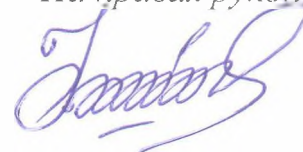


ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО

УДК 615.322: 615.451.16: 615.012

На правах рукописи



ДЖАБОРОВА САХОБА САЛОМУДИНОВНА

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОРНЕВИЦ И КОРНЕЙ
РОДИОЛЫ РАЗНОЗУБЧАТОЙ И РАЗРАБОТКА СУХОГО
ЭКСТРАКТА НА ЕЁ ОСНОВЕ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальностям 3.4.1 Технология получения лекарств и 3.4.2
Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Научный руководитель:

кандидат биологических наук,
доцент **Назаров М.Н.**

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук,
профессор **Сакипова З.Б.**

ДУШАНБЕ – 2026

Оглавление

ГЛАВА 1. Фитотерапия: состояние и актуальность исследования растения рода родиолы	16
1.1. Фитотерапия: прошлое, текущее и будущее.....	16
1.2. Ботаническая характеристика рода родиолы.....	19
1.3. Фитохимический состав растений Рода родиолы.....	22
1.4. Производные фенилэтанола.....	23
1.4.1. Фенилпропаноиды.....	24
1.4.2. Фенольные производные.....	25
1.4.3. Флавоноиды.....	26
1.5. Фармакологическое действия.....	33
1.5.1. Биологическая активность экстрактов родиолы.....	33
1.5.2. Антиоксидантные свойства растений рода Родиола.....	33
1.5.3. Противораковая активность.....	34
1.5.4. Нейропротекторный эффект.....	35
1.5.5. Иммунная реакция.....	35
1.5.6. Адаптогенный эффект.....	36
1.5.7. Антимикробная и противовирусная активность растений рода Родиолы.....	38
1.6. Стандартизация растений рода Родиолы.....	43
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	49
2.1. Характеристика материалов исследования.....	49
2.2. Макро- и микроскопическое исследование строения надземных и подземных органов.....	49
2.3. Технология получения сухого экстракта из корневищ и корней Р. разнозубчатой.....	50
2.4. Анализ с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.....	51
2.5. Содержание полифенолов и антиоксидантная активность.....	53

2.6. Противомикробное действие	54
2.7. Противовирусное действие	56
ГЛАВА 3. Фармакогностическое, фармацевтико – технологическое исследование и разработка критериев стандартизации родиолы разнозубчатой	58
3.1. Макроскопические особенности строения надземных и подземных органов Родиолы разнозубчатой	58
3.2. Микроскопическое исследование надземных и подземных органов Родиолы разнозубчатой.....	60
Корень и корневище	60
Стебель	61
Лист.....	62
3.3. Микроскопическое изучение сухого корневища и корней <i>R. разнозубчатой</i>	67
3.4. Фармакогностические и фармацевтико-технологические показатели корневищ и корней Родиолы разнозубчатой.....	74
ГЛАВА 4. Фитохимический анализ и стандартизация родиолы разнозубчатой	77
4.1. Фитохимический анализ методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.....	77
4.2. Сравнительный анализ родоспецифичных фенольных соединений растений рода <i>Rhodiola spp.</i>	83
4.3. Разработка подхода к стандартизации экстракта <i>R. разнозубчатой</i> , произрастающего в Таджикистане	90
ГЛАВА 5. Технология получения сухого экстракта из корневищ и корней <i>r. разнозубчатой</i>.....	99
5.1. Разработка параметров для экстрагирования экстрактивных и действующих веществ из корневищ и корней <i>R. разнозубчатой</i>	99
5.2. Технология получения сухого экстракта реперколяционным методом	102

5.3. Технология экстрагирования методом мацерации при постоянном перемешивании.....	104
5.4. Изучение технологических характеристик сухого экстракта из корневищ и корней <i>P. разнозубчатой</i>	109
ГЛАВА 6. Фармакологическое изучение сухого экстракта, полученного из корневищ и корней родиолы разнозубчатой.....	117
6.1. Острая токсичность сухого экстракта, полученного из корневищ и корней <i>P. разнозубчатой</i>	117
6.2. Аллергизирующие свойства сухого экстракта, полученного из корневищ и корней Родиолы разнозубчатой.....	118
6.3. Содержание полифенолов и антиоксидантная активность сухого экстракта, полученного из корневищ и корней <i>P. разнозубчатой</i>	119
6.4. Противомикробные свойства сухих экстракта, полученных из корневищ и корней <i>P. разнозубчатой</i>	120
6.5. Сравнительный анализ антивирусной активности сухого экстракта, полученного из корневищ и корней <i>P. разнозубчатой</i>	125
ГЛАВА 7. Обзор результатов исследования	129
Выводы	133
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	135
Список литературы.....	136
Публикации по теме диссертации.....	153
Приложения.....	157

Перечень сокращений, условных обозначений

- ВЭЖХ** - высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC)
- ВЭЖХ-МС** - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором (HPLC–MS)
- ГФ РФ** - Государственная фармакопея Российской Федерации
- ГХ-МС** - газовая хроматография с масс-спектрометрией (GC–MS)
- Индекс Carr** - показатель прессуемости (Compressibility Index Carr)
- Индекс Хауснера** - Hausner Ratio (отношение насыпной плотности до и после уплотнения)
- МСД** - масс-спектрометрический детектор
- Р. разнозубчатая** - Родиола разнозубчатая, *Rhodiola heterodonta*
- ТСХ** - тонкослойная хроматография (TLC)
- УФ** - ультрафиолетовый детектор (UV Detector)
- УЭЖХ–МС** - ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором (UHPLC–MS)
- ФС** - фармакопейная статья
- ABTS** – 2.2-азино-бис(3-этилбензтиазолино-6-сульфоновая кислота
- CFU** - колониеобразующие единицы (Colony Forming Units)
- МВС/МІС** - минимальная бактерицидная/ингибирующая концентрация
- MS/MS** - тандемная масс-спектрометрия
- V₀, V₁₂₅₀** - насыпной объём до и после уплотнения

Введение

Актуальность темы исследования. В последнее время использование лекарственных растений в лечебных целях получило широкое распространение во многих странах мира. По оценкам ВОЗ 70% населения земного шара используют лекарственные растения. В связи с этим, с целью разработки новых эффективных и безопасных фитопрепаратов, во всех странах мира ведётся интенсивное изучение лекарственных растений. В соответствии с этим, выявление новых видов лекарственных растений, наряду с фармакопейными видами лекарственного растительного сырья является приоритетным направлением для фармацевтической науки.

В Таджикистане, в последние годы, с учётом большого запаса лекарственных растений, приоритетным становится вопрос развития отечественного производства лекарственных средств. В связи с этим, в соответствии с Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 года, №569 принята «Государственная программа развития фармацевтической промышленности в Республике Таджикистан на 2021–2025 годы». В данной программе большое значение придаётся проблемам изучения лекарственных растений флоры Таджикистана и разработке на их основе новых эффективных лекарственных фитопрепаратов. В этом аспекте род Родиолы представляет особый интерес [133, с. 51; 87, с. 55-62; 29, с. 86-90]. «Данный род насчитывает до 90 видов, распространённых в северном полушарии от Арктики и Бореальной области до субтропиков Области Древнего Средиземья и Восточной Азии. Встречаясь преимущественно в горах, виды рода часто приурочены к каменистым местам и осыпям. В странах СНГ насчитывается до 20 видов рода Родиолы, семь из которых произрастает в Таджикистане: Р. разнозубчатая – *R. Heterodonta* (*Hook. f. et Thorns.*) *Boriss*, Р. Кириллова - *R. kirilovii* *Regel*, Р. яркокрасная - *R. coccinea* (*Royle*) *Boriss*, Р. памироалайская - *R. Pamiroalaica* *Boriss*, Р. холодная - *R. Gelida* *Schrenk*, Р. прямостебельная - *R. Recticaulis* *Boriss* и Р. Литвинова - *R. Litvinovii* *Boriss*» [111, с.209-240; 15, с. 229-231].

«Среди вышеуказанных видов только два вида являются фармакопейными: Родиола Розовая (*Rhodiola rosea*) и Родиола мелкогородчатая (*Rhodiola crenulata*,) [14, с. 185]. Среди видов родиол, произрастающих в Таджикистане, наиболее распространённой считается *R. разнозубчатая*, регионы произрастания которой относятся к экологически безопасным источникам» [111, с. 209-240].

Лечебное свойство Родиолы основано на наличии в её химическом составе таких биологически активных веществ как фенилпропаноиды - коричневый спирт и его гликозиды – розавин, розарин и розин; простые фенолы - *p*- тирозол, салидрозид, галловая кислота; флавоноиды - родиолин, родионин, родиозин; монотерпены - розиридол, розиридин, стерины, β -ситостериндаукостерин, дубильные вещества, эфирные масла, органические кислоты – щавелевая, янтарная, лимонная, яблочная, галловая, а также аскорбиновая и никотиновая кислоты и др. [111, с. 209-240; 43, с. 446-456; 36, с. 308-311]. «В народной медицине широко применяется при самых разнообразных заболеваниях – желудочно-кишечных, женских, болезнях печени и импотенции. В форме настойки используют как средство, повышающее работоспособность, особенно при старческом упадке сил, при диарее, головной боли, цинге, при подагре, сахарном диабете и как диуретическое» [74, с. 21].

Но, однако на мировом рынке, спрос на потребление экстракта ежегодно увеличивается, и по данным Cognitive Market Research в 2024 году объём мирового рынка данного экстракта составил 202,6 млн долларов США. Также прогнозируется, что совокупный среднегодовой темп роста к 2030 году будет составлять 8%.

Исходя из вышеуказанного, *Родиола разнозубчатая* в Таджикистане мало изучена, что является барьером для его использования в современной фармации. Поэтому изучение, разработка фитосубстанций и создание современных лекарственных препаратов на основе корневища и корней *R. разнозубчатой* является одной из актуальных задач фармацевтической науки

и свидетельствует о его перспективном использовании с целью увеличения ассортимента отечественных лекарственных средств.

Степень изученности научной темы. *R. разнозубчатой* является перспективное лекарственное растение, распространённое в горных районах Таджикистана. Однако, в отличие от фармакопейных видов, таких как *R. rosea* и *R. crenulata*, этот вид изучен недостаточно. Имеющиеся исследования в основном посвящены морфологии и ботаническим особенностям Родиолы, тогда как данные о её фармакогнозии, микроскопическом строении, полном фитохимическом составе и стандартизации экстрактов *R. разнозубчатой* практически отсутствуют.

Низкая степень изученности проявляется в отсутствии чётких критериев качества сырья и готовых экстрактов, а также в недостатке информации о технологических параметрах получения сухого экстракта и его фармакологических свойствах. По данным ряда авторов, фармакология и стандартизация лекарственных препаратов на основе других видов Родиолы связаны с наличием салидрозида и суммы розавинов. Однако, такие данные практически отсутствуют в литературе по Родиоле разнозубчатой, произрастающей в Республике Таджикистан. В то же время интерес к адаптогенным, антиоксидантным, противовоспалительным и противовирусным эффектам Родиолы растёт, что делает актуальным комплексное изучение *R. разнозубчатой* для расширения ассортимента отечественных фитопрепаратов.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой. Диссертационная работа имеет непосредственную связь с «Государственной программой развития фармацевтической промышленности Республики Таджикистан на 2021–2025 годы» (Постановление Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 года № 569), научной темой кафедры фармакогнозии и организации экономики фармации ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» и заказным проектом «Растительное сырьё ущелья реки Харангон» (Государственный регистрационный номер №0124ТJ1579).

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Настоящая работа направлена на всестороннее фармакогностическое изучение корневищ и корней *R. разнозубчатой* (*Rhodiola heterodonta*), а также разработку технологии получения и стандартизации сухого экстракта на её основе.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели в диссертационной работе решаются следующие задачи:

1. Анализ литературных данных по ботаническим особенностям, фитохимическому составу и фармакологическим свойствам *R. разнозубчатой*.
2. Макро- и микроскопическое исследование корневищ и корней *R. разнозубчатой* с целью установления диагностических признаков, для оценки качества сырья.
3. Фитохимическое профилирование сырья и полученного сухого экстракта методом ВЭЖХ-МС и количественное определение ключевых биологически активных веществ.
4. Разработка оптимальной технологии с идентификацией способа получения сухого экстракта из корневищ и корней *R. разнозубчатой*.
5. Оценка физико-химических и фармакопейных параметров сухого экстракта: потеря в массе при высушивании, сыпучесть, угол естественного откоса, прессуемость, индекс Хауснера и др.
6. Изучение безопасности, антиоксидантной, антибактериальной и противовирусной активности полученного экстракта.
7. Разработка проекта фармакопейных статей для корневищ и корней, а также сухого экстракта исследуемого растения с целью их дальнейшего использования в фармацевтике.

Объект исследования. Объектом исследования являются корневища и корни растения *R. разнозубчатой*, произрастающей на территории Таджикистана, а также получение сухого экстракта на её основе.

Предмет исследования. Предметом исследования является подземные органы *P. разнозубчатой* и сухого экстракта, полученного из корневищ и корней, а также методы его фармакогностического, физико-химического и биологического исследования.

Научная новизна исследования.

- впервые проведён комплексный фармакогностический анализ корневищ и корней *P. разнозубчатой*, включающий макро- и микроскопическое описание морфологических признаков, что позволило разработать диагностические критерии идентификации сырья;
- впервые выполнено полное фитохимическое профилирование с использованием сверхэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором, в ходе которого выявлены и количественно определены ключевые биологически активные соединения и предложен подход к стандартизации сухого экстракта;
- разработаны оптимальные технологические параметры экстрагирования и получения сухого экстракта методами реперколяции и мацерации;
- определены фармакопейные числовые показатели качества изучаемого сырья и экстракта, включая физико-химические характеристики, содержание активных веществ, тяжёлых металлов и микробиологическую чистоту;
- изучена антиоксидантная, антимикробная и противовирусная активность полученного сухого экстракта.

Положения, выносимые на защиту:

- Предложены макро- и микроскопические критерии идентификации корневищ и корней *P. разнозубчатой*, включающие характерное строение палисадной паренхимы, устьиц и элементов корневищ. Впервые установлено, что *P. разнозубчатая* по количественному содержанию салидрозида и тирозола превосходит Родиолу розовую и в отличие от неё в ней неидентифицирован розарин.

- Оптимизированы технологические параметры экстрагирования, обеспечивающие максимальный выход экстрактивных и действующих веществ. Предложены и апробированы технологические методики получения сухого экстракта, а также разработан подход к стандартизации сухого экстракта *P. разнозубчатой*, включающий фармакопейные числовые показатели качества.
- Подтверждена высокая антиоксидантная активность экстракта, связанного с содержанием полифенолов, а также выраженная антимикробная активность против ряда патогенных бактерий. Проведён сравнительный анализ противовирусной активности полученного экстракта в отношении двух вирусов гриппа человека – A/Vlad/2/099(H1N1) и A/Almaty/8/98(H3N2), показано чрезмерно высокое значение эффективной концентрации (81,6 и 36,6 раза) и показатели индекса селективности (8 и 21,3 раза) по сравнению с лекарственным препаратом «Тамифлю».

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении знаний о фармакогностических и фитохимических характеристиках малоизученного вида *P. разнозубчатой*. Впервые описаны макро- и микроструктурные особенности корневищ и корней, установлены диагностические анатомические признаки, подтверждающие адаптацию растения к высокогорным условиям. Применение ВЭЖХ – МС для полного профилирования фенольных соединений позволило детально охарактеризовать химический состав экстракта и выявить ключевые биологически активные вещества. Полученные данные обогащают научную базу по Родиоле и способствуют лучшему пониманию структуры–активности фитохимических компонентов.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении стандартизованных технологических параметров получения сухого экстракта *P. разнозубчатой*, что обеспечивает высокую воспроизводимость и качество продукции. Созданы фармакопейные

числовые показатели качества сырья и экстракта, включающие физико-химические характеристики и содержание активных веществ, а также подтверждена его высокая антиоксидантная, антимикробная и противовирусная активность. Результаты открывают перспективы создания новых фитопрепаратов на основе *P. разнозубчатой*, что важно для развития отечественной фармацевтической промышленности и расширения ассортимента адаптогенов, натуральных антимикробных и противовирусных средств.

Полученные результаты исследования внедрены в деятельность следующих учреждений: на кафедре фармацевтической технологии им. Халифаева Д.Р. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», в Учебно-научном производственном центре «Фармация» ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», в Школе фармации КазНМУ им. С.Дж. Асфендиярова и в Испытательной лаборатории ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-технологический университет», что подтверждается соответствующими актами (Приложения А-Г).

Степень достоверности результатов диссертации. Для решения поставленных задач применялся комплексный подход. Сначала на основе обзора литературы были определены ключевые направления работы и сформулированы гипотезы. Потом, с помощью физико-химических методов (потеря при сушке, текучесть, плотность и др.) и микроскопии подробно охарактеризовано растительное сырьё, а с помощью ВЭЖХ–МС и ВЭЖХ–УФ были идентифицированы и количественно определены как основные соединения – салидрозид и тирозол, так и другие активные соединения. Экспериментальные этапы включали разработку и оптимизацию способов экстрагирования (реперколяция и мацерация) и оценку фармакологических свойств экстракта *in vitro* и *in vivo*. Статистическая обработка данных обеспечила объективную оценку результатов и подтвердила воспроизводимость методики.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальностям 3.4.1 «Технология получения лекарств» и 3.4.2 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия». В соответствии с следующими пунктами: 1. Исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управления рисками и передачи технологий от стадии фармацевтической разработки до серийного производства; 3. Разработка технологии получения исходных средств (субстанции) и готовых форм лекарственных средств, данная работа соответствует паспорту специальности «Технология получения лекарств».

По паспорту специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» данная научная работа соответствует пунктам:

1. Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения, выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.
6. Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Личный вклад соискателя в подготовке диссертации.

Личный вклад автора проявился в разработке и проведении макро- и микроскопических исследований корневищ и корней Родиолы разнозубчатой, оптимизации технологических параметров экстрагирования и сушки, внедрении методов ВЭЖХ–МС для контроля качества сырья и экстракта, организации и выполнении биологических экспериментов по оценке активности экстракта, обработке и интерпретации экспериментальных данных, а также в подготовке и публикации основных результатов исследования в виде 18 научных работ.

Апробация и внедрение результатов диссертации. Основные положения работы изложены и обсуждены на XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел», Душанбе, апрель 2018; XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, с международным участием, посвященной «Году развития села, туризма и народных ремёсел (2019–2021)», Душанбе, апрель 2019; 67 и 68 – ых годовичных научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященных «Годам развития села, туризма и народных ремесел» (2019 – 2021), Душанбе, ноябрь 2018 и ноябрь 2019 гг.; XV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, 2020, Душанбе; XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 30 – летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремесел» (2019 – 2021), Душанбе, 2021 год; Первом международном форуме «Asfen.Forum, новое поколение – 2023», Алматы, 2023 год и на международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов», Москва, 2025 г.; Флора Таджикистана – надёжный источник разработки лекарственных препаратов, Таджикский национальный университет, Душанбе, 2025 г.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной проблемной комиссии по теоретическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (протокол № 4 от «16» февраля 2026 года).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 18 работ, в том числе 6 научных статей в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан и

Российской Федерации, 1 статья в базе Scopus, 12 материалов на республиканских и международных конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертация, объёмом 173 страницы, содержит 36 таблиц, 35 рисунков и состоит из следующих разделов: списка сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов и их обсуждение, обзора результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов исследования, а также список использованной литературы, включающий 137 источников (18 отечественных источников и стран СНГ, 119 – из дальнего зарубежья), а также 12 приложений.

ГЛАВА 1. Фитотерапия: состояние и актуальность исследования растения рода родиолы

1.1. Фитотерапия: прошлое, текущее и будущее

Использование растений в медицинских целях имеет древнюю и богатую историю. Древние китайские и египетские папирусы свидетельствуют о том, что уже тысячи лет назад растения использовали для лечения различных заболеваний. Эти цивилизации располагали значительными знаниями об их лечебных свойствах и сформировали медицинские системы, включавшие применение трав. Растения как ценный источник исцеления использовали и многие коренные культуры, в том числе африканские и индейские народы, вводя их в ритуальную практику и традиционную медицину. Накопленные представления о лечебных свойствах растений передавались из поколения в поколение.

Системы традиционной медицины, такие как Сиддха, практикуемая в Южной Индии, Аюрведа, Персидская медицина, известная некоторым как медицина Унани [1], и традиционная китайская медицина, широко применяют терапию травами. В этих системах большое значение придавалось выбору растений, их сочетанию и использованию при различных состояниях, а также для поддержания внутреннего равновесия организма.

«Знания, накопленные в персидской традиционной медицине, последовательно фиксировались в письменных источниках и переосмысливались на протяжении многих столетий. Персидские ученые не только сохранили значительную часть греко-римского наследия в области лекарственного применения растений, но и существенно расширили его за счет собственных наблюдений, открытий и практического опыта» [2].

Мохаммад ибн Закария Рази (Разес на латынском) (865–925 гг. н.э.) «был выдающимся ученым и врачом-клиницистом, а также химиком, фармацевтом, музыкантом, физиком и философом, и он занимал ведущую

роль в области средневековой медицины» [1]. «Он написал свою знаменитую энциклопедию «Аль-Хави фи-т-тибб» в примерно 26 книгах, которая была переведена с арабского на латынь под названием «Континенты Разеса». Эта книга входила в число девяти книг, использовавшихся на Парижском медицинском факультете. Два тома энциклопедии Рази были посвящены фармации и фармакологии, и они долгое время после научного Возрождения в Европе оставались одним из основных источников фармакологических знаний» [2]. «Работа в аптеке была высоко оценена, и Рази представил западному миру такие инновации, как ртутные мази и различные аптечные приспособления, включая пестики, колбы, мерные стаканы и стеклянные сосуды» [2–4].

Авиценна (Ибни Сино, 980–1037 гг. н.э.), выдающийся персидский врач и философ, был известен в Европе как "принц врачей" благодаря своему медицинскому шедевру «Алқонун фи-т-тиб» («Канон медицины»), который также просто известен как "Канон" [5]. «В течение примерно тысячи лет "Канон" был использован европейскими и мусульманскими учеными в качестве важнейшей медицинской энциклопедии» [6]. «Благодаря своим уникальным особенностям эта книга стала одним из наиболее известных медицинских учебников, когда-либо написанных» [7,8]. «Научное значение "Канона" настолько высоко, что современные исследователи в области комплементарной и альтернативной медицины полагаются на эту работу, используя ее идеи при проведении своих собственных исследований» [9].

Фитотерапия в этих традиционных системах медицины основывается на комплексном подходе к здоровью, рассматривая пациента в целом и стремясь установить гармонию между телом, разумом и душой. Растения применяются для общего укрепления организма, уменьшения выраженности симптомов заболеваний, поддержания иммунной реактивности и восстановления физиологического равновесия.

Повышенный интерес к данному направлению в последние годы наблюдается как среди специалистов, так и в широкой практике. Это

обусловлено накоплением научных данных о фармакологической активности лекарственных растений и их отдельных вторичных метаболитов. Использование современных аналитических методов позволяет определить химический состав растительного сырья, выявлять биологически активные соединения и более обоснованно оценивать их влияние на организм. Полученные результаты создают предпосылки для разработки новых лекарственных средств на основе растительного сырья, а также для совершенствования существующих подходов к применению фитотерапии.

«Фитотерапия сохраняет высокую распространённость как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах. В настоящее время около 70% врачей во Франции и Германии регулярно назначают фитотерапию в качестве лечения» [10]. «Кроме того, количество пациентов, обращающихся за помощью к травяной медицине, стремительно растёт. Предполагается, что в будущем до 80% населения по всему миру будет использовать травы, а в развивающихся странах этот показатель может достигать 95%» [11].

По некоторым оценкам, «более половины населения Европы, Северной Америки и других развитых стран в своей жизни хотя бы раз использовали травяные методы лечения» [10]. «В Канаде и Германии этот показатель составляет около 70–90% населения, которое хотя бы раз в жизни применяло лекарственные травы. В Соединенных Штатах примерно 158 миллионов взрослых людей используют лекарственные травы, и этот показатель продолжает расти. В целом, мировой рынок лекарственных растений сейчас превышает 60 миллиардов долларов США ежегодно и продолжает расти» [12]. Интересно отметить, что взрослое население включительно в равной степени использует как традиционные, так и растительные лекарства. Учитывая высокую частоту хронических заболеваний в этой группе населения, которые часто мешают долгосрочному применению сложной традиционной медицинской терапии из-за их побочных эффектов, растительные лекарства предоставляют терапию с минимальным или без побочных эффектов при длительном использовании. Благодаря этим

характеристикам фитотерапия привлекает все большее внимание и получает все большее признание во всем мире.

1.2. Ботаническая характеристика рода родиолы

«Род Родиолы насчитывает до 90 видов, распространенных в северном полушарии от Арктики и Бореальной области до субтропиков области Древнего Средиземноморья и Восточной Азии» [13]. «Они встречаясь преимущественно в горах, виды рода Родиолы часто приурочены к каменистым местам и осыпям. Среди вышеуказанных видов только два из них являются фармакопейными, это: Родиола Розовая (*Rhodiola rosea* L.) и Родиола мелкогородчатая (*Rhodiola crenulata*, фармакопея КНР)» [14]. «В СССР насчитывалось до 20 видов, из которых в Таджикистане произрастает семь: *P. разнозубчатая* – *P. разнозубчатой* (Hook. f. et Thorns.) Boriss, *P. Кириллова* – *R. Kirilovii* Regel, *P. яркокрасная* – *R. coccinea* (Royle) Boriss, *P. памироалайская* – *R. Pamiroalaica* Boriss, *P. холодная* – *R. Gelida* Schrenk, *P. прямостебельная* – *R. Reticaulis* Boriss и *P. Литвинова* – *R. Litvinovii* Boriss» [15]. Среди видов родиол, произрастающих в Таджикистане, наиболее распространенной считается Родиола разнозубчатая, регионы произрастания которой относятся к экологически безопасным источникам.

Род родиолы – это многолетние травы с мощным деревенеющим многоглавым каудексом, сверху покрытым скученными чешуевидными перепончатыми буроватыми треугольными или полуокруглыми листьями. Стебли простые, прямостоячие или несколько изогнутые, многочисленные или в незначительном количестве, прошлогодние часто остающиеся. Листья очередные, от плоских до почти цилиндрических.

Цветки преимущественно 4-5(6)-членные, б. ч. однополые, и тогда растения двудомные. Соцветия щитковидные или головчато-щитковидные. Чашечка остающаяся. Венчик желто-зеленый, желтый, кремовый, красный. Пыльцевые зерна 3-бороздно-поровые, эллипсоидальные, со слабо

выраженной сетчатой экзиной. Листовки прямые, б. ч. с коротким носиком или без него.

P. разнозубчатая. Каудекс мощный, ветвистый, наверху покрыт чешуевидными, туповатотреугольными листьями, 7-8 мм длиной, до 8 мм ширины. Стебли (10) 30 - 40 см высотой, прямостоячие, в числе 1-3. Листья треугольно-яйцевидные, сидячие, стеблеобъемлющие, с сердцевидным широким основанием, иногда верхние листья более узкие и длинные, крупнозубчатые, реже почти цельнокрайние, сизые. Соцветие 1.5-2 см ширины, густое, плотное, щитковидноголовчатое. Цветки на коротких цветоножках, мелкие, четырехчленные, однополые. Чашелистики и лепестки красноватые или зеленоватые. Лепестки 3-4 мм длины, в 1.5 раза длиннее чашечки. Тычинок 8, в 2 раза или более длиннее лепестков, с красноватыми или желтыми пыльниками; 4 тычинки короче остальных. Листовки линейно-ланцетные, равны лепесткам, с коротким толстоватым загнутым носиком. Подпестичные чешуи красные, продолговатые или квадратные. Семена до 1.5 мм дл., эллиптические, бурые.

«На скалах, каменистых склонах, по осыпям, на альпийских низкотравных пустошах, субальпийских разнотравных лугах, в разреженных криофильных арчовниках (*Juniperus semiglobosa*, *J. turkestanica*), в потак-арчовниках (*J. sibirica*) и арчовых стланиках, заходит в крупнотравные полусаванны (*Prangos pabularia* и *Ferula Jaeschkeana*), дерновинно-злаковые (с *Festuca sulcata*) и разнотравные степи и трагакантники; на высоте 2200-4900 м» [15].

«Согласно китайской флоре, корни вертикальные, толстые. Каудекс разветвленный. Листья каудекса чешуевидные. Цветоносные стебли прямостоячие, 30-40 см × 4-5 мм. Стеблевые листья очередные, сидячие, треугольно-яйцевидные, 1, 5-2 × ок. 1, 4 см, основание сердцевидное и амplexное, край грубо пильчатый, вершина острая. Соцветия щитковидные, компактные, 1-1, 5 × 1, 5-2 см, телескопические. Цветки на короткой цветоножке, однополые, мужские неравномерно четырехчленные.

Чашелистики линейные, ок. 3 мм, вершина тупая. Лепестки зеленовато-желтые, линейные, размером до $7 \times 1,3$ мм, на вершине полутупые. Тычинок 8, красноватых, значительно длиннее лепестков. Нектарные чешуи линейные, вершина слабовогнутая. Плодолистики ланцетные, ок. 6 мм. Стили короткие. Фолликулы прямостоячие, линейно-продолговатые, вершинный клюв изогнутый, короткий. Семена коричневые, эллипсоидные. Эт. май-июнь, фр. Июль» [16].

«Согласно флоре Пакистана, многолетнее двудомное травянистое растение. Корень крепкий, вертикальный, разветвленный. Корневище от субцилиндрического до узкояйцевидного, 2–3 см шириной. Чешуйчатые прикорневые листья на верхушечной части корневища. Цветоносные стебли в количестве 1–5 на каждом корневище, простые, прямостоячие, голые, старые цветоносные стебли листопадные, высотой 12–47 см, шириной в период цветения 2–7 мм. Стеблевые листья сидячие, от крупнозубчатых до почти цельных, остро-тупые, голые, треугольные или широкотреугольные, пятиугольно-яйцевидные, широкосердцевидные, 7–32 x 7–14 мм. Соцветие верхушечное, плотное, сложнощитковидное, многоцветковое, преимущественно щитковидное. Прицветник похож на стеблевые листья. Цветки сидячие или почти сидячие, 4–5-членные, однополые, околоплодные. Чашечка 2–4, 5x0, 2–1 мм, доли в основании сросшиеся, голые, цельнокрайние, тупые, от линейных до линейно-яйцевидных. Лепестки голые, цельнокрайние, у самца острые или тупые, у самки округлые, от узкоромбо-эллиптических до продолговатых, у самца 3, 5–6 x 0, 5–1, 1 мм; 1, 8–4, 5 x 0, 5–0, 8 мм у самки. Тычинок 8–10, в два раза длиннее лепестков, в двух оборотах, базификсированные, эпипетальные 5–8 мм длины, альтернипетальные 5–9 мм длины. Пестиллоды у самца 4–5, 1, 2–3 x 0, 4–0, 5 мм; плодolistиков у самки 4–5, 5–6 x 1–1, 5 мм, столбик длиной 0, 2–0, 6 мм, краевая плацентация, семязачатки 20–32 в гнезде. Нектарные чешуи продолговато-подквадратные, 0, 7–1, 5 x 0, 3–0, 7 мм. Фолликулы 4–5, 6–8 x 1, 5–2 мм. Семена в плоде 20–32, эллипсоидные, 1–1, 5x0, 3–0, 5 мм» [17].

1.3. Фитохимический состав растений Рода родиолы

По некоторым данным, «род Родиола (Crassulaceae) насчитывает более 200 видов, из них около 20, в том числе *Rhodiola rosea*, *Rhodiola alternata*, *Rhodiola brevipetiolata*, *Rhodiola crenulata*, *Rhodiola kirilowi*, *Rhodiola quadrifida*, *Rhodiola sachalinensis*, и *Rhodiola sacra*, применяются как традиционные лекарства в Азии» [18]. «Фитохимические исследования рода *Rhodiola* начались в конце 1970-х годов преимущественно советскими исследователями» [19]. «Среди них наиболее изученным и распространенным является Родиола розовая. *Rhodiola rosea* была классифицирована как адаптоген российскими исследователями благодаря наблюдаемой способности увеличивать сопротивляемость организма к различным физическим, химическим и биологическим стрессорам. Термин "адаптоген" был введен в 1947 году и приписывается русскому ученому Лазареву. Он определил "адаптоген" как вещество, позволяющее организму противостоять неблагоприятным физическим, химическим или биологическим стрессорам путем создания неспецифической сопротивляемости. Основными лекарственными частями Родиолы розовой являются корневища (подвой) и корни. Эти части растения богаты биологически активными соединениями» [20–23].

«Химический состав и физиологические свойства видов родиолы в некоторой степени зависят от вида, хотя у многих видов родиолы существует некоторое совпадение компонентов и физиологических свойств. В исследовании Рохлоффа» [24–26] «был применен метод HS-SPME (парофазная – твердофазная микроизвлечение) для получения подробной информации о терпеновом и ароматическом составе корней *Rhodiola rosea* из Норвегии, а также для идентификации и количественного определения специфических соединений, ответственных за характерный аромат розы. Применение метода HS-SPME позволяет эффективно извлекать и анализировать летучие соединения, которые являются ключевыми составляющими аромата растения. Из эфирного масла сухого корня *Rhodiola*

rosea L. было идентифицировано 86 соединений, включая монотерпеновые углеводороды (25, 40%), монотерпеновые спирты (23, 61%) и прямоцепочечные алифатические спирты (37, 54%). n-Деканол (30, 38%), гераниол (12, 49%) и 1, 4-р-ментадиен-7-ол (5, 10%) являются основными компонентами этого масла» [24–26].

Исследования, проведенные Куркиным В.А. с Запесочной Г.Г., а также Саратиковым А.С. и др., «предоставляют подробности о классификации соединений, содержащихся в растении рода Родиола. Эти соединения разделены на шесть групп: производные фенилэтанола, фенилпропаноиды, флавоноиды, монотерпены, тритерпены и фенольные кислоты» [27–30].

1.4. Производные фенилэтанола

Производные фенилэтанола - это соединения, содержащие фенил-4-этильную группу (Рисунок 1.1).

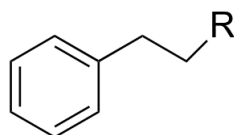


Рисунок 1.1. Общая структура производных фенилэтанола

«На данный момент в одиннадцати видах Родиолы обнаружены четыре соединения, являющихся фенилэтиловыми производными, салидрозид и тирозол (Таблица 1.1). Тирозол и салидрозид часто считаются активными компонентами растений рода Родиолы. В *R. kirilowii* содержание тирозола составляет около 0,0048%, а салидрозида - от 0,003 до 0,5%, в зависимости от места культивирования [31], в *R. rosea* 0.092% и 0.059%, в *R. quadrifida* 0.21% и 0.162%» [32,33].

Салидрозид и тирозол обнаружены во всех видах растений рода Родиола и обладают значительной биологической активностью. Эти соединения могут быть использованы для стандартизации количества и качества различных видов растений этого рода. На таблице 1.1 показана химическая структура салидрозида и тирозола, что помогает визуализировать их молекулярную структуру и химические свойства.

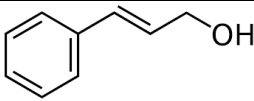
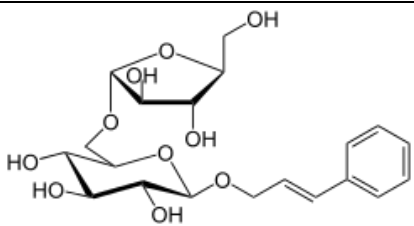
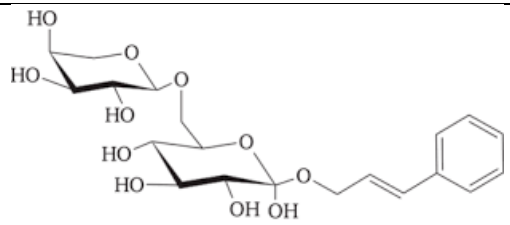
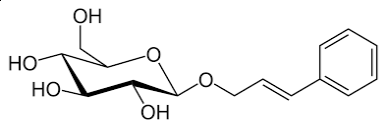
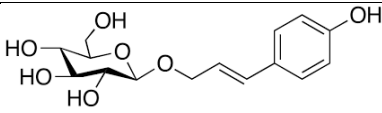
Таблица 1.1. Некоторые из основных активных соединений Родиолы розовой.

№.	Компонент	Структура	Источник
1	Салидрозид		[34–36]
2	Тирозол		[34,35]

1.4.1. Фенилпропаноиды

«Фенилпропаноиды это соединения, содержащие бензольное кольцо с присоединённой к нему неразветвлённой трёхуглеродной цепью. Это группа соединений, получаемых из фенилаланина и синтезируемых растениями (Таблица 1.2). Растения производят фенилпропаноиды для различных функций, таких как защита от травоядных и микробов, в качестве структурных компонентов клеточной стенки и сигнальных молекул» [37]. Например, «коричный спирт синтезируется из фенилаланина с помощью фенилаланинаминолиазы. Затем она превращается в ряд других органических кислот и соответствующих эфиров, привлекающих опылителей. В 11 видах родиолы обнаружено девять фенилпропаноидов» [38,39]. «Розарин и розавин (розавидин) считаются активными компонентами этого растения. Розавин, по данным исследований, обладает противоопухолевым и антистрессовым эффектом» [18].

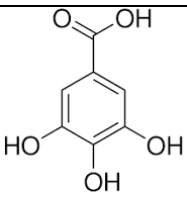
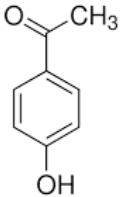
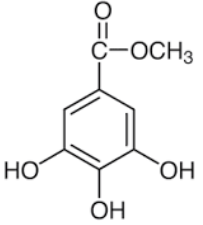
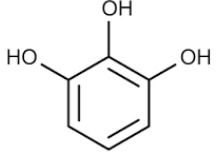
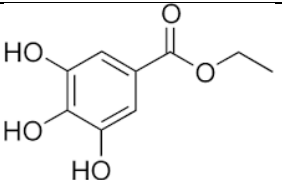
Таблица 1.2. - Фенилпропаноиды, выделенные из растений вида родиолы

Название	Структура	Вид родиолы	Источник
Коричный спирт		<i>R. rosea</i> , <i>R. kirilowii</i>	[33,40]
Розарин		<i>R. rosea</i>	[41]
Розавин		<i>R. rosea</i> , <i>R. crenulata</i>	[32,42]
Розин		<i>R. rosea</i> , <i>R. quadrifida</i>	[36,43]
Триандрин		<i>R. kirilowii</i>	[32]

1.4.2. Фенольные производные

В 11 видах родиолы обнаружены девять фенольные производные [44] (Таблица 1.3). Среди них шесть являются производными галловой кислоты. Галловая кислота хорошо известна как природный антиоксидант. Галловая кислота и ее производные помогают защищать от токсичности бета-амилоида, связанного окислительным стрессом и вызывающего апоптоз. Мук-Чжун и соавторы [45] исследовали пятьдесят восемь соединений на их защитный эффект против бета-амилоида и выявили шесть соединений, которые оказывают значительную защиту и проявили высокий антиоксидантный эффект. Это может указывать на то, что природные продукты, содержащие галловую кислоту и ее производные, могут быть перспективными кандидатами для разработки антиоксидантных препаратов.

