

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНДРЕЕВ АРКАДИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений
сем. *Rosaceae*, содержащих флавоноиды**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
Правдивцева Ольга Евгеньевна,
доктор фармацевтических наук,
профессор

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СЕМ. РОЗОЦВЕТНЫЕ, КАК ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1. Боярышник однопестичный	21
1.1.1. Фармакогностическая характеристика.....	21
1.1.2. Фитохимическая характеристика.....	22
1.1.3. Фармакологическая характеристика.....	24
1.1.4. Обзор препаратов и путей их стандартизации	26
1.2. Арония черноплодная	27
1.2.1. Фармакогностическая характеристика.....	27
1.2.2. Фитохимическая характеристика.....	29
1.2.3. Фармакологическая характеристика.....	31
1.2.4. Обзор лекарственных препаратов и путей их стандартизации	32
1.3. Шиповник коричный.....	33
1.3.1. Фармакогностическая характеристика.....	33
1.3.2. Фитохимическая характеристика.....	35
1.3.3. Фармакологическая характеристика.....	38
1.3.4. Обзор лекарственных препаратов и путей их стандартизации	39
1.4. Применение плодов некоторых растений семейства Розоцветные в пищевых целях	41
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	44
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Объекты исследования.....	45
2.2. Методы исследования	48
2.2.1. Методы проведения углубленного морфолого-анатомического анализа свежих плодов боярышника однопестичного	48
2.2.2. Химические методы анализа.....	49

2.2.3. Хроматографические методы анализа.....	49
2.2.3.1. Бумажная хроматография	49
2.2.3.2. Тонкослойная хроматография	49
2.2.3.3. Жидкостная адсорбционная хроматография (колоночная хроматография).....	50
2.2.3.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	50
2.2.4. Физико-химические методы анализа	51
2.2.4.1. Спектрофотометрия	51
2.2.4.2. ЯМР-спектроскопия	52
2.2.4.3. Масс-спектрометрия	52
2.2.5. Методы фармацевтической технологии	52
2.2.5.1. Получение сока из плодов аронии черноплодной	52
2.2.5.2. Получение настоек, жидких и густых экстрактов	52
2.2.5.3. Получение сиропов	53
2.2.6. Микробиологические методы анализа.....	53
2.2.7. Определение общей антиоксидантной активности	53
2.2.8. Оценка антирадикальной активности	54
ГЛАВА 3. МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВЕЖИХ И ЗАМОРОЖЕННЫХ ПЛОДОВ <i>CRATAEGUS MONOGYNA</i> JACQ.	55
3.1. Свежие плоды	55
3.1.1. Внешние признаки	55
3.1.2. Микроскопические признаки.....	56
3.2. Замороженные плоды.....	58
3.2.1. Внешние признаки	58
3.2.2. Микроскопические признаки.....	58
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3.....	61
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СВЕЖИХ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА ОДНОПЕСТИЧНОГО МЕТОДОМ КОЛОНОЧНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	62
4.1. Выделение индивидуальных веществ из плодов боярышника	

однопестичного.....	62
4.2. Идентификация индивидуальных соединений	63
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4.....	71
ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОДХОДОВ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СЕМ. РОЗОЦВЕТНЫЕ	72
5.1. Оптимизация способа получения и методик анализа препарата «Кратегус» и свежих плодов боярышника однопестичного	72
5.1.1. Боярышника однопестичного плоды свежие.....	72
5.1.2. Препарат «Кратегус».....	76
5.2. Оптимизация способов получения и стандартизации лекарственных средств на основе плодов аронии черноплодной.....	82
5.3. Оптимизация способа получения препарата «Шиповника сироп».....	88
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5	96
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СЕМ. <i>ROSACEAE</i>	98
6.1. Плоды аронии черноплодной как источник получения сока.....	98
6.2. Плоды, листья, цветки и одревесневшие побеги боярышника однопестичного как источник получения новых лекарственных препаратов с антимикробным действием	101
6.3. Изучение вопросов оптимизации стандартизации сырья и препаратов на основе плодов шиповника коричневого	108
6.4. Определение общей антиоксидантной и антирадикальной активности жидких экстрактов и сиропов шиповника коричневого	114
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 6.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	140

Приложение 1. Схема переработки свежих и размороженных плодов аронии черноплодной.....	141
Приложение 2. Схема получения сиропов шиповника коричневого.....	142
Приложение 3. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на катехин в плодах боярышника однопестичного..	143
Приложение 4. Акты внедрения результатов диссертационного исследования.....	145
Приложение 5. Проект фармакопейной статьи на боярышника однопестичного плоды свежие	152
Приложение 6. Патент на изобретение № RU 2825090 C1	159
Приложение 7. Патент на изобретение № RU 2843900 C1	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из задач Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2030 года является разработка новых эффективных отечественных лекарственных средств. Лекарственными средствами, сочетающими в себе широту и мягкость терапевтического действия с отсутствием значительных побочных эффектов и противопоказаний, являются лекарственные препараты растительного происхождения. Данные средства особенно востребованы при лечении хронических заболеваний, требующих, как правило, длительного применения. Поэтому создание новых лекарственных средств растительного происхождения, оптимизация путей получения уже существующих фитопрепаратов и научно обоснованное внедрение в медицинскую практику новых видов лекарственного растительного сырья является важной задачей для современной фармации.

Лекарственные препараты на растительной основе, содержащие в себе большое разнообразие действующих веществ природного происхождения, часто обладают комплексным действием, оказывая не только специфичное воздействие, но и положительно влияя на иммунитет человека.

Плоды растений сем. Розоцветные (Розовые) (*Rosaceae*) являются одним из самых популярных видов сырья в отечественной научной и народной медицине. Плоды аронии черноплодной (черноплодной рябины) (*Aronia melanocarpa* Elliot.), плоды боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.) и плоды шиповника коричневого (*Rosa cinnamomea* L.) широко применяются в медицинской практике для лечения самых различных заболеваний. Данные растения широко произрастают или расширенно культивируются на территории Российской Федерации. Многие российские ученые такие как В.А. Куркин (2025), Т.Л. Киселева (2007), Н.В. Кудашкина (2025), И.А. Самылина (2022), Е.В. Сергунова (2022) и др. изучали сырье различных представителей сем. Розоцветные.

Особое внимание следует уделить представителям сем. Розоцветные, имеющих сочные плоды. К числу таких видов относятся арония черноплодная,

боярышник однопестичный и шиповник коричный. Плоды всех перечисленных лекарственных растений содержат большое количество действующих веществ, к числу которых относятся флавоноиды и витамины. Следовательно, в процессе сушки сырья часть нестабильных соединений может быть утрачена. Решением проблемы может стать изучение возможности переработки указанных видов сырья в свежем виде. Кроме того, помимо использования свежесобранного сырья существует возможность длительного хранения сочных плодов в замороженном виде. Данное направление является, на наш взгляд, наиболее перспективным.

Плоды черноплодной рябины могут использоваться в свежем виде, однако в настоящее время лекарственных препаратов из этого вида сырья не производят. Возможно, данное обстоятельство связано с громоздкими технологическими схемами производства таких препаратов и, как следствие, увеличения себестоимости лекарственных средств. На наш взгляд, оптимизация схемы получения лекарственных препаратов с фармакогностическим обоснованием их качества, может устранить эти недостатки.

Свежие плоды боярышника однопестичного могут служить для получения гомеопатического препарата — настойки матричной «Кратегус». При этом фармакопейной статьи для данного вида сырья в настоящее время не существует. Разработка этого документа позволит получать данный препарат на территории Российской Федерации. Поэтому работа по изучению данного вида лекарственного растительного сырья является важным шагом по обоснованию целесообразности применения препаратов на основе свежих плодов боярышника однопестичного в нашей стране.

Плоды шиповника являются популярным лекарственным сырьем в Российской Федерации. В настоящее время в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания имеется статья ФС 2.5.0106.18, регламентирующая качество сырья «Шиповника плоды», заготовленного от видов секции *Cinnamomea*. Также существует фармакопейная статья на сырье «Шиповника плоды низковитаминные» (ФС 2.5.0134), заготавливаемое от секции

видов *Canina*. Химический состав плодов шиповника представлен большим разнообразием биологически активных соединений, к которым относятся: аскорбиновая кислота, флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты и жирное масло. На основе плодов шиповника получают самые различные средства, в том числе лекарственные препараты. При этом проблема унификации методик анализа сырья «Шиповника плоды» и препаратов на его основе, на наш взгляд, не решена в полной мере.

Степень разработанности темы. Свежие и высушенные плоды аронии черноплодной применяются в качестве лекарственного растительного сырья и включены в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания. Ранее была показана возможность получения сиропа на основе сока плодов аронии черноплодной (Егорова А.В., 2013). Однако, при этом не решена проблема комплексной переработки плодов аронии черноплодной с получением сока и сиропа на основе жомов плодов.

Ранее была показана возможность получения настоек гомеопатических матричных на основе свежих, высушенных и замороженных плодов боярышника кроваво-красного (Сергунова Е.В., 2017). При этом Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания предусматривает использование для получения гомеопатической настойки свежие плоды боярышника однопестичного. Плоды боярышника однопестичного применяются также в настоящее время в высушенном виде в качестве сырья и для получения «Боярышника плодов настойки». При этом фармакопейная статья на свежие плоды боярышника однопестичного отсутствует.

Плоды шиповника коричневого широко применяются для получения витаминных, желчегонных и ранозаживляющих средств (Государственная..., 2024; Зилфикаров И.Н., 2021). Также возможна, на наш взгляд, переработка плодов шиповника в свежем виде. Кроме того, анализ сырья и препаратов плодов шиповника нуждаются, на наш взгляд, в некоторой оптимизации и унификации методик.

Цель работы и основные задачи исследования. Целью данной работы является проведение фармакогностического исследования свежих и высушенных плодов некоторых видов сем. Розоцветные (*Rosaceae*), содержащих флавоноиды.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования были поставлены следующие задачи:

1. Анатомо-морфологическое исследование свежих плодов боярышника однопестичного.
2. Фитохимическое исследование свежих плодов боярышника однопестичного.
3. Разработка методики количественного анализа определения суммы флавоноидов в свежих плодах боярышника однопестичного.
4. Исследования по оптимизации стандартизации настойки гомеопатической матричной «Кратегус».
5. Изучение вопросов оптимизации способа комплексной переработки свежих плодов аронии черноплодной.
6. Исследование по унификации стандартизации плодов и препаратов шиповника коричневого.
7. Изучение вопросов оптимизации получения препарата «Шиповника сироп».
8. Сравнительное исследование антимикробного действия образцов настоек, полученных на основе различных видов сырья боярышника однопестичного.
9. Сравнительное исследование общей антиоксидантной и антирадикальной активности сиропов и жидких экстрактов свежих плодов шиповника коричневого.
10. Разработка проекта фармакопейной статьи (ФС) на лекарственное растительное сырье (ЛРС) «Боярышника однопестичного плоды свежие» для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации.

Научная новизна. Проведено морфолого-анатомическое исследование свежих и размороженных плодов боярышника однопестичного. Научно обоснована целесообразность стандартизации свежих плодов боярышника однопестичного и настойки гомеопатической матричной «Кратегус» по содержанию суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин.

Показано, что внешние и микроскопические признаки изучаемого сырья имеют черты сходства с плодами боярышника других видов: чечевички на эпидермисе, хромопласты и друзы кристаллов в клетках мякоти, простые волоски на верхушке плода и алейроновые зерна в клетках семени.

Проведено фитохимическое исследование свежих плодов боярышника однопестичного, в результате которого показано, что в сырье доминируют восстановленные формы флавоноидов. Предложен способ оптимизации процесса стандартизации для настойки гомеопатической матричной «Кратегус», включающий количественное определение суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин. Показана возможность использования в медицинской практике замороженных плодов боярышника однопестичного. Изучена антимикробная активность настоек одревесневших побегов, цветков, листьев и плодов боярышника однопестичного. Показано, что все изученные настойки задерживают рост *Candida albicans*, *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*. Наиболее активной в отношении грибков и грамположительных бактерий оказалась настойка плодов боярышника однопестичного.

Разработана новая схема комплексной переработки свежих плодов аронии черноплодной. Показано, что из одной порции свежего или размороженного сырья возможно получить сок и сироп аронии черноплодной, содержащий высокий уровень действующих веществ, в том числе антоцианов.

Предложен способ унификации методик анализа для плодов шиповника коричневого и препаратов на их основе, заключающийся в определении суммы восстановленных флавоноидов путем прямой спектрофотометрии в пересчете на катехин. Показана возможность получения лекарственного средства «Шиповника сироп» на основе свежих и размороженных плодов шиповника коричневого. Изучена общая антиоксидантная и антирадикальная активность для образцов сиропов и жидких экстрактов на основе свежих плодов шиповника коричневого.

Теоретическая и практическая значимость. В диссертации разработана и обоснована методика количественного анализа для свежих плодов боярышника

однопестичного, основанная на прямой спектрофотометрии с определением суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин. Установлен нижний предел содержания суммы флавоноиды (не менее 1 % для свежих плодов боярышника однопестичного), который нашел отражение в проекте фармакопейной статьи на этот вид сырья. Кроме того, показана целесообразность стандартизации плодов шиповника коричневого и препарата «Шиповника сироп» на его основе по содержанию аскорбиновой кислоты и флавоноидов в пересчете на катехин.

Также предложены пути оптимизации процесса получения лекарственных препаратов на основе свежих и размороженных плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого.

Данные морфолого-анатомического и фитохимического исследования позволят расширить сырьевую базу для заготовки лекарственного растительного сырья и включить фармакопейную статью на свежие плоды боярышника однопестичного в Государственную фармакопею Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования используются в работе кафедр Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Разработанные методики анализа растительного сырья и продуктов из сырья боярышника однопестичного апробированы и используются в производственных процессах в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», Средне-Волжском филиале ФГБНУ ВИЛАР, НОЦ «Фармация» ФГБОУ ВО СамГМУ.

Личный вклад автора. Результаты, отраженные в диссертационной работе, были получены автором самостоятельно. В данной работе проведено фармакогностическое исследование, которое позволило предложить пути оптимизации получения препаратов на основе свежих плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого. Кроме того, предложены пути оптимизации методик анализа для плодов шиповника коричневого

и боярышника однопестичного и препаратов на их основе с учетом принципов унификации методик анализа. Проведено изучение антимикробной активности настоек на различных видах сырья боярышника однопестичного. Изучена общая антиоксидантная и антирадикальная активности сиропов из плодов шиповника.

Связь задач исследования с планами научно-исследовательских работ.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самарского государственного медицинского университета в рамках темы НИР: «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (регистрационный номер: АААА-А19-119051490148-7, дата регистрации: 14.05.2019 г.).

Методология и методы исследования. Методологический подход диссертационной работы основывается на углубленном и комплексном анализе, а также систематизации литературных источников, посвященных фармакогностическому исследованию некоторых видов плодов растений сем. Розоцветные. В ходе проведенного исследования особое внимание было уделено возможности решению вопросов стандартизации сырья и препаратов исследуемых видов лекарственных растений, способам получения лекарственных средств на основе свежих и размороженных плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого.

Объектами исследования являлись свежие, размороженные и высушенные плоды аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого. Также были использованы цветки, листья и одревесневшие побеги боярышника однопестичного. Все виды сырья были заготовлены в Ботаническом саду Самарского университета (г. Самара) и на территории Республики Марий Эл. Анализу подвергались соки, сиропы, экстракты и настойки, полученные из изучаемых видов сырья. Исследования выполнялись с использованием современных научных подходов, таких как: цифровая микроскопия, тонкослойная,

колоночная и высокоэффективная жидкостная хроматография, ультрафиолетовая спектрофотометрия, масс-спектрометрия и ЯМР-спектроскопия, а также микробиологические методы анализа.

Степень достоверности научных положений базируется на обширном экспериментальном материале, полученном с применением современных методов исследования. Надежность полученных результатов обеспечивается высокой точностью обработки данных и использованием актуальных, проверенных источников информации. Анализ данных осуществлялся с помощью математических методов обработки в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний», что способствовало объективной оценке результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Основные положения, описанные в диссертационном исследовании, соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) по пунктам 2, 3, 5, 6.

Основные положения, выдвигаемые на защиту:

1. Результат анатомо-морфологического исследования свежих плодов боярышника однопестичного.
2. Результаты фитохимического исследование свежих плодов боярышника однопестичного.
3. Результаты разработки методики количественного анализа определения суммы флавоноидов в свежих плодах боярышника однопестичного.
4. Результаты исследования по оптимизации стандартизации настойки гомеопатической матричной «Кратегус».
5. Результаты изучения вопросов оптимизации способа комплексной переработки свежих плодов аронии черноплодной.
6. Результаты исследования по унификации стандартизации плодов и препаратов шиповника коричневого.

7. Результаты изучения вопросов оптимизации получения препарата «Шиповника сироп».
8. Результаты сравнительного исследования антимикробного действия образцов настоек, полученных на основе различных видов сырья боярышника однопестичного.
9. Результаты сравнительного исследования общей антиоксидантной и антирадикальной активности сиропов и жидких экстрактов свежих плодов шиповника коричневого.
10. Результаты разработки проекта фармакопейной статьи (ФС) на ЛРС «Боярышника однопестичного плоды свежие» для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 27 печатных публикациях, в том числе 5 статей в журналах, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, из них 1 статья в журнале, включенном в МБД. Получено 2 патента на изобретение: «Способ комплексной переработки свежесобранных и размороженных плодов аронии черноплодной», «Средство на основе плодов боярышника однопестичного, обладающее способностью подавлять рост *Bacillus cereus*».

Апробация работы. Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на научных конференциях различных уровней: XXIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых ВГМУ «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2023), XI Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2023), Научно-методическая конференция V Гаммермановские чтения (Москва, 2023), IX Международная научно-методическая конференция «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования» (Воронеж, 2023), Международная научная конференция «Достижения и перспективы создания новых лекарственных средств растительного происхождения» (Москва, 2024), V

Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы и перспективны фармацевтической науки и практики» (Кемерово, 2024), Всероссийский научный форум с международным участием «Неделя молодежной науки - 2024» (Тюмень, 2024), VIII Дальневосточный медицинский молодежный форум ДВГМУ «Актуальные вопросы современной медицины» (Хабаровск, 2024), XIV Всероссийская научная конференция «Молодая фармация - потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2024), III Научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Современные проблемы фармации» (Самара, 2024 и 2025), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2023 и 2025), Всероссийские научно-практические конференции «Кромеровские чтения» (Пермь, 2024 и 2025), Международный симпозиум «От растений до лекарственного препарата» (Москва, 2025), Всероссийская научно-практическая конференция «Фармация: опыт и перспективы развития» (Красноярск, 2025).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 160 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 58 рисунками и 38 таблицами. Содержание работы представлено введением, литературным обзором, главой об объектах и методах исследования и 4 главами экспериментальных исследований, выводами и заключением. Список литературы содержит 141 источник, среди которых 40 на иностранном языке. В конце работы после списка литературы представлены 7 приложений.

Глава 1 — обзор научной литературы, посвященной исследованиям некоторых представителей растений сем. Розоцветные, как источников биологически активных соединений. В ней представлены данные о таксономической характеристике, ареалах произрастания и районах культивирования, химическом составе, а также информация о фармакологической активности изучаемых видов. Приведены современные данные об использовании и о методах анализа плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого.

Глава 2 содержит описание объектов и методов исследования, использованных в ходе работы.

Глава 3 содержит информацию о морфолого-анатомическом анализе свежих и замороженных плодов боярышника однопестичного.

Глава 4 посвящена фитохимическому исследованию свежих плодов боярышника однопестичного методом колоночной хроматографии с выделением и идентификацией индивидуальных соединений.

Глава 5 содержит результаты исследований по обоснованию методик анализа плодов изучаемых растений и препаратов на их основе.

Глава 6 охватывает результаты сравнительного микробиологического анализа настоек различных видов сырья боярышника однопестичного. Кроме того, в главе 6 представлены результаты сравнительного анализа сока на основе свежесобранных и размороженных плодов аронии черноплодной, а также исследования по оптимизации методов анализа сырья и препарата «Шиповника сироп». Приведены результаты исследования общей антиоксидантной и антирадикальной активности для образцов сиропов и жидких экстрактов шиповника коричневого.

Диссертация завершается заключением, выводами, списком литературы и приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СЕМ. РОЗОЦВЕТНЫЕ, КАК ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Семейство Розоцветные или Розовые (*Rosaceae*) занимает одно из ведущих мест среди покрытосеменных растений, насчитывающее 117 родов и более 6 тысяч ботанических видов [37]. Оно третье по значимости для экономики многих стран благодаря его пищевым, лекарственным и декоративным культурам [37].

Среди растений этого семейства встречаются деревья, кустарники и травы [37]. Название «розоцветные» отражает характерную морфологию цветка большинства представителей этого семейства. Типичный цветок Розоцветных актиноморфный (правильный), обоеполый, с двойным околоцветником. Чашечка состоит из пяти чашелистиков, часто с подчашием, венчик включает в себя пять лепестков, обычно свободных, белой, розовой, желтой или красной окраски [35, 74].

Андроцей представлен многочисленными тычинками (обычно кратными пяти), прикрепленными к краю гипантия — характерной структуры розоцветных, образованной срастанием нижних частей чашелистиков, лепестков и тычинок [35, 95, 96]. Гинецей варьирует от одного до многих свободных или сросшихся плодолистиков. Эта морфологическая особенность определяет разнообразие типов плодов в семействе — многолистовка, многокостянка, однокостянка, многоорешек, яблоко [35, 96].

Розоцветные широко распространены по всему миру: от арктических тундр до степных и полупустынных районов России, а также в лесах, луговых сообществах и болотах [37]. Наибольшее биоразнообразие наблюдается в умеренных и субтропических регионах Северного полушария; горные системы Евразии и Северной Америки особенно богаты видами семейства. Многие виды являются важными компонентами естественных фитоценозов, играя существенную роль в структуре и функционировании экосистем [22].

Экономическая значимость семейства Розоцветные колоссальна: яблони, груши, рябина, вишня, черешня, слива, персик, абрикос и миндаль представляют собой важный сегмент сельского хозяйства для многих стран [22, 37]. Ягодные культуры, такие как земляника и малина, ценятся не только за тонкий аромат и изысканный вкус, но и за высокое содержание витамина С, каротиноидов, фенольных соединений и органических кислот [82].

В декоративном садоводстве популярны розы — более двадцати тысяч коммерческих сортов, также популярны спиреи, боярышники и другие представители сем. Розоцветные, что делает это семейство одним из самых востребованных для ландшафтного дизайна [23, 27, 28].

Применение в медицине растений семейства Розоцветных имеет давнюю историю: корневища лапчатки (*Potentilla*) и плоды черемухи (*Padus*) содержат дубильные вещества и используются как вяжущее средство; плоды рябины (*Sorbus*) находят применение как поливитаминное средство; в семенах миндаля (*Amygdalus*) и персика (*Persica*) содержится ценное масло, применяемое в косметических и лечебных целях [22]. Это далеко не полный список растений семейства Розоцветные, применяемых в медицинской практике. Многие виды лекарственного растительного сырья используются одновременно и в медицинских, и в пищевых целях [14, 22, 26, 53]. К числу таких видов относятся плоды аронии черноплодной, а также плоды различных боярышников и шиповников [29, 39, 40, 52].

Значимость растений семейства Розоцветные для культуры немаловажна. Розы символизируют любовь, красоту и совершенство во многих странах, а плоды, изображения яблок, персиков и вишен указывает на хороший урожай и достаток в доме [13, 27, 90]. Ветви боярышника и рябины использовали как обереги для дома [90].

Семейство Розоцветные имеет исключительное значение для пчеловодства, представляя собой одну из наиболее ценных групп медоносных растений в зоне с умеренным климатом [1, 74]. В современном пчеловодстве семейство

Розоцветные занимает центральное место как один из наиболее ценных и продуктивных источников нектара и пыльцы для пчеловодства [1]. Согласно исследованиям, представители семейства Розоцветные составляют 21,6 % от общего числа медоносных растений в лесных экосистемах, что делает их доминирующей группой среди нектаро- и пыльценосных растений [1, 82, 95, 96]. Такая численность напрямую влияет на стабильность и продолжительность активного сезона пчеловодства. От конца апреля до августа растения семейства Розоцветные обеспечивают непрерывный поток питательных веществ, необходимых для роста и размножения ульевых семей [1].

Наиболее значимыми медоносами являются: яблоня домашняя (*Malus domestica*), которая цветет в мае и обеспечивает медопродуктивность 20-30 кг/га, давая светлый ароматный мед, который быстро кристаллизуется. Вишня (*Prunus cerasus*) зацветает в конце апреля - начале мая, обеспечивая медопродуктивность на уровне 15-25 кг/га и производя светло-янтарный мед с нежным вкусом [1]. Малина обыкновенная (*Rubus idaeus*) является одним из лучших медоносов с продуктивностью 100-200 кг/га, цветущим в июне-июле [1]. Малиновый мед ценится за белый или светло-янтарный цвет и изысканный вкус [1]. Спирея иволистная (*Spiraea salicifolia*) представляет исключительную ценность как медонос с продуктивностью 150-300 кг/га, цветущая в июне-июле и дающая светлый мед с нежным ароматом [1]. Боярышники (*Crataegus* sp.) обеспечивают медопродуктивность 80-200 кг/га, цветут в мае - начале июня, давая темно-янтарный мед, богатый терпкими нотами [1]. Как показывают исследования, такой мед обладает выраженными лечебными свойствами благодаря высокому уровню биофлавоноидов [1].

Медоносные растения семейства Розоцветные играют ключевую роль в поддержании биоразнообразия пчелиных сообществ [1]. Согласно геоботаническим исследованиям, 86,4 % медоносных растений в лесных экосистемах относятся к нектарно-пыльцевым растениям, большинство которых представлено Розоцветными [1]. Это обеспечивает пчелам комплексное питание,

включающее как нектар для производства меда, так и пыльцу для белкового питания расплода [1].

Важной особенностью розоцветных медоносов является их пространственно-временная доступность [1, 74]. Растения семейства образуют естественные медоносные конвейеры: ранневесенние плодовые деревья сменяются поздневесенними кустарниками, а затем летними травянистыми формами, что обеспечивает непрерывность медосбора на протяжении всего сезона [1].

Мед, полученный от растений сем. Розоцветные, обладает высокой ценностью [1]. Яблоня, вишня и малина дают светлые сорта меда, которые характеризуются нежным вкусом и приятным ароматом [1]. Темные разновидности меда обладают выраженными лечебными свойствами [1]. Полифлорный мед, включающий в себя нектар разных видов Розоцветных, демонстрирует синергетический эффект: сочетание флавоноидов, органических кислот и других фенольных соединений усиливает антиоксидантную, противовоспалительную и иммуномодулирующую активность [1].

Пчелы играют ключевую роль в опылении плодовых деревьев [1]. Яблоня, вишня и слива требуют перекрестного опыления для полноценного плодоношения, а насекомые выступают незаменимыми партнерами в этом процессе [1]. Результат их активность напрямую влияет на урожайность сельскохозяйственных культур, а значит — на экономическую стабильность регионов, где развиты садовые и винодельческие отрасли [1, 37].

Таким образом, Розоцветные представляют собой богатый источник природных фармацевтических средств, активно применяемых как в народной, так и в современной клинической практике [30-34, 37, 68, 69, 82]. Многие представители семейства обладают значительным лекарственным потенциалом благодаря богатому спектру биологически активных соединений [2, 36, 38, 47, 55, 83]. Современные исследования подтверждают антиоксидантные, гипогликемические, кардиопротекторные, сосудоукрепляющие и

иммуномодулирующие свойства экстрактов и препаратов на основе этих растений [53, 54, 57, 68, 69].

На наш взгляд, из всех представителей семейства Розоцветные особый интерес представляют арония черноплодная, боярышник однопестичный и шиповник коричный. Эти виды растений широко культивируются и используются не только в медицинской практике, но и в пищевых, и в декоративных целях. Все они имеют сочные плоды, которые в качестве биологически активных соединений содержат флавоноиды и витамины.

1.1. Боярышник однопестичный

1.1.1. Фармакогностическая характеристика

Боярышник однопестичный (*Crataegus monogyna* Jacq.) представляет собой колючий листопадный кустарник или небольшое дерево семейства Розовые (*Rosaceae*), рода Боярышник (*Crataegus* L.) [22, 35, 37, 56, 94]. Лекарственным растительным сырьем являются высушенные цветки и плоды боярышника однопестичного. Кроме того, на основе свежих плодов боярышника однопестичного получают настойку гомеопатическую матричную «Кратегус» [30, 32, 33].

Растение достигает высоты 5-15 метров и характеризуется значительной морфологической вариабельностью, что обусловлено активной гибридизацией между видами рода и полиплоидией (рис. 1) [37, 94, 95, 114, 132].



Рисунок 1 — Боярышник однопестичный

Ветки боярышника однопестичного имеют колючки, представляющие собой видоизмененные побеги. Кора веток в молодом возрасте гладкая, серая, у старых растений образует продольные трещины с узкими гребнями. Листья очередные, простые, глубоко лопастные с зубчатыми краями, располагаются спирально на удлиненных побегах и кластерами на укороченных побегах. Форма листовой пластинки на цветущих и нецветущих побегах варьирует. Колючки на ветках являются видоизмененными побегами длиной 1-3 см, отходящими от ствола или ветвей [37, 95].

Цветки боярышника однопестичного окрашены в белый цвет, собраны в щитковидные соцветия. Околоцветник пятичленный [35, 37]. Характерной особенностью вида является наличие одного пестика в цветке (отсюда название «однопестичный»), что отличает его от других видов рода [37, 95]. Плоды представляют собой ложные костянки красного или темно-красного цвета, содержащие одну косточку [37, 95].

1.1.2. Фитохимическая характеристика

Химический состав сырья боярышника однопестичного представлен разнообразным комплексом таких важных биологически активных соединений,

как: флавоноиды, фенилпропаноиды, сапонины, дубильные вещества и другими соединениями [15, 16, 19, 21, 68, 128, 130, 131, 136].

Флавоноиды являются ведущей группой биологически активных соединений у сырья боярышника однопестичного [68-71, 124]. Среди флавоноидов присутствуют как восстановленные формы (процианидины, представленные производными катехина), так и окисленные формы — изокверцитрин (кверцетин-3-О-глюкозид), рутин (кверцетин-3-О-рутинозид), витексин (апигенин-8-С-глюкозид), витексин-2''-О-рамнозид и ацетилвитексин-2''-О-рамнозид (рис. 2) [82, 98, 99, 139].

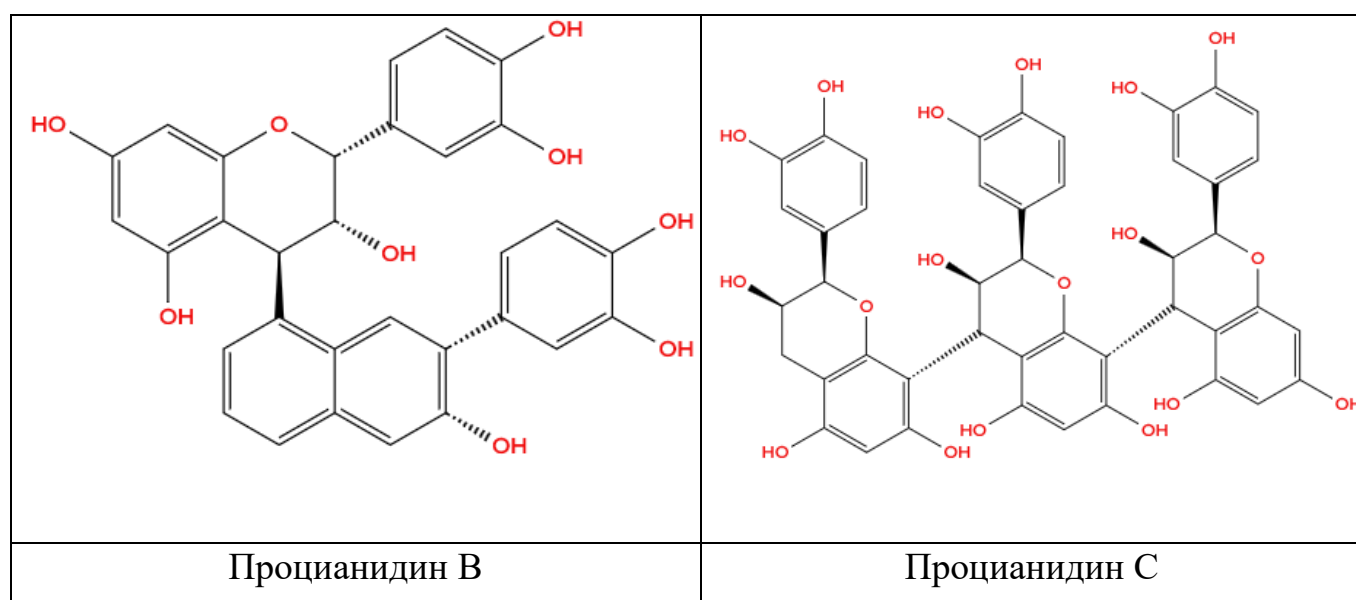


Рисунок 2 — Соединения плодов боярышника однопестичного

Содержание флавоноидов в различных органах растения варьирует: в цветках обнаружены преимущественно витексин-2''-О-рамнозид, гиперозид и олигомерные процианидины, в листьях преобладают изокверцитрин, витексин, кверцетин и рутин. В числе других фенольных соединений в цветках и в плодах боярышника находятся кофейная и хлорогеновая кислоты, а также дубильные вещества [82]. Тритерпеновые соединения представлены в основном урсоловой и олеаноловой кислотами. В плодах содержится жирное масло, стерины (β -ситостерин), полисахариды (пектины), сахара, сорбит и витамины, в частности

каротиноиды [82, 120]. Неприятный запах цветков боярышника однопестичного обусловлен содержанием аминов в эфирном масле [82].

