC=C(C) C=CC=C(C)C=CC2=C(CC CC2(C)C)C)C</chem> C ₄₀ H ₅₆		-	0,985 Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor 0,985 CYP2J substrate 0,984 All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor 0,975 Retinoic acid receptor agonist 0,963 BRAF expression inhibitor	-	13,5

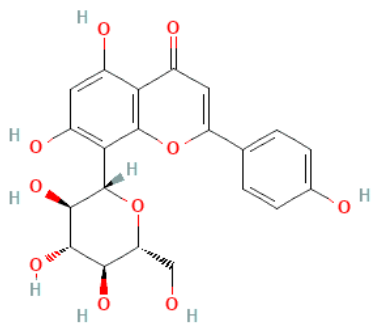
Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
17	Каротин Beta carotene <chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=C C(=CC=CC(=CC=CC=C(C) C=CC=C(C)C=CC2=C(CC CC2(C)C)C)C</chem> C ₄₀ H ₅₆			0,963 Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor 0,963 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,960 Reductant 0,957 Dermatologic		
18	Леосибирин Leosibiricin <chem>CC(=O)OC1(C(=O)C2C3C CCCC3(C14CCC5(O4)COC =C5)C)(C(=O)O2)C)C</chem> C ₂₂ H ₂₈ O ₇		-	0,836 Antineoplastic	-	2,1
19	Каемпферол Kaempferol <chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₀ O ₆		-	0,983 Chlordecone reductase inhibitor 0,974 Membrane integrity agonist 0,969 HIF1A expression inhibitor 0,965 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor 0,961 Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,959 Kinase inhibitor 0,959 P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor 0,957 Membrane permeability inhibitor 0,956 Peroxidase inhibitor 0,951 Quercetin 2,3-dioxygenase inhibitor 0,948 Antimutagenic 0,931 TP53 expression enhancer 0,926 Cystathionine beta-synthase inhibitor 0,928 CYP1A substrate 0,925 2-Enoate reductase inhibitor 0,923 Alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,904 Histidine kinase inhibitor 0,896 CYP1A inhibitor	-	1,9

Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
19	Каемпферол Kaempferol <chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₀ O ₆			0,894 Antihemorrhagic 0,894 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,856 Antioxidant 0,814 Cardioprotectant 0,807 Vasoprotector		
20	Апигенин Apigenin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₀ O ₅		-	0,973 Chlordecone reductase inhibitor 0,967 Membrane integrity agonist 0,946 Membrane permeability inhibitor 0,931 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,924 Peroxidase inhibitor 0,921 Antimutagenic 0,918 Histidine kinase inhibitor 0,914 NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor 0,891 Vasoprotector 0,890 UGT1A9 substrate 0,886 CYP1A1 inducer 0,885 Glycerol dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,884 2-Dehydropantolactone reductase (A-specific) inhibitor 0,885 Antiseborrheic 0,847 Apoptosis agonist 0,837 Antihemorrhagic	-	1,7
21	Генкванин Genkwanin <chem>COC1=CC(=C2C(=C1)OC(=CC2=O)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem> C ₁₆ H ₁₂ O ₅		-	0,976 Chlordecone reductase inhibitor 0,962 Membrane integrity agonist 0,952 HIF1A expression inhibitor 0,944 Aldehyde oxidase inhibitor 0,937 Membrane permeability inhibitor 0,922 Kinase inhibitor 0,919 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,907 CYP1A inducer 0,907 Peroxidase inhibitor	-	2,1

Продолжение таблицы 19.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
21	Генкванин Genkwainin <chem>COC1=CC(=C2C(=C1)OC(=CC2=O)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem> C ₁₆ H ₁₂ O ₅			0,905 Antimutagenic 0,896 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,896 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,889 UGT1A9 substrate 0,887 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor 0,880 Histidine kinase inhibitor 0,874 CYP1B1 inhibitor 0,873 MAP kinase stimulant 0,873 Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,868 CYP1A inhibitor 0,865 NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor 0,864 Vasoprotector		
22	Витексин Vitexin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3O)O)C4C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀		$[\alpha]_D^{20} -14,5^\circ$ (с, 2,79 in pyridine)	0,973 TP53 expression enhancer 0,966 Membrane integrity agonist 0,950 Cardioprotectant 0,940 HIF1A expression inhibitor 0,901 Free radical scavenger 0,891 Membrane permeability inhibitor 0,890 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,883 Hepatoprotectant 0,882 UGT1A9 substrate 0,877 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor 0,869 Cytostatic 0,866 Anticarcinogenic 0,864 Chemopreventive 0,852 Vasoprotector 0,849 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,847 Kinase inhibitor 0,846 UGT1A substrate 0,842 Radioprotector 0,836 Antineoplastic 0,826 Antihemorrhagic	-	0,2

Продолжение таблицы 19.