Таблица 1.3. - Фенольные производные, выделенные из растений вида родиолы

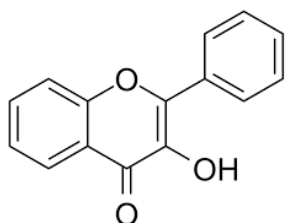
Названия	Структура	Вид родиолы	Источник
Галловая кислота		<i>R. rosea</i> , <i>R. dumulosa</i> , <i>R. crenulata</i>	[46,47]
п-гидроксиацетофенон		<i>R. pamiera</i>	[48]
Метилгаллат		<i>R. rosea</i>	[49]
Пирогаллол		<i>R. crenulata</i>	[50]
Этиловый эфир галловой кислоты		<i>R. crenulata</i>	[50]

1.4.3. Флавоноиды

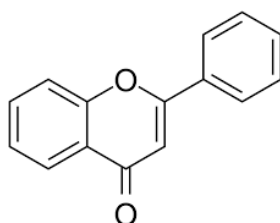
«Среди соединений, выделенных из рода Родиолы, большинство составляют флавоноиды. Эти флавоноиды можно разделить на три типа: флавонолы, флавоны и флаван-3-ол. Они имеют скелетную структуру, состоящую из пятнадцати атомов углерода, образующих трехкольцевые структуры с двумя ароматическими кольцами» (Рисунок 1.2).

Первая позиция заменяется атомом кислорода. Структурные различия скелета между этими тремя находятся в кольце С. Во флавонах существует olefinовая связь между С-2 и С-3, а С-4 образует кетогруппу. Скелетная

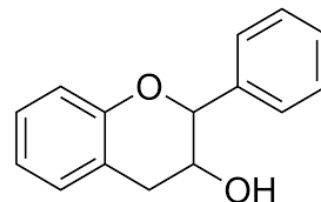
структура флавонола аналогична скелетной структуре флавона, за исключением того, что в нем присутствует гидроксильная группа, прикрепленная к С-3. Структура флаван-3-ола отличается от флавонола отсутствием кислорода, присоединенного к С-4, и двойной связи между С-2 и С-3.



Флавонол



Флавонон



Флаван-3-ол

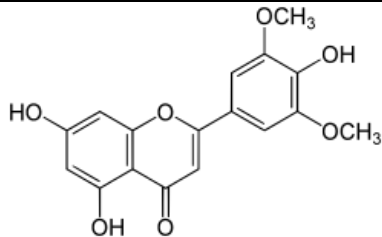
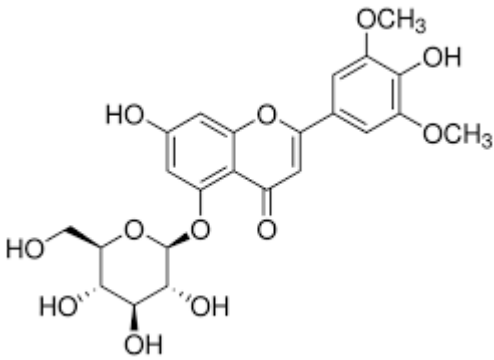
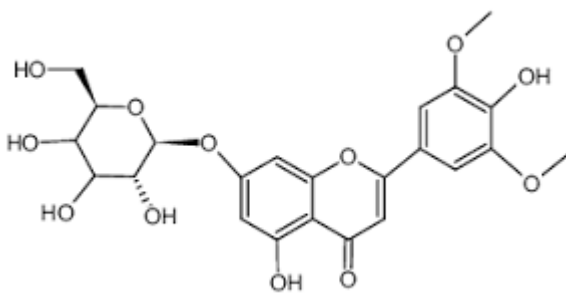
Рисунок 1.2. Скелетные структуры флавонола, флавона и флаван-3-ола

Флавоны и флавоноидные гликозиды

«Флавоны проявляют характерные спектральные особенности в ЯМР. Из-за наличия 2, 3-олефиновой связи химический сдвиг атома углерода С-2 находится в диапазоне 160–165 ppm, а для С-3 – в диапазоне 103–112 ppm. Присутствие кетогруппы вызывает химический сдвиг 176–184 ppm для С-4» [51,52]. «Гидроксильные группы обычно присоединены к С-5, С-7, С-3 'и С-4'. Это приводит к химическим сдвигам несубституированных ароматических углеродов в диапазоне 110–140 ppm. При наличии гидроксильной группы в С-5 химический сдвиг С-4 будет составлять 180–182 ppm. При отсутствии гидроксильной группы в С-5 химический сдвиг С-4 составит около 175–178 ppm» [51,53]. «Это связано с образованием внутримолекулярной водородной связи между кетогруппой С-4 и гидроксильной группой С-5. Присутствие гидроксильной группы С-5 также слабо сдвигает резонанс С-3 в более низкую зону» [54]. «Из литературы известно о трех флавонах и гликозидах, обнаруженных в одиннадцати видах родиолы. Это трисин и его гликозиды (Таблица 1.4). Было найдено, что трисин оказывает регулирующее воздействие на производство простагландинов Е-2 (ПГЕ-2) через циклооксигеназу (ЦОГ)» [55]. «ПГЕ-2 является простаноидом, участвующим

в пролиферации клеток, ангиогенезе, инвазивности и канцерогенезе. Исследователи обнаружили, что трисин может ингибировать ферментативную активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)» [55]. Это указывает на то, что трисин может быть потенциальным противоопухолевым препаратом.

Таблица 1.4. - Флавоны и их гликозиды из видов родиолы

Названия	Структура	Вид родиолы	Источник
Трисин		R. rosea	[30,56]
Трисин-5-гликозид		R. rosea	[56]
Трисин-7-гликозид		R. rosea	[56]

Флавонолы и их гликозиды

«Флавонолы представляют собой производные флавонов, характеризующиеся наличием гидроксильной группы в третьем положении С-3 (Рисунок 1.3). Из-за этой группы химические сдвиги С-2 и С-3 проявляют разные особенности. Характерные спектральные паттерны ЯМР для флавонолов выглядят следующим образом. Благодаря наличию окси-

олефиновой связи между С-2 и С-3, и присутствию 3-ОН, химический сдвиг С-2 обычно находится в диапазоне 145–150 ppm, в то время как для С-3 этот сдвиг составляет 136–139 ppm. Появление кетонной группы приводит к химическому сдвигу в 172–177 ppm для С-4 [57,58]. При наличии гидроксильной группы в С-5 сдвиг С-4 находится между 175–176 ppm, в то время как при отсутствии гидроксильной группы С-5 этот сдвиг составляет примерно 172.5 ppm» [54]. «Это объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи между кетонной группой С-4 и гидроксильной группой С-5» [54,57].

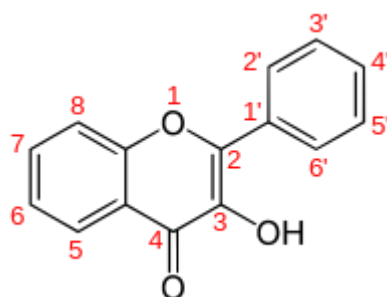


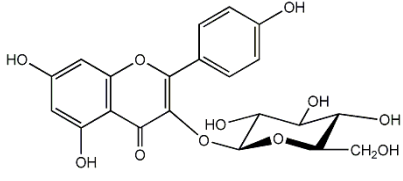
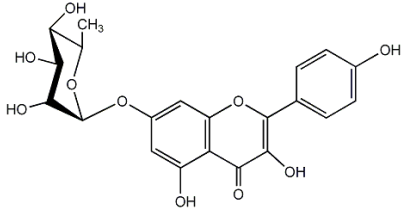
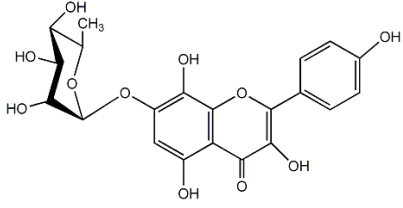
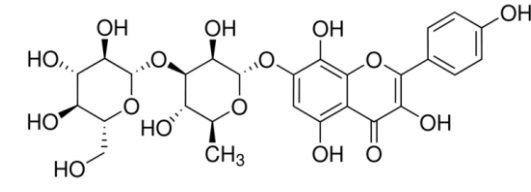
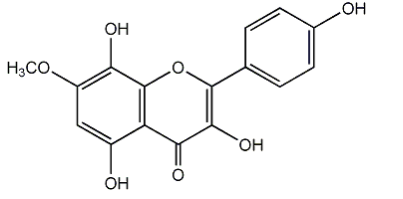
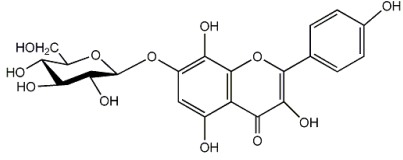
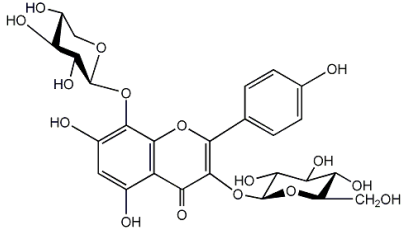
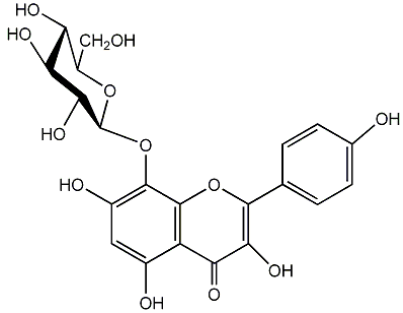
Рисунок 1.3. - Скелетная структура флавонолов

«Из одиннадцати видов Родиолы было выделено 55 флавоноидов. Многие из них представляют собой производные кемпферола и гербацетина. Кемпферол, гербацетин и их производные оказывают эффективное антиоксидантное действие» [44,59,60]. Кроме того, о кемпфероле известно, что он обладает двухфазным воздействием на эстрогенную активность [61], что может подразумевать его участие в поддержании гомеостаза эстрогенов. Структура некоторых флавонолов и их гликозидов из видов родиолы приведена в таблице 1.5.

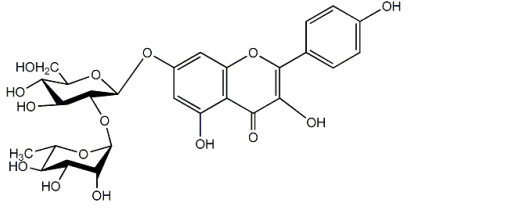
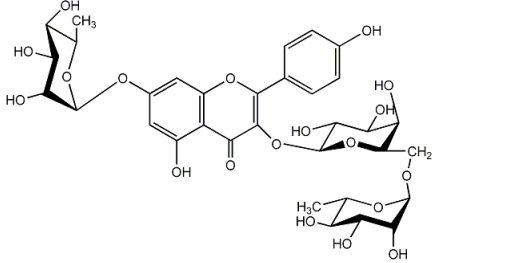
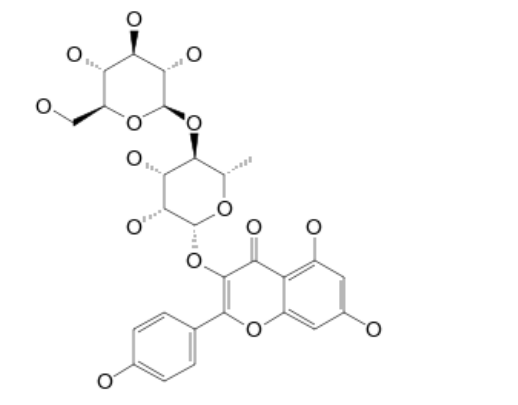
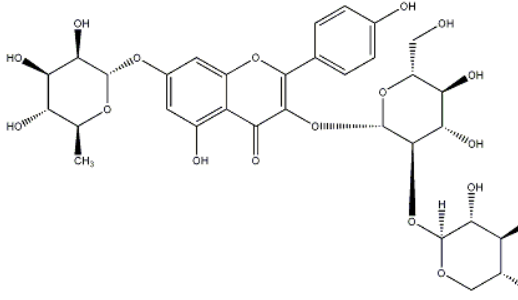
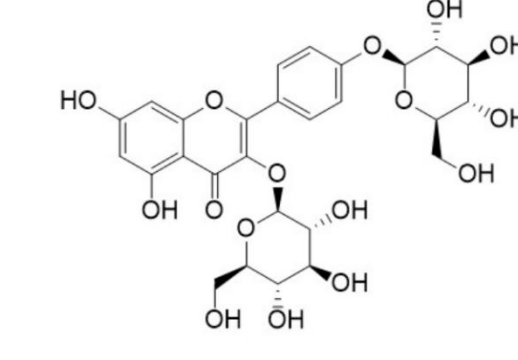
Таблица 1.5. - Флавонолы и их гликозиды из видов родиолы

Название	Структура	Вид родиолы	Источник
Кемпферол		<i>R. crenulate</i> , <i>R. sachalinensis</i>	[58]

Продолжение таблицы 1.5.

Астрагалин		R. rosea	[62]
Кемпферол 7-О-альфа-L-рамнопиранозид		R. crenulata	[63]
Родионин		R. rosea, R. sachalinensis, R. crenulata,	[64,65]
Родиозин		R. rosae	[60]
Полленитин		R. crenulate	[66]
Изоартикулатин (Herbacetin 7-glucoside)		R. crenulate	[67]
Родалидин		R. rosea	[68]
Гербацетин 8-гликозид (Herbacetin 8-glucoside)		R. rosea	[69]

Продолжение таблицы 1.5.

<p>Кемпферол 7-неогесперидозид (Kaempferol 7-neohesperidoside)</p>	 <p>The structure shows a kaempferol core with a neohesperidose sugar moiety attached at the 7-position. The neohesperidose is a disaccharide consisting of a glucose unit linked to a rhamnose unit.</p>	<p><i>R. rosea</i></p>	<p>[69]</p>
<p>Робинин</p>	 <p>The structure shows a kaempferol core with a rhamnosyl unit at the 7-position and a diglucosyl unit at the 3-position.</p>	<p><i>R. rosea</i></p>	<p>[69]</p>
<p>Мультифлорин В (Multiflorin B)</p>	 <p>The structure shows a kaempferol core with a complex sugar moiety consisting of a glucose unit linked to a galactose unit, which is further linked to another glucose unit.</p>	<p><i>R. sachalinensis</i></p>	<p>[70]</p>
<p>Сачалозид III (Sachalosite III)</p>	 <p>The structure shows a kaempferol core with a complex sugar moiety consisting of a glucose unit linked to a galactose unit, which is further linked to another glucose unit.</p>	<p><i>R. sachalinensis</i></p>	<p>[71]</p>
<p>Алливицин (kaempferol-3, 4'-O-di-glucopyranoside)</p>	 <p>The structure shows a kaempferol core with two glucose units attached at the 3 and 4' positions.</p>	<p><i>R. sachalinensis</i></p>	<p>[70]</p>

Пять соединений - кемпферол, астрагалин, кемпферол 7-O- α -L-рамнопиранозид, родионин и родиозин - часто встречаются в различных видах рода Родиола, что делает их потенциальными химическими маркерами

для идентификации этих растений. Помимо этих часто встречаемых соединений, несколько флавоноидов типа кемпферола встречаются только у *R. crenulata*, *R. rosea* и *R. sachalinensis* соответственно. В частности, Полленитин и Изоартикулатин (Herbacetin 7-glucoside) были найдены только в *R. Crenulate*; Родалидин, Гербацетин 8-гликозид (Herbacetin 8-glucoside), Кемпферол 7-неогесперидозид (Kaempferol 7-neohesperidoside) и Робинин, были найдены только в *R. Rosea*; Мультифлорин В (Multiflorin В), Сачалозид III (Sachalosite III) и Алливицин (kaempferol-3, 4'-O-di-glucopyranoside) были найдены только в *R. Sachalinensis*.

Из-за недостатка достаточных данных все еще сложно выделить конкретные компоненты в других видах Родиолы. Вопрос о том, могут ли эти производные кемпферола, которые обнаружены только у *R. crenulata*, *R. rosea* и *R. sachalinensis* согласно доступным данным, могут быть использованы в качестве маркеров для различения разных видов, что требует дополнительных исследований. В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать определенные выводы относительно применимости этих соединений в качестве химических маркеров. Более глубокие исследования необходимы для оценки их потенциала в разграничении различных видов Родиолы.

В итоге комплексного анализа химического состава растений рода Родиола было обнаружено впечатляющее фитохимическое разнообразие. Салидрозид и тирозол, совместно с розином и розавином, выделяются в качестве ключевых биологически активных соединений, придающих родиоле особую значимость. Наличие высокоэффективных антиоксидантов, в том числе галлотанинов, а также разнообразных флавоноидов подчёркивает потенциальную пользу родиолы для здоровья.

Анализ литературных источников показал, что химический состав *R. разнозубчатой* изучен недостаточно, что указывает на необходимость дальнейших исследований. Их проведение позволит углубить представления о фармакологическом потенциале и природных свойствах родиолы

разнозубчатой, а также расширит перспективы её применения в медицине, фармацевтике и других областях.

1.5. Фармакологическое действия

1.5.1. Биологическая активность экстрактов родиолы

В многочисленных исследованиях на моделях *in vitro*, *in vivo* и в клинических испытаниях были выявлены разнообразные биоактивные свойства экстрактов родиолы. К ним относятся антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антидиабетическое, антигипертензивное и противоопухолевое действие, а также противовысотный эффект и способность уменьшать усталость. Однако методы, используемые для получения этих экстрактов, существенно различаются по используемым растворителям и условиям приготовления включая температуру время и другие факторы.

Еще одной проблемой является то, что различные методы извлечения могут давать различное содержание компонентов. Поскольку содержание активных ингредиентов тесно связано с биоактивностью, контроль качества этих экстрактов является необходимым для корректного сравнения. Особенно следует отметить, что в *in vitro* исследованиях растительных экстрактов не учитываются системное всасывание или метаболизм компонентов, поэтому результаты *in vitro* исследования могут быть неточными. Фармакологические свойства различных экстрактов родиолы имеет связь с видов родиолы, частей растения, условий экстракции, контроля качества, биоактивности и использованной в исследовании клеточной или животной модели.

1.5.2. Антиоксидантные свойства растений рода Родиола

«Род Родиолы, известны своими адаптогенными и антиоксидантными свойствами благодаря разнообразию вторичных метаболитов, включая фенилэтаноиды и фенилпропаноиды» [72].

«Ученые считают, что вещества, содержащиеся в корнях и корневище растений рода Родиолы обладают антиоксидантным эффектом из-за того, что

растение растет в суровой высокогорной среде и развило механизмы борьбы с оксидативным стрессом от ультрафиолетового излучения [67,70–74]. Эти вещества вызывают значительный интерес из-за их потенциального применения в фармацевтической и пищевой промышленности» [72–74].

1.5.3. Противораковая активность

Ту Ю. и др. «исследовали противораковую активность 10%-ного этанолового экстракта *R. Crenulata*, содержащий 12, 5% фенольных компонентов и 1% салидрозида» [75]. «Он вызвал каспазо-опосредованную гибель и ингибировать подвижность клеток рака молочной железы. Также у мышей с ксенотрансплантатами опухоли это может увеличить время выживания мышей. В клетках рака молочной железы человека экстракт *R. crenulata* может вызывать раннюю эстрогенную реакцию и уменьшать пролиферацию и образование опухолевых сфер» [76]. «Маджевска А. и др. установили, что 96%-ный этаноловый экстракт *R. rosea* может вызывать апоптоз и некроз в клетках HL-60 путем остановки клеточного цикла благодаря его активным ингредиентом салидрозидом и пришли к выводу, что цитостатический и антипролиферативный эффект экстракта корневища Родиолы розовой, а также его мягкое действие дают надежду на его использование в противораковой терапии за счет повышения эффективности цитостатиков» [77].

Ха Х.Дж. и др «исследовали противораковую активность водного экстракта корня *R. sachalinensis* при 100 °С. Они обнаружили, что рост клеток аденокарциномы желудка человека и карциномы легких человека (A549) ингибировался до 70% путем добавления 1, 0 мг/мл экстракта Родиолы а рост клеток карциномы гепатомы человека (HEP3B) наиболее значительно ингибировался (до 75%) при добавлении 1, 0 мг/мл экстракта Родиолы, и его селективность была самой высокой по сравнению с другими экстрактами» [78]. Это указывает на то, что эти экстракты могут избирательно ингибировать рост раковых клеток и по результатам этого исследования

можно также сделать вывод, что экстракты обладают потенциалом противораковой активности.

1.5.4. Нейропротекторный эффект

«Было признано, что нейропротекторное действие растений Рода родиолы в значительной степени обусловлена их антистрессовой и антидепрессивной активностью. В модели крысиного повреждения нейронов, вызванного стрептозоцином, 70%-ый этаноловый экстракт *R. crenulata* улучшил нарушение нейрогенеза за счет защиты нервных стволовых клеток и удалению внутриклеточных активных форм кислорода в гиппокампе, при этом оптимальный эффект достигался в средней дозировке (3 г/кг/день) [79]. Считается, что салидрозид является основным активным ингредиентом» [80]. «Другое исследование *in vivo* на модели крыс, индуцированной стрептозоцином, показало, что лечение экстрактом *R. rosea* может защитить крыс от когнитивного дефицита, повреждения нейронов и окислительного стресса с лучшим результатом при дозировке 3, 0 г/кг, при этом были задействованы его антиоксидантные эффекты в гиппокампе» [81,82].

1.5.5. Иммунная реакция

«Когда патогены проникают в организм человека, возникает воспаление. При воспалении проницаемость эндотелиального слоя увеличивается, что приводит к оттоку и скоплению тканевой жидкости в инфицированном участке, что вызывает покраснение и боль. Тем временем лейкоциты, такие как макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK-клетки), будут перемещаться в зараженную область и убивать патогены. Однако одновременно высвобождается множество цитокинов и других цитотоксических веществ, вызывающий некроз. Было обнаружено, что экстракт корня и корневище растений Рода родиолы способны снижать проницаемость эндотелиального слоя и уменьшать симптом отека. Он также увеличивает выработку антител и активность эндоцитоза макрофагов и NK-клеток, что помогает более эффективно уничтожать патогены [22]. В другом исследовании использовался экстракт Родиолы розовой для изучения влияния

экстракта лекарства на иммунную систему. Стандартизированный раствор *R. rosea* вместе с его основным компонентом салидрозидом увеличивал секрецию как Th1- (интерлейкина-2 [IL-2] и интерферона γ [IFN- γ]), так и Th2- (IL-4 и IL-10) у мышей в зависимости от времени и дозы [83]. Также, водный и 50% этанольный экстракты *R. kirilowii* стимулировали активность гранулоцитов и реакцию лимфоцитов на митогены *in vitro* с лучшим результатом при средней дозе 5 мкг/мл» [84].

«Недавние исследования показали, что экстракты и салидрозид, полученные из растений Рода родиола, стимулировали специфический и неспецифический иммунитет как *in vivo*, так и *in vitro* [79]. Предполагается, что они усиливают цитокины Th1, не влияя на профиль Th2, тем самым улучшая иммунитет [83]. Таким образом экстракты родиолы могут иметь потенциал в качестве. В целом экстракты родиолы оказались более активными, чем чистые соединения салидрозид и розавин» [83].

1.5.6. Адаптогенный эффект

Растения рода Родиола, такие как Родиола розовая (*Rhodiola rosea*) и Родиола имбриката (*Rhodiola imbricata*), известны своими адаптогенными свойствами. Адаптогены представляют собой вещества, повышающие способность организма приспосабливаться к стрессовым воздействиям и усиливающие его устойчивость к физическим и психоэмоциональным нагрузкам.

Растения рода *Rhodiola* произрастают преимущественно в экстремальных природно-климатических условиях, включая высокогорные районы и зоны с холодным климатом. Для выживания в таких условиях у них сформировались особые адаптационные механизмы. Корни и надземные части этих растений содержат биологически активные соединения, обладающие фармакологическими свойствами.

«Адаптогенный эффект растений рода Родиола связан с их способностью улучшать адаптацию организма к различным стрессовым условиям. Они помогают нормализовать работу нервной системы, улучшают

физическую выносливость, повышают устойчивость к умственному и физическому утомлению. Основными активными компонентами растений рода Родиола являются фенилэтаноиды, флавоноиды, фенолические кислоты и эфирные масла. Они обладают антиоксидантной активностью, способствуют нормализации работы гормональной системы, улучшают кровообращение и обмен веществ в организме» [85].

Адаптогенные свойства растений рода Родиола проявляются в следующих эффектах:

1. «Стимуляция нервной системы: Родиола помогает снижать уровень стресса и усталости, улучшает настроение, повышает концентрацию и когнитивные функции» [79,82,86,87].
2. «Улучшение физической выносливости: Растения рода Родиола способствуют увеличению выносливости и энергии, помогают улучшить физическую работоспособность и спортивные показатели» [87–89].
3. «Адаптация к окружающей среде: Родиола помогает организму адаптироваться к экстремальным условиям, таким как холод, высокая высота, физические и эмоциональные нагрузки» [86,88].
4. «Улучшение иммунной функции: Родиола обладает иммуномодулирующими свойствами, повышает сопротивляемость организма к инфекциям и укрепляет иммунную систему» [41,84,90].
5. «Снижение тревожности и улучшение сна: растения рода Родиола имеют успокаивающий эффект, помогают справиться с тревогой и бессонницей» [91,92].

В целом, адаптогенный эффект растений рода Родиола обусловлен их способностью нормализовать физиологические функции организма и улучшать его адаптацию к стрессовым условиям. Родиола широко применяется в традиционной медицине разных народов, где ее используют для повышения выносливости, уменьшения утомляемости, а также улучшения физической и умственной работоспособности.

«Одним из предполагаемых механизмов действия родиолы считается влияние на регуляцию уровня стрессовых гормонов, в том числе кортизола. По данным исследований, применение экстракта родиолы может сопровождаться снижением уровня кортизола, что способствует уменьшению выраженности стрессовых реакций и улучшению психоэмоционального состояния» [93–95].

«Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что родиола может оказывать влияние на нейромедиаторные системы, включая серотонинергическую, дофаминергическую и норадренергическую. Это позволяет рассматривать ее как растение, способное участвовать в регуляции настроения и психоэмоционального состояния» [86,96,97]. Это может иметь значение для уменьшения выраженности депрессивных и тревожных проявлений, а также для улучшения общего психоэмоционального состояния.

Адаптогенные свойства родиолы позволяют рассматривать её как перспективное растительное средство для поддержания физической и эмоциональной устойчивости организма. Однако имеющиеся данные пока не позволяют сделать окончательные выводы обо всех механизмах её действия, оптимальных дозировках и режимах применения, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

1.5.7. Антимикробная и противовирусная активность растений рода Родиолы

«Природные биологически активные соединения, включая экстракты и вторичные метаболиты различных растений, рассматриваются как потенциальные антимикробные агенты» [98–101]. «По данным авторов, водные и спиртовые экстракты родиолы розовой проявляли более выраженное бактериостатическое действие, чем порошкообразное сырьё, в отношении большинства штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Авторы также отмечают, что штаммы грамположительных бактерий были чувствительны к экстракту родиолы» [102].

«Согласно литературным данным антимикробная активность Родиолы реализуется за счёт нескольких механизмов: повреждение клеточной мембраны и утечка внутриклеточного содержимого; ингибирование ферментов синтеза белка и нуклеиновых кислот; угнетение энергетического обмена и дыхательных цепей микроорганизмов; снижение адгезии бактерий и образования биоплёнок» [100,101]. «Кроме этого, приводится, что активные соединения, содержащиеся в Родиоле, такие как салидрозид, тирозол, розавин, розин, розарин, а также флавоноиды и фенольные кислоты обладают бактериостатическими действиями, что обусловлено их способностью нарушать целостность клеточной стенки микроорганизмов и подавлять их метаболическую активность» [99].

«Противовирусная активность растений рода Родиола исследуется научными исследованиями, но пока не полностью изучена понята и не документирована. В некоторых исследованиях было обнаружено, что экстракты родиолы обладают противовирусной активностью против некоторых вирусов. Например, отдельные исследования показали, что экстракт Родиолы розовой может проявлять противовирусную активность против вируса Коксаки В3 (CVB3). Ванг Х. и др. изучили противовирусное действие салидрозида, основного компонента Родиолы розовой L» [103]. «Сначала противовирусное действие салидрозида против вируса CVB3 было определено *in vitro* и *in vivo*. Затем влияние салидрозида на экспрессию мРНК некоторых важных цитокинов измеряли в сердце инфицированных мышей с помощью RT-PCR. Салидрозид продемонстрировал очевидные противовирусные эффекты как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*. Было обнаружено, что салидрозид модулирует экспрессию мРНК гамма-интерферона, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-2» [103]. Таким образом, салидрозид обладает противовирусной активностью в отношении CVB3 и может представлять собой потенциальный терапевтический агент при вирусном миокардите.

Дивакер Д. и др. обнаружили, что «экстракт *R. imbricata* ингибирует размножение вируса денге путем индукции генов врожденного иммунного ответа RIG-I, MDA5 и ISG в моноцитах человека [104]. В этом исследовании было обнаружено, что экстракт *R. imbricata* стимулирует экспрессию генов ISG, RIG-I и MDA5, а также иммунный ответ против инфекции вирусом денге. Экстракт *R. imbricata* активирует каскады сигнальных путей передачи сигналов, ведущих к продукции типа I интерферонов и противовоспалительных цитокинов, которые содействуют устранению вирусов. Было показано, что родиола также увеличивает фосфорилирование eIF-2 α , PKR и NF-kB в инфицированных клетках [104]. Кроме того, родиола повышает количество естественных киллеров (NK-клеток) в денге-инфицированных мононуклеарных клетках периферической крови человека. Эти результаты говорят о том, что родиола индуцирует фармакологическую модуляцию сигнальных путей передачи сигналов RIG-I, MDA5 и ISG в пользу индукции благоприятного противовирусного иммунного ответа против вируса денге» [104]. Это может быть новой терапевтической стратегией для управления инфекцией.

Дёринг К. и др. «изучили прямые антивирусные механизмы действия экстракта растения Родиола розовая (SHR-5) против вируса гриппа [105]. Авторы изучали комбинированный эффект активных флавоноидов родиозина и трисина, а также влияние фракции, обогащенной танинами (ТЭ). Также был изучен спектр антивирусной активности, механизм действия и возможность развития резистентности к SHR-5 в *in vitro* опытах. Результаты исследования показали, что комбинированное действие родиозина и трисина не обладает синергизмом в отношении вируса гриппа. В то же время фракция ТЭ, основными компонентами которой являются продельфинидиновые галлатные олигомеры, продемонстрировала выраженный противовирусный эффект. ТЭ подавляла репродукцию вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B (Victoria и Yamagata), включая штаммы, устойчивые к ингибиторам нейраминидазы и или ионных каналов M2. Кроме того, исследования

показали вируцидальную активность, ингибирование адсорбции вируса, подавление активности нейраминидазы и ограничение распространения вируса при применении SHR-5 и ТЭ. В опытах *in vitro* развитие резистентности не выявлено» (Döring и др., 2022). Эти данные указывают на широкий спектр прямого противовирусного действия растительного экстракта *Rhodiola rosea* (SHR-5) в отношении вируса гриппа. Отсутствие развития резистентности к SHR-5 в сочетании с его известной способностью усиливать защитные функции организма поддерживает его потенциальную роль в качестве адаптогена против инфекции вирусом гриппа.

В другом исследовании Джеонг Х.Д. и др. «были изолированы пять флавоноидов из корней растения Родиола розовая и сравнены с коммерчески доступными флавоноидами для анализа связи между их структурой и активностью [62]. Все соединения проявили ингибирующую активность против нейраминидазы с значениями IC(50) в диапазоне от 0,8 до 56,9 мкМ. Была оценена антивирусная активность флавоноидов *in vitro* на двух штаммах гриппа, H1N1 (A/PR/8/34) и H9N2 (A/Chicken/Korea/MS96/96), путем изучения их способности снижать цитопатический эффект вируса (CPE) в клетках Мадин-Дарби почки собаки (MDCK). Было выяснено, что активность этих соединений составляет от 30,2 до 99,1 мкМ против H1N1 и от 18,5 до 133,6 мкМ против H9N2. Из взятых соединений, госсипетин проявил наиболее сильную ингибирующую активность с значениями IC(50) 0,8 и 2,6 мкМ против нейраминидазы из *Clostridium perfringens* и рекомбинантного вируса гриппа А (rvH1N1) соответственно. В отличие от этого, кемпферол проявил наивысшую активность против двух штаммов гриппа, H1N1 и H9N2, с значениями EC(50) 30, 2 и 18, 5 мкМ соответственно. Активность зависела от положения и количества гидроксильных групп на основе флавоноидов» [62].

В работе "Identification of Ellagic Acid from Plant *Rhodiola rosea* L. as an Anti-Ebola Virus Entry Inhibitor" авторы исследовали «потенциал традиционных китайских лекарственных препаратов (TCM) в качестве

источника биоактивных веществ с противовирусной активностью против вируса Эбола [106]. Исследователи провели скрининг 373 экстрактов из 128 ТСМ на наличие ингибирующего эффекта на вход в клетку вируса Эбола. Экстракт из растения *Rhodiola rosea* проявил специфическое и сильное торможение входа в клетку как вируса Эбола, так и вируса Марбург. Кроме того, было выделено два соединения – эллаговая кислота и галловая кислота, обладающие наибольшей эффективностью среди двадцати коммерческих соединений, выделенных из *Rhodiola rosea*. Активность экстракта и этих двух чистых соединений была подтверждена на инфекционных вирусах Эбола. Эксперименты по определению времени добавления позволяли предположить, что экстракт *Rhodiola rosea* и эффективные соединения этого экстракта действуют на раннем этапе инфекционного цикла, после начального прикрепления к клетке, но до слияния вирусной и клеточной мембран» [106]. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной эффективности *Rhodiola rosea* в качестве нового препарата для борьбы с вирусом Эбола.

Гарг П. и др. установили, «что Родиола розовая естественным образом усиливает иммунитет против вируса. Эта гипотетическая теория основана на сравнительном исследовании ремдесивира (RDV) и Родиолы розовой в контексте COVID-19. Синтетические вещества имеют побочные эффекты, в то время как растительные фитохимикаты и их соединения естественным образом воздействуют на вирус, предотвращая его размножение и усиливая иммуномодулирующий эффект организма против вируса» [107].

Ремдесивир является аналогом АТФ, который подавляет процесс репликации и размножения вирусного генома. Однако ремдесивир в качестве лекарства может вызывать риск для печени и почек. Исследователи обнаружили побочные эффекты, связанные с повышенным уровнем ферментов печени. В результате возникает необходимость в поиске безопасных инновационных лекарств, не имеющих побочных эффектов. Родиола розовая может быть лучшей альтернативой для лечения вирусных

заболеваний. Она хорошо известна как средство с противовирусной активностью и способностью усиливать клеточный и гуморальный иммунный ответ. Хотя ремдесивир (RDV) и родиола розовая проявляют сходную противовирусную активность, для ремдесивира описан риск поражения печени. В связи с этим высказывается предположение, что препараты растительного происхождения на основе родиолы розовой могут рассматриваться как возможная альтернатива в лечении COVID-19, исходя из сходства противовирусной активности ремдесивира и родиолы розовой при вирусных инфекциях.

Следует подчеркнуть, что противовирусные свойства родиолы и предполагаемые механизмы её действия изучены недостаточно полно. Для объективной оценки её эффективности и безопасности при конкретных вирусных инфекциях необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования с участием человека.

1.6. Стандартизация растений рода Родиолы

Стандартизацию лекарственных растений можно определить как систему унифицированных требований и процедур, направленных на обеспечение стабильного качества, эффективности и безопасности растительного сырья и препаратов, получаемых на его основе. Как правило, она предусматривает установление подлинности сырья, оценку чистоты с выявлением возможных примесей, количественное определение ключевых биологически активных веществ либо маркерных соединений, а также закрепление воспроизводимых подходов к заготовке, хранению, извлечению и последующей технологической обработке.

Стандартизация имеет принципиальное значение по нескольким причинам.

1. Обеспечение качества. Единые требования позволяют подтвердить идентичность сырья, исключить его подмену и снизить риск загрязнения.

Одновременно контролируются состав и содержание активных компонентов, что напрямую связано с безопасностью и ожидаемой эффективностью.

2. Постоянство терапевтического эффекта. При стандартизированном сырье и унифицированной технологии уменьшается разброс концентраций биологически активных веществ, поэтому действие препарата становится более предсказуемым и воспроизводимым.

3. Соответствие нормативным требованиям. Стандартизация служит основой для фармакопейных статей и спецификаций контроля качества, что упрощает регистрацию, серийный выпуск и последующий надзор за продукцией на рынке.

4. Исследования и разработка. При унификации исходного сырья и методов анализа результаты фармакологических и клинических исследований легче сопоставлять и воспроизводить. Это повышает надёжность выводов об эффективности, безопасности и возможных лекарственных взаимодействиях.

Отсутствие стандартизации лекарственных растений сопровождается рядом практических проблем.

1. Непостоянство состава и дозы действующих веществ. Содержание биологически активных компонентов в растительном сырье может существенно меняться в зависимости от вида и сорта растения, условий произрастания, времени сбора, способов сушки и хранения. В результате одна и та же дозировка по массе сырья способна вызывать разный по выраженности эффект, что снижает предсказуемость лечения.

2. Трудности контроля качества и безопасности. При отсутствии единых требований возрастает риск подмены сырья, фальсификации, микробного загрязнения, присутствия пестицидов, тяжёлых металлов и других примесей.

3. Существенной проблемой остаются различия национальных нормативных подходов. Несогласованность требований к качеству и применяемых методов контроля затрудняет сопоставление продукции разных производителей, снижает корректность международных сравнений и

осложняет выработку единых критериев допуска на рынок. Это усложняет регистрационные процедуры, ограничивает возможности торгового взаимодействия и реализации совместных проектов, а также может снижать уровень доверия к продукции.

С учётом указанных факторов решение задач стандартизации лекарственного растительного сырья требует комплексного подхода, объединяющего методические, регуляторные и организационные меры.

1. Одним из ключевых направлений выступают разработка и внедрение единых аналитических методов. Необходимы валидированные методики, обеспечивающие достоверную идентификацию сырья и количественное определение ключевых или маркерных соединений. Их применение должно опираться на современные аналитические технологии, использование эталонных образцов и унифицированные протоколы пробоподготовки, извлечения и хранения. Принципиально важны воспроизводимость получаемых результатов и возможность их корректного сопоставления при выполнении исследований в разных лабораториях.

2. Ещё одно ключевое направление - выработка единых требований к контролю качества. Регуляторным органам совместно с профессиональными объединениями целесообразно разрабатывать и утверждать фармакопейные монографии и технические спецификации на растительное сырьё и препараты, полученные на его основе. В этих документах необходимо чётко устанавливать критерии идентификации, допустимые уровни примесей и контаминантов, пределы содержания маркерных соединений, а также требования к условиям заготовки сырья и особенностям производственного процесса. Наряду с этим в нормативной базе должны быть закреплены положения надлежащих практик, направленные на поддержание стабильных показателей качества.

3. Введение систем сертификации и прозрачной маркировки продукции способно укрепить доверие потребителей и одновременно повысить заинтересованность производителей в соблюдении утверждённых

стандартов. Маркировку следует строить на достоверных и верифицируемых сведениях. Она должна отражать стандартизированный состав продукции, контролируемые показатели качества и используемую систему обеспечения безопасности. При этом из неё необходимо исключать рекламные утверждения, не имеющие объективного подтверждения.

