

На правах рукописи

ЕГОРОВ НИКИТА ПАВЛОВИЧ

**Сравнительное фармакогностическое исследование
некоторых видов рода Шалфей (*Salvia L.*)**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Самара — 2026

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

Научный руководитель:

Рыжов Виталий Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Зилфикаров Ифрат Назимович – доктор фармацевтических наук, профессор Российской академии наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», отдел химии и технологии природных соединений Центра химии и фармацевтической технологии, главный научный сотрудник.

Марахова Анна Игоревна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра фармации и биотехнологии Института фармации и биотехнологии, профессор.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2026/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат фармацевтических наук, доцент

Жданова Алина Валитовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Известно, что одним из важнейших источников биологически активных соединений (БАС) является лекарственное растительное сырье (ЛРС), широко применяемое для изготовления лекарственных растительных препаратов (ЛРП) (Abomuti, M.A. 2021).

На фоне всплеска вирусных заболеваний в современной медицине возникают прецеденты, когда вирусная инфекция запускает ещё более сложные патологические процессы, обусловленные присоединившимися бактериальными и грибковыми возбудителями, существенно усугубляющими течение основного заболевания. В связи с этим одной из актуальных задач мировой фармацевтической науки является поиск средств для профилактики и лечения, в частности, микозных осложнений после перенесённого COVID-19. Данная проблема обусловлена низкой эффективностью имеющихся противогрибковых препаратов, индифферентных к представителям родов *Mucor*, *Aspergillus* и *Scopulariopsis* и др. (Бурова, С.А. 2022; Колсанов, А.В. 2020; Полянин, Д.А. 2023; Честнова, Т.А. 2021; Chen, S.H. 2023).

При этом известно, что вещества природного происхождения, в частности, растительные полифенолы и терпеноиды, являются перспективными антибактериальными и противогрибковыми агентами. Интерес в данном аспекте биологического действия проявлен к таким растениям, как лаванда лекарственная, солодка голая, алтей лекарственный, монарда дудчатая, тополь черный, и другие виды (Урбачик, Е.А. 2024, Халиуллина, А.С. 2024; Arockianathan, P.M. 2019; Rashidi, A. 2011) К числу таковых относятся и представители рода Шалфей (*Salvia* L.). Наиболее ценным и широко использованным является шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.) (Зилфикаров, И.Н. 2008; Макарова А.С. 2015).

Несмотря на наличие фармакопейной статьи (ФС) на листья ш. лекарственного (ФС.2.5.0051 «*Salviae officinalis folia*») и высокую изученность его химического состава, сохраняется ряд нерешённых вопросов, снижающих уровень стандартизации данного ЛРС. К числу основных проблем относятся отсутствие в разделе «Микроскопические признаки» описания порошка листьев, применение неселективного и низкоинформативного показателя «Экстрактивные вещества», не отражающего в полной мере БАС сырья, а также отсутствие использования стандартных образцов (СО) флавоноидов и терпеновых соединений, имеющих диагностическое значение в химической таксации растительного объекта. Кроме того, одной из проблем стандартизации шалфея лекарственного является значительное число близкородственных видов, имеющих схожий ареал обитания с фармакопейным видом. Близкое родство указанных таксонов обуславливает сходство их морфологических, гистологических и фитохимических характеристик. В структуре ФС не учитываются диагностические особенности примесных видов, что повышает риск попадания примеси нефармакопейных растений.

Из всех видов рода *Salvia* L. в научной медицине применяется только ш. лекарственный, культивируемый на юге России. Кроме того, большой интерес представляют виды рода *Salvia* L., произрастающие в среднем Поволжье: ш. мутовчатый, ш. кустарниковый, ш. поникающий и ш. дубравный. Они морфолого-анатомически и фитохимически схожи с фармакопейным видом рода *Salvia* L., что затрудняет его диагностику, особенно в случае измельченного и порошокванного сырья. Кроме того,

данные виды рода *Salvia* L. могут являться перспективными растительными источниками БАС наряду с ш. лекарственным (Лужанин, В. Г. 2023)

Помимо описанных проблем стандартизации фармакопейного сырья имеются особенности развития рынка фитодобавок и парафармацевтических продуктов, которые зачастую получают не из стандартизированного сырья. В частности, для ш. лекарственного характерно присутствие на рынке экстрактов на основе травы данного растения. Однако в НД отсутствует описание диагностики стеблевой части шалфея, доминирующей в его фитомассе, а также не учитываются особенности химического состава стеблевой части относительно классического сырья – листьев ш. лекарственного.

Степень разработанности темы. Представители рода *Salvia* L. традиционно привлекают внимание как источники терпеноидных и фенольных соединений. В ряде диссертационных исследований проводилось изучение отдельных видов данного рода. Так, в исследованиях Асановой Э.Б. (1997) и Шешеговой Е.В. (2004) изучался химический состав корней и надземной части *S. officinalis*, *S. dumetorum* и *S. tesquicola*, однако анализ не был комплексным и сравнительным. Работы Карасавиди А.О. (2006), Бесединой Н.А. (2007) и Зилфикарова И.Н. (2008) были посвящены разработке методов стандартизации *S. officinalis* (анализ измельченного сырья, эфирных масел, дитерпенов), но не включали сравнительного анализа с другими видами рода. В более поздних исследованиях (Гусева С.И., 2010; Чакчир О.Б., 2013; Щеглова Т.А., 2014; Макарова А.С., 2025) изучались препараты на основе шалфея, влияние внешних факторов на сырье или его отдельные фракции, однако фармакогностическое сравнение видов не проводилось. Таким образом, комплексное сравнительное изучение *S. officinalis* и распространенных нефармакопейных видов (*S. nemorosa*, *S. verticillata*, *S. dumetorum*, *S. nutans*) по морфолого-анатомическим признакам и спектру БАС, что определяет новизну настоящего исследования.

Цель работы и основные задачи исследования. Цель диссертационного исследования – сравнительное фармакогностическое изучение представителей рода Шалфей (*Salvia* L.) для совершенствования методов стандартизации ЛРС ш. лекарственного (*Salvia officinalis* L.), а также обоснование целесообразности использования в медицинской практике других видов рода *Salvia* L., произрастающих на территории Самарской области.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Проведение сравнительного морфолого-анатомического исследование 5 видов рода *Salvia* L., произрастающих на территории Самарской области – ш. лекарственный, ш. мутовчатый, ш. дубравный, ш. поникающий, ш. кустарниковый;
2. Проведение сравнительного исследования химического состава фенольных соединений в стеблях и листьях указанных видов рода *Salvia* L.;
3. Анализ эфирно-масличного состава листьев исследуемых видов рода *Salvia* L.;
4. Сравнительный анализ дитерпеновых кислот в листьях исследуемых видов рода *Salvia* L.
5. Изучение противогрибковой и антибактериальной активности извлечений из листьев изучаемых видов рода *Salvia* L.;
6. Усовершенствование разделов ФС на ЛРС «Шалфея лекарственного листа» и разработка проекта ФС «Шалфея лекарственного листьев настойка».

Научная новизна. В ходе диссертационного исследования впервые проведено углубленное сравнительное морфолого-анатомическое исследование стеблей и

петиолярных признаков листьев пяти видов рода Шалфей (*Salvia* L.), произрастающих в Самарской области. При этом для ш. лекарственного в качестве диагностических признаков медиальной части среза черешка отмечены: размер поперечного сечения черешка – ширина 1,2 мм, высота 1,5 мм; округлая форма поперечного сечения с ребрами-ушками, выступающими сверху и имеющими характерные каплевидные очертания; особенности проводящей системы: наличие трех закрытых коллатеральных пучков, центрального крупного пучка, разделенного ближе к основанию черешка, и присутствие мелких вторичных пучков.

Анализ микроскопических признаков порошкованного сырья листьев, стеблей и травы ш. лекарственного выявил диагностические признаки, достоверно детектируемые в порошке с различной степенью измельчения (1 мм, 0,5 мм, 0,25 мм). Предложена методика микроскопического анализа порошка «Шалфея лекарственного листа», позволяющая выявлять наличие стеблевой части в сырье с допустимым числовым показателем: не более 13%.

При сравнительном тонкослойном хроматографическом (ТСХ) анализе пяти изучаемых видов рода *Salvia* L. выявлено наличие цинарозида, β -ситостерина, карнозоловой кислоты, розмариновой кислоты и олеаноловой кислоты для большинства видов, что подтверждает их роль в качестве хемоиндикаторов рода *Salvia* L. Наличие цинарозида является специфичным для листьев изученных видов рода *Salvia* L. Разработана методика ТСХ-анализа для качественного определения карнозоловой кислоты в настойке ш. лекарственного листьев.