1.1.3. Фармакологическая характеристика

Плоды и цветки боярышника могут быть заготовлены от различных видов рода Боярышник, разрешенных Государственной фармакопеей Российской Федерации, одним из которых является боярышник однопестичный [33, 68, 69, 107].

Кардиотонические свойства препаратов боярышника обусловлены влиянием на Na^+/K^+ -АТФазу, увеличением способности кардиомиоцитов к транспорту кальция и стимуляцией эндотелий-зависимой вазорелаксации через NO-опосредованные механизмы [22, 25]. Также есть указания на процесс торможения фосфодиэстеразы в тканях и толерантность миокарда к гипоксии под действием препаратов боярышника [25]. Лекарственные средства на основе плодов и цветков боярышника демонстрируют эффективность при нарушениях сердечного ритма, что подтверждено в экспериментах на моделях дигоксин-индуцированных аритмий у крыс. Гипотензивное действие связано с вазодилатирующим эффектом, особенно выраженным для гиперозида как активного компонента плодов и цветков боярышника [53, 137, 140].

Экстракты боярышника вызывают значительное увеличение активности LDL-рецепторов, повышение экскреции желчных кислот и снижение синтеза холестерина в печени. Противоатеросклеротические свойства обусловлены способностью снижать содержание липидов в сыворотке крови, ингибировать всасывание липидов в кишечнике и блокировать синтез холестерина *de novo* в печени [135].

Антиоксидантные свойства боярышника обусловлены высоким содержанием полифенольных соединений [121, 125-127, 129, 138]. Гиперозид и изокверцитрин проявляют наиболее выраженную антирадикальную активность [121].

Экстракты боярышника демонстрируют значительную антибактериальную активность в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) бактерий [60, 67]. Противогрибковая активность проявляется преимущественно в отношении *Candida albicans* [61]. Это свойство препаратов боярышника значимо для лечения заболеваний сердца, имеющих инфекционную этиологию. Также отмечается положительное влияние препаратов на основе боярышника на нервную систему человека [27, 99, 123].

Кроме того, установлено гепатопротекторное действие экстрактов боярышника при различных повреждениях печени [82]. Механизм защитного действия связан со снижением маркеров окислительного стресса и концентрации ферментов печени [104, 107].

Препараты боярышника проявляет умеренную анксиолитическую активность и нейропротекторные свойства, включая ингибирование ацетилхолинэстеразы, что указывает на потенциальную эффективность при нейродегенеративных заболеваниях [5, 57, 62, 87, 97, 123]. Экстракты плодов боярышника демонстрируют гипогликемическую активность в экспериментах на животных с диабетом, снижают уровень глюкозы в крови и проявляют антисклеротический эффект, положительно влияя на обмен веществ [54, 103, 133].

Следует отметить, что препараты боярышника в целом характеризуются относительно низкой токсичностью по сравнению с синтетическими лекарственными средствами, как и большинство других фитопрепаратов [27, 99]. Потенциальные нежелательные побочные эффекты препаратов боярышника могут включать только легкие желудочно-кишечные расстройства, головокружение и аллергические реакции у чувствительных пациентов [38]. Важно учитывать возможность лекарственных взаимодействий при одновременном применении с сердечными гликозидами и антикоагулянтами [27].

Препараты боярышник традиционно применяется при функциональных расстройствах сердечной деятельности, начальных стадиях сердечной

недостаточности, артериальной гипертензии и гиперлипидемии [30, 109, 116, 118, 119]. Сердечно-сосудистые заболевания являются проблемой во многих странах мира и показатель потребления препаратов данной группы постоянно растет [24]. Клинические исследования подтверждают эффективность стандартизированных экстрактов боярышника при хронической сердечной недостаточности в сочетании с традиционной терапией [25]. Перспективным сырьем являются листья боярышника однопестичного, применяемые в зарубежной медицинской практике [17, 18, 20, 27, 65, 122].

Сырье боярышника содержит большое разнообразие действующих веществ и препараты боярышника проявляют много различных фармакологических эффектов [102, 105, 111, 113, 115, 117].

1.1.4. Обзор препаратов и путей их стандартизации

Среди препаратов боярышника стоит выделить настой из цветков и плодов, настойку и жидкий экстракт из плодов, а также препараты «Кедровит», «Новопассит» [30, 70]. Кроме того, жидкий экстракт из плодов боярышника входит в состав комплексного препарата «Кардиовален» [30, 42]. Применяют эти препараты в качестве кардиотонических средств при функциональных расстройствах сердечной деятельности, сердечной слабости, после перенесенных тяжелых заболеваний и начальных формах гипертонической болезни [57, 69]. Кроме того, из свежих плодов боярышника однопестичного получают настойку гомеопатическую матричную «Кратегус» [5, 34]. При этом в настоящее время отсутствует фармакопейная статья на свежие плоды боярышника однопестичного. Следует отметить, что настойка гомеопатическая матичная «Кратегус» может быть получена также на основе плодов боярышника сглаженного (*Crataegus laevigata* (Poir.) DC.) [121]. Однако этот вид, в отличие от боярышника однопестичного, на территории Российской Федерации в диком виде практически не встречается и широко не культивируется.

Согласно монографии «Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов»: «Методика

количественного анализа боярышника плодов и препарата «Боярышника плодов настойка», изложенная в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания, предусматривает определение суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на гиперозид. При этом содержание суммы окисленных флавоноидов в сырье и препаратах плодов боярышника невысокое. Нижний предел содержания суммы флавоноидов составляет 0,04% для плодов боярышника и 0,003% для препарата «Боярышника плодов настойка». Следует отметить, что это показатели для высушенного сырья и препарата на его основе. При этом уровень содержания восстановленных форм флавоноидов как в сырье, так и в препаратах гораздо выше и находится на отметке выше 1% [13, 62, 99]. В свежих плодах боярышника окисленные формы флавоноидов практически отсутствуют. В гомеопатической настойке «Кратегус» (на основе свежих плодов боярышника однопестичного) содержание суммы окисленных флавоноидов должно быть не менее 0,004% в пересчете на гиперозид» [5, 33, 34, 62, 71, 88, 99].

Ранее в СамГМУ был разработан подход к стандартизации для свежих и высушенных плодов боярышника, основанный на прямой спектрофотометрии с определением суммы флавоноидов в пересчете на катехин при длине волны 282 нм [62]. На наш взгляд, данный подход может быть использован и в отношении свежих и размороженных (после замораживания) плодов боярышника однопестичного, а также гомеопатического препарата «Кратегус» на их основе [7].

1.2. Арония черноплодная

1.2.1. Фармакогностическая характеристика

Арония черноплодная (*Aronia melanocarpa* Elliot.) или черноплодная рябина представляет собой листопадный кустарник семейства Розоцветные, подсемейства Яблоневые (*Maloideae*), рода Арония (*Aronia*) [37]. В медицинской практике Российской Федерации используются плоды аронии черноплодной в свежем и высушенном виде (рис. 3) [34, 44-46]. Кроме того, плоды аронии черноплодной

используются в пищу в качестве ягод и служат для создания пищевых продуктов [41].



Рисунок 3 — Сырье аронии черноплодной

Растение характеризуется компактной формой роста, достигающей высоты 1-3 метра [37]. Листья аронии черноплодной простые, очередные, эллиптической или обратнойцевидной формы, с пильчатым краем и глянцевой темно-зеленой поверхностью. Характерной особенностью листовых пластинок является наличие железистых образований вдоль главной жилки на верхней стороне листа, что служит важным диагностическим признаком при идентификации сырья [37]. Показана возможность применения листьев аронии в медицинской практике [93].

Согласно ряду литературных источников, посвященных ботаническому описанию: «Цветки аронии черноплодной собраны в многоцветковые щитковидные соцветия. Они располагаются на концах побегов. Цветок имеет: пятичленный околоцветник, многочисленные тычинки с нижней завязью. Венчик белый или слегка розоватый, диаметром 10-13 мм. Цветение происходит в мае либо в июне и продолжается 10-14 дней. Плоды представляют собой ложные ягоды (яблочки) диаметром 6-13 мм, характеризующиеся глубокой темно-

пурпурной, почти черной окраской. Поверхность плода покрыта восковым налетом, а на вершине сохраняются остатки чашелистиков» [13, 22, 27, 37, 53].

Микроскопическое исследование плодов аронии черноплодной позволило выявить специфические анатомические структуры, характерные для данного вида сырья [43, 44]. Эпидермис плода состоит из крупных клеток с утолщенными наружными стенками и выраженной кутикулой. В мезокарпии располагаются многочисленные идиобласты с друзами оксалата кальция, а также клетки, содержащие антоциановые пигменты [43, 44]. Проводящие пучки имеют коллатеральное строение и окружены склеренхимными элементами. Семена мелкие, продолговатые, темно-коричневые, содержат по два семядольных листа [43, 44].

Арония черноплодная в диком виде встречается только на территории Северной Америки [37]. При этом она широко культивируется на территории Российской Федерации [37]. Имеется несколько сортов этого растения [37]. Деревца аронии черноплодной могут использоваться в декоративных целях [53]. Арония черноплодная отличается стабильным урожаем. В культуре под названием «Черноплодная рябина» встречается Арония Мичурина (*Aronia* × *Mitchurinii* *Skvortsov & Maitulina*) — гибрид аронии черноплодной и рябины обыкновенной, который повторяет морфологию аронии черноплодной. Плоды Аронии Мичурина несколько крупнее, более сочные и имеют гладкую блестящую поверхность [37].

1.2.2. Фитохимическая характеристика

Химический состав плодов аронии черноплодной характеризуется исключительным богатством и разнообразием полифенольных соединений [43-46, 101]. Фитохимический профиль аронии представлен четырьмя основными классами полифенольных соединений: антоцианами, процианидинами, флавонолами и фенилпропаноидами. Ведущей группой биологически активных соединений плодов аронии являются витамины, среди которых доминируют антоцианы (витамин P) и аскорбиновая кислота (рис. 4) [34, 58, 59].

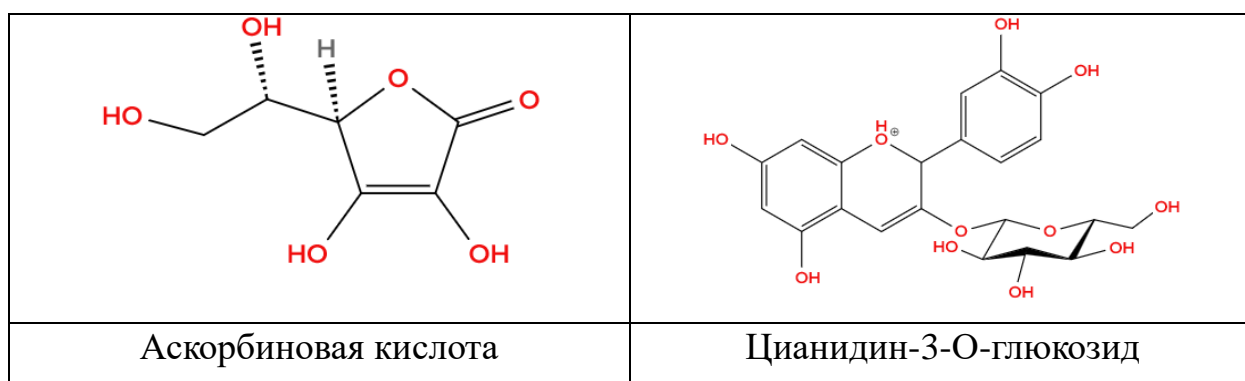


Рисунок 4 — Структурные формулы основных биологически активных соединений плодов аронии черноплодной

Антоцианы составляют доминирующую фракцию биологически активных соединений [64, 68, 69]. Антоциановый комплекс представлен исключительно производными цианидина, среди которых встречаются цианидин-3-глюкозид, цианидин-3-галактозид и цианидин-3-арабинозид, цианидин-3-ксилозид [44]. Характерной особенностью является неравномерное распределение антоцианов в тканях плода: кожура содержит 73% от общего количества этих пигментов, тогда как в мякоти и семенах сосредоточено лишь 27% [13, 44, 68].

Процианидины представляют собой наиболее многочисленную группу полифенольных соединений аронии, составляющую основную долю от общего содержания фенольных веществ [106]. Более 80% процианидинов представлены полимерами со степенью полимеризации выше 10, при этом эпикатехин является основным мономерным звеном. Эти соединения обладают выраженной антиоксидантной активностью и способностью ингибировать α -глюкозидазу, что обуславливает антидиабетический потенциал растения [106].

Флавонолы представляют наименьшую по содержанию группу полифенольных соединений, составляя менее 1,5% от общего количества фенольных веществ [106]. Данная группа представлена исключительно производными кверцетина: кверцетин-3-глюкозидом, кверцетин-3-рутинозидом и кверцетин-3-вицианозидом [106, 110].

Также в плодах аронии черноплодной присутствуют фенолпропаноиды, в частности, хлорогеновая кислота [44, 46]. Хлорогеновая кислота является доминирующим соединением данной группы, за ней следует неохлорогеновая кислота [44, 46].

Важной особенностью химического состава плодов аронии черноплодной является то обстоятельство, что они к тому же, согласно литературным данным, содержат витамины: аскорбиновую кислоту, тиамин, пиридоксин, никотиновую кислоту, фолиевую кислоту, токоферолы, каротиноиды, а также широкий спектр минеральных соединений [44, 46, 53]. Кроме того, плоды аронии черноплодной содержат органические кислоты (яблочная, лимонная, хинная, янтарная), тритерпеновые соединения (урсоловая кислота), дубильные вещества, сахара, пектины, а также фосфолипиды [53]. В незначительных количествах в семенах отмечается присутствие амигдалина [53].

1.2.3. Фармакологическая характеристика

Биологическая активность плодов аронии черноплодной обусловлена содержанием комплекса полифенольных соединений, проявляющихся в широком спектре фармакологических эффектов [32]. Антиоксидантная активность плодов аронии является одной из наиболее выраженных среди растительных источников. Она обусловлена наличием катехиновых гидроксильных групп в структуре основных полифенольных соединений, что обеспечивает эффективное взаимодействие с активными формами кислорода [46].

Кардиопротекторное действие плодов аронии подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [69]. В эксперименте на крысах с индуцированной гипертензией применение экстракта аронии приводило к значительному снижению артериального давления, улучшению активности эндотелиальной NO-синтазы и снижению уровня провоспалительных цитокинов [72]. Кардиопротекторный эффект связан с влиянием на активность ангиотензин-превращающего фермента 2 типа, что

способствует улучшению коронарного кровообращения и предотвращению возрастных изменений коронарных артерий [81].

Противодиабетическое действие плодов аронии обусловлено способностью ее полифенольных соединений ингибировать α -глюкозидазу [106, 112]. Процианидиновые фракции также проявляют значительную способность к ингибированию α -глюкозидазы, что может способствовать контролю постпрандиальной гликемии [106, 112]. Клинические исследования на пациентах с сахарным диабетом 2 типа показали положительное влияние 8-недельного приема экстракта аронии на кардиоваскулярные факторы риска [112].

Противовоспалительное действие аронии связано с модуляцией активности ключевых противовоспалительных ферментов [49]. Экстракты проявляют ингибирующую активность в отношении 15-липоксигеназы и ксантиноксидазы, что способствует снижению продукции активных форм кислорода и медиаторов воспаления [49]. Антоцианы аронии оказывают влияние на функциональную активность фагоцитов, демонстрируя иммуномодулирующие свойства при пероральном применении [110].

Антиатеросклеротическое действие аронии проявляется в снижении уровня молекул адгезии и воспалительного ответа эндотелиальных клеток пупочной вены человека [141]. Этот эффект зависит от химического состава экстрактов и стадии созревания плодов, при этом наибольшую активность демонстрируют экстракты, богатые хлорогеновой кислотой и антоцианами. Гепатопротекторное действие обусловлено антиоксидантными свойствами полифенольных соединений и их способностью предотвращать повреждение печеночных клеток активными формами кислорода [81]. Антоцианы могут предотвращать развитие нейродегенеративных заболеваний человека [51].

1.2.4. Обзор лекарственных препаратов и путей их стандартизации

На территории Российской Федерации возможным является использование плодов аронии черноплодной, как в высушенном, так и в свежем виде [3, 6, 8, 9]. На основе плодов аронии получают настои, сборы, сироп и сок из свежих плодов.

Также на основе данного сырья получают многочисленные биологически активные добавки (БАД). Все эти средства рекомендуются в качестве поливитаминных и сосудоукрепляющих средств [54, 63, 69, 101]. На наш взгляд, учитывая широкий спектр фармакологической активности этого сырья, на основе аронии черноплодной возможно создание и других лекарственных средств. Вещества аронии, обладающие выраженным биологическим действием, могут входить в комплексные средства, предназначенные как для лечения, так и профилактики различных заболеваний [64].

В настоящее время, препараты на основе плодов аронии черноплодной не производятся [30]. Возможно, данная проблема связана со сложностями в переработке свежих плодов аронии [3]. Плоды аронии содержат более 70% влаги и требуют либо быстрой переработки, либо незамедлительной сушки [78]. Следует отметить, что высушенные плоды аронии могут подвергаться порче вредителями запасов. Альтернативным способом хранения для сочных плодов могло бы стать замораживание и хранение лекарственного растительного сырья в замороженном виде [10, 50, 62].

Ведущей группой БАС плодов аронии являются антоцианы [68]. Поэтому в качестве метода стандартизации плодов аронии черноплодной используется прямая спектрофотометрия при длине волны 534 нм в пересчете на цианидина-3-О-глюкозид [34, 44]. Для целей идентификации сырья и препаратов служит тонкослойная хроматография, позволяющая обнаружить антоцианы [13, 34, 44].

1.3. Шиповник коричный

1.3.1. Фармакогностическая характеристика

В России, по разным данным, произрастают от 48 до 100 видов шиповника [22, 35, 37, 96]. Наиболее распространён шиповник коричный (*Rosa cinnamomea* L.), или роза коричная (майская). Сырьем шиповника являются высушенные плоды [22]. Для уборки плодов возделываемого шиповника ранее использовался специальный комбайн [22]. В настоящее время создано множество сортов шиповника: Витаминный ВНИВИ, Воронцовский 3, Глобус, Победа, Титан и

другие [22]. Также возможно использовать цветки, побеги и корневища шиповника коричневого [53].

Шиповник коричный представляет собой многолетний кустарник семейства Розоцветных (*Rosaceae*), достигающий высоты 1-2 метров в высоту [37]. Морфологически растение характеризуется прямостоячими ветвистыми побегами, покрытыми многочисленными шипами различной величины [37, 96]. Молодые побеги имеют красновато-коричневую окраску, что обусловило видовое название растения. Кора старых ветвей приобретает серо-коричневый оттенок с характерным блеском [37, 74]. Шиповник коричный часто встречается в диком виде почти по всей территории РФ [22]. Кроме того, этот вид широко культивируют в качестве декоративного растения (для создания живых изгородей) и как подвой для садовых роз [22, 53]. Шиповник коричный может быть использован как средство для закрепления почвы и песка в посадках [22]. При этом в последние годы в нашу страну поступают плоды шиповника из-за рубежа [22].

Листья шиповника коричневого непарноперистосложные, состоящие из 5-7 листочков эллиптической или яйцевидной формы с острозубчатым краем [37, 96]. Листочки достигают длины 2-6 см и ширины 1-3 см, имеют короткие черешочки и снабжены прилистниками, приросшими к черешку. Поверхность листовых пластинок матовая, сверху темно-зеленая, снизу более светлая с выраженным жилкованием [37].

Цветки шиповника коричневого пятичленные, обоеполые, одиночные или собранные в малоцветковые щитковидные соцветия [37]. Венчик состоит из пяти свободных лепестков розового или белого цвета диаметром 3-5 см. Тычинки многочисленные, пестики также многочисленные, располагаются в полости гипантия [22, 37, 96]. Плоды шиповника представляют собой ложные плоды (цинародии), образованные разросшимся мясистым гипантием, внутри которого находятся многочисленные односемянные орешки. Зрелые плоды имеют шаровидную, яйцевидную или эллипсоидальную форму. Диаметр плодов составляет 8-15 мм. Зрелые плоды окрашены в ярко-красный или оранжево-

красный цвет. На верхушке плода сохраняются остатки чашелистиков, которые направлены вперед от плода (рис. 5) [4, 22, 68]. Однако в фармации используются высушенные плоды, очищенные от чашелистиков и плодоножек.

	
Свежие плоды с чашелистиками	Высушенные плоды без чашелистиков

Рисунок 5 — Плоды шиповника коричневого

Анатомическое строение стенки плода включает наружный эпидермис с кутикулой, подэпидермальную паренхиму, содержащую хромопласты с каротиноидами, склеренхимные элементы и внутренний эпидермис [33, 34, 85, 86]. Орешки покрыты жесткими щетинистыми волосками, что является важным диагностическим признаком при микроскопическом анализе [33, 34, 85, 86].

1.3.2. Фитохимическая характеристика

Плоды шиповника содержат много групп биологически активных соединений (рис. 6-11). Плоды шиповника содержат водорастворимые витамины, среди которых наиболее значимым является витамин С (аскорбиновая кислота) [22, 66, 68]. Плоды шиповника коричневого характеризуются исключительно богатым химическим составом, что обуславливает их высокую биологическую активность [66]. Ведущей группой биологически активных веществ являются витамины. Содержание аскорбиновой кислоты в зрелых плодах может составлять 0,5%-4,8% в пересчете на сухое сырье [22, 48, 82]. Концентрация аскорбиновой кислоты значительно варьирует в зависимости от географического происхождения, условий произрастания, степени зрелости плодов и сроков сбора.

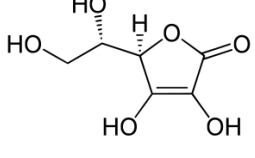
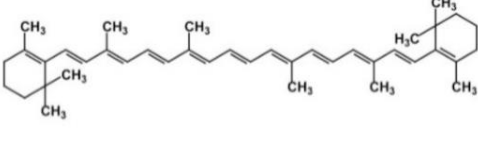
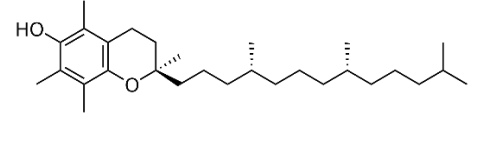
		
Аскорбиновая кислота	β -каротин	α -Токоферол

Рисунок 6 — Витамины плодов шиповника коричнеого

		
Катехин	Галлокатехин	Эпигаллокатехинагаллат

Рисунок 7 — Восстановленные флавоноиды плодов шиповника коричнеого

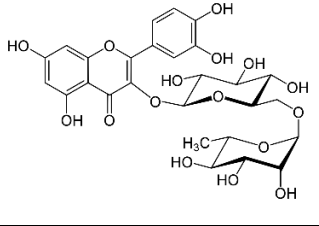
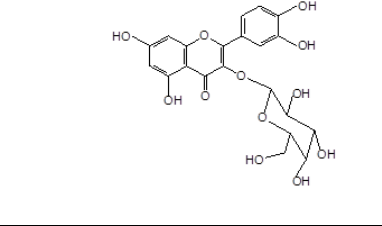
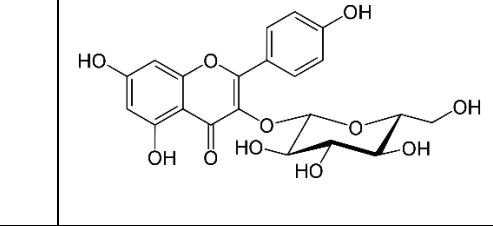
		
Рутин	Гиперозид	Астрагалин

Рисунок 8 — Окисленные флавоноиды плодов шиповника коричнеого

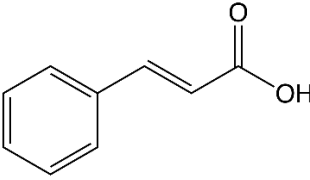
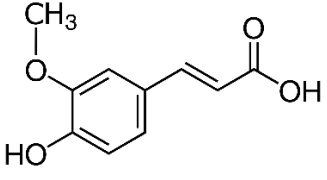
	
Коричная кислота	Феруловая кислота

Рисунок 9 — Фенилпропаноиды плодов шиповника коричнеого

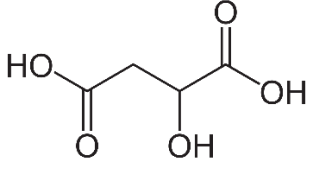
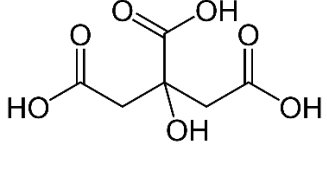
	
Яблочная кислота	Лимонная кислота

Рисунок 10 — Органические кислоты плодов шиповника коричнеого

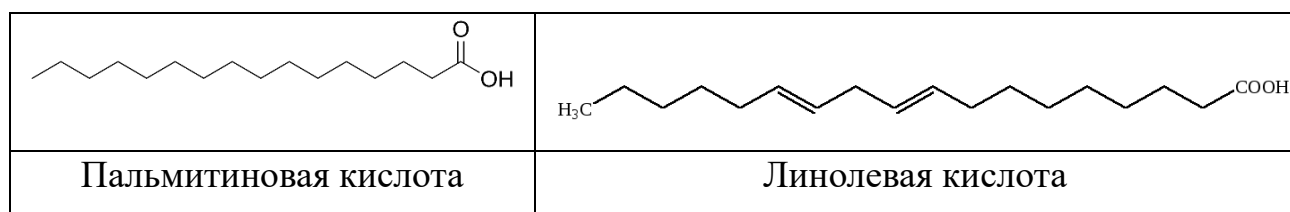


Рисунок 11 — Жирные кислоты плодов шиповника коричневого

Помимо аскорбиновой кислоты, в плодах шиповника содержатся каротиноиды, представленные β -каротином, ликопином, рубиксантином, газаниаксантином и другими пигментами, общее содержание которых достигает 40-160 мг% в свежих плодах [82, 92]. Эти соединения не только определяют характерную окраску плодов, но и проявляют выраженную ранозаживляющую активность, что имеет важное физиологическое значение [73, 82].

Кроме того, в плодах шиповника содержатся разнообразные флавоноиды, среди которых присутствуют как восстановленные, так и окисленные формы [82]. К восстановленным формам флавоноидов относятся производные катехина, такие как: эпигаллокатехин, галлокатехин, эпигаллокатехингаллат, эпикатехингаллат, а также лейкоцианидины (лейкопеонидин) и антоцианы (цианидин) [82]. Окисленными формами флавоноидов являются кверцетин, изокверцитрин, тилирозид, гиперозид [82]. Содержание кверцетина и его гликозидов в плодах шиповника составляет 0,5-2,8%. Все флавоноиды плодов шиповника обладают выраженными антиоксидантными и капилляропротекторными свойствами [82]. Иными словами, флавоноиды также являются витаминами и относятся к витамину Р [66, 67].

Фенилпропаноиды представлены хлорогеновой, кофейной, неохлорогеновой и другими производными коричной кислоты, общее содержание которых достигает 0,3-0,8% [82]. Данные соединения участвуют в формировании антиоксидантной активности плодов и проявляют противовоспалительные свойства [82].

Органические кислоты включают яблочную, лимонную, янтарную кислоты, общее содержание которых составляет 1,5-3,7 % [82]. Они определяют кислый

вкус плодов и способствуют лучшему усвоению аскорбиновой кислоты [22, 68, 82].

Пектиновые вещества содержатся в количестве 2-14 % и представлены протопектином, пектином и пектиновой кислотой [82]. Эти полисахариды обладают сорбционными свойствами и способствуют нормализации пищеварительных процессов [82].

Дубильные вещества гидролизуемой группы присутствуют в концентрации 0,8-4,5 % и придают плодам характерный вяжущий вкус [82]. Жирное масло семян содержит ненасыщенные жирные кислоты, включая линолевую и линоленовую, и составляет до 12 % от массы семян [69, 82].

Минеральный комплекс представлен солями калия, кальция, магния, фосфора, железа, марганца и других микроэлементов, общее содержание золы достигает 2-4 % [39, 82].

1.3.3. Фармакологическая характеристика

Плоды шиповника коричневого проявляют выраженную поливитаминную и общеукрепляющую активность, способствуя повышению неспецифической резистентности организма [22, 68, 69, 80, 100]. Высокое содержание витамина С определяет противовоспалительный, антиоксидантный и капилляропротекторный эффекты. Каротиноиды участвуют в процессах зрительной функции и проявляют иммуномодулирующую активность. Дубильные вещества и фенольные кислоты оказывают вяжущее, противомикробное и мягкое противовоспалительное действие [2, 82, 92, 101].

Флавоноиды комплекса усиливают сосудистый тонус, уменьшают ломкость капилляров и потенцируют действие аскорбиновой кислоты, а также обладают антигипертензивным и гиполипидемическим эффектами [54]. Препараты на основе плодов шиповника стимулируют желчевыделение и обладают умеренным диуретическим эффектом, что используется при хронических заболеваниях печени и желчного пузыря [54, 57, 69]. Присутствие органических кислот и пектинов поддерживает моторику кишечника и нормализует пищеварение.

Жирное масло семян используется для наружного применения в составе масляных экстрактов и линиментов при трофических язвах, дерматитах и ранах, благодаря ранозаживляющему и регенеративному действию [54, 57, 69].

В клинической практике сироп, настои и экстракты шиповника применяют в комплексной терапии гипо- и авитаминозов, повышенной физической и умственной нагрузки, инфекционной патологии, анемий, а также для ускоренного восстановления после заболеваний. Безопасность применения плодов научно подтверждена, при условии соблюдения дозировочного режима, однако избыточное употребление может привести к раздражению слизистых желудочно-кишечного тракта или аллергическим реакциям у предрасположенных лиц [77].

Комплексный фармакологический потенциал шиповника коричневого определяет его место как ценного лекарственного растительного сырья и перспективного объекта для разработки новых фитопрепаратов с антиоксидантным, мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действием [4].

1.3.4. Обзор лекарственных препаратов и путей их стандартизации

Плоды шиповника коричневого заготавливают для получения сырья «Шиповника плоды» [33, 34]. Из плодов шиповника производят разнообразные лекарственные средства. Наиболее популярными являются препараты «Шиповника сироп», сырье в пачках и фильтр-пакетах. На основе плодов шиповника коричневого также возможно получение масла шиповника и лекарственных средств «Холосас» и «Холос» [42]. Плоды шиповника предназначены для получения настоя. Кроме того, плоды шиповника входят в состав лекарственных сборов: «Арфазетин», «Сбор витаминный № 1» и «Сбор витаминный № 2» [30, 68, 69]. На основе плодов шиповника ранее получали «Микстуру Траскова», предназначенную для лечения астмы, и препарат «Каротолин», применяемый в качестве ранозаживляющего средства [68, 69]. В настоящее время плоды шиповника используются исключительно в высушенном

виде. При этом московскими авторами убедительно показана возможность использования плодов в замороженном виде [50, 88, 89].