4. Международная гармонизация стандартов. Сближение требований между странами облегчает регистрацию, торговлю и проведение многоцентровых исследований. Обмен данными, согласование терминологии, аналитических подходов и критериев качества повышают сопоставимость продукции и ускоряют внедрение лучших практик.

В целом, стандартизация лекарственных растений важна для обеспечения качества, безопасности и эффективности. Путем внедрения стандартизированных методов, руководящих принципов контроля качества и международного сотрудничества лекарственные растения могут быть надежнее использованы в системах здравоохранения по всему миру.

«В 1970-х годах было широко признано, что наиболее ответственным за уникальные фармакологические свойства растения является салидрозид, также известный как родиолозид» [29]. Поэтому первое поколение экстрактов/настоек *R. разнозубчатой* стандартизировались на содержание салидрозида не менее 0,6 процента, и это была первая форма, одобренная Российским комитетом фармакопеи. Однако к концу 1980-х годов спрос на корень *R. разнозубчатой* в Советском Союзе резко возрос, и сбор дикорастущего сырья стал чрезмерным, при этом естественное восстановление не успевало происходить так быстро, чтобы быть устойчивым. Эта проблема не уникальна для дикорастущих трав, корень или корневище которых является предпочтительным товаром в торговле. Это привело к резкому и непонятному снижению качества и эффективности препаратов "Родиолы розовой", которые широко использовались, и подорвало доверие к ним. Исследования показали, что увеличенный спрос на сырье удовлетворялся поставками *R. crenulate* и других видов рода *Rhodiola*. Эти

альтернативные виды также содержали салидрозид, но продукты, в которых они использовались, давали худшие результаты или не давали результатов вообще.

На основе глубокого сравнительного анализа была выдвинута гипотеза о том, что в Родиоле розовой могут содержаться другие соединения, которые способствуют превосходной фармакологической активности подлинных препаратов Родиолы розовой по сравнению с препаратами, в которых примешиваются или заменяются другие виды рода *Rhodiola*. Был начат поиск новых уникальных соединений в экстракте Родиолы розовой, которые помогли бы объяснить значительные различия в результатах, полученных в различных исследованиях на животных и клинических испытаниях между препаратами, содержащими только Родиолу розовую, и теми, которые содержат смеси различных видов родиолы или только другие виды.

После более чем десяти лет интенсивных исследований советские учёные [27,28,56,64,68] представили убедительные доказательства того, что химический состав корня Родиолы розовой фактически значительно отличается от других видов растения рода Родиолы. Наконец, применяя новый метод, Дубичев и др. [23] продемонстрировали, что только корень Родиолы розовой содержит гликозиды циннамилового спирта – розавин, розин и розарин (розавины).

«Для Родиолы розовой действует Фармакопейная статья Родиолы розовой корневища и корни ФС.2.5.0036.15. В частности, был разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) для количественного определения розавина и салидрозида, которые являются диагностически значимыми биологически активными соединениями в сырье этого растения. Содержание розавина в корнях и корневищах Родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) варьируется от $1,17 \pm 0,04\%$ до $1,41 \pm 0,06\%$, а салидрозида – от $1,63 \pm 0,05\%$ до $2,88 \pm 0,12\%$ » [108].

Таким образом, с учётом вышеизложенного, стандартизация корня и корневищ *R. разнозубчатой* является важным этапом в производстве

лекарственных препаратов. Однако в настоящее время, в имеющихся литературе, отсутствует данные по стандартизации сырья и сухого экстракта из корневищ и корней Родиолы разнозубчатой.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика материалов исследования

В качестве материала исследования использовали корневищ и корней Родиолы разнозубчатой, собранные в высокогорном районе на высотах от 2200 до 4900 м над уровнем моря в фазу цветения и плодоношения. Для стандартизации сырья и полученного сухого экстракта из корневищ и корней названного растения были использованы следующие стандартные образцы: Розавин (CAS-No 84954–92–7), Тирозол (CAS-No 501–94–0) и Салидрозид (CAS-No 10338–51–9), приобретенные из Sigma-Aldrich Saint Louis MO, USA.

2.2. Макро- и микроскопическое исследование строения надземных и подземных органов

Для исследования использовались свежие образцы надземных и подземных органов *P. Разнозубчатой*, включая корень и корневище, стебель и листья, которые собирались в горной местности Балджуанского района в фазе цветения и на ранней стадии плодоношения (2000–3000 м над уровнем моря). Определение вида проводилось по флоре Таджикской ССРС [1]. При макроскопическом исследовании оценивались форма и характер разветвления корневища, внешние признаки стебля, размеры, форма листьев, особенности их краев и прикрепления, а также общая окраска сырья. Фиксировалось и фотографировалось общее состояние материала, а также наличие характерных признаков, таких как мясистость листьев (суккулент) видов рода *Rhodiola*.

Для микроскопического анализа из свежего материала вручную готовили тонкие срезы толщиной 10–20 мкм с использованием лезвия или скальпеля. Полученные срезы выдерживали в смеси глицерина и воды в соотношении 1:1 либо в 70% этаноле. Изучение проводилось под биологическим микроскопом БИОЛАМ Р-15 с совмещённым видеоокуляром НВ-200. Описания строения листовой пластинки, строения корневища, корней и микроструктурных элементов руководствовались общепринятыми

методиками фармакогностического анализа, регламентируемыми соответствующими разделами Фармакопеи РФ ОФС.1.5.3.0003.15 и фармакопейной статьёй на родиолу розовую (ФС.42).

Часть собранного сырья очищали от посторонних примесей, промывали, затем высушивали при естественных условиях на открытом воздухе. После предварительного макроскопического осмотра образцы фиксировали в 40 % этаноле на протяжении нескольких дней. Для улучшения качества микросрезов и сохранения структуры ткани перед изготовлением препаратов помещали в смесь, состоящую из равных частей спирта, глицерина и воды.

Срезы делали вручную при помощи лезвия безопасной бритвы. Толщина срезов составляла в среднем 15–20 мкм. Все полученные микропрепараты рассматривали с помощью микроскопа типа БИОЛАМ Р-14 (Россия), оснащённого видеоокуляром НВ-200. Для описания микроструктурных элементов руководствовались общепринятыми методиками фармакогностического анализа, регламентируемыми соответствующими разделами ОФС.1.5.3.0003.15 и фармакопейной статьёй на Родиолу розовую (ФС.42).

2.3. Технология получения сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Материалом исследования послужило корневищ и корней Родиолы разнозубчатое, которое было собрано в фазе массового цветения в Балджуванском районе Хатлонской области Республики Таджикистан. Собранное сырьё было очищено и высушено при температуре 40 °С в течение 24 часов. Также объектом исследования был сухой экстракт, полученное методом репорколяции из корневищ и корней *P. разнозубчатой*. Фитохимическое исследование было проведено методом УЭЖХ-МС.

Получения экстрактов из корневищ и корней родиолы. Экстракты получали методом мацерации при постоянном перемешивании. Очищенные

от пыли корни предварительно измельчали, затем 1000 г сырья помещали в лабораторный экстрактор VL-EO-50L. В экстрактор подавали подготовленный экстрагент – 60% этиловый спирт, в объеме 3000 мл, и настаивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем добавляли оставшийся экстрагент в количестве 2200 мл и выдерживали смесь еще 1 час при температуре 43 °С. После этого смесь перемешивали сначала при 15 об/мин в течение 1 часа, затем увеличивали скорость до 25 об/мин и продолжали перемешивание еще 1 час. Извлечение собирали из экстрактора, получив 5200 мл готового продукта. Оставшийся шрот заливали свежим 60% этиловым спиртом в объеме 1300 мл, настаивали 2 часа, после чего извлечение полностью собирали в сборник.

Полученный экстракт упаривали до объема 40% на вакуум-выпарном аппарате RE-5002 (Китай) при следующих условиях: температура водяной бани 60 ± 1 °С, разрежение 175 ± 2 мБар. Упаренные экстракты разливали в стеклянные емкости и замораживали в морозильной камере при температуре $-24,0 \pm 1,0$ °С в течение 8 часов. Процесс высушивания проводили в сублимационной сушилке ТОРТ-10А (Китай) при остаточном давлении $0,1 \pm 0,03$ мБар и комнатной температуре в течение 24 ч, масса сухого экстракта составлялось из первого ($5,2 \pm 0,1$ л) выхода 260 ± 15 г. Второй выход экстрактивных веществ составляет (1000 мл) 55 ± 5 гр.

2.4. Анализ с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

Для фитохимического анализа 10 мг порошка *P. разнозубчатой* растворяли в 1 мл 80%-ного этанола. Образец анализировали в режиме отрицательной и положительной ионизации масс-спектрального анализа. Анализ UPLC/MS выполняли, как описано ранее [109], с использованием жидкостного хроматографа сверхвысокого давления Dionex UltiMate 3000 RSLC, рабочей станции, оснащенной программным пакетом Xcalibur v. 4.0 от ThermoFisher Scientific в сочетании с контрольным программным

обеспечением Dionex SII LC., штатив для растворителей/дегазатор SRD-3400, безимпульсный хроматографический насос HPG-3400RS, автоматический пробоотборник WPS-3000RS, отделение для колонок TCC-3000RS и матричный фотодиодный детектор DAD-3000RS. После детектора с фотодиодной матрицей поток элюента направлялся на масс-спектрометр высокого разрешения и высокой точности массы Q Exactive Plus Orbitrap (Thermo Scientific, Waltham, MA). Массовое детектирование представляло собой полное сканирование MS от 100 до 1000 m/z в режиме отрицательной и положительной ионизации с интерфейсом электрораспыления (ESI). Скорость потока защитного газа составляла 30 условных единиц, скорость потока вспомогательного газа составляла 7, а скорость потока продувочного газа составляла 1. Напряжение распыления составляло 3500 вольт (-3500 для отрицательного ESI) при температуре капилляра 275 °C. Массовое разрешение составляло 140 000 m/Δm (Полная ширина на уровне половины высоты). Соединения разделяли на обращенно-фазовой колонке Phenomenex Kinetex C8, размер 100 × 2,1 мм, размер частиц 2,6 мкм, размер пор 100 Å. Подвижная фаза состояла из 2 компонентов: растворителя А (0,5% уксусной кислоты класса ACS в воде класса LCMS, pH 3–3,5) и растворителя В (100% ацетонитрила класса LCMS). Поток подвижной фазы составлял 0,20 мл/мин, для всех анализов использовался градиентный режим. Начальные условия градиента: 95% А и 5% В; за 30 мин соотношение достигает 5 % А и 95 % В, которое сохранялось в течение следующих 8 мин, а в течение следующих 4 мин соотношение приводилось к исходным условиям. Между последующими инъекциями был включен 8-минутный интервал уравнивания. Среднее давление насоса с использованием этих параметров обычно составляло около 3900 PSI для начальных условий [109].

Для фитохимического анализа 10 мг экстракта *P. разнозубчатой* растворяли в 50 мл 80%-ного этанола. Хроматографический анализ выполняли с использованием жидкостного хроматографа сверхвысокого давления Shimadzu Nexera XR, оснащенной программным пакетом

LabSolutions от Shimadzu, безимпульсный хроматографический насос LC-40D XR, автоматический автосемплер SIL-40 XR, отделение для колонок СТО-40S и детектора с фотодиодной матрицей SPD-M40. Смеси компонентов разделяли на обращенно-фазовой колонке Shim-pack GIS C18, размер 250×4,1 мм и размер частиц 5 мкм. Температура колонки задавали 40 °С и 1 мкл пробы вводили с помощью автосемплера. Подвижная фаза состояла из 2 компонентов: растворителя А (воды) и растворителя В (ацетонитрил). Поток подвижной фазы составлял 1 мл/мин, для всех анализов использовался градиентный режим. Начальные условия градиента: 95% А и 5% В, 20 мин соотношение достигает 80 % А и 20 % В, которое сохранялось в течение следующих 8 мин, а в течение следующих 4 мин соотношение приводилось к исходным условиям. Между последующими вводами пробы был включен 10-минутный интервал уравнивания.

2.5. Содержание полифенолов и антиоксидантная активность

Материалом для опытов служили корень и корневища растения *Р. разнозубчатой* (*Rhodiola heterodonta* (Hook f. et Thorns.) Boriss), собранные в конце октября 2020 года на территории Балжуанского района Хатлонской области Республики Таджикистан. Экстракт получали методом холодной реперколяции. Для приготовления экстракта сухой растительный материал (100 мг) измельчали и экстрагировали 10 мл 60%-ного этанола. Сначала смесь перемешивали на вортексе в течение 1 минуты, затем подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 минут с последующим дополнительным перемешиванием на вортексе в течение 1 минуты. После этого смесь оставляли для настаивания в течение 15 часов с последующим перемешиванием на лабораторном мешалке: сначала 1 минута на вортексе, затем 5 минут в ультразвуковой бане и завершающее перемешивание на вортексе 30 сек. Полученную смесь центрифугировали в течение 8 мин при 4000 об/мин.

Общее содержание фенолов определяли с помощью анализа Фолина–Чокальтеу. Для построения стандартной кривой использовали галловую кислоту. 100 мг образца растворяли в 10 мл 80%-ного этанола (или 80%-ного метанола) с разведением 1/100. Затем 100 мкл полученного раствора добавляли в пробирки Эппендорфа, содержащие 1,7 мл раствора и 100 мкл 0,25-нормального реагента Фолина, после чего пробирки встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 минут. По истечении этого времени добавляли 100 мкл 1М раствора карбоната натрия (Na_2CO_3), снова встряхивали и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. После этого в пробирки добавляли 700 мкл воды, окончательно встряхивали, а поглощение измеряли при длине волны 765 нм с использованием спектрофотометра BioTek Synergy HT. Результаты выражали в мг эквивалента галловой кислоты на грамм сухой массы растения.

Антиоксидантную активность экстракта определяли методом ABTS, согласно описанию в литературе [110]. Для получения реагента ABTS 7 мг ABTS смешивали с 50 мг персульфата калия в 1 мл воды и оставляли смесь в темноте при комнатной температуре на 30 минут. Затем к полученному раствору добавляли 20 мл дистиллированной воды для приготовления рабочего раствора ABTS. Для анализа в 1 мл разбавленного ABTS добавляли 50 мкл растительного экстракта, встряхивали и через 1 минуту измеряли оптическую плотность при длине волны 734 нм. Результаты выражали в мг эквивалента тролокса на грамм сухой массы.

2.6. Противомикробное действие

Для оценки антимикробной активности экстракты *P. разнозубчатой* растворили в различных растворителях (95% этанол, 60% этанол, дистиллированная вода) в соответствии с двумя методическими схемами (диско-диффузионный метод и диффузионный метод в лунках).

В диско-диффузионном методе готовили фильтровальные диски (Whatman), пропитанные экстрактом (обычно 90 мкл раствора, полученного

из 1 г растительного сырья на 2,5 мл соответствующего растворителя). Высушенные диски накладывали на поверхность агаризованной питательной среды, предварительно инокулированной суточной культурой тест-микроорганизмов. Аналогично, при диффузионном методе в лунках экстракт в том же объёме вносили в лунки, сделанные в толще агара; после насыщения среды экстрактом чашки инкубировали при 37 °С в течение 18–24 часов. Учет результатов осуществляли путём измерения диаметра зоны подавления роста (включая диаметр самого диска, если использовался диско-диффузионный способ).

Тестируемые микроорганизмы включали бактериальные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и дрожжевые грибы рода *Candida albicans*. Для выращивания использовали соответствующие питательные среды (Muller-Hinton агар, среды Кинг А, *Klebsiella*-5-АСК 20, Эндо, Левина, Сабуро и др.), соблюдая рекомендуемый уровень рН и толщину слоя среды (около 4 мм). Концентрацию бактериальной суспензии доводили до 2×10^6 КОЕ/мл (стандарт мутности по Макфарланду), после чего проводили равномерный посев в чашки Петри. Каждую партию питательных сред проверяли на стерильность. После инкубации измеряли зоны подавления роста тест-культур и классифицировали их как отсутствие зоны (штамм нечувствителен), умеренная зона (около 10 мм) или выраженная зона подавления (более 10 мм).

Метод серийных разведений. Для оценки антибактериальной активности экстрактов *P. разнозубчатой* применяли метод серийных разведений в бульоне, рекомендуемый Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST). В качестве исходного сырья использовали измельчённый растительный материал, 1 г которого экстрагировали 95%-ным этанолом в ультразвуковой ванне (20 мл) при 25 °С в течение 30 минут. Полученный раствор центрифугировали (3000 об/мин, 5 мин), а супернатант выпаривали досуха в роторной сушке при 45

°С. Сухие остатки экстрактов растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) до концентрации 10 мг/мл. Далее проводили разведения в бульоне Мюллера–Хинтона (МНВ) для бактерий и добиваясь финальных концентраций экстракта от 0, 075 до 10 мг/мл.

Тест-штаммы микроорганизмов, применяемые для исследования *in vitro*, включали *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Escherichia coli* ATCC 25922, полученные из Американской типовой коллекции культур (АТСС). Чувствительность культур к экстрактам оценивали путём определения минимальной ингибирующей концентрации (МИС) и минимальной бактерицидной концентрации (МВС). Все эксперименты проводили в 96-луночном микротитровальном планшете, где каждая луночка содержала соответствующее разведение экстракта и суспензию тест-штамма. Инокуляцию осуществляли в условиях стерильности, инкубировали планшеты при 37 °С на протяжении 18–24 часов, после чего определяли МИС по отсутствию видимого роста микроорганизмов, а МВС – путём высевания из лунок на питательную среду и оценки сохранения (или отсутствия) жизнеспособных колоний.

2.7. Противовирусное действие

Исследование проводилось на базе Лаборатории противовирусной защиты Института микробиологии и вирусологии Республики Казахстан (г. Алматы) с целью оценки вирусингибирующей активности спиртового экстракта *P. разнозубчатой*. Спиртовой экстракт получали из растительного сырья, подвергнутого стандартным процедурам экстракции, а его противовирусное действие оценивали на двух штаммах вируса гриппа с различной антигенной формулой: A/Vlad/2/09 (H1N1) и A/Almaty/8/98 (H3N2). В качестве положительного контроля использовался коммерческий противогриппозный препарат «Тамифлю». В эксперименте применялась модель с 10-дневными куриными эмбрионами, в аллантоисной полости которых проводилась инкубация вируса. Для подготовки образцов различные

концентрации экстракта смешивали с равным объёмом вирусного раствора, содержащего 100 Ig ЭИД₅₀/мл (ЭИД - эмбриональная инфекционная доза), согласно методическим рекомендациям «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». После смешивания образцы инкубировали при 37 °С в течение 30 минут для обеспечения взаимодействия экстракта и вируса, после чего полученную смесь вводили в куриные эмбрионы. Вирус выращивали в аллантоисной полости эмбрионов при 37 °С в течение 24–48 часов, в зависимости от используемого штамма вируса. Антивирусную активность оценивали по таким показателям, как вирусингибирующая концентрация (IC₅₀) – концентрация экстракта, обеспечивающая 50% ингибирование репликации вируса, эффективная концентрация (EC₅₀) – концентрация, вызывающая 50% защитный эффект по сравнению с вирусным контролем, а также селективный индекс (SI), определяемый как отношение цитотоксической концентрации (CC₅₀) к IC₅₀, что позволяет оценить соотношение эффективности и безопасности экстракта. Полученные показатели сравнивали с результатами, полученными для препарата «Тамифлю».

ГЛАВА 3. Фармакогностическое, фармацевтико – технологическое исследование и разработка критериев стандартизации родиолы разнозубчатой

3.1. Макроскопические особенности строение надземных и подземных органов Родиолы разнозубчатой

Для успешной разработки новых препаратов на основе *R. разнозубчатой* важна точная фармакогностическая идентификация и оценка качества лекарственного сырья. Одним из ключевых методов, позволяющих выявить характерные диагностические признаки и отличить этот вид от других представителей рода, является макро- и микроскопическое исследование надземных и подземных органов *R. разнозубчатой*. В данной части работы рассматриваются её анатомо-морфологические особенности, выявленные в ходе проведенного анализа (Глава 2, раздел 2.2.). Полученные результаты могут служить основой для стандартизации сырья и создания фармакопейных статей, а также содействовать дальнейшим исследованиям биологической активности этого перспективного лекарственного растения.

Rhodiola обычно характеризуется коротким, утолщённым корневищем (каудексом), которое может быть довольно мощным, вертикальным или наклонным, с многочисленными боковыми ответвлениями, а у некоторых видов на его верхушке сохраняются чешуевидные остатки листьев. Цвет корневища снаружи обычно светло-коричневый или буроватый, при этом на изломе может наблюдаться желтовато-белый или рыжеватый оттенок, а корни отходят пучками и имеют относительно тонкий диаметр (Рисунок 3.1).

Стебли, как правило, прямостоячие и достигают высоты от 10 до 40 см; они могут быть как одиночными, так и многочисленными, когда от корневища отходят несколько побегов. Толщина побега составляет 3–6 мм, поверхность стебля обычно гладкая, иногда слегка опушённая или с восковым налётом, а окраска имеет зеленоватый или сизовато-зелёный оттенок.

Листья растений рода *Rhodiola*, как правило, сидячие и мясистые, их форма может быть ланцетной, яйцевидной или треугольной, с острыми или туповатыми концами, а у некоторых видов края листья бывают пильчатыми или почти цельнокрайними, что определяется видовой принадлежностью. Длина листа варьируется от 1 до 5 см, ширина составляет 0,5–2 см, листья часто имеют восковой или сизоватый вид, располагаются по спирали, могут плотно обхватывать стебель или, наоборот, немного отстоять, что характерно для суккулентных видов. Окраска листьев, как правило, матово-зелёная, иногда с голубовато-зелёным (сизым) оттенком.



Рисунок 3.1. - Внешний вид *P. разнозубчатой*: общий вид растения с корневищем и стеблями, вариации листьев, незрелое соцветие и отцветшее соцветие

Таким образом, при макроописании выделяются характерные черты растений *P. разнозубчатой*, такие как мясистость листьев, утолщённое корневище с мощным каудексом и прямостоячий стебель.

3.2. Микроскопическое исследование надземных и подземных органов

Родиолы разнозубчатой

Корень и корневище

Микрофотографии корень и корневище приведены на рисунке 3.2.

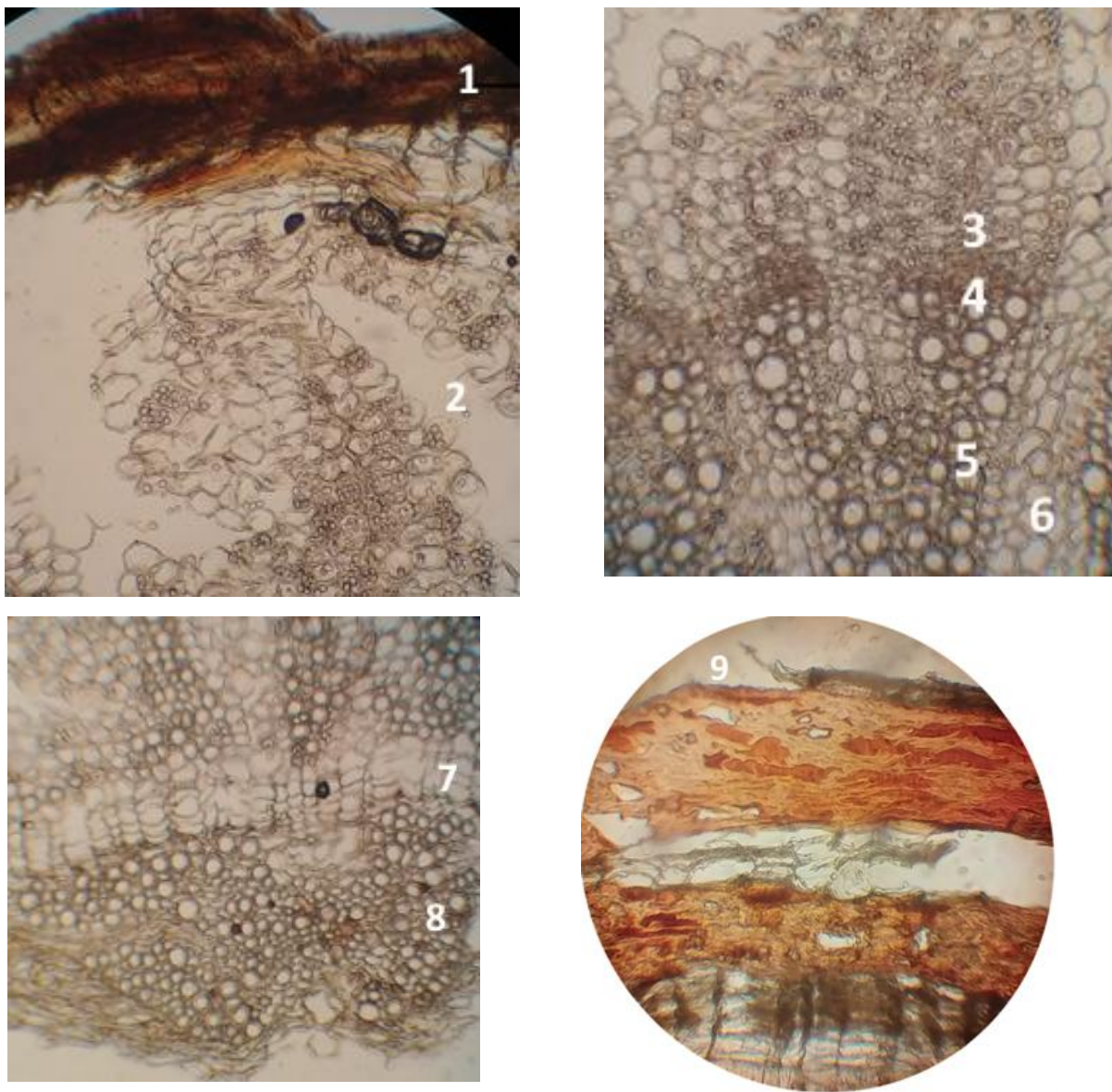


Рисунок 3.2. - Микрофотографии корень и корневище *R.heterodonta* (x40): 1 – пробка, 2 – паренхима с крахмальными зёрнами, 3 – флоэма, 4 – камбий, 5 – ксилема, 6 – сердцевинные лучи, 7 – перимедулярная зона, 8 – сердцевина, 9 – пробка корневище

На поперечном срезе корневище отчётливо видна типичная структура вторичного утолщения. Снаружи может сохраняться тонкий слой эпидермы

или заменяющая его перидерма. Под ней располагаются несколько слоёв корки (феллодерма). Кора (включая первичные и вторичные ткани) состоит из паренхимных клеток, часто тонкостенных, заполненных либо запасными веществами (крахмал, капли липидов), либо фенольными включениями (Рисунок 3.3).

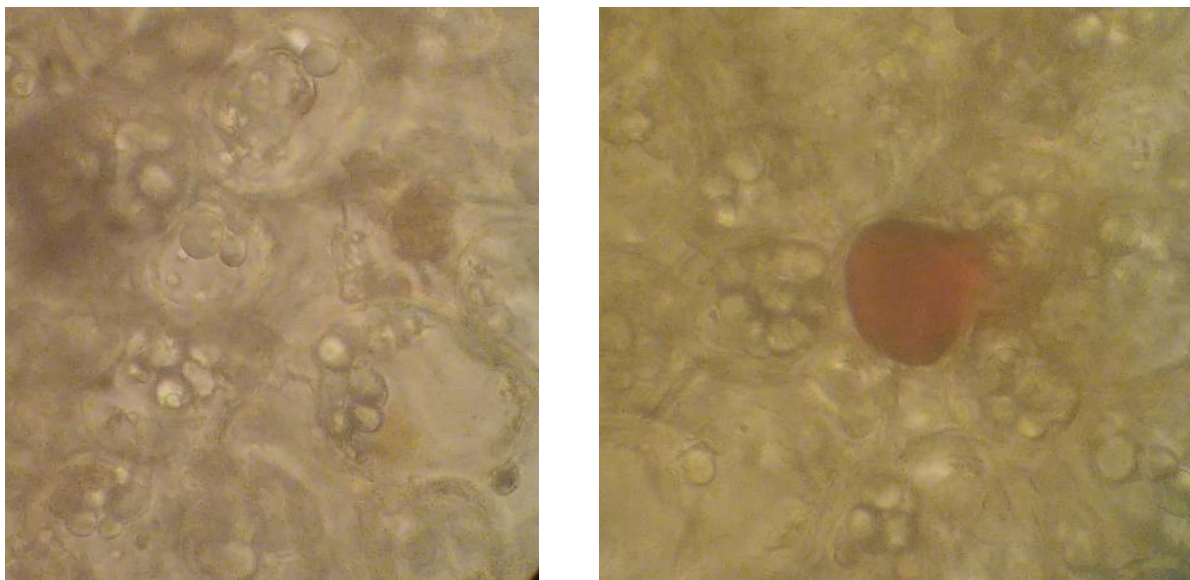


Рисунок 3.3. - Липидная капля и крахмальные зерна в паренхиме корневища *R.heterodonta* (x40)

Центральная часть корневища занята ксилемой (с проводящими элементами: сосуды и трахеиды) и узкими радиальными рядами паренхимы, которые могут накапливать осмиофильные вещества (фенольной природы). У некоторых видов рода *Rhodiola* встречаются скопления секреторных канальцев или вместилищ.

Стебель

Элементы поперечного среза стебля *P. разнозубчатой* показаны на рисунке 3.4.

В молодом состоянии стебель обычно покрыт эпидермой с устьицами (аномоцитного типа); под эпидермой располагаются несколько слоёв колленхимы или хлоренхимы, а затем основная паренхима коры. Проводящие пучки коллатеральные, часто закрытого типа (у некоторых представителей *Crassulaceae*), расположены кольцом. Между пучками встречаются

паренхимные лучи. Сердцевина обильно заполнена паренхимными клетками, иногда с зёрнами крахмала.

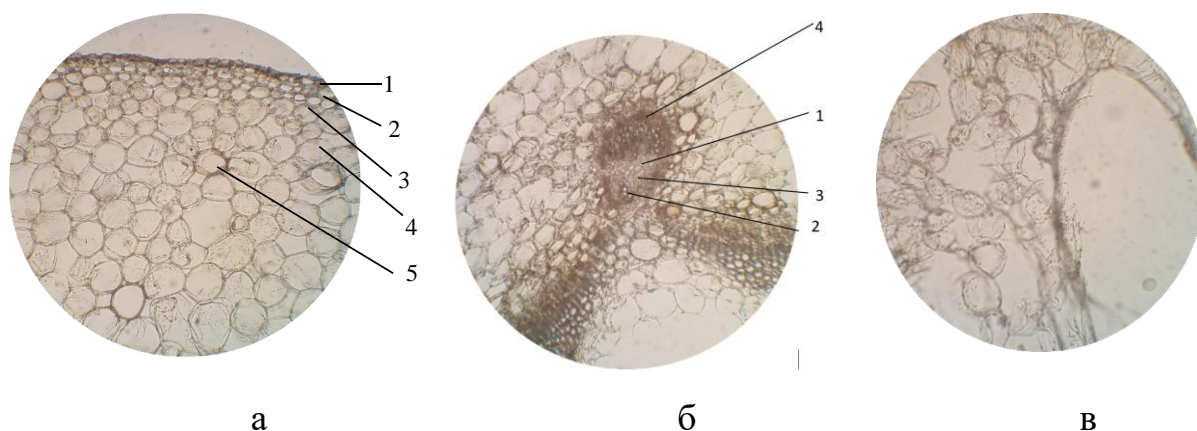


Рисунок 3.4. Элементы поперечного среза стебля *R. разнозубчатой* . а) Поперечный срез стебля *Rhodiola heterodonta* (x10): 1 – эпидерма; 2 – хлоренхима; 3 – эндодерма; 4 – основная паренхима; 5 – коллатеральный пучок. б) Проводящий пучок стебля: 1 - флоэма; 2 - ксилема; 3 - камбий; 4 - склеренхима. в) Сердцевина стебля с воздухоносной полостью.

Лист

Листовая пластинка у многих видов *Rhodiola* бифациальная (дорсивентральная), хотя может встречаться и изолатеральное строение (особенно при вертикальной ориентации листа) [111]. Эпидерма листа состоит из одного слоя клеток, причём клетки верхней эпидермы обычно крупнее нижней (Рисунок 3.5). Устьицы распределены как на верхней, так и на нижней стороне (амфи- или аномофациальный лист), что характерно для суккулентных растений, растущих в условиях сильного солнечного освещения. Мезофилл представлен палисадной (1–2 слоя) и губчатой паренхимой. Палисадные клетки вытянуты перпендикулярно к поверхности листа, содержат многочисленные хлоропласты, а губчатая паренхима более рыхлая, с хорошо заметными межклетниками. Сосудисто-волокнистые пучки листа окружены механическими волокнами в составе жилок, с элементами склеренхимы или колленхимы. В паренхиме мезофилла и по ходу жилок могут встречаться секреторные резервуары или каналцы, заполненные

осмиофильным содержимым (фенольной природы, эфирными маслами и другими компонентами) [112].

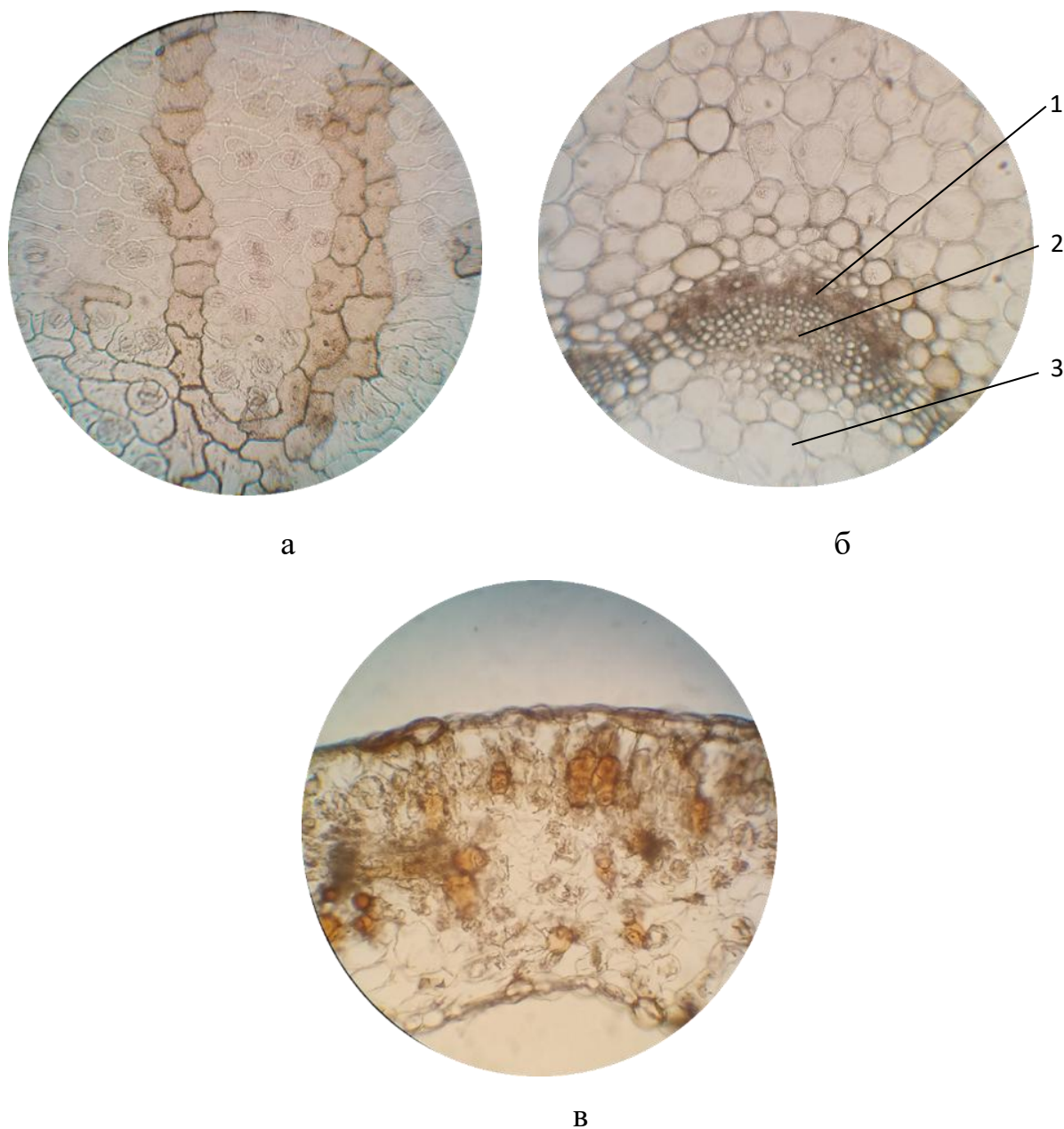


Рисунок 3.5. Микрофотографии листа. а) Проводящий пучок листа *P. Разнозубчатой*: 1 – флоэма; 2 – ксилема; 3 – обкладка из паренхимных клеток. б) Верхняя эпидерма листа *P. разнозубчатой* на котором видны эпидермальные клетки, устьица и клетки с танинами. в) Поперечный срез листовой пластинки *P. разнозубчатой* с элементами верхней и нижней эпидермы, мезофилла (палисадной и губчатой паренхимой), клетками с танинами

Подробные количественные показатели строения листовой пластинки приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Количественные показатели строения листовой пластинки *P. разнозубчатой*

Показатель	Значение
Толщина листа, мкм	574,0±1,47
Толщина мезофилла, мкм	509,2±0,81
Верхняя эпидерма: высота, мкм	38,4±0,52
Верхняя эпидерма: ширина, мкм	53,6±2,19
Устьица верхней эпидермы: длина, мкм	35,8±1,18
Устьица верхней эпидермы: ширина, мкм	24,4±0,82
Устьица верхней эпидермы: количество на 1 мм ²	120-180
Палисадная паренхима: число слоев	1 (реже 2)
Палисадная паренхима: длина клетки, мкм	100,6±1,06
Палисадная паренхима: ширина клетки, мкм	48,0±1,02
Нижняя эпидерма: высота, мкм	50,8±2,53
Нижняя эпидерма: ширина, мкм	71,6±4,50
Устьица нижней эпидермы: длина, мкм	33,4±1,15
Устьица нижней эпидермы: ширина, мкм	21,4±0,74
Устьица нижней эпидермы: количество на 1 мм ²	130–190

Данные, представленные в таблице 3.1, указывают на выраженную суккулентность листовой пластинки *P. разнозубчатой*, что отражается в сравнительно большой общей толщине листа (574,0±1,47 мкм) и значительной доле мезофилла (509,2±0,81 мкм). Верхняя эпидерма характеризуется высотой клеток 38,4±0,52 мкм при их ширине 53,6±2,19 мкм, тогда как в нижней эпидерме эти показатели выше (50,8±2,53 и 71,6±4,50 мкм соответственно), что согласуется с более массивным строением клеток на абаксиальной стороне. Для обеих эпидерм характерен одинаковый диапазон числа устьиц на единицу площади - 120-180±10 на 1 мм². Близкими остаются и их размеры, включая длину и ширину, что подтверждает амфиустьичный тип листа.

Палисадная паренхима состоит из одного, реже двух слоёв клеток длиной 100,6±1,06 мкм и шириной 48,0±1,02 мкм. Хорошее развитие

столбчатых клеток и их значительная доля в структуре мезофилла указывают на высокую интенсивность фотосинтеза. Расположение устьиц на обеих сторонах листа связано с приспособлением растения к интенсивному солнечному освещению, характерному для горных экосистем. Мясистое строение листа, в свою очередь, указывает на способность к накоплению влаги. Совокупность этих количественных признаков, включая размеры клеток эпидермы и особенности мезофилла, может использоваться при сравнительном анатомическом изучении видов рода *Rhodiola* и служить дополнительным подтверждением адаптации *R. разнозубчатой* к специфическим условиям высокогорной среды.