В ходе сравнительного спектрофотометрического анализа 5 видов рода *Salvia* L. установлено, что наибольший выход флавоноидов наблюдается при извлечении спиртом этиловым 40–70%. В стеблях их содержание меньше, чем в листьях. Наибольшее содержание суммы дитерпеновых кислот в пересчете на карнозоловую кислоту выявлено в листьях ш. лекарственного и ш. поникающего. Наибольшее содержание суммы тритерпеновых соединений в пересчете на олеаноловую кислоту в листьях ш. кустарникового ($19,18 \pm 0,03\%$), высокое – в стеблях у ш. мутовчатого ($10,06\% \pm 0,05\%$); во всех видах, кроме ш. мутовчатого, в листьях содержание тритерпеноидов выше, чем в стеблях.

Проведено сравнительное изучение компонентного состава эфирных масел листьев исследуемых видов рода *Salvia* L., в результате установлено, что содержание эфирного масла в листьях ш. лекарственного (0,2 %) достоверно выше, чем в других исследуемых видах. Качественный анализ ГХ-МС позволил определить диагностически значимые вещества для определения подлинности ш. лекарственного: камфен (4,34%), α -туйон (5,5%), камфора (13,18%). Кроме того, выявлены маркерные монотерпены, присутствующие в минорных количествах в примесных видах рода *Salvia* L., но доминирующие в ш. лекарственном: 1,8-цинеол (20,78%), α -терпинеол (4,57%).

Проведено сравнительное изучение фенольных и дитерпеновых соединений методом ВЭЖХ исследуемых видов рода *Salvia* L., в результате чего установлено высокое содержание розмариновой кислоты во всех видах, кроме ш. поникающего. Подтверждено наличие цинарозида во всех листьях изучаемых видов рода *Salvia* L., кроме ш. мутовчатого; рутина – в листьях ш. лекарственного, ш. поникающего и ш. кустарникового; карнозоловой кислоты – в листьях ш. мутовчатого и ш. лекарственного.

Проведено исследование противогрибковой активности водных и водно-спиртовых извлечений из листьев пяти представителей рода *Salvia* L. в отношении постковидных грибковых клинических штаммов, которое подтвердило противогрибковый эффект у ш. лекарственного и показало перспективность ш. мутовчатого и ш. дубравного на уровне фармакопейного вида. Разработана модификация методики профессора И.Н. Зилфикарова по определению флавоноидов для листьев ш. лекарственного. Разработаны оригинальные количественные методики определения суммы тритерпеновых кислот в пересчете на олеаноловую кислоту и суммы дитерпенов в пересчете на карнозоловую кислоту в среде серной кислоты.

Научная новизна проведенного диссертационного исследования подтверждается патентами Российской Федерации на изобретение № 2835171 «Применение настойки шалфея в качестве противогрибкового средства в отношении *Mucor mucedo*», № 2835714 «Применение настойки шалфея в качестве противогрибкового средства в отношении *Scopulariopsis brevicaulis*» и № 2837771 «Применение настойки шалфея в качестве противогрибкового средства в отношении штаммов рода *Aspergillus*» (Приложение № 2).

Теоретическая и практическая значимость. Значимость диссертационного исследования заключается в расширении представлений о применении листьев ш. лекарственного в качестве противогрибкового средства при терапии микозных осложнений, вызванных клиническими грибковыми и бактериальными штаммами *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Mucor circinelloides*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, характерными для постковидного периода. В ходе исследования обоснован выбор спирта этилового 40% в качестве оптимального экстрагента для получения лабораторного образца экстракционного препарата «Шалфея лекарственного листьев настойка». На основании выполненного объема исследований, направленных на установление параметров качества, разработан проект ФС «Шалфея лекарственного листьев настойка». Кроме того, предложены новые редакции разделов ФС.2.5.0051 «Шалфея лекарственного листа» – «Идентификация» и «Количественное определение».

Внедрение результатов исследования. Практическая значимость диссертационной работы подтверждается внедрением её итогов в научно-исследовательскую деятельность НОЦ «Фармация» и образовательные программы трёх кафедр Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Предложенные алгоритмы оценки качества листьев *Salvia officinalis* L. прошли успешную апробацию и интегрированы в текущую работу Средне-Волжского филиала ФГБНУ «ВИЛАР» и ООО «НикВиФарм». Документальное подтверждение факта использования разработок (акты внедрения) содержится в Приложении № 1 к настоящему исследованию.

Личный вклад автора. Обсуждаемые результаты настоящей диссертационной работы, автором получены самостоятельно. Автор непосредственно участвовал в пробоподготовке и микротомировании образцов, а также в микроскопировании срезов. Автором лично проводились эксперименты по получению всех извлечений для фитохимического исследования. Также диссертантом проводились анализы методами ВЭЖХ, ТСХ, ГХ-МС, УФ-спектрофотометрия, количественное определение эфирного масла. В эксперименте по определению минимальных ингибирующих концентраций (МИК) автором изготавливались образцы для анализа в клинико-диагностической

лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Результаты всех анализов обрабатывались лично диссертантом.

Связь темы исследований с планами научно-исследовательских работ. Проведение диссертационного исследования осуществлялось в соответствии с научно-исследовательским планом работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках тем НИР: «Химико-фармацевтические, биотехнологические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (регистрационный номер: АААА-А19-1119051490148-7, дата регистрации: 14.05.2019 г.); «Химико-фармацевтические, фармакогностические, технологические, биотехнологические, фармакологические и организационно экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (регистрационный номер: 125121714557-3, дата регистрации: 17.12.2025 г.).

Методология и методы исследования. Методологический подход основывается на комплексных сравнительных исследованиях 5 видов рода *Salvia* L. Теоретической базой исследования послужила совокупность литературных источников, по фармакогностическому анализу стеблей и листьев некоторых представителей рода *Salvia* L.

В качестве объектов исследования выступали вегетативные органы (стебли и листья) пяти видов рода *Salvia* L.: ш. мутовчатого, ш. лекарственного, ш. дубравного, ш. кустарникового и ш. поникающего. Сбор растительного сырья осуществлялся в период с 2023 по 2025 годы во время фазы цветения. Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.) был получен на базе Ботанического сада Самарского университета в городе Самаре. Образцы шалфея дубравного и поникающего собирались в окрестностях с. Кривая Лука, а шалфеем кустарниковый и мутовчатый — в районе с. Камышла Самарской области.

Морфолого-анатомическое исследование стеблей и листьев указанных представителей рода *Salvia* L. проводили с применением метода микроскопии в проходящем и отраженном свете. Исследование химического состава осуществляли методами ТСХ, ВЭЖХ, ГХ-МС и спектрофотометрии. Эфирные масла из листьев исследуемых видов рода *Salvia* L. получали методом № 2 ГФ РФ XV издания. Противогрибковую и антибактериальную активности различных лабораторных образцов экстракционных препаратов из сырья изученных видов рода *Salvia* L. определяли методом многосерийного разведения. Статистическую обработку экспериментов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» ГФ РФ XV издания.

Положения, выдвигаемые на защиту:

1. Результаты сравнительного морфолого-анатомического углубленного изучения листьев–петиолярных признаков и стеблей пяти видов рода *Salvia* L., произрастающих на территории Самарской области.
2. Результаты сравнительного качественного анализа фенольных и терпеноидных соединений изучаемых видов рода *Salvia* L. с применением методов ТСХ-анализа.
3. Результаты сравнительного количественного анализа фенольных и терпеноидных соединений изучаемых видов рода *Salvia* L. с применением спектрофотометрического метода.

4. Результаты сравнительного качественного и количественного анализов фенольных соединений (цинарозид, рутин и розмариновая кислота) изучаемых видов рода *Salvia* L. с применением метода ВЭЖХ-анализа.

5. Результаты сравнительного качественного анализа карнозоловой кислоты в листьях ш. мутовчатого, ш. дубравного и ш. лекарственного с применением метода ВЭЖХ.

6. Результаты сравнительного количественного и качественного анализов летучих компонентов эфирного масла изучаемых видов рода *Salvia* L. с применением ГХ-МС-анализа.

7. Данные изучения антибактериальной и противогрибковой активности.