На наш взгляд, до сих пор нерешенной является проблема стандартизации плодов и препаратов из плодов шиповника [84]. В фармакопейной статье на сырье «Шиповника плоды» предусмотрен качественный анализ с обнаружением аскорбиновой кислоты методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) либо высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) [33, 34, 48]. Количественный анализ предусматривает определение содержания аскорбиновой кислоты методом ВЭЖХ [33]. Предусмотрено спектрофотометрическое определение суммы каротиноидов в пересчете на β -каротин в сырье «Шиповника плоды», содержание которых должно быть не менее 300 мг % [33, 34]. К тому же проводится определение содержания суммы окисленных флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин (не менее 0,4%). Кроме того, содержание аскорбиновой кислоты следует определять в сырье, предназначенном для производства пачек и фильтр-пакетов с плодами шиповника. Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β -каротин определяют в плодах шиповника, предназначенном для производства масла жирного. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин определяют в сырье, предназначенном для производства фармацевтической субстанции «Шиповника плодов экстракт жидкий» и сиропа шиповника [42]. При этом для сиропа шиповника проводят количественное определение аскорбиновой кислоты и суммы катехинов [42]. В целях определения подлинности препарата проводят качественную реакцию с раствором ванилина и хлористоводородной кислоты (присутствие катехинов) [42].

Количественный анализ суммы катехинов проводят с помощью перманганатометрии [42]. Содержание суммы катехинов в сиропе шиповника должно быть не менее 0,55%. При этом определение содержания катехинов в плодах шиповника не проводится. В сырье определяют окисленные формы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии [33, 34]. Разница в

подходах к анализу сырья шиповника и препаратов на их основе не согласуется с требованиями унификации [84].

1.4. Применение плодов некоторых растений семейства Розоцветные в пищевых целях

Плоды шиповника, аронии черноплодной и боярышника однопестичного помимо флавоноидов содержат в своем составе различные витамины, пектины, микроэлементы и другие полезные биологически активные вещества [22, 46, 101]. Плоды растений, семейства розоцветные могут быть успешно использованы для производства разнообразных продуктов питания с диетическими и функциональными свойствами. Включать в рацион такие продукты необходимо, в частности, для улучшения обмена веществ и повышения иммунитета [26].

Плоды аронии черноплодной употребляют в пищу в свежем виде в качестве ягод. Кроме того, плоды черноплодной рябины служат для получения натурального пищевого красителя для подкрашивания кондитерских изделий и напитков [53]. Плоды аронии черноплодной замораживают для длительного хранения и используют в переработанном виде. На основе свежих плодов аронии черноплодной получают сок, варенье и компоты, а также консервируют с сахаром [53]. Порошок высушенных плодов аронии целесообразно включать в состав кисломолочных продуктов для придания окраски и обогащения продукта витаминами [41, 53].

Включать в рацион продукты, содержащие плоды аронии черноплодной рекомендуют при лечении болезней и состояний, которые сопровождаются кровоточивостью и повышенной ломкостью сосудов [53]. Напитки на основе свежих плодов аронии черноплодной усиливают аппетит и приводят к усилению выделения желудочного сока. К тому же употребление продуктов с плодами черноплодной рябиной улучшают функциональное состояние печени и работу щитовидной железы, кроме того, происходит нормализация процессов обмена в организме в целом [53, 81]. Также на основе свежих ягод аронии черноплодной получают алкогольные напитки, такие как наливки и вина [53].

Плоды различных видов шиповника используются в пищевых целях как в свежем, так и в высушенном виде. В отличие от плодов аронии черноплодной, употреблять плоды шиповника в свежем виде в качестве ягод не рекомендуется, из-за наличия большого количества жестких волосков внутри цинародия [53]. Эти волоски могут вызывать раздражение горла при глотании. Поэтому свежие плоды шиповника используют после переработки. Из плодов шиповника возможно получать варенья и компоты, сиропы, нектары и морсы [26]. Также плоды шиповника целесообразно использовать для получения фруктового пюре, начинки для карамелей и суррогатов чая [26]. Экстракты и порошки плодов шиповника используют для получения хлебобулочных изделий [26, 53]. Диетические и функциональные продукты с плодами шиповника рекомендуются при лечении анемии, сахарного диабета, атеросклероза, а также для повышения умственной и физической работоспособности [53]. Показана возможность использования безотходных технологий при переработке свежих плодов шиповника, когда из одной порции плодов получают пюре и жом плодов для получения безалкогольных напитков [26]. Высушенные плоды перерабатывают с получением витаминного медового драже и мелкую фракцию порошка, предназначенную для получения чая. Все продукты из шиповника имеют высокие дегустационные оценки и могут служить для спортивного и офисного питания [26].

Антиоксидантная активность плодов шиповника позволяет получить на их основе натуральную пищевую добавку, которая положительно влияет на хранение мясных продуктов, например, мясного фарша [40]. Водное извлечение плодов шиповника может быть использовано при получении паштетов и сырокопченых мясных продуктов [40]. Экстракт шиповника может служить для частичной замены нитрита натрия при производстве колбас [52].

Свежие плоды боярышника также используют в качестве ягод для пищевых целей. Плоды боярышника рекомендуется собирать с дерева после заморозков, когда они становятся более сладкими [53]. Из свежих плодов боярышника получают варенья, кисели, суррогаты чая и кофе [53]. Порошок высушенных

плодов боярышника добавляют в муку при выпекании хлеба для улучшения качества теста и обогащения готовой продукции полезными веществами [29]. С добавками порошка боярышника разработана рецептура печенья и даже йогурт [29, 41]. Такие продукты рекомендуют использовать в пищу лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и атеросклерозом.

Ассортимент пищевых продуктов для здорового и функционального питания растет год от года. Разработка рецептур и технологий производства является важным шагом по оптимизации питания современного человека [26]. Алиментарная поддержка организма человека является наиболее эффективной профилактической мерой для ряда хронических заболеваний. Создание новых функциональных и диетических продуктов, обогащенных компонентами переработки плодов аронии черноплодной, шиповника коричневого и боярышника однопестичного, будет способствовать формированию у населения здорового образа жизни [26, 53].

Следует отметить, что для пищевых целей могут быть использованы как сами плоды черноплодной рябины, шиповников и боярышников, так и продукты их частичной переработки. Причем в некоторых случаях сырьем для пищевой промышленности могут служить отходы, полученные при производстве лекарственных препаратов [26]. К ним относятся мелкие фракции порошка измельченных плодов, жом свежих плодов или шрот, оставшийся после спиртоводной экстракции. Эти же виды сырья могут быть использованы при производстве парфюмерно-косметической продукции [22]. Поэтому разработка новых безотходных технологических схем при комплексной переработке свежих плодов растений, семейства розоцветные будет способствовать увеличению ассортимента выпускаемой продукции и рациональному использованию сырья. Именно поэтому необходимым условием является создание эффективных методик стандартизации сырья и препаратов на их основе.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

1. Плоды аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого отличаются содержанием высокого уровня флавоноидов (антоцианов, производных катехина, гиперозид и др.) в сырье и препаратах на их основе.
2. Плоды аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого являются популярными видами лекарственного растительного сырья, которые широко используются в медицинской практике и в пищевых целях.
3. Плоды аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого обладают ценными ангиопротекторными, кардиотоническими и поливитаминными свойствами, позволяющие использовать их для лечения и профилактики самых различных заболеваний.
4. Плоды аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого представляют собой сочные плоды, содержащие нестабильные биологически активные соединения (аскорбиновая кислота, антоцианы, производные катехинов), для которых, на наш взгляд, целесообразна переработка сырья в свежем виде для получения лекарственных препаратов.
5. Плоды аронии черноплодной, боярышника однопестичного и шиповника коричневого возможно, на наш взгляд, использовать в замороженном виде для целей получения лекарственных препаратов.
6. Свежие плоды боярышника однопестичного являются сырьем для получения гомеопатического препарата «Кратегус», однако, в настоящее время, на этот вид сырья отсутствует фармакопейная статья.
7. Для плодов шиповника коричневого и препаратов на его основе необходимым условием является унификация подходов к стандартизации.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Объектами исследования являлись:

- Свежесобранные плоды, плоды после замораживания и сухие плоды аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott.), культивируемой на территории Ботанического сада Самарского университета (г. Самара) и Республики Марий Эл с 2023 по 2025 гг.;
- Свежесобранные плоды, плоды после замораживания и сухие плоды боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.), культивируемого на территории Ботанического сада Самарского университета (г. Самара) с 2023 по 2026 гг.;
- Свежесобранные плоды, плоды после замораживания и сухие плоды шиповника коричневого (*Rosa cinnamomea* L.), культивируемого на территории Ботанического сада Самарского университета (г. Самара) и Республики Марий Эл с 2023 по 2026 гг.;
- Высушенные образцы листьев, цветков, одревесневших побегов, коры, древесины и почек боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.), культивируемого на территории Ботанического сада Самарского университета (г. Самара);
- Опытные образцы соков и сиропов аронии черноплодной;
- Опытные образцы настоек гомеопатических матричных на основе свежих плодов боярышника однопестичного;
- Опытные образцы жидких экстрактов и сиропов шиповника коричневого;
- Промышленные образцы препаратов, используемые для сравнения: «Сироп из плодов аронии» (ООО «Травы Башкирии» (г. Уфа), дата розлива 01.08.2023); «Сироп шиповника с витамином С» (ООО «Грин Сайд» (г. Барнаул), дата изготовления 01.04.2023); Настойка матричная гомеопатическая (на основе свежих плодов боярышника колючего) «Mother tincture homeopathic medicine» (Manufactured in India by: SBL PVT. LTD. дата 12.2024)

- Образцы стандартных веществ: рутин, гиперозид, кверцетин, катехин, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, аскорбиновая кислота.

Свежесобранные плоды использовались либо непосредственно после сбора, либо в течение трех дней после сбора. Плоды при этом хранились в бытовом холодильнике при температуре + 6 °С. Замороженные плоды использовались после размораживания в течение одного часа. Хранение в замороженном виде осуществлялось в морозильнике бытового холодильника при температуре от - 18 °С до - 20 °С. Высушенное сырье осуществлялось без доступа прямых солнечных лучей на воздухе. Основное оборудование и расходные материалы, используемые в ходе диссертационного исследования, представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Основное оборудование и материалы

№ п/п	Тип прибора	Марка, модель, страна
1	Весы аналитические	Сартогосм ЛВ 210-А, Россия
2	Спектрофотометр	Analytik Jena «Specord 40», Германия
3	Спектрофотометр	ПЭ-5400ВИ, Россия
4	Спектрометры: • для ¹ H-ЯМР-спектроскопии (399,78 МГц) • для ¹³ C-ЯМР спектроскопии (100,52 МГц)	JNM-ECX 400, Япония
5	Хромато-масс-спектрометр жидкостный	Expec L-Chrom MS WR, Китай
6	ВЭЖХ-система LicArt 62	ЛабКонцепт, Россия
7	Облучатель ультрафиолетовый	Петролазер, ТСХ-254/365, Россия
8	Аквадистилятор	АЭ-14-Я-ФП-01, Россия
9	Шкаф сушильный	2В-151, Россия

10	Ротационный испаритель	Labtex ИР-1ЛТ, Россия
11	Пластины для ТСХ	Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, Россия
12	Лабораторная посуда по ГОСТ 25336-82	ПАО Химлабоприбор и др. (стаканы, колбы, цилиндры и пр.), Россия
13	Фильтры обеззоленные	МЕЛИОР XXI «Красная лента» «Синяя лента» (ТУ 2642-001-68085491-2011), Россия
14	Фильтровальная бумага для хроматографии	FN-11 и FN-15, Россия

В ходе исследования использовались различные реактивы и сорбенты, основные из которых представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Основные реактивы и сорбенты

№ п/п	Наименование	Производитель
1	Спирт этиловый 96% (х.ч.)	ООО «Гиппократ», Россия
2	Хлороформ х.ч., ТУ 2631-066-44493179-01	АО «ЭКОС-1»
4	<i>n</i> -бутанол х.ч., ТУ 2632-021-44493179-98	АО «ЭКОС-1»
5	Кислота уксусная ледяная х.ч., ГОСТ 61-75	АО «ЭКОС-1»
6	Силикагель КСК L фракция 50 мкм - 100 мкм, ТУ 6-09-39-23-86	ООО «Имид», Россия

7	Полиамид MN Polyamid CC 6 particle size 0.05-0.16 mm for column chromatography	Sigma-Aldrich (Merk), Германия
---	--	--------------------------------

Используемое основное программное обеспечение:

- Пакет Microsoft Office 2021;
- Программы для работы с цифровыми микроскопами: Zen Imaging Software — ZEN 3.0 (blue edition) и Motic Images Plus 2.0 ML;
- Программы для работы со спектрофотометром: WinASPECT (version 2.1.1.0);
- Встроенное программное обеспечение для других приборов (JNM-ECX 400, Expec L-Chrom MS WR);
- Paint.NET и другие.

2.2. Методы исследования

В данной работе был применен комплексный анализ, сочетающий в себе самые различные методы исследования лекарственного растительного сырья и опытных образцов на его основе.

2.2.1. Методы проведения углубленного морфолого-анатомического анализа свежих плодов боярышника однопестичного

В целях выявления диагностических признаков нами были изучены плоды боярышника однопестичного свежесобранные и размороженные в течение одного часа, после замораживания на протяжении 1-6 месяцев.

Подготовка микропрепаратов осуществлялась в соответствии с общепринятыми требованиями, изложенными в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания: «Плоды боярышника однопестичного рассматривали при дневном свете с использованием лупы. Окраску образцов определяли при дневном освещении, запах — при разламывании образцов сырья. Кроме того, оценивали вкус, пробуя отвар плодов. Микроскопическое исследование проводили в проходящем и отраженном свете с использованием

цифрового микроскопа марки Carl Zeiss Primo Star 415500-0057-000 (Imaging Software for Microscopy ZEN core V2.7)» [33].

2.2.2. Химические методы анализа

Качественные пробирочные реакции осуществлялись в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации XIV издания: «Качественные реакции на настойку свежих плодов боярышника однопестичного для обнаружения действующих веществ проводили с раствором хлорида железа (III) и медно-тарtratным реактивом. Результаты оценивали по появлению характерной окраски продуктов реакции. Также проводили качественные реакции с извлечениями из изучаемых плодов с раствором алюминия хлорида на наличие флавоноидов, реакцию Сальковского на наличие сапонинов, реакцию железоаммониевыми квасцами на дубильные вещества» [34, 68, 99].

2.2.3. Хроматографические методы анализа

В ходе работы были использованы методы бумажной, тонкослойной, колоночной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

2.2.3.1. Бумажная хроматография

Бумажная хроматография была использована согласно общепринятым практикам, по методике: «Для обнаружения моносахаридов, полученных в результате кислотного гидролиза флавоноидных гликозидов, выделенных методом колоночной хроматографии. Сравнение проводилось со стандартами углеводов. Для проявления использовали анилин-фталатный реактив» [68, 99].

2.2.3.2. Тонкослойная хроматография

Для определения основных групп биологически активных соединений были использованы пластинки для тонкослойной хроматографии «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ, согласно общепринятым практикам, по методике: «Анализ проводили после активации в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С. На линию старта стеклянными капиллярами наносили 2 мкл анализируемых растворов и рядом растворы стандартных веществ.

Затем пластинку помещали в хроматографическую камеру, насыщенную парами системы растворителей. При достижении фронта элюента уровня от 1 до 1,5 см от верхнего края, пластинка извлекалась из камеры.

Состав систем:

- хлороформ:этиловый спирт:дистиллированная вода в соотношении 25:18:2;
- *n*-бутанол:ледяная уксусная кислота:дистиллированная вода в соотношении 4:1:2.

После полного высушивания хроматографической пластинки осуществлялась детекция в видимом свете, затем применялось УФ облучение при $\lambda=254$ нм и $\lambda=365$ нм. После этого пластинки последовательно обрабатывались 3% спиртовым раствором $AlCl_3$ и раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе натрия карбоната. После каждого раза хроматограмма также оценивалась при дневном свете, а после обработки раствором алюминия хлорида снова просматривалась в УФ-свете при длине волны 365 нм» [13, 99].

2.2.3.3. Жидкостная адсорбционная хроматография (колоночная хроматография)

Выделение индивидуальных веществ из экстракта свежих плодов боярышника однопестичного осуществляли согласно признанной практике выделения веществ: «Методом колоночной хроматографии на силикагеле КСК с размером частиц 50-100 мкм. В качестве элюентов были использованы хлороформ, хлороформ и этанол в различных соотношениях, а также 96% этанол. Элюаты с хроматографической колонки собирали порциями по 200-250 мл и упаривали на роторном испарителе. Таким образом были получены более 100 фракций. Очистку и выделение веществ проводили путем смешивания с различными растворителями, а также с помощью рехроматографии и перекристаллизации» [13, 27, 99].

2.2.3.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Хроматографический анализ выполнен на хроматографе LicArt 62 в двух режимах: обращенно-фазовом и гидрофильных взаимодействий (HILIC). В качестве хроматографических колонок использовались: C-18-EF 4,6x250 мм, 120

Å 5 мкм, NH₂ 4,6x250 мм, 120 Å 5 мкм соответственно (производства СамГМУ, Россия). Элюенты: ацетонитрил для градиентной ВЭЖХ, вода деионизированная. Скорость потока 1,0 мл/мин, время анализа 10 минут. Детектирование веществ осуществлялось диодно-матричным детектором.

2.2.4. Физико-химические методы анализа

Физико-химические методы анализа были использованы нами для решения вопросов качественного и количественного анализа изучаемого сырья и средств на их основе.

2.2.4.1. Спектрофотометрия

Качественное и количественное содержание суммы флавоноидов в сырье и препаратах проводили методом спектрофотометрии. Для целей качественной оценки извлечений из сырья и образцов полученных средств определялись максимумы кривой поглощения.

Методикой количественного анализа суммы антоцианов в плодах и препаратах плодов аронии черноплодной служила прямая спектрофотометрия при длине волны 534 нм с определением суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид [34, 44].

Для определения суммы восстановленных флавоноидов в сырье и препаратах боярышника однопестичного и плодов шиповника коричневого использовали прямую спектрофотометрию при длине волны 282 нм, рассчитывая содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин. Для определения окисленных форм флавоноидов использовали дифференциальную спектрофотометрию при длине волны 412 нм, рассчитывая содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, в случае сырья боярышника однопестичного. В случае плодов шиповника коричневого пересчет содержания суммы окисленных флавоноидов проводили на рутин [62, 99].

2.2.4.2. ЯМР-спектроскопия

Идентификацию выделенных в ходе колоночной хроматографии веществ проводили на приборе «JNM-ECX 400» для установления ^1H -ЯМР (399,78 МГц) и ^{13}C -ЯМР (100,52 МГц) спектров.

2.2.4.3. Масс-спектрометрия

Установление молекулярной массы выделенных соединений проводили, согласно общепринятым практикам: «На тандемном хромато-масс-спектрометре жидкостном «EXPEC L-Chrom MS WR» в режиме ионизации электроспреем (ESI). Сбор данных проводили в режиме сканирования (отрицательном и положительном) от 100 до 1000 m/z. Напряжение пробоотборного конуса 50 В. Время выдержки 0,225 мс. В качестве газа соударения применялся азот с чистотой более 99,999%. Напряжение на распыляющем капилляре составило $\pm 4,0$ кВ, температура газа десольватации составляла 250 °С, расход газа десольватации был 10 л/мин, расход распыляющего газа составил 1,5 л/мин. Напряжение пластины-заслонки 400 В» [13].

2.2.5. Методы фармацевтической технологии

2.2.5.1. Получение сока из плодов аронии черноплодной

Сок из свежесобранных и размороженных плодов *Aronia melanocarpa* Elliot. получали путем прямого прессования. Полученный сок анализировали на содержание суммы антоцианов непосредственно после отжима [13, 15, 16, 33, 34, 63, 75, 78].

2.2.5.2. Получение настоек, жидких и густых экстрактов

Нами были получены образцы настоек из высушенного сырья боярышника однопестичного на 70% этаноле. Сырьем служили образцы листьев, цветков, одревесневших побегов и плодов. Процесс экстракции осуществляли методом дробной модифицированной мацерации. Настойки получали в соотношении «сырье-экстрагент» — 1:5. Настойки гомеопатические матричные получали на основе свежих плодов боярышника однопестичного в соответствии с ОФС.1.6.2.0008 [33, 88, 89].

Образцы настоек (1:5), жидкого (1:1) и густого экстрактов шиповника коричневого получали из свежих, размороженных и высушенных плодов с применением 70% этилового спирта по классическим схемам. Часть жидкого экстракта использовали для получения густого экстракта, путем упаривания экстрагента [7, 21, 33, 34, 75, 76].

2.2.5.3. Получение сиропов

Сиропы получали путем смешивания сиропа сахарного и спиртоводных извлечений из плодов шиповника коричневого в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания [33, 67, 75].

Сироп плодов аронии черноплодной готовили по оригинальной методике, описанной в Главе 5 (Приложение 1 и 6), а сироп шиповника — согласно классической схеме (Приложение 2).

2.2.6. Микробиологические методы анализа

Для определения антимикробного действия настоек сырья *Crataegus monogyna* Jacq. использовались: грамположительные бактерии (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*), грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), а также грибок *Candida albicans*. Минимальная концентрация, которая подавляет рост патогенной микрофлоры, определялась путём метода двойных серийных разведений в питательной среде [11-13, 60, 79].

2.2.7. Определение общей антиоксидантной активности

Оценку общей антиоксидантной активности (АОА) проводили в соответствии с методиками, описанными в работах: «Метод FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) позволяет провести прямое определение суммарной АОА соединений по восстановлению ими трехвалентного железа. В методе FRAP вводят в избытке ионы Fe^{3+} и фотометрический реагент — трипиридилтриазин, 1,10-фенантролин, 2,2'-дипиридил и др. Под действием антиоксидантов образуется интенсивно окрашенный комплекс железа (II) с реагентом. При низких значениях pH восстановление трипиридилтриазинового комплекса Fe(III) в комплекс с Fe(II) сопровождается появлением интенсивной голубой окраски.

Измерения основаны на способности антиоксиданта подавлять окислительный эффект реакционных частиц, генерируемых в реакционной смеси. Окраска развивается медленно, поэтому аналитический сигнал измеряют через 6 минут после смешивания реагентов, не дожидаясь установления равновесия. АОА находят по градуировочному графику, предварительно построенному по растворам стандартного вещества [108, 111].

Для интерпретации данных по общей АОА важно ввести понятие силы FRAP. Сила FRAP — это число микромолей вещества, которое может восстановить эквивалентное число микромолей Fe^{III} -TPTZ. Для аскорбиновой кислоты сила FRAP равна удвоенной концентрации аскорбиновой кислоты, так как 1 мкмоль аскорбиновой кислоты восстанавливает 2 мкмоль комплекса.

Антиоксидантную активность определяли для полученных нами жидких экстрактов и сиропов плодов шиповника коричневого. В качестве веществ стандартов использовали растворы индивидуальных соединений: аскорбиновой кислоты, катехина и рутина» [91, 108, 110, 111].

2.2.8. Оценка антирадикальной активности

Метод основан на реакции стабильного свободного радикала DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразила) с антиоксидантом-донором водорода, при этом образуется восстановленная форма DPPH, что приводит к исчезновению фиолетовой окраски. Реакция контролируется по изменению оптической плотности при 515 нм методом спектрофотометрии [134].

Оценка антирадикальной активности проводилась по методике, описанной в работе: «Аликвоты этанольных растворов исследуемых образцов (аскорбиновой кислоты, катехина, рутина, жидких экстрактов плодов шиповника коричневого и сиропов на их основе), содержащих различные концентрации действующих веществ, добавляли к постоянному объёму DPPH. Абсорбцию измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400ВИ при длине волны 515 нм один раз по истечении 20 мин. В качестве показателя АОА использовали концентрацию, которая необходима для снижения на 50% исходной концентрации субстрата (IC_{50})» [134].

ГЛАВА 3. МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВЕЖИХ И ЗАМОРОЖЕННЫХ ПЛОДОВ *CRATAEGUS MONOGYNA* JACQ.

В качестве сырья боярышника в Российской Федерации используются высушенные плоды [33, 34]. При этом настойку гомеопатическую матричную «Кратегус» получают на основе свежих плодов боярышника однопестичного [5, 34].

3.1. Свежие плоды

3.1.1. Внешние признаки

Свежесобранные плоды боярышника имеют до 15 мм в длину и до 12 мм в диаметре (рис. 12). Они имеют вытянутую форму и слегка угловатые. Сверху плоды покрыты эпидермисом малиново-красного цвета с серыми чечевичками. Поверхность свежесобранных плодов большей частью гладкая и блестящая. Плоды боярышника однопестичного имеют видимое опушение только на верхушке плода, возле коронки, иногда волоски располагаются у основания плода, рядом с плодоножкой. На верхушке плода имеется концевая оторочка (коронка) из остатков чашелистиков, которые могут быть либо направлены вверх, либо загнуты к поверхности плода. В основании плода виден след от плодоножки.

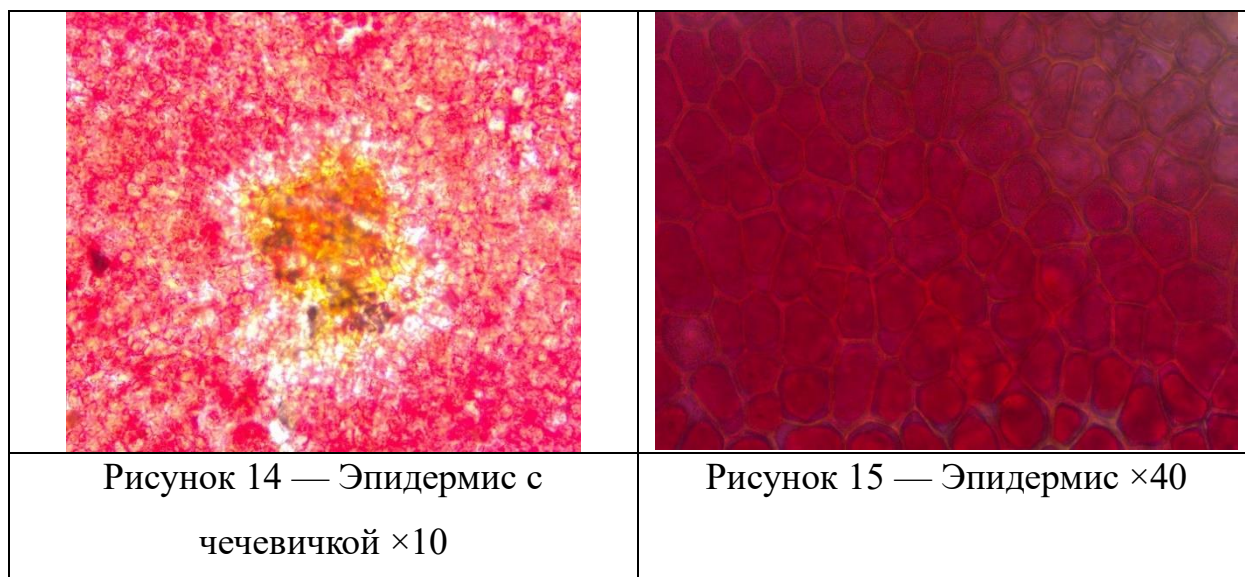
	
<p>Рисунок 12 — Свежесобранные плоды боярышника однопестичного</p>	<p>Рисунок 13 — Косточки боярышника однопестичного</p>

Мякоть плодов имеет желтый цвет и кисло-сладкий вкус. Плод содержит 1 крупную косточку (перинарий). Каждая косточка имеет 6-8 мм в длину и 4-6 мм в диаметре (рис. 13). Поверхность косточки ребристая.

3.1.2. Микроскопические признаки

Микроскопические признаки свежих плодов боярышника однопестичного во многом повторяют черты, характерные для плодов боярышника других видов [33, 34, 62, 85, 86, 99]. Эпидермис представлен клетками с утолщенными оболочками, которые плотно сомкнуты (рис. 14 и 15). Также на поверхности эпидермиса имеются чечевички (рис. 14). Содержимое клеток эпидермиса окрашено в малиновый цвет. В клетках мякоти хорошо заметны хромопласты округлой формы и друзы (рис. 16 и 17). В мякоти плодов могут изредка встречаться проводящие элементы. На верхушке плода и чашелистиках имеются простые волоски (рис. 18 и 19). Поверхность косточки состоит из каменистых клеток, которые имеют утолщенные стенки (рис. 20 и 21).

Семена боярышника однопестичного состоят из разнообразных по форме клеток, некоторые из которых имеют вытянутую форму. В эндосперме заметны скопления запасных веществ в виде алейроновых зерен.



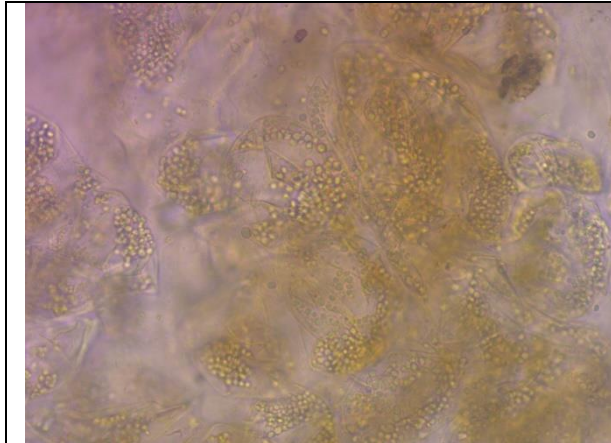


Рисунок 16 — Клетки мякоти плода
×40

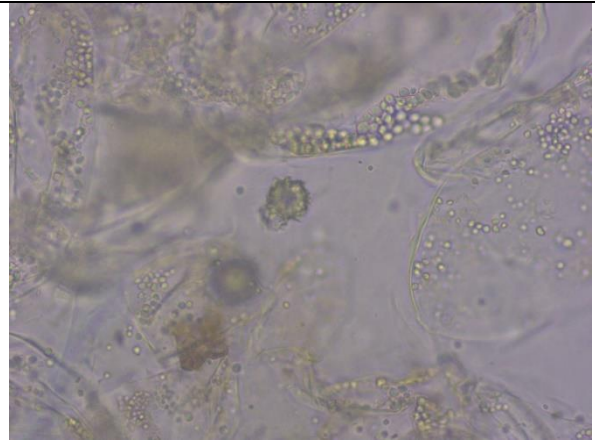


Рисунок 17 — Друзы в клетках
мякоти плода ×40

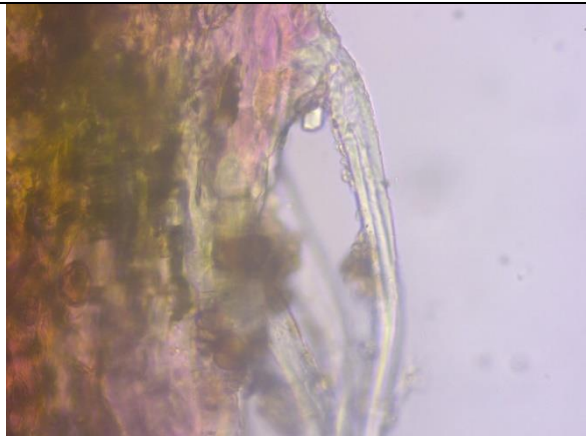


Рисунок 18 — Край чашелистика ×40

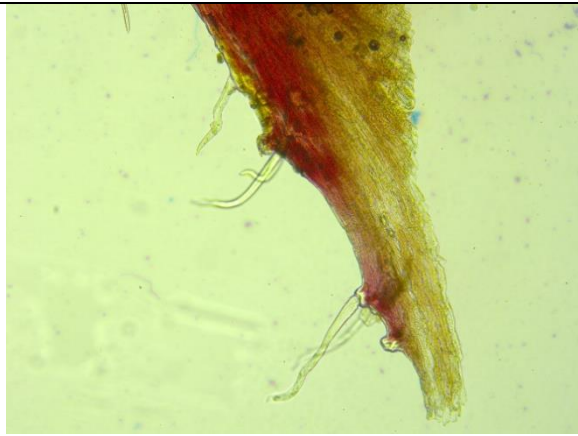


Рисунок 19 — Чашелистик ×4

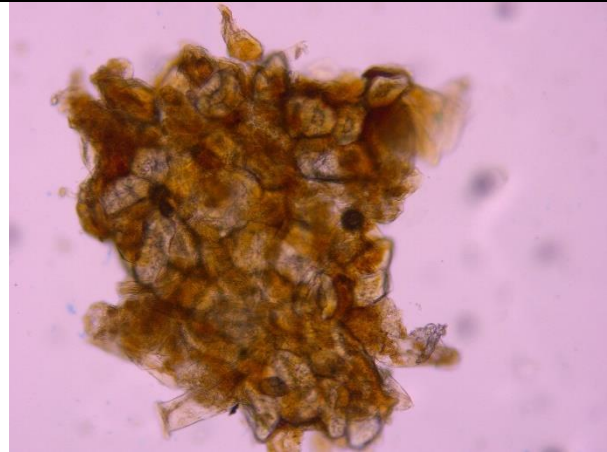


Рисунок 20 — Каменистые клетки
×10



Рисунок 21 — Фрагмент семени ×4

3.2. Замороженные плоды

3.2.1. Внешние признаки

Внешние признаки замороженных плодов боярышника однопестичного напоминают морфологические признаки свежесобранных плодов (рис. 22). При этом меняется цвет поверхности и мякоти на более темный. Поверхность плодов размороженных плодов боярышника однопестичного морщинистая.