Также были определены количественные показатели устьичного индекса, отражающего плотность устьиц и эпидермальных клеток листа, а также их соотношение, выраженное в процентах (таблицы 3.2-3.3).

Таблица 3.2. - Количественные показатели устьичного индекса верхней эпидермы *Rhodiola heterodonta*

№	Количество устьиц в поле зрения (S)	Количество клеток эпидермы (E)	Устьичный индекс
1	4	31	11
2	2	20	9
3	4	32	11
4	5	20	20
5	4	26	13
6	6	30	17
7	2	23	8
8	3	28	10
9	4	22	15
10	5	33	13
Ср.значение			13

Таблица 3.3. Количественные показатели устьичного индекса нижней эпидермы *Rhodiola heterodonta*

№	Количество устьиц в поле зрения (S)	Количество клеток эпидермы (E)	Устьичный индекс
1	5	26	16
2	4	29	12
3	5	31	14
4	3	20	13
5	3	16	16
6	2	12	14
7	4	31	11
8	6	32	16
9	5	22	19
10	4	19	17
Ср.значение			15

Как видно из таблиц 3.2-3.3, среднее значение устьичного индекса верхней эпидермы составляет 13, нижней - 15. Более высокое значение данного показателя в нижней эпидерме свидетельствует о её более выраженной роли в газообмене и транспирации. Верхняя эпидерма, напротив, в большей степени обеспечивает защиту листа, сдерживая избыточную потерю влаги.

Исследование макро- и микростроения листовой пластинки *P.* разнозубчатой позволило выявить ряд признаков, указывающих на приспособленность этого вида к высокогорным условиям. Толщина листа и мезофилла, особенности организации верхней и нижней эпидермы, а также характеристики устьичного аппарата отражают выраженную суккулентность и способность растения удерживать влагу при интенсивной инсоляции и ограниченном водообеспечении. Хорошо развитая палисадная паренхима указывает на высокую эффективность фотосинтетического аппарата, что имеет большое значение для существования растения в неблагоприятных экологических условиях. Полученные количественные показатели могут служить надёжными диагностическими признаками при идентификации

лекарственного сырья и в дальнейших сравнительных исследованиях видов рода *Rhodiola*.

3.3. Микроскопическое изучение сухого корневища и корней *P. разнозубчатой*

Учитывая, что корневище и корни *P. разнозубчатой* как сырьё для фармацевтического производства используются в сухом виде, нами также проведено микроскопическое изучение этого сырья по методике, изложенной в главе 2, разделе 2.2. В ходе исследования изучены анатомо-морфологические особенности подземных органов *P. разнозубчатой* и установлены характерные микроскопические признаки, позволяющие отличить данный вид от более широко изученной родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.). Полученные данные имеют важное значение для дальнейшего фармакогностического изучения вида, поскольку они могут быть использованы в качестве диагностических критериев при идентификации растительного сырья и при оценке его качества.

При макроскопическом исследовании установлено, что корневище *P. разнозубчатой* отличается весьма развитыми размерами и мощным многоглавым каудексом, нередко имеющим отпечатки отмерших стеблей и многочисленные придаточные почки. Поверхность корневищ выглядит гладкой, окрашена в серовато-коричневый цвет, который под определённым углом света приобретает золотистый отблеск. Подобный блеск, как показали далее микроскопические анализы, обусловлен наличием дубильных веществ, обильно пропитывающих клетки перидермы. Цвет корневищ на изломе меняется от коричнево-розового до более насыщенного тёмного, иногда с розоватым оттенком, тогда как вкус водного экстракта из высушенного сырья воспринимается как горьковато-вяжущий. Запах корневищ устойчивый и несколько специфический, что нередко отмечают исследователи, работающие с представителями рода *Rhodiola*.

Изучение поперечных срезов корневищ под микроскопом позволило установить, что перидерма состоит из четырёх-восьми и более слоёв прямоугольных клеток, имеющих значительную степень опробковения. По мере старения растения эти слои могут наслаиваться друг на друга, за счёт чего у более зрелых экземпляров формируется обширная коровая пробка, заполненная дубильными веществами и танинами. Учитывая столь высокую концентрацию подобных соединений, становится понятным характерный золотистый оттенок поверхности корневища при его внешнем осмотре. Под пробковым слоем располагается кольцо открытых коллатеральных проводящих пучков, которые имеют веретеновидный вид и ориентированы таким образом, что ксилема обращена к центру, а флоэма - к периферии. Иногда встречаются узкие кольчатые трахеиды, лежащие в межклеточных пространствах, что можно считать дополнительным диагностическим признаком рода *Rhodiola* в целом, хотя степень выраженности подобных трахеид может варьировать у разных видов.

Центральная часть корневища представлена крупными паренхимными клетками изодиаметрической формы. Они могут быть округлыми или слегка вытянутыми и часто бывают полностью заполнены крахмальными зёрнами. В некоторых клетках обнаруживаются хорошо заметные липидные капли. Подобное сочетание обилия крахмала и единичных липидных включений свидетельствует о том, что подземные органы *P. разнозубчатой* служат достаточно мощным запасным органом. Это, в частности, может объяснять её способность выдерживать экстремальные условия высокогорья и быстро восстанавливаться даже после значительного укорачивания надземной части.

Не менее интересным объектом анализа являлись корни *P. разнозубчатой*, которые, в отличие от Родиолы розовой [113], имеют более толстые и длинные боковые ветви, что заметно уже на стадии макроморфологического исследования (Рисунок 3.6). Поперечные срезы корня выявили многослойную перидерму, состоящую из удлинённых клеток с толстыми опробковевшими стенками. Они интенсивно пропитаны

дубильными веществами и приобретают очень тёмный коричневый цвет, вплоть до почти чёрного. Коровая паренхима, расположенная под перидермой, наполнена крупными крахмальными зёрнами. В центре корня находится хорошо развитая ксилема, обращённая к осевой части, и флоэма, ориентированная к периферии; между ними пролегает слой активно функционирующего камбия, создающего вторичное утолщение.



Рисунок 3.6. - Высушенные фрагменты корневищ *P. разнозубчатой* .

При проведении сравнительного анализа с Родиолой розовой (*R. rosea*) выявились различия как в толще пробки, так и в количественном соотношении паренхимных клеток, содержащих крахмал или же липидные включения. У фармакопейного вида пробка обычно состоит из 10–14 слоёв клеток, тогда как у *P. разнозубчатой* их чаще всего наблюдается в среднем 4–8, хотя у более зрелых образцов это число может превышать восемь слоёв. Особо важное отличие - масштабная развитость боковых корней и более густое их разветвление у *P. разнозубчатой*. Наличие значительного количества крахмальных зёрен, нередко сочетающееся с выявлением липидных включений, может рассматриваться как дополнительный признак, свидетельствующий о способности *P. Разнозубчатой* к накоплению питательных веществ. Данный факт согласуется с литературными данными, согласно которым виды рода *Rhodiola*, произрастающие в условиях

высокогорья, характеризуются повышенным содержанием адаптогенных и защитных соединений.

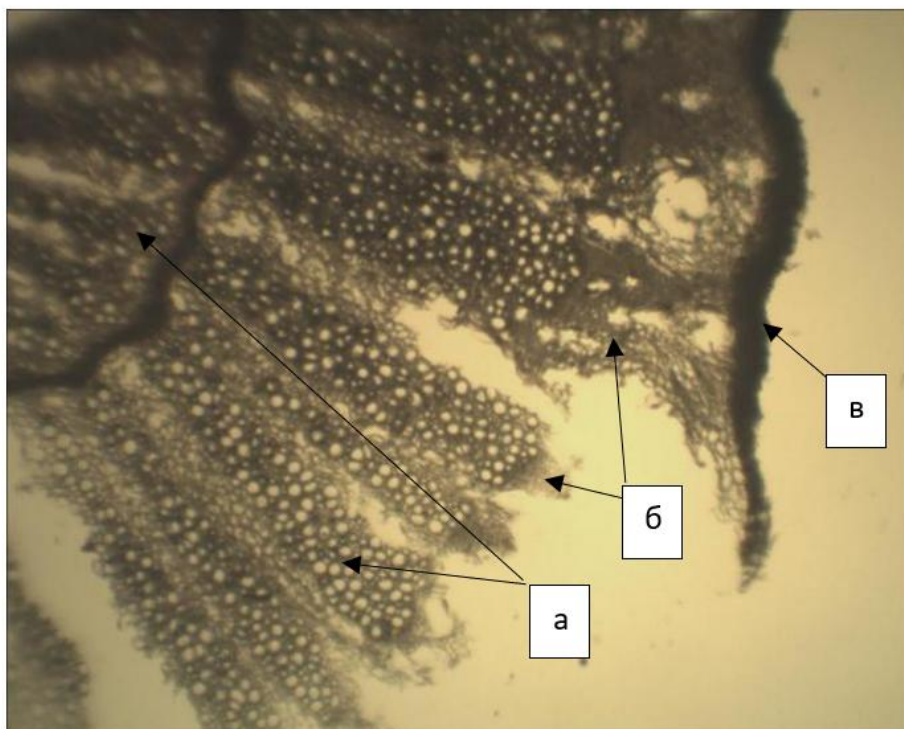


Рисунок 3.7. - Фрагмент поперечного среза корневища и корней *Rhodiola heterodonta* (Hook. f. et Thorns.) Boriss.: а – ксилема первого и второго кольца; б – флоэма; в – многослойная пробка

На микрофотографиях, представленных на рисунках 3.7 – 3.9, отчётливо прослеживаются характерные анатомические особенности исследуемого сырья: многослойное строение пробки, кольцевое расположение коллатеральных проводящих пучков и структура паренхимы, клетки которой преимущественно крупные и часто содержат крахмальные зёрна. На продольных срезах (Рисунок 3.10) выявляются протяжённые элементы ксилемы, а также единичные липидные включения, отличающиеся специфической оранжево-коричневой окраской.

Указанные микроскопические признаки имеют важное диагностическое значение. Совокупная оценка строения перидермы, морфологии паренхимных клеток и степени накопления запасных веществ позволяет проводить дифференциацию *Rhodiola heterodonta* от других представителей рода при фармакогностической идентификации.

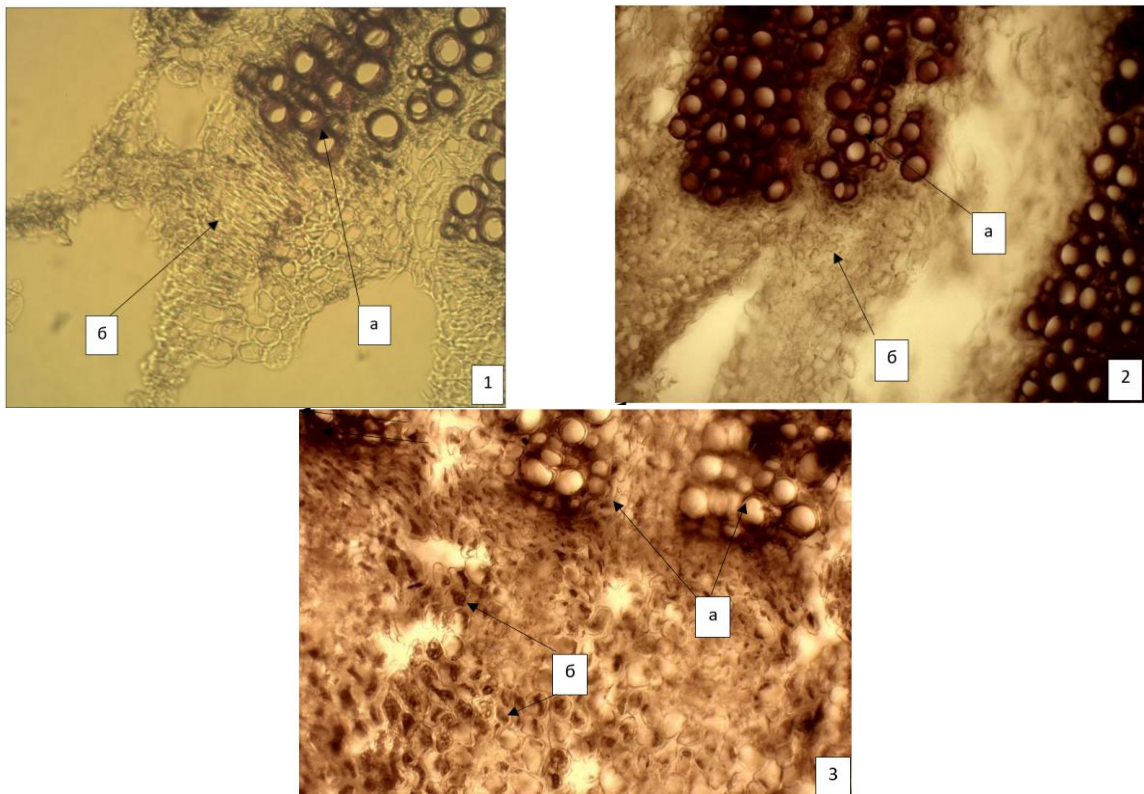


Рисунок 3.8. - Фрагмент поперечного среза корневищ и корней *P. разнозубчатой* . 1 – до окрашивания на одревесневшие волокна: а – клетки ксилемы, б – клетки флоэмы; 2 – после окрашивания флороглюцином и кислотой хлористоводородной 25%: а – клетки ксилемы, б – клетки флоэмы; 3 – фрагмент паренхимы, ориентированной к центру корневища: а – сосуды ксилемы, б – клетки паренхимы с крахмалом

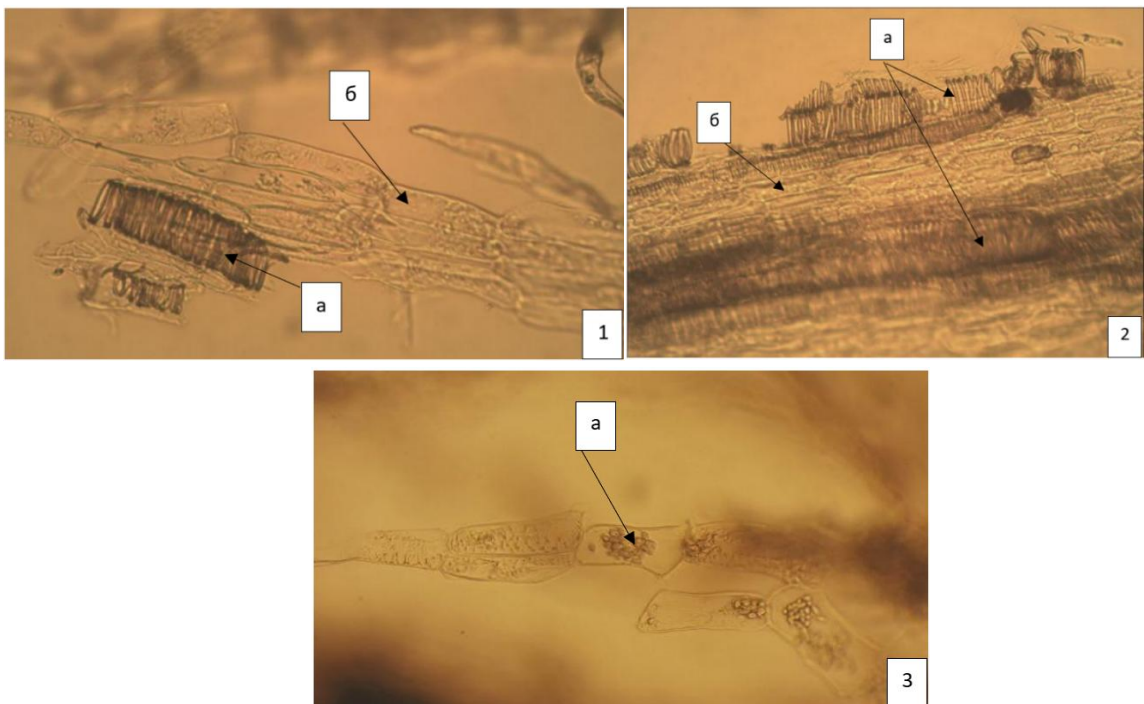


Рисунок 3.9. - Фрагмент продольного среза корневища и корней *P. разнозубчатой* . 1) а – фрагмент сосудов ксилемы, б – клетки паренхимы с крахмалом; 2) а – фрагмент сосудов ксилемы, б – клетки паренхимы с крахмалом; 3) а - клетки паренхимы с крахмалом

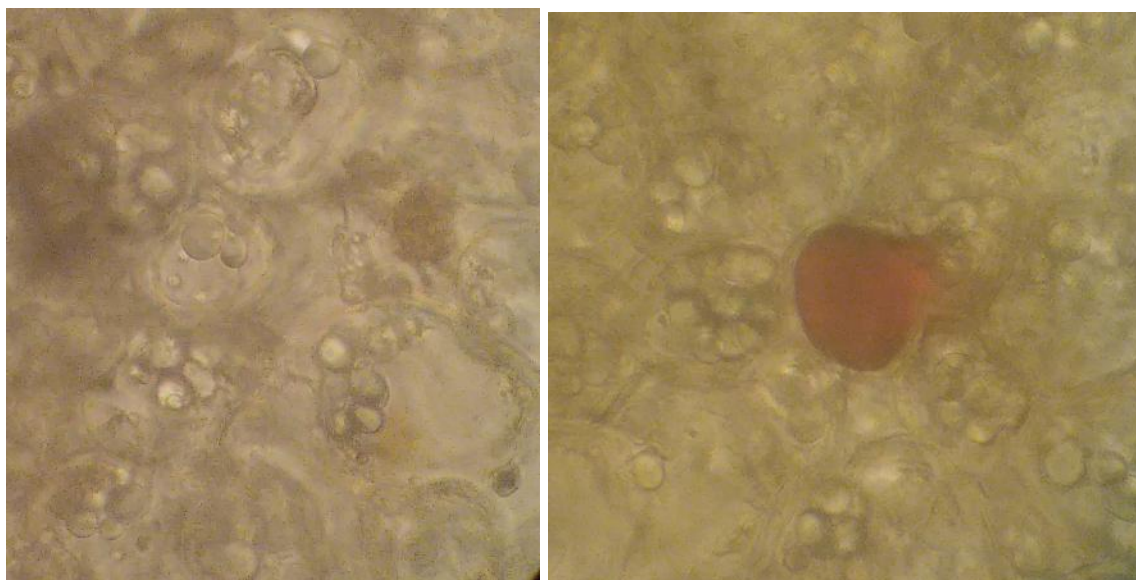


Рисунок 3.10. - Липидная капля и крахмальные зерна в паренхиме корневища *P. разнозубчатой*

Для удобства систематического сопоставления была составлена сравнительная таблица 3.4, в которой отражены основные диагностические особенности *P. разнозубчатой* и Родиолы розовой с точки зрения типа пучков, структуры пробки и развития сердцевинной паренхимы.

Таблица 3.4. - Сравнение анатомо-диагностических признаков родиолы разнозубчатой и родиолы розовой

Анатомический элемент	Вид родиолы	
	Разнозубчатая	Розовая
Тип строения	Пучковый, характеризуется наличием открытыми коллатеральными проводящими пучками.	Пучковый, характеризуется наличием открытыми коллатеральными проводящими пучками.
Паренхима коры	Присутствует, не разрушена, заполнена крахмалом.	Присутствует, не разрушена, заполнена крахмалом.
Пробка	Многорядная, слоистая (из 4–8 и более слоев), клетки пробки окрашивается в темно коричневый свет и заполняются дубильными веществами и танинами. Клетки пробки 1 типа (вытянутые)	Пробка имеет многорядное слоистое строение и состоит из 10-14 слоёв светло-коричневой окраски. Клетки пробки первого типа вытянутой формы.
Паренхима сердцевины	Паренхима представлена крупными изодиаметрическими (круглой или удлинённой формой) клетками, заполненными крахмалом и липидные капли.	Паренхима представлена крупными клетками, заполненными крахмалом

Полученные результаты подтверждают своеобразие *P. разнозубчатой* и дают научное обоснование перспективам её применения в фармацевтике. Значительная толщина перидермы, обилие дубильных веществ и интенсивное накопление крахмала в корнях и корневищах могут быть непосредственно связаны с выраженными адаптогенными и антиоксидантными свойствами растения, упоминаемыми в литературе. С практической точки зрения выявленные микроскопические признаки важны не только для научного описания, но и для контроля качества сырья. Именно анатомические особенности нередко позволяют надёжно установить видовую принадлежность лекарственных растений на этапе, когда внешний морфологический облик сырья уже недостаточно информативен.

Комплексный анализ корневищ и корней *P. разнозубчатой* позволил выделить ряд существенных анато-морфологических признаков, пригодных для фармакопейной идентификации. К их числу относятся многослойная пробка, пропитанная дубильными веществами, крупные клетки паренхимы с крахмалом и редкими липидными включениями, повторяющиеся кольца открытых коллатеральных пучков, а также более выраженное разветвление корней по сравнению с некоторыми родственными видами. Сходства и различия между *P. разнозубчатой* и родиолой розовой позволяют более уверенно выделять этот вид в составе лекарственного сырья, что особенно важно для стандартизации и дальнейшего изучения биологически активных веществ, потенциально полезных для медицины и фармакологии.

Детальное описание микрофотографий, представленных здесь в виде условных рисунков 3.7-3.10, и сравнительные данные, сгруппированные в таблице 3.4, создают наглядную основу для точной диагностики и служат базой для разработки новых фармакопейных статей. Полученные факты могут быть в дальнейшем расширены за счёт биохимических анализов, которые подтвердят или уточнят роль фенольных соединений, танинов и других составляющих в лечебном действии *P. разнозубчатой*. Тем не менее

уже на данном этапе очевидно, что анатомические особенности *P. разнозубчатой* тесно связаны с её биохимическим профилем и фармакологической значимостью, позволяя рассматривать это растение как потенциальный источник адаптогенных, противовоспалительных, противомикробных и противовирусных препаратов.

3.4. Фармакогностические и фармацевтико-технологические показатели корневищ и корней Родиолы разнозубчатой

В соответствии с требованиями существующих фармакопей для лекарственного растительного сырья установлены фармакопейные и фармацевтико-технологические показатели, которые необходимы для составления проекта фармакопейной статьи.

Исходя из этого нами проведено фармакогностическое изучение корневищ и корней *P. разнозубчатой* на соответствие с соответствующими фармакопейными методами ГФ РФ. Были определены такие показатели как влажность, общая зольность, зольность, нерастворимая в соляной кислоте, содержание экстрактивных веществ, а также коэффициенты набухания и водопоглощения и полученные данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Фармакопейные числовые показатели корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Серия	Влажность, %	Зола общая %	Зола нерастворимая в 10% HCl, %	Сумма экстрактивных веществ	Коэффициент набухания	Коэффициент водопоглощения
010617	12,7	5,6	1,3	34,5	7,5	4,4
020617	12,3	5,4	1,5	34,7	7,4	4,6
030617	12,5	5,7	1,2	34,9	7,2	4,2
040719	12,7	4,7	1,1	34,0	7,4	4,3
050920	12,6	4,9	1,2	34,7	7,2	4,2
060921	12,5	5	1,3	34,4	7,5	4,1
X±x	12,6±0,1	5,2±0,4	1,3±0,1	34,5±0,3	7,4±0,1	4,3±0,2

Влажность на уровне около 12,5% указывает на удовлетворительное качество сырья с точки зрения микробиологической стабильности, при этом показатель общей зольности (в среднем 5,22%) свидетельствует об умеренном содержании неорганических примесей и структурных элементов клеточных стенок. Значение зольности, нерастворимой в 10% HCl, колеблется в пределах 1,2–1,5%, что свидетельствует о незначительном количестве механических включений (например, песка), которые могут оказывать влияние на процедуру экстракции. Сумма экстрактивных веществ, достигающая в среднем 34, 53%, подтверждает высокую экстрагируемость биологически активных компонентов *P. разнозубчатой*. Коэффициент набухания ($7,4 \pm 0,1$) и коэффициент водопоглощения ($4,3 \pm 0,2$) дополнительно указывают на гидрофильные свойства данного сырья, что существенно при разработке экстракционных методик (особенно водных или водноспиртовых) и выборе режима экстрагирования. Таким образом, все рассмотренные показатели взаимно дополняют друг друга и позволяют судить о качестве сырья, его пригодности к экстрагированию и рациональном использовании в технологии производства фитопрепаратов.

С целью выбора рациональной технологии получения экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* с максимальным выходом действующих веществ были изучены фармацевтико-технологические параметры исследуемого объекта, которые представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Технологические параметры корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Серия	Удельная масса, г/см ³	Объемная масса, г/см ³	Насыпная масса, г/см ³	Пористость, г/см ³	Порозность, г/см ³	Свободный объем слоя сырья, г/см ³
010617	1,5352	0,2082	0,1850	0,8642	0,1112	0,8793
020617	1,5125	0,2083	0,1851	0,8672	0,1109	0,8776
030617	1,5126	0,2082	0,1850	0,8622	0,1114	0,8821
040719	1,5694	0,2083	0,1851	0,8673	0,1118	0,8734
050920	1,5691	0,2084	0,1850	0,8623	0,1113	0,8820
060921	1,5352	0,2081	0,1852	0,8624	0,1109	0,8878
X±x	1,54±0,0233	0,21±0,0001	0,19±0,0001	0,86±0,0022	0,11±0,0003	0,88±0,0044

Таблица 3.3 отражает основные технологические показатели, связанные с массой и пористыми характеристиками сырья. Удельная масса около $1,54 \pm 0,0233$ г/см³ говорит о достаточно плотной структуре корневищ, что может влиять на процесс измельчения и последующей экстракции. Объёмная и насыпная массы (в среднем 0,21 и 0,19 г/см³ соответственно) позволяют оценить, насколько эффективно можно упаковывать и транспортировать сырьё, а также определять ориентировочный расход материала при приготовлении экстрактов в промышленных масштабах. Показатели пористости и порозности (около 0,86 и 0,11 г/см³) указывают на наличие в сырье свободного объёма, который может быть заполнен экстрагентом. В среднем более 0,88 г/см³ свободного объёма слоя сырья говорит о том, что при оптимальном подборе условий экстрагирования можно максимально использовать внутреннее пространство растительного материала, способствуя выходу целевых компонентов.

Стабильность полученных значений в различных шести сериях сырья свидетельствует о воспроизводимости показателей, что особенно важно при стандартизации и подтверждении подлинности растительного материала *P. разнозубчатой*.

Испытание стабильности, установление сроков годности и рекомендуемых условий хранения сырья из *P. разнозубчатой* проводили на протяжении 36 месяцев при температуре 25 ± 1 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Результаты испытания стабильности, рекомендуемых условий хранения и установления сроков годности сырья из корневищ и корней *P. разнозубчатой* представлены в приложениях Д, Е и Ж. С учетом анализа фармакопейных показателей для корневищ и корней *P. Разнозубчатой* разработана и утверждена фармакопейная статья ФСП МЗ 23-00-114-24 (Приложение 3).

ГЛАВА 4. Фитохимический анализ и стандартизация родиолы разнозубчатой

4.1. Фитохимический анализ методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

Для изучения фитохимического состава корней и корневищ *R. разнозубчатая* использован метод ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (УЭЖХ–МС). Выбор данного подхода обусловлен его высокой информативностью при анализе многокомпонентных растительных экстрактов. Метод обеспечивает эффективное разделение соединений, в том числе близких по структуре, что особенно важно при исследовании сложных смесей фенольных соединений и гликозидов. Применение колонок с малым размером частиц позволяет сократить время анализа при сохранении высокой разрешающей способности.

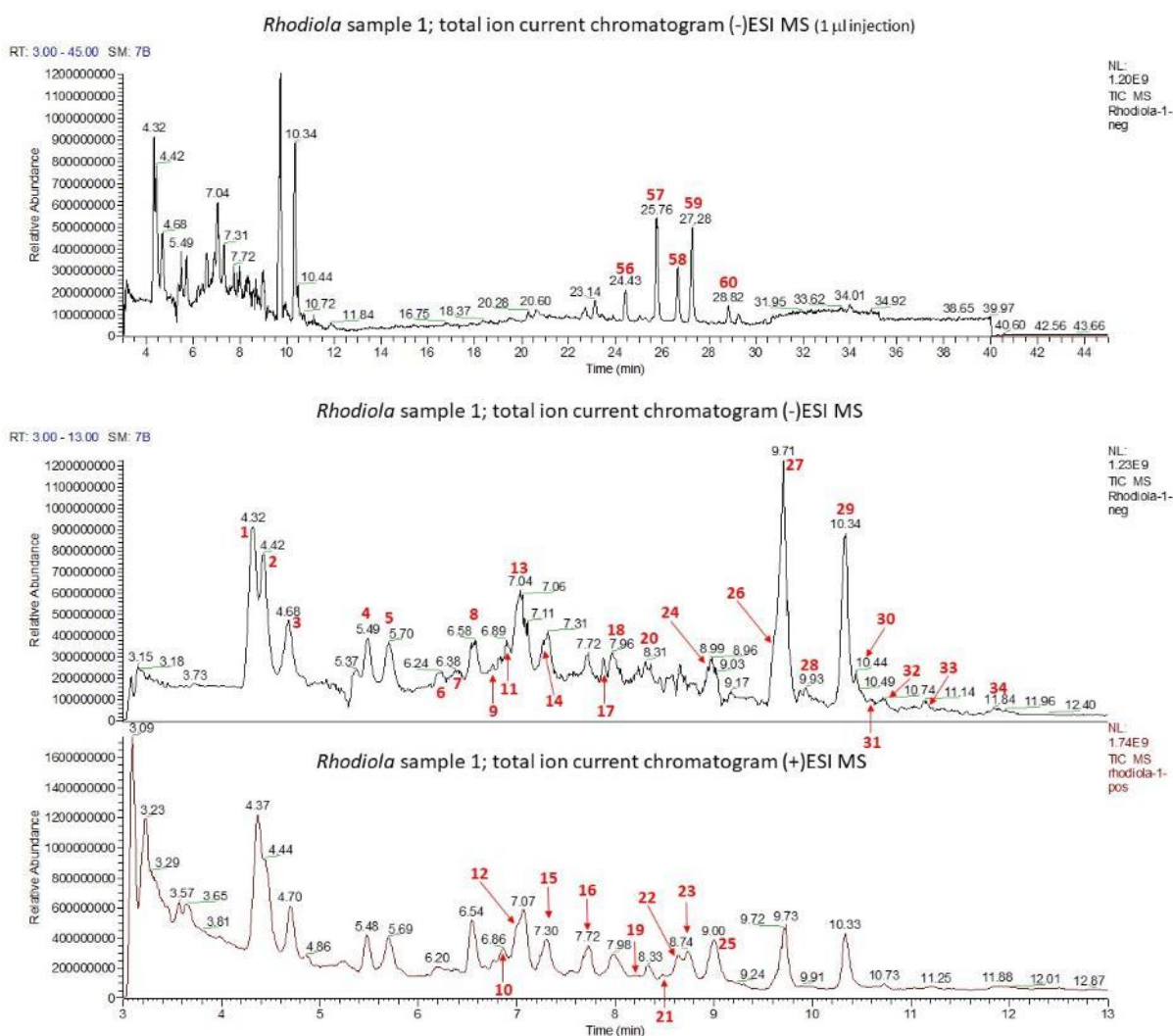
Дополнительные возможности метода связаны с использованием высокоразрешающего масс-спектрометрического детектора Q Exactive Plus Orbitrap. Данный детектор позволяет точно определять молекулярные массы в диапазоне 100-2000 m/z , что обеспечивает надёжную идентификацию соединений по молекулярным ионам и особенностям их фрагментации.

Это особенно важно при анализе сложных растительных смесей, где традиционные подходы, включая УФ-детектирование, нередко оказываются недостаточно специфичными для уверенного распознавания отдельных компонентов.

Одним из основных достоинств выбранного метода является его универсальный аналитический потенциал. Он позволяет в рамках одного исследования решать как качественные, так и количественные задачи, что упрощает стандартизацию растительного сырья. С учётом того, что растения рода *Rhodiola* характеризуются сложным химическим составом и содержат многочисленные фенольные соединения, гликозиды и терпеноиды,

применение УЭЖХ-МС представляется обоснованным и технологически удобным подходом. Этот метод даёт возможность выявлять как общие, так и видоспецифические маркерные вещества, что делает его пригодным для последующей стандартизации и контроля качества фармацевтического сырья.

В ходе фитохимического исследования корневищ и корней *R. разнозубчатой* было показано (Рисунок 4.1), что данное лекарственное растительное сырьё (ЛРС) содержит широкий спектр биологически активных веществ (БАВ). По совокупности данных различных методов анализа, ключевую роль в химическом профиле экстракта *R. разнозубчатой* играют фенольные соединения, в том числе производные фенилэтанола, флавоноидные гликозиды, танины (проантоцианидины, эллагитаннины), а также жирные кислоты и ряд потенциальных терпеноидов.



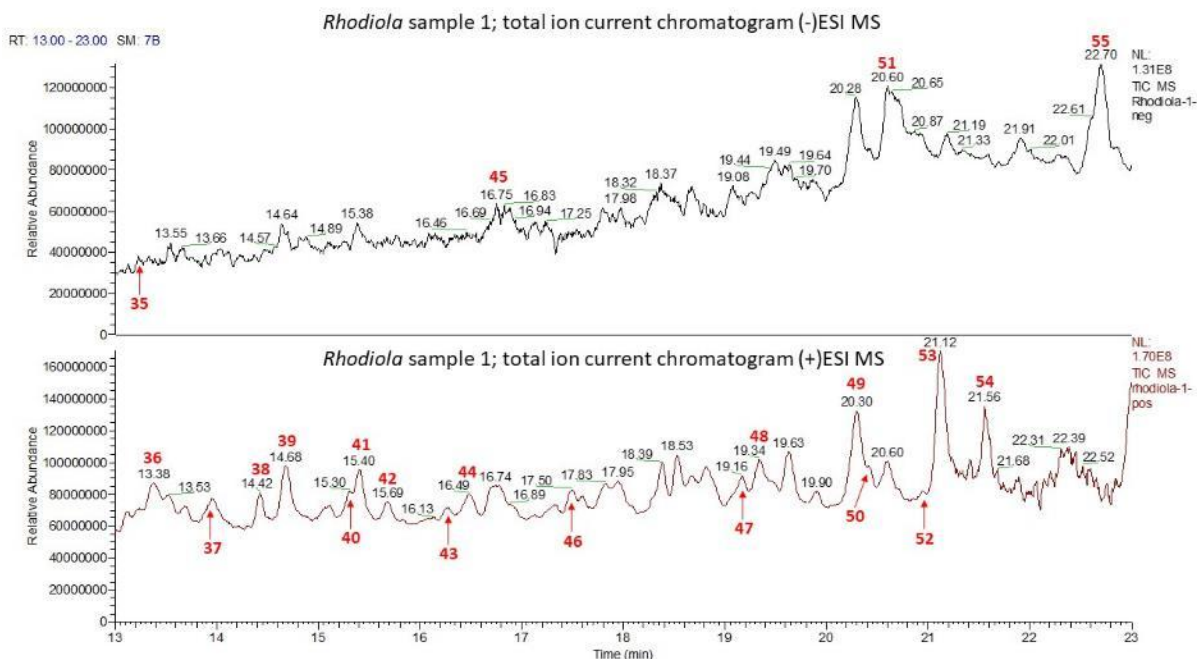


Рисунок 4.1. - Полный ионный ток (TIC) хроматограмм экстрактов *P. разнозубчатой*, полученных в отрицательном (-ESI) и положительном (+ESI) режимах ионизации, с указанием номеров идентифицированных пиков

Полученные результаты позволили условно разделить выявленные вещества на шесть основных групп, представленных в таблицах 4.1-4.6:

Таблица 4.1. - Флавоноидные гликозиды, предположительно идентифицированные в 80% этанольном экстракте корней *P. разнозубчатой*

№ пика	Формула	Масса	Предположительное соединение
2	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₇	950	Флавоноидный тетра-гликозид
3	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₂	788	Флавоноидный три-гликозид
4	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₂	802	Флавоноидный три-гликозид
8	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇	640	Флавоноидный ди-гликозид
9	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₁	772	Флавоноидный три-гликозид
10	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610	Родиозин
13	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₂	788	Флавоноидный три-гликозид
15	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	626	Родиофлавонозид
21	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	626	Родиофлавонозид (идентично №15)
23	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	492	Трицин-7-О-глюкозид
24	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464	Родиолгин
16	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448	Флавоноидный моно-гликозид (тип родионина, предположительно)
26	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₃	494	Флавоновый гликозид
28	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	478	Флавоновый гликозид
18	C ₂₈ H ₃₀ O ₁₇	638	Флавоноидный ди-гликозид

Таблица 4.2. - Нефлавоноидные гликозиды (фенилэтаноидные, фенольные и монотерпеноидные гликозиды)

№ пика	Формула	Масса	Предположительное соединение
1	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	300	Салидрозид
20	C ₁₅ H ₂₀ O ₉	344	Гликозид фенольной кислоты
25	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	480	Паеонифлорин (монотерпеноидный гликозид)
27	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀	446	Сакранозид А
29	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀	446	Сакранозид А (идентичный пик)
32	C ₂₁ H ₃₆ O ₁₀	448	Сакранозид В
31	C ₁₈ H ₃₀ O ₈	374	Розиридозид С
14	C ₁₈ H ₂₆ O ₇	354	Нефлавоноидный фенольный/монотерпеноидный гликозид

Таблица 4.3. - Таннины, катехины и другие полифенольные соединения

№ пика	Формула	Масса	Предположительное соединение
5	C ₃₇ H ₃₀ O ₁₈	762	Проантоцианидиновый димер (тип EGC–EGCG)
6	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	634	Корилагин
7	C ₅₉ H ₄₆ O ₂₉	1218	Проантоцианидиновый тример
11	C ₄₄ H ₃₄ O ₂₂	914	Продельфинидин В-типа, ди-О-галлат
19	C ₄₄ H ₃₄ O ₂₂	914	Продельфинидин В-типа (идентично №11)
12	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	458	Эпигаллокатехин-галлат (EGCG)
17	C ₄₁ H ₂₈ O ₂₇	952	Гераниин/дегидро-эллагитаннин
30	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₃	510	Гликозилированный олиготаннин

Таблица 4.4. - Агликоны флавоноидов и прочие фенольные соединения

№ пика	Формула	Масса	Предположительное соединение
34	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316	Метокси-тетрагидроксифлавонол
36	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316	То же соединение
35	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330	Диметокси-тригидроксифлавонол
44	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	302	Метокси-тригидроксифлавонол
37	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	360	Розмариновая кислота
38	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	296	Стильбеновый производный
40	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	296	Стильбеновый производный (идентично)
39	C ₁₇ H ₂₀ O ₆	320	Фенольная кислота (структурно близкая к микофеноловой; предположительно)
41	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	298	Кумариновый производный
42	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	298	Кумариновый производный (идентично)
47	C ₂₄ H ₃₀ O ₄	382	Кумариновый производный с удлиненной цепью
43	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	408	Ксантоновый производный
45	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	208	Иононовый производный

Таблица 4.5. - Терпеноиды, стероиды и другие неполярные соединения

№ пика	Формула	Масса	Предположительное соединение
46	C ₃₁ H ₃₄ O ₆	502	Димерный сесквитерпеноид
48	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	362	Стероидоподобное соединение
50	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	316	Стероидоподобное соединение
52	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234	Сесквитерпен
53	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	330	Сесквитерпен
49	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	346	Фенантреновый производный
54	C ₂₅ H ₃₄ O ₄	398	Терпеноидное соединение (неопределённое)
55	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	314	Терпеноидное соединение (неопределённое)

Таблица 4.6. - Жирные кислоты в экстракте

№ пика	Формула	Масса	Предположительное соединение
51	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	296	Кориолевая кислота (13-HODE)
56	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	278	α-Линоленовая кислота
57	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	280	Линолевая кислота
58	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	256	Пальмитиновая кислота
59	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	282	Олеиновая кислота
60	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	284	Стеариновая кислота

Проведённый фитохимический анализ показал, что растение обладает чрезвычайно богатым и разнообразным набором вторичных метаболитов. Несмотря на то, что представители рода *Rhodiola* давно считаются источником биологически активных фенольных соединений и адаптогенных гликозидов, полученные данные демонстрируют ещё более сложный и многогранный химический профиль, чем можно ожидать исходя из классических описаний.