8. Материалы по разработке патентной и нормативной документации.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертационных исследований, достигнутых в ходе проведения экспериментов с применением микроскопии, хроматографии, спектрального анализа, а также микробиологических методов анализа подтверждена статистической обработкой.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности. Представленные в тексте диссертационной работы основные положения полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки) по пунктам 2, 3, 5 и 6.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 14 печатных публикациях, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в перечень рекомендуемых ВАК научных изданий. Получено 3 патента РФ на изобретение.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научных конференциях различного уровня: XVII Всероссийская (91-ая Итоговая) студенческая научная конференция с международным участием «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты» (Самара, 2023 г.), научно-методическая конференция «V Гаммермановские чтения» (Москва, 2023 г.), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2023 и 2025 гг.), I Самарская областная студенческая конференция (Самара, 2024 г.), международная научная конференция «От растения до лекарственного препарата» (Москва, 2024 г.), научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Современные проблемы фармации» (Самара, 2023, 2024 и 2025 гг.), Всероссийская студенческая научно-практическая конференция «Студенческая наука: взгляд молодых» (Майкоп, 2025 г.).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 231 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 42 рисунками и 38 таблицами. Содержание работы представлено введением, обзором научной литературы, главой с характеристикой объектов и методов исследования и 4 главами экспериментальных исследований, а также выводами и заключением. Список литературы содержит 180 источников, среди которых 63 на иностранном языке. Завершается работа 6 приложениями.

Глава 1 представлена критическим анализом современной научной литературы, включающим труды российских и зарубежных авторов, посвященные изучению отдельных представителей рода *Salvia* L. В главе систематизированы сведения о филогенезе, систематическом положении, естественных ареалах и опыте культивирования пяти видов шалфея. Особое внимание уделено обобщению данных о фитохимическом профиле и фармакологическом потенциале растений, а также рассмотрены актуальные подходы к

нормированию качества сырья в соответствии с требованиями отечественных и международных регуляторных документов.

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

Глава 3 содержит результаты сравнительного морфолого-анатомического исследования листьев и стеблей пяти видов рода *Salvia* L., произрастающих на территории Самарской области.

Глава 4 представляет данные и обсуждение сравнительного фитохимического исследования стеблей и листьев пяти представителей рода *Salvia* L.

Глава 5 содержит информацию о совершенствовании разделов стандартизации ФС.2.5.0051 «Шалфея лекарственного листа», а также разработки проекта ФС «Шалфея лекарственного листьев настойка».

Глава 6 посвящена исследованию противогрибкового и антибактериального действия извлечений из листьев изученных представителей рода *Salvia* L.

Диссертация завершается заключением, выводами, списком литературы и приложениями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объектами исследования являлись листья и стебли пяти видов рода *Salvia* L. – ш. мутовчатый, ш. лекарственный, ш. кустарниковый, ш. поникающий, ш. дубравный, заготовленные в период цветения (2023–2025 гг.) на территории Самарской области. Из сырья получены опытные образцы водно-спиртовых извлечений, экстрактов и эфирных масел (метод Клевенджера). Использованы СО фенольных соединений, дитерпенов и тритерпеноидов (чистота >95%).

Морфолого-анатомический анализ проводили в соответствии с ГФ РФ XV издания с применением световой и стереоскопической микроскопии. Качественный фитохимический анализ выполнен методом ТСХ, ВЭЖХ. Количественное определение фенольных соединений осуществлено методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе «Милихром-6». Компонентный состав эфирных масел исследован методом ГХ-МС. Содержание фармакологически значимых групп веществ (флавоноиды, дубильные вещества, дитерпены и тритерпеноиды) оценено спектрофотометрическим методом, включая оригинальную методику определения дитерпенов в пересчете на карнозоловую кислоту в концентрированной серной кислоте. Выделение индивидуальных веществ из листьев *S. nemorosa* осуществлялось методом колоночной хроматографии. Структуры выделенных соединений установлены с использованием комплекса физико-химических методов (¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, ИК-спектрометрия). Статистическую обработку данных проводили согласно требованиям ГФ РФ XV издания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительное морфолого-анатомическое исследование некоторых представителей рода *Salvia* L.

1.1. Сравнительная анатомия петиолярных признаков некоторых представителей рода *Salvia* L.

С целью совершенствования диагностики фармакопейного вида и выявления отличий от близкородственных таксонов проведено сравнительное микроскопическое

исследование черешков листьев пяти видов рода *Salvia* L. Анализ выполняли на поперечных срезах медиальной части черешка, поскольку базальная и апикальная зоны составляют незначительную долю в фитомассе. Установлено, что все изученные виды имеют округлую форму черешка с характерными «ушками» на адаксиальной стороне. Выявлена вариабельность размеров поперечного сечения: наименьшие – у ш. дубравного (2×1 мм), наибольшие – у ш. поникающего (до 4 мм). Ш. лекарственный занимает промежуточное положение (1,2×1,5 мм). Опушение черешков у всех сравниваемых видов шалфея представлено четырьмя типами трихом; наибольшая плотность опушения отмечена у ш. лекарственного и ш. поникающего, наименьшая – у ш. кустарникового. Развитость и расположение армирующих тканей (колленхима, склеренхима) сходны у всех сравниваемых видов (рис. 1 А).

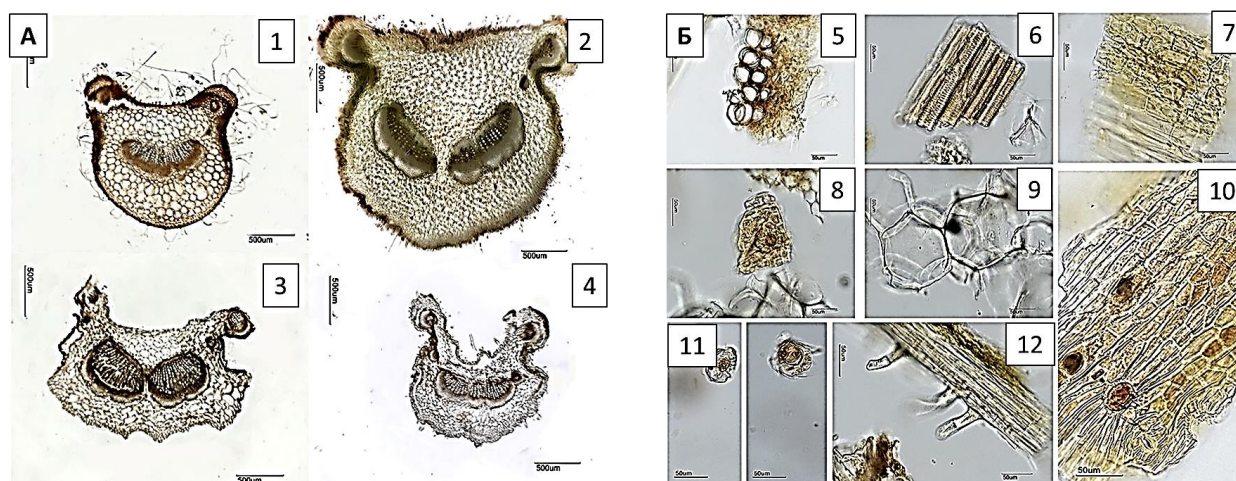


Рисунок 1 – Микроскопический анализ: А – Поперечный срез медиальной части черешка некоторых представителей рода *Salvia* L; Б – Анатомио-гистологические признаки порошка стеблей ш. лекарственного.

Обозначение: 1 – ш. лекарственного; 2 – ш. поникающего; 3 – ш. кустарникового; 4 – ш. дубравного; 5 – фрагмент сосудов ксилемы на поперечном сечении (×400), 6 – фрагмент сосудистых элементов сетчатого и спирального типа (×400), 7 – фрагмент основной хлорофиллоносной паренхимы стебля (×400), 8 – фрагмент эпидермиса стебля с железистой трихомой (×400), 9 – фрагмент клеток основной паренхимы сердцевины стебля (×400), 10 – фрагмент эпидермиса стебля с лучистой кутикулой и устьичными аппаратами (×400), 11 – одиночные железки в порошке стеблей (×400), 12 – фрагмент стебля с простыми кроющими трихомами (×400)

Согласно действующей ФС «Шалфея лекарственного листа» проводящая система черешка ш. лекарственного представлена тремя закрытыми коллатеральными пучками. Однако в эксперименте установлено, что в медиальной части центральный пучок может разделяться на два, а в основной паренхиме встречаются мелкие вторичные пучки округлой формы. Данная особенность характерна для всех изученных таксонов и является общеродовым признаком шалфеев.