Рисунок 22 — Замороженные плоды боярышника однопестичного

3.2.2. Микроскопические признаки

Микроскопические признаки замороженных плодов боярышника однопестичного перекликаются с признаками, которые можно наблюдать у свежесобранных плодов (рис. 23-30). Изменяется лишь цвет эпидермиса, который после замораживания становится коричневатым (рис. 23 и 24). Также можно отметить, что в клетках мякоти плодов нет хромопластов округлой формы, типичные для клеток свежесобранных плодов (рис. 27 и 28). В результате замораживания плодов протопласты клеток мякоти часто отстают от клеточных стенок. Также редко встречаются проводящие элементы (рис. 28).

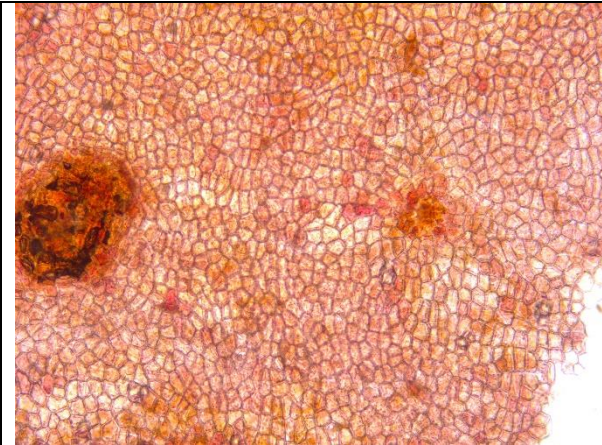


Рисунок 23 — Эпидермис ×10

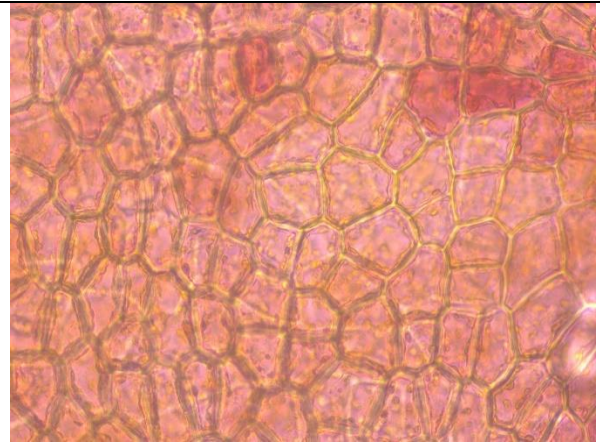


Рисунок 24 — Эпидермис ×40

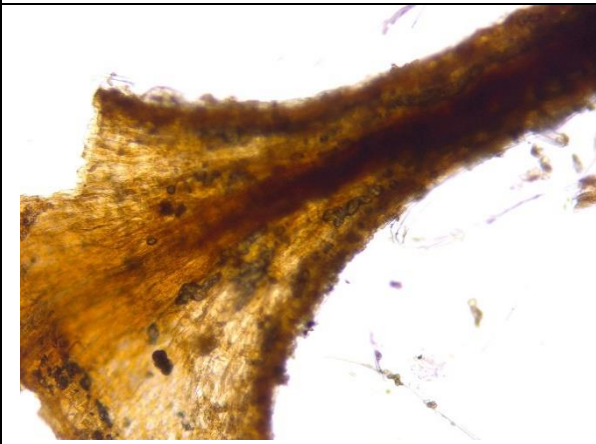


Рисунок 25 — Пестик ×10

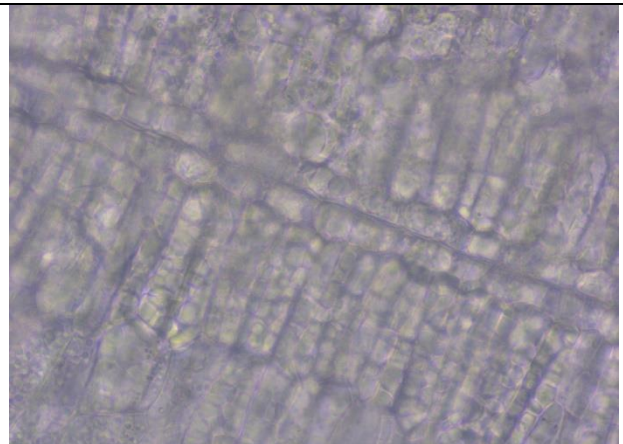
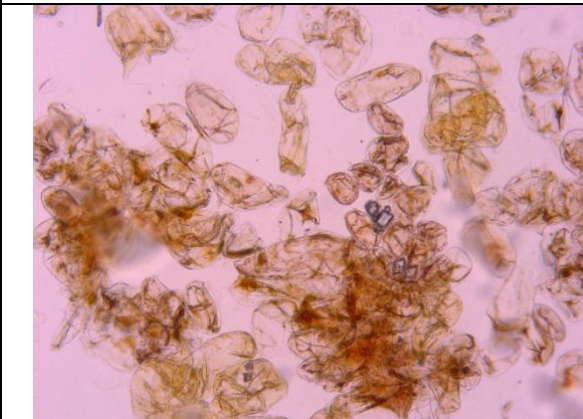
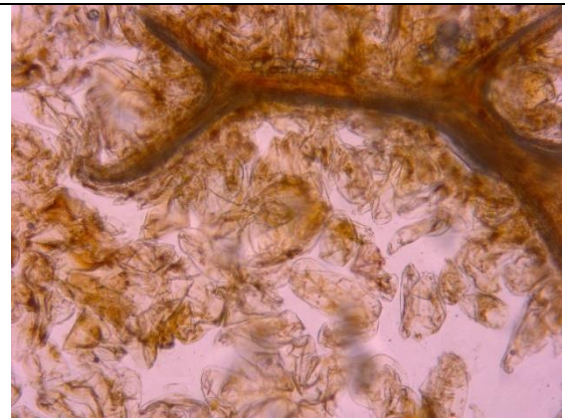


Рисунок 26 — Клетки семени ×40

Рисунок 27 — Клетки мякоти с
друзами ×10Рисунок 28 — Жилка в мякоти плода
×10

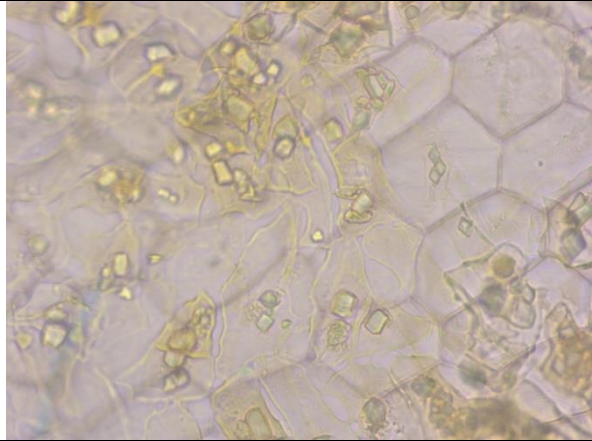


Рисунок 29 — Семенная кожура $\times 40$



Рисунок 30 — Каменистые клетки
 $\times 40$

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

1. Изучение морфолого-анатомических признаков свежесобранных и размороженных плодов боярышника однопестичного показало, что внешние и микроскопические признаки плодов боярышника однопестичного аналогичны признакам плодов боярышника других видов.
2. В ходе исследования было обнаружено, что для внешних признаков свежесобранных и размороженных плодов боярышника однопестичного характерны овальная форма плода с одной косточкой внутри, окраска эпидермиса свежесобранных плодов малиновая, на верхушке плодов имеется концевая оторочка из остатков чашелистиков.
3. Для микроскопии свежесобранных и замороженных плодов боярышника однопестичного характерны: наличие хромопластов в мякоти, каменистых клеток косточки, многоугольных клеток эпидермиса с чечевичками.
4. В ходе работы впервые были получены цифровые микрофотографии микроскопических признаков свежесобранных и размороженных плодов боярышника однопестичного, некоторые из которых были использованы для разработки проекта фармакопейной статьи «Боярышника однопестичного плоды свежие».

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СВЕЖИХ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА ОДНОПЕСТИЧНОГО МЕТОДОМ КОЛОНОЧНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Согласно ряду литературных источников, посвященных использованию сырья боярышника: «Наиболее ценным видом сырья боярышника являются плоды. В соответствии с Государственной Фармакопеей Российской Федерации XV издания ФС.2.5.0061 «Боярышника плоды» плоды могут быть заготовлены от 12 видов растений рода *Crataegus* L., в том числе и от боярышника однопестичного. Используются плоды боярышника исключительно в высушенном виде. В то же время, гомеопатический препарат «Кратегус», представляющий собой гомеопатическую настойку матричную, производят на основе свежих плодов боярышника, в частности, боярышника однопестичного. Однако, для свежих плодов боярышника однопестичного в настоящее время отсутствует фармакопейная статья. Для создания фармакопейной статьи требуется детальное исследование химического состава сырья с помощью колоночной хроматографии» [13, 34, 68, 88, 99].

4.1. Выделение индивидуальных веществ из плодов боярышника однопестичного

С целью выделения индивидуальных биологически активных соединений нами была проведена исследовательская работа по общепризнанной практике: «Для водно-спиртового извлечения, полученного из плодов боярышника однопестичного, применялся метод адсорбционной жидкостной колоночной хроматографии. 500 г свежих и измельченных плодов боярышника однопестичного последовательно экстрагировали 96% и 70% этиловым спиртом. Объединенный экстракт концентрировали при помощи роторного испарителя Labtex ИР-1ЛТ под вакуумом при нагревании до 60 °С для получения густого концентрата. Затем концентрат сорбировали силикагелем марки КСК 50/100, размер частиц 50-100 мкм и подвергали сушке.

Хроматографическую колонку формировали суспензионным методом. В качестве сорбента использовался силикагель той же марки. Элюентами являлись

хлороформ, хлороформно-этанольные смеси, этанол. Полученные элюаты собрали по 200-250 мл. Фракции концентрировали на роторном испарителе под вакуумом до минимального объёма» [13, 27, 99] (табл. 3).

Таблица 3 — Порядок элюирования фракций методом жидкостной адсорбционной хроматографии

№ п/п фракции	Состав элюента		Объём затраченного элюента, мл
	Доля хлороформа, %	Доля этанола 96%, %	
1-9	100	0	1000
10-16	97	3	1000
17-22	95	5	1000
23-28	93	7	1000
29-36	90	10	1000
37-44	85	15	1000
45-50	80	20	1000
51-70	70	30	2000
71-83	60	40	1500
84-91	50	50	1000
92-102	0	100	1000

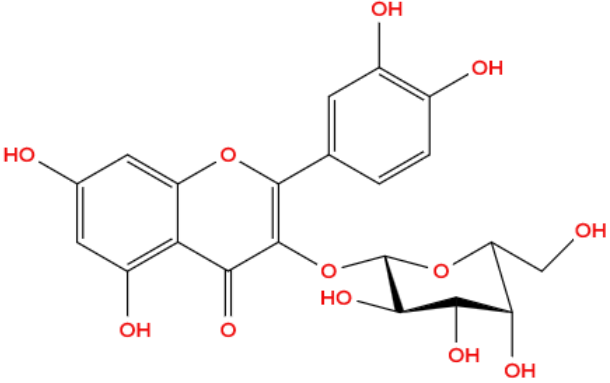
4.2. Идентификация индивидуальных соединений

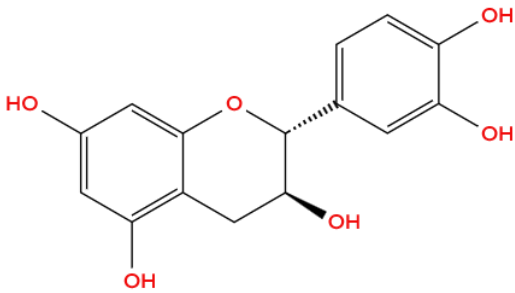
В целях изучения химического состава плодов боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.) были выделены наиболее значимые фракции, содержащие: соединение 1, полученное из объединённых фракций № 44-52, соединение 2 — из объединённых фракций № 24-26.

Идентификацию соединений 1 и 2 проводили с помощью ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, масс-спектроскопии, спектрофотометрии, ИК-спектроскопии, а также ВЭЖХ. Для соединения 1 также проводился кислотный гидролиз, в

результате которого образовался углевод. Методом бумажной хроматографии было показано, что образовавшийся моносахарид является галактозой. Полученный в результате гидролиза агликон, при проведении анализа методом тонкослойной хроматографии, оказался идентичен по подвижности СО кверцетина. Температуру плавления выделенных веществ определяли в блоке Кофлера.

Таблица 4 — Характеристика выделенных индивидуальных веществ из плодов боярышника однопестичного

№, п/п	Структурная формула	Характеристика свойств
1	<p style="text-align: center;">Гиперозид</p> 	<p>Светло-желтое аморфное вещество,</p> <p>Брутто формула: $C_{21}H_{20}O_{12}$</p> <p>Т. пл. 231-233°C (водный ацетон)</p> <p>Максимумы поглощения в УФ-спектре в спирте этиловом:</p> <p>λ_{max} EtOH 256, 268 нм, 364 нм; + NaOAc 274, 381 нм; + NaOAc + H_3BO_3 262, 378 нм; + $AlCl_3$ 275, 414 нм; + $AlCl_3$ + HCl 271, 403 нм.</p> <p>1H-ЯМР-спектр (399.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 12.53 (1H, с, 5-OH группы), 7.52 (1H, дд, J = 2.5 и J = 9.0, H-6'), 7.49 (1H, д, J = 9.0, H-2'), 6.82 (1H, д, J = 9.0, H-5'), 6.32 (1H, д, J = 2.5, H-8), 6.15 (1H, д, J = 2.5, H-6), 5.33 (1H, д, J = 7.0, H-1''</p>

		<p>галактозы), 3.5-5.2 (м, 6H галактозы).</p> <p>^{13}C-ЯМР спектр (100.52 МГц, DMSO-d₆, δ_{C}, м.д.): 177.97 (C-4), 164.19 (C-7), 161.73 (C-5), 156.84 (C-2), 156.70 (C-9), 149.02 (C-4'), 145.37 (C-3'), 133.96 (C-3), 122.49 (C-2'), 121.58 (C-1'), 116.44 (C-6'), 115.70 (C-5'), 104.33 (C-10), 102.32 (C-1'' галактозы), 99.26 (C-6), 94.06 (C-8), 76.35 (C-5''), 73.70 (C-3''), 71.71 (C-2''), 68.43 (C-4''), 60.64 (C-6'').</p> <p>Масс-спектр: HR-ESI-MS m/z 463.40 [M-H]⁻.</p>
2	<p style="text-align: center;">Катехин</p> 	<p>Белое кристаллическое вещество,</p> <p>Брутто формула: C₁₅H₁₄O₆.</p> <p>Т. пл. 146-148°C (водный спирт).</p> <p>Максимум поглощения в УФ-спектре в спирте этиловом: λ_{max} EtOH 282 нм.</p> <p>^1H-ЯМР-спектр (399.7 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 9,08 (1H, с, 7-OH), 8,87 (1H, с, 5-OH), 8,77(1H, с, 4'-OH), 8,69 (1H, с, 3'-OH), 6,85 (1H, д, 2,5 Гц, H-2'), 6,62 (1H, д, 9 Гц, H-5'), 6,61 (1H,</p>

		<p>дд, 2,5 и 9 Гц, Н-6'), 5,86 (1Н, д, 2,5 Гц, Н-8), 5,68 (1Н, д, 2,5 Гц, Н-6), 4,62 (1Н, д, 8 Гц, Н-2), 3,98 (1Н, м, Н-3), 2,65 (1Н, дд, 8 и 16 Гц, Н-4b), 2,36 (1Н, дд, 6 и 16 Гц, Н-4a).</p> <p>¹³С-ЯМР спектр (100.52 МГц, DMSO-d₆, δ_с, м.д.): 157.06 (C-7), 156.76 (C-9), 156.31 (C-5), 145.02 (C-3'), 144.98 (C-4'), 131.15 (C-1'), 118.48 (C-6'), 115.41 (C-2'), 115.21 (C-5'), 99.02 (C-10), 95.58 (C-6), 94.60 (C-8), 78.59 (C-2), 65.46 (C-3), 28.76 (C-4)</p> <p>Масс-спектр: HR-ESI-MS <i>m/z</i> 289.27 [M-H]⁻.</p>
--	--	--

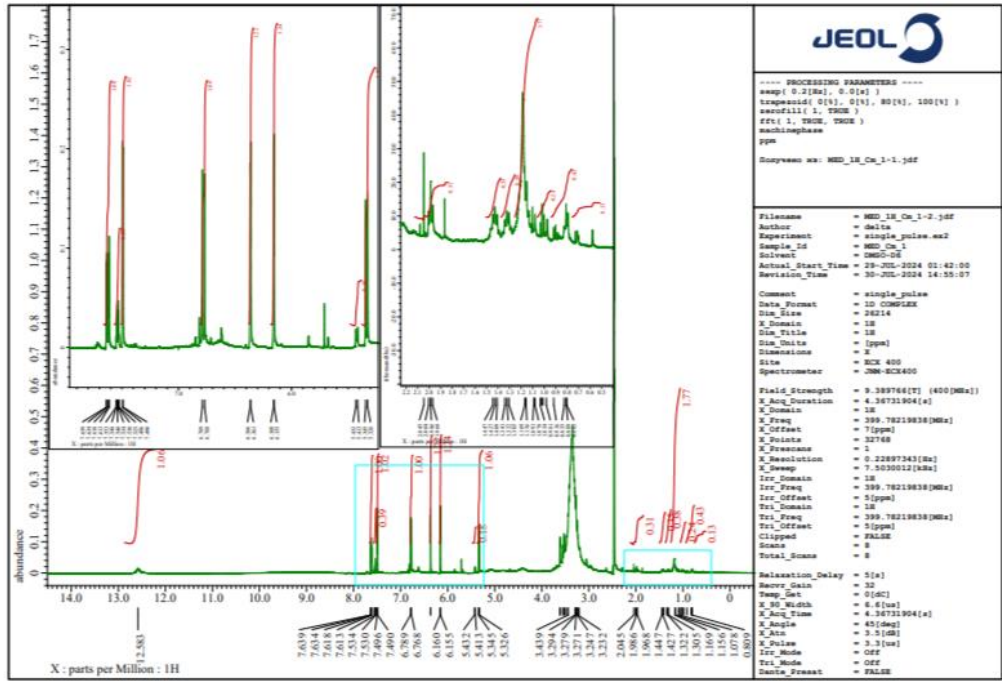


Рисунок 31 — ¹H-ЯМР-спектр гиперозида в ДМСО-d₆

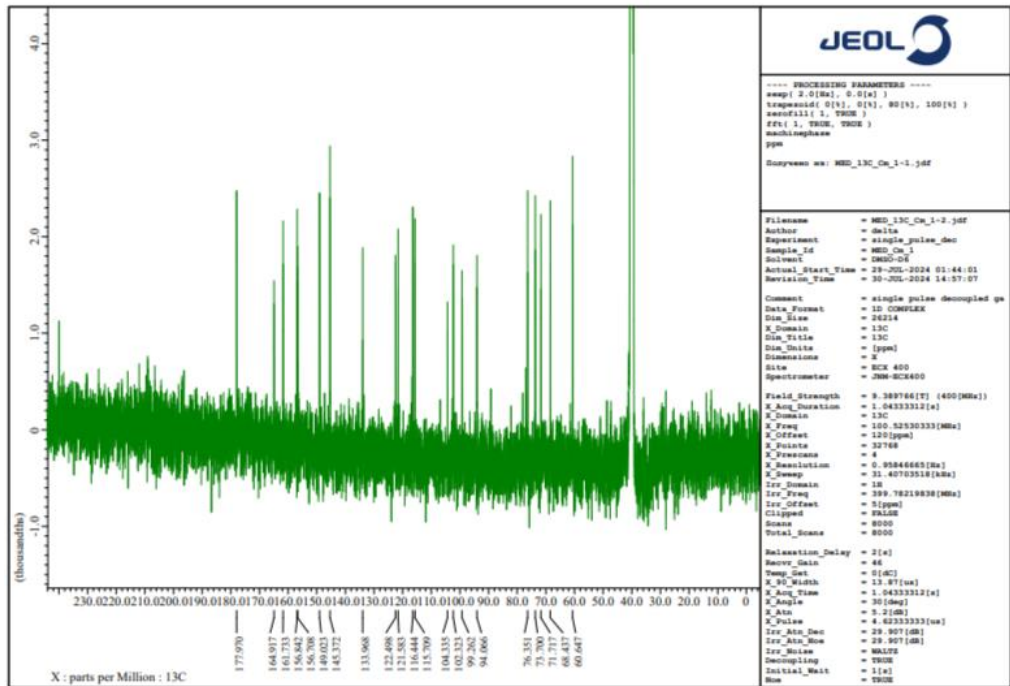
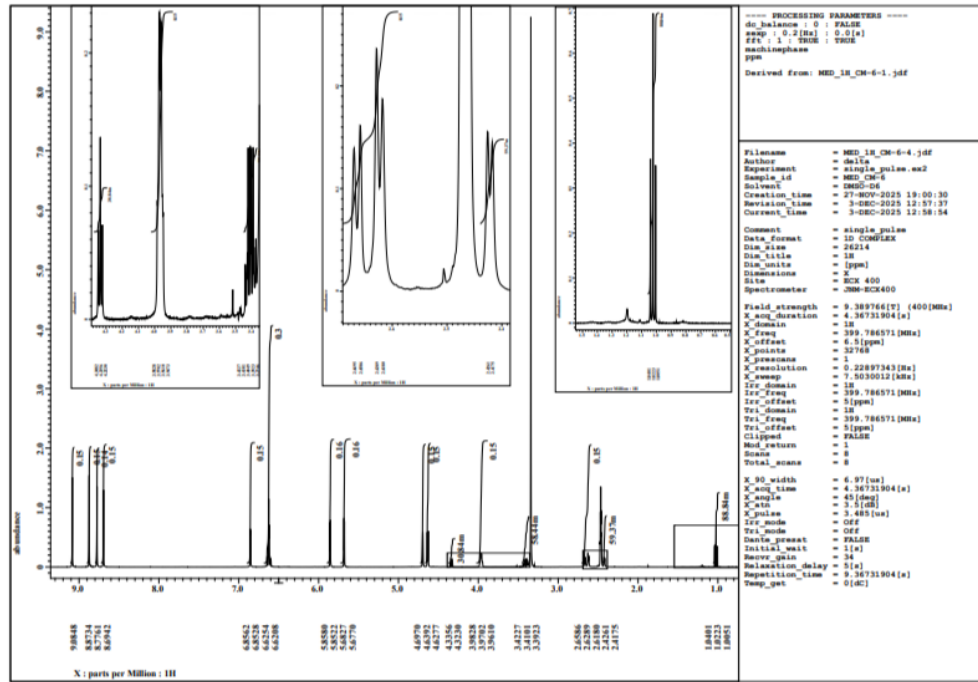
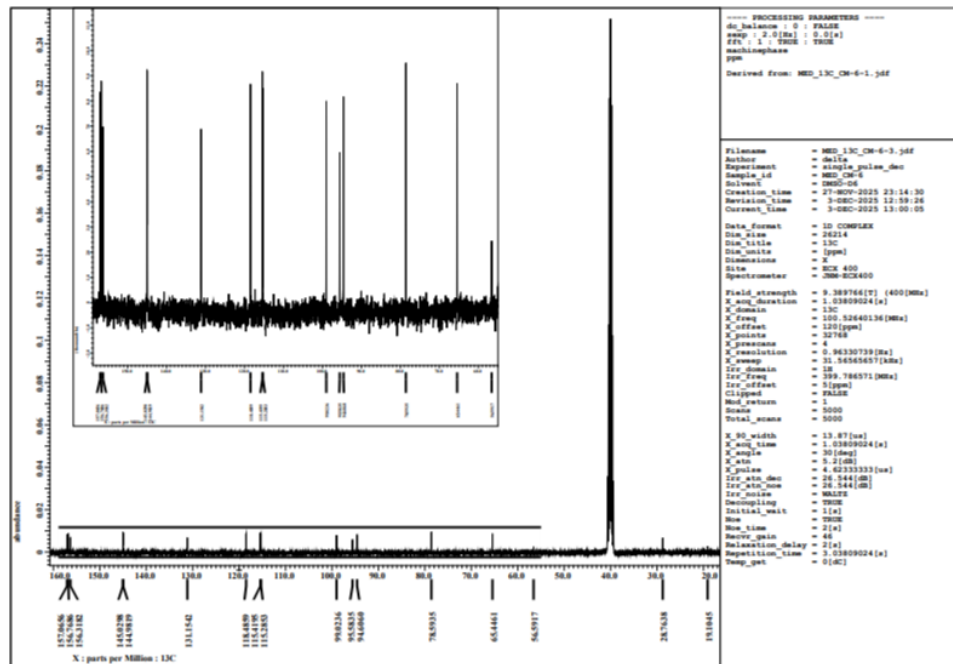


Рисунок 32 — ¹³C-ЯМР-спектр гиперозида в ДМСО-d₆

Рисунок 33 — ^1H -ЯМР-спектр катехина в DMSO-d_6 Рисунок 34 — ^{13}C -ЯМР-спектр катехина в DMSO-d_6

В результате всех проведенных анализов (рис. 31-34) выделенные соединения были идентифицированы нами как гиперозид (1) и катехин (2) (табл. 4).

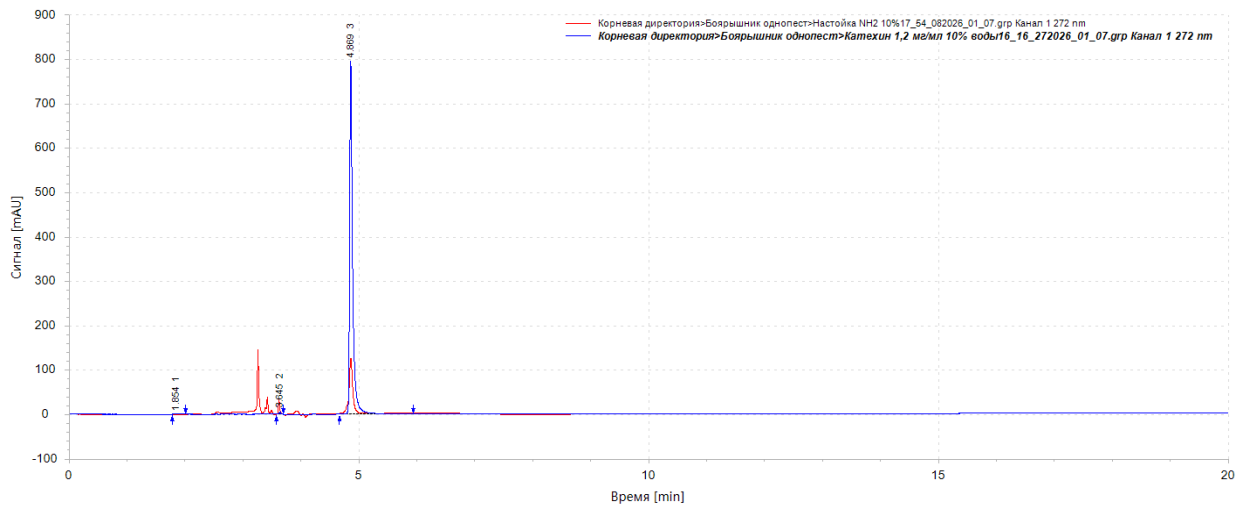


Рисунок 35 – ВЭЖХ-хроматограмма катехина и настойки гомеопатической матричной на основе свежих плодов боярышника однопестичного:

Обозначения:

Красная линия — хроматограмма настойки;

Синяя линия — хроматограмма раствора катехина

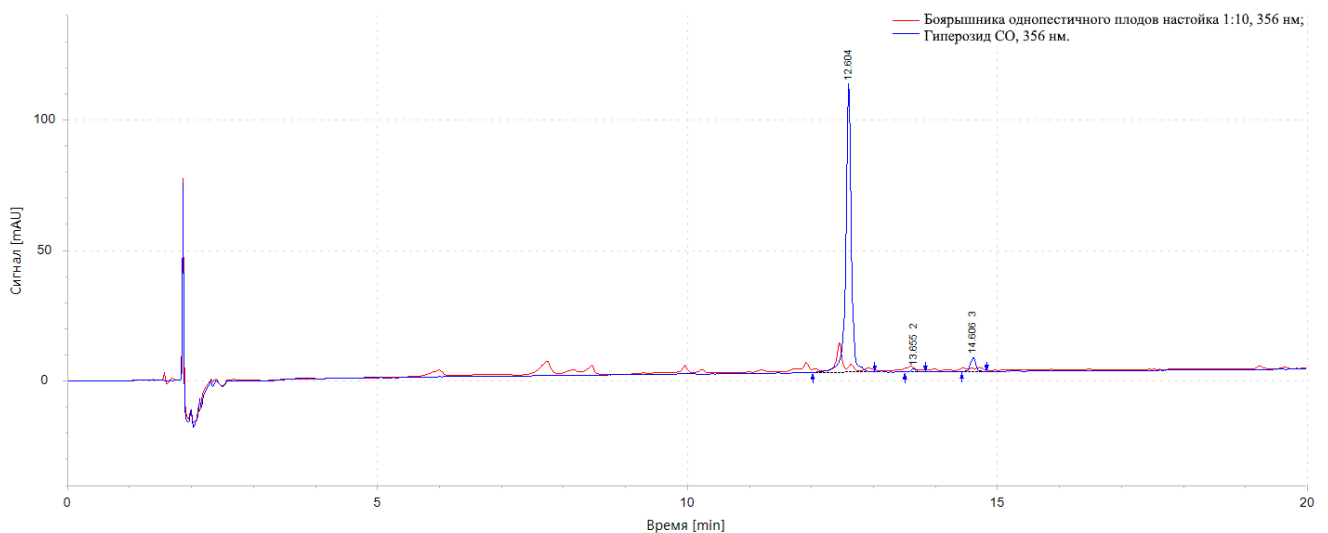


Рисунок 36 — ВЭЖХ-хроматограмма гиперозида и настойки гомеопатической матричной на основе свежих плодов боярышника однопестичного:

Обозначения:

Красная линия — хроматограмма настойки;

Синяя линия — хроматограмма раствора гиперозида

Проведенный ВЭЖХ анализ настойки гомеопатической матричной на основе свежих плодов боярышника однопестичного показал наличие катехина и гиперозида (рис. 35, 36). При этом можно заметить, что катехин превосходит гиперозид по содержанию в препарате.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

1. В результате исследования методом колоночной хроматографии из свежих плодов боярышника однопестичного впервые в Российской Федерации были выделены 2 индивидуальных соединения фенольной природы.
2. С помощью ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, УФ-спектрофотометрии, бумажной, тонкослойной и высокоэффективной хроматографии и различных химических превращений было установлено, что выделенные соединения относятся к флавоноидам и были идентифицированы нами как гиперозид (3-O- β -D-галактопиранозид 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавона) и катехин (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлаван).

ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОДХОДОВ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СЕМ. РОЗОЦВЕТНЫЕ

Плоды аронии черноплодной, плоды боярышника однопестичного и плоды шиповника коричневого содержат в своем составе восстановленные флавоноиды [44, 68]. Следовательно, все три вида сырья и препараты на их основе могут иметь сходные подходы к стандартизации.