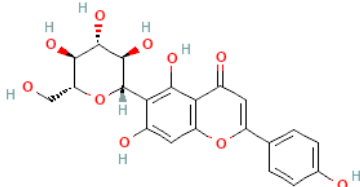
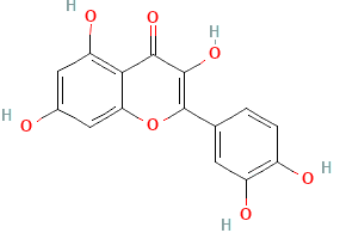
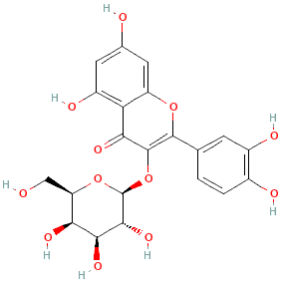
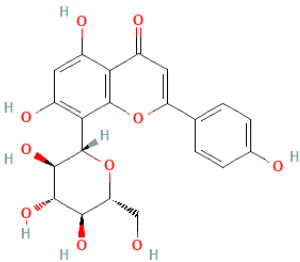
№	Соединение, SMILES	Химическая формула	[α] [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
23	Изовитексин Isovitexin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem> <chem>C₂₁H₂₀O₁₀</chem>		$[\alpha]_D^{20} +16,2^\circ$ (ethanol)	0,962 Membrane integrity agonist 0,961 Cardioprotectant 0,962 TP53 expression enhancer 0,920 HIF1A expression inhibitor 0,905 Hepatoprotectant 0,895 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,887 Chemopreventive 0,885 Cytostatic 0,879 Membrane permeability inhibitor 0,868 UGT1A9 substrate 0,856 Anticarcinogenic 0,850 UGT1A substrate 0,845 Free radical scavenger 0,845 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,843 Vasoprotector 0,834 Radioprotector 0,824 Sugar-phosphatase inhibitor 0,814 Antihemorrhagic 0,810 Antidiabetic 0,806 Kinase inhibitor 0,802 Antioxidant	-	0,2

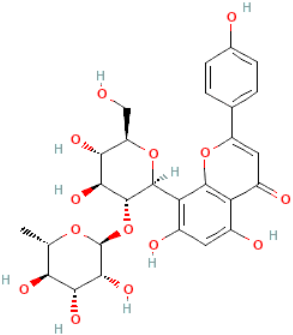
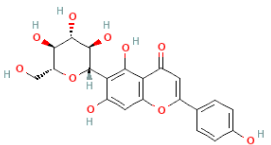
Таблица 20. Биологически активные соединения боярышника плодов.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_D^{20}$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
1	Кверцетин Quercetin <chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₀ O ₇		$[\alpha]_D^{20} -83^\circ$ (с, 0.2 in pyridine)	0,973 Membrane integrity agonist 0,962 Peroxidase inhibitor 0,945 CYP1A substrate 0,940 Antimutagenic 0,928 NADPH oxidase inhibitor 0,924 Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor 0,920 Chalcone isomerase inhibitor 0,924 CYP2C12 substrate 0,891 Iodide peroxidase inhibitor 0,894 Aldehyde oxidase inhibitor 0,887 AR expression inhibitor 0,887 Apoptosis agonist 0,873 CYP19 inhibitor 0,872 CYP1B1 inhibitor 0,875 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,872 Antioxidant 0,866 UGT1A1 substrate 0,857 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,853 Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor 0,833 Cardioprotectant 0,835 Antiseborrheic 0,824 Vasoprotector	161 мг/кг	1,5
2	Гиперозид Hyperoside <chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂		$[\alpha]_D^{20} -83^\circ$ (с, 0.2 in pyridine)	0,989 Membrane integrity agonist 0,987 Hemostatic 0,984 Cardioprotectant 0,983 Monophenol monooxygenase inhibitor 0,981 Membrane permeability inhibitor 0,978 Free radical scavenger 0,976 Lipid peroxidase inhibitor 0,965 Anticarcinogenic 0,961 Beta-N-acetylhexosaminidase inhibitor 0,961 Hepatoprotectant 0,959 TP53 expression enhancer	-	0,4

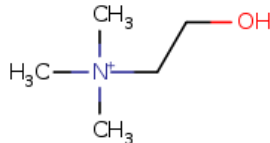
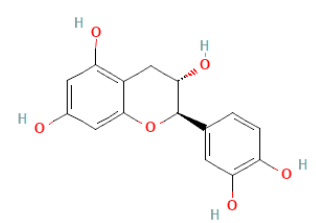
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
2	Гиперозид Hyperoside <chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂			0,956 Chemopreventive 0,954 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,952 Iodide peroxidase inhibitor 0,948 CYP1A inducer 0,947 Vasoprotector 0,941 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,934 CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor 0,928 Morphine 6-dehydrogenase inhibitor 0,926 Histamine release stimulant 0,928 UGT1A substrate 0,913 Antioxidant 0,904 CYP1A1 inducer 0,901 Laxative		
3	Витексин Vitexin <chem>C1=CC(=CC=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3O)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀		$[\alpha]_D^{20} -14.5^\circ$ (с, 2.79 in pyridine)	0,973 TP53 expression enhancer 0,966 Membrane integrity agonist 0,950 Cardioprotectant 0,901 Free radical scavenger 0,891 Membrane permeability inhibitor 0,890 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,883 Hepatoprotectant 0,869 Cytostatic 0,866 Anticarcinogenic 0,864 Chemopreventive 0,852 Vasoprotector 0,847 Kinase inhibitor 0,842 Radioprotector 0,836 Antineoplastic 0,826 Antihemorrhagic 0,825 CYP3A4 inducer 0,820 Antimutagenic 0,819 Histidine kinase inhibitor 0,812 Capillary fragility treatment 0,823 Chlordecone reductase inhibitor	-	0,2

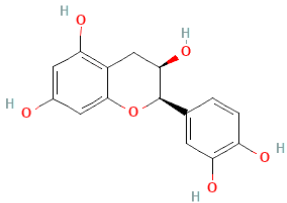
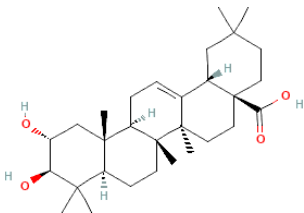
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
4	Витексин-2"-рамнозид Vitexin 2"-O-rhamnoside <chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2C3=C(C=C(C4=C3OC(=CC4=O)C5=CC=C(C=C5)O)O)O)CO)O)O)O)O)O</chem> C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄		-	0,977 Free radical scavenger 0,969 TP53 expression enhancer 0,963 Cardioprotectant 0,962 Membrane integrity agonist 0,961 Hepatoprotectant 0,946 Chemopreventive 0,947 Membrane permeability inhibitor 0,934 Vasoprotector 0,931 Anticarcinogenic 0,929 Monophenol monooxygenase inhibitor 0,915 Hemostatic 0,916 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,894 Cytostatic 0,888 CYP3A inducer 0,872 Proliferative diseases treatment 0,854 Alpha glucosidase inhibitor 0,858 Antineoplastic 0,849 Capillary fragility treatment 0,848 Hypoxia inducible factor 1 alpha inhibitor 0,847 Antiprotozoal (Leishmania) 0,847 Antihypercholesterolemic 0,828 Lipid peroxidase inhibitor 0,827 CYP1A inducer 0,817 Antioxidant 0,819 Membrane integrity antagonist	-	-0,9
5	Изовитексин Isovitexin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀		$[\alpha]_D^{20} +16,2^\circ$ (ethanol)	0,962 Membrane integrity agonist 0,961 Cardioprotectant 0,962 TP53 expression enhancer 0,920 HIF1A expression inhibitor 0,905 Hepatoprotectant 0,895 Anaphylatoxin receptor antagonist 0,887 Chemopreventive 0,885 Cytostatic 0,879 Membrane permeability inhibitor	-	0,2

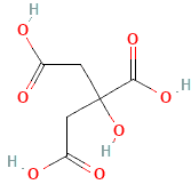
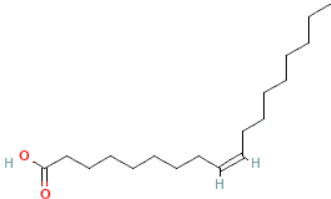
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
5	Изовитексин Isovitexin <chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem> C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀			0,868 UGT1A9 substrate 0,863 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor 0,856 Anticarcinogenic 0,850 UGT1A substrate 0,845 Free radical scavenger 0,843 Vasoprotector 0,834 Radioprotector 0,824 Sugar-phosphatase inhibitor 0,814 Antihemorrhagic 0,810 Antidiabetic 0,802 Antioxidant		
6	Холин Choline <chem>C[N+](C)(C)CCO</chem> C ₅ H ₁₄ NO ⁺		-	0,995 Glycerol-ether monooxygenase inhibitor 0,890 NADPH peroxidase inhibitor 0,892 Phobic disorders treatment 0,866 Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor 0,862 Antiinfective 0,855 Membrane integrity agonist 0,820 Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor 0,817 Skeletal muscle relaxant 0,813 Shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase inhibitor 0,820 Acylcarnitine hydrolase inhibitor	3400 мг/кг	-0,4
7	(+)-Катехин (+)-Catechin <chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₄ O ₆		-	0,983 Membrane integrity agonist 0,962 Mucomembranous protector 0,959 TP53 expression enhancer 0,939 HMOX1 expression enhancer 0,927 Sulfotransferase substrate 0,927 CYP1A1 substrate 0,909 CYP2C12 substrate 0,888 Lipid peroxidase inhibitor 0,888 CYP1A substrate 0,883 HIF1A expression inhibitor 0,875 UDP-glucuronosyltransferase substrate	3890 мг/кг	0,4

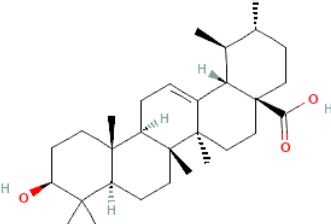
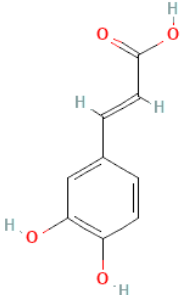
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
8	(-)-Эпикатехин (-)-Epicatechin <chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem> C ₁₅ H ₁₄ O ₆		-	0,983 Membrane integrity agonist 0,962 Mucomembranous protector 0,888 Lipid peroxidase inhibitor 0,888 CYP1A substrate 0,883 HIF1A expression inhibitor 0,875 UDP-glucuronosyltransferase substrate 0,877 Chlordecone reductase inhibitor 0,863 APOA1 expression enhancer 0,848 Histidine kinase inhibitor 0,842 Free radical scavenger 0,810 Antioxidant	-	0,4
9	Маслиновая кислота Maslinic acid/Crataegolic acid <chem>CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CC(C(C5(C)C)O)O)C)C2C1)C)C(=O)O)C</chem> C ₃₀ H ₄₈ O ₄		$[\alpha]_D^{20} +42,1^\circ$ (с, 1,02 in pyridine)	0,979 Caspase 3 stimulant 0,975 Insulin promoter 0,964 Hepatoprotectant 0,951 Transcription factor stimulant 0,951 Transcription factor NF kappa B stimulant 0,934 Membrane integrity antagonist 0,910 Wound healing agent 0,905 Caspase 8 stimulant 0,905 Apoptosis agonist 0,897 Chemopreventive 0,885 Oxidoreductase inhibitor 0,880 Antiinflammatory 0,867 Antineoplastic 0,851 Hepatic disorders treatment 0,846 Antiulcerative 0,831 Chitinase inhibitor 0,829 Nitric oxide antagonist	-	6,5