Полученные результаты позволили дополнить диагностические критерии для включения в раздел «Микроскопические признаки» ФС «Шалфея лекарственного листа».

1.2. Сравнительное морфолого-анатомическое исследование стеблевой части побега некоторых представителей рода *Salvia* L.

В связи с возможностью использования травы ш. лекарственного и риском примеси стеблей близкородственных видов проведен сравнительный анализ анатомического строения стеблей пяти видов. Установлено, что четырёхгранная форма стебля является общеродовым признаком. Эпидермальные поверхности и особенности опушения не обладают узкой селективностью для диагностики.

Диагностическое значение имеют следующие признаки: у ш. мутовчатого угловая колленхима в ребрах стебля тонкостенная и слабо заметна; у ш. поникающего отмечается наибольшая степень склерификации твёрдого луба и ксилемной области; выраженность вторичных пучков по граням стеблей выявлена только у ш. поникающего и ш. мутовчатого. Данные признаки позволяют выявлять указанные виды как примесные в сырье ш. лекарственного.

1.3. Морфолого-анатомический анализ порошков листьев и стеблей *Salvia officinalis* L.

В связи с отсутствием в ФС описания порошка листьев проведен анализ измельченного сырья (0,5 мм и 0,25 мм). В порошке листьев наиболее устойчивыми и встречаемыми признаками (40 %) являются простые кроющие трихомы; железки встречаются с частотой до 10 %, головчатые волоски и устьичные аппараты – до 6 % и 4,5 % соответственно. Впервые описаны фрагменты листовых пластинок с ксилемными элементами жилок (20,5 %) и фрагменты поперечных сечений пластинки (19,5 %) (рис. 1Б).

Порошок стеблей имеет характерный желто-коричневый цвет. Диагностическими признаками являются фрагменты сосудистых элементов и склеренхимных волокон (до 50 %), клетки сердцевинки (до 10 %), эпидермальные фрагменты с лучисто-морщинистой кутикулой (до 15 %). Железки встречаются с частотой до 5 %, головчатые волоски не обнаружены (рис. 1Б).

Применение поляризационной микроскопии с λ -светофильтром повышает скорость и точность диагностики, особенно для выявления ксилемных элементов и механических тканей, характерных для стеблевой части. На основании проведенных исследований предложено ввести в раздел «Микроскопические признаки порошка» ФС «Шалфея лекарственного листа», что позволит повысить качество контроля продукции и снизить риск фальсификации.

2. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых представителей рода *Salvia* L.

На основе обзора литературы выявлены нерешенные проблемы химического состава видов рода *Salvia* L. Для их восполнения проведено детальное сравнительное фитохимическое исследование с применением различных аналитических методов.

2.1. Результаты анализа содержания дубильных веществ в некоторых представителях рода *Salvia* L.

Содержание дубильных веществ оценивали в листьях, стеблях и траве (модельная смесь: 87 % листьев и 13 % стеблей) методом перманганатометрии (ОФС.1.5.3.0008). Установлено, что их содержание достоверно выше в листьях по сравнению со стеблями.

При допустимом содержании стеблей (не более 13 %) количественное содержание дубильных веществ снижается незначительно по сравнению с листьями (около 1 %), что подтверждает целесообразность использования преимущественно листовой фракции для обеспечения качества сырья.

2.2. Результаты сравнительного хроматографического анализа некоторых представителей рода *Salvia L.*

Методом ТСХ проведен скрининг химического состава листьев и стеблей пяти видов рода *Salvia L.* с использованием экстрагентов различной полярности.

Анализ хлороформных извлечений показал высокое сходство хроматографических профилей листьев всех видов: идентифицированы β -ситостерин, тритерпеноиды (олеаноловая и урсоловая кислоты).

При анализе водно-спиртовых извлечений в системе растворителей: этилацетат – муравьиная кислота – вода (14:3:3) установлено, что розмариновая кислота детектируется в листьях и стеблях всех видов, кроме шалфея поникающего – это указывает на её низкое содержание у данного таксона; цинарозид (лютеолин-7-глюкозид), являющийся стандартом для подтверждения подлинности шалфея лекарственного, выявлен в листьях ш. лекарственного, ш. кустарникового, ш. мутовчатого и ш. дубравного, в стеблях цинарозид не обнаружен ни у одного из видов; рутин идентифицирован в листьях ш. лекарственного, а также в листьях и стеблях ш. кустарникового.

Таким образом, выявлена высокая селективность фармакопейной системы растворителей для разделения ключевых фенольных соединений (цинарозид, рутин и розмариновая кислота). На основании полученных результатов предложены изменения в разделе «Определение основных групп биологически активных веществ» ФС на листья ш. лекарственного.

2.3. Результаты сравнительного спектрофотометрического анализа некоторых представителей рода *Salvia L.*

Спектрофотометрическое исследование водно-спиртовых извлечений из листьев и стеблей пяти видов *Salvia L.* проведено с целью подтверждения данных ТСХ, оценки содержания основных групп БАС и выявления диагностических спектральных признаков.

2.3.1. Результаты сравнительного спектрофотометрического анализа флавоноидов в листьях и стеблях некоторых представителей рода *Salvia L.*

Анализ электронных спектров исходных извлечений выявил общие максимумы поглощения в интервалах 281–288 нм и 325–328 нм. При добавлении 3 % спиртового раствора алюминия хлорида наблюдался bathochromic сдвиг в область 357–419 нм, причем дифференциальные спектры всех образцов характеризовались пиком в области около 400 нм, что специфично для флавоновых гликозидов (цинарозида). На основании этого для количественного определения суммы флавоноидов выбрана длина волны 400 нм и СО цинарозида.

Установлено, что наибольшее содержание флавоноидов достигается при экстракции 40–70 % спиртом этиловым. Для ш. лекарственного и ш. мутовчатого максимальный выход наблюдается при использовании 70 % спирта этилового ($1,66 \pm 0,02$ % и $3,48 \pm 0,03$ % соответственно), для ш. дубравного и ш. поникающего – 40 % спирта этилового ($0,96 \pm$

0,01 % и $3,87 \pm 0,01$ %). В стеблях всех видов содержание флавоноидов значительно ниже, чем в листьях. Наиболее перспективными по накоплению флавоноидов признаны листья ш. мутовчатого и ш. поникающего.

Дифференциальные спектры позволяют выявлять избыточное присутствие стеблей в сырье: для ш. лекарственного в спектрах стеблей на 96 % спирте этиловом появляются дополнительные максимумы при 229, 268 и 308 нм, отсутствующие в листьях. Видоспецифичными особенностями также являются выраженные коротковолновые максимумы у ш. мутовчатого, ш. дубравного и ш. поникающего, что может быть использовано для фитохимической диагностики.

2.3.2. Результаты сравнительного спектрофотометрического анализа тритерпеноидов в листьях и стеблях некоторых представителей рода *Salvia L.*

По разработанной нами методике проводили определение суммы тритерпеноидов в пересчете на олеаноловую кислоту после реакции с концентрированной серной кислотой. В результате установлено, что содержание тритерпеноидов в листьях выше, чем в стеблях, за исключением ш. мутовчатого, у которой стебли накапливают тритерпеноидов больше ($10,06 \pm 0,05$ %), что делает этот вид перспективным для использования травы в качестве источника тритерпеноидов. Наибольшее содержание тритерпеновых кислот отмечено в листьях ш. кустарникового (19,18 %) и ш. поникающего (12,05 %).

В спектрах извлечений листьев ш. лекарственного, ш. мутовчатого и ш. поникающего помимо основного пика при 322 нм выявлен максимум при 357–361 нм. Сопоставление с карнозоловой кислотой показало, что этот максимум соответствует дитерпену, что послужило основанием для разработки методики количественного определения дитерпеновых соединений.

2.3.3. Результаты сравнительного спектрофотометрического анализа дитерпенов в листьях и стеблях некоторых представителей рода *Salvia L.*

Изучение электронных спектров извлечений из листьев всех пяти видов позволило выявить характерный максимум поглощения при 286 ± 1 нм, что согласуется со спектром раствора СО карнозоловой кислоты. С использованием методики профессора РАН Зилфикарова И.Н. проведено количественное определение суммы дитерпеновых кислот в образцах разных лет заготовки (рис. 2 А и Б).

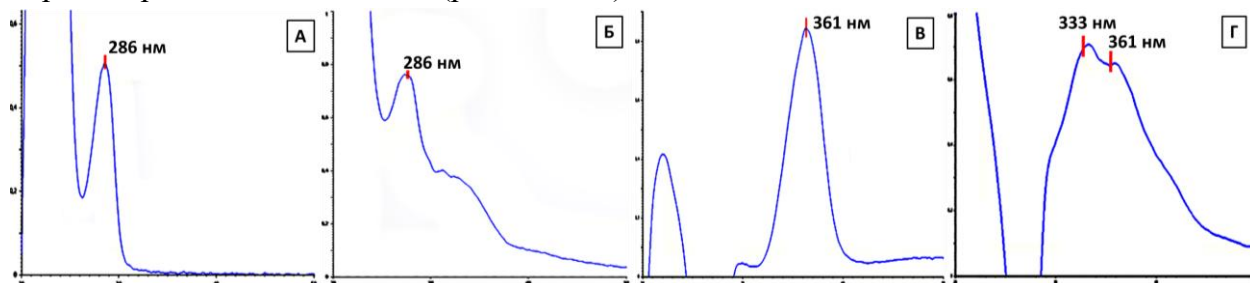


Рисунок 2 – Электронные спектры испытуемых растворов: А – спиртовой раствор СО карнозоловой кислоты; Б – извлечение из листьев ш. лекарственного (по методике профессора РАН Зилфикарова И.Н.); В – СО карнозоловой кислоты в концентрированной серной кислоте; Г – извлечения из листьев ш. лекарственного в концентрированной серной кислоте

Содержание дитерпеновых кислот варьировало от 0,29 % до 6,57 % в зависимости от вида и года сбора. Наибольшие значения отмечены у ш. лекарственного, ш. кустарникового и ш. поникающего.

Разработанная нами авторская методика позволила определить содержание дитерпеновых кислот в листьях и стеблях образцов, заготовленных в 2025 г. Установлено, что дитерпены накапливаются преимущественно в листьях (от $2,03 \pm 0,04$ % у ш. мутовчатого до $8,57 \pm 0,03$ % у ш. кустарникового), тогда как в стеблях их содержание не превышает $0,97 \pm 0,05$ % (рис. 2 В и Г).

2.4. Результаты сравнительного ВЭЖХ-анализа некоторых представителей рода *Salvia* L.

Проведено сравнительное изучение фенольного и дитерпенового состава методом ВЭЖХ в листьях пяти видов рода *Salvia* L. с использованием стандартных образцов флавоноидов, фенилпропаноидов и дитерпенов.

2.4.1. Результаты сравнительного ВЭЖХ-анализа фенольных компонентов некоторых представителей рода *Salvia* L.

В градиентных условиях разделения идентифицированы рутин, цинарозид, розмариновая кислота, а также агликоны кверцетин и лютеолин. Установлены видовые особенности накопления флавоноидов. Рутин обнаружен в листьях ш. лекарственного, ш. кустарникового и ш. поникающего; в остальных видах его содержание не подтвердилось, что расходится с отдельными литературными данными и может быть связано с экологическими условиями произрастания образцов (рис. 3). Содержание рутина варьировало от 0,046 % (ш. кустарниковый) до 0,503 % (ш. поникающий).

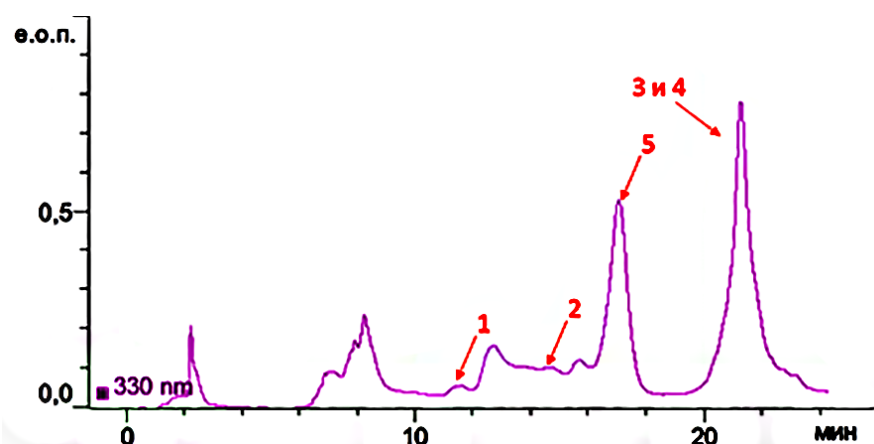


Рисунок 3 – Хроматографический профиль извлечения из листьев ш. лекарственного
Обозначения: 1 – рутин; 2 – цинарозид; 3 и 4 – кверцетин и лютеолин; 5 – розмариновая кислота

Цинарозид идентифицирован в листьях во всех видах, кроме ш. мутовчатого. Наибольшее его содержание отмечено у ш. кустарникового (0,432 %), что существенно выше ранее опубликованных значений. У ш. лекарственного содержание цинарозида составило 0,064 %, у ш. поникающего – 0,085 %, у ш. дубравного – 0,009 %.

Розмариновая кислота присутствовала во всех исследованных образцах. Максимальное содержание выявлено у ш. кустарникового (3,20 %) и ш. мутовчатого

(3,07 %), минимальное – у ш. поникающего (0,04 %). Полученные данные частично отличаются от литературных, что, вероятно, обусловлено географическим происхождением сырья и условиями заготовки.

2.4.2. Результаты сравнительного ВЭЖХ-анализа карнозоловой кислоты некоторых представителей рода *Salvia L.*

Для анализа карнозоловой кислоты подобрана изократическая система ацетонитрил–вода (6:4) и применена пробоподготовка со щелочной обработкой, обеспечивающая стабильность дитерпена. Установлено, что карнозоловая кислота содержится в листьях ш. лекарственного и ш. мутовчатого, тогда как в ш. дубравном она не обнаружена. Полученные данные согласуются с результатами ТСХ и спектрофотометрии.

Таким образом, методом ВЭЖХ подтверждена видоспецифичность накопления рутина, цинарозида и розмариновой кислоты у представителей рода *Salvia L.* Выявленные количественные различия могут служить дополнительными критериями для химической таксации и стандартизации сырья.

2.5. Определение содержания эфирного масла в некоторых представителях рода *Salvia L.*

Содержание эфирного масла определяли методом Клевенджера в листьях пяти видов рода *Salvia L.* Установлено, что достаточное количество эфирного масла (0,22 %) содержится только у ш. лекарственного, что соответствует требованиям фармакопеи. У остальных исследованных видов содержание эфирного масла не превышало 0,05 %.

2.6. Сравнительное исследование компонентного состава эфирных масел листьев некоторых представителей рода *Salvia L.*

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучен компонентный состав эфирных масел. Выявлена выраженная видоспецифичность химических профилей, позволяющая использовать их для аутентификации сырья.

Таблица 1 – Результаты ГХ-МС изучения эфирно-масличного компонентного состава листьев исследуемых видов рода *Salvia L.*

| Время удерживания | Наименование | Ш. лекарственный | Ш. поникающий | Ш. дубравный | Ш. кустарниковый | Ш. мутовчатый |
|-------------------|----------------------|------------------|---------------|--------------|------------------|---------------|
| 12,19 | Камфен | 4,34 | - | - | - | |
| 17,01 | 1,8-Цинеол | 20,78 | 0,42 | 0,38 | 2,76 | 0,004 |
| 21,89 | α -Туйон | 5,50 | - | - | - | - |
| 24,15 | Камфора | 13,18 | - | - | - | - |
| 26,21 | α -Терпинеол | 4,57 | 0,21 | 0,54 | 2,26 | 0,11 |
| 34,14 | β -Иланген | - | - | - | - | 11,17 |
| 34,25 | β -Кариофиллен | 3,80 | 18,76 | 18,14 | 5,31 | 1,77 |

| | | | | | | |
|-------|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| 34,51 | β-Кубенен | - | 8,93 | 0,31 | 1,04 | 6,12 |
| 36,2 | β-Ионон | 0,08 | - | 1,57 | 8,76 | - |
| 36,26 | Гемакрен D | - | 22,96 | - | - | 14,53 |
| 37,55 | Оливетол | - | - | 1,09 | 8,76 | - |
| 39,31 | Спатуленол | 0,65 | 4,86 | 6,38 | 5,39 | 7,63 |
| 39,45 | Кариофиллена оксид | 1,69 | 6,08 | 25,96 | 20,75 | 1,3 |
| 49,99 | Фитол | 0,37 | 1,47 | 1,37 | 26,24 | 2,47 |

В эфирном масле ш. лекарственного доминируют 1,8-цинеол (20,78 %) и камфора (13,18 %). Видоспецифичными маркерами также являются камфен (4,34 %), α-туйон (5,50 %) и α-терпинеол (4,57 %). Присутствие этих соединений в других видах незначительно или не обнаружено (табл.1).

Эфирное масло ш. поникающего характеризуется высоким содержанием гемакрена D (22,96 %), β-кариофиллена (18,76 %), β-кубенена (8,93 %) и спатуленола (4,86 %). В эфирном масле ш. дубравного преобладают кариофиллена оксид (25,96 %) и β-кариофиллен (18,14 %). Для ш. кустарникового основными компонентами являются фитол (26,24 %), кариофиллена оксид (20,75 %), β-ионон и оливетол (по 8,76 %). В эфирном масле ш. мутовчатого доминируют β-иланген (11,17 %), спатуленол (7,63 %), β-кубенен (6,12 %) и гемакрен D (14,53 %) (табл.1).

Таким образом, установлено, что качественный состав эфирного масла и количественное распределение доминирующих компонентов обладают высокой межвидовой вариабельностью. Идентификация химического профиля методом ГХ-МС позволяет надёжно верифицировать подлинность шалфея лекарственного и может служить объективным инструментом контроля качества и аутентичности растительного сырья.

2.7. Препаративное выделение и идентификация веществ из *Salvia nemorosa* L. и *Salvia verticillata* L.

Для подтверждения структуры ключевых тритерпеновых и дитерпеновых соединений, выявленных при скрининге, проведено препаративное выделение индивидуальных веществ из листьев ш. дубравного и ш. мутовчатого. Выбор данных видов обусловлен нерешенными вопросами их фитохимического состава, а также перспективностью в качестве источников БАС.

Препаративное выделение проводили методом циркуляционной экстракции хлороформом с последующей колоночной хроматографией на силикагеле в градиентном режиме элюирования (гексан – хлороформ – спирт этиловый 96 %). Из листьев ш. дубравного получено 62 фракции, из которых после очистки перекристаллизацией выделено три индивидуальных вещества. На основе анализа хроматографической подвижности (ТСХ), характера детекции с селективными реактивами (серная кислота, фосфорно-вольфрамовая кислота, диазореактив) и данных ИК-спектроскопии установлена принадлежность двух фракций к тритерпеновым соединениям, а третьей – к алканам.

Объединенные фракции, содержащие тритерпены, проанализированы методом спектрофотометрии в концентрированной серной кислоте. Спектральные характеристики (максимум поглощения 310±2 нм) соответствовали олеаноловой кислоте. Содержание

суммы тритерпеноидов в пересчёте на олеаноловую кислоту в объединённых фракциях составило $23,23 \pm 0,1$ %. После дополнительной очистки методом перекристаллизации и микроколонной хроматографии получено индивидуальное вещество, идентифицированное как олеаноловая кислота на основании данных ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (HR-ESI-MS). В ТСХ-профилях хлороформных извлечений всех пяти исследованных видов шалфея олеаноловая кислота детектируется в виде пятна с $R_f \approx 0,4$ после обработки 20 % раствором серной кислоты.

Из листьев ш. мутовчатого с использованием жидкостной экстракции и кислотно-основной обработки выделена карнозоловая кислота. Структура подтверждена методами ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Наличие карнозоловой кислоты в данном виде установлено впервые.

Таким образом, в результате препаративного выделения из ш. дубравного впервые идентифицирована олеаноловая кислота, а из ш. мутовчатого – карнозоловая кислота. Полученные соединения могут быть использованы в качестве СО для контроля качества сырья и дальнейших фармакологических исследований.

3. Совершенствование стандартизации листьев шалфея лекарственного и разработка методик контроля качества препаратов на основе листьев шалфея лекарственного

3.1. Совершенствование стандартизации листьев шалфея лекарственного

На основании сравнительного фитохимического анализа пяти видов рода *Salvia* L. установлено, что таксономический профиль химического состава (ТПХС) листьев ш. лекарственного представляет собой совокупность характерных групп БАС: розмариновая кислота, цинарозид, рутин, олеаноловая кислота, β -ситостерин, карнозоловая кислота, а также 1,8-цинеол. При этом цинеол, являясь доминирующим компонентом эфирного масла, не может служить единственным маркером подлинности, поскольку встречается и у других растений. Достоверная идентификация таксона возможна только при определении комплекса ТПХС.

С целью совершенствования нормативной документации разработаны две методики идентификации листьев ш. лекарственного методом ТСХ, отвечающие требованиям ГФ РФ XV издания.

Первая методика позволяет выявлять фенольные соединения – розмариновую кислоту, цинарозид и рутин. Хроматографирование проводят в системе растворителей этилацетат – муравьиная кислота – вода (14:3:3). После обработки 3 % спиртовым раствором хлорида алюминия в УФ-свете при 365 нм розмариновая кислота детектируется в виде пятна с голубой флуоресценцией ($R_f \approx 0,9$), цинарозид и рутин – с желтой флуоресценцией ($R_f \approx 0,65$ и $0,45$ соответственно). Дополнительная обработка раствором диазобензолсульфофосфорной кислоты подтверждает наличие этих веществ по желтой окраске в видимом свете.

Вторая методика предназначена для идентификации карнозоловой кислоты, олеаноловой кислоты и β -ситостерина. Хроматографирование в системе хлороформ – спирт этиловый (19:1) с последующей обработкой 20 % раствором серной кислоты и нагреванием позволяет детектировать олеаноловую кислоту (ярко-малиновое пятно, $R_f \approx 0,44$), β -ситостерин (слабо-розовое, $R_f \approx 0,52$) и карнозоловую кислоту (чёрное пятно, $R_f \approx 0,10$).

Предложенные методики обеспечивают высокую селективность разделения, позволяют однозначно идентифицировать листья шалфея лекарственного и отличать их от близкородственных видов, а также контролировать примесь стеблей. Полученные результаты послужили основой для подготовки изменений в разделе «Определение основных групп биологически активных веществ» ФС.2.5.0051 «Шалфея лекарственного листья».

3.2. Разработка количественных методик количественного определения суммы флавоноидов, дитерпенов и тритерпеноидов в листьях шалфея лекарственного

На основании проведенных исследований предложены усовершенствованные методики количественного определения основных групп БАС в листьях ш. лекарственного.

Для определения суммы флавоноидов в качестве СО выбран цинарозид как преобладающий флавоноид, что подтверждено максимумом поглощения дифференциального спектра при 400 нм. Оптимальные условия экстракции: экстрагент – спирт этиловый 70 %; соотношение сырьё – экстрагент 1:30, степень измельчения 2 мм; время экстракции 60 мин (кипячение на водяной бане с обратным холодильником). Количественное определение проводят спектрофотометрически по реакции с 3 % раствором хлорида алюминия при длине волны 400 нм. Валидация методики подтвердила её специфичность, линейность (коэффициент детерминации 0,9981) и удовлетворительную прецизионность (относительная ошибка единичного определения 1,11 % при доверительной вероятности 95 %).

Для определения суммы дитерпеновых кислот установлено, что оптимальным экстрагентом является 96 % этиловый спирт, что позволяет избежать соэкстракции флавоноидов, искажающих результаты. Дополнительные параметры экстракции: соотношение 1:30, степень измельчения 2 мм, время 60 мин. Методика основана на измерении оптической плотности окрашенного продукта реакции дитерпеновых кислот с концентрированной серной кислотой при длине волны 361 нм (максимум поглощения комплекса карнозоловой кислоты). Валидация показала линейность в диапазоне концентраций 2,12–16,5 мкг/мл (коэффициент детерминации 0,9982) и прецизионность (относительная ошибка 1,22 %) (рис. 2 В и Г).

Определение суммы тритерпеноидов. Предложено использовать тот же испытуемый раствор, что и для дитерпенов, с измерением оптической плотности при длине волны 308 нм (максимум поглощения комплекса тритерпеновых кислот в серной кислоте). Расчёт проводят в пересчете на олеаноловую кислоту с использованием её удельного показателя поглощения.

Разработанные методики позволяют в рамках одной пробоподготовки определять содержание трёх ключевых групп БАС, что существенно упрощает анализ. Результаты валидации подтверждают пригодность методик для целей стандартизации листьев ш. лекарственного.

3.3. Разработка методик стандартизации настойки на основе листьев шалфея лекарственного

На основании результатов микробиологических исследований в качестве оптимального экстрагента для настойки выбран 40 % этиловый спирт. Для стандартизации

новой лекарственной формы разработаны методики качественного и количественного анализа.

Для подтверждения подлинности настойки методом ТСХ предложено использовать СО: цинарозида, рутина, розмариновой кислоты и карнозоловой кислоты.

Установлено, что карнозоловая кислота, являющаяся нестабильной в гидрофильных средах. При этом доказано, что она надёжно детектируется в щелочной среде. При добавлении 10 % раствора аммиака в хроматографических профилях настойки проявляются два характерных пятна с интенсивной голубой флуоресценцией в УФ-свете при 365 нм. В системе растворителей хлороформ – спирт этиловый (9:1) значения R_f составляют 0,58 и 0,66, в системе (19:1) – 0,08 и 0,15. Данный подход позволяет верифицировать присутствие дитерпенов в препарате и рекомендован в качестве альтернативного метода идентификации.

Содержание карнозоловой кислоты определяют методом ВЭЖХ-анализа после щелочной пробоподготовки настойки с использованием изократической системы растворителей ацетонитрил–вода (6:4).

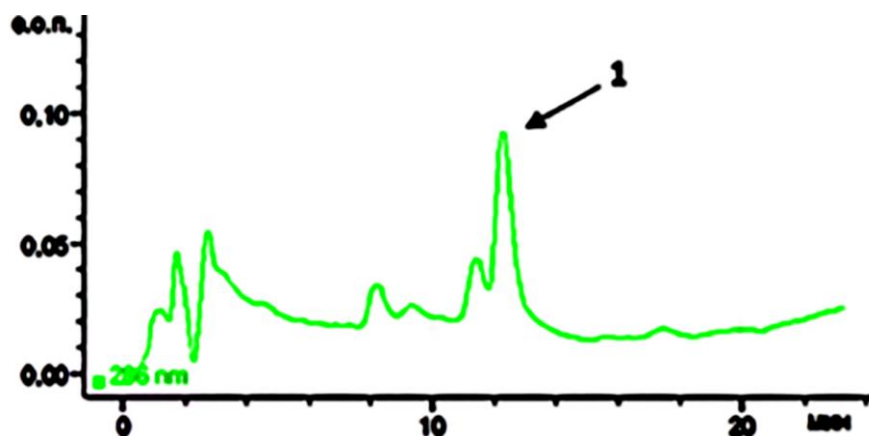


Рисунок 4 – Хроматографический профиль настойки на 40% спирте этиловом из листьев ш. лекарственного в системе ацетонитрил : вода (6 : 4).

Обозначение: 1 – карнозоловая кислота

Подтверждено наличие карнозоловой кислоты в настойке после соответствующей пробоподготовки в щелочной среде (пик с временем удерживания 11,3 мин).

На основании проведённых исследований разработан проект ФС «Шалфея лекарственного листьев настойка», включающий методики идентификации и количественного определения основных групп БАС.

4. Изучение антимикробной активности некоторых представителей рода *Salvia* L.

4.1. Результаты сравнительного изучения противогрибковой активности лабораторных образцов экстракционных препаратов некоторых представителей рода *Salvia* L.

Проведен скрининг противогрибковой активности водно-спиртовых извлечений из листьев ш. лекарственного, ш. мутовчатого и ш. дубравного в отношении клинических штаммов грибов (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Mucor circinelloides*). Установлено, что наибольшую активность проявляет извлечение на 40 %

спирте этиловом из листьев ш. лекарственного с минимальной подавляющей концентрацией (МИК) 6,19 мкг/мл для всех исследованных штаммов. Это свидетельствует о существенном вкладе биологически активных веществ (прежде всего дитерпенов) в противогрибковое действие. На основании результатов в качестве оптимального экстрагента для нового лекарственного препарата выбран 40 % спирт этиловый. Активность извлечений коррелирует с содержанием дитерпеновых кислот и зависит от полярности экстрагента: экстракты на 40 % спирте этиловом эффективнее, чем на 70 % и 96 %. Извлечения ш. дубравного и ш. мутовчатого показали умеренную активность, при этом МИК для *S. brevicaulis* составила 4,86 и 8,24 мкг/мл соответственно.

4.2. Результаты сравнительного изучения антибактериальной активности лабораторных образцов экстракционных препаратов некоторых представителей рода *Salvia* L.

Исследована активность извлечений из листьев трёх видов в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Bacillus cereus*. Наибольшую активность проявило извлечение ш. лекарственного, полностью подавляющее рост *S. aureus* и *B. cereus* в разведениях до 1:712. Извлечение ш. дубравного показало хорошую активность в отношении *E. coli*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, что указывает на перспективность данного вида как источника антибактериальных соединений.

4.3. Противогрибковая активность карнозоловой кислоты

Для подтверждения вклада дитерпенов в противогрибковое действие изучена активность карнозоловой кислоты, выделенной из шалфея лекарственного, в отношении *Candida albicans*, *C. auris*, *C. tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Cryptococcus neoformans*. Раствор карнозоловой кислоты на 40 % спирте этиловом проявил более высокую активность по сравнению с чистым экстрагентом в отношении всех штаммов, кроме *C. neoformans*. Полученные данные подтверждают, что противогрибковый эффект экстракционных препаратов обусловлен преимущественно содержанием карнозоловой кислоты и других дитерпеновых соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

По результатам проведенного комплексного сравнительного фармакогностического изучения пяти видов рода *Salvia* L. (*Salvia* L.), произрастающих в Самарской области, – ш. лекарственный, ш. мутовчатый, ш. поникающий, ш. кустарниковый и ш. дубравный, – были сформулированы следующие **основные выводы**:

1. Морфолого-анатомического исследования стеблей в цельном сырье представителей рода *Salvia* L. выявили, наиболее значимые признаки для диагностики ш. лекарственного, которые раскрывают особенности строения ствольной древесины и распределения угловой колленхимы, специфическими признаками, свойственные для примесных видов, являются наличие вторичных пучков и степени клеточной склерификации. Сравнительный анализ анатомии поперечных сечений черешков различных видов рода *Salvia* L. показывает, что петиолярная анатомия позволяет диагностировать виды рода *Salvia* L. по размеру поперечного сечения (ширина 1,2 мм, высота 1,5 мм), форме поперечного сечения (округлая форма с ребрами-ушками, выступающими сверху и имеющими характерные каплевидные очертания), особенности проводящей системы

(наличие трех закрытых коллатеральных пучков, центрального крупного пучка, разделенного ближе к основанию черешка, и присутствие мелких вторичных пучков). Такие признаки, выявленные впервые, включены в редакцию раздела «Микроскопические признаки» ФС «Шалфея лекарственного листа».

2. Анатомо-морфологическое исследование порошка листьев *Salvia L.* показало высокую значимость простых кроющих трихом и железок как стабильных диагностических признаков. Особое значение играют ксилемные элементы и механические структуры склеренхимы, характерные для примеси стеблей, нормируемой числовым показателем не более 13%. Данные признаки необходимы для включения в раздел анализа «Микроскопические признаки порошка». К тому же доказано, что применение поляризационных методов резко повышает точность диагностики и снизить время анализа гистологических элементов в порошках.
3. В результате проведенного сравнительного изучения химического состава в стеблях и листьях видов рода *Salvia L.* доказано, что розмариновая кислота, олеаноловая кислота и β -ситостерин являются маркерными компонентами, которые присущи большинству видам рода *Salvia L.*, также цинарозид является отличительным маркером для листьев ш. лекарственного в плане подтверждения подлинности ЛРС. Представляется целесообразным включение усовершенствованных ТСХ-методик с использованием СО цинарозида, розмариновой кислоты, олеаноловой кислоты и β -ситостерина в ФС. Установлено, что в стеблях исследуемых видов рода *Salvia L.* также присутствует розмариновая кислота, однако содержание флавоноидных компонентов в них значительно ниже по сравнению с листьями, что может служить диагностическим признаком листьев и использоваться для выявления недопустимого содержания стеблей в ЛРС ш. лекарственного. В результате сравнительных спектрофотометрических исследований установлено, что содержание флавоноидов в листьях представленных видах *Salvia L.* достоверно выше, чем в стеблях. Указанная методика включена в проект ФС для количественного определения флавоноидов в ФС.
4. На основе результатов сравнительного исследования содержания эфирного масла и его компонентов из листьев пяти видов рода *Salvia L.*, доказана специфичность компонентного состава эфирного масла *S. officinalis L.* по содержанию 1,8-цинеола. При этом выявлены компоненты эфирного масла, обладающие видовой специфичностью для ш. лекарственного: камфен (4,34%), α -туйон (5,5%), камфора (13,18%), 1,8-цинеол (20,78%), α -терпинеол (4,57%).
5. Проведение сравнительного спектрофотометрического анализа дитерпеновых и тритерпеновых кислот в листьях видов рода *Salvia L.*, показало, что наибольшее содержание суммы дитерпеновых кислот в пересчете на карнозоловую кислоту выявлено у листьев ш. кустарникового ($8,57 \pm 0,03$ %) в листьях ш. лекарственного ($4,39 \pm 0,05$ %) и ш. дубравного ($4,26 \pm 0,04$ %), а наибольшее содержание тритерпеновых соединений в пересчете на олеаноловую кислоту в листьях ш. поникающего ($12,05 \pm 0,05$ %) и ш. кустарникового ($19,18 \pm 0,03$ %), а также в стеблях ш. мутовчатого ($10,06 \pm 0,05$ %).
6. В результате проведенного сравнительного изучения антимикробной активности извлечений из листьев видов рода *Salvia L.*, выявлены перспективные виды, обладающие противогрибковой активностью, сопоставимой с ш. лекарственным, – ш. дубравный и ш. мутовчатый, ш. поникающий; из листьев ш. лекарственного предложено получать настойку на 40% спирте этиловом (противогрибковое и антибактериальное средство).

7. Предложена новая редакция разделов «Микроскопические признаки», «Определение основных групп биологически активных веществ», в ФС на ЛРС «Шалфея лекарственного листа». Методики гармонизированы для проекта ФС «Шалфея лекарственного листа настояка».

Практические рекомендации. Разработанные в ходе диссертационных исследований подходы к стандартизации листьев ш. лекарственного, также препарата на их основе – «Шалфея лекарственного листа настояка» служат для их объективной и качественной оценки. Проекты ФС «Шалфея лекарственного листа» и ФС «Шалфея лекарственного листа настояка» рекомендованы нами для включения в ГФ РФ XVI издания. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы в центрах сертификации и контроля качества ЛС и на фармацевтических предприятиях по переработке ЛРС ш. лекарственного, а также в учебном процессе по дисциплинам «Фармацевтическая ботаника», «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия».

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты в рамках диссертационной работы имеют научно-практическое значение для реализации задач фармацевтического анализа и последующего внедрения перспективных представителей рода *Salvia* L.: ш. мутовчатый, ш. поникающий и ш. кустарниковый в фармацевтическую практику.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Егоров, Н.П. Сравнительное исследование количественного содержания дитерпеновых соединений в листьях некоторых видов рода Шалфей (*Salvia* L.) / Н.П. Егоров, В.А. Куркин, К.А. Захарова, Т.Г. Радомская, А.С. Жилкин // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 45-51. DOI 10.35693/AVP679224
2. Егоров, Н.П. Фенольные соединения представителей рода Шалфей (*Salvia* L.) / Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин, К.Н. Сазанова, Т.Г. Радомская, Э.М. Ахмадуллина // **Фармация.** – 2026. – Т. 75, № 1. – С. 12-18. DOI: 10.29296/25419218-2026-01-02
3. Егоров, Н.П. Тритерпены надземной части представителей рода *Salvia* / Н.П. Егоров // Студенческая наука и медицина XXI века традиции, инновации и приоритеты : сборник материалов XV Всероссийской (89-ой Итоговой) студенческой научной конференции СНО с международным участием, Самара, 15 апреля 2021 года / Под редакцией А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью "СамЛюксПринт", 2021. – С. 206-207.
4. Егоров, Н.П. Противогрибковая активность водно-спиртовых извлечений нескольких видов рода шалфей / Н.П. Егоров // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. SMART: Samara Medical Articles : сборник материалов XVII Всероссийской (91-я Итоговой) студенческой научной конференции СНО с международным участием, Самара, 12 апреля 2023 года. – Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2023. – С. 554-556.
5. Егоров, Н.П. Петиолярная анатомия листьев шалфея кустарникового *Salvia dumetorum* Andr. ex Besser / Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин, Л.В. Тарасенко // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Материалы XI

- международной научно-практической конференции молодых ученых, Москва, 30 ноября – 1 декабря 2023 года. – Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 2023. – С. 202-206.
6. Егоров, Н.П. Сравнительное изучение противогрибковой активности спиртоводных извлечений нескольких представителей рода шалфея (*Salvia L.*) / Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин, А.В. Лямин // 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. 109-115.
 7. Егоров, Н.П. Предварительные результаты разделения компонентного состава липофильного экстракта из травы шалфея остепненного (*Salvia tesquicola* Klokov et Pobed.) / Н.П. Егоров // 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. 334-338.
 8. Егоров, Н.П. Актуальные аспекты стандартизации листьев шалфея лекарственного (*Salvia officinalis L.*) / Н.П. Егоров // L Самарская областная студенческая научная конференция : тезисы докладов, Самара, 15–26 апреля 2024 года. – Санкт-Петербург: ООО "Эко-Вектор", 2024. – С. 254-255.
 9. Егоров, Н.П. Проблема хроматографического определения карнозола и карнозоловой кислоты в различных извлечениях *Salvia officinalis L.* / Н.П. Егоров // L Самарская областная студенческая научная конференция: тезисы докладов, Самара, 15–26 апреля 2024 года. – Санкт-Петербург: ООО "Эко-Вектор", 2024. – С. 234-235.
 10. Кривошеева, А.В. Разработка сиропа шалфея лекарственного / А.В. Кривошеева, П.А. Никишина, А.Е. Семенова, Д.А. Хорошилова, Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин // 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. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2024. – С. 109-111.
 11. Ахмадуллина, Э.М. Разработка мази шалфея лекарственного // Э.М. Ахмадуллина, К.А. Захарова, Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин // 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. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2024. – С. 113-115.
 12. Шлычков, Д.П. Суппозитории на основе экстракта листьев шалфея лекарственного / Д.П. Шлычков, Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин // 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. – Самара: Самарский

государственный медицинский университет, ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2024. – С. 111-113.

13. Шашкин, В. А. Морфолого-анатомическое исследование стеблей различных видов шалфея (*Salvia* L.) как основа для стандартизации лекарственного растительного сырья / В. А. Шашкин, А. А. Добродомов, Н. П. Егоров // Студенческая наука: взгляд молодых: Материалы Всероссийской студенческой научно-практической конференции, Майкоп, 21–25 апреля 2025 года. – Майкоп: Кучеренко В.О., 2025. – С. 279-281.
14. Пуденков, М.С. Сравнительная анатомия петиолярных признаков представителей рода Шалфей / М.С. Пуденков, А.А. Добродомов, В.А. Шашкин, Н.П. Егоров, В.М. Рыжов, В.А. Куркин, И.В. Рузаева, Н.А. Истранин // Современные проблемы фармации: сборник научных трудов IV Научно-практической онлайн-конференции с международным участием», посвященная 95-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева и 70-летию со дня рождения заслуженного работника высшей школы РФ, профессора В.А. Егорова Самара, 18–19 ноября 2025 года. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2024. – С. 139-141.;

Патенты

1. Патент № 2837771 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/537. Применение настойки шалфея в качестве противогрибкового средства в отношении штаммов рода *Aspergillus*: заявл. 19.04.2024: опубл. 04.04.2025 / В. А. Куркин, Н. П. Егоров, В. М. Рыжов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 9 с.
2. Патент № 2835171 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/537. Применение настойки шалфея в качестве противогрибкового средства в отношении *Micor tucedo*: заявл. 18.04.2024: опубл. 24.02.2025 / В. А. Куркин, Н. П. Егоров, В. М. Рыжов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 8 с.
3. Патент № 2835714 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/537, А61Р 31/10. Применение настойки шалфея в качестве противогрибкового средства в отношении *Scopulariopsis brevicaulis*: заявл. 17.04.2024 опубл. 03.03.2025 / В. А. Куркин, Н. П. Егоров, В. М. Рыжов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. –8 с.