5.1. Оптимизация способа получения и методик анализа препарата «Кратегус» и свежих плодов боярышника однопестичного

5.1.1. Боярышника однопестичного плоды свежие

Анализ кривой поглощения при проведении прямой спектрофотометрии показал, что максимум находится при длине волны 282 ± 2 нм, что типично для извлечений из плодов боярышника (рис. 37). Также можно отметить, что в свежих плодах боярышника однопестичного содержатся окисленные формы флавоноидов, которые взаимодействуют с раствором алюминия хлорида, однако их содержание в сырье не столь значительно. Следовательно, методикой количественного анализа для свежих плодов боярышника однопестичного может являться прямая спектрофотометрия при длине волны 282 нм в пересчете на катехин. Данная методика ранее нами была предложена для анализа сырья «Боярышника плоды» [62].

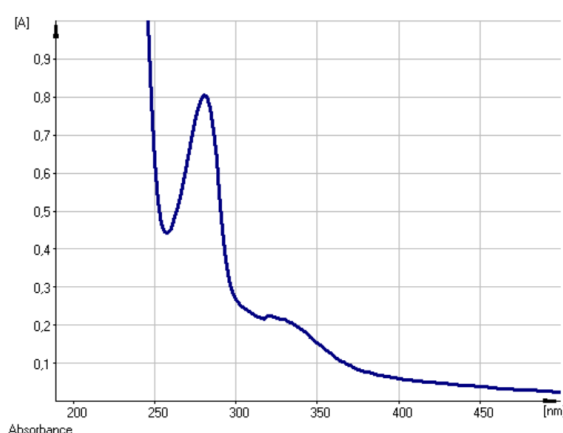


Рисунок 37 — Электронный спектр раствора водно-спиртового извлечения из свежих плодов боярышника однопестичного

Далее нами было изучено влияние различных параметров на процесс термической экстракции свежих плодов боярышника однопестичного. В таблице 5 представлена зависимость выхода флавоноидов из плодов боярышника однопестичного от концентрации экстрагента, времени термической экстракции и соотношения «сырье-экстрагент». Таким образом, было определено, что оптимальными параметрами экстракции являются: однократное извлечение 70% этиловым спиртом на кипящей водяной бане в течение 60 минут в соотношении «сырье-экстрагент» — 1:50 (табл. 5).

Таблица 5 — Методика анализа свежих плодов боярышника однопестичного

№ п/п	Условия экстракции (время термического настаивания, процент этилового спирта, соотношение «сырье:экстрагент»)	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин и абсолютно сухое сырье, %
1	1 час, 40% этиловый спирт, 1:30	1,44±0,07%	3,70±0,19%
2	1 час, 70% этиловый спирт, 1:30	1,63±0,07%	4,19±0,21%
3	1 час, 96% этиловый спирт, 1:30	1,50±0,07%	3,86±0,19%
4	30 мин, 70% этиловый спирт, 1:50	1,40±0,07%	3,60±0,18%
5	60 мин, 70% этиловый спирт, 1:50	2,10±0,10%	5,40±0,27%
6	90 мин, 70% этиловый спирт, 1:50	1,76±0,08%	4,55±0,23%
7	60 мин, 70% этиловый спирт, 1:100	1,92±0,09%	4,95±0,25%

Методика количественного определения суммы флавоноидов в свежих плодах боярышника однопестичного. Аналитическую пробу свежих плодов боярышника однопестичного измельчают до отсутствия цельных плодов. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом

вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 70% этилового спирта. Колбу закрывают пробкой и взвешивают на тарирных весах с точностью до + 0,01. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане (умеренное кипение) в течение 60 минут. Затем колбу закрывают той же пробкой, снова взвешивают и восполняют недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр с красной полосой и остужают в течение 30 минут (извлечение из плодов).

Испытуемый раствор для анализа суммы флавоноидов готовят следующим образом: 2 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора до метки 70% этиловым спиртом (испытуемый раствор).

Раствором сравнения является 70% этиловый спирт.

Оптическую плотность измеряют при аналитической длине волны 282 нм и определенное значение оптической плотности используют в формуле расчета. Для расчета содержание суммы флавоноидов (X в процентах) в пересчете на катехин и абсолютно сухое сырье для расчета целесообразно использовать теоретическое значение его удельного показателя поглощения, равное 144:

$$X = \frac{D \times 50 \times 25}{144 \times m \times 2}, \text{ где:}$$

D — оптическая плотность испытуемого раствора;

m — масса сырья, г;

144 — удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) стандартного образца катехина при 282 нм.

При этом ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет 4,55% (табл. 6). Валидация методики отражена в приложении 3.

Таблица 6 — Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в свежих плодах боярышника однопестичного

f	\bar{X}	S	S^2	P (%)	T (P, t)	ΔX	E, %
10	1,59	0,0306	0,0009	95	2,23	$\pm 0,07$	$\pm 4,55$

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности стандартизации плодов боярышника однопестичного путем определения суммы флавоноидов методом прямой спектрофотометрии при аналитической длине волны 282 нм в пересчете на катехин. Можно также отметить, что при термическом настаивании и получении извлечений для анализа эффективным экстрагентом для свежих плодов боярышника однопестичного является 70% этиловый спирт, в то время как для получения настойки необходимо использовать 96% этанол.

С использованием разработанной методики, нами проанализирован ряд образцов свежесобранных плодов боярышника однопестичного. Содержание суммы флавоноидов в них варьирует от $1,10 \pm 0,06\%$ до $2,10 \pm 0,10\%$. Полученные результаты были использованы для проекта фармакопейной статьи на свежие плоды боярышника однопестичного (Приложение 5). Нижним пределом для содержания суммы флавоноидов в пересчете на катехин в свежих плодах боярышника однопестичного целесообразно установить предел не менее 1,0%. В случае расчета на абсолютно-сухое сырье этот показатель должен быть не менее 2,0%.

Также нами изучался процесс динамики снижения уровня флавоноидов в течение периода хранения свежих плодов в замороженном виде. Методикой анализа суммы флавоноидов в пересчете на катехин служила прямая спектрофотометрия при длине волны 282 нм. Из данных, представленных в таблице 7, можно заметить, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин снижается почти в два раза спустя 10 месяцев хранения свежих плодов в замороженном виде.

Таблица 7 — Содержание суммы производных катехина в плодах боярышника однопестичного в процессе хранения путем замораживания

№ п/п	Сырье	Месяц анализа	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин и воздушно-сухое сырье, %
1	Свежесобранные плоды	Сентябрь	5,40±0,27%
2	Замороженные плоды	Январь	4,57±0,23%
3	Замороженные плоды	Апрель	3,12±0,16%
4	Замороженные плоды	Июнь	2,84±0,14%

5.1.2. Препарат «Кратегус»

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи XIV издания: «Свежие плоды боярышника однопестичного могут быть использованы для получения настойки гомеопатической матричной «Кратегус», которая в настоящее время получается на основе 96% спирта этилового. Качество данного лекарственного препарата нормируется Государственной Фармакопеей Российской Федерации XIV издания. Как уже сообщалось, фармакопейная статья для свежих плодов боярышника однопестичного в настоящее время отсутствует» [5, 34].

Согласно Государственной Фармакопеи XIV издания: «Методом качественного анализа для препарата «Кратегус» служит тонкослойная хроматография с обнаружением гиперозида, а также используются результаты качественных реакций (реакция с раствором хлорида железа и медно-тарtratным реактивом). С помощью качественных реакций возможно обнаружить дубильные вещества и восстанавливающие сахара, содержащиеся в настойке» [5, 34].

Согласно Государственной Фармакопеи XIV издания: «Количественный анализ препарата «Кратегус» предусматривает определение суммы окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид. Анализ проводится методом дифференциальной спектрофотометрии. Особенностью которого является то, что необходимо отвесить две одинаковые по массе аликвоты жидкого препарата. На наш взгляд, это обстоятельство представляется очень сложной задачей даже для специалиста. При этом содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид для препарата «Кратегус» должна быть не менее 0,004%, что является низким уровнем действующих веществ» [5, 34].

Свежие плоды боярышника однопестичного непосредственно после сбора были разделены на две части. Одна часть сырья прошла экстракцию свежей, а другая — после заморозки и предварительной разморозки. Замораживание проводилось в условиях бытового холодильника при температуре от $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение месяца. Получение настоек проводили как методом 2, в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания для настоек гомеопатических матричных, так и методом бисмацерации с нагреванием в течение 10 минут на последней стадии получения препарата. Оценку качества полученных настоек проводили по методикам, изложенным в Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания, так и разработанным ранее [5, 34, 68].

Во всех полученных нами настойках метод тонкослойной хроматографии позволил обнаружить гиперозид. Результаты качественных реакций с растворами хлорида железа (III) и медно-тарtratным реактивом не были однозначны, так как результаты реакции маскировались нативной окраской настойки. На наш взгляд, наиболее эффективным методом качественного анализа будет являться прямая спектрофотометрия (рис. 38). В этом случае максимум кривой поглощения раствора препарата «Кратегус» должен составлять $282\pm 2\text{ нм}$.

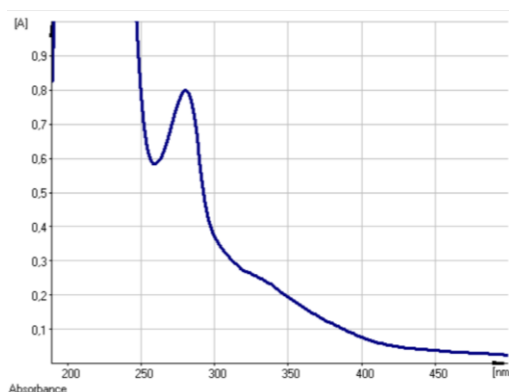


Рисунок 38 — Электронный спектр кривой поглощения для настойки матричной гомеопатической на основе свежих плодов боярышника однопестичного

Все полученные настойки соответствовали требованиям фармакопейной статьи на препарат «Кратегус» по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, но отличались по содержанию действующих веществ (табл. 8).

Таблица 8 — Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе свежих плодов боярышника однопестичного (мацерация в течение 10 суток)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	$0,66 \pm 0,03$ %	$0,010 \pm 0,001$ %
2	Настойка плодов боярышника	$0,72 \pm 0,04$ %	$0,012 \pm 0,001$ %

	однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта		
--	---	--	--

При этом можно отметить, что настойки, полученные на основе 96% спирта, как правило, имеют более высокий уровень содержания флавоноидов, чем настойки, полученные на основе 70% этилового спирта. При этом сумма окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид меньше, чем сумма восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин в несколько десятков раз. Содержание производных катехина в препарате более высокое, поэтому следует в качестве метода количественного анализа препарата использовать прямую спектрофотометрию при длине волны 282 нм в пересчете на катехин.

Следует также отметить тот факт, что настойку матричную гомеопатическую «Кратегус» возможно получать как с использованием свежесобранного сырья, так и сырья после предварительного хранения в заморозке (табл. 9-11) [5].

Таблица 9 — Содержание суммы флавоноидов в настойках гомеопатических матричных на основе свежих плодов боярышника однопестичного (бисмацерация в течение 5 суток с нагреванием на последней стадии)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70%	0,76 ± 0,04 %	0,010 ± 0,001 %

	этилового спирта		
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	$0,73 \pm 0,04 \%$	$0,017 \pm 0,001 \%$

Таблица 10 — Содержание суммы флавоноидов в настойках гомеопатических матричных на основе размороженных плодов боярышника однопестичного (мацерация в течение 10 суток)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	$0,18 \pm 0,01 \%$	$0,0042 \pm 0,0002 \%$
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	$0,23 \pm 0,01 \%$	$0,0060 \pm 0,0003 \%$

Таблица 11 — Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе размороженных плодов боярышника однопестичного (бисмацерация в течение 5 суток с нагреванием на последней стадии)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,36 ± 0,02 %	0,0040 ± 0,0002%
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,34 ± 0,02 %	0,0071 ± 0,0003%

Наши выводы согласуются с данными, полученными ранее московскими учеными в отношении гомеопатических препаратов на основе плодов боярышника [88]. Кроме того, нагревание на втором этапе бисмацерации позволяет получить препарат с более высоким содержанием действующих веществ и сокращает время настаивания в два раза. При этом, настойка матричная гомеопатическая на основе свежих плодов боярышника сглаженного (производство Индия) содержала сумму восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин $0,10 \pm 0,01$ % и окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид $0,0040 \pm 0,0002$ %. Препарат, зарубежного производства (Индия), содержит меньше как производных катехина, так и

гиперозида, что отличает его от полученных нами препаратов в лабораторных условиях.

Можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным экстрагентом для свежих плодов боярышника однопестичного в случае получения настойки матричной гомеопатической «Кратегус» является 96% спирт. Однако в процессе настаивания при приготовлении препарата доля этилового спирта существенно снижается. Поэтому во время приготовления растворов для спектрофотометрии использование 96% спирта, при доведении до метки в мерных колбах, приводит к помутнению, вследствие замены растворителя. При применении 70% этилового спирта, испытуемый раствор остается прозрачным, так как замены растворителя не происходит [5].

Делая вывод, можно отметить, что препарат «Кратегус» целесообразно получать, используя свежие и размороженные плоды боярышника однопестичного. Методами качественного анализа могут являться прямая спектрофотометрия, с обнаружением максимума поглощения при 282 нм, в сочетании с тонкослойной хроматографией (обнаружение гиперозида). Методом количественного анализа для полученных настоек матричных гомеопатических может являться прямая спектрофотометрия, позволяющая определять сумму флавоноидов в пересчете на катехин при аналитической длине волны 282 нм.

5.2. Оптимизация способов получения и стандартизации лекарственных средств на основе плодов аронии черноплодной

Наиболее популярными средствами пищевой продукции на основе свежих плодов аронии черноплодной является сок и сироп [44, 68]. Сок получают из свежих плодов путем отжима. В настоящее время его можно приобрести как пищевой продукт. При этом сок плодов аронии имеет достаточно короткий период хранения. Сироп плодов аронии черноплодной получают на основе водного извлечения из высушенных плодов аронии черноплодной и выпускают в виде БАДа [3, 10, 63]. Ранее изучалась возможность получения сиропа из сгущенного сока свежих плодов [44].

При этом свежесобранные плоды аронии черноплодной могут содержать более 84 % влаги, поэтому их сушка очень энергозатратна. Следует отметить, при хранении высушенные плоды аронии нередко подвергаются порче вредителями запасов. Альтернативой является хранение свежих плодов аронии в замороженном виде [7, 89]. Из размороженных плодов аронии черноплодной также возможно получать сок [3, 9, 10].

Вопросы хранения свежих плодов аронии черноплодной в замороженном виде были изучены нами в ходе настоящего исследования. Следует отметить, что для анализа сырья и полученных средств мы использовали методику, разработанную для плодов аронии ранее в СамГМУ [44]. В основу методики положена прямая спектрофотометрия при длине волны 534 нм с определением суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид. Для целей качественной оценки исследуемых образцов определялись максимумы кривой поглощения электронных спектров.

Из результатов таблицы 12 заметно, что содержание суммы антоцианов в плодах аронии в процессе хранения в течение 9 месяцев снижается в среднем на 10%. Таким образом, очевидно, что плоды аронии, находящиеся в замороженном виде при температуре от -18 °С до -20 °С, хорошо сохраняют действующие вещества.

Таблица 12 — Динамика содержания суммы антоцианов в плодах аронии черноплодной при хранении в замороженном виде

№ п/п	Образец	Месяц анализа	Содержания суммы антоцианов пересчете на цианидин-3-О-глюкозид в пересчете на абсолютно сухое сырье, %
1	Свежесобранные плоды	Сентябрь	10,19±0,51 %

2	Замороженные плоды	Декабрь	9,85±0,49 %
3	Замороженные плоды	Июнь	9,13±0,46 %

Следует также отметить, что после отжима сока остается жом плодов аронии, который в настоящее время представляет собой отход производства. Как показали наши исследования [3, 10], жом свежих плодов аронии черноплодной содержит высокий уровень антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид. Он, в свою очередь, может являться сырьем для получения лекарственных средств, в частности сиропа [10]. Создание безотходных технологических схем производства является важным шагом решения проблемы получения лекарственных средств на основе плодов аронии черноплодной.

Плоды аронии черноплодной свежесобранные и замороженные (после размораживания в течение одного часа) были проанализированы и использованы для получения сока. Хранение в замороженном виде плодов аронии проводилось в течение одного месяца после сбора. Анализ сока и полученного жома проводился сразу после отжима сока плодов аронии черноплодной.

Полученный жом (отдельно свежесобранных и размороженных плодов аронии черноплодной) в количестве 100 г смешали с сахарозой в количестве 150 г и после суток настаивания прибавляли воду очищенную в количестве 50 мл. Полученную смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут до полного растворения сахарозы. Сразу после нагревания, полученный сироп фильтровали. Анализ сиропа проводили после полного остывания (Приложение 1 и 6).

Результаты качественного анализа плодов аронии и средств на ее основе, проведенные методом спектрофотометрии, приведены на рисунках 39-46. Анализ кривых поглощения показывает, что состав сырья и средств на основе плодов аронии черноплодной свежих и размороженных не меняется. Следовательно,

замораживание является эффективным способом хранения свежих плодов аронии черноплодной.

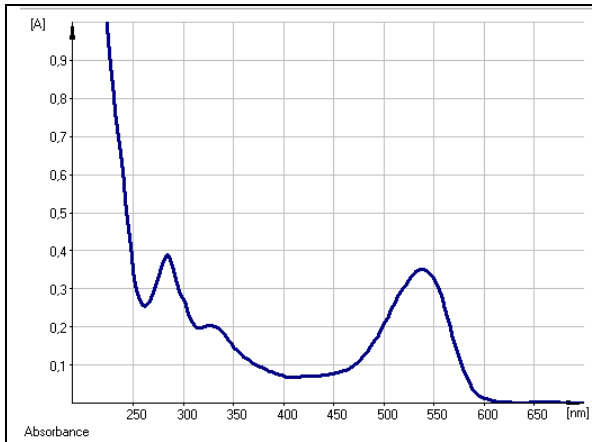


Рисунок 39 — Электронный спектр извлечения свежесобранных плодов аронии черноплодной

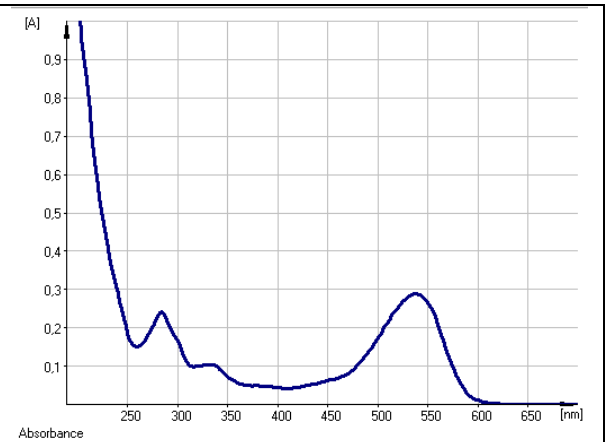


Рисунок 40 — Электронный спектр извлечения размороженных плодов аронии черноплодной

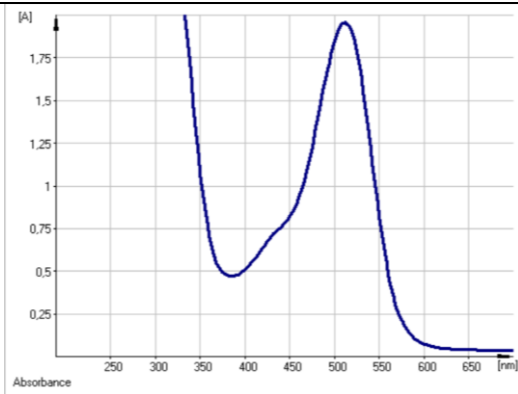


Рисунок 41 — Электронный спектр раствора сока свежесобранных плодов аронии черноплодной

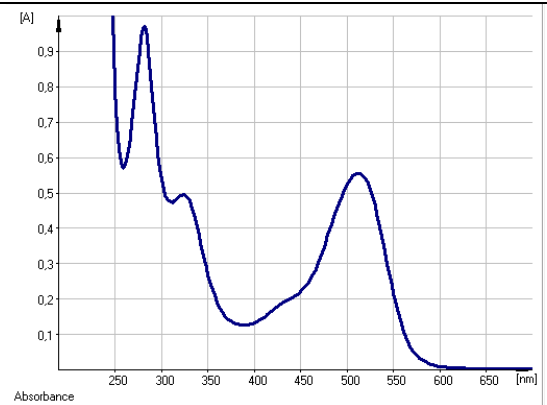
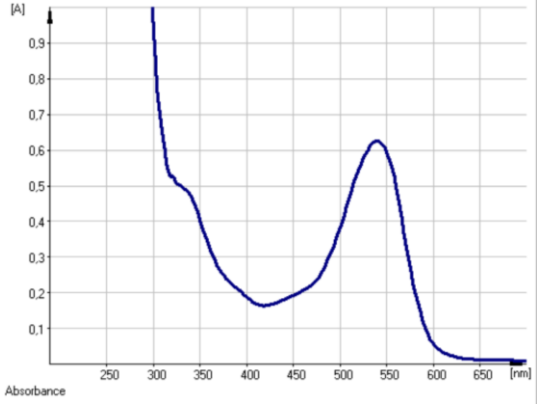
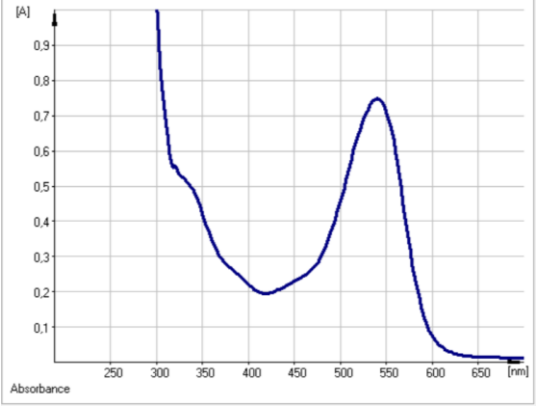
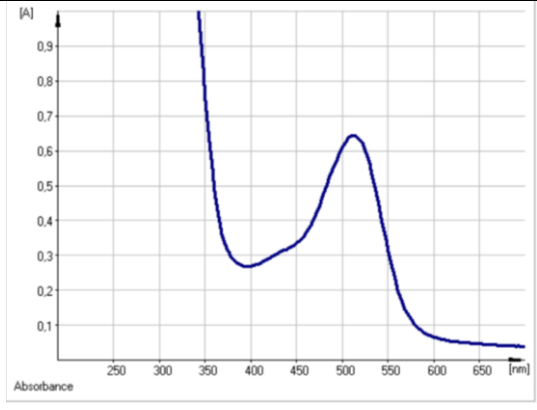
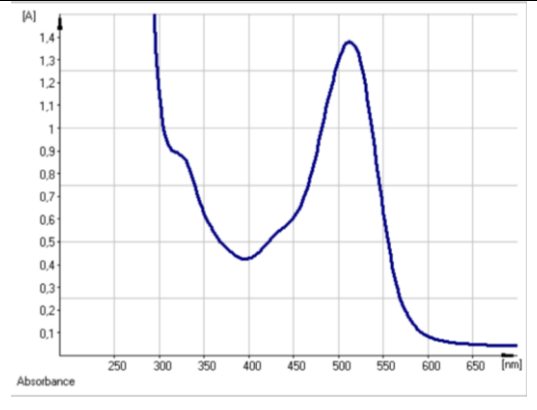


Рисунок 42 — Электронный спектр раствора сока размороженных плодов аронии черноплодной

	
<p>Рисунок 43 — Электронный спектр извлечения жома свежесобранных плодов аронии черноплодной</p>	<p>Рисунок 44 — Электронный спектр извлечения жома размороженных плодов аронии черноплодной</p>
	
<p>Рисунок 45 — Электронный спектр раствора сиропа на основе жома свежесобранных плодов аронии черноплодной</p>	<p>Рисунок 46 — Электронный спектр раствора сиропа на основе жома размороженных плодов аронии черноплодной</p>

Результаты количественного анализа тех же объектов указаны в таблице 13. Из результатов проведенного анализа следует, что сироп, полученный на основе жома размороженных плодов аронии черноплодной, превосходит сироп, полученный на основе свежесобранных плодов аронии, по содержанию суммы антоцианов. Содержание суммы антоцианов в сиропе, полученном на основе свежесобранных и размороженных плодов аронии черноплодной, значительно выше, чем в промышленном образце сиропа, полученном на основе водного извлечения из высушенных плодов [9, 10]. Также следует отметить, что

содержание суммы антоцианов в сиропах, полученных на основе жома плодов аронии черноплодной, превышает уровень антоцианов сиропа, полученного ранее на основе сгущенного сока плодов аронии черноплодной [44].

Таблица 13 — Содержание суммы антоцианов в плодах аронии черноплодной и препаратах на их основе

№ п/п	Объект анализа	Содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-гликозид, %
1	Плоды аронии свежесобранные	19,20 ± 0,96 % (в пересчете на абсолютно сухое сырье)
2	Плоды аронии размороженные	21,74 ± 1,09 % (в пересчете на абсолютно сухое сырье)
3	Сок свежесобранных плодов аронии черноплодной	0,91 ± 0,04 %
4	Сок размороженных плодов аронии черноплодной	0,73 ± 0,03 %
5	Жом свежесобранных плодов аронии черноплодной	20,42 ± 1,02 % (в пересчете на абсолютно сухое сырье)
6	Жом размороженных плодов аронии черноплодной	21,50 ± 1,08 % (в пересчете на абсолютно сухое сырье)
7	Сироп, полученный из жома свежесобранных плодов аронии черноплодной	0,42 ± 0,02 %
8	Сироп, полученный из жома размороженных плодов аронии черноплодной	0,70 ± 0,03 %
9	Промышленный образец	0,020 ± 0,001 %

	сиропа плодов аронии черноплодной (г. Уфа)	
--	---	--

5.3. Оптимизация способа получения препарата «Шиповника сироп»

Одним из популярных препаратов в России является поливитаминный препарат «Шиповника сироп» [30, 42]. Он получается путем смешивания фармацевтической субстанции «Шиповника плодов экстракта жидкого» с сахарозой при нагревании [44]. «Шиповника плодов экстракт жидкий» получают путем экстракции высушенных плодов шиповника с помощью воды (при температуре не выше 60 °С) с последующим упариванием под вакуумом. Даже если для производства сиропа шиповника были использованы плоды высоковитаминного шиповника коричневого, в процессе нагревания неминуемо возникают потери нестабильного витамина С. Поэтому уже в готовый продукт дополнительно добавляется аскорбиновая кислота так, чтобы ее содержание лежало в пределах 0,24-0,36 г на 100 г препарата. При этом разрушение аскорбиновой кислоты можно избежать, используя для производства сиропа шиповника не высушенные, а свежие плоды. Также возможно получать этот препарат на основе замороженных плодов шиповника. Замена воды на более оптимальный экстрагент также сокращает потери, так как сгущение идет при более низкой температуре.

Стандартизация сиропа шиповника предусматривает анализ содержания аскорбиновой кислоты, для чего используют титриметрию с раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята в качестве титранта [42]. Кроме того, в сиропе плодов шиповника проводят определение суммы катехинов. Содержание суммы катехинов в сиропе шиповника должно быть не менее 0,55% [42]. Для определения суммы катехинов мы использовали прямую спектрофотометрию при 282 нм в пересчете на катехин. С помощью этой методики мы анализировали образцы плодов, настоек, экстрактов и сиропов плодов шиповника.

Следует отметить, что содержание катехинов в плодах шиповника не определяют [33, 34]. В плодах осуществляется определение только окисленных форм флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин [33, 34]. Данный подход к стандартизации нельзя назвать правильным, так как в соответствии с современными тенденциями в фармацевтическом анализе требуется унификация методик стандартизации для сырья и препаратов на их основе.

Прежде всего нами проводился подбор оптимального экстрагента для свежих плодов шиповника коричневого. Свежие плоды шиповника коричневого (*Rosa cinnamomea* L.) были измельчены до отсутствия цельных плодов. На основе измельченного сырья были получены извлечения с помощью этилового спирта различных концентраций в соотношении сырье:экстрагент — 1:100. Извлечение проводилось посредством продолжительного нагревания (в течение одного часа) на водяной бане. Содержание окисленных и восстановленных форм флавоноидов в полученных извлечениях представлены в таблице 14 (Приложение 2).

По результатам, представленным в таблице 14, можно заметить, что 70% этиловый спирт является наиболее эффективным экстрагентом для свежих плодов шиповника. Также можно заметить, что в свежих плодах шиповника невысокое содержание окисленных флавоноидов.

Таблица 14 — Содержание суммы флавоноидов в извлечениях из свежих плодов шиповника коричневого

№ п/п	Экстрагент	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин и абсолютно сухое сырье, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье, %
1	60% этиловый спирт	14,50±0,73	0,16±0,01
2	70% этиловый спирт	15,17±0,76	0,15±0,01

3	80% этиловый спирт	14,24±0,71	0,15±0,01
4	90% этиловый спирт	8,53±0,43	0,15±0,01
5	96% этиловый спирт	6,42±0,32	0,11±0,01

На основе измельченных свежесобранных и высушенных плодов шиповника коричневого с помощью 70 % этилового спирта нами были получены настойки в соотношении 1:5 и жидкие экстракты в соотношении 1:1. Полученные настойки и экстракты в количестве 10 % по массе были введены в сироп. Кроме того, часть жидких экстрактов плодов шиповника были упарены под вакуумом до получения густого экстракта. Затем густые экстракты плодов шиповника были добавлены к сиропу сахарному также в количестве 10% по отношению к массе готового продукта (Приложение 2). Во всех полученных образцах сырья, настоек, экстрактов и сиропов оценивали содержание суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин и окисленных флавоноидов в пересчете на рутин. Результаты проведенного исследования отражены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15 — Содержание суммы флавоноидов в свежих плодах шиповника коричневого и препаратах на их основе

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
1	Плоды шиповника коричного свежие	8,08±0,05	0,14±0,01
2	Настойка на свежих плодах шиповника коричного	0,36±0,02	0,002±0,0001
3	Сироп с настойкой	0,06±0,0032	0,01±0,001

	на свежих плодах шиповника коричного		
4	Жидкий экстракт свежих плодов шиповника коричного	4,03±0,20	0,05±0,003
5	Сироп на основе жидкого экстракта свежих плодов шиповника коричного	0,26±0,01	0,01±0,001
6	Густой экстракт свежих плодов шиповника коричного	30,97±0,05	1,23±0,06
7	Сироп на основе густого экстракта свежих плодов шиповника коричного	3,49±0,17	0,05±0,003

Таблица 16 — Содержание суммы флавоноидов в высушенных плодах шиповника коричневого и препаратах на их основе

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
1	Плоды шиповника коричного высушенные	18,22±0,91	0,87±0,04
2	Настойка на высушенных плодах шиповника коричного	0,46±0,02	0,012±0,001
3	Сироп с настойкой на высушенных плодах шиповника коричного	0,06±0,003	0,01±0,001
4	Жидкий экстракт высушенных плодов шиповника коричного	5,34±0,27	0,07±0,004
5	Сироп на основе жидкого экстракта высушенных плодов шиповника коричного	0,34±0,02	0,01±0,001
6	Густой экстракт высушенных плодов шиповника	23,70±1,19	0,48±0,02

	коричного		
7	Сироп на основе густого экстракта высушенных плодов шиповника коричного	2,20±0,11	0,05±0,003
8	Промышленный образец сиропа плодов шиповника (г. Барнаул)	2,94±0,15	0,01±0,001

Можно заметить, что наиболее высокие показатели по содержанию обоих групп флавоноидов отмечается в образцах сиропов, полученных на основе густого экстракта плодов шиповника коричневого. Кроме того, уровень флавоноидов в образце сиропа, полученного на основе свежих плодов, превышает содержание суммы катехинов в промышленном образце сиропа шиповника.

Также нами был проведен эксперимент с получением сиропа шиповника на основе размороженных плодов шиповника. На основе которых также был получен жидкий экстракт, который после сгущения был смешен с сиропом сахарным в количестве 10% по массе готового продукта. Полученный сироп также отличался высоким уровнем флавоноидов в пересчете на катехин, превышающим промышленный образец (табл. 17).

Таблица 17 — Содержание суммы флавоноидов в размороженных плодах шиповника коричневого и препаратах на их основе

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
----------	---------	---	---

1	Плоды шиповника коричного размороженные	5,20±0,26%	0,12±0,01%
2	Жидкий экстракт размороженных плодов шиповника коричного	4,96±0,25%	0,060±0,003%
3	Густой экстракт размороженных плодов шиповника коричного	31,70±1,59%	0,89±0,04%
4	Сироп с густым экстрактом на размороженных плодах шиповника коричного	3,77±0,19%	0,031±0,002%

Полученные сиропы на основе свежих, размороженных и высушенных плодов были исследованы на содержание аскорбиновой кислоты. Результаты, представленные в таблице 18, показывают, что содержание аскорбиновой кислоты лежит в пределах, необходимых для препарата «Шиповника сироп» [42].

Таблица 18 — Содержание аскорбиновой кислоты в сиропах на основе свежих, размороженных и высушенных плодах шиповника коричневого

№ п/п	Образец сиропа шиповника	Содержание аскорбиновой кислоты, %
1	Свежие плоды	0,25±0,01%
2	Размороженные плоды	0,24±0,01%
3	Промышленный образец (г.	0,36±0,02%

	Барнаул)	
--	----------	--

Следовательно, препарат «Шиповника сироп» возможно получать с добавлением густого экстракта, полученного на основе свежих плодов шиповника коричневого в количестве 10% от массы готового продукта. В свежем сырье, густом экстракте и препарате «Шиповника сироп» целесообразным является определение содержания аскорбиновой кислоты и суммы флавоноидов в пересчете на катехин.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5:

1. Настойку гомеопатическую матричную целесообразно получать, используя плоды боярышника однопестичного как свежесобранные, так и после замораживания.
2. Методами качественного анализа для настойки «Кратегус» могут являться прямая спектрофотометрия, с обнаружением максимума поглощения при 282 нм.
3. Методом количественного анализа для полученных настоек гомеопатических матричных может являться прямая спектрофотометрия, позволяющая определять сумму флавоноидов в пересчете на катехин при аналитической длине волны 282 нм. Для приготовления раствора для спектрофотометрии следует использовать 70% этиловый спирт.
4. Метод бисмацерации с нагреванием на второй стадии является наиболее эффективным способом получения настойки гомеопатической матричной для свежих плодов боярышника однопестичного.
5. Разработана и валидирована методика количественного определения суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин в свежих плодах боярышника однопестичного. Нижним пределом для содержания суммы флавоноидов в пересчете на катехин в свежих плодах боярышника однопестичного целесообразно установить предел не менее 1,0%. Полученные данные вошли в проект ФС «Боярышника однопестичного плоды свежие».
6. Плоды аронии черноплодной, подвергнутые замораживанию, могут быть использованы для получения лекарственных препаратов, в частности, сока плодов.
7. Жом плодов аронии черноплодной, полученный после отжима сока, может быть использован для получения сиропа.
8. Показана возможность комплексной переработки сырья аронии черноплодной, когда из одной порции свежесобранных или замороженных плодов можно получить и сок, и сироп плодов.

9. Препарат «Шиповника сироп» возможно получать с добавлением густого экстракта, полученного на основе свежих плодов шиповника коричневого в количестве 10% от массы готового продукта.
10. В свежих плодах шиповника коричневого, густом экстракте на их основе и препарате «Шиповника сироп» целесообразным является определение содержания аскорбиновой кислоты и суммы флавоноидов в пересчете на катехин.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СЕМ. *ROSACEAE*

Получение новых эффективных отечественных лекарственных средств на растительной основе может быть сопряжено с разработкой безотходных технологий и вопросами комплексной переработки лекарственного растительного сырья.

6.1. Плоды аронии черноплодной как источник получения сока

Рассуждая о возможности получения сока из замороженных плодов аронии черноплодной, следует сказать, что количество сока, получаемое из замороженных плодов несколько выше, чем из свежесобранного сырья (табл. 19). Следует также отметить, что содержание действующих веществ в соке замороженных плодов находится на уровне сока из свежесобранных плодов (табл. 13).

Таблица 19 — Получение соков из плодов аронии черноплодной

№ п/п	Вид сырья	Количество сока, полученного из 50 гр. плодов (мл)
1	Плоды аронии черноплодной свежесобранные	24,4 мл
2	Плоды аронии черноплодной замороженные	27,5 мл

Как следует из приведенных данных, прирост количества сока из свежих плодов аронии черноплодной составляет 12,8% (табл. 19). Этот показатель может колебаться от 10% до 15%. Результаты тонкослойной хроматографии сока и сиропа плодов аронии черноплодной приведены на рисунке 47.

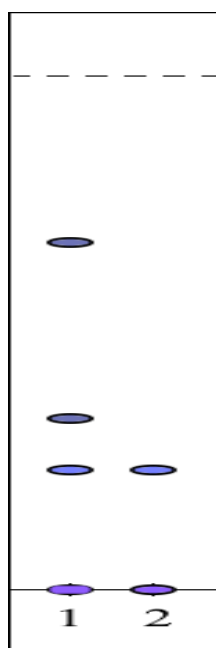


Рисунок 47 — Результат ТСХ сока плодов аронии черноплодной (1) и сиропа плодов аронии черноплодной (2)

Как сообщалось ранее, свежий жом плодов аронии черноплодной может с успехом служить основой для получения сиропа плодов аронии черноплодной. Кроме того, жом может храниться в замороженном виде. Но и высушенный жом аронии, полученный после отжима сока, также содержит много действующих веществ (табл. 20).

Таблица 20 — Содержание действующих веществ в сырье аронии черноплодной

№ п/п	Образцы	Содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-О- глюкозид и воздушно-сухое сырье, %
1	Плоды, высушенные на воздухе	4,21±0,21%
2	Высушенный жом после отжима сока из свежих плодов	7,82±0,39%

3	Высушенный жом после отжима сока из размороженных плодов	11,20±0,56%
4	Жом, хранившийся в замороженном виде после отжима плодов 2 месяца	34,40±1,72%

Из результатов, представленных в таблице 20, можно заметить, что выход действующих веществ из высушенного жома плодов аронии черноплодной выше, чем из высушенных плодов. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что при сдавливании и замерзании оболочки растительных клеток частично разрушаются, тем самым увеличивая выход антоцианов при экстракции сырья.

Следовательно, высушенный жом плодов аронии черноплодной, а также жом, хранящийся в замороженном виде, могут являться сырьем для получения лекарственных препаратов. Жом после размораживания может быть использован для получения сиропа, как и жом, полученный из свежесобранных плодов аронии черноплодной. К числу таких средств, сырьем для которым может являться высушенный жом, могут относиться галеновые препараты. Нами проведено исследование содержания суммы антоцианов в настойках, полученных на высушенных плодах и жоме плодов аронии черноплодной, результаты которого представлены в таблице 21. Все настойки были получены в соотношении 1:5 на основе 70% этанола.

Таблица 21 — Содержание действующих веществ в настойках сырья аронии черноплодной

№ п/п	Сырье	Содержание суммы антоцианов в пересчете на цианидин-3-О- глюкозид и воздушно-сухое сырье, %
1	Плоды, высушенные на воздухе	1,37±0,07%

2	Высушенный жом после отжима сока из свежих плодов	1,91±0,10%
3	Высушенный жом после отжима сока из размороженных плодов	1,73±0,09%

Как показывают результаты проведенного эксперимента, настойка плодов аронии черноплодной, полученная на основе высушенного жома свежесобранных плодов, содержит наибольшее количество антоцианов (табл. 21) [8, 9].

6.2. Плоды, листья, цветки и одревесневшие побеги боярышника однопестичного как источник получения новых лекарственных препаратов с антимикробным действием

Боярышник однопестичный представляет собой невысокое дерево, которое отличается быстрым ростом [37]. У боярышника однопестичного, как и у других видов боярышников, в осенний период обрезают ветви, формируя крону дерева [27]. Срезанные побеги при этом являются отходами. В связи с этим обстоятельством нами было проведено исследование одревесневших побегов боярышника однопестичного с целью изучения химического состава этого вида сырья.

Осенние побеги, собранные на стадии после осыпания листвы, состоят из одревесневших ветвей, несущих почки. Нами были проанализированы различные части побегов боярышника однопестичного. Методом анализа служила прямая и дифференциальная спектрофотометрия (рис. 48).

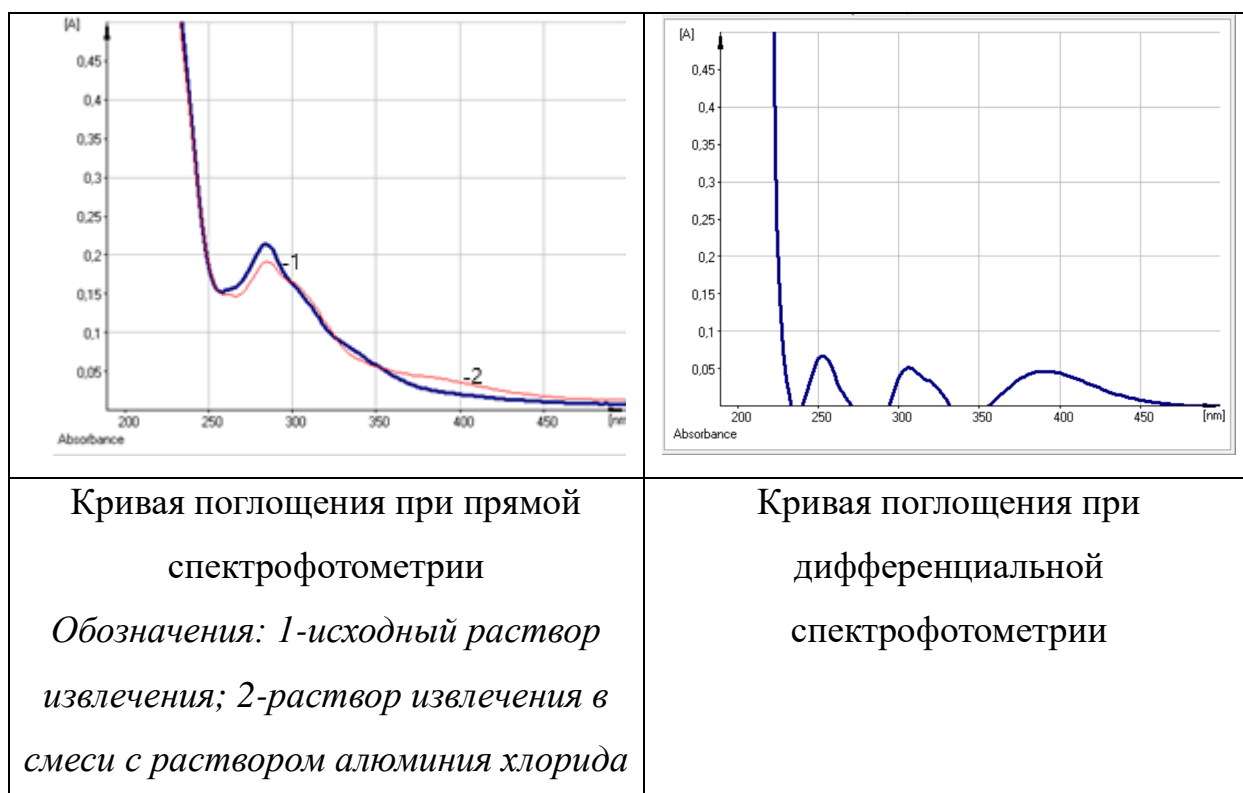


Рисунок 48 — Кривые поглощения извлечение из одревесневших побегов боярышника однопестичного

Проведенный качественный анализ извлечений, полученных на основе 70% этилового спирта из одревесневших побегов, почек и коры боярышника однопестичного, показал, что все перечисленные извлечения обладают максимумом кривой поглощения в области 282 нм на электронных спектрах. Это позволило нам провести расчет содержания действующих веществ в этих видах сырья по сумме флавоноидов в пересчете на катехин, как для плодов боярышника. С помощью этой же методики нами был проанализирован образец высушенных плодов боярышника однопестичного, который был взят для сравнения. Результаты исследования отражены в таблице 22.

Таблица 22 — Содержание суммы флавоноидов в высушенных образцах сырья боярышника однопестичного

№ п/п	Вид сырья	Содержание суммы восстановленных флавоноидов в сырье боярышника в пересчете на, катехин %
1	Почки боярышника однопестичного	18,50±0,93%
2	Кора боярышника однопестичного	14,73±0,74%
3	Древесина побегов боярышника однопестичного	3,09±0,15%
4	Одревесневшие побеги боярышника однопестичного	7,31±0,37%
5	Плоды боярышника однопестичного	7,82±0,39%

Цветущие побеги боярышника однопестичного состоят из цветков, листьев и неодревесневших стеблей. Высушенные цветки боярышника однопестичного, как известно, также используются в качестве лекарственного растительного сырья. Перспектива использования побегов боярышника однопестичного, собранных на стадии цветения, была показана ранее [13, 27]. В цветках и листьях боярышника однопестичного преобладают производные кверцетина, поэтому в настойках на этих видах сырья нами оценивалось содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид методом дифференциальной спектрофотометрии.

Нами были получены настойки на основе высушенных образцов одревесневших побегов, цветков, листьев и плодов боярышника. Все настойки были получены методом модифицированной мацерации на 70% этиловом спирте в

соотношении «сырье-экстрагент» — 1:5. Полученные настойки были проанализированы на содержание суммы флавоноидов. В случае листьев и цветков оценивалось содержание окисленных форм флавоноидов в пересчете на гиперозид, а в случае плодов и осенних побегов — содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин. Полученные данные представлены в таблицах 23 и 24.

Таблица 23 — Содержание суммы флавоноидов в настойках плодов и одревесневших побегов боярышника однопестичного

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %
1	Настойка одревесневших побегов	0,92±0,05%
2	Настойка плодов	0,78±0,04%

Таблица 24 — Содержание суммы флавоноидов в настойках листьев и цветков боярышника однопестичного

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка цветков	0,30±0,02%
2	Настойка листьев	0,25±0,01%

Сравнительное изучение антимикробного действия настоек различных видов сырья боярышника однопестичного показало значительное угнетение роста различных микроорганизмов, среди которых грибки и бактерии. В данном исследовании были использованы пять видов патогенных для человека микроорганизмов: грибок *Candida albicans*, грамположительная бактерия *Bacillus cereus*, грамположительная бактерия *Staphylococcus aureus*, грамотрицательная бактерия *Pseudomonas aeruginosa* и грамотрицательная бактерия *Escherichia coli*

Таблица 29 — Результаты исследования антимикробной активности в отношении *Escherichia coli*

Препарат	Разведение										
	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Настойка одревесневших побегов	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
Настойка цветков	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
Настойка плодов	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост
Настойка листьев	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост

Таблица 30 — Результаты исследования антимикробной активности 70% концентрации спирта этилового

Микроорганизм	Разведение									
	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
<i>Candida albicans</i>	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	
<i>Bacillus cereus</i>	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	
<i>Escherichia coli</i>	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Нет роста	Рост	Рост	Рост	Рост	Рост	

Можно заметить, что все исследуемые настойки проявляют выраженное антимикробное действие в отношении грамположительных бактерий и противогрибковое действие (в отношении *Candida albicans*), что свидетельствует

о возможности применения данных средств для лечения смешанных инфекций [11-13].

6.3. Изучение вопросов оптимизации стандартизации сырья и препаратов на основе плодов шиповника коричневого

Плоды шиповника коричневого содержат самые разнообразные биологически активные соединения. Подходы к стандартизации плодов шиповника, предназначенных для получения сиропов, предусматривают определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин. Анализируя дифференциальную кривую поглощения извлечения плодов шиповника, можно заметить, что она обладает максимумом поглощения при 412 нм, который характерен для рутина (рис. 49). Но если содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в высушенном сырье должно быть не менее 0,4 %, то в препарате «Шиповника сироп», по нашим данным, содержится не более 0,01 % суммы флавоноидов в пересчете на рутин. Возможно, именно поэтому «Шиповника сироп» анализируют на наличие катехинов [4].

Нами проводилось исследование содержания различных фенольных соединений в плодах шиповника коричневого в рамках оптимизации подходов к количественному анализу сырья и препаратов на его основе. Известно, что в плодах шиповника содержатся катехингаллаты [82]. При проведении прямой спектрофотометрии спиртоводного извлечения из плодов шиповника легко заметить, что максимум поглощения находится в интервале 274-278 нм (рис. 50). Этот максимум поглощения близок и к максимуму поглощения раствора катехина (флавоноид), также он характерен для простого фенольного соединения галловой кислоты (рис. 51 и 52). Также этот максимум поглощения близок к аскорбиновой кислоте, которая имеет максимум поглощения при 250 нм (рис. 53).

Катехин, как и аскорбиновая кислота, не взаимодействует с хлоридом алюминия, в отличие от галловой кислоты. Однако, дифференциальная кривая поглощения раствора галловой кислоты показывает не максимум, а плато в области 300 нм, что не совсем удобно для анализа (рис. 54). Причем характер

дифференциальной кривой поглощения у извлечений из разных типов плодов шиповника коричневого в области 300-350 нм может существенно варьировать (рис. 55-58). Это можно объяснить вариабельностью состава производных катехингаллатов для разных видов плодов шиповника из секции «*Cinnamomea*». Все это делает проблематичным определение суммы фенольных соединений плодов шиповника в пересчете на галловую кислоту.

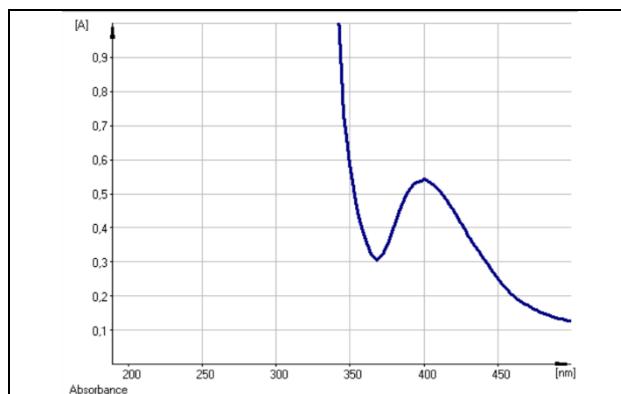


Рисунок 49 — Электронный спектр кривой поглощения извлечения из плодов шиповника коричневого (дифференциальная спектрофотометрия)

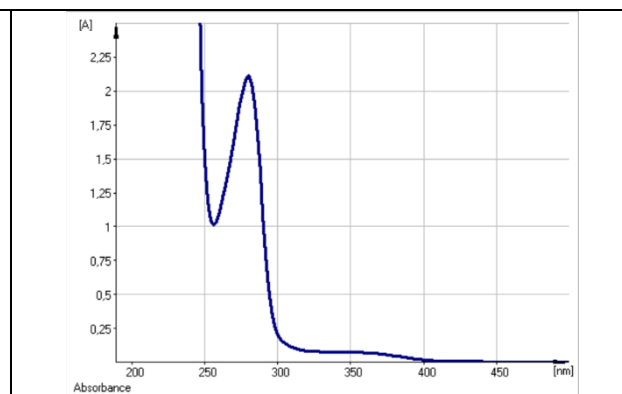


Рисунок 50 — Электронный спектр кривой поглощения извлечения из плодов шиповника коричневого (прямая спектрофотометрия)

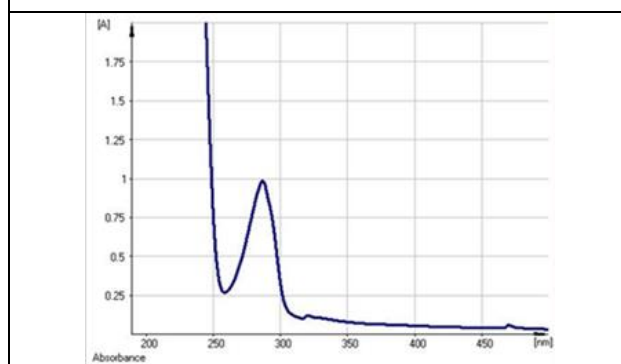


Рисунок 51 — Электронный спектр кривой поглощения раствора катехина

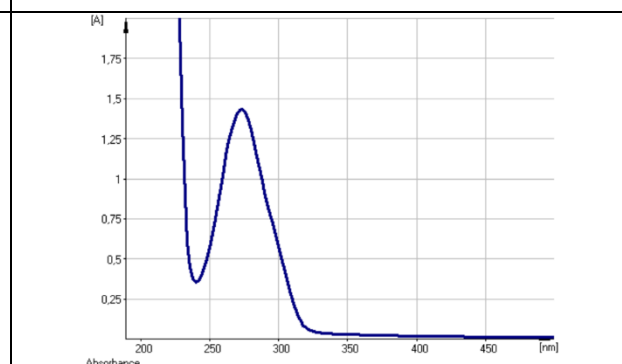


Рисунок 52 — Электронный спектр кривой поглощения раствора галловой кислоты

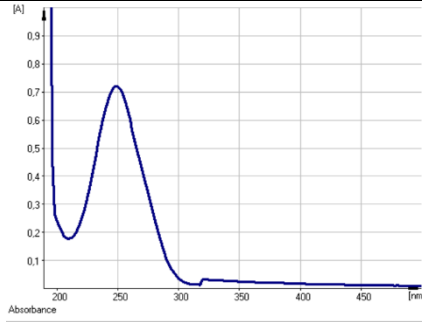


Рисунок 53 — Электронный спектр кривой поглощения раствора аскорбиновой кислоты

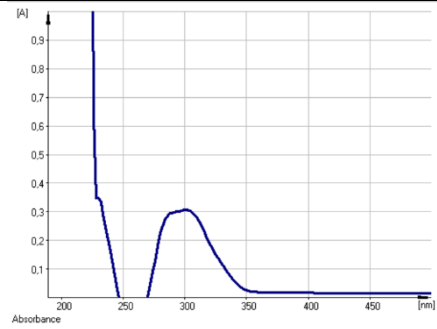


Рисунок 54 — Электронный спектр кривой поглощения раствора галловой кислоты (дифференциальный)

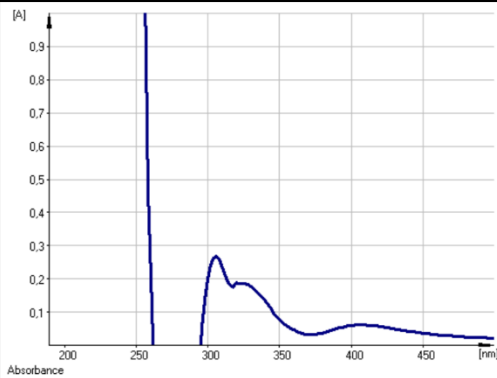


Рисунок 55 — Электронный спектр дифференциальной кривой поглощения извлечения из шиповника коричневого — Образец 1

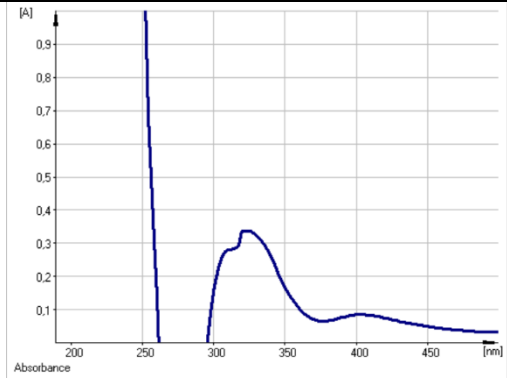


Рисунок 56 — Электронный спектр дифференциальной кривой поглощения извлечения из шиповника коричневого — Образец 2

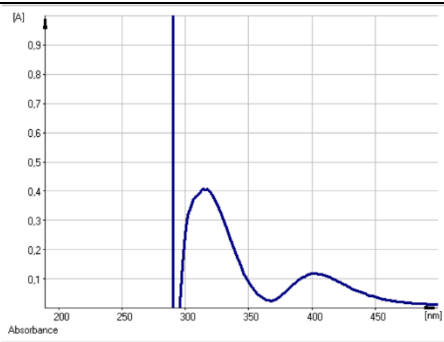


Рисунок 57 — Электронный спектр дифференциальной кривой поглощения извлечения из шиповника коричневого — Образец 3

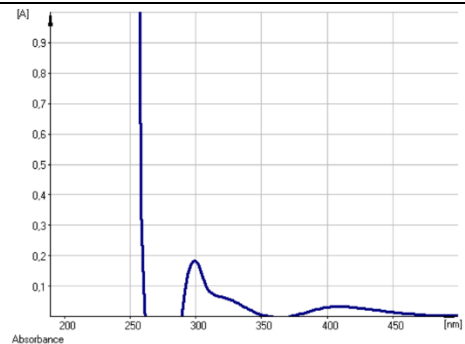


Рисунок 58 — Электронный спектр дифференциальной кривой поглощения извлечения из шиповника коричневого — Образец 4

Ранее нами была разработана методика анализа суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин методом прямой спектрофотометрии при длине волны 282 нм для плодов боярышника [62]. С помощью этой методики нами были проанализированы образцы свежих и высушенных плодов шиповника коричневого (табл. 31 и 32). В таблицах представлены результаты анализа суммы восстановленных и окисленных флавоноидов. Из представленных результатов следует, что содержание суммы восстановленных флавоноидов значительно превышает значения суммы окисленных флавоноидов.

Таблица 31 — Содержание суммы флавоноидов в свежих плодах шиповника

№ п/п	Сырье	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
1	Шиповник коричный — образец 1	8,08±0,40%	0,14±0,01%
2	Шиповник коричный — образец 2	14,41±0,72%	0,010±0,001%
3	Шиповник коричный — образец 3	9,47±0,47%	0,26±0,01%
4	Шиповник коричный — образец 4	10,65±0,53%	0,38±0,02%

Таблица 32 — Содержание суммы флавоноидов в высушенных плодах шиповника

№ п/п	Сырье	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в пересчете на абсолютно сухое сырье, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в пересчете на абсолютно сухое сырье, %
1	Шиповник коричный — образец 1	18,22±0,91%	0,87±0,04%
2	Шиповник коричный — образец 2	23,45±1,17%	0,91±0,05%
3	Шиповник коричный — образец 3	18,03±0,90%	0,60±0,03%
4	Шиповник коричный — образец 4	21,15±1,06%	0,96±0,05%

Следует отметить, что для анализа препарата «Шиповника сироп» и «Холосас» в настоящее время применяется методика анализа суммы катехинов методом перманганатометрии [42]. В основу его положена методика Левенталея, используемая при анализе лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества [42]. Аналогичную методику можно применить и для плодов шиповника, однако данный метод анализа, на наш взгляд, является нецелесообразным, ввиду низкой селективности.

Результаты сравнительного анализа суммы флавоноидов в пересчете на катехин для препарата «Шиповника сироп» и «Холосас» представлен в таблице 33. Как видно из представленных результатов, содержание суммы восстановленных флавоноидов у препарата «Холосас» несколько превышает содержание суммы флавоноидов у препарата «Шиповника сироп».

Таблица 33 — Содержание суммы флавоноидов в препарате «Холосас»
ПЛОДОВ ШИПОВНИКА

№ п/п	Препарат	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин%
1	Холосас (г. Бийск)	3,01±0,15%	0,070±0,004%
2	«Шиповника сироп» (г. Барнаул)	2,94±0,15%	0,01±0,001%

Также нами проведен анализ динамики суммы флавоноидов в пересчете на катехин в замороженных плодах шиповника коричневого, которые хранились при температуре от -18 °С до -20 °С в течение 6 месяцев. Из данных, представленных в таблице 34, можно заметить, что уже через 3 месяца хранения содержание суммы восстановленных флавоноидов снижается на треть. Через 6 месяцев хранения было утрачено более половины анализируемых веществ.

Таблица 34 — Динамика содержания суммы флавоноидов в плодах шиповника при хранении в замороженном виде

№ п/п	Сырье	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в пересчете на абсолютно сухое сырье, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в пересчете на абсолютно сухое сырье, %
1	Сентябрь	8,08±0,40%	0,14±0,01%
2	Декабрь	5,20±0,26%	0,12±0,01%
3	Март	3,39±0,17%	0,080±0,004%

Таким образом, определено, что целесообразным является проведение количественного анализа плодов шиповника коричневого, а также препаратов «Шиповника сироп» и «Холосас» на их основе по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на катехин методом прямой спектрофотометрии при аналитической длине волны 282 нм.

6.4. Определение общей антиоксидантной и антирадикальной активности жидких экстрактов и сиропов шиповника коричневого

Полученные в результате нашего исследования образцы жидких экстрактов и сиропов шиповника коричневого на их основе были использованы для определения двух типов антиоксидантной активности — общей антиоксидантной активности и антирадикальной активности. Антиоксидантная активность (АОА) отмечается для препаратов шиповника [2, 91]. В качестве стандартных образцов были использованы индивидуальные вещества: аскорбиновая кислота, катехин и рутин. Результаты анализа отражены в таблице 35.

Таблица 35 — Значения общей антиоксидантной активности для стандартных образцов

№ п/п	Образец	Антиоксидантная активность, сила FRAP (мкмоль железа/мкмоль стандарта)
1	Катехин	1700
2	Рутин	2768
3	Аскорбиновая кислота	1000

Результаты оценки антиоксидантной активности полученных нами средств представлены в таблице 36. Из результатов можно заметить, что входящие в состав плодов шиповника коричневого катехин и рутин превосходят по общей АОА аскорбиновую кислоту в 1,7 и 2,8 раз соответственно, что не противоречит литературным данным [108, 110, 111].

Таблица 36 — Значения общей антиоксидантной активности для жидких экстрактов из плодов шиповника и сиропов на их основе

№ п/п	Образец	АОА, мкмоль железа/г
1	Промышленный образец сиропа шиповника (г. Барнаул)	42
2	Сироп шиповника коричневого (на основе густого экстракта из замороженных плодов)	2371
3	Жидкий экстракт на основе замороженных плодов шиповника коричневого	2710
4	Сироп шиповника коричневого (на основе густого экстракта из свежих плодов)	2150
5	Жидкий экстракт на основе свежих плодов шиповника коричневого	2571

Также стоит отметить, что лабораторные образцы сиропов шиповника значительно превосходят фабричный образец сиропа, что может быть связано с наличием длительной термической обработки в технологической схеме производства.

Результаты оценки антирадикальной активности представлены в таблицах 37 и 38. Как видно из представленных данных, образцы сиропов шиповника, полученные нами, находятся на уровне промышленного образца сиропа. Следует также отметить, что антирадикальная активность аскорбиновой кислоты и катехина превосходят активность рутина. Кроме того, антирадикальная

активность катехина и аскорбиновой кислоты находится на уровне полученных нами жидких экстрактов свежих и замороженных плодов шиповника коричневого.

Таблица 37 — Значения антирадикальной активности для стандартных веществ

№ п/п	Образец	Концентрация IC₅₀, мкг/мл
1	Аскорбиновая кислота	87
2	Катехин	216
3	Рутин	348

Таблица 38 — Значения антирадикальной активности жидких экстрактов и сиропов шиповника коричневого

№ п/п	Образец	Концентрация IC₅₀, мкг/мл
1	Промышленный образец сиропа шиповника (г. Барнаул)	1226
2	Сироп шиповника коричневого (на основе густого экстракта из замороженных плодов)	1241
3	Жидкий экстракт на основе замороженных плодов шиповника коричневого	110
4	Сироп шиповника коричневого (на основе густого экстракта из свежих плодов)	1099
5	Жидкий экстракт на основе свежих плодов шиповника коричневого	101

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 6

1. Обосновано, что замороженные плоды аронии могут использоваться в медицинской практике для получения сока.
2. В результате проведенных исследований показано, что высушенный жом после отжима сока из плодов аронии черноплодной может служить сырьем для получения лекарственных средств.
3. В результате проведенных микробиологических исследований доказано, что настойки плодов, листьев, цветков и одревесневших побегов боярышника однопестичного обладают выраженной антимикробной активностью в отношении *Candida albicans*, *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*.
4. Обоснована целесообразность анализа свежих и высушенных плодов шиповника коричневого, а также препаратов на их основе на содержание суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин.
5. Плоды шиповника коричневого возможно хранить в замороженном виде при температуре от -18 °С до -20 °С не более 3 месяцев.
6. Проведенные нами исследования показали, что образцы жидких экстрактов и сиропов шиповника коричневого, полученные нами, превосходят по общей антиоксидантной и антирадикальной активности промышленный образец аналогичного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В результате проведенного фармакогностического исследования по обоснованию совершенствования стандартизации плодов некоторых растений сем. Розоцветные и препаратов на их основе, содержащих флавоноиды, можно сформулировать следующие общие выводы:

1. Изучение морфолого-анатомических признаков свежесобранных и размороженных плодов боярышника однопестичного показало, что внешние и микроскопические признаки плодов боярышника однопестичного (чечевички на эпидермисе, хромопласты и друзы кристаллов в клетках мякоти, простые волоски на верхушке плода и алейроновые зерна в клетках семени) аналогичны признакам плодов боярышника других видов. Впервые были получены цифровые микрофотографии микроскопических признаков свежесобранных и размороженных плодов боярышника однопестичного.
2. В результате исследования методом колоночной хроматографии извлечения из свежих плодов боярышника однопестичного впервые в Российской Федерации были выделены 2 индивидуальных соединения фенольной природы, которые с помощью ^1H -ЯМР- и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, УФ-спектрофотометрии, бумажной и тонкослойной хроматографии и различных химических превращений были идентифицированы нами как флавоноиды: гиперозид и катехин.
3. Разработана методика количественного анализа определения суммы флавоноидов в свежих плодах боярышника однопестичного, которая осуществляется путем определения суммы восстановленных флавоноидов методом прямой спектрофотометрии при аналитической длине волны 282 нм в пересчете на катехин (нижний предел — не менее 1 % для свежих плодов).
4. Обосновано, что методами количественного анализа для настойки матричной гомеопатической «Кратегус» может являться прямая спектрофотометрия, позволяющая определять сумму флавоноидов в пересчете на катехин при аналитической длине волны 282 нм.

5. Показана возможность комплексной переработки сырья аронии черноплодной, когда из одной порции свежесобранных или замороженных плодов можно получить сок и сироп плодов, превышающих по содержанию суммы антоцианов промышленные образцы.
6. Показано, что в свежих плодах шиповника коричневого и препарате «Шиповника сироп» целесообразным является определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на катехин и определение содержания аскорбиновой кислоты.
7. Обоснована целесообразность получения лекарственного препарата «Шиповника сироп» с добавлением густого экстракта, полученного на основе свежих плодов шиповника коричневого в количестве 10% от массы готового продукта.
8. Установлено, что настойки плодов, листьев, цветков и одревесневших побегов боярышника однопестичного обладают выраженной антимикробной активностью в отношении *Candida albicans*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*.
9. Показано, что образцы сиропов шиповника коричневого, полученные нами, имеют более высокие показатели по общей антиоксидантной и антирадикальной активности, чем образец аналогичного препарата, выпускаемого промышленностью.
10. Разработан проект фармакопейной статьи на лекарственное растительное сырье «Боярышника однопестичного плоды свежие».

Практические рекомендации. Результаты диссертационной работы позволяют усовершенствовать подходы к стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды, и могут быть использованы в учебном процессе по курсам «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия», а также в организациях и предприятиях, специализирующихся в области создания, стандартизации, сертификации и контроля качества лекарственных средств и лекарственных препаратов.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Проведение диссертационного исследования имеет научное и практическое значение для решения актуальных задач в области фармакогнозии и фармацевтической химии, в

том числе с целью дальнейшего изучения химического состава сырья лекарственных растений, содержащих флавоноиды, а также разработки объективных методик анализа и подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Список литературы

1. Абрикосов, Х.Н. Словарь-справочник пчеловода / Х.Н. Абрикосов, Л.В. Александрова, Ф.М. Алексеенко, Н.А. Бакулева, М.М. Глухов, Н.М. Глушков, С.Г. Гребельский, А.Ф. Губин, С.В. Жданов, Н.Ц. Иойриш, А.М. Ковалев, И.Ф. Камаров, П.М. Комаров, Ф.Л. Лаврехин, М.Я. Ловчиновская, Л.В. Малиновский, С.И. Малышев, П.П. Мышкин, М.И. Нейштадт, В.Ю. Некрасов, Е.В. Нешатаева, И.А. Николенко, А.С. Нуждин, Ф.Р. Писковой, В.И. Полтев, М.М. Прохоров, Н.П. Смараглова, Г.Ф. Таранов, В.А. Тамнов, К.П. Цветкова // Справочник. - М.: Сельхозгиз. - 1955. - С. 419.
2. Алексашина, С.А. Антиоксидантный потенциал плодов шиповника / С.А. Алексашина, Н.В. Макарова, Л.Г. Деменина // Вопросы питания. - 2019. - Т. 88, № 3. - С. 84-89. - DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10033.
3. Андреев, А.А. Изучение способов переработки свежих плодов аронии черноплодной / А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Материалы XI Международной научно-практической конференции молодых ученых, Москва, 30 ноября - 01 2023 года. - Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 2023. - С. 141-144.
4. Андреев, А.А. Оптимизация способа получения препарата «Шиповника сироп» / В.А. Куркин, А.А. Андреев, О.Е. Правдивцева, С.В. Первушкин, Н.П. Аввакумова // Традиционная медицина. - 2025. - Т. 77, № 1. - С. 11-14. - DOI 10.54296/18186173_2025_1_11.
5. Андреев, А.А. Оптимизация способа получения и методик анализа препарата «Кратегус» / А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, В.В. Стеняева, Т.М. Жавкина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2025. - Т. 24, № 1. - С. 151-156. DOI 10.37903/vsgma.2025.1.22.
6. Андреев, А.А. Способ комплексной переработки плодов аронии черноплодной / А.А. Андреев // Молодая фармация - потенциал будущего: Сборник материалов XIV всероссийской научной конференции с международным участием

Молодежного научного общества СПХФУ, Санкт-Петербург, 28 марта - 02 апреля 2024 года. - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2024. - С. 682-683.

7. Андреев, А.А. Изучение стабильности при хранении замороженных плодов и настойки боярышника однопестичного / А.А. Андреев, Т.М. Жавкина, О.Е. Правдивцева, В.А. Куркин // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы VIII Дальневосточного медицинского молодежного форума. - Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2024. - С. 224-225.
8. Андреев, А.А. Получение настоек аронии черноплодной / А.А. Андреев // V Гаммермановские чтения: Сборник научных трудов по материалам научно-методической конференции, Пермь, 09-10 ноября 2023 года. - Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Русайнс", 2023. - С. 26-28.
9. Андреев, А.А. Получение сока свежих плодов аронии черноплодной / А.А. Андреев // Аспирантские чтения - 2023: молодые ученые - медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 25 октября 2023 года. - Самара: ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2024. - С. 313-316.
10. Андреев, А.А. Разработка способа комплексной переработки размороженных плодов аронии черноплодной / А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.В. Егорова, А.В. Жданова // Фармация. - 2024. - Т. 73, № 6. - С. 11-15. DOI:10.29296/25419218-2024-06-02.
11. Андреев, А.А. Содержание флавоноидов в настойке одревесневших побегов боярышника однопестичного и ее антимикробная активность / А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Т.М. Жавкина, А.В. Помогайбин // Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов: Сборник научных статей по материалам Международного научного Симпозиума, Москва, 04-06 июня 2025 года. - Москва: Всероссийский научно-исследовательский

институт лекарственных и ароматических растений, 2025. - С. 235-238. - DOI 10.52101/9785870191164-2025-1-235.

12. Андреев, А.А. Патент № 2843900 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/734, В01D 11/02, А61К 131/00. Средство на основе плодов боярышника однопестичного, обладающее способностью подавлять рост *Bacillus cereus* заявл. 13.09.2024: опубл. 21.07.2025 / А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, П.В. Бочкарева, Д.Д. Исмагуллин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
13. Андреева, Ю.А. Фармакогностическое исследование *Crataegus flabellata* (Bosc ex Spach) K.Koch) [Текст]: дис. ... канд. фарм. наук: 3.4.2 / Андреева Юлия Андреевна. – Самара, 2025. - 174 с.
14. Андреева, Ю.А. Возможности использования лекарственного растительного сырья для получения пищевых продуктов с диетическими и функциональными свойствами / Ю.А. Андреева, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Т.М. Жавкина, Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2024. - Т. 19, № 4 (112). - С. 56-61.
15. Андреева, Ю.А. Изучение возможного использования свежих плодов боярышника (*Crataegus* L.) / Ю.А. Андреева, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева // Главврач. – 2023. – № 1. – С. 27-30.
16. Андреева, Ю.А. Изучение возможности получения сока из свежих плодов боярышника / Ю.А. Андреева, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.А. Андреев, Н.А. Волкова // Материалы III Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики". – 2023. – С. 232-235.
17. Андреева, Ю.А. Изучение комплексного подхода к заготовке сырья боярышника / Ю.А. Андреева, О.Е. Правдивцева // Сборник материалов Первой международной

- конференции «Интеграционные связи фармацевтической экологии - 2023». – 2024. – С.15-16.
18. Андреева, Ю.А. Изучение содержания суммы флавоноидов в листьях некоторых видов рода *Crataegus* L. / Ю.А. Андреева, А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева // Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Студенческая медицинская наука XXI века". – 2023. – С. 84.
 19. Андреева, Ю.А. Содержание суммы флавоноидов в плодах боярышника / Ю.А. Андреева, В.А. Куркин, О.В. Шарова, Т.М. Жавкина, А.В. Помогайбин, И.В. Рузаева // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Кромеровские чтения 2023". – 2023. – С. 150-151.
 20. Андреева, Ю.А. Сравнительный анализ извлечений из листьев некоторых представителей рода *Crataegus* L. / Ю.А. Андреева, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева // Сборник научных трудов по материалам научно-методической конференции "V Гаммермановские чтения". – 2023. – С. 29-31.
 21. Андреева, Ю.А. Получение настоек на основе плодов боярышника / Ю.А. Андреева, А.А. Андреев, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, В.М. Рыжов // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. - Пятигорск: Волгоградский государственный медицинский университет, 2024. - С. 79-84.
 22. Атлас лекарственных растений России / под ред. Сидельникова Н.И. - Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2021. - С. 646.
 23. Бакшуттов, С.А. Виды рода *Crataegus* как декоративные интродуценты / С.А. Бакшуттов, А.Д. Смирнова, В.Н. Сорокопудов // Вестник ландшафтной архитектуры. - 2022. - № 29. - С. 3-5.
 24. Блинкова, П.Р. Особенности потребления лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в розничном секторе фармацевтического рынка / П.Р. Блинкова, И.К. Петрухина,

- П.А. Лебедев, Т.К. Рязанова // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. - № 5-6. - С. 150-160. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.150-160>.
25. Вайс, Р.Ф. Фитотерапия. // Р.Ф. Вайс, Ф. Финтельманн / Руководство: Пер. с нем. - М.: Медицина, 2004. - С. 325-354.
26. Винницкая, В.Ф. Производство продуктов для здорового и функционального питания из шиповника по безотходной технологии / В.Ф. Винницкая, Е.И. Попова, С.И. Данилин, А.С. Мантрова, О.В. Ананьева, Ю.С. Богданова // Наука и Образование. - 2019. - Т. 2, № 2. - С. 45.
27. Волкова, Н.А. Фармакогностическое исследование сырья представителей рода *Crataegus* L. как перспективного источника биологически активных соединений [Текст]: дис. ... канд. фарм. наук: 3.4.2 / Волкова Надежда Александровна. – Самара, 2023. - 187 с.
28. Волкова, Н.А. Сравнительное морфолого-анатомическое исследование побегов боярышника / Н.А. Волкова, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.А. Андреев // Традиционная медицина. – 2022. – № 1(67). – С. 37-41. DOI:10.54296/18186173_2022_1_37
29. Гарькина, П.К. Сахарное печенье с применением порошка боярышника / П.К. Гарькина, О.Н. Горбачева // Инновационная техника и технология. - 2020. - № 4 (25). - С.12-18.
30. Государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации. - М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. / [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
31. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработана на основе Европейской фармакопеи (ГФ. РБ II): в 2 т. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское унитарное предприятие "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении". Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья: введено в действие с 1 июля 2016 года приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2016 года № 270.

32. Государственная фармакопея Республики Казахстан [Текст]. Т. 1. - 2-е изд. - Алматы: Жибек жолы, 2015. - 720 с.
33. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. - XV изд. - Т. I-II [Электронный ресурс] URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15/>
34. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. - XIV изд. - Т. I-IV. М., 2018. [Электронный ресурс] URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/>
35. Губанов, И.А. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 3: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И.А. Губанов. - М.: Т-во научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований. - 2004. - С.496.
36. Гусейнов, Дурсун Ягуб оглы. Фармакология боярышника / Д. Я. Гусейнов. - Баку: Азернешр. -1985. - 153 с.
37. Деревья и кустарники СССР // Т. 3, Издание Академии наук СССР Москва-Ленинград, 1954. - 872 с.
38. Демидова, О.А. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты / О.А. Демидова, В.В. Архипов, М.В. Журавлева, Т.В. Александрова, А.А. Александров // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2020. - Т. 8, № 4. - С. 165-177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>
39. Дубцова, Г.Н. Состав и содержание биологически активных веществ в плодах шиповника / Г.Н. Дубцова, Р.Н. Негматуллоева, В.В. Бессонов, В.Г. Байков, Л.В. Шевякова, Н.Н. Махова, О.И. Передеряев, М.Н. Богачук, Е.К. Байгарин // Вопросы питания. - 2012. - Т. 81, № 6. - С. 84-88.
40. Забалуева, Ю.Ю. Влияние настоя из плодов шиповника на хранимоспособность паштета в оболочке / Ю.Ю. Забалуева, Б.А. Баженова, А.Г. Бурханова, С.В. Андреева // Вестник ВСГУТУ. - 2018. - Т. 69, № 2. - С. 38-45.
41. Заикина, М.А. Технология йогурта на основе козьего молока, обогащенного смесью порошков аронии и боярышника / М.А. Заикина // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. - 2021. - Т. 83, № 4(90). - С. 204-208. DOI 10.20914/2310-1202-2021-4-204-208

42. Зилфикаров, И.Н. Природные лекарственные препараты: химический анализ и стандартизация / И.Н. Зилфикаров // Справочное и научно-практическое издание. М: Изд-во «СЛОН ПО». - 2021. - 712 с.
43. Егорова, А.В. Морфолого-анатомическое исследование плодов рябины черноплодной / А.В. Егорова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, Л.В. Тарасенко, Т.К. Рязанова, Е.В. Каллина // Медицинский альманах. - 2010. - № 2(11). - С. 326-328.
44. Егорова, А.В. Исследование по стандартизации плодов растений, содержащих вещества антоциановой природы [Текст]: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. / А.В. Егорова. - Самара, 2013. - 23 с.
45. Егорова, А.В. Сравнительное фармакогностическое исследование воздушно-сухих и свежих плодов рябины черноплодной / А.В. Егорова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, Т.К. Рязанова // Сеченовский вестник. - 2016. - № S1. - С. 51-52.
46. Елисеева, Л.Г. Плоды аронии черноплодной - источник витаминноминеральных комплексов / Л.Г. Елисеева, О.М. Блинникова // Пищевая промышленность. - 2013. - № 4. - С. 28-29.
47. Жданов, Д.А. Совершенствование отдельных числовых показателей качества некоторых видов лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды / Д.А. Жданов, В.А. Куркин, В.Б. Браславский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2021. - Т. 24, № 5. - С. 22-30. - DOI 10.29296/25877313-2021-05-03.
48. Жданов, Д.А. Актуальные аспекты контроля качества и стандартизации плодов шиповника / Д.А. Жданов, В.А. Куркин, В.Б. Браславский, А.И. Агапов // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2021. - Т. 10, № 3. - С. 167-175. DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-3-167-175.
49. Зверев, Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность / Я.Ф. Зверев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2017. - Т. 15. - № 4. - С. 5-13. - DOI: 10.17816/RCF1545-13

50. Ильина, М.Б. Современные способы консервации лекарственного растительного сырья: вариабельность содержания и стабильность биологически активных веществ / М.Б. Ильина, Е.В. Сергунова, И.А. Самылина // Фармация. - 2022. - Т. 71, № 2. - С.17-21. DOI 10.29296/25419218-2022-02-03
51. Катасонов, А.Б. Антоцианы для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний / А.Б. Катасонов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 4. С. 16 22. DOI: 10.17116/jnevro202212204116
52. Кененбай, Г.С. Применение *Rosa canina* L. для частичной замены нитрита натрия в колбасах / Г.С. Кененбай, А.А. Турсунов, Т.М. Жумалиева, Н.З. Тултабаев // Вестник Алматинского технологического университета. - 2023. - № 2. - С. 55-61. DOI 10.48184/2304-568X-2023-2-55-61.
53. Киселева, Т.Л. Лечебные свойства пищевых растений / Т.Л. Киселева, А.А. Карпеев, Ю.А. Смирнова, В.В. Амалицкий, В.П. Сафонов, Е.В. Цветаева, И.Л. Блинков, Л.И. Коган, В.Н. Чепков, М.А. Дронова / Под общ. Ред. Проф. Т.Л. Киселевой. - М.: Изда-во ФНКЭЦ ТМДЛ Росздрава, 2007. - 533 с.
54. Киселева, Т.Л. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества / Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнова. - М.: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. - 295 с.
55. Кокаева, Ф.Ф. Изучение химического состава плодов шиповника (*Rosa majalis*) / Ф.Ф. Кокаева, Д.Н. Джатиев // Известия Горского государственного аграрного университета. - 2018. - Т. 55, № 1. - С. 120-124.
56. Коропачинский, И.Ю. Древесные растения Азиатской России / И.Ю. Коропачинский, Н.Т. Встовкая. - Новосибирск: Изд-во СО РА. - 2002. - 707 с.
57. Корсун, В.Ф. Энциклопедия фитотерапии. Травы жизни профессора Корсуна / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун. - М.: ЗАО Центролиграф. - 2007. - С. 305-308.
58. Куркин, В. А. Стандартизация плодов аронии черноплодной / В.А. Куркин, А.В. Егорова // Фармация. - 2012. - № 7. - С. 10-13.

59. Куркин, В.А. Разработка методики определения антоцианов в лекарственном растительном сырье / В.А. Куркин, Т.К. Рязанова, А.В. Куркина, А.В. Егорова // Фармация. - 2014. - № 4. - С. 17-20.
60. Куркин, В.А. Антимикробная активность и содержание флавоноидов в настойках плодов боярышника однопестичного и боярышника вееролистного / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Ю.А. Андреева, А.А. Андреев, В.В. Стеняева // Современные проблемы фармации : Сборник научных трудов III Научно-практической онлайн-конференции с международным участием, посвященной 105-летию Самарского государственного медицинского университета, Самара, 18-19 ноября 2024 года. - 2024. - С. 143-145.
61. Куркин, В.А., Морозова Т.В., Шайхутдинов И.Х., Лямин А.В., Правдивцева О.Е., Первушкин С.В., Кретьева А.А. Сравнительное фитохимическое и микробиологическое исследование жидких экстрактов из плодов боярышника кроваво-красного и боярышника полумягкого / В.А. Куркин, Т.В. Морозова, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Лямин, О.Е. Правдивцева, С.В. Первушкин, А.А. Кретьева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2019. - № 4. - С. 3-6. - DOI:10.29296/25877313-2019-04-01
62. Куркин, В.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов: монография / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова. - Самара: ООО «Офорт», 2020. - 118 с.
63. Куркин, В.А. Получение сока из свежесобранных и размороженных плодов / В.А. Куркин, А.А. Андреев, Ю.А. Андреева, О.Е. Правдивцева, Н.Р. Варина, В.В. Стеняева // Традиционная медицина. - 2024. - № 1(73). - С. 50-53. DOI: 10.54296/18186173_2024_1_50.
64. Куркин В.А. Патент № 2825090 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/725. Способ комплексной переработки свежесобранных и размороженных плодов аронии черноплодной: № 2023136179: заявл. 29.12.2023: опубл. 20.08.2024 / В. А. Куркин, А.А. Андреев, О.Е. Правдивцева, А.В. Куркина; заявитель Федеральное

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

65. Куркин, В.А. Сравнительное фитохимическое изучение почек и коры некоторых видов боярышник/ В.А. Куркин, Ю.А. Андреева, О.Е. Правдивцева, А.В. Жданова, А.В. Куркина, Т.М. Жавкина, Т.Л. Киселева// Химия растительного сырья. – 2024. – № 3. – С. 169-179 DOI: 10.14258/jcprm.20240313495.
66. Куркин, В. А. Актуальные вопросы стандартизации плодов и препаратов шиповника коричневого / В.А. Куркин, А.А. Андреев, О.Е. Правдивцева // Аспирантский вестник Поволжья. - 2025. - Т. 25, № 3. - С. 59-64. DOI 10.35693/AVP686593.
67. Куркин, В.А. Антимикробная активность и содержание флавоноидов в настойках плодов боярышника однопестичного и боярышника вееровидного / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Ю.А. Андреева, А.А, С.В. Первушкин, Н.П. Аввакумова // Традиционная медицина. - 2025. - № 1(77). - С. 11-14. DOI 10.54296/18186173_2025_1_11.
68. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для фармацевтических вузов (факультетов) / В. А. Куркин. - 7-е изд., перераб. и доп. - Самара: ООО «Офорт»: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2025. - 1268 с.
69. Куркин, В.А. Основы фитотерапии: Учебник для фармацевтических вузов (факультетов) / В. А. Куркин. - 4-е изд., перераб. и доп. - Самара: ООО «Офорт»: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. - 2025. - 963 с.
70. Куркина, А.В. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды / А.В. Куркина // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - № 5. - С. 150-153.
71. Куркина, А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография / А.В. Куркина. - Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России. - 2012. - 290 с.

72. Лысенко, Т.А. Сравнительное изучение влияния сока плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*) и настоя плодов аронии на показатели артериального давления и на диурез у лабораторных животных / Т.А. Лысенко // Международный научно-исследовательский журнал. - 2022. - №3. С. 122-125. - DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.021
73. Магомедова, З.М. Фитохимическое исследование плодов и масла шиповника / З.М. Магомедова, С.М. Увайсова // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2024. - № 1. - С. 14-22.
74. Маевский, П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. 11-е издание / П.Ф. Маевский. - М.: Товарищество научных изданий КМК, 2014. - 635 с.
75. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие. - 2-е изд., перераб. и доп. / С.А. Минина, И.Е. Каухова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - 560 с.
76. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А. Северцева. - Санкт-Петербург: Спецлит. - 2001. - 223 с.
77. Нестерова, Н.В. Разработка состава и определение показателей качества сиропов с извлечениями из сырья фармакопейных растений семейства *Rosaceae* / Н.В. Нестерова, О.В. Нестеров, А.Л. Маруев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2023. Т. 25, № 11. С. 119-128. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-11-119-128.
78. Олефир, Ю.В. Соки растений и лекарственные препараты на их основе: вопросы стандартизации и контроля качества / Ю.В. Олефир, Е.И. Саканян, Н.С. Терешина, М.Н. Лякина, Л.Н. Шишова // Химико-фармацевтический журнал. - 2018. - Т. 52, № 4. - С. 35-39. DOI:10.30906/0023-1134-2018-52- 4-35-39
79. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2004. - Т. 6, № 4. - С. 306-359.
80. Павлова, О.В. Моделирование фитокомпозиции функционального назначения при постковидном синдроме / О.В. Павлова, А.С. Кучер // Современная наука и инновации. - 2024. - № 1(45). - С. 50-57. DOI 10.37493/2307-910X.2024.1.5.

81. Платонова, Е.Ю. Арония черноплодная (*Aronia melanocarpa*) как источник соединений с потенциальной геропротекторной активностью / Е.Ю. Платонова, С.Н. Плюснин, М.В. Шапошников, А.А. Москалев // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. - 2019. - № 2(209). DOI: 10.31140/j.vestnikib.2019.2(209).
82. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. - СПб.; М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. - Т. 2, - С. 191-197.
83. Самылина, И.А. О фармакологической активности препаратов боярышника / И.А. Самылина // Фармация. - 1990. - Том 2, - С. 63-65.
84. Самылина, И. А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств / И.А. Самылина // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международного научного конгресса. - Москва: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ [и др.]. - 1994. - С. 203.
85. Самылина, И.А. Атлас лекарственных растений и сырья. Учебное пособие по фармакогнозии / И.А. Самылина, А.А. Сорокина. - М.: Авторская Академия; Товарищество научных изданий КМК, 2008. - 318 с.
86. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие в 2-х томах / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т. 2, - С. 384.
87. Самылина, И.А. Боярышник (*Crataegus*): возможности медицинского применения / И.А. Самылина, А.А. Сорокина, Н.В. Пятигорская // Фарматека. - 2010. - № 8. - С.83-85.
88. Сергунова, Е.В. Сравнительный анализ состава настоек матричных гомеопатических из свежих, замороженных и высушенных плодов / Е.В. Сергунова // Фармация. - 2017. - Т. 66, № 1. - С. 48-51.
89. Сергунова, Е.В. Влияние отрицательных температур на проявляемость диагностических признаков плодов боярышника и рябины обыкновенной / Е.В. Сергунова // Фармация. - 2016. - Т. 65, № 1. - С. 9-13. DOI: <https://doi.org/None>

90. Усачева, В.В. Судьба благословенных и проклятых деревьев в традиционной культуре славян / В.В. Усачева // Acta Linguistica Petropolitana. Труды института лингвистических исследований. - 2010. - Т. 6, № 1. - С. 130-163.
91. Тринеева, О.В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) / О.В. Тринеева / Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2017. - № 4. - С. 180-197.
92. Тринеева, О.В. Определение каротиноидов в плодах шиповника (*Rosa sp.*) / О.В. Тринеева, Е.Ф. Сафонова, А.И. Сливкин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2012. - № 11. - С. 19-23.
93. Тринеева, О.В. Профиль биологически активных веществ листьев аронии Мичурина, произрастающих в условиях Центрального Черноземья / О.В. Тринеева, О.В. Пугачева // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2024. - Т. 13, № 2. - С. 33-34.
94. Уфимов, Р.А. Род Боярышник (*Crataegus L., Rosaceae*) во флоре Восточной Европы и Кавказа [Текст]: автореферат дис. ... канд. б. наук: 03.02.01 / Уфимов Роман Александрович. - СПб. - 2013. - 22 с.
95. Флора СССР. В 30 томах. Том 9 / под глав. ред. акад. В. Л. Комарова; ред. тома С.В. Юзебчук. - Москва; Ленинград: изд-во Академия наук СССР. - 1939. - 467 с.
96. Флора СССР. В 30 томах. Том 10 / под глав. ред. акад. В.Л. Комарова; ред. тома Б.К. Шишкин, С.В. Юзебчук. - Москва; Ленинград: изд-во Академия наук СССР. - 1941. - 603 с.
97. Хасанова, С.Р. Перспективы использования боярышников в неврологии / С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, А.В. Самородов, В.А. Куркин, А.В. Дубищев, Н.А. Зарипов // Вестник Авиценны. - 2025. Т. 27, № 2. С. 306-316. doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-2-306-316
98. Хишова, О.М. Количественное определение процианидинов плодов боярышника / О.М. Хишова, Г.Н. Бузук // Химико-фармацевтический журнал. - 2006. - №2. - С.20-22. DOI: 10.30906/0023-1134-2006-40-2-20-21

99. Шайхутдинов, И. Х. Исследование по стандартизации лекарственных растительных препаратов на основе сырья видов рода Боярышник (*Crataegus* L.) [Текст]: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Шайхутдинов Ильнур Хясяинович. – Самара, 2021. - 181 с.
100. Шаповалова, И.А. Оценка эффективности фитотерапии вторичных иммунодефицитных состояний / И.А. Шаповалова, С.Е. Якимович // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. - 2023. - № 2(176). - С. 139-146.
101. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. - СПб.: Специальная литература, 1999. - 407 с.
102. Aierken, A. Hypoglycemic effect of hawthorn in type II diabetes mellitus rat model / A. Aierken, T. Buchholz, C. Chen, X. Zhang, M.F. Melzig // Journal of the Science of Food and Agriculture. - 2017. - Vol. 97, No.13. - P. 4557-4561. DOI: 10.1002/jsfa.8323.
103. Akcan, T. Hawberry (*Crataegus monogyna* Jacq.) extracts inhibit lipid oxidation and improve consumer liking of ready-to-eat (RTE) pork patties / T. Akcan, M. Estévez, S. Rico, S. Ventanas, D. Morcuende // Journal of Food Science and Technology. - 2017. - Vol. 54, No. 5. - P. 1248-1255. DOI: 10.1007/s13197-017-2578-8.
104. 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. - Vol. 9, No. 4. - P. 436. DOI: 10.3390/foods9040436.
105. Asayama, S. Rosae multiflorae fructus extracts regulate the differentiation and vascular endothelial cell-mediated proliferation of keratinocytes / S. Asayama, T. Igarashi, Y. Abe. A. Iwasaki, M. Kubo, A. Ikeda, K. Akiyama, T. Okamoto, M. Yagi, Y. Niki, H. Ando, M. Ichihashi, K.I. Mizutani // Biosci Biotechnol Biochem. - 2025. - Vol. 89, No. 5. - P. 750-760. doi: 10.1093/bbb/zfaf007.

106. Banjari, I. Antidiabetic Effects of *Aronia melanocarpa* and Its Other Therapeutic Properties / I. Banjari, A. Misir, K. Šavikin, S. Jokić, M. Molnar, H.K.S. De Zoysa, V.Y. Waisundara // *Front Nutr.* - 2017. - Vol. 4. - Article 53. DOI: 10.3389/fnut.2017.00053.
107. Batyuk, V.S. Cratenacin — A new flavone glycoside from *Crataegus curvisepala* / V.S. Batyuk, N.V. Chernobrovaya, A.P. Prokopenko // *Chemistry of Natural Compounds.* - 1966. - Vol. 2, No. 2. - P. 69-71. DOI: 10.1007/BF00567537.
108. Benzie, I. F. F. Ferric reducing/antioxidant power assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration / I.F.F. Benzie, J.J. Strain // *Methods in Enzymology.* - 1999. - Vol. 299. P. 15-27. DOI:10.1016/s0076-6879(99)99005-5.
109. British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia 2024*. London: The Stationery Office (TSO); 2024.
110. Bushmeleva, K. Antioxidative and Immunomodulating Properties of *Aronia melanocarpa* Extract Rich in Anthocyanins / K. Bushmeleva, A. Vyshtakalyuk, D. Terenzhev, T. Belov, E. Nikitin, V. Zobov // *Plants (Basel).* - 2022. - No. 11. DOI: 10.3390/plants11233333.
111. Butkevičiūtė, A. Phenolic Content and Antioxidant Activity in Fruit of the Genus *Rosa* L. / A. Butkevičiūtė, R. Urbškaitė, M. Liaudanskas, K. Obelevičius, V. Janulis // *Antioxidants.* - 2022. - Vol. 11, No. 5. - P. 912. DOI: 10.3390/antiox11050912.
112. Christiansen, C.B. *Aronia* in the Type 2 Diabetes Treatment Regimen / C.B. Christiansen, P.B. Jeppesen, K. Hermansen, S. Gregersen // *Nutrients.* - 2023. - Vol. 15. - No. 19. DOI: 10.3390/nu15194188.
113. Cosmulescu, S.N. Content in organic acids of *Mespilus* spp. and *Crataegus* spp. genotypes / S.N. Cosmulescu, I. Trandafir, F. Scrieciuc, A.-M. Stoenescu // *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca.* - 2020. - T. 48, No. 1. - C. 171-176. DOI: 10.15835/nbha48111746.
114. Cui, M. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and safety concerns of hawthorn (*Crataegus* genus): A comprehensive review / M. Cui, L. Cheng, Z. Zhou, Z.

- Zhu, Y. Liu, C. Li, B. Liao, M. Fan, B. Duan // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2024. - Vol. 319. - P. 117229. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117229.
115. Edwards, J.E. A review of the chemistry of the genus *Crataegus* / J.E. Edwards, P.N. Brown, N. Talent, T.A. Dickinson, P.R. Shipley // *Phytochemistry*. - 2012. - Vol. 79. - P. 5-26. DOI: 10.1016/j.phytochem.2012.04.006.
116. European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia 11.0*. Strasbourg: Council of Europe; 2023
117. Fayaz, F.A. Comprehensive Review on Phytochemistry and Pharmacology of *Rosa* Species (*Rosaceae*) / F. Fayaz, K. Singh, S. Gairola, Z. Ahmed, B.A. Shah // *Curr Top Med Chem*. - 2024. - Vol. 24, No. 4. - P. 364-378. DOI: 10.2174/0115680266274385231023075011.
118. Fong, H.H. Hawthorn / H.H. Fong, J.L. Bauman // *J Cardiovasc Nurs*. - 2002. - Vol. 16, No. 4. P. 1-8. DOI: 10.1097/00005082-200207000-00002.
119. Jalali, A.S. *Crataegus monogyna* aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences / A.S. Jalali, S. Hasanzadeh, H. Malekinejad // *Acta Med Iran*. -2012. - Vol.50, No. 1. - P. 1-8.
120. Jiang, Y. Textural Characteristics and Sensory Evaluation of Yogurt Fortified with Pectin Extracted from Steeped Hawthorn Wine Pomace. / Y. Jiang, J. Du, L. Zhang // *Int. J. Food Eng.* – 2021. – Vol. 17. – P.131-140.
121. José, L.M. Antioxidant, hypolipidemic and preventive effect of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) on alcoholic liver damage in rats / L. M. José, C.A. Reyes-Estrada, R. Gutiérrez-Hernández, J.A. López // *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*. - 2016. - Vol. 8. - No. 11. pp. 193-202. DOI: 10.5897/JPP2016.0428.
122. Hellenbrand, N. Isolation and quantification of oligomeric and polymeric procyanidins in leaves and flowers of Hawthorn (*Crataegus* spp.) / N. Hellenbrand, J. Sendker, M. Lechtenberg, F. Petereit, A. Hensel // *Fitoterapia*. - 2015. - Vol. 104. - P. 14-22. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.04.010.

123. Huang, X.X. Seven new sesquiterpenoids isolated from the seeds of hawthorn and their neuroprotective activities / X.X. Huang, Q. Ren, X.Y. Song, L. Zhou, G. Yao, X. Wang, S. Song // *Fitoterapia*. - 2018. - Vol. 125. - P. 6-12. DOI: 10.1016/j.fitote.2017.12.010.
124. Kowalski, R. Essential Oil Composition of Hawthorn *Crataegus monogyna* Inflorescence / R. Kowalski, G. Kowalska, K. Kalwa, M. Sujka // *Chemistry of Natural Compounds*. - 2018. - Vol. 54, No. 5. - P. 995-997. DOI: 10.1007/s10600-018-2533-6.
125. Lis, M. Hawthorn (*Crataegus monogyna*) Phenolic Extract Modulates Lymphocyte Subsets and Humoral Immune Response in Mice / M. Lis, M. Szczypka, A. Suszko-Pawłowska, A. Sokół-Łetowska, A. Kucharska, B. Obminska-Mrukowicz // *Planta Medica*. - 2020. - Vol. 86, No. 02. - P. 160-168. DOI: 10.1055/a-1045-5437.
126. Li, X., Jiang, Q., Wang, T., Liu, J., Chen, D. Comparison of the Antioxidant Effects of Quercitrin and Isoquercitrin: Understanding the Role of the 6''-OH Group / X. Li, Q. Jiang, T. Wang, J. Liu, D. Chen // *Molecules*. - 2016. - Vol. 21. - No. 1246. DOI: 10.3390/molecules21091246
127. Muradoğlu, F. Quantification Analysis of Biochemical and Phenolic Composition in Hawthorn (*Crataegus* spp.) Fruits / F. Muradoğlu, S. Gürsoy, K. Yıldız // *Erwerbs-Obstbau*. - 2019. - Vol. 61, No. 2. - P. 189-194. DOI: 10.1007/s10341-018-00415-z.
128. Nabavi, S.F. Polyphenolic Composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: From Chemistry to Medical Applications / S.F. Nabavi, S. Habtemariam, T. Ahmed, A. Sureda, M. Daglia, E. Sobarzo-Sánchez, S.M. Nabavi // *Nutrients*. - 2015. - Vol. 7. No. P. 7708-7736. DOI: 10.3390/nu7095361.
129. Nie, J. Antioxidant and lipase activity of Hawthorn edible enzyme. / J. Nie, J. Su, C. Zhang // *Food Ind.* – 2021. – Vol.11. – P. 232-236.
130. Nikolov, N. Crateside — A new flavonol glycoside from *Crataegus monogyna* and *C. pentagyna* / N. Nikolov, V.S. Batyuk, V. Ivanov // *Chemistry of Natural Compounds*. - 1973. - Vol. 9, No. 2. - P. 150-151. DOI: 10.1007/BF00563332.
131. Nikolov, N. Di-C-glycosylflavones from *Crataegus monogyna* / N. Nikolov, G. DellaMonica, J. Chopin // *Phytochemistry*. - 1981. - Vol. 20, No. 12. - P. 2780-2781. DOI: 10.1016/0031-9422(81)85290-9.

132. Olah, N.K. Phytochemical Screening of Different *Crataegus oxyacantha* Extracts. / N.K. Olah, R. Burtescu, S. Petrescu, A. Brasovan, E. Chise, S. Codruta, A. Cobzac, D. Hanganu // *Studia UBB Chem.* – 2017. – Vol. 62. – P. 57-73.
133. Rocchetti, G. Untargeted metabolomic profiling of three *Crataegus* species (hawthorn) and their in vitro biological activities / G. Rocchetti, B. Senizza, G. Zengin, M.F. Mahomodally, I. Senkardes, D. Lobine, L. Lucini // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* - 2020. - Vol. 100, No. 5. - P. 1998-2006. DOI: 10.1002/jsfa.10216.
134. Sánchez-Moreno, C. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols / C. Sánchez-Moreno, J.A. Larrauri, F. Saura-Calixto // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* - 1998. - Vol. 76, - No. 2. - P. 270-276. DOI:10.1002/(sici)1097-0010(199802)76:2<270::aid-jsfa945>3.0.co;2-9.
135. Shih, CC. Validation of the Antidiabetic and Hypolipidemic Effects of Hawthorn by Assessment of Gluconeogenesis and Lipogenesis Related Genes and AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation / C.C. Shih, C.H. Lin, Y.J. Lin, J.B. Wu // *Evid Based Complement Alternat Med.* - 2013. - Vol. 597067. DOI: 10.1155/2013/597067.
136. Shortle, E. Influence of extraction technique on the anti-oxidative potential of hawthorn (*Crataegus monogyna*) extracts in bovine muscle homogenates / E. Shortle, M.N. O'Grady, D. Gilroy, A. Furey, N. Quinn, J.P. Kerry // *Meat Science.* - 2014. - Vol. 98, No. 4. - P. 828-834. DOI: 10.1016/j.meatsci.2014.07.001.
137. Song, P. Juice from Fructus Rosae Roxburghii normalizes blood lipids in mice with diet-induced hyperlipidemia / P. Song, X. Shen // *Food Sci. Nutr.* - 2020. - Vol. 8, No. 11. - P. 6069-6082. doi: 10.1002/fsn3.1897.
138. Wyspiańska, D. Physico-chemical, antioxidant, and anti-inflammatory properties and stability of hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) procyanidins microcapsules with inulin and maltodextrin: Properties of hawthorn procyanidins microcapsules / D. Wyspiańska, A.Z. Kucharska, A. Sokół-Łętowska, J. Kolniak-Ostek // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* - 2017. - Vol. 97, No. 2. - P. 669-678. DOI: 10.1002/jsfa.7787.

139. Yalçın Dokumacı, K. Determination of Some Physical and Chemical Properties of Common Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq. Var. *Monogyna*) / K. Yalçın Dokumacı, N. Uslu, H. Haciseferoğulları, M.N. Örnek // *Erwerbs-Obstbau*. - 2021. - Vol. 63, No. 1. - P. 99-106. DOI: 10.1007/s10341-021-00545-x.
140. Yoo, J.H. Hawthorn Fruit Extract Elevates Expression of Nrf2/HO-1 and Improves Lipid Profiles in Ovariectomized Rats / J.H. Yoo, Y. Liu, H.S. Kim // *Nutrients*. - 2016. - Vol. 8, No. 5. - P. 283. DOI: 10.3390/nu8050283.
141. Zielińska, A. Anti-Atherosclerotic Properties of *Aronia melanocarpa* Extracts Influenced by Their Chemical Composition Associated with the Ripening Stage of the Berries / A. Zielińska, D. Bryk, K. Paradowska, P. Siudem, I. Wawer, M. Wrzosek // *Int. J. Mol. Sci.* - 2024. - Vol. 25, No. 8. - P. 4145. DOI: 10.3390/ijms25084145

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Схема переработки свежих и размороженных плодов аронии черноплодной

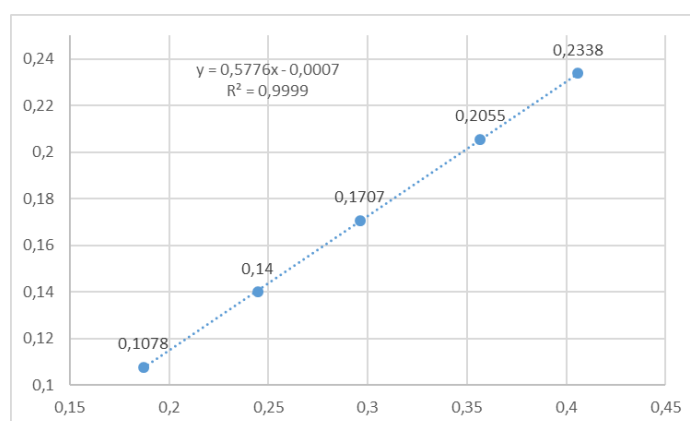
Приложение 2. Схема получения сиропов шиповника коричневого

Приложение 3. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на катехин в плодах боярышника однопестичного

1. Определение линейности методики

№ п/п	Содержание, %	Объем аликвоты, мл	Оптическая плотность	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, мг
1	60	1,2	0,1078	0,1871
2	80	1,6	0,1400	0,2447
3	100	2,0	0,1707	0,2963
4	120	2,4	0,2055	0,3567
5	140	2,8	0,2338	0,4059

Коэффициент корреляции r составил 0,9995 (не менее 0,99)



Зависимость оптической плотности от теоретического содержания суммы флавоноидов в пересчете на катехин

2. Определение правильности методики

Определение правильности методики проводили, добавляя субстанцию катехина к анализируемому раствору. Правильность методики лежала в пределах от 2,58% до 4,65%.

3. Определение прецизионности методики

Проводилось определение повторяемости (сходимости), внутрилабораторной и межлабораторной прецизионности (воспроизводимости) методики.

3.1. Определение повторяемости (сходимость)

Правильность определяли в 11 повторностях, при этом относительное стандартное отклонение составляет 4,55% (не более 10%).

f	\bar{X}	S	S^2	P (%)	T (P, t)	ΔX	E, %
10	1,59	0,0306	0,0009	95	2,23	$\pm 0,07$	$\pm 4,55$

3.2. Определение внутрилабораторной прецизионности

Определение проводилось в разные дни одним аналитиком в одной лаборатории. Относительное стандартное отклонение не превышало 10%

3.3. Определение воспроизводимости

Определение проводили разные аналитики в разных лабораториях. В каждом случае проводилось по три определения. Значение ошибки не превышало 10%.

№ п/п	Аналитик	Значение относительной ошибки
1	1 (3 пробы)	5,40%
2	2 (3 пробы)	4,62%

Приложение 4. Акты внедрения результатов диссертационного исследования

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пермская
государственная фармацевтическая
академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.фарм.н., доцент
В.Г. ЛУЖАНИН



« 06 » 2025 г.

о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича «Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем. *Rosaceae*, содержащих флавоноиды» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в Пермской государственной фармацевтической академии

Комиссия в составе сотрудников Пермской государственной фармацевтической академии заведующего кафедрой фармакогнозии, д.фарм.н., доцента В.Д. Белоноговой, профессора кафедры фармакогнозии, д.фарм.н., доцента А.Ю. Турышева подтверждает использование материалов диссертационного исследования А.А. Андреева, посвященного исследованию химического состава, а также разработке методик анализа на основе свежих плодов растений сем. *Rosaceae*, содержащих флавоноиды, определению диагностических признаков и обоснованию подходов к стандартизации растительного сырья – «Боярышника однопестичного плоды свежие» в работе кафедры фармакогнозии Пермской государственной фармацевтической академии.

Разработанные методики качественного и количественного анализа растительного сырья и экстракционных препаратов из свежих плодов боярышника однопестичного, аронии черноплодной и шиповника коричневого апробированы в процессе работы кафедры фармакогнозии Пермской государственной фармацевтической академии. Внедренные результаты способствуют решению вопроса стандартизации растительного сырья и лекарственных препаратов на основе свежих плодов растений сем. *Rosaceae*.

Члены комиссии:

Заведующий кафедрой фармакогнозии,
д.фарм.н., доцент

В.Д. Белоногова

Профессор кафедры фармакогнозии,
д.фарм.н., доцент

А.Ю. Турышев

«Утверждаю»

Директор

Средне-Волжского филиала ФГБНУ

"Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических
растений"

В.Н. Сетин

2025 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича
«Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем. *Rosaceae*,
содержащих флавоноиды»

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности
3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)
в Средне-Волжском филиале ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических растений"

Комиссия в составе сотрудников Средне-Волжского филиала ФГБНУ
"Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических
растений": научного сотрудника С.Ю. Акутиной, научного сотрудника А.Н. Загорянского,
подтверждает использование материалов диссертационного исследования А.А. Андреева,
посвящённого изучению химического состава, а также разработке методик анализа сырья
плодов боярышника однопестичного размороженных, определению диагностических
признаков и обоснованию подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья
– «Боярышника однопестичного плоды свежие» и лекарственного растительного препарата
– «Настойка гомеопатическая матричная «Кратегус» в работе института.

Разработанные методики качественного и количественного анализа апробированы в
процессе работы института. Внедренные результаты способствуют повышению
объективности стандартизации сырья и лекарственных препаратов на основе боярышника
однопестичного.

Члены комиссии:

Научный сотрудник Средне-Волжского филиала
ФГБНУ "Всероссийский
научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений"



С.Ю. Акутина

Научный сотрудник Средне-Волжского филиала
ФГБНУ "Всероссийский
научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений"



А.Н. Загорянский

«Утверждаю»

Начальник ГБУЗ

«Центр контроля качества
лекарственных средств
Самарской области»

О.А. Обходская

12 2025 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича «Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем. *Rosaceae*, содержащих флавоноиды» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

Комиссия в составе сотрудников ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»: начальника Центра Обходской О.А., провизора-аналитика Мироновой Е.Е., провизора-аналитика Шарымовой О.А., подтверждает использование материалов исследования А.А. Андреева, посвященного изучению химического состава и разработке подходов к стандартизации растительного сырья и экстракционных препаратов на основе свежих плодов боярышника, черноплодной рябины и шиповника при анализе лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. Разработанные методики качественного и количественного анализа апробированы в процессе работы Центра. В основе разработанных методик лежат методологические подходы, предусматривающие использование ТСХ, ВЭЖХ и УФ-спектроскопии в присутствии стандартных образцов биологически активных соединений. Методики определения подлинности сырья и препаратов на основе свежих плодов сем. *Rosaceae*, а также методики определения суммы флавоноидов в сырье воспроизводимы и удобны в работе.

Внедрение результатов диссертационного исследования А.А. Андреева будет способствовать решению вопроса стандартизации свежих плодов некоторых растений сем. *Rosaceae*, а также растительных препаратов на основе данного вида сырья.

Члены комиссии:

Начальник ГБУЗ «Центр контроля качества
лекарственных средств Самарской области»

О.А. Обходская

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества
лекарственных средств Самарской области»

Е.Е. Миронова

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества
лекарственных средств Самарской области»

О.А. Шарымова

443070, г. Самара, ул. Партизанская, д. 33

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор
И.Л. Давыдкин
« 21 » _____ 2025 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича
«Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем.
Rosaceae, содержащих флавоноиды» на соискание учёной степени кандидата
фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки) на кафедре химии Института фармации
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры химии Института фармации: зав. кафедрой, д.фарм.н., профессора Воронина А.В., доцента кафедры, к.хим.н., доцента Шариповой С.Х., доцента кафедры, к.биол.н., доцента Расцветовой Н.В. подтверждает использование материалов диссертационного исследования А.А. Андреева, посвящённого изучению химического состава, определению диагностических признаков и обоснованию подходов к стандартизации растительного сырья и экстракционных препаратов на основе плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, а также в научно-исследовательской работе в области изучения лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды и антоцианы.


Внедрённые результаты способствуют решению вопроса стандартизации растительного сырья и экстракционных препаратов на основе плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой химии Института фармации,
д. фарм. н., профессор

 А.В. Воронин


Доцент кафедры химии Института фармации,
к.хим.н., доцент

 С.Х. Шарипова

Доцент кафедры химии Института фармации,
к.биол.н., доцент

 Н.В. Расцветова

Директор Института фармации,
д.фарм.н., профессор

 А.В. Воронин

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор
И. П. Давыдкин
2025 г.

АКТ


о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича
«Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем.
Rosaceae, содержащих флавоноиды» на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки) на кафедре фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия, в составе сотрудников кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии: зав. кафедрой, д.фарм.н., профессора Куркина В.А., доцента кафедры, д.фарм.н, доцента Браславского В.Б., доцента кафедры, к.фарм.н, доцента Рыжова В.М., подтверждает использование материалов диссертационного исследования А.А. Андреева, посвященного изучению вопросов фитохимической и морфолого-анатомической диагностики, обоснованию подходов к стандартизации растительного сырья и экстракционных препаратов на основе плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами и ординаторами, а также в научно-исследовательской работе.


Внедренные результаты способствуют решению вопросов стандартизации растительного сырья.

Члены комиссии:


Зав. кафедрой фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии,
д.фарм.н., профессор

 В.А. Куркин

Доцент кафедры фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии,
д.фарм.н., доцент

 В.Б. Браславский

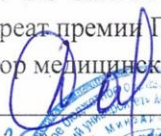
Доцент кафедры фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии,
к.фарм.н., доцент

 В.М. Рыжов

Директор Института фармации,
д.фарм.н., профессор

 А.В. Воронин

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор

И.Л. Давыдкин
« 25 / 12 / 2025 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича «Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем. *Rosaceae*, содержащих флавоноиды» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) на кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологий — базовой кафедры «Озон Фармацевтики» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий — базовой кафедры «Озон Фармацевтики»: зав. кафедрой, д.фарм.н., профессора Куркиной А.В., доцента кафедры, к.фарм.н. Желонкина Н.Н., доцента кафедры, к.фарм.н., доцента Климовой Л.Д. подтверждает использование материалов диссертационного исследования А.А. Андреева, посвящённого исследованию химического состава, а также разработке методик анализа сырья аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого, определению диагностических признаков и обоснованию подходов к стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья — «Боярышника однопестичного плоды свежие», в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, а также в научно-исследовательской работе в области технологических исследований по производству лекарственных препаратов на основе плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого.


Используемые при этом результаты изучения химического состава, а также разработанные подходы к стандартизации сырья являются методической и методологической основой для научного обоснования ресурсосберегающих технологий.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологий — базовой кафедры «Озон Фармацевтики», д.фарм.н., профессор

 А.В. Куркина

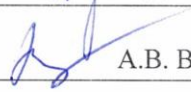
Доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий — базовой кафедры «Озон Фармацевтики», к.фарм.н.

 Н.Н. Желонкин

Доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий — базовой кафедры «Озон Фармацевтики», к.фарм.н., доцент

 Л.Д. Климова

Директор Института фармации,
д.фарм.н., профессор

 А.В. Воронин

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор
И.Л. Давыдкин
« 25 » 12 2025 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Андреева Аркадия Алексеевича «Фармакогностическое исследование плодов некоторых растений сем. *Rosaceae*, содержащих флавоноиды» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) в научно-образовательном центре «Фармация» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников научно-образовательного центра «Фармация» (НОЦ «Фармация»): директора, д.фарм.н. Рязановой Т.К., главного специалиста, к.фарм.н. Мубинова А.Р., главного специалиста Качалкиной И.В. подтверждает использование материалов диссертационного исследования А.А. Андреева, посвящённого определению диагностических признаков, изучению химического состава с использованием современных инструментальных методов анализа и обоснованию подходов к стандартизации растительного сырья аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого в научно-исследовательской работе по изучению растительного сырья, содержащего флавоноиды и антоцианы.

Внедренные результаты диссертационного исследования способствуют решению вопроса стандартизации растительного сырья и экстракционных препаратов на основе плодов аронии черноплодной, боярышника однопестичного, шиповника коричневого.

Члены комиссии:

Директор НОЦ «Фармация»,
д. фарм. н.



Т.К. Рязанова

Главный специалист НОЦ «Фармация»,
к. фарм. н.



А.Р. Мубинов

Главный специалист НОЦ «Фармация»



И.В. Качалкина

Директор Института фармации,
д.фарм.н., профессор



А.В. Воронин

**Приложение 5. Проект фармакопейной статьи на боярышника
однопестичного плоды свежие**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

УТВЕРЖДАЮ

И.о. генерального директора
ФГБУ «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»,
кандидат фармацевтических наук

В.В. КОСЕНКО

«__» _____ 20__ г.

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Организация-разработчик: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Боярышника однопестичного плоды свежие **ФС.2.5.** .
Вводится впервые

Crataegi monogyna fructus recens

Срок введения установлен
с «__» _____ 20__ г.
до «__» _____ 20__ г.

Собранные в фазу полного созревания плоды древесного культивируемого растения боярышника однопестичного – *Crataegus monogyna* Jacq., сем. Розоцветные – *Rosaceae*.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Собранные в сентябре-октябре плоды дикорастущих или культивируемых деревьев боярышника однопестичного – *Crataegus monogyna* Jacq., сем. Розоцветные – *Rosaceae*.

Содержит:

Цельное сырье:

- не менее 1,0 % суммы флавоноидов в пересчете на катехин

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

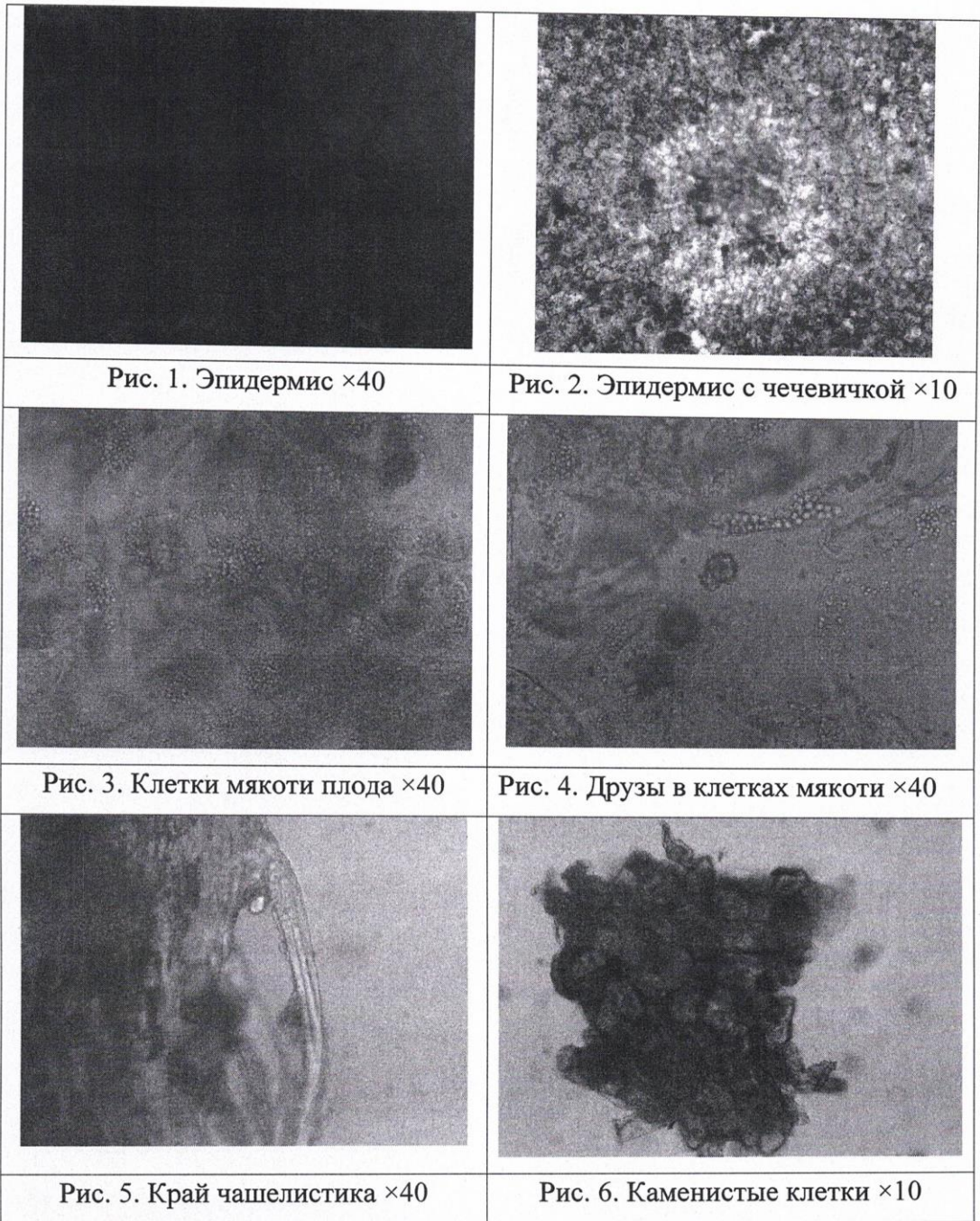
Внешние признаки. Сырье изучается невооруженным глазом, с помощью лупы (x10) или под микроскопом (8x, 16x, 20x, 40x) в соответствии с ОФС «Методы анализа лекарственного растительного сырья» (ГФ РФ XV издания).

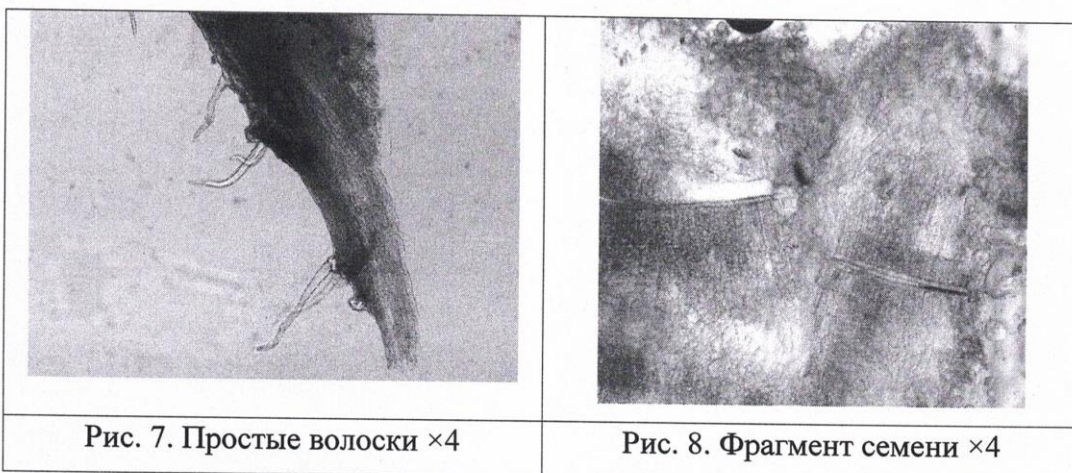
Плоды яблокообразные, сочные, овальной или вытянутой формы до 15 мм в длину. Кожица плода имеет ярко-малиновую окраску. По всей поверхности экзокарпия расположены рассеянные серые точки. Поверхность плодов гладкая и блестящая. У основания и верхушке плода можно заметить незначительное опушение. В основании плода имеется след от плодоножки. На верхушке имеется кольцевая оторочка, образованная сухими чашелистиками.

Мякоть плодов желтого цвета, мучнистая. Внутри плода содержится одна косточка с ребристой поверхностью. Вкус водного извлечения сладковатый. Запах отсутствует.

Микроскопические признаки. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения».

Цельное сырье. Экзокарпий плодов состоит из плотно сомкнутых клеток с утолщенными оболочками (рис. 1). Изредка на поверхности плода встречаются чечевички, представленные суберенизированными клетками (рис. 2).





Мезокарпий состоит из клеток овальной или округлой формы с хромопластами (рис. 3). Изредка в мякоти плодов встречаются призматические по форме друзы - кристаллы оксалата кальция (рис. 4). Простые волоски встречаются на чашелистиках (рис. 5).

Каменистые клетки косточки имеют оболочки, с равномерно утолщенными и лигнифицированными стенками, пронизанными поровыми каналами (рис. 6).

В мякоти плодов могут изредка встречаются проводящие элементы. На верхушке плода и чашелистиках имеются простые волоски (рис. 7). Семена боярышника однопестичного состоят из клеток разнообразных по форме, некоторые из которых имеют вытянутую форму. В эндосперме заметны скопления запасных веществ в виде алейроновых зерен (рис. 8).

Определение основных групп биологически активных веществ:

1. УФ-спектроскопия

Испытуемый раствор, приготовленный как указано в разделе «Количественное определение», имеет максимум поглощения при длине волны 282 ± 2 нм (рис. 9).

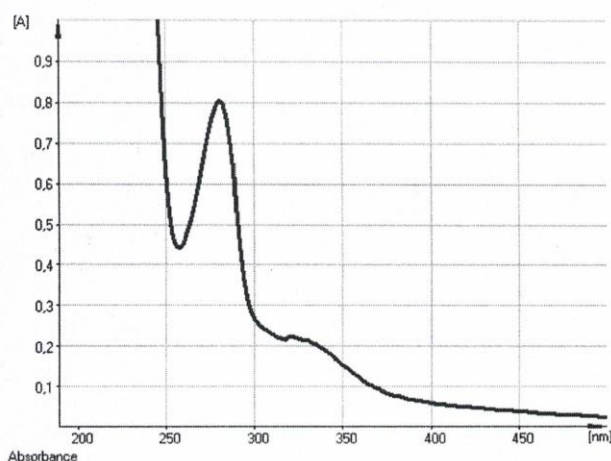


Рис. 9. Электронный спектр раствора водно-спиртового извлечения из свежих плодов боярышника однопестичного

ИСПЫТАНИЯ

Влажность. Цельное сырье – не менее 55% и не более 70% (ОФС «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения»).

Зола общая. Цельное сырье – не более 2,0% (ОФС «Зола общая»).

Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте. Цельное сырье – не более 0,5% (ОФС «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте»).

Допустимые примеси. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Недозрелые плоды. Цельное сырье – не более 2%.

Ветки и другие части растения (в том числе отделенные при анализе). Цельное сырье – не более 0,5%.

Плоды, поврежденные вредителями. Цельное сырье – не более 1,0%.

Органическая примесь. Цельное сырье - не более 2%.

Минеральная примесь. Цельное сырье - не более 0,5 %.

экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтруют через бумажный фильтр с красной полосой и остужают в течение 30 минут (извлечение из плодов).

Испытуемый раствор для анализа суммы флавоноидов готовят следующим образом: 2 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора до метки 70% этиловым спиртом (испытуемый раствор).

Раствором сравнения является 70% этиловый спирт.

Оптическую плотность измеряют при аналитической длине волны 282 нм и определенное значение оптической плотности используют в формуле расчета. Для расчета содержания суммы флавоноидов (X в процентах) в пересчете на катехин и абсолютно сухое сырье для расчета целесообразно использовать теоретическое значение его удельного показателя поглощения, равное 144:

$$X = \frac{A \times 50 \times 25}{144 \times m \times 2},$$

где:

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

m – масса сырья, г;

144 - удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) стандартного образца катехина при 282 нм;

УПАКОВКА, МАРКИРОВКА И ПЕРЕВОЗКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и перевозка лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, лауреат премии Правительства РФ, доктор медицинских наук, профессор

И.Л. Давыдкин
« 5 » 12 2025

Заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор

В.А. Куркин
« 05 » 12 2025

Профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор

О.Е. Правдивцева
« 5 » 12 2025

Очный аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

А.А. Андреев
« 05 » 12 2025

Приложение 6. Патент на изобретение № RU 2825090 C1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2825090

СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ
СВЕЖЕСОБРАННЫХ И РАЗМОРОЖЕННЫХ
ПЛОДОВ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Куркин Владимир Александрович (RU), Андреев Аркадий Алексеевич (RU), Правдивцева Ольга Евгеньевна (RU), Куркина Анна Владимировна (RU)*

Заявка № 2023136179

Приоритет изобретения 29 декабря 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 20 августа 2024 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 29 декабря 2043 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат 0692671c1c6300c1541240f670bca2026

Владелец *Зубов Юрий Сергеевич*

Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов



Приложение 7. Патент на изобретение № RU 2843900 С1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2843900

**СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА
ОДНОПЕСТИЧНОГО, ОБЛАДАЮЩЕЕ
СПОСОБНОСТЬЮ ПОДАВЛЯТЬ РОСТ VACILLUS
CEREUS**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Андреев Аркадий Алексеевич (RU), Куркин Владимир Александрович (RU), Правдивцева Ольга Евгеньевна (RU), Бочкарева Полина Владимировна (RU), Исмагуллин Данир Дамирович (RU)*

Заявка № 2024127042

Приоритет изобретения 13 сентября 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 июля 2025 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 13 сентября 2044 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0692e7c1a6300b54f240f670bca2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