Наиболее обширной оказалась группа флавоноидных гликозидов. В экстракте присутствуют как простые моносахаридные производные, так и тяжёлые три- и тетра-гликозиды, что указывает на активные пути гликозилирования во вторичном метаболизме растения [36,87]. Такие соединения выполняют защитные функции, обладают антиоксидантной активностью и могут участвовать в адаптации растения к условиям высокогорья, где часто встречается *P. разнозубчатой*. Особенно важно, что в экстракте чётко выявлены комплекс нефлавоноидных гликозидов, в том числе салидрозид, розиридозид и монотерпеноидные гликозиды типа сакранозидов и паеонифлорина. Для *P. разнозубчатой* эта группа играет особую роль,

поскольку именно такие гликозиды связывают с адаптогенным эффектом растений рода *Rhodiola* [22,28,100].

В образце обнаружены корилагин, гераниин, EGCG-подобные структуры и даже крупные проантоцианидиновые олигомеры. Такой набор полифенолов обычно характерен для растений с выраженной антиоксидантной активностью. Эллагитаннины могут быть ответственны за противовоспалительные и антимикробные свойства сырья, а крупные проантоцианидины нередко демонстрируют способность стабилизировать мембраны и снижать окислительный стресс [86,95,103].

Кроме того, в экстракте присутствуют агликоны флавонов, стильбены, кумариновые и ксантоновые производные. Такой спектр соединений свидетельствует о том, что растение активно использует фенилпропаноидный путь биосинтеза и образует широкий набор производных ароматического ряда [43].

Поздняя часть хроматограммы была представлена неполярными метаболитами - сесквитерпеноидами, стероидоподобными соединениями и производными фенантрена. В последней части хроматограммы профиль группа свободных жирных кислот. Их обнаружение закономерно, поскольку подобные кислоты входят в состав мембранных липидов.

Проведённый анализ показал, что корни *Rhodiola heterodonta* содержат множество соединений, способных объяснить её биологическую активность. В экстракте обнаружен широкий спектр флавоноидных и нефлавоноидных гликозидов, эллагитаннинов, проантоцианидинов, ароматических фенольных соединений, а также терпеновых и стероидоподобных метаболитов. Такой состав указывает на высокую метаболическую пластичность растения и подтверждает его перспективность как источника природных антиоксидантных, противовоспалительных, противомикробных и адаптогенных веществ.

Дальнейшее изучение может быть связано с уточнением структуры соединений, идентифицированных не полностью, выяснением механизмов их

биологического действия, а также с оценкой возможностей практического использования данного растения при разработке фармацевтических препаратов.

4.2. Сравнительный анализ родоспецифичных фенольных соединений у растений рода *Rhodiola* spp.

Для предварительной оценки содержания салидрозида, тирозола и розарина использовали метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии на оборудовании CAMAG. Выбор этого подхода связан с возможностью одновременно анализировать несколько образцов и быстро выявлять целевые фенольные соединения. Метод пригоден для скрининговой оценки, поскольку не требует сложной пробоподготовки и при этом сохраняет достаточную аналитическую информативность.

Для точного количественного определения родоспецифичных фенольных соединений у растений рода *Rhodiola* применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию с диодно-матричным детектированием. Данный метод обеспечивает высокое качество разделения и позволяет надёжно определять компоненты сложных растительных экстрактов, в том числе вещества со сходным химическим строением.

Сочетание экспресс-скрининга методом ВЭТСХ с последующим подтверждением результатов и количественным определением с помощью ВЭЖХ-ДМД образует целостный аналитический подход к изучению фенольных соединений растений рода *Rhodiola*. Его применение имеет практическую ценность для стандартизации лекарственного растительного сырья и контроля качества препаратов, получаемых на его основе.

Для более полного понимания видовых особенностей *R. разнозубчатой* был выполнен сравнительный анализ фенольных спиртов и их гликозидов с соответствующими показателями у других представителей рода *Rhodiola* - *R. rosea* и *R. quadrifida*, которые широко используются в народной и официальной медицине. Как известно, *R. rosea* считается официальным

видом и фармакопейным сырьём в ряде стран, а её корневища стандартизуют, в частности, по содержанию салидрозида, тирозола и розавина.

Методом ВЭТСХ было установлено, что все изучаемые виды родиол – *R. rosea*, *P. разнозубчатой* и *R. quadrifida* – содержат салидрозид и тирозол. Идентификацию розарина проводили после обработки раствором для детектирования в видимом свете (пятна окрашивались в интенсивный серый цвет). Розарин был идентифицирован только в ЛРС *R. rosea*. Хроматограммы в УФ-свете при $\lambda=254$ и 366 нм приведены на рисунках 4.2 и 4.3 соответственно.

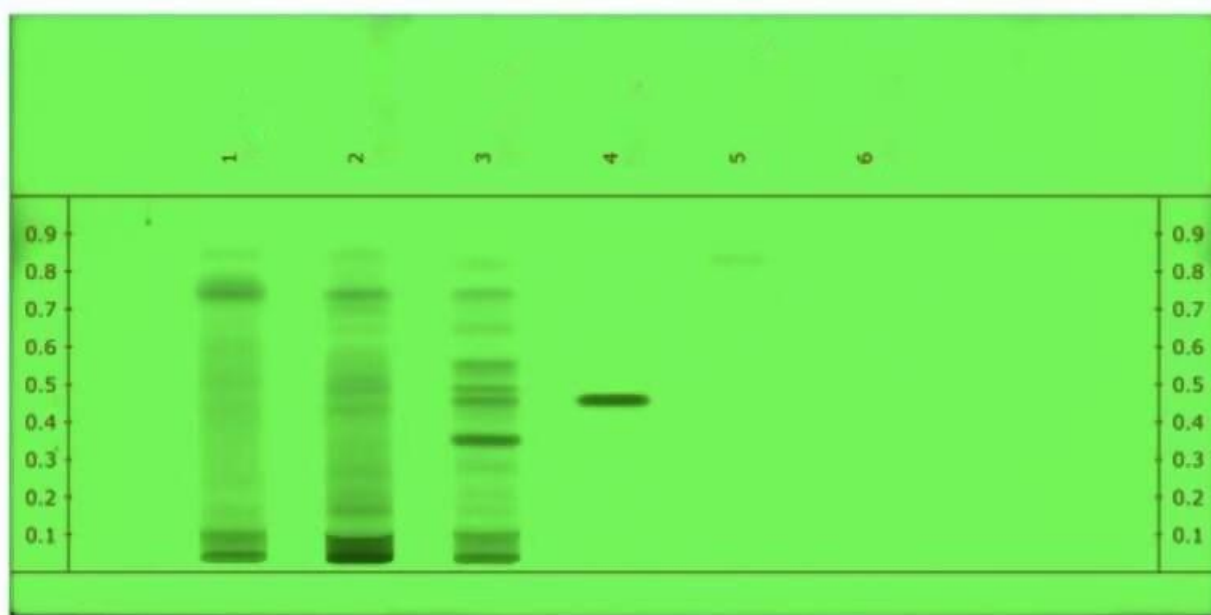


Рисунок 4.2. - Хроматограмма фенольных спиртов и их гликозидов 3 видов родиол при $\lambda=254$ нм: 1 трек – извлечение из родиолы четырехлепестной, 2 – извлечение из родиолы разнозубчатой, 3 – извлечение из родиолы розовой, 4 трек соответствует раствору СО розарина, 5 – раствор СО салидрозида, 6 – раствор СО тирозола (размерность оси Y указана в дм)

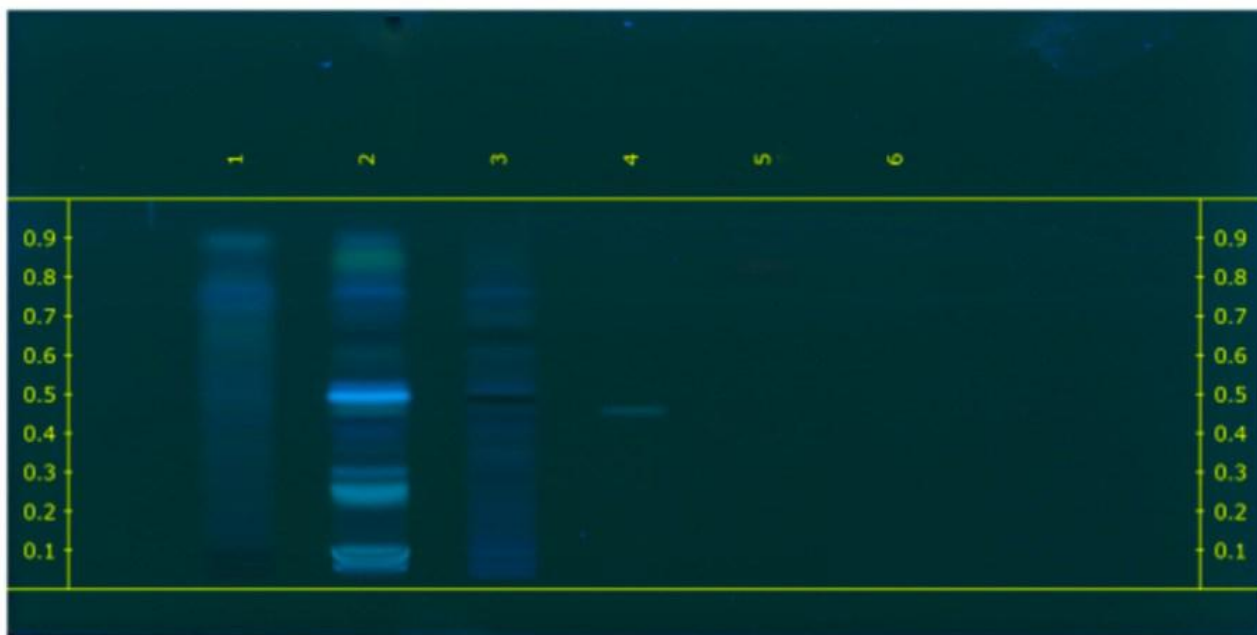


Рисунок 4.3. - Хроматограмма фенольных спиртов и их гликозидов 3 видов родиол при $\lambda=366$ нм: 1 трек – извлечение из родиолы четырехлепестной, 2 – извлечение из родиолы разнозубчатой, 3 – извлечение из родиолы розовой, 4 трек соответствует раствору СО розарина, 5 – раствор СО салидрозида, 6 – раствор СО тирозола (размерность оси Y указана в дм)

Результаты ВЭЖХ коррелируют с результатами ВЭТСХ анализа. Установлено, что в *R. rosea* присутствуют салидрозид, тирозол, розарин и другие близкие к розарину по структуре соединения, которые присутствуют на хроматограмме в диапазоне от 25 до 27 мин (Рисунок. 4.4, Таблица 4.7).

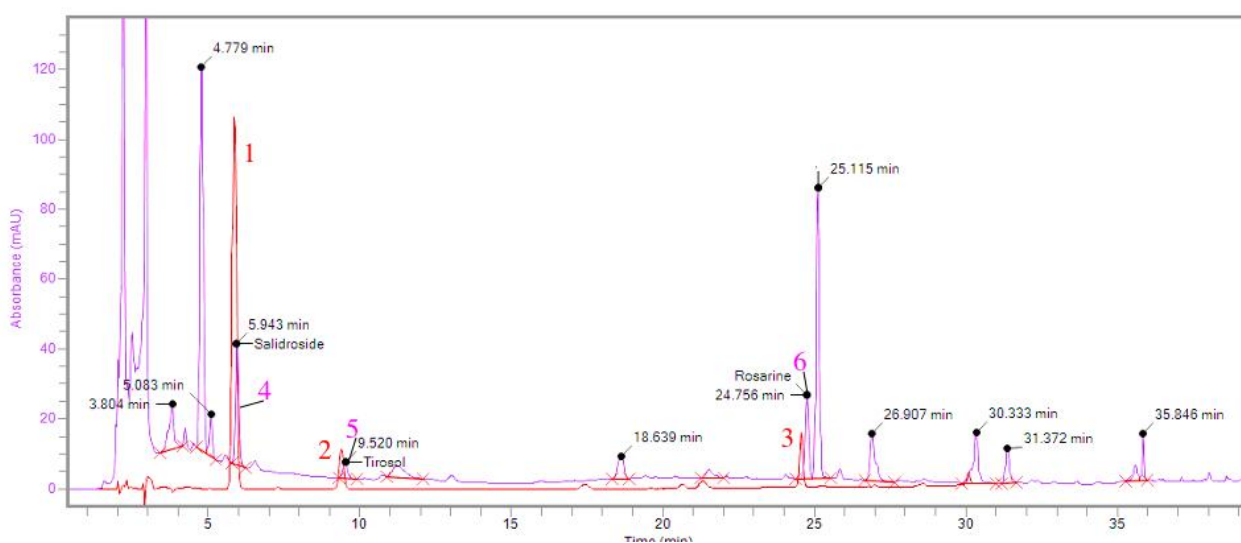


Рисунок. 4.4. - Профиль ВЭЖХ фенольных спиртов и их гликозидов в корневищах с корнями родиолы розовой (красный цвет – смесь растворов СО, фиолетовый – испытуемый раствор)

Таблица 4.7. - Параметры хроматографического профиля фенольных спиртов и их гликозидов в корневищах с корнями родиолы розовой

Родоспецифичные соединения	Объект исследования	Номер пика на хроматограмме	Время удерживания, мин (Rt)	Площадь пика (S)
Салидрозид	Раствор СО	1	5.86	1048938
	Спиртовое извлечение <i>R. rosea</i>	4	5.94	284863
Тирозол	Раствор СО	2	9.4	127331
	Спиртовое извлечение <i>R. rosea</i>	5	9.54	54392
Розарин	Раствор СО	3	24.56	129689
	Спиртовое извлечение <i>R. rosea</i>	6	24.76	202615

В *R. quadrifida* и *P. разнозубчатой* из родоспецифичных фенолспиртов идентифицированы только салидрозид и тирозол (Рисунок 4.5 и Рисунок 4.6, Таблица 4.8 и Таблица 4.9 соответственно).

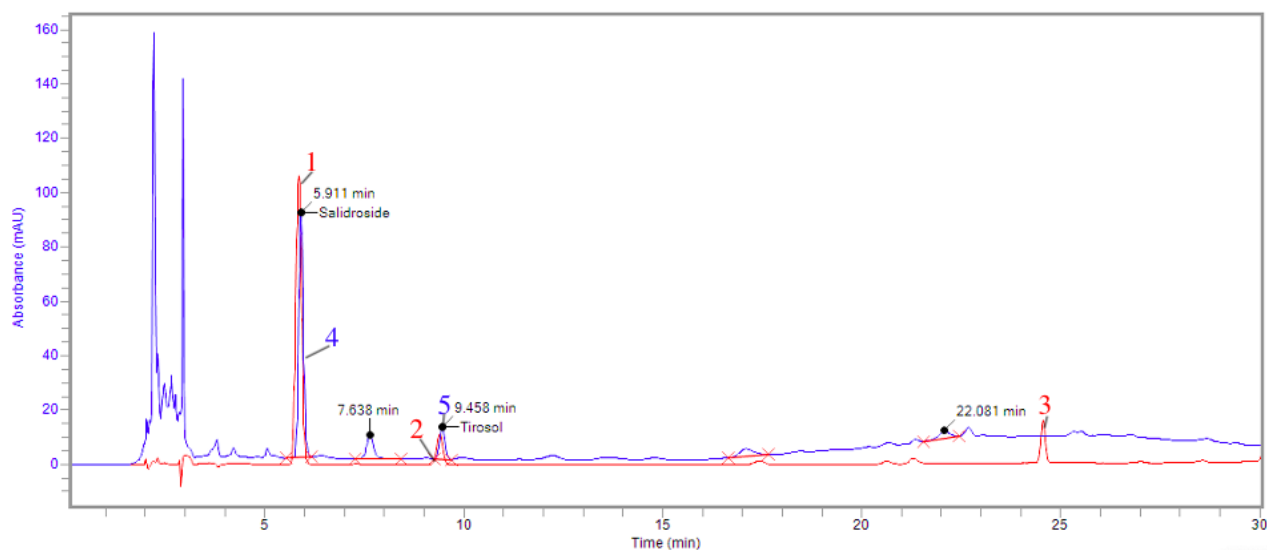


Рисунок 4.5. - Профиль ВЭЖХ фенольных спиртов и их гликозидов в корневищах с корнями родиолы четырехлепестной (красный цвет – смесь растворов СО, синий – испытуемый раствор)

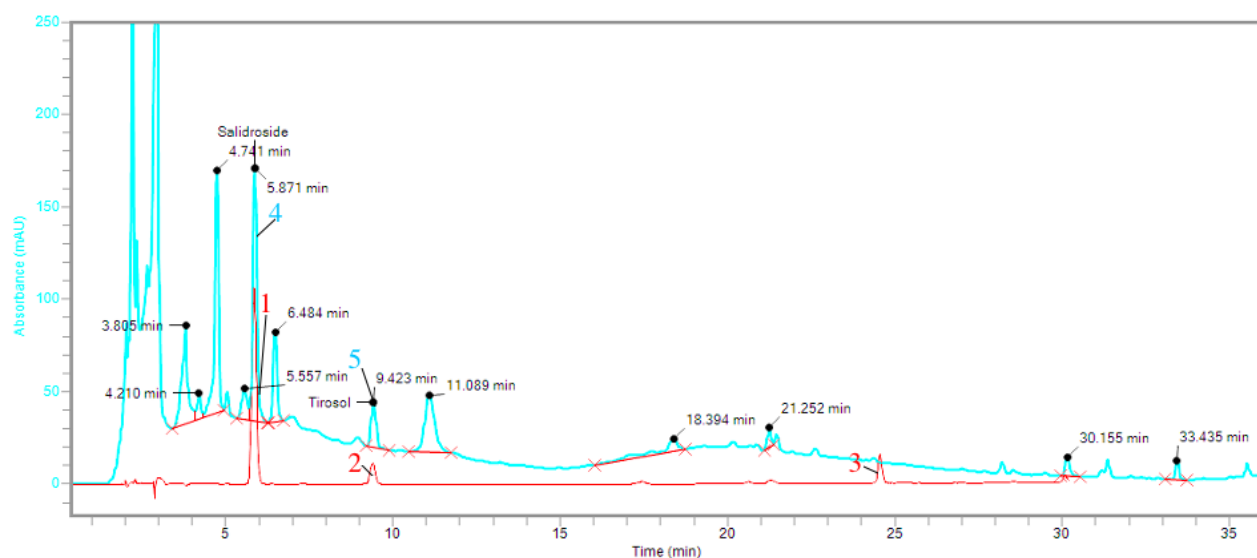


Рисунок 4.6. - Профиль ВЭЖХ фенольных спиртов и их гликозидов в корневищах с корнями *P. radzuzubchikii* (красный цвет – смесь растворов СО, голубой – испытуемый раствор)

Таблица 4.8. - Параметры хроматографического профиля фенольных спиртов и их гликозидов в корневищах с корнями родиолы четырехлепестной

Родоспецифичные соединения	Объект исследования	Номер пика на хроматограмме	Время удерживания, мин (Rt)	Площадь пика (S)
Салидрозид	Раствор СО	1	5.86	1048938
	Спиртовое извлечение <i>R. quadrifida</i>	4	5.90	708493
Тирозол	Раствор СО	2	9.4	127331
	Спиртовое извлечение <i>R. quadrifida</i>	5	9.46	118462
Розарин	Раствор СО	3	24.56	129689
	Спиртовое извлечение <i>R. quadrifida</i>	Не идентифицирован		

На рисунке 4.7 представлено сравнение хроматографических профилей трех видов родиол, которое демонстрирует качественные и количественные различия в содержании соединений, характерных для рода *Rhodiola* и определяющих его фармакологическую активность.

Таблица 4.9. - Параметры хроматографического профиля фенольных спиртов и их гликозидов в корневищах с корнями *P. разнозубчатой*

Родоспецифические соединения	Объект исследования	Номер пика на хроматограмме	Время удерживания, мин (Rt)	Площадь пика (S)
Салидрозид	Раствор СО	1	5.86	1048938
	Спиртовое извлечение <i>P. разнозубчатой</i>	4	5.87	1146406
Тирозол	Раствор СО	2	9.4	127331
	Спиртовое извлечение <i>P. разнозубчатой</i>	5	9.42	250151
Розарин	Раствор СО	3	24.56	129689
	Спиртовое извлечение <i>P. разнозубчатой</i>	Не идентифицирован		

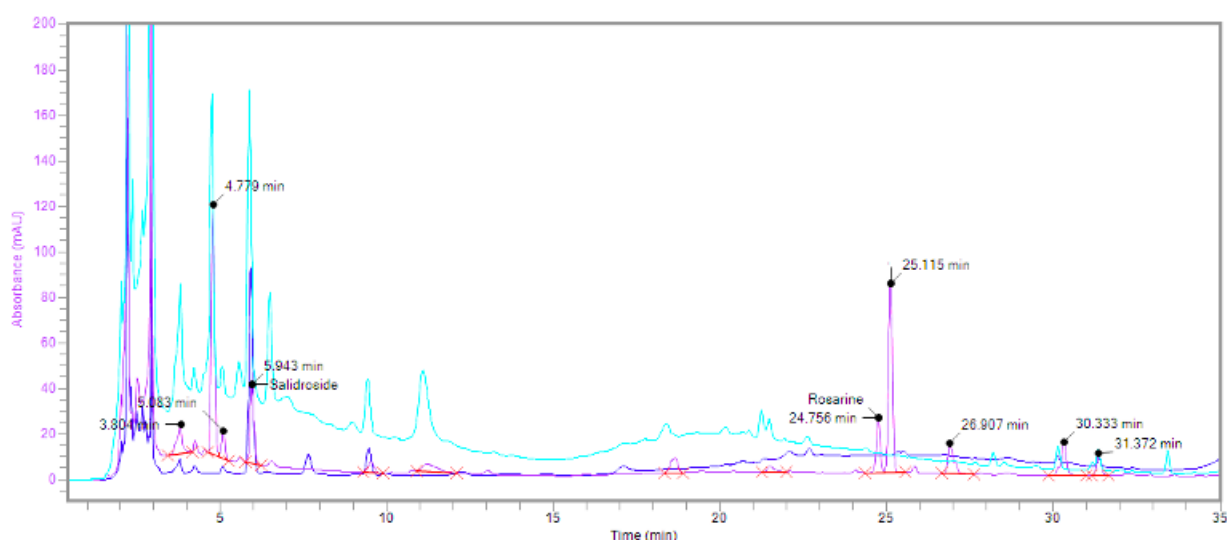


Рисунок 4.7. - Профиль ВЭЖХ 3 видов родиол (испытуемый раствор *R. rosea* – фиолетовый, *R. quadrifida* – синий, *P. разнозубчатой* – голубой)

Сравнительный анализ профилей ВЭЖХ дает возможность говорить о том, что производные коричневого спирта, присутствующие на хроматограмме родиолы розовой – розарин и другие соединения в диапазоне 25–27 мин, не характерны для сырья *R. quadrifida* и *P. Разнозубчатой*. В то время как профиль фенольных спиртов более показателен у *P. разнозубчатой* и представлен, кроме тирозола и салидрозида, как минимум еще 6 соединениями, из которых с Родиолой розовой общими являются соединения со временами удерживания 3.80, 4.78 и 5.08 мин.

Профиль фенольных соединений Родиолы четырехлепестной не показателен и, кроме салидрозид и тирозола, не содержит больше соединений, пики которых представлены в достаточном для интегрирования виде.

По результатам ВЭЖХ-анализа установлено, что Родиола разнозубчатая по количественному содержанию салидрозид и тирозола превосходит Родиолу четырехлепестную и розовую. Но и в *R. quadrifida* по сравнению с *R. rosea* доминирует содержание указанных веществ более чем в 2 раза (Таблица 4.10).

Таблица 4.10. - Содержание родоспецифичных фенольных соединений в трех видах родиол

	<i>R. heterodonta</i>		<i>R. quadrifida</i>		<i>R. rosea</i>	
	Хср ± Δxi, %	ε, %	Хср ± Δxi, %	ε, %	Хср ± Δxi, %	ε, %
Тирозол	0,092±0,001	2,94	0.210±0.016	1,22	0,440±0,010	0,54
Салидрозид	0,162±0,020	0,61	0,059±0,003	0,31	0,236±0,001	0,14
Розарин	0,745±0,395	6,76	Не идентифицирован			

В результате исследования установлено, что гликозиды коричневого спирта (розарин и другие соединения со схожей структурой) характерны только для ЛРС Родиолы розовой. При этом содержание специфических для родиолы производных фенилэтанола – тирозола и его глюкозида салидрозид – характерно для всех 3 изучаемых видов с преобладанием в *R. разнозубчатой*. Следовательно, данный факт может быть использовано с целью идентификации и возможностью проводить дальнейшую стандартизацию этих видов родиол с учетом сведений о предполагаемых основных соединениях. Так, если корневища с корнями Родиолы розовой, согласно ГФ РФ, рекомендовано стандартизовать по содержанию гликозидов коричневого спирта в пересчете на розавин и по салидрозиду, то для сырья Родиолы четырехлепестной и разнозубчатой, критерием количественной оценки целесообразно выбрать салидрозид и тирозол. А в качестве профиля

идентификации предложить использовать отсутствие гликозидов коричневого спирта при ТСХ-анализе.

Для салидрозида отмечена способность значительно подавлять пролиферацию, миграцию клеток и индуцировать апоптоз раковых клеток *in vitro*, а также подавлять рост опухоли *in vivo* [114,115]. Положительно влиять на развитие и течение болезни Альцгеймера и острого респираторного дистресс синдрома [116,117], а также оказывать защитное действие на эндотелиальные клетки [118,119] перспективным является дальнейшее изучение *P. разнозубчатой* на предмет оценки фармакологической активности, а также выделения данных БАВ в индивидуальном виде.

4.3. Разработка подхода к стандартизации экстракта *P. разнозубчатой*, произрастающего в Таджикистане

В настоящее время для изучения профили метаболитов растений особенно неизвестных используются два основных метода: ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрия (МС). ЯМР, в свою очередь является весьма воспроизводим и позволяет количественно оценивать обнаруженных сигналов абсолютно, но его низкая чувствительность ограничивает способность расшифровать структуру соединения, особенно в сложных смесях [120–123]. Наоборот, способность МС обнаруживать несколько компонентов в очень низких концентрациях делает его мощным и универсальным инструментом для анализа многокомпонентных смесей, особенно в сочетании с хроматографии или электрофорезом [124–126]. МС дает возможность идентифицировать вещества на основе МС или МС/МС спектров. В последние годы широко распространена жидкостная хроматография сверхвысокого давления (UHPLC-MS) в сочетании с МС, который способен быстро разделить и обнаружить широкий спектр малых молекул [127,128]. Однако, к сожалению, универсального подхода к интерпретации спектров МС или tandemной МС (МС/МС) не существует, а ЖХ-МС спектральные базы данных отсутствуют [129]. Исходя из этого,

основным подходом для идентификации веществ является правильное определение их элементного состава [129]. Для этих целей существуют масс-спектрометры с высоким разрешением, таких как времяпролетная (TOF) и МС с преобразованием Фурье (FT), включая ионно-циклотронный резонанс FT (FT-ICR) и технологию Orbitrap. Поэтому применение UHPLC в комбинации с МС высокого разрешения (Orbitrap) дает возможность более точно и детально изучать фитохимический состав растительного материала.

Исходя из этого, целью данной части работы заключалась в анализе экстракта корня *R. разнозубчатая*, произрастающего в Таджикистане, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения, ВЭЖХ-ДМД и разработки подхода для стандартизации лекарственного препарата на его основе.

Корневище *R. разнозубчатой* содержит большое количество вторичных метаболитов, содержащих проантоцианидиновые соединения, которые вместе с фенилэтаноидами в спиртовом экстракте из-за схожести их УФ-профиля создают проблемы при качественном и количественном исследовании этих компонентов [130]. Семь основных компонентов, присутствующих в фенилэтаноидной фракции спиртового экстракта, включают тирозол, гетеродонтозид, салидрозид, метиловый эфир тирозола, виридозид, могорозид и цианогенный глюкозид родиоцианозид А [88]. Для *R. rosea* розавин является маркером, позволяющим достоверно оценить качество сырья и препаратов на его основе, а надлежащий контроль качества сырья и препаратов *R. rosea* является глобальной проблемой [108].

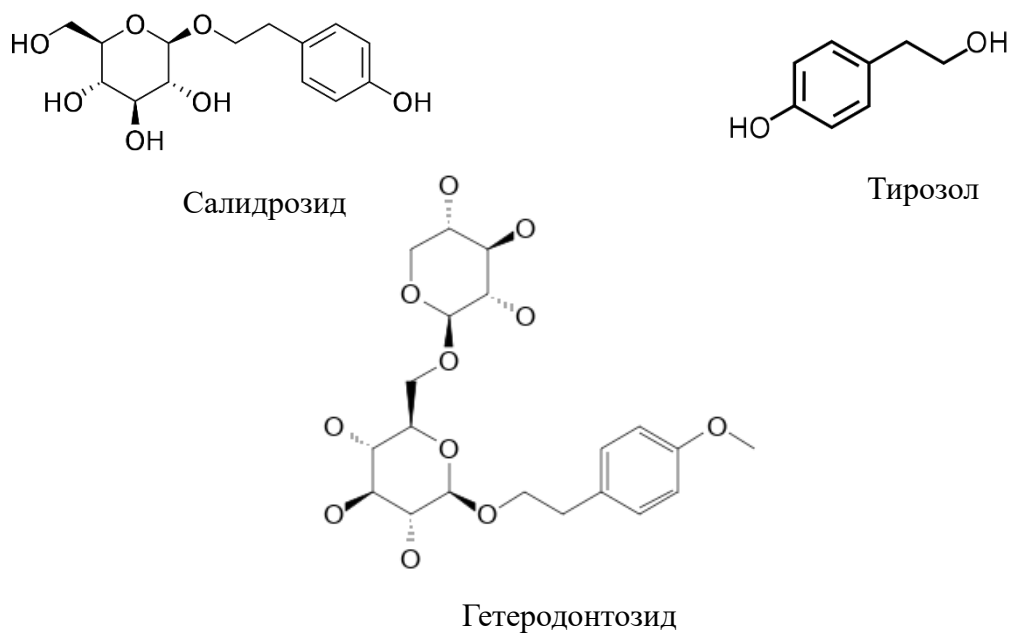


Рисунок 4.8. - Структура основных компонентов экстракта корня *P. разнозубчатой*

Хотя в некоторых работах было обнаружено розавин в экстракте корневищ *P. разнозубчатой* [131] но в нашем случае мы не обнаружили его в спиртовом экстракте корневищ *P. разнозубчатой*, произрастающего в Таджикистане. Поэтому, результаты ограничены салидрозидом, тирозолом и гетеродонтозидом (Рисунок 4.8), так как все три из этих фитохимических веществ ранее были обнаружены у *P. разнозубчатой* [131]. Содержание салидрозида в сухом экстракте корневища *P. разнозубчатой* было равно 13,8 мг/г сухого веса экстракта (Рисунок 4.9).

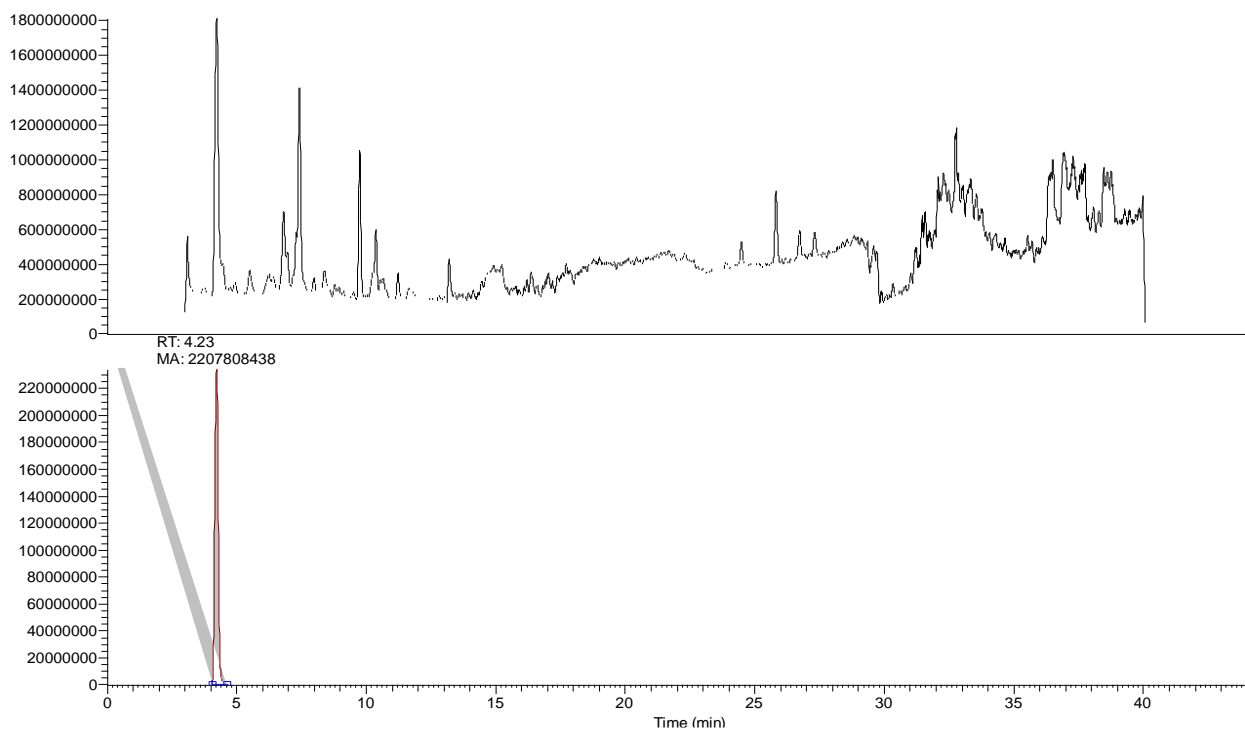


Рисунок 4.9. - Масс-хроматограммы салидрозида ($C_{14}H_{20}O_7$) 300 Da. А – Хроматограмма полного ионного тока с (-) ESI. В – хроматограмма экстрагированных ионов при 299,1 m/z. Интегральный пик для салидрозида около 4,2 мин

Одним из достоинств масс спектрометрии по сравнению с другими аналитическими методами (например, УФ детектирование) является то, что помимо обнаружения с его помощью можно еще и подтверждать структуру анализируемого вещества, исходя из фрагментации иона предшественника. В режиме отрицательной ионизации электрораспылением молекула салидрозида ($C_{14}H_{20}O_7$, молекулярная масса 300,12 Да) может легко образовать молекулярный ион с m/z 299,11 ($[M-H]$). Спектр ионов-продуктов фрагментации молекулярного иона салидрозида и путь фрагментации молекулярного иона приведены на Рисунок 4.10.

В результате фрагментации молекулярного иона салидрозида образовалось пять основных ион-продуктов с m/z 270,11, 179,06, 137,06, 119,06 и 113,02. Ионы-продукты с m/z 179,06 ($C_6H_{11}O_6$) и m/z 137,06 ($C_8H_9O_2$) представляли собой ионы глюкозы и агликон с пара тирозолом, которые получают из молекулярного иона салидрозида. Ион-продукт с m/z 270,06 ($C_{13}H_{18}O_6$) образовался в результате потери молекулы метилгидрата из иона с

молекулярного иона салиднозида, а ион-продукт с m/z 119,06 (C_8H_7O) образовался в результате потери молекулы воды из иона с m/z 137,06.

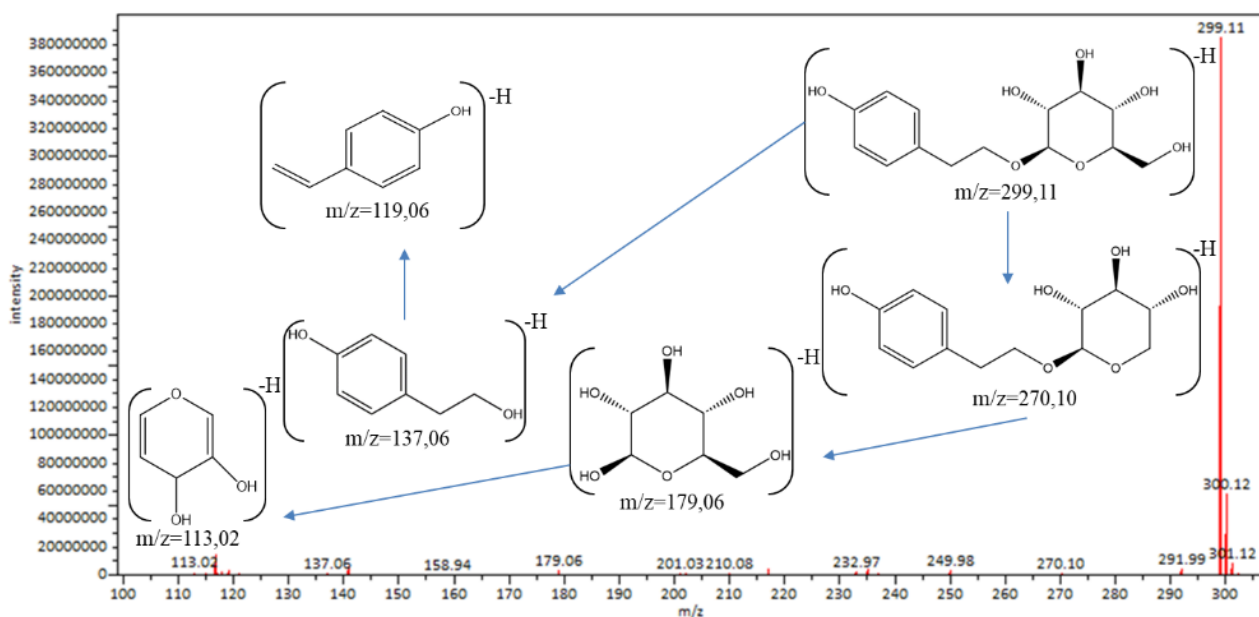


Рисунок 4.10. - Масс-спектр салидрозида и его предполагаемые пути фрагментации в режиме отрицательных ионов с $m/z=299,11$ в качестве иона-предшественника

Также, можно предполагать, что ион-продукт с m/z 113,02 ($C_5H_5O_3$) образуется в результате потери одной молекулы муравьиного альдегида и двух молекул воды из иона с m/z 179,06. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что ионы с m/z 270,06, 179,06, 137,06, 119,06 и 113,02 были характерными ионами-продуктами салидрозида.

Наряду с салидрозидом тирозол присутствует в корневище родиолы и часто используется для стандартизации продукции [132]. Содержание тирозола в сухом экстракте корневища *P. разнозубчатой* было в среднем равно 2,3 мг/г сухой массы экстракта (Рисунок 4.11).

Масс-спектр тирозола и его предполагаемые пути фрагментации в режиме отрицательных ионов с $m/z=137,06$ приведены на рисунке 4.12.

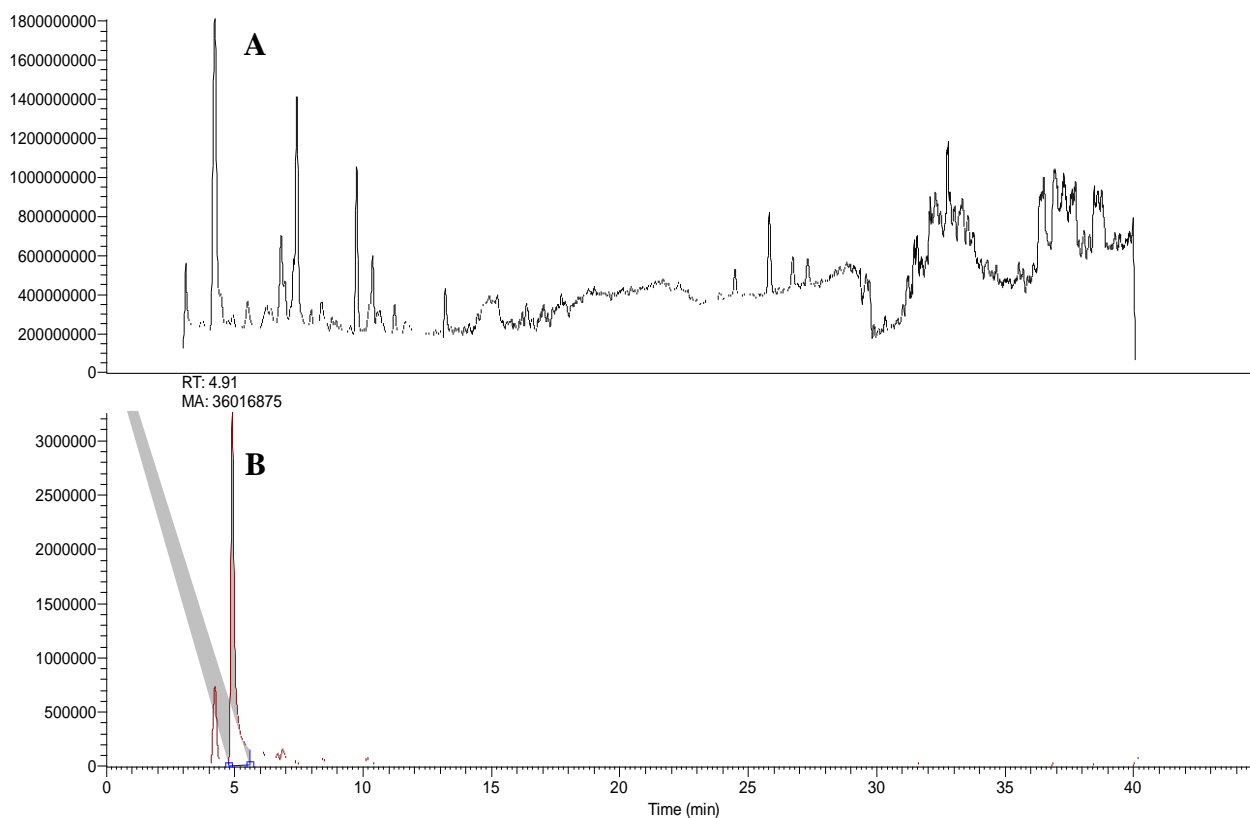


Рисунок 4.11. - Масс-хроматограммы тирозол ($C_8H_{10}O_2$) 138 Da. А – Хроматограмма полного ионного тока с (-) ESI. В – хроматограмма экстрагированных ионов при 137 m/z. Интегральный пик для тирозол около 4,9 мин

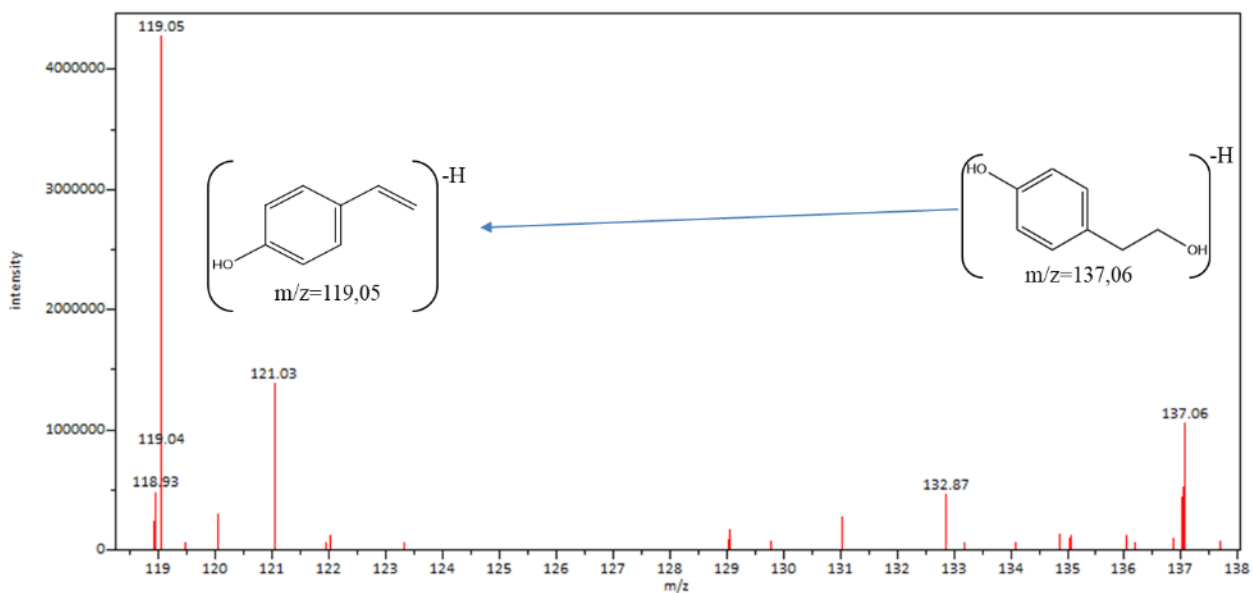


Рисунок 4.12. - Масс-спектр тирозола и его предполагаемые пути фрагментации в режиме отрицательных ионов с $m/z=137,06$ в качестве иона-предшественника

В результате фрагментации тирозола образовались две основные ион-продукты с m/z 137,06 и 119,05. Молекулярным ионом являлся ион с m/z 137,06 ($C_8H_9O_2$). Ион-продукт с m/z 119,06 (C_8H_7O) образовался в результате потери молекулы воды из иона с m/z 137,06. Исходя из этого, можно сделать вывод, что ионы с m/z 137,06 и 119,06 были характерными ионами-продуктами тирозола.

Впервые идентифицированный у *P. разнозубчатой* в 2006 году, новый фенилэтаноидный гликозид, обозначенный как «гетеродонтозид», был очищен в виде белого порошка и имел молекулярную формулу $C_{20}H_{30}O_{11}$. Его пик молекулярного иона на времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения наблюдался при m/z 447,1875 с (+) ESI [88]. Сообщалось, что он является наиболее распространенным фенилэтаноидом в сухом экстракте, полученным из *P. Разнозубчатой* [88]. В нашем анализе с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии концентрация этого соединения составила 0,52 мг/г сухой массы экстракта (Рисунок 4.13). Это отличается от результатов, полученных другими авторами [88,131]. Разница может быть связана с методом экстракции, выбранным методом анализа и разности во время сбора и место произрастания растений.

Исходя из этого, в основном количество салидрозида (13,8 мг/г) и тирозола (2,3 мг/г) было намного больше, чем концентрация гетеродонтозида (0,52 мг/г). Так как, ВЭЖХ с УФ детектором является самым распространённым во всех лабораториях методом контроля качества. В основном разрабатывается на нем, разделение компонентов *P. разнозубчатой*, которое было проведено на этом приборе (Рисунок 4.14). Как видно из рисунка 4.14, на хроматограмме имеются два основных пика, соответствующего салидрозиду и тирозолу, а их содержания приводится в таблице 4.11.

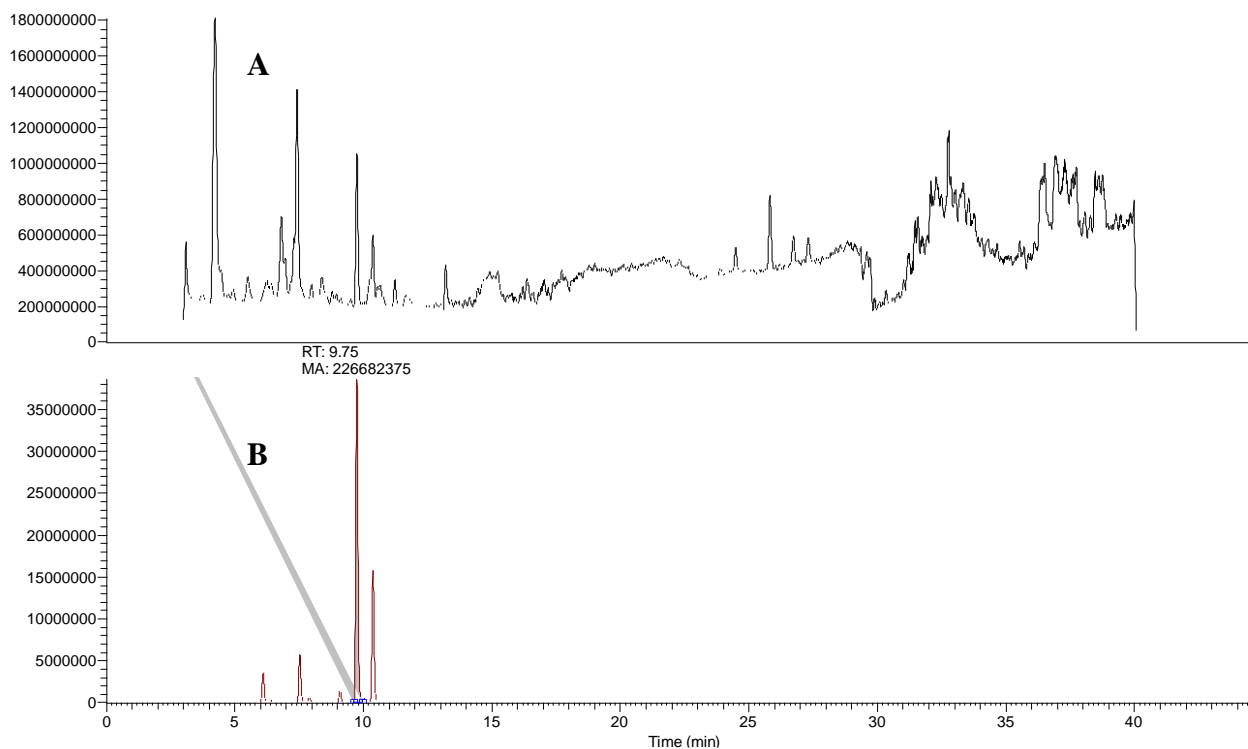


Рисунок 4.13. - Масс-хроматограммы гетеродонтозида ($C_{21}H_{34}O_{10}$) 446 Da. А – Хроматограмма полного ионного тока с (-)ESI. В – хроматограмма экстрагированных ионов при 445,2 m/z. Интегральный пик 9,7 мин. Концентрация гетеродонтозида 0,52 мг/г на сухую массу экстракта

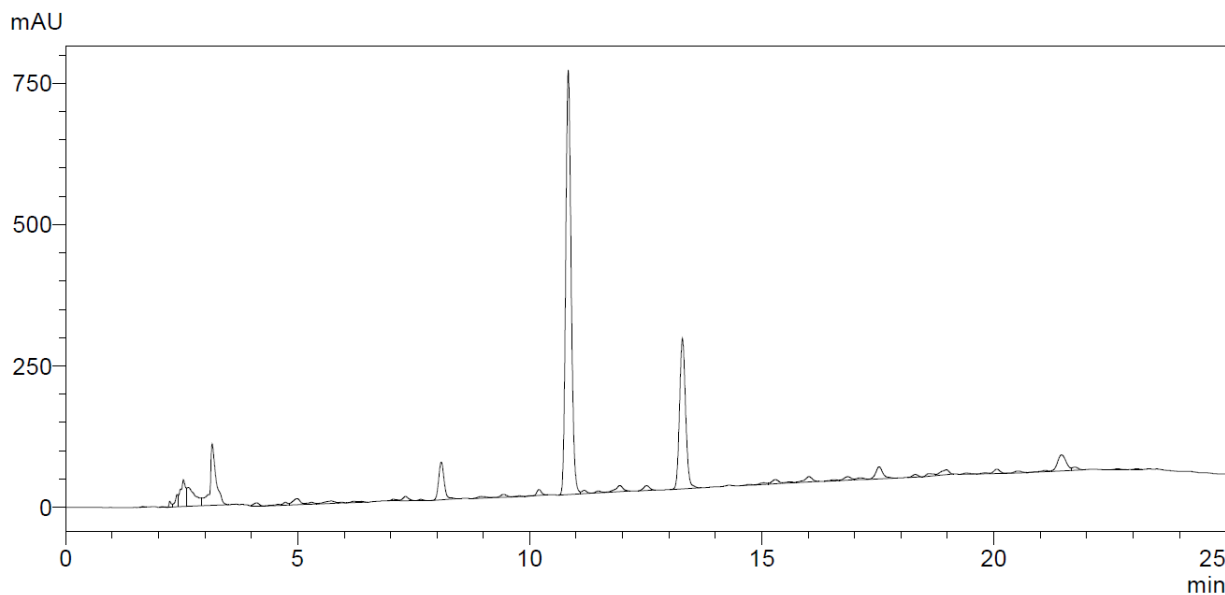


Рисунок 4.14. - Хроматограмма сухого экстракта *P. разнозубчатой* полученная с помощью ВЭЖХ с диодоматричным детектором. Время удерживания салидрозида 10.818 мин и тирозола 13.287 мин соответственно

Таблица 4.11. - Результаты анализа сухого экстракта Родиолы разнозубчатой

№	Время удерживания	Площадь	Содержания в сухом экстракте, %	Компонент
1.	10.818	977290	8.8	Салидрозид
2.	13.287	369804	1.3	Тирозол

В представленной таблице 4.11 приведены данные ВЭЖХ-анализа, позволяющих одновременно идентифицировать и количественно определить два ключевых биологически активных соединения в сухом экстракте родиолы разнозубчатой: салидрозид и тирозол. Результаты анализа показывают, что содержание салидрозида составляет 8,8%, а тирозола - 1,3%. Следовательно, в настоящей работе рассмотрены подходы к разработке фармакопейного метода анализа сырья и препаратов *P. разнозубчатой*. Предложенный метод ВЭЖХ-ДМД является универсальным для одновременного качественного и количественного определения двух наиболее значимых биологически активных соединений (салидрозида и тирозола) ЛРС и сухого экстракта *P. разнозубчатой*, произрастающего в Таджикистане. Также с помощью этого метода можно определить степень чистоты экстракта. Таким образом, стандартизации препаратов из *P. разнозубчатой* можно проводить с помощью метода ВЭЖХ-ДМД с определением допустимого количество салидрозида и тирозола.

Фитохимический анализ корневищ и корней *P. разнозубчатой*, показал, что в среднем концентрация салидрозида составила 13,8 мг/г на сухую массу сырья, тирозола - 2,3 мг/г, а гетеродантозида - 0,52 мг/г. Розавин, который является химическим маркером для рода *Rhodiola*, в данном случае не был обнаружен. Эти данные подчеркивают химическую уникальность *P. разнозубчатой* и делают ее перспективной для дальнейших исследований, особенно в контексте ее адаптогенных и антиоксидантных свойств.

ГЛАВА 5. Технология получения сухого экстракта из корневищ и корней р. разнозубчатой

5.1. Разработка параметров для экстрагирования экстрактивных и действующих веществ из корневищ и корней Р. разнозубчатой

Как известно на процесс экстрагирования влияет такие факторы как природа экстрагента, степень измельчения лекарственного растительного сырья, время экстрагирования, соотношения сырья и экстрагента, краткость экстракции, температура, а также способ экстрагирования. Результаты исследования показали, что степень измельчения растительного сырья существенно влияет на выход экстрактивных и действующих веществ (таблица 5.1). При размере частиц 2 мм общий выход экстрактивных веществ составил 36,8%, содержание салидрозида - 1,22%, тирозола - 0,20%. Максимальные значения получены при размере частиц 3 мм: общий выход экстрактивных веществ достиг 38,3%, содержание салидрозида - 1,38%, тирозола - 0,23%. При увеличении размера частиц до 4-7 мм отмечалось постепенное снижение как общего выхода экстрактивных веществ, так и содержания активных компонентов. Так, при размере частиц 7 мм выход экстрактивных веществ составил 28,9%, содержание салидрозида - 1,09%, тирозола - 0,17%. Следовательно, оптимальные условия экстрагирования достигаются при использовании измельчённого сырья с размером частиц не более 3 мм.

Полученные данные подтверждают, что уменьшение размера частиц увеличивает площадь контакта между экстрагентом и растительным материалом, что способствует более полному извлечению целевых веществ. Максимальный выход при размере частиц 3 мм, вероятно, связан с оптимальным соотношением между увеличенной поверхностью контакта и отсутствием неблагоприятных эффектов. При более грубом измельчении площадь поверхности оказывается недостаточной, что снижает диффузию

экстрактивных веществ в раствор и, как следствие, уменьшает как общий выход экстракта, так и концентрацию активных компонентов.

Таблица 5.1. - Влияние размера частиц сырья на выход экстрактивных веществ и концентрацию активных компонентов (салидрозид и тирозол)

Размер частиц измельчения сырья, мм	Экстрактивные вещества, %	Действующие вещества, %	
		Салидрозид	Тирозол
2	36,8	1,22	0,20
3	38,3	1,38	0,23
4	34,1	1,19	0,19
5	32,3	1,15	0,19
6	30,4	1,1	0,18
7	28,9	1,09	0,17

Следующим этапом нашей работы с целью разработки технологии получения экстракта, исследуемого растения, является изучения время экстрагирования на выход экстрактивных и действующих веществ. Для этого 10 гр корней и корневищ с размерами не более 3 мм заливали 60% этиловым спиртом в соотношении 1:5 с учетом коэффициента поглощения и поставки 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 часов. Извлечения сливали и анализировали на содержание экстрактивных и действующих веществ. Результаты данного анализа представлены в таблице 5.1.

Процесс получения экстракта из корней *P. разнозубчатой* начинается с подготовки сырья. Корни тщательно очищаются от посторонних примесей, включая песок, почву и другие загрязнения. Затем их подвергают механическому измельчению с использованием дробилки до частиц мелкого размера.

После измельчения проводится просеивание сырья на электровибрационном сите, что позволяет разделить его на фракции. Для

обеспечения равномерности процесса экстракции используется полный комплект сит с разными размерами ячеек. Остаток сырья на сите с фракцией частиц размером около 0,3 см отбирается для дальнейшей экстракции в количестве 90 г.

Таблица 5.1. - Результаты анализа содержания активных компонентов

Время	Сумма экстрактивных веществ	Выход салидрозида
2	25,02	0,69
4	27,3	0,79
6	34,2	0,85
8	37,5	0,9
10	39,6	1,1
12	43,6	1,2
14	43,8	1,28
16	44,01	1,36

Отобранное сырье загружается в реперколятор – предназначенный для многоступенчатой экстракции растительного материала. В реперколяторе создается постоянный ток экстрагента, обеспечивающий максимальное извлечение биологически активных веществ из растительного сырья.

Выбор экстрагента и оптимальных параметров экстракции (температура, соотношение сырья и растворителя, длительность процесса) определяется исходя из физико-химических свойств *P. разнозубчатой* и целей исследования. Процесс реперколяции проводится до полного исчерпания целевых компонентов, после чего экстракт подвергается дополнительной обработке – фильтрации, упариванию и стандартизации в соответствии с установленными фармацевтическими нормами.

Выбор экстрагента проводился на основании количества экстрактивных веществ в соответствии с методикой ГФ XV

(ОФС.1.5.3.0006), а также по содержанию действующих веществ, определяемому согласно методике, описанной в главе 2. В качестве экстрагента использовали очищенную воду и этиловый спирт различной концентрации (30, 40, 60, 70 и 96%) в соотношении 1:5. Полученные данные (Таблица 5.2) показывают, что максимальный выход экстрактивных веществ было в случае 60% этанола.

Таблица 5.2. – Сравнительный анализ выхода экстрактивных веществ из корней и корневищ *P. разнозубчатой*

Растворитель		Выход экстрактивных веществ, %	Коэффициент поглощения
Вода очищенная		31,87	4,31
Спирт этиловый	30%	27,35	3,27
	40%	28,02	3,10
	50%	28,92	3,05
	60%	35,3	2,52
	70%	31,5	2,43
	96%	30,82	2,04

5.2. Технология получения сухого экстракта реперколяционным методом

Подготовка сырья начинается с его предварительной очистки от посторонних примесей, удаления механических включений и высушивания до остаточной влажности не более 5%. Затем сырье подвергается измельчению до однородной фракции с размером частиц 1–3 мм с использованием роторной или молотковой дробилки. Измельченное сырье проходит просеивание на электровибрационном сите в течение 30 секунд, что позволяет разделить его на фракции разного размера и обеспечить равномерность процесса экстракции. В результате просеивания выделяются две основные фракции: сырье, оставшееся на сите №3, массой 90 г, и сырье, оставшееся на сите №1, также массой 90 г. Эти фракции, обладающие оптимальной степенью измельчения, направляются на дальнейшую

экстракцию, тогда как более мелкие частицы, прошедшие через сито, могут быть использованы в других технологических процессах или повторно подвергнуты переработке.

Процесс перколяции осуществляется в три стадии, каждая из которых направлена на постепенное и максимально полное извлечение биологически активных веществ из растительного сырья.

На первой стадии экстракции в три перколятора загружают по 30 г предварительно подготовленного сырья. В перколятор №1 вносят 60 мл 60%-ного раствора этанола, что обеспечивает начальное насыщение сырья экстрагентом. Для равномерного распределения жидкости и улучшения диффузии извлекаемых соединений перколятор оставляют на 24 часа. За это время происходит набухание растительного материала и начальное растворение целевых компонентов.

Перколятор выдерживают 24 часа для набухания сырья. После этого уровень экстрагента доводят до 0,5 см выше поверхности сырья. Через 24 часа из перколятора №1 отбирают 80 % перколята и направляют на концентрирование. Освободившийся объём восполняют свежим экстрагентом до исходного уровня.

Параллельно подготавливают перколятор №2: в него вносят 60 мл 60%-ного этанола и выдерживают 24 часа. Экстракцию далее проводят последовательно, в несколько циклов. Через 24 часа выполняют второй этап: перколят из перколятора №1 полностью переносят в перколятор №2, после чего перколятор №1 заполняют свежим экстрагентом до уровня зеркала. Ещё через 24 часа перколят из перколятора №2 направляют в сборник для концентрирования, а перколят из перколятора №1 полностью переводят в перколятор №2. Затем перколятор №1 вновь заполняют свежим экстрагентом до исходного уровня. В дальнейшем экстракцию продолжают последовательно, с переносом перколята между перколяторами.

Перколятор №3 подготавливают одновременно: в него вносят 60 мл 60%-ного этанола и выдерживают 24 часа. Спустя 24 часа перколят из

перколятора №2 переносят в перколятор №3, а перколят из перколятора №1 переводят в перколятор №2. После этого перколятор №1 заполняют свежим экстрагентом до уровня зеркала. Ещё через 24 часа перколят из перколятора №3 полностью отбирают и направляют в сборник №1. Перколят из перколятора №2 переводят в перколятор №3, из перколятора №1 – в перколятор №2. Перколятор №1 вновь заполняют свежим экстрагентом.

Цикл повторяют до обесцвечивания раствора. Полученные перколяты объединяют в сборнике №2 и перемешивают. Для доведения объёма в колбу с густым экстрактом вносят 84 мл перколята из сборника №1 и перемешивают. Объём доводят до 90 мл 60%-ным этанолом.

Концентрирование проводят в вакуумном сушильном шкафу при 50–55 °С и вакууме 0,1–0,9 атм до 30% от исходного объёма. Продолжительность сушки – 2–2,5 часа (до постоянной массы). Выход сухого экстракта составляет 39,53 г из 90 г сырья (43,9%).

5.3. Технология экстрагирования методом мацерации при постоянном перемешивании

Растительное сырьё предварительно измельчают и очищают от пылевой фракции. Подготовленное сырьё (1000 г) загружают в лабораторный экстрактор VL-EO-50L. В качестве экстрагента используют 60%-ный этанол. Экстрагент (3000 мл) подают в экстрактор до полного смачивания сырья. Проводят настаивание при комнатной температуре в течение 3 часов.

Основной этап экстракции осуществляют в перколяторе. Вносят дополнительный объём экстрагента - 4700 мл 60%-ного этанола. Экстракцию проводят при температуре внутри аппарата 55 °С (наружная поверхность - до 65 °С) в течение 1 часа. После завершения процесса получают экстракт объёмом 5200 мл.

Шрот подвергают повторной экстракции: добавляют 1300 мл 60%-ного этанола, выдерживают 2 часа при комнатной температуре. Получают вторичный экстракт объёмом 1000 мл.

Основной и вторичный экстракты объединяют и направляют на упаривание. Концентрирование проводят в вакуум-выпарном аппарате RE-5002 при температуре 60 ± 1 °С и давлении 175 ± 2 мБар до уменьшения объёма до 30–40% от исходного. Полученный концентрат направляют на сушку и стандартизацию.

Сушка экстракта. По завершении упаривания экстракты подвергали последующей обработке, цель которой заключалась в удалении остаточного растворителя и получении стабильного сухого продукта. Для этого применяли двухэтапную схему, включавшую предварительное замораживание и последующую сублимационную сушку, что в большей степени способствовало сохранению структуры и активности биологически активных соединений.

На этапе подготовки к сублимационной сушке экстракт разливали в стеклянную посуду, обеспечивая удобство дальнейших манипуляций и снижая риск контаминации. Далее образцы помещали в морозильную камеру при температуре $-24,0 \pm 1,0$ °С на 6-8 часов, в течение которых вода и остаточные количества растворителя переходили в твёрдое состояние.

После замораживания экстракты подвергали лиофильной сушке, то есть удалению льда в условиях вакуума путём его непосредственного перехода в газообразную фазу. Сублимацию проводили на установке ГОРТ-10А (Китай). Использование данного оборудования обеспечивало эффективное удаление влаги при низкой температуре, что уменьшало риск потери биологической активности и способствовало сохранению химической устойчивости экстракта.

Процесс осуществляли при строго контролируемых параметрах: остаточное давление поддерживали на уровне $0,1 \pm 0,03$ мБар, сушку проводили при комнатной температуре, её продолжительность составляла 22-24 часа. Применение этой технологии позволяло получать продукт надлежащего качества и снижало вероятность термического повреждения активных веществ, что особенно важно при работе с экстрактами,

содержащими термолабильные компоненты. Технологическая схема получения сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* представлена на рисунке 5.1. По завершении сушки масса сухого экстракта составила 260 ± 15 г для первого выхода (5200 мл экстракта) и 55 ± 5 г для вторичного выхода (1000 мл экстракта).

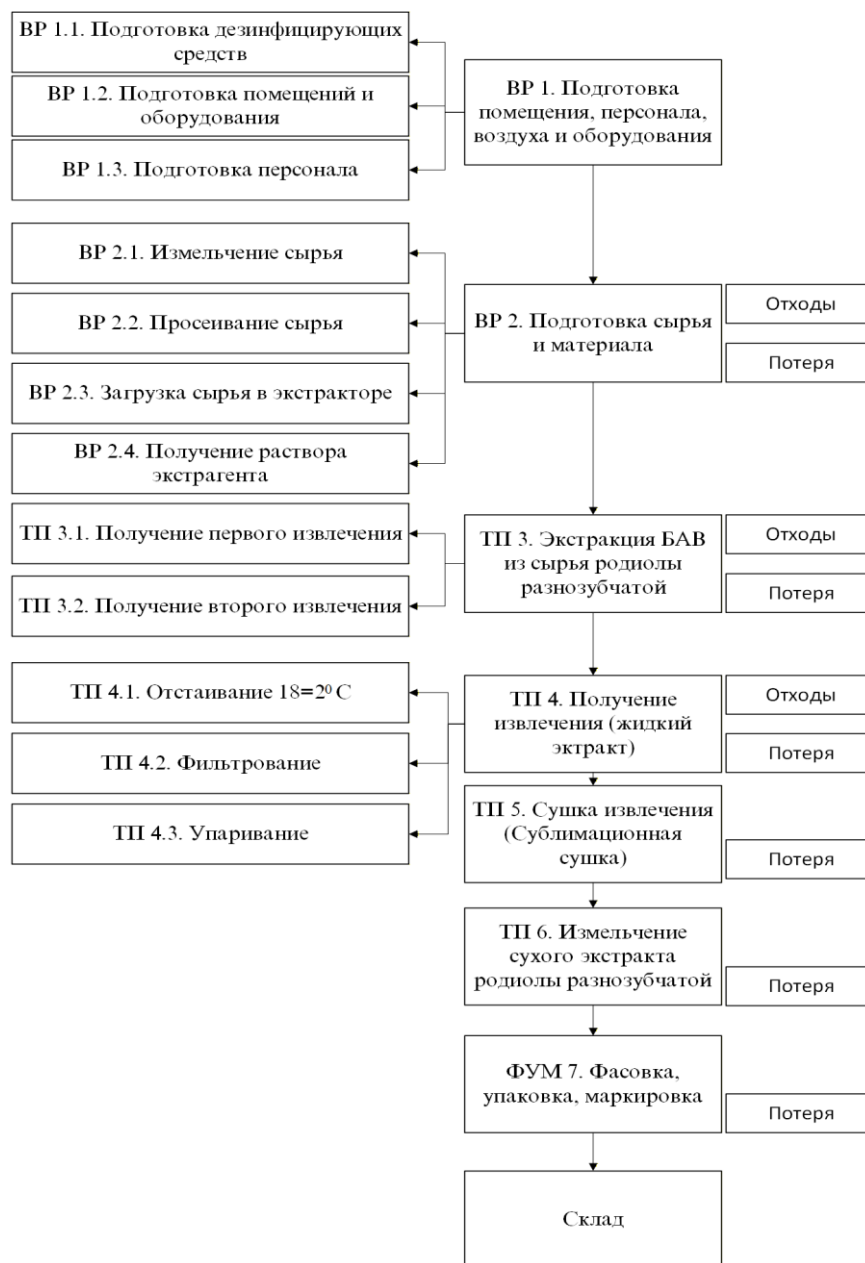


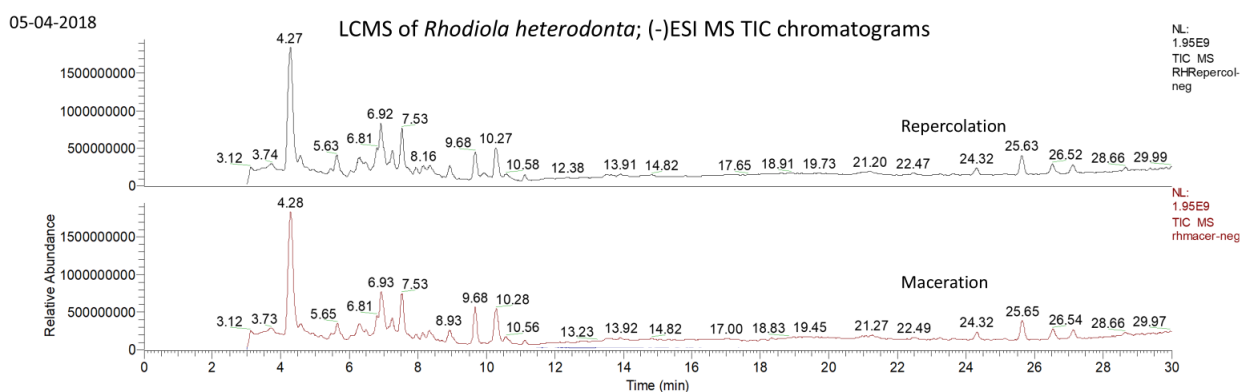
Рисунок 5.1. - Технологическая схема получения сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* методом мацерации с механическим перемешиванием с использованием 60%-ного этилового спирта

Полученный сухой лиофилизированный порошок представлен на рисунке 5.2. Применение сублимационной сушки обеспечивало сохранение максимального количества биологически активных веществ и получение стабильного качественного продукта.



Рисунок 5.1. - Сухой экстракт, полученный методом мацерации с механическим перемешиванием

Полученные сухие экстракты из корневищ и корней *R. разнозубчатой* методами реперколяции и мацерации при постоянном перемешивании были проверены на содержание биологически активных веществ методом ВЭЖХ-МС и УФ (Рисунок 5.2).



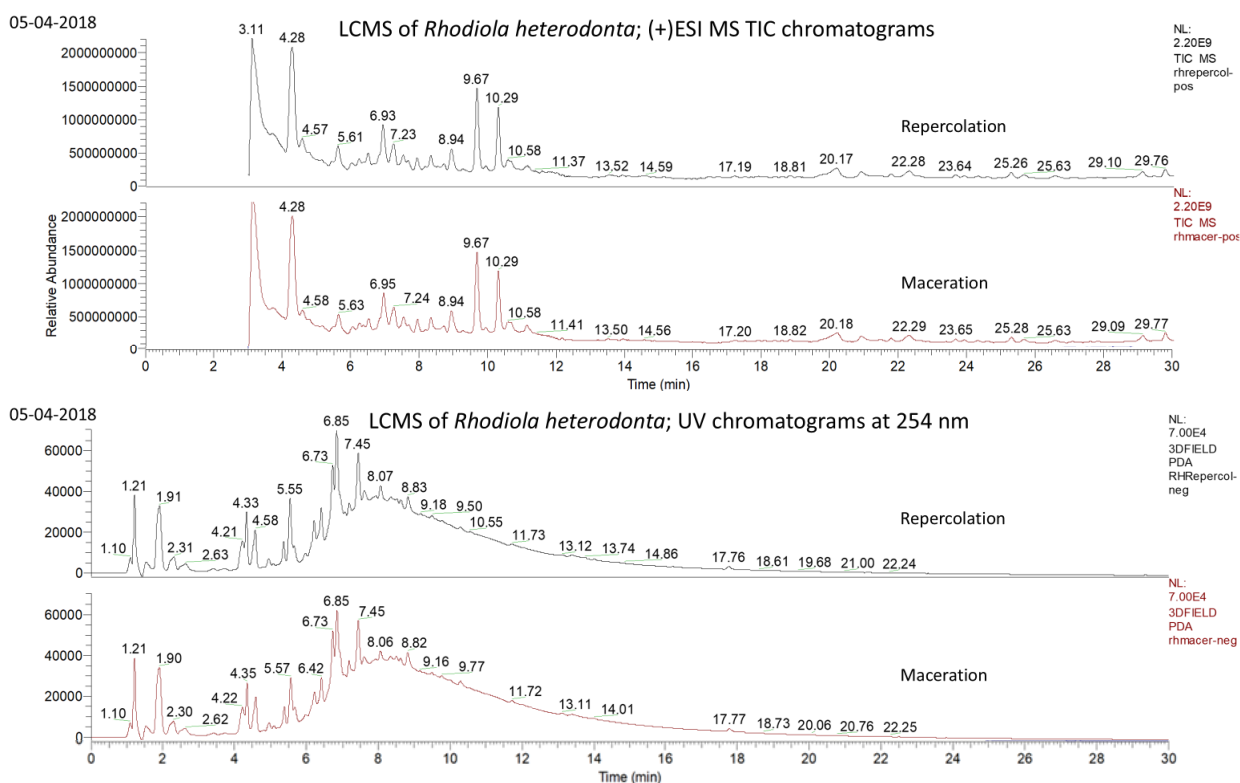


Рисунок 5.2. - ВЭЖХ – МС и УФ хроматограммы экстрактов родиолы разнозубчатой, полученные методами мацерации и реперколяции

Анализ ТИС-хроматограмм, полученных методом ВЭЖХ–МС в отрицательном режиме ионизации (–ESI), показал, что как мацерация, так и реперколяция характеризуются сходным набором пиков. При реперколяции регистрируется более высокая интенсивность сигналов, наиболее заметная в интервале удерживания до 12 минут. Это указывает на более полное извлечение соединений, элюирующихся в данной области хроматограммы. Полученные результаты позволяют считать, что данный метод обеспечивает более эффективный выход фенольных и гликозидных компонентов.

При мацерации качественный состав экстракта в целом сохраняется, однако выраженность сигналов остаётся ниже, особенно на начальном участке хроматографического профиля. Аналогичная картина отмечена и в положительном режиме ионизации (+ESI): хроматограммы экстрактов, полученных реперколяцией, характеризуются большей насыщенностью и более отчётливой регистрацией сигналов, чем при использовании мацерации.

Результаты УФ-детектирования при длине волны 254 нм также подтверждают различия между сравниваемыми способами экстракции. Для

реперколяции характерно более интенсивное поглощение, особенно в интервале 6-14 минут, где отчётливо регистрируются пики с временем удерживания 6,85; 7,45 и 8,83 мин. Такой профиль указывает на более высокое содержание УФ-активных компонентов, в том числе фенольных соединений и флавоноидов. При мацерации выявляется тот же спектр веществ, однако сигналы выражены слабее, а сама хроматограмма имеет менее контрастный профиль, что соответствует более низкой концентрации извлечённых компонентов.

Сопоставление полученных данных показывает, что реперколяция превосходит мацерацию по эффективности экстракции. Об этом свидетельствуют более выраженные пики на хроматограммах ВЭЖХ-МС в обоих режимах ионизации, а также более высокая интенсивность сигналов на УФ-хроматограммах. Более насыщенный химический профиль экстракта при реперколяции отражает более полное извлечение как суммы экстрактивных веществ, так и биологически активных компонентов. По этой причине данный метод следует рассматривать как более предпочтительный при получении сухого экстракта *P. разнозубчатой*.

5.4. Изучение технологических характеристик сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Сухой экстракт из корневищ и корней *P. разнозубчатой* представляет собой сыпучий порошок неоднородной формы коричнево-розового или розовато-коричневого цвета. В его окраске могут отмечаться светло-жёлтые, желтовато-розовые, тёмно-коричневые и светло-коричневые оттенки. Запах специфический и устойчивый. Вкус горьковато-вяжущий (Рисунок 5.3). Проведенный ситовой анализ в соответствии с требованием ОФС 1.4.2.0032 показал, что не менее 95% массы сухого экстракта проходит через сито 355 и не более 40% массы проходит через сито 180, что позволяет считать данного экстракта по степени измельчения среднемельким.



Рисунок 5.3. - Внешний вид сухого экстракта корневища и корней *P. разнозубчатой*

Согласно требованиям ОФС.1.2.1.0005.15 определили растворимость полученного экстракта и установлено, что он очень легко растворим в гидроксиде натрия, легко растворим в воде, мало растворим в соляной кислоте, очень мало растворим в спирте 96%.

Общеизвестно, что технологические характеристики сухих экстрактов оказывает решающее значение на выбор твердой лекарственной формы и ее технологии получения нами было определено соответствующие показатели качества сухого экстракта. Результаты исследования фармакопейных показателей качества сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* приведены в таблице 5.4.

Результаты исследования фармакопейных показателей качества сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* демонстрируют, что по всем параметрам полученный экстракт соответствует установленным нормам. Описание, подлинность по ТСХ, угол естественного откоса ($26,17^\circ$ при норме $25-30^\circ$), сыпучесть (9,47 г/с), коэффициент прессуемости (18,75 при норме 16–20), индекс Хауснера (1,23 при норме 1,19–1,25), показатели содержания тяжелых металлов, микробиологическая чистота, параметры упаковки и условия хранения полностью удовлетворяют требованиям фармакопеи. Количественное определение салидрозида и тирозола определили методом ВЭЖХ с УФ детектором, которое более подробно описано в главе 4, раздел 0. С учетом данных указанные в таблице 5.4. - был

разработан и утвержден фармакопейная статья для сухого экстракта, полученного из корневищ и корней *P. разнозубчатой* (Приложение И).

Таблица 5.4. - Исследования технологических параметров и фармакопейные показатели качества сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

№ п/н	Наименование показателя	Норма	Полученный экстракт
1.	Внешний вид		соответствует
2.	Подлинность, ТСХ		соответствует
3.	Потеря веса при высушивании, %	не более 5,0	4,5
4.	Угол естественного откоса	25–30	26,17
5.	Сыпучесть, г/с	не более 10	9,47
6.	Коэффициент прессуемости по насыпному объему	16–20	18,75
7.	Индекс Хауснера	1,19–1,25	1,23
8.	Тяжелые металлы, %	не более 0,01%	соответствует
9.	Количественное содержание; Салидрозид, %	6–8	7,8
	Тирозол, %	0,9–1,3	1,2
10.	Микробиологическая чистота ГФ РФ 15	Категория 3Б	соответствует
11.	Масса (объем) содержимого упаковки	По 100 гр в герметичную стеклянную тару темного стекла по 100 гр, укупоренные полиэтиленовыми пробками пластмассовыми крышками	соответствует
12.	Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С	соответствует

Согласно критериям ГФ 15 издания РФ по показателю угла естественного откоса (градус -26,17) степень сыпучести исследуемого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* считается отличным. Что касается показателей прессуемости (18,75–19,47) и коэффициента Хауснера

(1,23–1,24) данного сухого экстракта по критериям ГФ 15 издания РФ они считаются приемлемыми.

Исследование по стабильности и определение срока годности представлены в приложениях К, Л, М и согласно полученных данных срок годности исследуемого сухого экстракта составляет 3 года. В испытуемый период, в течение 36 месяцев параметры характеризующие качества данного сырья находились в пределах допустимых норм регламентируемых ГФ 15 РФ.

В течение 36 месяцев наблюдений, проведённых по трём сериям, сухой экстракт из корневищ и корней *P. разнозубчатой* сохранял стабильные физико-химические и качественные характеристики. Органолептические показатели на протяжении всего срока хранения не изменялись, что свидетельствует о сохранении внешнего вида и химической идентичности экстракта.

Потеря массы при высушивании демонстрировала постепенное снижение (в среднем с 4,7 до 4,1 %), что соответствует характерным изменениям сухих растительных экстрактов при длительном хранении. При этом значения оставались в допустимых пределах и не указывали на ухудшение качества.

Технологические характеристики экстракта также сохраняли стабильность. Значения угла естественного откоса, сыпучести, коэффициента прессуемости и индекса Хауснера существенно не изменялись. Наблюдаемые колебания носили незначительный характер; в частности, снижение сыпучести за весь период составило 0,2–0,3 г/с и не влияло на технологические свойства материала. Экстракт сохранял удовлетворительную текучесть и не проявлял выраженной склонности к слёживаемости.

Анализ содержания маркерных соединений показал их постепенное снижение в течение трёх лет: содержание салидрозида уменьшилось

примерно на 0,53 %, тирозола - до 0,27 %. Указанные изменения носили умеренный характер и не выходили за установленные пределы.

Несмотря на отмеченное снижение, к окончанию срока хранения показатели оставались в пределах установленных нормативных значений. Во всех сериях на протяжении всего периода наблюдения показатели микробиологической чистоты, а также содержание тяжёлых металлов не изменялись и соответствовали требованиям категории ЗБ. На основании совокупности полученных результатов срок годности был установлен на уровне 3 лет, что подтверждает надёжность экстракта как фармацевтического сырья и обосновывает возможность его безопасного использования при изготовлении лекарственных форм.

Данные о технологических параметрах сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой* представлены в таблице 5.5. Приведённые результаты указывают на стабильность характеристик исследуемого экстракта и его технологическую пригодность для дальнейшего производства твёрдых лекарственных форм. Показатели сыпучести в диапазоне 8,5-9,8 г/с в сочетании с углом естественного откоса 24,8-26,57° свидетельствуют о хорошей текучести материала, что облегчает его дозирование и обеспечивает равномерное распределение при производстве таблеток и капсул. Оценка насыпного объёма и насыпной плотности до и после уплотнения показала лишь небольшие различия: 63-65 мл и 51-56 мл соответственно. Это указывает на умеренную способность порошка к уплотнению в пределах 8-9 мл и создаёт предпосылки для его более равномерного распределения в формообразующих системах.

Значения коэффициента прессуемости по насыпному объёму 18,5-19,2 и индекса Carr 19,2-19,6 находятся в пределах, характерных для порошков с удовлетворительной текучестью. Индекс Хауснера 1,20-1,24 также свидетельствует о достаточной сыпучести и умеренной склонности материала к уплотнению. Совокупность этих показателей позволяет ожидать отсутствие существенных технологических затруднений при таблетировании

и капсулировании. Небольшие колебания между сериями дополнительно указывают на воспроизводимость процесса получения и устойчивость технологических свойств экстракта.

Полученные данные показывают, что выбранная технология обеспечивает благоприятное сочетание текучести и способности к уплотнению. Это позволяет рассматривать сухой экстракт *P. разнозубчатой* как перспективную субстанцию для промышленного выпуска твёрдых лекарственных форм.

Анализ фармакопейных числовых показателей шести серий сухого экстракта, представленных в таблице 5.3, подтвердил его стабильность по всем контролируемым параметрам. Потеря массы при высушивании составила 4,45-4,7%, при среднем значении $4,57 \pm 0,081\%$, что свидетельствует о достаточном удалении влаги. Угол естественного откоса в пределах $24,8-26,57^\circ$, сыпучесть 8,5-9,65 г/с, коэффициент прессуемости 18,48-19,2 и индекс Хауснера 1,21-1,24 указывают на хорошие технологические свойства полученного экстракта.

Содержание маркерных соединений также оставалось стабильным: салидрозид - 8,1-8,3%, тирозол - 1,15-1,3%, что соответствует установленным требованиям. Показатели содержания тяжёлых металлов и микробиологической чистоты во всех сериях находились в пределах нормативных значений. Совокупность полученных данных свидетельствует о стабильном качестве сухого экстракта и его пригодности для использования в промышленном производстве фитопрепаратов.

Хорошая сыпучесть и приемлемые показатели прессуемости облегчают проведение последующих технологических операций, включая таблетирование и капсулирование. Содержание салидрозида и тирозола сохранялось в пределах ожидаемых значений, что указывает на стабильность химического состава экстракта. В целом результаты подтверждают, что разработанная технология позволяет получать экстракт высокого качества, соответствующий фармакопейным требованиям и характеризующийся постоянством основных физико-химических показателей.

Таблица 5.3. - Технологические параметры сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Серия	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса	Способность к уплотнению ($V_0 - V_{1250}$), мл	Насыпной объем до уплотнения, V_0 , мл	Насыпной объем после уплотнения, V_{1250} , мл	Насыпная плотность до уплотнения m/V_0 , г/мл	Насыпная плотность после уплотнения, m/V_{1250} , г/мл	Коэффициент прессуемости по насыпному объему, мл	Коэффициент прессуемости по насыпной плотности (Индекс Carr)	Индекс Хауснера по насыпному объему	Индекс Хауснера по насыпной плотности
01.09.21	9,47	26,17	8,0	64,0	52,0	0,66	0,82	18,75	19,47	1,23	1,23
02.09.21	8,5	26,57	8	63,4	51	0,68	0,83	19,2	19,42	1,23	1,22
03.09.21	9,64	24,8	8,5	64,2	53	0,70	0,8	18,64	19,6	1,22	1,21
04.09.21	9,8	25,2	9	65	54	0,66	0,84	18,56	19,2	1,21	1,24
05.10.22	9,6	26,3	7,8	64	56	0,65	0,86	18,75	19,54	1,24	1,21
06.10.22	9,65	26,0	8,2	63	52	0,66	0,82	18,48	19,5	1,23	1,20
$X \pm \Delta x$	9,4±0,43	25,84±0,63	8,25±0,39	63,93±0,63	53,00±1,63	0,67±0,02	0,83±0,02	18,73±0,23	19,46±0,13	1,23±0,01	1,22±0,01

Таблица 5.4. – Фармакопейные числовые показатели сухого экстракта из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Серия	Потеря веса при высушивании, %	Угол естественного откоса	Сыпучесть, г/с	Коэффициент прессуемости по насыпному объему	Индекс Хауснера по насыпному объему	Салидрозид, %	Тирозол, %	Тяжелые металлы	Микробиологическая чистота
01.09.21	4,5	26,17	9,47	18,75	1,23	8,14	1,2	соответствует	соответствует
02.09.21	4,7	26,57	8,5	19,2	1,23	8,1	1,2	соответствует	соответствует
03.09.21	4,6	24,8	9,64	18,64	1,22	8,12	1,15	соответствует	соответствует
04.09.21	4,57	25,2	9,8	18,56	1,21	8,3	1,3	соответствует	соответствует
05.10.22	4,62	26,3	9,6	18,75	1,24	8,2	1,25	соответствует	соответствует
06.10.22	4,45	26,0	9,65	18,48	1,23	8,15	1,2	соответствует	соответствует
$\bar{X} \pm \Delta x$	4,57±0,08	25,84±0,63	9,44±0,43	18,73±0,23	1,23±0,01	8,17±0,07	1,22±0,05		

ГЛАВА 6. Фармакологическое изучение сухого экстракта, полученного из корневищ и корней родиолы разнозубчатой

6.1. Острая токсичность сухого экстракта, полученного из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Исследование острой и подострой токсичности сухого экстракта, полученного из исследуемого объекта, проводили в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [135, с. 43-49]. Результаты испытаний (Таблица 6.1) показали, что введение водного экстракта родиолы в дозах от 1000 до 5000 мг/кг массы тела (натошак с помощью желудочного зонда) не вызывало гибели животных в течение первых 24 часов после введения. Также не отмечено признаков токсического воздействия (вялости, нарушений координации движений, изменений поведенческих реакций или состояния шерстного покрова). В течение расширенного периода наблюдений (до 14 суток) летальных исходов не обнаружено. Таким образом, можно заключить, что при пероральном введении крысам водного раствора из сухого экстракта корневищ и корней *P. разнозубчатой* относится к категории практически нетоксичных соединений (LD_{50} превышает 5000 мг/кг).

Таблица 6.1. - Острая токсичность (LD_{50}) водного экстракта родиолы при пероральном введении крысам

Доза (мг/кг массы тела)	П/О*	Латентный период гибели (ч)	Признаки токсичности**
1000	0/6	–	Отсутствуют
2000	0/6	–	Отсутствуют
3000	0/6	–	Отсутствуют
4000	0/6	–	Отсутствуют
5000	0/6	–	Отсутствуют

Примечания: *П/О – количество погибших животных/общее количество животных, получивших дозу; В каждой группе было по 6 крыс. **отсутствие признаков токсичности в течение всего периода наблюдения. Латентный период гибели – время (в часах) от момента введения до возможной гибели животного.

Таким образом, полученные результаты показывают, что исследуемый объект даже в высоких дозах (до 5000 мг/кг) не вызывает острую токсичность при внутрижелудочным введении крысам, что позволяет отнести исследуемый экстракт к относительно безвредным веществам (IV класс токсичности) согласно классификации К.К. Сидорова (ГОСТ 12.1.007–76). Аналогичные выводы подтверждаются отсутствием поведенческих и физиологических нарушений у животных в течение периода наблюдений в связи с чем по классификации К.К. Сидорова (ГОСТ 12.1.007–76) исследуемый экстракт можно отнести к относительно безвредным веществам (IV класс токсичности).

6.2. Аллергизирующие свойства сухого экстракта, полученного из корневищ и корней Родиолы разнозубчатой

При введении высокой дозы исследуемого экстракта морским свинкам, предварительно сенсибилизированным пятикратной инъекцией (терапевтической дозы и дозы, превышающей её в 10 раз), не наблюдалось каких-либо изменений в общем состоянии животных и не отмечено местных патологических реакций (покраснений, отёков) на месте инъекции. В контрольной области кожи, куда вводилась очищенная вода, также не было зафиксировано значимых изменений. Это свидетельствует об отсутствии у тестируемого экстракта выраженных аллергенных свойств.

Исследование аллергического потенциала экстракта методом сенсибилизации морских свинок также не выявило признаков повышенной чувствительности или местных воспалительных реакций. Отсутствие изменений общего состояния и кожных проявлений после введения «разрешающей» дозы у ранее сенсибилизированных животных говорит о том, что исследуемый экстракт родиолы не оказывает аллергенного действия.

Таким образом, результаты позволяют заключить, что водный раствор сухого экстракта корневищ и корней *P. разнозубчатой* отличается низкой острой токсичностью и не обладает выраженными аллергенными свойствами,

что является важным фактором безопасности при дальнейшем фармакологическом изучении и потенциальном применении данного препарата.

6.3. Содержание полифенолов и антиоксидантная активность сухого экстракта, полученного из корневищ и корней *R. разнозубчатой*

Для дальнейшей оценки биологической ценности растительного сырья и эффективности метода экстракции было проведено определение общего содержания полифенолов и антиоксидантной активности образцов. Результаты анализа общего содержания полифенолов и антиоксидантной активности исследуемых экстрактов представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2. - Содержание полифенолов и антиоксидантная активность сухого экстракта *R. разнозубчатой*

Показатель	Экстракт
Сумма полифенолов (эквивалент галловой кислоты), %	3,81
Этанольный экстракт, мкг эквивалент тролокса на мг сухого экстракта	87,10

Полученные результаты показывают, что содержание полифенолов в экстракте *R. разнозубчатой* составляет 3,81%. При оценке антиоксидантной активности методом ABTS этот показатель достигал 87,10 мкг эквивалента тролокса на мг сухого вещества.

Фенольные соединения относятся к ключевым группам вторичных метаболитов, определяющим антиоксидантные свойства растительного сырья. В литературе отмечается положительная корреляция между суммарным содержанием полифенолов и уровнем антиоксидантной активности. Предполагается, что данные соединения способны эффективно нейтрализовать свободные радикалы, ограничивать развитие окислительных процессов и способствовать сохранению функционального состояния клеток.

Выявленное высокое содержание фенольных соединений в экстракте *Rhodiola heterodonta* подтверждает его перспективность в качестве источника

природных антиоксидантов, потенциально применимых в фармацевтической и пищевой промышленности для замедления окислительных процессов. Полученные результаты согласуются с данными по другим видам рода *Rhodiola*, для которых также показано значительное содержание полифенолов и выраженная антиоксидантная активность [98,99,102,133].

Таким образом, увеличение содержания полифенолов и соответствующий рост антиоксидантной активности свидетельствуют об эффективности применённого метода экстракции и подтверждают целесообразность использования корневищ и корней *Rhodiola heterodonta* как перспективного растительного сырья для получения экстрактов с выраженным антиоксидантным потенциалом

6.4. Противомикробные свойства сухих экстракта, полученных из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

Сравнительная характеристика противомикробной активности *P. Разнозубчатая*, с применением различных методик (диско-диффузионный и диффузионный) и растворителей (95% этанол, 60% этанол и дистиллированная вода), позволила получить широкий спектр данных о микробицидных свойствах исследуемого растения. Результаты антибактериальной активности экстрактов *P. разнозубчатой*, представлены данными таблиц 6.2–6.7.

Таблица 6.2. - Противомикробные свойства экстрактов *P. разнозубчатой* (95% этанол, диско-диффузионный метод)

№	<i>Диаметр задержки роста (мм)</i>			
	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
1	25	12	10	12
2	25	15	12	12
3	25	12	12	13

Согласно таблице 6.2, спиртовые экстракты на основе 95% этанола, с применением диско-диффузионного метода, проявили выраженное действие в отношении *S. aureus* диаметр задержки роста бактерий от 25 мм, у *Ps.*

aeruginosa диаметр достигал 15 мм, *Kl. pneumoniae* до 12 мм и у *E. coli* 12–13 мм.

При использовании того же экстрагента (95% этанол), но уже с применением диффузионного метода (Таблица 6.3), наблюдалось более заметное действие экстракта против эталонного штамма *S. aureus*, при этом зона задержки бактериального роста вокруг колодца достигала 30 мм. Как и предыдущей работе применяемые бактерии рода *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* и *E. coli* также проявляли резистентность к спиртовому экстракту, полученному из радиолы (зоны ингибирования роста были в пределах 7–15 мм).

Таблица 6.3. - Противомикробные свойства экстрактов *P. разнозубчатой* (95% этанол, диффузионный метод)

Диаметр задержки роста (мм)				
№	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
1	30	13	7	12
2	30	15	7	12
3	30	12	7	10

Экстракты на 60% этаноле проявляли несколько меньшую активность. Так, при диско-диффузионном методе (Таблица 6.4) зоны ингибирования патогена референтного штамма золотистого стафилококка были в диапазоне 10–20 мм, тогда как представитель Грам отрицательной флоры *Ps. aeruginosa* демонстрировал такую же резистентность как и в работах с применением 95% этанола. ДИР при этом достигал 17 мм, а против *Kl. pneumoniae* и *E. coli* диаметр кольца подавления роста данных штаммов равнялся 9–10 мм и 5–7 мм соответственно. При диффузионном методе (Таблица 6.5) относительно музейного штамма *S. aureus* значения бактерицидного действия (12–25 мм) превышали показатели микробицидного влияния по отношению к другим применяемым микроорганизмам. Следует отметить, что в данном случае грамотрицательные бактерии проявляли несколько более высокие показатели (до 20 мм для *Ps. aeruginosa* и до 13 и 11 мм для бактерий *Kl. pneumoniae*, *E. coli* соответственно).

Таблица 6.4. - Противомикробные свойства экстрактов *P. разнозубчатой* (60% этанол, диско-диффузионный метод)

<i>Диаметр задержки роста (мм)</i>				
№	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
1	10	11	9	5
2	11	13	7	5
3	20	17	10	7

Таблица 6.5. Противомикробные свойства экстрактов *P. разнозубчатой* (60% этанол, диффузионный метод)

<i>Диаметр задержки роста (мм)</i>				
№	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
1	12	13	11	7
2	12	15	11	7
3	25	20	13	10

Таблица 6.6. Противомикробные свойства экстрактов *P. разнозубчатой* (водные растворы сухого экстракта, диско-диффузионный метод)

<i>Диаметр задержки роста (мм)</i>				
№	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
1	17	5	5	–
2	12	10	6	–
3	20	7	9	10

Водные растворы сухого экстракта в целом показывали более скромные результаты по сравнению с результатами, с применением спиртовых экстрактов. Так, в диско-диффузионном методе (Таблицы 6.6 и 6.7) *S. aureus* подавлялся действием экстракта в диапазоне 12–20 мм, тогда как у *P. aeruginosa* зона задержки роста бактерий составляла от 5 до 10 мм, а *Kl. pneumoniae* и *E. coli* проявляли низкую чувствительность к влиянию используемого в работе спиртового экстракта, не образуя видимого роста вокруг дисков в пределах (5–9 мм). Аналогично, при диффузионном методе (Таблица 6.6) наблюдалась умеренная реакция бактерицидного действия *S. aureus* - (до 25 мм) и *Ps. aeruginosa* (8–12 мм), в то время как *Kl. pneumoniae* и *E. coli* отмечались в диапазоне задержки бактериального роста 7–13 мм.

Сопоставление показателей, приведённых в таблицах 6.2-6.7, подтверждает наибольшую эффективность экстрактов, приготовленных с использованием более высокой концентрации этанола (95%), по отношению к большинству тестируемых микроорганизмов. Зона подавления роста *Staphylococcus aureus* достигала 25–30 мм, что свидетельствует о выраженной бактерицидной активности исследуемого экстракта. В отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*) также отмечен антимикробный эффект, однако размеры зон подавления варьировали в пределах 7–20 мм и были ниже по сравнению с *S. aureus*.

При использовании экстрагентов с более низкой концентрацией этанола (60%) наблюдалось снижение антимикробной активности, что, вероятно, связано с меньшим извлечением фенольных и других биологически активных соединений, определяющих антимикробные свойства экстракта. Водные растворы сухого экстракта характеризовались преимущественно умеренной или слабой активностью. В ряде случаев зоны подавления роста отсутствовали, в частности для *Candida albicans* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В ряде случаев (Таблицы 6.6-6.7), с применением водных растворов, наблюдались зоны диаметром 10–12 мм в отношении *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, что может свидетельствовать о наличии водорастворимых фракций, обладающих антимикробной активностью.

Таблица 6.7. - Противомикробные свойства экстрактов *P. разнозубчатой* (водные растворы сухого экстракта, диффузионный метод)

<i>Диаметр задержки роста (мм)</i>				
№	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
1	20	8	7	–
2	15	12	8	–
3	25	10	13	12

Тем не менее общий уровень подавления роста микроорганизмов, с использованием водного экстракта был существенно ниже, чем у спиртовых

экстрактов, что также свидетельствует о том, что применяемый экстрагент также влияет на биологические свойства полученного экстракта.

Таким образом, результаты экспериментов, представленные в 6.2-6.7, указывают на то, что экстракты *P. разнозубчатой*, обладают наиболее выраженной активностью против грамположительных микроорганизмов в частности (*S. aureus*), а также в антибактериальном эффекте средней степени активности по отношению к грамотрицательной флоре таким как *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* и *E. coli*. Наибольшую эффективность показали экстракты, приготовленные с использованием 95% этанола. Применение 60% этанола демонстрировало антимикробный эффект исследуемого объекта в средних значениях. Водные экстракты оказались заметно менее активны, что может говорить о необходимости использования спирта высокой концентрации для оптимальной экстракции биологически активных соединений, обладающих рядом терапевтического эффекта. Полученные данные имеют практическое значение при использовании *P. разнозубчатой* для получения антибактериальных фитопрепаратов растительного происхождения.

Метод серийных разведений. Полученные данные указывают на заметную противомикробную эффективность экстрактов *P. разнозубчатой* особенно в отношении *S. aureus* ATCC 29213, где МИС достигает всего 0,3 мг/мл (Таблица 6.8). Низкое значение МИС и небольшая разница между МИС и МВС (коэффициент МВС/МИС от 1 до 4) свидетельствуют о том, что при данных концентрациях экстракты способны не только ингибировать рост *S. aureus*, но и, в ряде случаев, оказывать бактерицидное действие. Для *E. coli* ATCC 25922, напротив, требовались более высокие концентрации (до 10 мг/мл), что может объясняться особенностями клеточной стенки грамотрицательных бактерий, препятствующими проникновению биологически активных веществ.

Таблица 6.8. - Значения МИС (мг/мл) и МВС (мг/мл) экстрактов *P. Разнозубчатой* (N1, N2, N3) относительно референсных штаммов *S. aureus* ATCC 29213 и *E. coli* ATCC 25922

Экстракт		<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>St. aureus</i> ATCC 29213
N1	МИС: МВС	2,5: 2,5	0,3: 0,3
	МВС/МИС	1	1
N2	МИС: МВС	10: 10	0,3: 0,3
	МВС/МИС	1	1
N3	МИС: МВС	2,5: 5	0,3: 1,25
	МВС/МИС	2	4

Сравнение с результатами, полученными ранее методами диско-диффузии в твёрдом агаре и диффузии в лунках, показывает, что данные серийных разведений согласуются с результатами наблюдающейся ранее тенденцией более высокой чувствительности грамположительных бактерий, в частности, *St. aureus*, а также относительной устойчивости грамотрицательных культур бактерий рода *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*. Таким образом, метод серийных разведений позволил количественно подтвердить и уточнить эффективность экстрактов *P. разнозубчатой*, выявив чёткие значения МИС и МВС, которые необходимы для последующего использования исследуемого образца в качестве возможного сырья для разработки фитопрепаратов с разнообразным спектром антимикробного действия.

6.5. Сравнительный анализ антивирусной активности сухого экстракта, полученного из корневищ и корней *P. разнозубчатой*

В данном разделе представлено описание результатов исследования антивирусной активности сухого экстракта *P. разнозубчатой*. Проведённый эксперимент позволил оценить эффект экстракта в отношении двух штаммов вируса гриппа, что способствовало выявлению его спектра действия и потенциала для дальнейшего использования в качестве противовирусного агента.

Полученные данные демонстрируют выраженную вирусингибирующую активность спиртового экстракта *P. разнозубчатой* по отношению к двум штаммам вируса гриппа: A/Vlad/2/09 (H1N1) и A/Almaty/8/98 (H3N2). Значения вирусингибирующей концентрации (IC_{50}) экстракта составили около 100 мкг/мл для обоих штаммов, что существенно ниже аналогичных показателей коммерческого препарата Тамифлю, для которого IC_{50} составила примерно 350 мкг/мл (Рисунок 6.1).

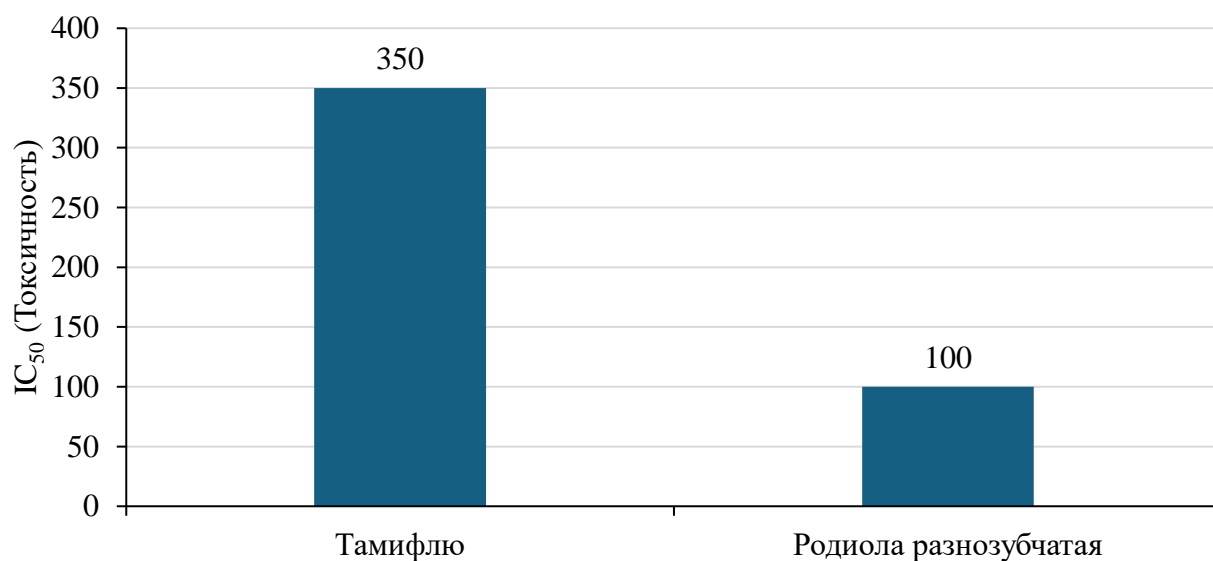


Рисунок 6.1. - Вирусингибирующая концентрация (IC_{50}) исследуемого экстракта в отношении штаммов вируса гриппа (мкг/мл)

Эффективная концентрация (EC_{50}) исследуемого сухого экстракта была одинаковой для обоих штаммов и составила 0,38 мкг/мл, что говорит о его высокой активности в отношении исследованных вирусов (Рисунок 6.2). Соотношение эффективной концентрации между контрольного препарата (Тамифлю) с исследуемым экстрактом у штаммов вируса грипп A/Vlad/2/09 (H1N1) и A/Almaty/8/98 (H3N2) соответственно равно 28,2 и 81,6 раза.

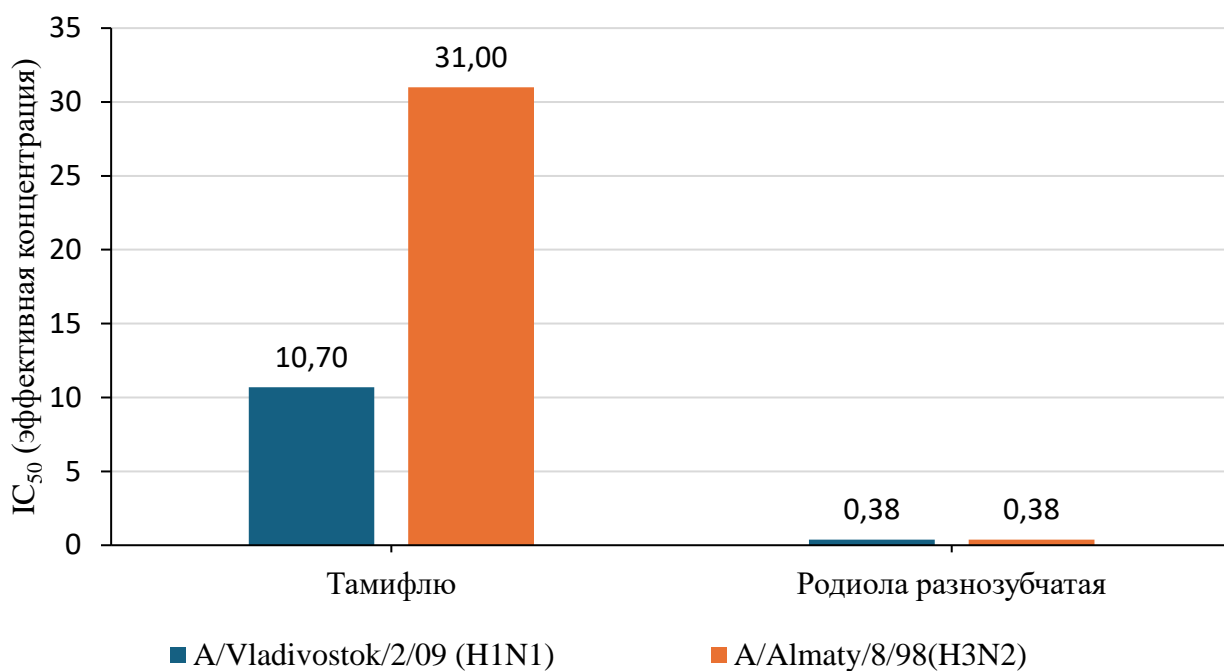


Рисунок 6.2. - Эффективная концентрация (EC₅₀) исследуемого экстракта в отношении вирусов гриппа (мкг/мл)

Показатель индекса селективности (SI₅₀) экстракта также был высоким (около 263) для обоих штаммов, подтверждая выраженную избирательность исследуемого препарата и его низкую токсичность при эффективных концентрациях (Рисунок 6.4). Сравнения индекса селективности между исследуемым экстрактом с контрольным препаратом (Тамифлю) у штаммов вируса гриппа A/Vlad/2/09 (H1N1) и A/Almaty/8/98 (H3N2) 8 и 23,3 раза соответственно.

Полученные результаты указывают на перспективность применения экстракта *P. разнозубчатой* в качестве потенциального источника противовирусных средств против вирусов гриппа. Полученные значения IC₅₀ и EC₅₀ являются сопоставимыми и селективный индекс экстракта *P. разнозубчатой* значительно выше, что подчеркивает преимущество исследуемого экстракта в плане соотношения эффективности и безопасности.

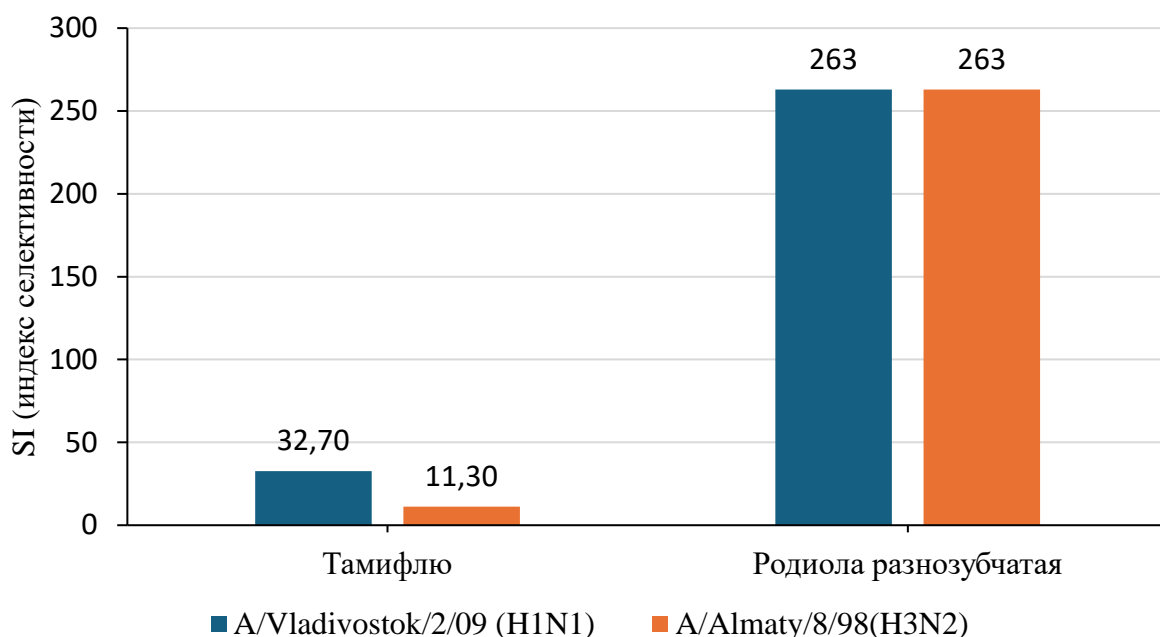


Рисунок 6.3. - Индекс селективности (SI50) исследуемого экстракта в отношении штаммов вируса гриппа

Аналогичные данные по ингибирующей активности в отношении вирусов гриппа получены для экстрактов других видов родиолы, в частности *Rhodiola rosea*, где значения IC₅₀ составляют 0,12-0,53 мкг/мл (Döring и др., 2022; Langeder и др., 2022). Отмечено, что эффективность экстрактов родиолы в ряде случаев превышает показатели коммерческого препарата Тамифлю, что указывает на целесообразность дальнейших доклинических и клинических исследований и требует более детального изучения состава и механизмов действия компонентов экстракта.

Впервые показана выраженная противовирусная активность сухого экстракта из корневищ и корней *R. разнозубчатой*, произрастающей в высокогорных условиях Республики Таджикистан. Полученные результаты дают основания рассматривать данный экстракт как перспективный источник для создания новых противовирусных препаратов с ожидаемым благоприятным соотношением эффективности и безопасности. Высокая активность в сочетании с низкой токсичностью определяет необходимость дальнейшего изучения его состава, выделения действующих компонентов и выяснения механизмов противовирусного действия.

ГЛАВА 7. Обзор результатов исследования

В ходе исследования было проведено комплексное изучение корневищ и корней *R. разнозубчатой*. Установлены их морфологические и анатомические особенности, охарактеризован химический состав, подобраны рациональные условия получения сухого экстракта и дана оценка его биологической активности. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать это растение как перспективный источник сырья для создания отечественных фитопрепаратов.

Фармакогностическое исследование показало, что сырьё обладает устойчивым комплексом диагностически значимых признаков, пригодных для его надёжной идентификации. Макро- и микроскопический анализ выявил характерные черты анатомического строения, среди которых выраженное развитие палисадной паренхимы, особенности строения корневых тканей, характер расположения проводящих пучков и наличие элементов механической ткани. Эти признаки образуют специфический анатомический облик растения и одновременно отражают его приспособленность к высокогорным условиям произрастания. Установлено, что выявленные морфологические параметры отличаются от соответствующих признаков других видов рода *Rhodiola*, поэтому они могут служить дополнительными критериями при дифференциальной диагностике и стандартизации сырья.

Результаты УЭЖХ-МС показали, что в составе исследуемого сырья присутствует широкий круг соединений, среди которых преобладают салидрозид и тирозол. Их количественное содержание превышает уровни, описанные для фармакопейного вида *Rhodiola rosea*, что указывает на перспективность *R. разнозубчатой* как источника биологически активных веществ. В то же время отсутствие ряда соединений, характерных для *R. rosea*, в том числе розарина, свидетельствует о хемотаксономических различиях между этими видами и подтверждает необходимость разработки отдельных подходов к стандартизации исследуемого растения.

Воспроизводимость хроматографических профилей в сочетании со стабильностью физико-химических и технологических показателей, включая потерю массы при высушивании, текучесть, угол естественного откоса и прессируемость, позволяет использовать предложенный комплекс критериев как основу для подготовки фармакопейной документации.

Сравнительное изучение технологий показало, что как мацерация, так и реперколяция обеспечивают воспроизводимый выход экстрактивных веществ. Однако реперколяция отличается большей устойчивостью профиля маркерных соединений, что делает качество конечного продукта более предсказуемым. Подобранные технологические параметры обеспечивают достаточно полное извлечение биологически активных веществ, а апробация разработанного регламента подтверждает возможность его последующего масштабирования.

Антиоксидантные свойства экстракта, по-видимому, связаны с высоким содержанием полифенольных соединений. В проведенных тестах показана его выраженная способность связывать свободные радикалы, что согласуется с результатами фитохимического анализа. Это позволяет рассматривать полученный экстракт как перспективный компонент фитопрепаратов антиоксидантного действия.

Антимикробная активность экстракта проявлялась в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Наиболее выраженный эффект отмечен в отношении грамположительных бактерий, что соответствует известным особенностям действия фенольных соединений. Полученные значения минимальных ингибирующих концентраций сопоставимы с данными для других видов рода *Rhodiola*. Сочетание антимикробной активности и низкой токсичности позволяет рассматривать экстракт как перспективный объект для дальнейших исследований.

В ходе исследования также установлена выраженная противовирусная активность экстракта в отношении вирусов гриппа А (H1N1 и H3N2). По сравнению с препаратом сравнения экстракт характеризовался более

благоприятным соотношением эффективности и цитотоксичности, что подтверждается более высоким значением селективного индекса. Полученные данные свидетельствуют о значительном противовирусном потенциале исследуемого объекта.

Совокупность результатов позволяет характеризовать *Rhodiola heterodonta* как ценное лекарственное растение, обладающее выраженными фармакогностическими, фитохимическими и биологическими свойствами. Установлена возможность его использования в качестве сырья для получения стандартизованных экстрактов с антиоксидантной, антимикробной и противовирусной активностью. Разработанные подходы к технологии и стандартизации создают основу для дальнейшего внедрения в фармацевтическую практику и обсуждения включения растения в фармакопейную номенклатуру.

Проведённое исследование расширяет представления о данном виде как источнике биологически активных соединений. В то же время полученные результаты определяют направления дальнейших исследований, связанных с углублённым изучением механизмов действия, а также разработкой лекарственных форм на основе полученного экстракта.

Одной из приоритетных задач дальнейшей работы является углублённое изучение молекулярных механизмов биологического действия сухого экстракта из корневищ и корней *R. разнозубчатой*. Хотя для данного экстракта уже показаны антиоксидантные, противомикробные и противовирусные свойства, характер взаимодействия его основных компонентов, включая салидрозид, тирозол и флавоноиды, с клеточными и молекулярными мишенями пока остаётся раскрытым не в полной мере. Наиболее перспективными представляются исследования, направленные на выяснение путей реализации антиоксидантного эффекта, в том числе на оценку влияния компонентов экстракта на экспрессию генов, участвующих в поддержании антиоксидантной защиты клеток и тканей. Получение таких данных позволит точнее определить терапевтические возможности *R.*

разнозубчатой и создаст более прочную научную основу для разработки новых лекарственных средств.

Дальнейшая разработка лекарственных форм на основе данного экстракта остаётся практически значимой задачей. Несмотря на то что полученный продукт соответствует фармакопейным показателям качества, для более полного и точного контроля его состава требуется дальнейшее совершенствование аналитических методик с использованием современных инструментальных подходов, включая ЯМР, масс-спектрометрию и другие методы. Не менее важны специальные исследования стабильности экстракта при хранении в различных условиях и при применении разных видов упаковки. Результаты таких исследований позволят обосновать сроки годности и установить требования к обращению готовой продукции.

Перспективным направлением остаётся изучение синергетических эффектов и возможностей совместного применения экстракта Р. разнозубчатой с другими лекарственными растениями и фитопрепаратами. Анализ его сочетаний с другими адаптогенами, в частности с женьшенем и элеутерококком, а также с растениями, обладающими выраженными антиоксидантными, иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами, может расширить терапевтические возможности и повысить эффективность комбинированных средств. Результаты таких исследований могут лечь в основу создания новых фитокомпозиций, представляющих практический интерес для фармацевтического рынка.

Проведённая работа и полученные данные определяют дальнейшие направления исследования Р. разнозубчатой. Их развитие позволит расширить представления о возможностях её применения в фармацевтической и медицинской практике и создать основу для разработки современных высокоэффективных фитопрепаратов.

Выводы

1. Проведён системный анализ литературных данных, который выявил недостаточное изучение фармакогностических и фитохимических свойств *P. разнозубчатой* и обоснован необходимость настоящей работы [6-А, 7-А].
2. Осуществлён фармакогностический анализ корневищ и корней *P. разнозубчатой*: описаны макро- и микроструктурные диагностические признаки (палисадная паренхима, строение эпидермы и устьиц), что обеспечивает точную идентификацию сырья [1-А, 8-А, 9-А, 12-А, 15-А, 18-А].
3. Проведено полное фитохимическое исследование сухого экстракта методом ВЭЖХ – МС, идентифицированы и количественно определены ключевые активные компоненты (салидрозид, тирозол), также идентифицированы около 60 соединений относящиеся к таким классам как фенольные соединения, флавоноидные гликозиды, таннины и др. [2-А, 4-А, 5-А, 11-А]
4. Выполнен фармако-технологический анализ: оптимизированы параметры экстрагирования (измельчение, методы реперколяции и мацерации), при которых максимальный выход экстрактивных веществ достигается при размере частиц ≤ 3 мм и концентрация этанола 60% (38,3% экстракта, 1,38% салидрозида и тирозол 0,23%) [1-А, 10-А,].
5. Разработаны технологические методики получения сухого экстракта, обеспечивающие стабильность качества и состава продукта при промышленном масштабе. Предложен комплекс фармакопейных показателей качества экстракта: потеря при сушке, угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициенты прессуемости и индекс Хауснера, содержание салидрозида (8,8%) и тирозола (1,3%), тяжёлых металлов и микробиологическая чистота [1-А, 4-А, 5-А, 10-А, 14-А].
6. Полученный экстракт можно отнести к относительно безвредным веществам. Подтверждена высокая антиоксидантная активность экстракта,

обусловленная содержанием полифенолов, а также выраженная антимикробная и противовирусная активность, что открывает перспективы создания новых фитопрепаратов [2-А, 3-А, 6-А, 11-А, 13-А, 15-А,17-А].

7. Разработаны и утверждены фармакопейные статьи на корневищ и корней *P. разнозубчатой* и сухого экстракта на ее основе.

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Разработанные и утвержденные фармакопейные статьи на корневища и корни *P. разнозубчатой* и сухого экстракта на её основе могут быть использованы для определения качества лекарственного растительного сырья и экстракта в лабораториях фармацевтических производителей и в лабораториях Службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
2. Технология получения сухого экстракта на основе корневищ и корней *P. Разнозубчатой* можно внедрить на базе отечественных фармацевтических учреждений с целью налаживания промышленного производства.
3. Стандартизированный сухой экстракт на основе корневищ и корней *P. разнозубчатой* можно использовать для производства твердых (таблеток, капсул), мягких (мазь, линимент) и жидких (сироп, раствор) лекарственных форм.
4. Сухой экстракт *P. разнозубчатой* может быть использован при создании лекарственных и профилактических средств, обладающих адаптогенным, антиоксидантным, антимикробным и противовирусным действием, а также биологически активных добавок.

Список литературы

1. Mostaghaci, M. A Brief history of occupational medicine [Electronic resource] / M. Mostaghaci. – 2013. – URL: https://www.researchgate.net/publication/273797624_A_Brief_history_of_occupational_medicine (дата обращения: 26.11.2023).
2. Campbell, D. Arabian Medicine and its Influence on the Middle Ages: Volume I [Text] / D. Campbell. – URL: https://books.google.com/books/about/Arabian_Medicine_and_Its_Influence_on_th.html?id=y9OI-I_2nmMC (дата обращения: 26.11.2023).
3. Amr, S. S. Abu Bakr Muhammad Ibn Zakariya Al Razi (Rhazes): Philosopher, Physician and Alchemist [Text] / S. S. Amr, A. Tbakhi // Annals of Saudi Medicine. – King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, 2007. – Vol. 27, No. 4. – P. 305. – DOI: 10.5144/0256-4947.2007.305.
4. Al-RAZI (Rhazes) [Electronic resource] // Muslim Philosophy. – URL: <https://www.muslimphilosophy.com/ei2/razi.htm> (дата обращения: 26.11.2023).
5. Zargaran, A. Avicenna (980-1037 AD) [Text] / A. Zargaran, A. Mehdizadeh, M. M. Zarshenas [et al.] // Journal of Neurology. – Springer, 2012. – Vol. 259, No. 2. – P. 389–390.
6. Turgut, O. Avicenna: Messages from a great pioneer of ancient medicine for modern cardiology [Text] / O. Turgut, S. Manduz, I. Tandogan // International Journal of Cardiology. – Elsevier, 2010. – Vol. 145, No. 2. – P. 222.
7. Aziz, E. Anesthetic and Analgesic Practices in Avicenna's Canon of Medicine [Text] / E. Aziz, B. Nathan, J. McKeever // Institute for Advanced Research in Asian Science and Medicine, 2012. – Vol. 28, No. 1. – P. 147–151.
8. Namazi, M. R. Avicenna, 980-1037 [Text] / M. R. Namazi // American Journal of Psychiatry. – American Psychiatric Publishing, 2001. – Vol. 158, No. 11. – P. 1796. – DOI: 10.1176/APPI.AJP.158.11.1796.
9. Nejabat, M. Avicenna and Cataracts: A New Analysis of Contributions to Diagnosis and Treatment from the Canon [Text] / M. Nejabat, B. Maleki, M.

- Nimrouzi [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. – Brieflands, 2012. – Vol. 14, No. 5. – P. 265.
10. Ahmad Khan, M. S. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects [Text] / M. S. Ahmad Khan, I. Ahmad // New Look to Phytomedicine: Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads. – Academic Press, 2019. – P. 3–13.
 11. Tilburt, J. C. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis [Text] / J. C. Tilburt, T. J. Kaptchuk // Bulletin of the World Health Organization. – 2008. – Vol. 86, No. 8. – P. 594–599.
 12. Moteriya, P. Screening of phytochemical constituents in some ornamental flowers of Saurashtra region [Text] / P. Moteriya, S. Rinkal, S. Chanda [et al.] // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2015. – Vol. 3, No. 5. – P. 112–120.
 13. Dong, X. Evaluation of Two Major Rhodiola Species and the Systemic Changing Characteristics of Metabolites of Rhodiola crenulata in Different Altitudes by Chemical Methods Combined with UPLC-QqQ-MS-Based Metabolomics [Text] / X. Dong, Y. Guo, C. Xiong [et al.] // Molecules. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2020. – Vol. 25, No. 18.
 14. Кисилева, Т. Л. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование, номенклатура и качество [Текст] / Т. Л. Кисилева, Ю. А. Смирнова. – Москва : Издательство профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.
 15. Флора Таджикской ССР [Текст] / под ред. П. Н. Овчинникова. – Ленинград : Наука, 1975. – Т. 4. – 229–231 с.
 16. *Rhodiola heterodonta* (Hook.f. & Thomson) Boriss. [Electronic resource] // World Flora Online. – 2025. – URL: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001299897> (дата обращения: 17.07.2025).

17. *Rhodiola* in Flora of Pakistan [Electronic resource] // eFlorax.org. – URL: http://www.eflorax.org/florataxon.aspx?flora_id=5&taxon_id=128370 (дата обращения: 26.11.2023).
18. Bawa, P. A. S. Anti-inflammatory activity of *Rhodiola rosea* – «A second-generation adaptogen» [Text] / P. A. S. Bawa, F. Khanum // *Phytotherapy Research*. – 2009. – Vol. 23, No. 8. – P. 1099–1102.
19. Kelly, G. S. *Rhodiola rosea*: A Possible Plant Adaptogen [Text] / G. S. Kelly // *Alternative Medicine Review*. – 2001. – Vol. 6. – P. 236-243.
20. Buchwald, W. Contents of biologically active compounds in *Rhodiola rosea* roots during the vegetation period [Text] / W. Buchwald, A. Mscisz, A. Krajewska-Patan [et al.] // *Herba Polonica*. – 2006. – Vol. 52, No. 4. P. 354-358.
21. Ma, G. Rhodiolosides A – E, monoterpene glycosides from *Rhodiola rosea* [Text] / G. Ma, W. Li, D. Dou [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2006. – Vol. 54, No. 8. – P. 1229–1233.
22. Tolonen, A. Phenylpropanoid glycosides from *Rhodiola rosea* [Text] / A. Tolonen, M. Pakonen, A. Hohtola [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – Pharmaceutical Society of Japan, 2003. – Vol. 51, No. 4. – P. 467–470.
23. Dubichev, A. G. Chemical composition of the rhizomes of the *Rhodiola rosea* by the HPLC method [Text] / A. G. Dubichev, V. A. Kurkin, G. G. Zapesochayaya [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds*. – Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 1991. – Vol. 27, No. 2. – P. 161–164.
24. Rohloff, J. Volatiles from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. [Text] / J. Rohloff // *Phytochemistry*. – Pergamon, 2002. – Vol. 59, No. 6. – P. 655–661.
25. Rohloff, J. Essential oil composition of Norwegian peppermint (*Mentha x piperita* L.) and sachalinmint [*Mentha sachalinensis* (Briq.) Kudô] [Text] / J. Rohloff, E. B. Skagen, A. H. Steen [et al.] // *Acta Agriculturae Scandinavica - Section B Soil and Plant Science*. – 2000. – Vol. 50, No. 3–4. – P. 161–168.

26. Rohloff, J. Monoterpene composition of essential oil from peppermint (*Mentha x piperita* L.) with Regard to leaf position using solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry analysis [Text] / J. Rohloff // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 1999. – Vol. 47, No. 9. – P. 3782–3786.
27. Zapesochneya, G. G. Glycosides of cinnamyl alcohol from the rhizomes of *Rhodiola rosea* [Text] / G. G. Zapesochneya, V. A. Kurkin // *Chemistry of Natural Compounds*. – Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 1982. – Vol. 18, No. 6. – P. 685–688.
28. Kurkin, V. A. Terpenoids of the rhizomes of *Rhodiola rosea* [Text] / V. A. Kurkin, G. G. Zapesochneya, A. N. Shchavlinskii // *Chemistry of Natural Compounds*. – Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 1985. – Vol. 21, No. 5. – P. 593–597.
29. Саратиков, А. С. Родиола розовая [Текст] / А. С. Саратиков, Е. А. Краснов. – 4-е изд., перераб. и доп. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2004. – 292 с.
30. Zakharenko, A. M. Simultaneous Determination of 78 Compounds of *Rhodiola rosea* Extract by Supercritical CO₂-Extraction and HPLC-ESI-MS/MS Spectrometry [Text] / A. M. Zakharenko, M. P. Razgonova, K. S. Pikula [et al.] // *Biochemistry Research International*. – 2021. – Vol. 2021.
31. Грецкий, С. В. Разработка методики ВЭЖХ для оценки содержания действующих веществ в сухом экстракте родиолы розовой [Текст] / С. В. Грецкий, Л. А. Павлова, А. Е. Коваленко [и др.] // *Бутлеровское сообщение*. – 2012. – Т. 32, № 11. – С. 85–90.
32. Pietrosiuk, A. Preliminary report on phytochemistry of medicinal plant *Rhodiola Kirilowii* [Regel.] Maxim [Text] / A. Pietrosiuk, M. Zych, J. Kozłowski [et al.] // *Herba Polonica*. – 2002. – Vol. 48, No. 3.
33. Grech-Baran, M. Biotransformation of cinnamyl alcohol to rosavins by non-transformed wild type and hairy root cultures of *Rhodiola kirilowii* [Text] / M. Grech-Baran, K. Sykłowska-Baranek, A. Krajewska-Patan [et al.] //

Biotechnology Letters. – Kluwer Academic Publishers, 2014. – Vol. 36, No. 3. – P. 649–656.

34. Джаборова, С. С. Изучение технологических и некоторых фармакопейных характеристик лекарственного растительного сырья – корней и корневищ родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, М. Н. Назаров, З. Б. Сакипова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2018. – С. 41–46.
35. Лёзин, А.В. Анализ родоспецифичных фенольных соединений растений рода *Rhodiola* spp. в сравнительном аспекте [Текст] / А.В. Лёзин, И.И. Терненько, Е.И. Генералова [и др.] // Химия растительного сырья. – Altai State University, 2022. – № 3. – С. 187–193.
36. Wiedenfeld, H. Phytochemical and analytical studies of extracts from *Rhodiola rosea* and *Rhodiola quadrifida* [Text] / H. Wiedenfeld, M. Dumaа, M. Malinowski [et al.] // Pharmazie. – 2007. – Vol. 62, No. 4. – P. 308–311.
37. Peng, J. Studies on the Chemical Constituents Bigflower *Rhodiola* (*Rhodiola crenulata*) [Text] / J. Peng, C. Ma, Y. Ge // Chinese Traditional and Herbal Drugs. – 1994. – P. 117–120.
38. Gryszczynska, A. Novel method of detection of phenylpropanoids of *Rhodiola* roots species [Text] / A. Gryszczynska, B. Opala, A. Krajewska-Patan [et al.] // Herba Polonica. – 2013. – Vol. 59, No. 1. – P. 17–28.
39. Elameen, A. Variability of Major Phenyletanes and Phenylpropanoids in 16-Year-Old *Rhodiola rosea* L. Clones in Norway [Text] / A. Elameen, V. M. Kosman, M. Thomsen [et al.] // Molecules. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2020. – Vol. 25, No. 15. – P. 1–12.
40. Ajdert, P. Liquid chromatographic method for the quantification of salidroside and cinnamyl alcohol glycosides for quality control of golden root (*Rhodiola rosea* L.) [Text] / P. Ajdert, L. Jan, R. Burman // Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. – Elsevier GmbH, 2022. – Vol. 26. – P. 1–6.

41. Li, Y. *Rhodiola rosea* L.: an herb with anti-stress, anti-aging, and immunostimulating properties for cancer chemoprevention [Text] / Y. Li, V. Pham, M. Bui [et al.] // *Current Pharmacology Reports*. – NIH Public Access, 2017. – Vol. 3, No. 6. – P. 384.
42. Wang, Y. The dietary supplement *Rhodiola crenulata* extract alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through anti-inflammation, mediating gut barrier integrity and reshaping the gut microbiome [Text] / Y. Wang, H. Tao, H. Huang [et al.] // *Food & Function*. – 2021. – Vol. 12, No. 7. – P. 3142–3158.
43. Peschel, W. Phenylpropenoid content in high-altitude cultivated *Rhodiola rosea* L. provenances according to plant part, harvest season and age [Text] / W. Peschel, A. Kump, Z. P. Zomborszki [et al.] // *Industrial Crops and Products*. – Elsevier B.V., 2018. – Vol. 111. – P. 446–456.
44. Lee, M. W. Antioxidative Phenolic Compounds from the Roots of *Rhodiola sachalinensis* A. Bor [Text] / M. W. Lee, Y. A. Lee, H. M. Park [et al.] // *Archives of Pharmacal Research*. – Pharmaceutical Society of Korea, 2000. – Vol. 23, No. 5. – P. 455–458.
45. Mook-Jung, I. Neuroprotective effects of constituents of the oriental crude drugs, *Rhodiola sacra*, *R. sachalinensis* and Tokaku-joki-to, against beta-amyloid toxicity, oxidative stress and apoptosis [Text] / I. Mook-Jung, H. Kim, W. Fan [et al.] // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. – 2002. – Vol. 25, No. 8. – P. 1101–1104.
46. Yue, M. E. Determination of gallic acid and salidroside in *Rhodiola* and its preparation by capillary electrophoresis [Text] / M. E. Yue, T. F. Jiang, Y. P. Shi // *Journal of Analytical Chemistry*. – Springer, 2006. – Vol. 61, No. 4. – P. 365–368.
47. Bernatoniene, J. Phenolic Compounds of *Rhodiola rosea* L. as the Potential Alternative Therapy in the Treatment of Chronic Diseases [Text] / J. Bernatoniene, V. Jakstas, D. M. Kopustinskiene // *International Journal of*

- Molecular Sciences. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023. – Vol. 24, No. 15. – P. 12293.
48. Liu, J. Chemical constituents from the root of *Rhodiola pamiera* [Text] / J. Liu, N. Re, N. Du [et al.] // *Natural Product Research and Development*. – 2000. – P. 30–33.
49. Wang, C. H. Protective Evaluation of Compounds Extracted from Root of *Rhodiola rosea* L. against Methylglyoxal-Induced Toxicity in a Neuronal Cell Line [Text] / C. H. Wang, S. Safwan, M. C. Cheng [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No. 12.
50. Mei, D. Studies on the chemical constituents of *rhodiola crenulata* [Text] / D. Mei, X. Jiamin // *Acta Chimica Sinica*. – 1994. – Vol. 52, No. 9. – P. 927.
51. Blunder, M. Efficient identification of flavones, flavanones and their glycosides in routine analysis via off-line combination of sensitive NMR and HPLC experiments [Text] / M. Blunder, A. Orthaber, R. Bauer [et al.] // *Food Chemistry*. – Elsevier, 2017. – Vol. 218. – P. 600–609.
52. Mabry, T. J. *Baptisia* flavonoids: Nuclear magnetic resonance analysis [Text] / T. J. Mabry, J. Kagan, H. Rösler // *Phytochemistry*. – Pergamon, 1965. – Vol. 4, No. 3. – P. 487–493.
53. Jeong, E. J. Structure Determination of Flavonoids Isolating from *Nymphaea tetragona* using NMR spectra and spin simulations [Text] / E. J. Jeong, Y. N. Kim, S. J. Lee // *Journal of the Korean Magnetic Resonance Society*. – 2018. – Vol. 22. – P. 54–63.
54. Agrawal, P. K. *Carbon-13 NMR of Flavonoids*, Volume 39 - 1st Edition [Text] / P. K. Agrawal // *Studies in Inorganic Chemistry* / под ред. P. K. Agrawal. – Elsevier, 1989. – Vol. 39, No. C. – P. 365–431.
55. Al-Fayez, M. Differential modulation of cyclooxygenase-mediated prostaglandin production by the putative cancer chemopreventive flavonoids tricetin, apigenin and quercetin [Text] / M. Al-Fayez, H. Cai, R. Tunstall [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2006. – Vol. 58, No. 6. – P. 816–825.

56. Kurkin, V. A. Flavonoids of the rhizomes of *Rhodiola rosea*. I. Tricin glucosides [Text] / V. A. Kurkin, G. G. Zapesochayaya, V. G. Klyaznika // Chemistry of Natural Compounds. – Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 1983. – Vol. 18, No. 5. – P. 550–552.
57. Olennikov, D. N. New Flavonol Glycosides from *Rhodiola quadrifida* [Text] / D. N. Olennikov, N. K. Chirikova // Chemistry of Natural Compounds. – Springer, 2020. – Vol. 56, No. 6. – P. 1048–1054.
58. Mei Du. Flavonol glycosides from *Rhodiola crenulata* [Text] / Mei Du, Jiamin Xie // Phytochemistry. – Pergamon, 1995. – Vol. 38, No. 3. – P. 809–810.
59. Kwon, H.-J. Rhodiosin, an Antioxidant Flavonol Glycoside from *Rhodiola rosea* [Text] / H.-J. Kwon, Y. B. Ryu, H. J. Jeong [et al.] // Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry. – SpringerOpen, 2009. – Vol. 52, No. 5. – P. 486–492.
60. Péter Zomborszki, Z. Rhodiosin and herbacetin in *Rhodiola rosea* preparations: additional markers for quality control? [Text] / Z. Péter Zomborszki, N. Kúsz, D. Csupor [et al.] // Pharmaceutical Biology. – 2019. – Vol. 57, No. 1. – P. 295–305.
61. Seung, M. O. Biphasic effects of kaempferol on the estrogenicity in human breast cancer cells [Text] / M. O. Seung, P. K. Yeon, H. C. Kyu // Archives of Pharmacal Research. – Springer, 2006. – Vol. 29, No. 5. – P. 354–362.
62. Jeong, H. J. Neuraminidase inhibitory activities of flavonols isolated from *Rhodiola rosea* roots and their in vitro anti-influenza viral activities [Text] / H. J. Jeong, Y. B. Ryu, S. J. Park [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17, No. 19. – P. 6816–6823.
63. Geiger, H. Die Flavonolglykoside von *Equisetum telmateja* [Text] / H. Geiger, U. Lang, E. Britsch [et al.]. – Vol. 17. – P. 337.
64. Zapesochayaya, G. G. The flavonoids of the rhizomes of *Rhodiola rosea*. II. A flavonolignan and glycosides of herbacetin [Text] / G. G. Zapesochayaya, V. A. Kurkin // Chemistry of Natural Compounds. – Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 1983. – Vol. 19, No. 1. – P. 21–29.

65. Fan, W. Prolyl endopeptidase inhibitors from the underground part of *Rhodiola sachalinensis* [Text] / W. Fan, Y. Tezuka, K. M. Ni [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2001. – Vol. 49, No. 4. – P. 396–401.
66. Nakamura, S. Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXVIII. Chemical Structures of Acyclic Alcohol Glycosides from the Roots of *Rhodiola crenulata* [Text] / S. Nakamura, X. Li, H. Matsuda [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2008. – Vol. 56, No. 4. – P. 536–540.
67. Ni, F. Y. Flavonoids from roots and rhizomes of *Rhodiola crenulata* [Text] / F. Y. Ni, X. Xie, L. Liu [et al.] // Chinese Traditional and Herbal Drugs. – Editorial Office of Chinese Traditional and, 2016. – Vol. 47, No. 2. – P. 214–218.
68. Kurkin, V. A. Flavonoids of the rhizomes of *Rhodiola rosea*. III [Text] / V. A. Kurkin, G. G. Zapesochneya, A. N. Shchavlinskii // Chemistry of Natural Compounds. – Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers, 1984. – Vol. 20, No. 3. – P. 367–368.
69. Petsalo, A. Identification of flavonoids of *Rhodiola rosea* by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [Text] / A. Petsalo, J. Jalonen, A. Tolonen // Journal of Chromatography A. – Elsevier, 2006. – Vol. 1112, No. 1–2. – P. 224–231.
70. Choe, K. I. The Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Phenolic Compounds Isolated from the Root of *Rhodiola sachalinensis* A. BOR [Text] / K. I. Choe, J. H. Kwon, K. H. Park [et al.] // Molecules. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2012. – Vol. 17, No. 10. – P. 11484.
71. Nakamura, S. Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXVI. Chemical Structures and Hepatoprotective Effects of Constituents from Roots of *Rhodiola sachalinensis* [Text] / S. Nakamura, X. Li, H. Matsuda [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2007. – Vol. 55, No. 10. – P. 1505–1511.

72. Jamioł, M. Comparison of Various Techniques for the Extraction, Analysis of Compounds and Determination of Antioxidant Activities of *Rhodiola* Spp. – A Review [Text] / M. Jamioł, J. Wawrzykowski, M. Dec [et al.] // *Food Reviews International*. – Taylor and Francis Ltd., 2023. – Vol. 39, No. 1. – P. 467–487.
73. Ma, T. X. Comparison on the antioxidant activity of eight components from *Rhodiola* in vitro [Text] / T. X. Ma, N. Shi, Q. Chen [et al.] // *Chinese Pharmacological Bulletin*. – Publication Centre of Anhui Medical University, 2012. – Vol. 28, No. 9. – P. 1224–1228.
74. Урунова, М. В. Фармакология родиолы памироалайской автореф. ...дис. к-та мед. наук [Текст] / М. В. Урунова. – Душанбе, 2009. – 24 с.
75. Tu, Y. *Rhodiola crenulata* induces death and inhibits growth of breast cancer cell lines [Text] / Y. Tu, L. Roberts, K. Shetty [et al.] // *Journal of Medicinal Food*. – 2008. – Vol. 11, No. 3. – P. 413–423.
76. Bassa, L. M. *Rhodiola crenulata* induces an early estrogenic response and reduces proliferation and tumorsphere formation over time in MCF7 breast cancer cells [Text] / L. M. Bassa, C. Jacobs, K. Gregory [et al.] // *Phytomedicine*. – 2016. – Vol. 23, No. 1. – P. 87–94.
77. Majewska, A. Antiproliferative and antimetabolic effect, S phase accumulation and induction of apoptosis and necrosis after treatment of extract from *Rhodiola rosea* rhizomes on HL-60 cells [Text] / A. Majewska, H. Grayna, F. Mirosława [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2006. – Vol. 103, No. 1. – P. 183–187.
78. Ha, J. H. Comparison of anticancer activities of ultrasonification extracts of callus and roots from *Rhodiola sachalinensis* A. Bor [Text] / J. H. Ha, H. S. Jeong, M. H. Jeong [et al.] // *Korean Journal of Food Science and Technology*. – 2009. – Vol. 41, No. 5. – P. 552–559.
79. Qu, Z. qiang. Protective Effects of a *Rhodiola Crenulata* Extract and Salidroside on Hippocampal Neurogenesis against Streptozotocin-Induced Neural Injury in the Rat [Text] / Z. qiang Qu, Y. Zhou, Y. shan Zeng [et al.] // *PLoS ONE*. – Public Library of Science, 2012. – Vol. 7, No. 1. – P. e29641.

80. Palumbo, D. R. Rhodiola rosea extract protects human cortical neurons against glutamate and hydrogen peroxide-induced cell death through reduction in the accumulation of intracellular calcium [Text] / D. R. Palumbo, F. Occhiuto, F. Spadaro [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2012. – Vol. 26, No. 6. – P. 878–883.
81. Qu, Z. Q. Pretreatment with Rhodiola rosea extract reduces cognitive impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats: implication of anti-oxidative and neuroprotective effects [Text] / Z. Q. Qu, Y. Zhou, Y. S. Zeng [et al.] // *Biomedical and Environmental Sciences*. – 2009. – Vol. 22, No. 4. – P. 318–326.
82. Jacob, R. Neuroprotective effect of Rhodiola rosea Linn against MPTP induced cognitive impairment and oxidative stress [Text] / R. Jacob, G. Nalini, N. Chidambaranathan // *Annals of Neurosciences*. – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 47–51.
83. Lin, S. S. C. In vivo Th1 and Th2 cytokine modulation effects of Rhodiola rosea standardised solution and its major constituent, salidroside [Text] / S. S. C. Lin, L. W. Chin, P. C. Chao [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2011. – Vol. 25, No. 11. – P. 1604–1611.
84. Wójcik, R. The effect of Chinese medicinal herb Rhodiola kirilowii extracts on cellular immunity in mice and rats [Text] / R. Wójcik, A. K. Siwicki, E. Skopińska-Różewska [et al.] // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. – 2009. – Vol. 12, No. 3. – P. 399–405.
85. Крендаль, Ф. П. Сравнительная характеристика препаратов из группы фитоадаптогенов – женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой [Текст] / Ф. П. Крендаль, С. В. Козин, Л. В. Левина ; под ред. С. В. Грачева. – Москва : ПРОФИЛЬ, 2007. – 392 с.
86. Stojcheva, E. I. The effectiveness of Rhodiola rosea L. preparations in alleviating various aspects of life-stress symptoms and stress-induced conditions-encouraging clinical evidence [Text] / E. I. Stojcheva, J. C. Quintela // *Molecules*. – MDPI, 2022. – Vol. 27, No. 12. – P. 3902.

87. Khanum, F. *Rhodiola rosea*: A Versatile Adaptogen [Text] / F. Khanum, A. S. Bawa, B. Singh // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2005. – Vol. 4, No. 3. – P. 55–62.
88. Grace, M. H. Phytochemical Characterization of an Adaptogenic Preparation from *Rhodiola heterodonta* [Text] / M. H. Grace, G. G. Yousef, A. G. Kurmukov [et al.] // *Natural Product Communications*. – SAGE Publications, 2009. – Vol. 4, No. 8. – P. 1053–1058.
89. Lee, F. T. Chronic *Rhodiola rosea* extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance [Text] / F. T. Lee, T. Y. Kuo, S. Y. Liou [et al.] // *American Journal of Chinese Medicine*. – 2009. – Vol. 37, No. 3. – P. 557–572.
90. Recio, M. C. Immunomodulatory and Antiproliferative Properties of *Rhodiola* Species [Text] / M. C. Recio, R. M. Giner, S. Máñez // *Planta Medica*. – Georg Thieme Verlag, 2016. – Vol. 82, No. 11–12. – P. 952–960.
91. Li, T. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of salidroside from the Chinese medicinal plant *Rhodiola sachalinensis* [Text] / T. Li, G. Xu, L. Wu [et al.] // *Phytomedicine*. – 2007. – Vol. 14, No. 9. – P. 601–604.
92. Hao, Y. F. Targets and underlying mechanisms related to the sedative and hypnotic activities of saponins from *Rhodiola rosea* L. (crassulaceae) [Text] / Y. F. Hao, T. Luo, Z. Y. Lu [et al.] // *Food & Function*. – 2021. – Vol. 12, No. 21. – P. 10589–10601.
93. Jówko, E. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men [Text] / E. Jówko, J. Sadowski, B. Długolecka [et al.] // *Journal of Sport and Health Science*. – Elsevier, 2018. – Vol. 7, No. 4. – P. 473–480.
94. Agapouda, A. *Rhodiola Rosea* Extract Counteracts Stress in an Adaptogenic Response Curve Manner via Elimination of ROS and Induction of Neurite Outgrowth [Text] / A. Agapouda, A. Grimm, I. Lejri [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – Hindawi Limited, 2022. – Vol. 2022.

95. Olsson, E. M. G. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue [Text] / E. M. G. Olsson, B. Von Schéele, A. G. Panossian // *Planta Medica*. – 2009. – Vol. 75, No. 2. – P.
96. Mao, J. J. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial [Text] / J. J. Mao, S. X. Xie, J. Zee [et al.] // *Phytomedicine*. – Urban & Fischer, 2015. – Vol. 22, No. 3. – P. 394–399.
97. *Rhodiola: Benefits, Side Effects, Dosage, and Interactions* [Electronic resource] // Verywell Mind. – URL: <https://www.verywellmind.com/how-is-rhodiola-rosea-used-to-treat-anxiety-3024972> (дата обращения: 03.12.2023).
98. Zhong, L. Phytochemical, Antibacterial and Antioxidant Activity Evaluation of *Rhodiola crenulata* [Text] / L. Zhong, L. Peng, J. Fu [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No. 16. – P. 3664.
99. Lee, B. Antioxidative and Antimicrobial Activities of *Rhodiola rosea* Root as a Cosmetic Material [Text] / B. Lee, J. Ahn // *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*. – 2022. – Vol. 20, No. 4. – P. 541–549.
100. Chiang, H.-M. *Rhodiola* plants: Chemistry and biological activity [Text] / H.-M. Chiang, H.-C. Chen, C.-S. Wu [et al.] // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2015. – Vol. 23, No. 3. – P. 359–369.
101. Klančnik, A. The antibacterial potential and effects of *Rhodiola* sp. on gut microbiota [Text] / A. Klančnik, A. Kunčič, S. S. Možina [et al.] // *Phytochemistry Reviews*. – 2025. – Vol. 24, No. 3. – P. 2309–2328.
102. Kosakowska, O. Antioxidant and Antibacterial Activity of Roseroot (*Rhodiola rosea* L.) Dry Extracts [Text] / O. Kosakowska, K. Bączek, J. L. Przybył [et al.] // *Molecules*. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2018. – Vol. 23, No. 7. – P. 1767.
103. Wang, H. The in vitro and in vivo antiviral effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. against coxsackievirus B3 [Text] / H. Wang, Y. Ding, J. Zhou [et al.] // *Phytomedicine*. – 2009. – Vol. 16, No. 2–3. – P. 146–155.

104. Diwaker, D. Rhodiola inhibits dengue virus multiplication by inducing innate immune response genes RIG-I, MDA5 and ISG in human monocytes [Text] / D. Diwaker, K. P. Mishra, L. Ganju [et al.] // Archives of Virology. – 2014. – Vol. 159, No. 8. – P. 1975–1986.
105. Döring, K. Insights into the direct anti-influenza virus mode of action of Rhodiola rosea [Text] / K. Döring, J. Langeder, S. Duwe [et al.] // Phytomedicine. – 2022. – Vol. 96.
106. Cui, Q. Identification of Ellagic Acid from Plant Rhodiola rosea L. as an Anti-Ebola Virus Entry Inhibitor [Text] / Q. Cui, R. Du, M. Anantpadma [et al.] // Viruses. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2018. – Vol. 10, No. 4.
107. Garg, P. Secondary Research Paper – The Clinical Study about the “RHODOLIA ROSEA” in context to Futuristic Homeopathic Medicine to be treat like COVID-19 and Other Symptoms [Text] / P. Garg, P. S. JV, D. Sharma [et al.] // International Journal of Scientific & Engineering Research. – 2020. – Vol. 11.
108. Куркин, В. А. Актуальные аспекты стандартизации корневищ и корней родиолы розовой [Текст] / В. А. Куркин, Т. К. Рязанова // Химико-фармацевтический журнал. – Volgograd State Medical University, Ryatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, 2021. – Т. 55, № 8. – С. 40–44.
109. Skubel, S. A. Rapid, field-deployable method for collecting and preserving plant metabolome for biochemical and functional characterization [Text] / S. A. Skubel, V. Dushenkov, B. L. Graf [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, No. 9. – P. e0203569.
110. Apak, R. Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay [Text] / R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek [et al.] // Microchimica Acta. – 2008. – Vol. 160, No. 4. – P. 413–419.

111. Кароматов, И. Д. Растение адаптоген – Родиола [Текст] / И. Д. Кароматов, Г. С. Юсупова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – Т. 6, № 23. – С. 209–240.
112. Ishaque, S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: A systematic review [Text] / S. Ishaque, L. Shamseer, C. Bukutu [et al.] // BMC Complementary and Alternative Medicine. – BioMed Central, 2012. – Vol. 12, No. 1. – P. 1–9.
113. ФС.2.5.0036.15 Родиолы розовой корневища и корни [Электронный ресурс] // Фармакопоя.рф. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0036-15-rodiole-rozovoj-kornevishha-i-korni/> (дата обращения: 16.11.2025).
114. Zhao, G. Salidroside inhibits the growth of human breast cancer in vitro and in vivo [Text] / G. Zhao, A. Shi, Z. Fan [et al.] // Oncology Reports. – Spandidos Publications, 2015. – Vol. 33, No. 5. – P. 2553–2560.
115. ling Pu, W. Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: A review [Text] / W. ling Pu, M. ying Zhang, R. yu Bai [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – Elsevier Masson, 2020. – Vol. 121. – P. 109552.
116. Tang, H. *Rhodiola rosea* l extract shows protective activity against Alzheimer’s disease in 3xTg-AD mice [Text] / H. Tang, J. Wang, L. Zhao [et al.] // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – University of Benin, 2017. – Vol. 16, No. 3. – P. 509–514.
117. Zhang, B. Salidroside reduces tau hyperphosphorylation via up-regulating GSK-3 β phosphorylation in a tau transgenic *Drosophila* model of Alzheimer’s disease [Text] / B. Zhang, Q. Li, X. Chu [et al.] // Translational Neurodegeneration. – BioMed Central Ltd., 2016. – Vol. 5, No. 1.
118. Wang, X. The Active Ingredient Salidroside from *Rhodiola Crenulata* Orchestrates Hypoxic Mitochondrial Dynamics Homeostasis by Stimulating Sirt1/P53/Drp1 Signaling [Text] / X. Wang // SSRN Electronic Journal. – 2022. – DOI: 10.2139/ssrn.4043608.
119. Ding, X. Salidroside protects inner ear hair cells and spiral ganglion neurons from manganese exposure by regulating ROS levels and inhibiting apoptosis

- [Text] / X. Ding, W. Wang, J. Chen [et al.] // Toxicology Letters. – Elsevier Ireland Ltd, 2019. – Vol. 310. – P. 51–60.
120. Kim, H. K. NMR-based plant metabolomics: where do we stand, where do we go? [Text] / H. K. Kim, Y. H. Choi, R. Verpoorte // Trends in Biotechnology. – Elsevier Current Trends, 2011. – Vol. 29, No. 6. – P. 267–275.
121. Mishra, S. NMR-based metabolomic profiling of the differential concentration of phytomedicinal compounds in pericarp, skin and seeds of *Momordica charantia* (bitter melon) [Text] / S. Mishra, Ankit, R. Sharma [et al.] // Natural Product Research. – Taylor & Francis, 2020. – Vol. 36, No. 1. – P. 390–395.
122. Angamuthu, S. Metabolic annotation, interactions and characterization of natural products of mango (*Mangifera indica* L.): ¹H NMR based chemical metabolomics profiling [Text] / S. Angamuthu, C. R. Ramaswamy, S. Thangaswamy [et al.] // Process Biochemistry. – Elsevier, 2021. – Vol. 108. – P. 18–25.
123. Colquhoun, I. J. Use of NMR for metabolic profiling in plant systems [Text] / I. J. Colquhoun // Journal of Pesticide Science. – 2007. – Vol. 32, No. 3. – P. 200–212.
124. Wolfender, J. L. MS-based plant metabolomic approaches for biomarker discovery [Text] / J. L. Wolfender, G. Glauser, J. Bocard [et al.] // Natural Product Communications. – Natural Product Incorporation, 2009. – Vol. 4, No. 10. – P. 1417–1430.
125. Zhang, W. CE-MS for metabolomics: Developments and applications in the period 2018–2020 [Text] / W. Zhang, R. Ramautar // Electrophoresis. – John Wiley & Sons, Ltd, 2021. – Vol. 42, No. 4. – P. 381–401.
126. Geisberger, T. Ce-MS-Based Metabolomics: Recent Advances [Text] / T. Geisberger // Metabolomics: Open Access. – Hilaris SRL, 2021. – Vol. 11, No. 4. – P. 1–3.

127. William Allwood, J. An introduction to liquid chromatography–mass spectrometry instrumentation applied in plant metabolomic analyses [Text] / J. William Allwood, R. Goodacre, J. W. Allwood [et al.] // *Phytochemical Analysis*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2010. – