

На правах рукописи

Борисов Михаил Юрьевич

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕВИЩ
КУРКУМЫ ДЛИННОЙ (*CURCUMA LONGA* L.)**

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Самара - 2017

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор *Авдеева Елена Владимировна*

Официальные оппоненты:

Пуныкина Кира Александровна - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, профессор кафедры

Бахарев Владимир Валентинович - доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, факультет пищевых производств, декан факультета

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2017/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.085.06,
кандидат фармацевтических наук,
доцент

Петрухина Ирина Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из перспективных и динамично развивающихся направлений современной медицины и фармации является обращение к пищевым растениям как к источнику биологически активных соединений (БАС) и их применение в лечебно-профилактических целях. На этапе обоснования их использования в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) наиболее наукоемкими этапами являются изучение химического состава, решение вопросов стандартизации и обоснование путей рационального использования сырья для получения лекарственных препаратов (Шретер А.И., 2002; Самылина И.А., Баландина И.А., 2004; Киселева Т.Л., 2007).

В ряду таких пищевых растений, перспективных для рассмотрения в качестве официального вида сырья и использования в отечественной научной фармации, выделяется популярная в нашей стране пряность - куркума длинная (*Curcuma longa* L., *C. domestica* Vahl), сем. Имбирные (*Zingiberaceae*). Данное растение является ценным источником БАС с разноплановой биологической и фармакологической активностью (Горчакова Н.К., 1984; Орловская Т.В., 2011; Gupta S.C., Patchva S., Bharat B., 2013). Пищевая и лекарственная ценность куркумы связана с высоким содержанием куркуминоидов – гептадиеновых соединений фенольной природы (на уровне 2%-4%, но может превышать 5%); заслуживает внимания и эфиромасличная составляющая БАС (Reem Ibraheem Al-Wabli, 2006). В некоторых странах растение включено в национальные фармакопеи (в России данный вид куркумы входил в фармакопею 1-3 изданий), корневища куркумы служат сырьем для получения ряда лекарственных препаратов (из наиболее известных в нашей стране - желчегонные монопрепараты «Соларен» и «Фебихол», лекарственные препараты комбинированного действия «Холивер», «Гепатофальк планта», «Холагогум», сироп от кашля «Суприма-бронхо»). Но в настоящее время на российском фармацевтическом рынке зарегистрированных препаратов куркумы нет (отечественные разработки не были представлены), при этом зарубежные ученые активно работают над созданием лекарственных средств с разноплановой фармакологической активностью (Sreejayan N., 1994; Jayaprakasha G.K., 2002; Xu Y., 2009; Gupta A., 2015).

Хотя к началу собственных исследований целесообразность рассмотрения корневищ куркумы в качестве официального вида ЛРС была очевидна, оставался нерешенным ряд вопросов, касающихся изучения параметров качества сырья, уточнения данных по идентичности химического состава импортируемых образцов (природных ареалов произрастания) и отечественных образцов сырья (культивируемых растений на территории Северного Кавказа), обоснование путей переработки сырья для получения отечественных лекарственных препаратов и собственно составление фармакопейной статьи «Куркумы длин-

ной корневища» в соответствии с современными требованиями к фармацевтическому анализу. В этом плане актуальным представлялось выявление диагностически значимых анатомических признаков для сырья разной степени измельчения, разработка отечественного стандартного образца (СО) куркумина – на настоящее время в этом качестве используется куркумин с квалификацией от 80% (Merck, Sigma-Aldrich, Fluka). Проведение комплексных исследований по обозначенной проблематике и явилось основными этапами настоящей работы.

Степень разработанности темы. История применения куркумы в пищу в качестве специи и в народной медицине Индии и Китая уходит далеко в древность (Самылина И.А., Сорокина А.А., 1998.). В мировой литературе опубликованы результаты многочисленных исследований различных субстанций из данного сырья – от собственно измельченного сырья, смеси куркуминоидов разной степени очистки до индивидуальных доминирующих веществ растения (в основном - куркумин и его производные) (Duke J.A., 2002; Sinha R., 2003; Gupta S.C. с соавт., 2010; Yallapu M.M., 2012).

Спектр выявленной активности препаратов куркумы весьма обширен: антибактериальная активность была установлена еще в 1949 г., в последующие 30-40 лет было доказано противовоспалительное, гипогликемическое, антиоксидантное, ранозаживляющее и желчегонное действие, а последние десятилетия внимание исследователей главным образом сосредоточено на использовании куркумы в профилактике и лечении онкологических заболеваний. В частности, показана активность куркуминоидов в отношении колоректального рака, рака поджелудочной железы, молочной железы, предстательной железы, легких, миеломы и других. Установлено, что широкий спектр их терапевтического воздействия на организм во многом обусловлен влиянием на систему «прооксидант – антиоксидант», а именно мощными антиоксидантными свойствами (Ahsan H., 1999; Jayaprakash G.K., 2002; Fibach E., 2008; Li Y., 2013).

В отношении официального статуса сырья: использование корневищ куркумы в качестве лекарственного растительного сырья отражено в различных фармакопеях зарубежных стран. Следует выделить фармакопею КНР (Pharmacopoeia of the people's Republic of China, 2005), которая наряду с корнями и корневищами *C. longa* L. включает *C. kwangsiensis* S.G. Lee et C.F. Liang, *C. phaeocaulis* Val. и *C. wenyujin* Y.H. Chen et C. Ling.; *C. longa* L. также входит в Американскую травяную фармакопею; *C. xanthorrhiza* Roxb. нашла отражение в фармакопеях ряда европейских государств (European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, Pharmacopée Francais, Deutsche Arzneibuch); *C. zedoaria* Roscoe отражена единственно в фармакопее Японии. Примечательно, что в фармакопею Индии виды куркумы не включены (Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., 2009). Ранее в России корневища куркумы являлись фармакопейным сырьем. Так, в

Государственную фармакопею I, II, III изданий были включены корневища куркумы следующих видов: к. длинная (*C. longa* L.), к. зеленоцветковая (*C. viridiflora* Roxb.), к. зедоария (*C. zedoaria* Roscoe), последняя оставалась фармакопейным сырьем вплоть до фармакопеи 7 издания (Кочанов В.С., 2016).

Среди научных исследований, проведенных в Российской Федерации за последние годы, по фармакогностическому изучению пищевых растений для разработки на их основе новых видов ЛРС, и в частности, в отношении корневищ куркумы длинной, можно выделить исследования пятигорских ученых (Орловская Т.В., Челомбитко В.А., Гаврилин М.В., 2008-2011). Полученные ими данные не только продемонстрировали перспективность рассмотрения исследуемого сырья в качестве официального вида ЛРС, наметили пути решения вопросов стандартизации, но и показали возможность расширения сырьевой базы путем интродукции куркумы длинной на территории Северного Кавказа с благоприятным для выращивания климатом. В настоящей работе, отчасти являющейся продолжением работ коллег, указанным культивируемым образцам как объектам исследования отведена значительная роль.

Таким образом, опираясь на данные отечественных и зарубежных ученых, в нашей работе получило продолжение сравнительное изучение химического состава корневищ растения природных ареалов и культивируемых в Российской Федерации с акцентом на основную группу БАС (куркуминоиды); на основе полученных данных – решение вопросов подлинности и доброкачественности сырья различного происхождения и разработка для этих целей отечественного СО куркумина; совершенствование оценки анатомо-гистологических признаков ЛРС разной степени измельчения; обоснование рациональных путей использования сырья для получения оригинальных лекарственных препаратов и ряд других вопросов, касающихся формирования представлений с позиций доказательной фармации о корневищах куркумы длинной как официальном виде лекарственного растительного сырья.

Цель и задачи исследования: экспериментальное обоснование использования корневищ куркумы длинной в качестве официального вида лекарственного растительного сырья.

Для достижения указанной цели было необходимо решить следующие задачи:

1) провести морфолого-анатомическое исследование для выявления диагностически значимых признаков корневищ куркумы длинной разной степени измельчения (сырье цельное, измельченное, порошок);

2) провести сравнительное фитохимическое изучение импортируемого сырья и отечественных образцов корневищ куркумы (выращенной на территории Северного Кавказа); в отношении соединений куркуминоидной природы провести препаративное выделение основных соединений, установить

их структуру и изучить физико-химические характеристики;

3) разработать способ получения и изучить параметры качества куркумина для его использования в качестве отечественного стандартного образца в методиках качественного и количественного анализа по содержанию куркуминоидов в сырье и соответствующих препаратах куркумы;

4) определить содержание куркуминоидов в отечественных образцах корневищ куркумы длинной, провести сравнительную оценку с сырьем природных ареалов произрастания и решить вопрос об эквивалентности использования отечественного сырья;

5) обосновать критерии подлинности и показатели качества сырья «Куркумы длинной корневища», заготавливаемого от культивируемых растений, и на этой основе разработать проект фармакопейной статьи для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации;

6) разработать способ получения лекарственного растительного препарата «Куркумы экстракта густого», содержащего сумму куркуминоидов, и изучить его антиоксидантную активность в модельных системах свободно-радикального окисления;

7) обосновать использование лекарственной формы «суппозитории» для дальнейшего клинического применения «Куркумы экстракта густого».

Научная новизна. Образцы сырья культивируемой куркумы длинной на территории Российской Федерации (заготовленные на территории Северного Кавказа в 2007-2014 гг.) были подвергнуты фармакогностическому изучению впервые. При этом исследования были проведены в сравнительном плане с импортируемым сырьем из природных ареалов (Индия, Вьетнам, Китай).

В результате морфолого-анатомических исследований корневищ куркумы были выявлены характерные диагностические признаки для цельного, измельченного и порошкованного сырья. К таковым отнесены следующие: для цельного сырья - наличие в паренхиме клеток с извилистыми стенками и окрашенным, структурированным содержимым, разбросаны закрытые коллатеральные пучки, проводящие элементы которых состоят из узкопросветных волокон, встречаются пигментные клетки, есть они (с каплями эфирного масла красно-оранжевого цвета) и в основной паренхиме; измельченное и порошкованное сырье содержит фрагменты всех этих элементов, также встречаются многочисленные клетки с желтым содержимым и фрагменты сосудов лестничного типа.

В ходе фитохимических исследований корневищ куркумы длинной с помощью комбинации экстракционных методов и колоночной адсорбционной хроматографии были выделены три основных куркуминоида – куркумин, дезметоксикуркумин и бисдезметоксикуркумин. Для них на основании данных ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-, масс-, ИК- и УФ-спектров установлены химические

структуры, изучены физико-химические свойства. Куркумин (доминирующее соединение) предложен в качестве отечественного СО, для него разработана схема получения, изучены параметры качества и обосновано использование в методиках качественного и количественного анализа куркуминоидов в сырье.

Выделенные индивидуальные куркуминоиды в качестве достоверно известных образцов веществ были использованы для изучения химического состава методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тонкослойной хроматографии ряда отечественных и импортируемых образцов корневищ куркумы длинной. Подобраны оптимальные условия хроматографического разделения основных куркуминоидов, проведено их количественное определение, оценено суммарное содержание: для культивируемых образцов - не менее 2,0 % (что подтверждает и спектрофотометрическая оценка). Выявлено характерное соотношение куркуминоидов: куркумин, дезметоксикуркумин и бисдезметоксикуркумин (63%:22%:15%), что доказывает таксономическую принадлежность производящего растения, и в итоге - равноценную возможность использования в качестве ЛРС отечественного сырья (наряду с импортируемым).

При решении вопросов стандартизации сырья и экстракционных препаратов куркумы (на примере разрабатываемого густого экстракта) по содержанию куркуминоидов были использованы ранее предложенные (Орловская Т.В., 2011) методики ТСХ-анализа и количественного определения суммы куркуминоидов в варианте дифференциальной спектрофотометрии окрашенного комплекса куркуминоидов - руброкуркумина при аналитической длине волны 545 нм. При внедрении данных методик в анализ сырья культивируемых растений нами были уточнены некоторые параметры. В частности, дополнительно предложено оценивать характер электронного спектра спиртового извлечения из ЛРС (максимум поглощения куркуминоидов находится при $425 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$), обосновано использование куркумина в качестве отечественного СО, внесены уточнения в расчетную формулу количественного содержания суммы куркуминоидов (в части объема получаемого извлечения).

Для создания отечественных лекарственных средств на основе изучаемого ЛРС была разработана технологии получения «Куркумы экстракта густого» методом циркуляционной экстракции с использованием 95% спирта этилового, подкисленного хлороводородной кислотой, что обеспечивает содержание суммы куркуминоидов в готовом продукте - не менее 45 %. Подтверждена высокая антиоксидантная активность данного экстракта в двух модельных системах (перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода), превосходящая препараты сравнения (α -токоферола ацетат, сумма антоциановых соединений из черники обыкновенной, экстракт куркумы жидкий). С учетом крайне низкой стабильности куркуминоидов в желудочно-

кишечном тракте и очень малой биодоступности для дальнейшего использования экстракта в медицинской практике (его применение перспективно для лечения колоректального рака) в качестве лекарственной формы обоснован выбор ректальных суппозитория; при оценке фармацевтической биодоступности показаны преимущества образцов на гидрофильной основе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенные исследования компонентного состава БАС корневищ куркумы длинной показывают целесообразность их рассмотрения и использования в качестве лекарственного растительного сырья в отечественной научной фармации.

При углубленном изучении образцов сырья растений, культивируемых на территории Северного Кавказа, на основании полученных данных по химическому составу и решению на этой основе вопросов стандартизации (с использованием выделенного куркумина в качестве СО) показано, что отечественное сырье не уступает по параметрам качества импортируемому сырью.

Разработанные показатели качества и методы их оценки нашли отражение в проекте фармакопейной статьи (ФС) «Куркумы длинной корневища», распространяющейся на цельное, измельченное и порошкованное сырье культивируемых растений (проект принят к рассмотрению в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» с целью включения в дополнение к Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания).

С учетом данных ряда зарубежных авторов (Jayaprakasha G.K., 2002; Ibraheem R., 2006; Gupta S.C., 2013; Aggarwal B.B., 2009) проведены собственные исследования по созданию лекарственных средств: предложена схема получения и изучены некоторые параметры качества густого экстракта, показана возможность получения ректальных суппозитория на его основе; оформлен патент РФ на изобретение «Антиоксидантное средство «Куркумы экстракт густой»» (приоритетная справка по заявке № 2016145500 от 21.11.2016 г.).

Методология и методы исследований. Методология диссертационного исследования основана на анализе отечественных и зарубежных источников литературы по фармакогностическому исследованию куркумы длинной, оценке степени изученности и актуальности темы. Согласно цели и задачам исследования, выбраны объекты и методы исследования.

Объектами исследования служили образцы корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.), сем. Имбирные (*Zingiberaceae*), разных мест произрастания: сырье растений природных ареалов - порошки куркумы (специи) фирм «Galeo», «Cykorin S.A.», «SAI», «Patanjali Ayurved» и других производителей, сырье растений, выращенных на территории Северного Кавказа. Объектами исследования также служили выделенные в индивидуальном виде БАС, рабочие стандартные образцы куркумина, полученный густой экстракт куркумы и

препараты сравнения (в исследованиях антиоксидантной активности).

В диссертационной работе использованы методы морфолого-анатомического и фитохимического анализа, в частности, микроскопического исследования, хроматографического анализа – тонкослойной хроматографии (ТСХ), высокоэффективной хроматографии (ВЭЖХ), газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ/МС), колоночной адсорбционной хроматографии (КХ), ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, спектрофотометрии. Кроме того, применены различные технологические методы экстракции, оценка антиоксидантной активности в модельных системах (МС) *in vitro*, определение фармацевтической биодоступности (разделительный метод и диффузии в гель). Статистическую обработку данных проводили в соответствии с ГФ РФ XIII издания.

Положения, выносимые на защиту:

- результаты морфолого-анатомического изучения корневищ куркумы длинной;
- данные изучения химического состава корневищ куркумы длинной;
- данные по качественному и количественному содержанию куркуминоидов;
- показатели качества корневищ куркумы длинной и методы их оценки;
- схема получения, данные изучения структуры и физико-химических характеристик куркумина и других доминирующих куркуминоидов;
- данные по разработке антиоксидантного средства «Куркумы экстракт густой» и обоснование выбора суппозиторий в качестве лекарственной формы;
- нормативная и патентная документация на ЛРС «Куркумы длинной корневища» и экстракционный препарат «Куркумы экстракт густой».

Степень достоверности. Степень достоверности представленных результатов исследований определяется достаточными по своему объему данными и количеству материала, использованием современных методов исследования. Для обработки результатов исследований использованы методы статистической обработки, которые проводили в соответствии с ГФ РФ XIII издания с применением программ «Excel 7.0» (MS Office, USA), «Statistica 6.0» (StatSoft, USA). Для разработанных методик количественного анализа проведена валидационная оценка. Выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из полученных экспериментальных результатов.

Апробация результатов. Основные результаты исследований доложены и обсуждены на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные - медицине» (Самара, 2012, 2013, 2016); на IV научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2016), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики (Уфа, 2016),

на IV и V научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2016, 2017), на Международной научно-практической конференции «Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии (Москва, 2017).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедр фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара), кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа), а также в работу предприятия ЗАО "Самаралектравы" (Самарская обл., с. Антоновка) и Института ботаники Академии наук Абхазии (г. Сухуми).

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы лично принял участие в выборе направления исследований, проведении экспериментов, анализе и обобщении полученных результатов, а также в подготовке научных публикаций. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии и выполнении морфолого-анатомических, фитохимических, аналитических и технологических исследований, включая изучение фармацевтической доступности, а также в расчете доз и подготовке образцов препаратов для определения антиоксидантной активности.

Связь задач исследования с проблемами фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по проблеме: «Комплексные исследования по проблеме создания новых лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения» (№ гос. регистрации 115042810034).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.02-Фармацевтическая химия, фармакогнозия (пунктам 2, 3, 6 и 7).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 12 печатных работах, из них 3 статьи - в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований, получена приоритетная справка на патент РФ на изобретение «Антиоксидантное средство «Куркумы экстракт густой».

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех экспериментальных глав, общих выводов, списка литературы; некоторые материалы вынесены в приложения. В работе содержатся 14 таблиц, 37 рисунков. Список цитируемой литературы включает 150 библиографических источников, 112 из которых - на иностранных языках. Во введении сформулированы актуальность, цель и задачи

исследования, научная новизна, практическая значимость работы, положения, выдвигаемые на защиту. Глава 1 посвящена обзору отечественной и зарубежной литературы по состоянию исследований куркумы длинной (ботаническое описание, культивирование и заготовка, химический состав корневищ растения, структура и свойства куркуминоидов, применение в медицине и др.). Глава 2 включает описание объектов и методов исследования. Глава 3 отражает данные морфолого-анатомического анализа. Глава 4 посвящена фитохимическому исследованию куркумы длинной как источника БАС, углубленному изучению куркуминоидов и, в частности, куркумина в качестве отечественного СО. Глава 5 включает данные исследований по стандартизации корневищ куркумы длинной, обоснование параметров качества и методов их оценки. Глава 6 отражает предложенные подходы по использованию сырья куркумы для получения лекарственных препаратов на примере разработки куркумы экстракта густого, обсуждается его антиоксидантная активность, обосновывается выбор лекарственной формы (суппозитории) как наиболее перспективной для дальнейшего применения экстракта куркумы в лечении колоректального рака.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Объектами исследования служили корневища куркумы длинной (*Curcuma longa* L.), сем. Имбирные (*Zingiberaceae*), выращенной на территории Северного Кавказа (заготовлены в 2007-2013 гг.), предоставленные кафедрой фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета, коммерческие образцы порошков корневищ куркумы длинной природных ареалов произрастания - специи таких фирм, как «Galeo» (страна-производитель Польша), «Cykoria S.A.» (страна-производитель Вьетнам), «SAI» и «Patanjali Ayurved» (страна-производитель Индия) и других («Cykoria», «Alibaba»). Также были изучены выделенные индивидуальные соединения (куркумин, дезметоксикуркумин и бисдезметоксикуркумин), полученный нами «Куркумы экстракт густой», а также образцы ректальных суппозиторий на его основе.

Морфолого-анатомическое изучение сырья проводили с помощью цифрового микроскопа со встроенной цифровой камерой «Motic DM111» (Корея) (увеличение: $\times 40$, $\times 400$, $\times 1000$) и цифрового стереоскопического микроскопа «Motic DM-39C-N9GO-A» (Корея) (увеличение: $\times 40$, $\times 400$).

Хроматографическое изучение проводили с использованием ТСХ-анализа на пластинках «Силуфол УФ-254» (Чехия) и «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» (Россия) в различных системах растворителей; КХ с применением силикагеля марки L 40/100 мкм (Чехия) и полиамида марки «Woelm» (Германия) и различных элюентов; ВЭЖХ с использованием хроматографа «Diotronic»;

ГХ/МС на хроматографе «МАЭСТРО 7820» с масс-спектрометром Agilent 5975.

Спектрофотометрия осуществлялась на приборе «Specord 40» фирмы «Analytik Jena» в диапазоне длин волн от 200 нм до 600 нм.

Установление строения индивидуальных веществ выполнено с помощью следующих структурных методов анализа: ИК-спектрометрия осуществлена на ИК-Фурье-спектрометре «Nikolet iS10» фирмы «Thermo Spectronic Company» в диапазоне длин волн от 4000 до 600 см⁻¹ с разрешением в 0,4 см⁻¹; ¹H-ЯМР- и ¹³C-ЯМР- спектроскопия проводилась на ЯМР-спектрометре «Bruker AM 300», (300 МГц), также ¹H-ЯМР - спектры записаны на приборе «Gemini-200» фирмы «Varian» с рабочей частотой 200 МГц. Величины химических сдвигов приведены в шкале δ . Внутренний стандарт - тетраметилсилан ($\delta=0$); масс-спектрометрия выполнена на установке «Kratos MS-30» (UK), 70 eV, T=200°C.

Помимо собственного оборудования использовалось приборное оснащение Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), НИИ гигиены и экологии человека СамГМУ, Самарского университета, Центра контроля качества лекарственных средств Самарской области (г. Самара).

При разработке технологии получения экстракта куркумы густого использовались различные экстракционные методы (ремацерация, перколяция, реперколяция, циркуляционная экстракция); ректальные суппозитории на его основе готовились методом выливания. Биофармацевтическая доступность суппозитория исследовалась разделительным методом и методом диффузии в гель. Исследование антиоксидантной активности густого экстракта куркумы (и препаратов сравнения) проведено путем определения прямого антиоксидантного действия в опытах *in vitro* по влиянию на Fe²⁺ – индуцированную хемилюминесценцию (ХЛ). Для этого использован отечественный аппаратно-программный комплекс «ХЛМ-003» и две тест-системы, инициирующие свободно-радикальное окисление (СРО) – образование активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Исследования выполнены на базе ЦНИЛ БашГМУ Минздрава России (г. Уфа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Морфолого-анатомическое исследование корневищ куркумы длинной

Для определения анатомических и микродиагностических признаков корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.) было изучено цельное, измельченное и порошкованное сырье куркумы различного происхождения (отечественные образцы корневищ растений, культивируемых в окрестностях г. Пятигорск, и образцы порошкованных специев, импортируемых с территорий природных ареалов произрастания).

К микродиагностическим признакам цельного сырья относятся наличие в

паренхиме клеток с извилистыми стенками и структурированным, окрашенным содержимым, в паренхиме разбросаны закрытые коллатеральные пучки, проводящие элементы которых (сосуды, преимущественно лестнично-сетчатого типа, с механической обкладкой) состоят из узкопросветных волокон (рис. 1).

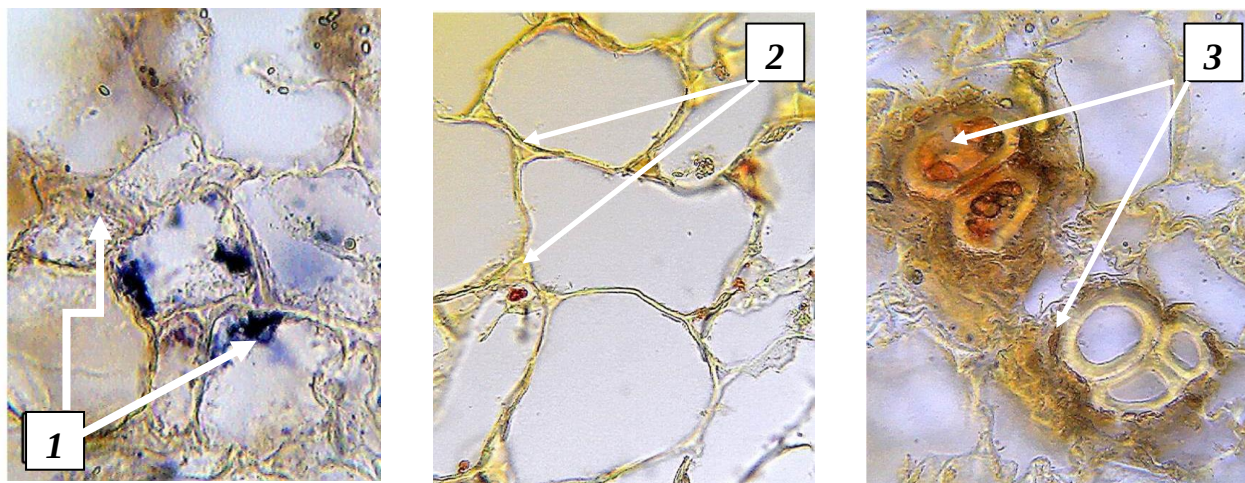


Рисунок 1. Корневище

куркумы длинной на поперечном сечении ($\times 400$)

Обозначения:

1 – клетки паренхимы с извилистыми стенками и структурированным, окрашенным содержимым; крахмальные зерна, окрашенные раствором Люголя;

2 – клетки экзодермы с треугольными межклетниками;

3 – закрытые коллатеральные пучки.

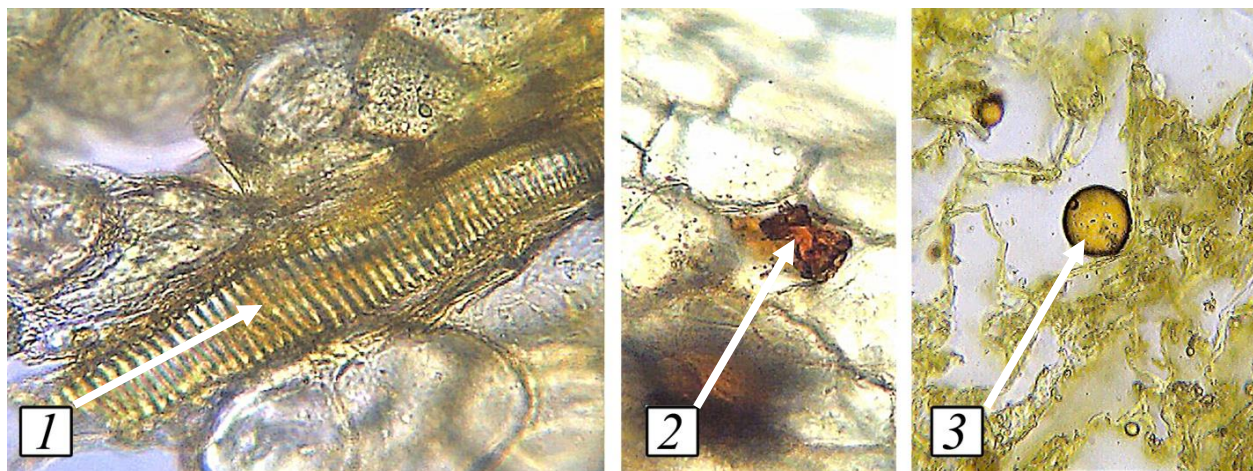


Рисунок 2. Гистологические элементы корневища куркумы длинной на поперечном и продольном сечениях ($\times 400$)

Обозначения:

1 – сосуды лестнично-сетчатого типа;

2 – пигментные клетки;

3 – капли эфирного масла в секреторных клетках.

В сосудах встречаются пигментные клетки, более мелкие по сравнению с размерами сосудов. В основной паренхиме также присутствуют пигментные

клетки с каплями эфирного масла красно-оранжевого цвета (рис. 2). Измельченное и порошкованное сырье содержит фрагменты всех этих элементов, в т.ч. многочисленные клетки с желтым содержимым, клетки паренхимы имеют менее выраженную складчатую структуру. И в измельченном, и в порошкованном сырье обнаруживаются фрагменты сосудов.

Выявленные диагностически значимые признаки не зависят от регионов произрастания и культивирования исследуемых объектов; некоторые отличия в окраске клеток паренхимы импортируемого сырья связаны с часто используемым приемом обработки корневищ - промывка горячей водой и сушка под солнцем приводит к равномерной окраске и меньшей структурности содержимого клеток.

2. Фитохимическое изучение корневищ куркумы длинной; стандартизация сырья «Куркумы длинной корневища»

С помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) для предварительного изучения химического состава, а также последующего решения вопросов стандартизации проведены сравнительные исследования импортируемых корневищ (специи) и отечественных культивируемых растений. Для извлечения суммы куркуминоидов был выбран 95% спирт этиловый, содержащий 1 % хлороводородной кислоты (аналогичный прием для обеспечения эффективности экстракции и стабилизации куркуминоидов был использован в процессе приготовления извлечения для ВЭЖХ-анализа и получения экстракта густого). Подтверждено, что наиболее полное разделение куркуминоидов достигается в системе растворителей: хлороформ - спирт этиловый (19:1). В этих условиях на хроматограммах присутствуют три пятна куркуминов с R_f в диапазоне от 0,3 до 0,7 при просмотре как в видимом, так и в УФ-свете при 366 нм. Дополнительно при облучении УФ-светом с длиной волны 254 нм обнаруживается фиолетовое пятно веществ более липофильного характера с $R_f \approx 0,9$ (фракция терпеноидов с доминированием по данным ГХ/МС ар-турмерона).

При последующем изучении куркуминоидного состава с использованием КХ удалось выделить и охарактеризовать три доминирующих соединения и уже с их использованием идентифицировать обнаруживаемые пятна куркуминоидов в варианте ТСХ-анализа (R_f куркумина $\approx 0,65$, R_f дезметоксикуркумина $\approx 0,45$, R_f бисдезметоксикуркумина $\approx 0,30$), а также на ВЭЖХ-хроматограммах.

С учетом получения аналогичных результатов для всех изученных образцов сырья методика ТСХ-анализа в предложенных условиях включена в проект ФС в раздел «Определение основных групп биологически активных веществ».

Для препаративного выделения и очистки ведущей группы БАС – куркуминоидов (рис. 3) было использовано сырье культивируемых растений, выращенных на территории Северного Кавказа, и образцов сырья природных

ареалов произрастания фирм «Cykoria S.A.» и «Patanjali Ayurved».

Суммарные извлечения (по отдельности для указанных образцов корневищ) были получены методом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета с использованием подкисленного 95% спирта этилового. После отгонки на вакуумном роторном испарителе извлечений до половинного объема упаренные экстракты высушили при перемешивании на силикагеле; наслаивали его на слой силикагеля, сформированный в хроматографической колонке в виде взвеси в *n*-гексане. Далее осуществляли элюирование БАС смесями растворителей *n*-гексан – хлороформ в различных соотношениях. Ход хроматографического разделения и очистки контролировался методом ТСХ.

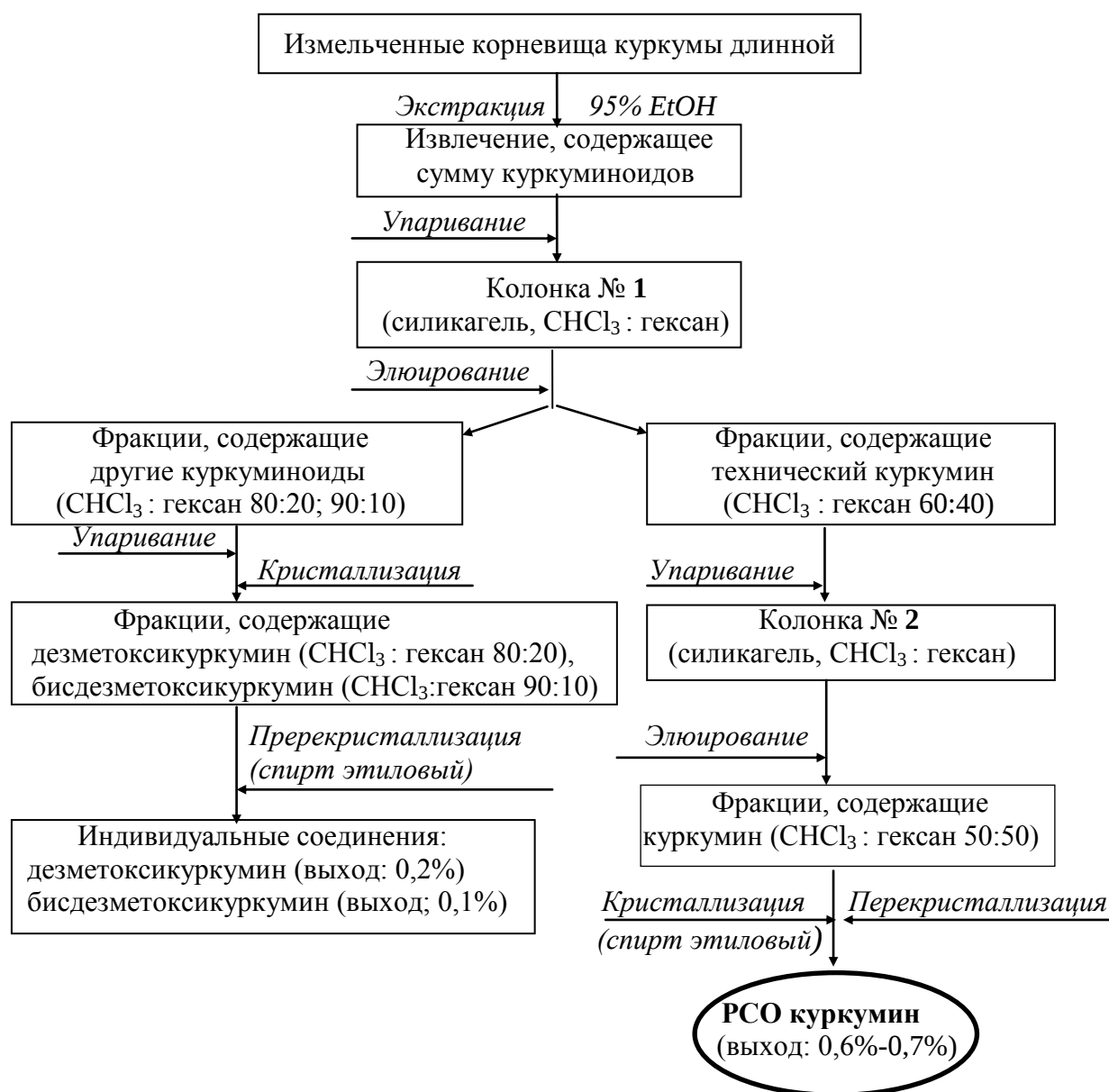


Рисунок 3. Схема выделения куркуминоидов и получения PCO куркумина

Структура куркуминоидов была установлена на основании данных ¹H-ЯМР-, ¹³C-ЯМР-, ИК- и масс-спектров. Так, в спектре протонного магнитного резонанса куркумина обнаруживаются шестипротонный синглетный сигнал

двух метоксильных групп при 3,84 м.д. и уширенный синглетный сигнал двух ароматических групп - ОН при 9,65 м.д. фенольных фрагментов молекулы, а также сигналы протонов гептадиенового фрагмента (рис. 4). В пользу данной структуры также свидетельствуют и данные ^{13}C -ЯМР-спектра с сигналами двух OCH_3 – групп при 56,2179 м.д. и С-4 при 101,4313, а также масс-спектра, где обнаруживается пик молекулярного иона с m/z 368 (рис. 5).

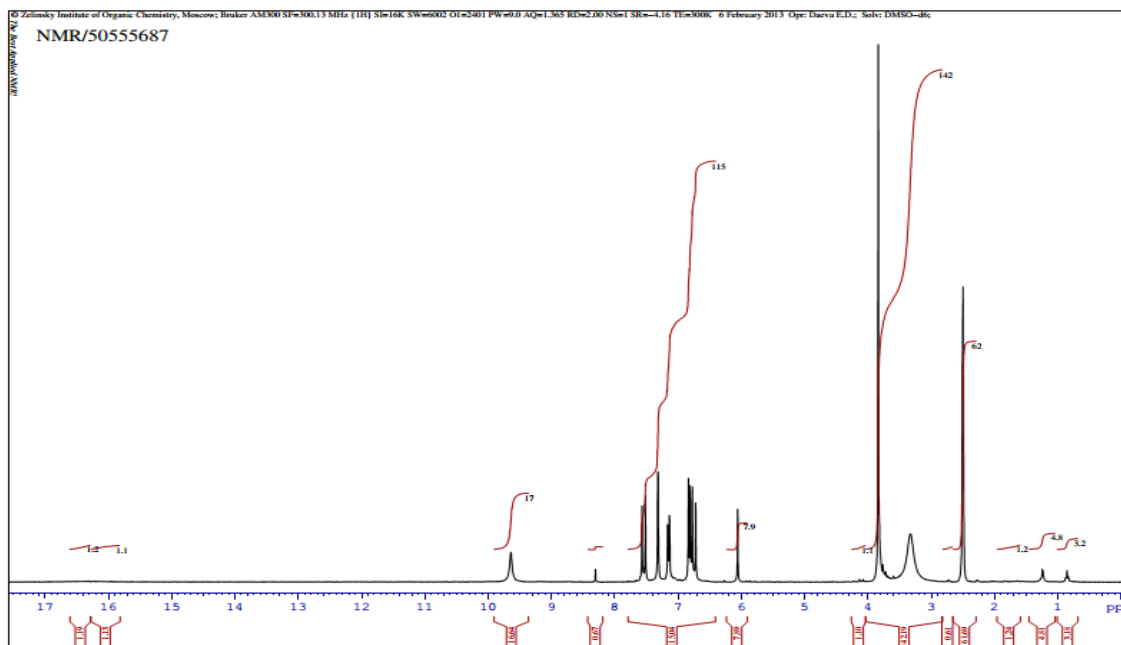


Рисунок 4. ^1H -ЯМР-спектр PCO куркумина в DMSO-d_6

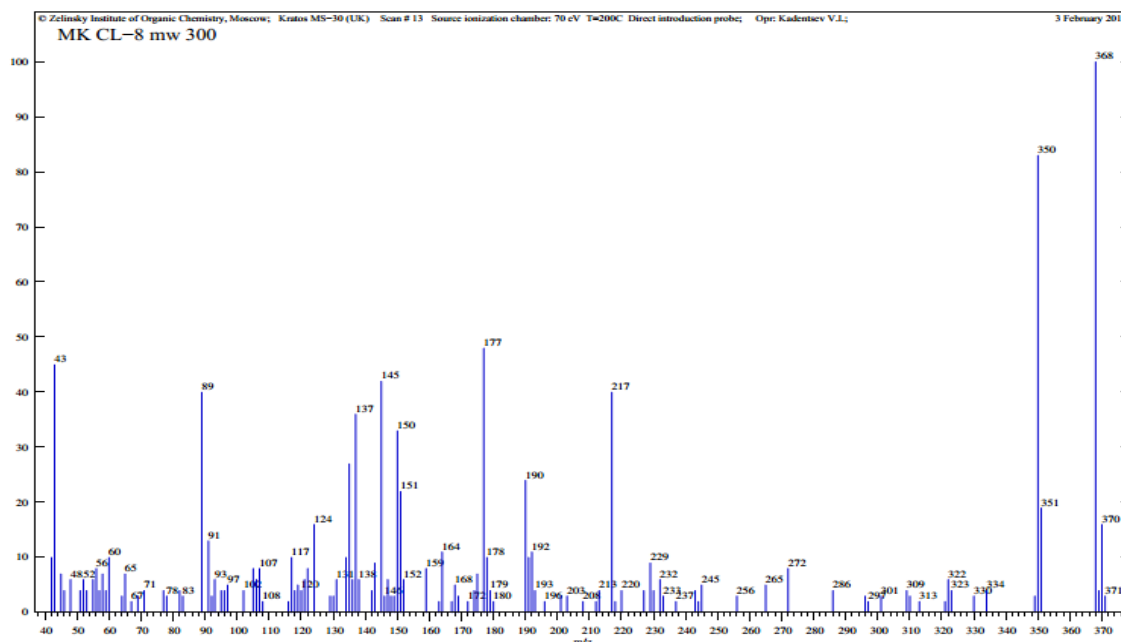


Рисунок 5. Масс-спектр PCO куркумина

В ИК-спектре куркумина наблюдается характерная зона поглощения гидроксильных групп при $3468,5\text{ см}^{-1}$, а также сигналы, характерные для C=O , C=C групп. ^1H -ЯМР- и ИК- спектры PCO куркумина были сопоставлены с данными фирмы

«Sigma-Aldrich» (США) (www.sigmaaldrich.com) и базой «Human Metabolome Database» Version 2.5 (Канада) (www.hmdb.ca) и совпали с таковыми.

Куркумин [(1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-гепта-1,6-диен-3,5-дион-(1Е,6Е)] – оранжевый мелкокристаллический порошок состава $C_{21}H_{20}O_6$ с т. пл. 182-184 °С, $\lambda_{\max}$ (EtOH) 425 нм. Масс-спектр (70 eV, 200 °С, m/z, %): M^+ 368 (100%). 1H -ЯМР (DMSO- d_6 , δ (м.д.), 300 МГц): 3,84 (с, 6H, 2×OCH₃), 6,05 (с, 1H, H-4), 6,73 (д, 2H, J = 16 Гц, H-2,6), 6,80 (д, 2H, J = 2 и 9 Гц, H-6',6''), 7,14 (д, 2H, J = 9 Гц, H-5',5''), 7,32 (д, 2H, J = 2 Гц, H-2',2''), 7,53 (д, 2H, J = 16 Гц, H-1,7), 9,65 (с, 2H, 2-х фенольных OH-групп).

^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6 , δ (м.д.), 300 МГц): 56,2179 (2 × OCH₃), 101,4313 (C-4), 111,8205 (2 × C-2'), 116,2327 (2 × C-5'), 121,6219 (2 × C-6'), 123,7059 (2 × C-1'), 126,8662 (C-2 + C-6), 141,2783 (C-1 + C-7), 148,5301 (2 × C-3'), 149,8889 (2 × C-4'), 183,7664 (C-3 + C-5).

ИК-спектр, ν (см⁻¹): 3468,5 (OH), 1627,8 (C=O), 1604,4, 1508,1 (C=C), 1282,4, 1027,3 (ν_{as} and ν_s C-O-C).

Куркумин, рассматриваемый нами в качестве отечественного СО, имеет то принципиальное отличие от зарубежных аналогов, что является индивидуальным веществом (по данным структурных исследований, ВЭЖХ и т. пл.).

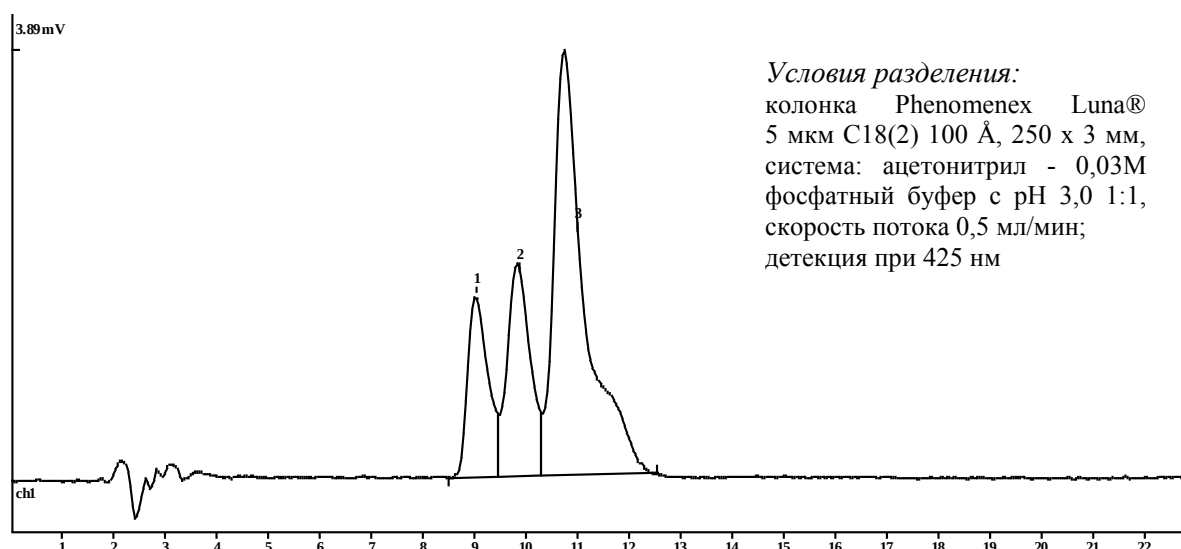
Дезметоксикуркумин [1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-7-(4-гидрокси-фенил)-гепта-1,6-диен-3,5-дион-(1Е,6Е)] - желто-оранжевый мелкокристаллический порошок состава $C_{20}H_{18}O_5$ с т. пл. 170-172 °С, $\lambda_{\max}$ (EtOH) 424 нм. Масс-спектр (70 eV, 200 °С, m/z, %): M^+ 338 (67%).

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , δ (м.д.), 300 МГц): 3,82 (с, 3H, OCH₃), 6,05 (с, 1H, H-4), 6,70 (д, 2H, J = 16 Гц, H-2,6), 6,85 (д, 2H, J = 9 Гц, H-6',6''), 7,19 (дд, J = 2 и 9 Гц, 3H, H-5',3'',5''), 7,34 (д, 2H, J = 9 Гц, H-2',2''), 7,55 (д, 2H, J = 16 Гц, H-1,7), 9,70 (с, 2H, 2-х фенольных OH-групп).

Бисдезметоксикуркумин [1,7-бис(4-гидроксифенил)-гепта-1,6-диен-3,5-дион-(1Е,6Е)] - желто-оранжевый мелкокристаллический порошок состава $C_{19}H_{16}O_4$ с т. пл. 221-223 °С, $\lambda_{\max}$ (EtOH) 420 нм. Масс-спектр (70 eV, 200 °С, m/z, %): M^+ 308.

1H -ЯМР (DMSO- d_6 , δ (м.д.), 300 МГц): 6,10 (с, 1H, H-4), 6,69 (д, 2H, J = 16 Гц, H-2,6), 6,87 (д, 2H, H-6',6''), 7,17 (д, 4H, J = 9 Гц, H-3',5',3'',5''), 7,35 (д, 2H, J = 9 Гц, H-2',2''), 7,56 (д, 2H, J = 16 Гц, H-1,7), 9,68 (с, 2H, 2-х фенольных OH-групп).

С использованием выделенных куркуминоидов методом ВЭЖХ было проведено сравнительное исследование спиртовых извлечений из сырья растений разных мест произрастания: выращенные на территории Северного Кавказа и природных ареалов произрастания - фирмы «Cykoria S.A.» (страна-производитель Вьетнам) и фирмы «Patanjali Ayurved» (страна-производитель Индия). В результате варьирования элюентными системами удалось подобрать условия хроматографического разделения основных куркуминоидов (рис. 6).



**Рисунок 6. ВЭЖХ-хроматограмма извлечения
из культивируемых корневищ куркумы длинной**

С помощью метода добавок индивидуальных куркуминоидов дано отношение обнаруживаемых пиков: № 1 - бисдезметоксикуркумин, № 2 – дезметоксикуркумин, № 3 – куркумин. На рис. 7 приведен фрагмент данных исследований на примере использования куркумина в качестве РСО.

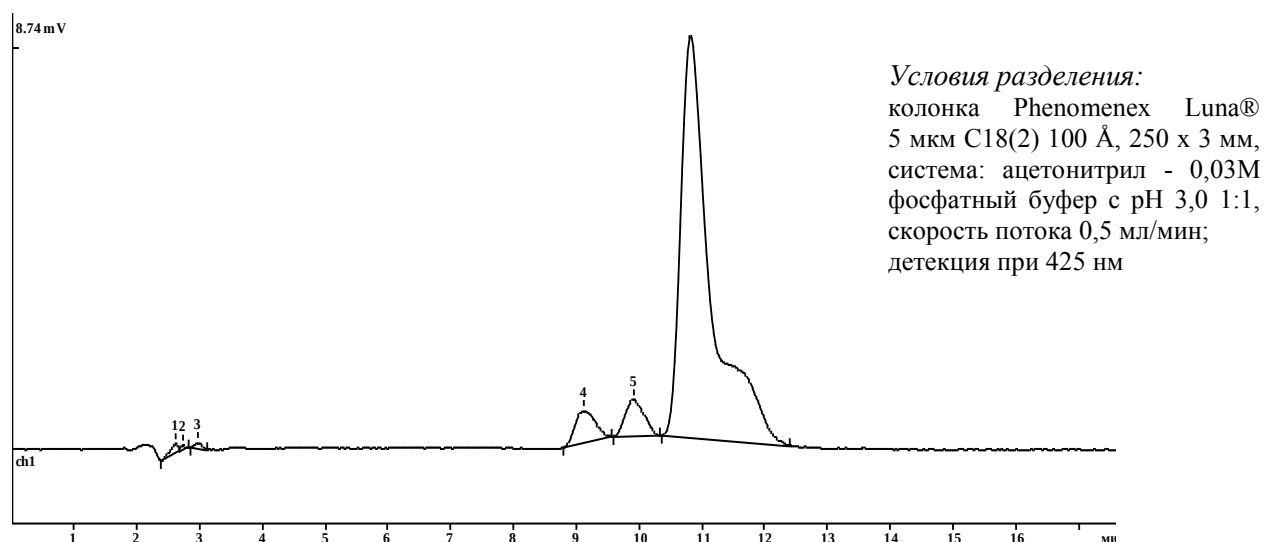


Рисунок 7. ВЭЖХ-хроматограмма извлечения с добавкой РСО куркумина

Установлено содержание анализируемых БАС: куркумина - $1,51 \pm 0,12\%$, дезметоксикуркумина – $0,52 \pm 0,04\%$, бисдезметоксикуркумина - $0,36 \pm 0,03\%$. Соотношение куркуминоидов ($63,0 \pm 3,0\%$ приходится на куркумин, $22,0 \pm 2,5\%$ - на дезметоксикуркумин и $15,0 \pm 2,0\%$ - на бисдезметоксикуркумин) доказывает таксономическую принадлежность производящего растения.

Учитывая близость спектральных характеристик доминирующих куркуминоидов, по общей площади трех пиков при аналитической длине волны 425 нм

найжены суммарные значения содержания куркуминоидов в пересчете на куркумин: в культивируемых отечественных образцах – $2,4 \pm 0,2$ %; в сырье вьетнамского происхождения – $1,9 \pm 0,1$ %; в сырье индийского происхождения – $3,2 \pm 0,2$ %. Это указывает на равноценную возможность использования корневищ куркумы, культивируемых на территории Северного Кавказа, наряду с импортируемым сырьем. Однако методика ВЭЖХ-анализа куркуминоидов в проект ФС нами не включена ввиду недостаточной межлабораторной воспроизводимости по сравнению со спектрофотометрической оценкой.

Оптические характеристики (характер кривой и удельный показатель поглощения) в сочетании с химическими свойствами позволяют использовать куркумин в качестве СО в методиках качественного и количественного определения как в варианте спектрофотометрической оценки (прямой и дифференциальной), так и для ВЭЖХ-анализа со спектрофотометрическим детектированием (рис. 6,7). Спектр поглощения куркумина (рис. 8) в диапазоне от 200 нм до 600 нм имеет единственный максимум при $425 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ (что характерно и для других доминирующих куркуминоидов).

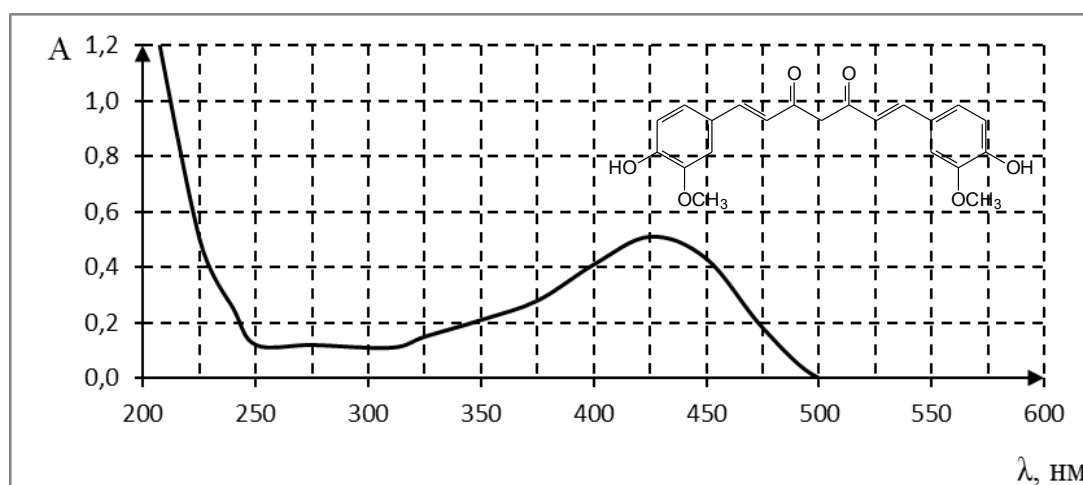


Рисунок 8. Спектр поглощения РСО куркумина (разведение 1: 1500)

Данное обстоятельство было учтено при решении вопросов *качественной оценки* изучаемого сырья: наряду с ТСХ-анализом в оговоренных условиях, нами дополнительно предлагается использовать данные спектра поглощения раствора извлечения из сырья, предназначенного для количественного определения (раствор А), в частности, наличие единственного максимума поглощения при $425 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ (куркуминоиды).

Для *количественной оценки* содержания куркуминоидов в сырье культивируемых растений целесообразно использование ранее разработанной пятигорскими авторами (Т.В. Орловская, 2011) методики дифференциального спектрофотометрического анализа руброкуркумина при $545 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ (рис. 9), что позволяет исключить вклад в величину светопоглощения сопутствующих соединений (в частности, терпеноидной фракции спиртового извлечения).

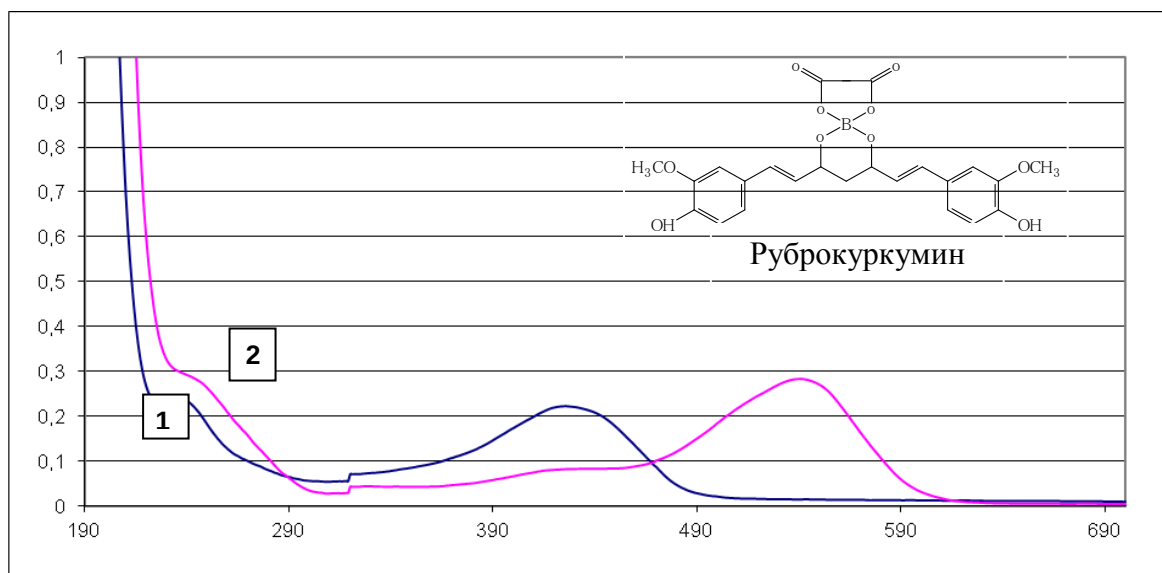


Рисунок 9. Электронные спектры поглощения исходного спиртового извлечения из сырья (1) и его батохромного комплекса (2)

При этом внесены некоторые изменения в методику: в качестве СО используется куркумин, в частности, установленный показатель поглощения руброкуркумина 2050 ± 5 ; исходный объем извлечения - 30 мл (было 25 мл), с учетом фенольной природы куркуминоидов на этапе выпаривания и проведения реакции с борной кислотой в присутствии щавелевой кислоты фарфоровая чашка заменена на посуду из ПВХ. Уточнена расчетная формула количественного содержания суммы куркуминоидов в пересчете на куркумин в абсолютно сухом сырье в процентах (X):

$$X = \frac{A \cdot 30 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot a \cdot 2 \cdot (100 - W)}, \text{ где}$$

A – оптическая плотность испытуемого раствора; $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения окрашенного комплекса куркумина при длине волны 545 нм, равный 2050; a – навеска сырья, г; W – влажность сырья, %.

Метрологические характеристики методики количественного определения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Метрологические характеристики методики количественного определения куркуминоидов в корневищах куркумы длинной

m	f	$x_{\text{ср}}\%$	s^2	s	s_x	P	$t_{(95\%, 5)}$	$\epsilon_{\text{ср}}$
6	5	2,481	0,0213	0,1459	0,0596	95%	2,57	2,40%

По содержанию куркуминоидов проанализирован ряд образцов сырья куркумы, произрастающих в природных ареалах и культивируемых на территории Северного Кавказа. На этом основании в проект ФС предложены нормы качества: суммы куркуминоидов - не менее 2%; установлены сроки годности сырья - не менее 3-х лет.

3. Исследования по разработке «Экстракта куркумы густого» и ректальных суппозиторий на его основе

На основании данных по химическому составу куркуминоидов и их физико-химических свойств в качестве оптимального способа извлечения куркуминоидов для получения экстракта густого выбран метод циркуляционной экстракции с использованием 95 % спирта этилового, подкисленного 0,1 М раствором кислоты хлороводородной (в соотношении: 1,0 мл раствора кислоты на 100,0 мл экстрагента), как обеспечивающий наибольший выход целевой группы БАС: в готовом продукте содержание суммы куркуминоидов – не менее 45%.

Методом ХЛ была выявлена способность «Куркумы экстракта густого» активно подавлять генерацию АФК и ПОЛ в модельных системах: экстракт значительно удлиняет латентный период и почти в 6 раз уменьшает величину светосуммы ХЛ, генерирующей АФК (рис. 10), при этом препарат сравнения (α -токоферола ацетат) незначительно удлиняет латентный период и уменьшает величину светосуммы ХЛ; в МС, генерирующей ПОЛ, в отличие от препарата сравнения экстракт куркумы даже в наименьшей концентрации (0,01 мл) почти до нуля уменьшает амплитуду быстрой и медленной вспышек, увеличивает длительность латентного периода, снижает значения максимальной светимости (рис. 11).

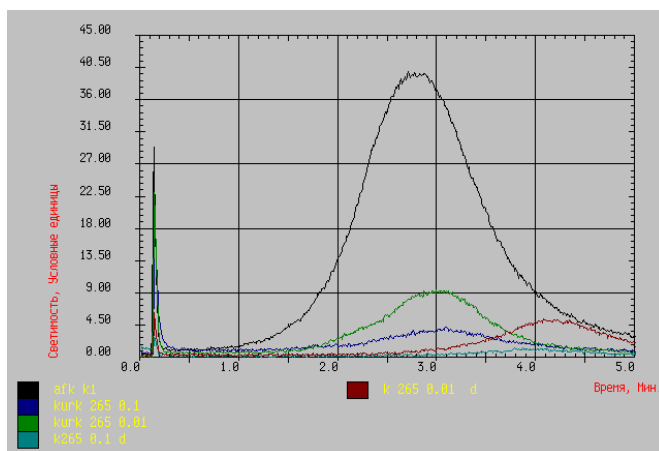


Рисунок 10. Влияние экстракта на процессы СРО в МС АФК

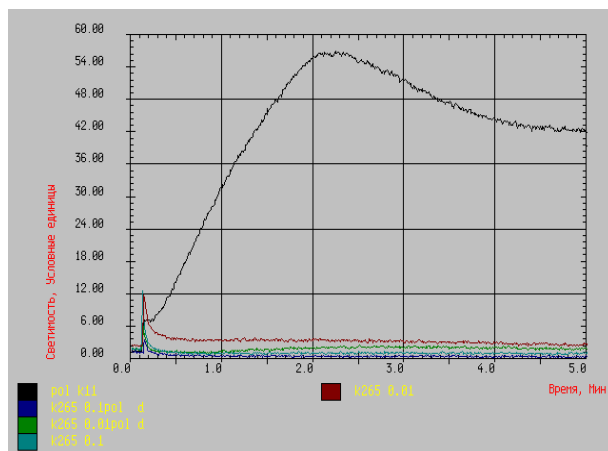


Рисунок 11. Влияние экстракта на процессы СРО в МС ПОЛ

Это показывает перспективность дальнейших исследований по использованию экстракта густого для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе «прооксидант – антиоксидант».

Одним из вариантов использования «Куркумы экстракта густого» в медицинской практике и решения проблемы низкой биодоступности куркуминоидов является разработка ректальных суппозиторий (для лечения колоректального рака). Установлено (табл. 3), что преимущества в плане введения наибольшего количества густого экстракта и фармацевтической биодоступности имеет гидрофильная основа (при использовании некоторых технологических решений).

Таблица 2. Данные по разработке состава, способа приготовления и фармацевтической доступности свечей с экстрактом куркумы густым

Суппозиторная основа (формы для выливания на 2,0 г основы)	Максимально возможное введение экстракта куркумы густого		Фармацевтическая доступность
	Приготовление стандартным способом	Модификация способа приготовления	Разделительный метод (доза 0,05 г экстракта)
Липофильная основа «Бутирол»	До 0,025 г из расчета на 1 свечу (1,25%)	Использование в качестве эмульгатора ланолина безводного (40-50% от массы экстракта) увеличивает дозировку – до 0,05 г на один суппозиторий (2,5%)	Максимальное высвобождение достигается через 30 мин и составляет $\approx 62\%$
Желатино-глицериновая основа	До 0,03 г экстракта на одну свечу (1,5%)	Экстракт растворяют при нагревании в 3-х кратном объеме 95% спирта этилового; при перемешивании прибавляют глицерин; при испарении этанола образуется микросуспензия куркуминоидов в глицерине; постепенно добавляют набухший в воде желатин. Возможно получение суппозитория, содержащего по 0,125 г густого экстракта (6,25%)	Максимальное высвобождение достигается через 20 мин и составляет $\approx 88\%$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований доказано, что корневища куркумы длинной целесообразно рассматривать как официальный вид лекарственного растительного сырья и в этом качестве использовать его в отечественной научной фармации для получения лекарственных препаратов.

Выводы

1. При изучении морфолого-анатомических признаков корневищ куркумы длинной разной степени измельчения (сырье цельное, измельченное, порошкованное) к диагностически значимым отнесены следующие: наличие в паренхиме клеток с извилистыми стенками и структурированным, окрашенным содержимым (куркуминоиды), встречаются пигментные клетки с каплями эфирного масла красно-оранжевого цвета, в паренхиме обнаруживаются закрытые коллатеральные пучки, проводящие элементы которых (сосуды, преимущественно лестнично-сетчатого типа, с механической обкладкой) состоят из узкопросветных волокон, в сосудах встречаются пигментные клетки, более мелкие по сравнению с размерами сосудов.
2. Изучение куркуминоидного состава сырья растений природных ареалов произрастания и культивируемых растений, заготовленных на территории Северного Кавказа, показало равноценность сырья по компонентному составу и количественному содержанию данной группы БАС (не менее 2,0 % по результатам определения методами ВЭЖХ-анализа и спектрофотометрии).
3. Из отечественных видов сырья выделены три доминирующих куркуминоида

– куркумин, дезметоксикуркумин, бисдезметоксикуркумин; установлена их структура и физико-химические характеристики, определено количественное соотношение соединений (по результатам ВЭЖХ-анализа: 63,0±3,0% куркумин, 22,0±2,5% дезметоксикуркумин, 17,0±3,0% - бисдезметоксикуркумин), что характеризует видовую принадлежность производящих растений.

4. Предложено рассмотрение куркумина в качестве отечественного стандартного образца (разработан способ его получения; изучены параметры качества; обосновано применение в методиках качественного и количественного анализа сырья и препаратов куркумы на основе куркуминоидов).
5. Внедрены ранее разработанные методики качественного и количественного анализа куркуминоидов для оценки качества сырья культивируемых растений на территории Северного Кавказа; при этом уточнен ряд параметров и обосновано использование в фармакопейном анализе сырья куркумы методики дифференциальной спектрофотометрии ($\epsilon_{\text{ср}}$ 2,4%);
6. Изученные нормы качества, касающиеся содержания куркуминоидов, и другие установленные показатели, нормируемые для ЛРС, использованы при разработке проекта фармакопейной статьи «Куркумы длинной корневища», распространяющейся на сырье культивируемых растений.
7. Обосновано применение циркуляционного способа экстракции с использованием подкисленного 95 % спирта этилового для получения «Куркумы экстракта густого»; доказана его высокая антиоксидантная активность в модельных системах перекисного окисления липидов и генерации активных форм кислорода.
8. Предложено использование лекарственной формы «суппозитории» для дальнейшего применения «Куркумы экстракта густого» в медицинской практике.

Практические рекомендации

Результаты диссертационной работы доказывают целесообразность отнесения корневищ куркумы длинной к официальному виду сырья. Показана возможность использования в качестве дополнительного сырьевого источника растений, культивируемых на территории Российской Федерации. Полученные в ходе исследования данные по химическому составу куркуминоидов и разработанные параметры качества сырья культивируемых растений позволяют решать проблемы стандартизации сырья в соответствии с современными требованиями к фармацевтическому анализу, проводить работы по созданию отечественных лекарственных препаратов с разноплановой фармакологической активностью. Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе по курсам «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия», а также на фармацевтических производствах и в контрольно-аналитических лабораториях, осуществляющих стандартизацию и анализ лекарственных средств.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении углубленных исследований корневищ куркумы длинной как сырьевого источника БАС, в разработке оригинальных лекарственных препаратов и расширении номенклатуры отечественных лекарственных средств.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Борисов, М.Ю. Оценка качества нового вида лекарственного растительного сырья «Куркумы длинной корневища» / М.Ю. Борисов // Аспирантские чтения – 2012: материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные - медицине». ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России. - 2012. - С. 195-198.
2. Борисов, М.Ю. Определение куркуминоидов в корневищах куркумы длинной / М.Ю. Борисов // Аспирантские чтения – 2013: материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием. ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России. - 2013. - С. 270-271.
3. Борисов, М.Ю. Морфолого-анатомическое исследование корневищ куркумы длинной / М.Ю. Борисов, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева [и др.] // **Фундаментальные исследования**. - 2014. - № 8-5. - С. 1114-1117.
4. Куркин, В.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование перспектив использования лекарственного растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды, в качестве сырьевых источников органопротекторных препаратов / В.А. Куркин, А.В. Дубищев, М.Ю. Борисов [и др.] // «Охрана труда и техника безопасности в учреждениях здравоохранения». - 2015. - № 3. - С. 34-38.
5. Борисов, М.Ю. Фитохимическое исследование корневищ куркумы длинной / М.Ю. Борисов, Е.В. Авдеева, В.А. Куркин [и др.] // **Сеченовский вестник**. - 2016. - № 2. - С. 41-43.
6. Борисов, М.Ю. Разработка методик качественного и количественного определения куркуминоидов в корневищах куркумы длинной / М.Ю. Борисов, А.Д. Серебрякова, Л.В. Дударева // Аспирантские чтения – 2016: материалы научно-практической конференции с международным участием "Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению". ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. - 2016. - С. 209-211.
7. Куркин, В.А. Микродиагностические признаки цельного, измельченного и порошкованного сырья «Куркумы длинной корневища» / В.А. Куркин, В.М. Рыжов, Т.К. Рязанова, М.Ю. Борисов [и др.] // Наука и инновации в медицине. - 2016. - № 1 (1). - С. 62-66.
8. Куркин, В.А. Пищевые растения как сырьевой источник биологически активных соединений / В.А. Куркин, М.Ю. Борисов, Е.В. Авдеева [и др.] // «Охрана труда и техника безопасности в учреждениях здравоохранения». - 2016. - № 12. - С. 32-35.
9. Борисов, М.Ю. Исследования по стандартизации корневищ куркумы длинной / Борисов М.Ю., Авдеева Е.В., Куркин В.А., Рязанова Т.К. // Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. В.А. Катаева – Институт фармации и трансляционной медицины, БашГМУ Минздрава России. - 2016. - С. 32-35.
10. Куркин, В.А. Изучение куркуминоидного комплекса корневищ куркумы длинной / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, М.Ю. Борисов [и др.] // **Фармация**. - 2017. - Т. 66. - № 2. - С. 28-32.
11. Куркин, В.А. Изучение химического состава корневищ куркумы длинной хроматографическими методами / В.А. Куркин, Т.К. Рязанова, М.Ю. Борисов [и др.] // Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Федеральный центр науки и образования "Эвенсис". - 2017. - С. 45-47.
12. Борисов, М.Ю. О перспективах разработки новых видов лекарственного растительного сырья на основе пищевых растений (на примере куркумы длинной) / М.Ю. Борисов, Т.К. Рязанова, В.А. Куркин [и др.] // Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине: сборник материалов V научно-практической конференции / под редакцией И.А. Самылиной, А.Н. Луферова. - Институт фармации и трансляционной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. - 2017. - С. 40-43.