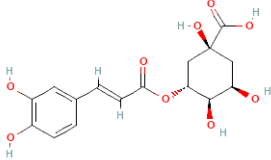

Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
10	Лимонная кислота Citric acid <chem>C(C(=O)O)C(CC(=O)O)(C(=O)O)O</chem> C ₆ H ₈ O ₇		-	0,957 ATP citrate lysase inhibitor 0,919 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,916 Phobic disorders treatment 0,911 Saccharopepsin inhibitor 0,911 Acrocylindropepsin inhibitor 0,911 Chymosin inhibitor 0,899 Aconitate decarboxylase inhibitor 0,892 Carboxypeptidase Taq inhibitor 0,894 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,892 Alkylacetyl glycerophosphatase inhibitor 0,893 CYP2J substrate 0,889 Isocitrate dehydrogenase (NAD ⁺) inhibitor 0,889 Methylamine-glutamate N-methyltransferase inhibitor	5040 мг/кг	-1,7
11	Олеановая кислота Oleic acid <chem>CCCCCCCC=CCCCC</chem> <chem>CC(=O)O</chem> C ₁₈ H ₃₄ O ₂		-	0,974 CYP2J substrate 0,973 CYP2J2 substrate 0,958 Mucomembranous protector 0,956 Acylcarnitine hydrolase inhibitor 0,949 Alkylacetyl glycerophosphatase inhibitor 0,947 Antieczematic 0,947 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,942 Saccharopepsin inhibitor 0,942 Chymosin inhibitor 0,920 Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor 0,920 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,921 Polyporopepsin inhibitor 0,920 Sugar-phosphatase inhibitor 0,917 Pullulanase inhibitor 0,913 Sarcosine oxidase inhibitor 0,912 Phobic disorders treatment 0,872 Vasoprotector	74 г/кг	6,5

Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]_D^{20}$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
12	Урсоловая кислота Ursolic acid <chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1C)C(=O)O</chem> C ₃₀ H ₄₈ O ₃		$[\alpha]_D^{20} +66^\circ$ (ethanol)	0,970 Insulin promoter 0,961 Hepatoprotectant 0,927 Transcription factor NF kappa B stimulant 0,927 Transcription factor stimulant 0,915 Antiprotozoal (Leishmania) 0,912 Caspase 3 stimulant 0,890 Apoptosis agonist 0,885 Membrane integrity antagonist 0,882 Diacylglycerol O-acyltransferase inhibitor 0,885 Hypolipemic 0,876 Oxidoreductase inhibitor 0,868 Wound healing agent 0,864 Antiinflammatory 0,861 Antiulcerative 0,856 Hepatic disorders treatment 0,863 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,857 Antineoplastic	-	7,3
13	Кофейная кислота Caffeic acid <chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)O)O)O</chem> C ₉ H ₈ O ₄		-	0,977 Feruloyl esterase inhibitor 0,955 Membrane integrity agonist 0,887 CYP2J substrate 0,882 Benzoylformate decarboxylase inhibitor 0,881 Pyruvate decarboxylase inhibitor 0,873 Mucositis treatment 0,861 Preneoplastic conditions treatment 0,857 Threonine aldolase inhibitor 0,858 Arylacetonitrilase inhibitor 0,852 Monophenol monooxygenase inhibitor 0,843 Chorismate mutase inhibitor 0,845 Antimutagenic 0,839 Linoleate diol synthase inhibitor 0,836 Antihypoxic	-	1,2

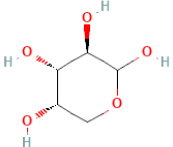
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
14	Хлорогеновая кислота Chlorogenic Acid <chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem> C ₁₆ H ₁₈ O ₉		$[\alpha]_D^{26} -35.2^\circ$ (с. 2.8)	0,940 Membrane integrity agonist 0,920 Choleric 0,865 Membrane permeability inhibitor 0,856 Free radical scavenger 0,855 Lipid peroxidase inhibitor 0,846 Oxidoreductase inhibitor 0,846 Anticarcinogenic 0,833 Chemopreventive 0,826 HIF1A expression inhibitor 0,815 Phosphatase inhibitor 0,808 Antieczematic	-	-0,4
15	Глюкоза D-Glucose <chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O</chem> C ₆ H ₁₂ O ₆		$[\alpha]_D^{20} +52.70^\circ$ (water)	0,986 Sugar-phosphatase inhibitor 0,971 Fructan beta-fructosidase inhibitor 0,971 Exoribonuclease II inhibitor 0,970 Beta-mannosidase inhibitor 0,965 Levanase inhibitor 0,937 Riboflavin phosphotransferase inhibitor 0,895 Beta galactosidase inhibitor 0,890 Sweetener 0,889 Phosphoinositide 5-phosphatase inhibitor 0,886 Chitinase inhibitor 0,887 GABA aminotransferase inhibitor 0,887 Vasoprotector 0,867 Antitoxic 0,865 Cellulase inhibitor 0,830 Hyaluronic acid agonist 0,830 Glucan 1,4-alpha-glucosidase inhibitor 0,818 Mannokinase inhibitor 0,822 Respiratory analeptic 0,808 Glycosylceramidase inhibitor 0,818 Sphinganine kinase inhibitor 0,812 Immunostimulant 0,805 Antihypoxic	25,800 мг/кг	-2,6

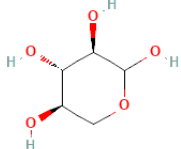
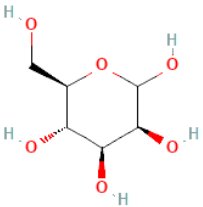
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
16	Фруктоза D-Fructose <chem>C1C(C(C(C(O1)(CO)O)O)O)O</chem> O C ₆ H ₁₂ O ₆		$[\alpha]_D^{20} -92 \pm 2^\circ$ (с, 10% in water)	0,950 Mannokinase inhibitor 0,938 Levansucrase inhibitor 0,920 Exoribonuclease II inhibitor 0,918 Sugar-phosphatase inhibitor 0,916 Fructan beta-fructosidase inhibitor 0,903 Sucrose-phosphate synthase inhibitor 0,905 Fucosterol-epoxide lyase inhibitor 0,892 6-Phospho-beta-glucosidase inhibitor 0,890 Glucan 1,3-alpha-glucosidase inhibitor 0,889 Levanase inhibitor 0,888 Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor 0,888 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,884 Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor 0,875 Beta-Phosphoglucomutase inhibitor 0,862 Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor 0,854 Glucose-1,6-bisphosphate synthase inhibitor 0,845 Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor 0,841 Polyribonucleotide nucleotidyltransferase inhibitor	-	-2,8
17	Сахароза Sucrose <chem>C(C1C(C(C(C(O1)OC2(C(C(C(O2)CO)O)O)CO)O)O)O)O)O</chem> O C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁		$[\alpha]_D^{20} +66.37^\circ$ (water)	0,975 Sugar-phosphatase inhibitor 0,962 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,946 Osmotic diuretic 0,945 Beta galactosidase inhibitor 0,945 Laminaribiose phosphorylase inhibitor 0,939 Mucinaminylserine mucinamidase inhibitor 0,933 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,927 Sweetener 0,926 Anthranilate-CoA ligase inhibitor 0,916 Licheninase inhibitor 0,915 Beta-fructofuranosidase inhibitor	29700 мг/кг	-3,7

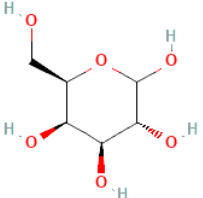
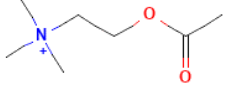
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
17	Сахароза Sucrose <chem>C(C1C(C(C(C(O1)OC2(C(C(C(O2)CO)O)O)CO)O)O)O</chem> O C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁			0,916 3-Phytase inhibitor 0,920 Membrane integrity agonist 0,859 Glucan 1,6-alpha-glucosidase inhibitor 0,847 4-Alpha-glucanotransferase inhibitor 0,846 Riboflavin phosphotransferase inhibitor 0,816 Vasoprotector		
18	Арабиноза L-Arabinose <chem>C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O</chem> C ₅ H ₁₀ O ₅		$[\alpha]_D^{20} +190.6^\circ \rightarrow +104.5^\circ$ (с, 4 in water)	0,947 Sugar-phosphatase inhibitor 0,936 Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor 0,934 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,934 Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor 0,927 Osmotic diuretic 0,926 Aldose reductase substrate 0,915 Benzoate-CoA ligase inhibitor 0,891 Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor 0,884 Fructan beta-fructosidase inhibitor 0,872 Fucosterol-epoxide lyase inhibitor 0,844 Beta-amylase inhibitor 0,842 Levanase inhibitor 0,841 Lactase inhibitor 0,838 GDP-mannose 6-dehydrogenase inhibitor 0,839 Antineoplastic 0,817 Hepatic disorders treatment 0,814 Bilirubin oxidase inhibitor 0,816 Pseudolysin inhibitor 0,810 Pullulanase inhibitor 0,809 Membrane permeability inhibitor 0,803 Antioxidant	>2.000 мг/кг	-2,5

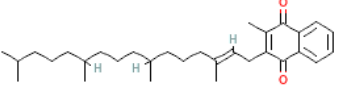
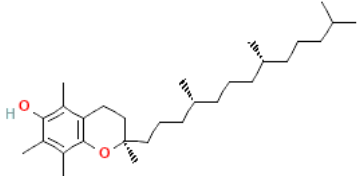
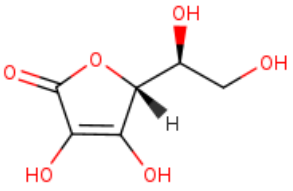
Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
19	Ксилоза D-Xylose <chem>C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O</chem> C ₅ H ₁₀ O ₅		$[\alpha]_D^{20} +92^\circ -$ $+18.6^\circ$ (c, 10 in water)	0,947 Sugar-phosphatase inhibitor 0,936 Glycerol-ether monoxygenase inhibitor 0,934 G-protein-coupled receptor kinase inhibitor 0,934 Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor 0,927 Osmotic diuretic 0,926 Aldose reductase substrate 0,896 Transcription factor stimulant 0,841 Lactase inhibitor 0,838 GDP-mannose 6-dehydrogenase inhibitor 0,839 Chitinase inhibitor 0,839 Antineoplastic 0,831 Galactolipase inhibitor 0,821 Endo-1,4-beta-xylanase inhibitor 0,819 Mycothiol-S-conjugate amidase inhibitor 0,817 Hepatic disorders treatment 0,809 Membrane permeability inhibitor 0,803 Antioxidant	>2.200 мг/кг	-2,5
20	Манноза D-Mannose <chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O</chem> C ₆ H ₁₂ O ₆		$[\alpha]_D^{20} +29.3^\circ -$ $+14.2^\circ$ (water)	0,986 Sugar-phosphatase inhibitor 0,980 Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor 0,975 UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor 0,975 Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor 0,966 Lactose synthase inhibitor 0,956 Xylose isomerase inhibitor 0,871 Antiinfective 0,869 Pseudolysin inhibitor 0,867 Antitoxic 0,830 Hyaluronic acid agonist 0,833 Antineoplastic 0,821 Glycerate kinase inhibitor 0,821 Inositol-3-phosphate synthase inhibitor 0,822 Respiratory analeptic	-	-2,6

Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
20	Манноза D-Mannose <chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O</chem> C ₆ H ₁₂ O ₆			0,813 Mycodextranase inhibitor 0,815 Macrophage stimulant 0,810 Isocitrate lyase inhibitor 0,812 Immunostimulant 0,805 Antihypoxic		
21	Галактоза D-Galactose <chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O</chem> C ₆ H ₁₂ O ₆		$[\alpha]_D^{20} +150.7^\circ -$ $+80.2^\circ$ (water)	0,986 Sugar-phosphatase inhibitor 0,971 Fructan beta-fructosidase inhibitor 0,971 Exoribonuclease II inhibitor 0,970 Beta-mannosidase inhibitor 0,951 Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor 0,947 N-acylmannosamine kinase inhibitor 0,933 Membrane integrity agonist 0,890 Sweetener 0,887 Vasoprotector 0,871 Antiinfective 0,869 Pseudolysin inhibitor 0,867 Antitoxic 0,865 Alpha-N-arabinofuranosidase inhibitor 0,852 Galactolipase inhibitor 0,853 Cholesterol antagonist 0,833 Antineoplastic 0,818 Sphinganine kinase inhibitor 0,812 Immunostimulant 0,805 Antihypoxic	-	-2,6
22	Ацетилхолин Acetylcholine <chem>CC(=O)OCC[N+](C)(C)C</chem> C ₇ H ₁₆ NO ₂ ⁺		-	0,992 Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor 0,872 Acetylcholine neuromuscular blocking agent 0,870 Phobic disorders treatment 0,852 Antiinfective 0,845 Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor 0,846 Spasmolytic 0,825 Membrane integrity agonist 0,793 Antihypertensive 0,800 Acylcarnitine hydrolase inhibitor	-	0,2

Продолжение таблицы 20.

№	Соединение, SMILES	Химическая формула	$[\alpha]$ [200, 207, 225]	Фармакологическое действие по PASS Online [11]	LD ₅₀ , крысы oral [200, 207]	LogP [200]
23	Витамины К Vitamin K/ Phylloquinone <chem>CC1=C(C(=O)C2=CC=CC=C2C1=O)CC=C(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C</chem> C ₃₁ H ₄₆ O ₂		$[\alpha]_D^{25} -0.28^\circ$ (dioxane)	0,882 Coagulant 0,881 Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor 0,877 Hemostatic 0,860 Vitamin K-like 0,842 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	> 33487 мг/кг	10,9
24	Витамин Е alpha-Tocopherol <chem>CC1=C(C2=C(CCC(O2)(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C(=C1O)C)C</chem> C ₂₉ H ₅₀ O ₂		$[\alpha]_D^{25} -3.0^\circ$ (benzene) $[\alpha]_D^{25} +0.32^\circ$ (ethanol)	0,970 Lipid peroxidase inhibitor 0,967 Antioxidant 0,955 CYP2C12 substrate 0,935 Acute neurologic disorders treatment 0,932 Antihypercholesterolemic 0,932 Antiischemic, cerebral 0,924 Reductant 0,851 AR expression inhibitor 0,846 Hypolipemic 0,842 Male reproductive dysfunction treatment 0,829 Nucleotide metabolism regulator 0,816 Prion diseases treatment 0,814 Antiinflammatory	> 7000 мг/кг	10,7
25	Аскорбиновая кислота Ascorbic acid <chem>C(C(C1C(=C(C(=O)O1)O)O)O)O</chem> C ₆ H ₈ O ₆		$[\alpha]_D^{20} +20.5 -$ $+21.5^\circ$ (c, 1 in water) $[\alpha]_D^{23} +48^\circ$ (c, 1 in methanol)	0,948 Vasoprotector 0,928 Antioxidant 0,896 Procollagen-lysine 5-dioxygenase inhibitor 0,894 Acute neurologic disorders treatment 0,889 Oxygen scavenger 0,881 Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor 0,871 Sedoheptulose-bisphosphatase inhibitor 0,864 Reductant 0,845 Chemoprotective 0,835 Endo-1,3(4)-beta-glucanase inhibitor 0,833 Sugar-phosphatase inhibitor 0,822 Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	11900 мг/кг	-1,6



ООО «Контрольно-аналитическая лаборатория
ФАРМАНАЛИЗ»

Аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ12

Юр. адрес: 115201 Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4
Почт. адрес: 127282 Москва, ул. Чермянская, д. 2
Тел.: (495) 363-08-12, факс: (499) 473-50-89



«УТВЕРЖДАЮ»
Т.Е. Елизарова

Генеральный директор
ООО «КоАЛ Фарманализ».
Елизарова Т.Е.
«05» июня 2023

АКТ

**о внедрении научных и практических результатов
диссертационной работы**

**Оготовевой Д. Д. «Физико-химические, биологические и хемотрические
подходы в оценке качества настоек»**

Научные и практические результаты диссертационной работы Оготовевой Дайааны Дмитриевны апробированы и внедрены в практику производственной деятельности контрольно-аналитической лаборатории ООО «КоАЛ Фарманализ».

Объектам внедрения являются:

1. Методики оценки подлинности настоек гипотензивного, кардиотонического и седативного действия методом поляриметрии.
2. Методики определения подлинности лекарственного растительного сырья путем обработки методом главных компонент результатов спектрального анализа (ИК-спектрометрии и рентгенофлуоресцентного анализа диспергированного сырья валерианы, пустырника и боярышника).

Настоящий акт составлен комиссией в следующем составе:

Заведующая химико-аналитической
лабораторией

В.П. Шишкина

В.П. Шишкина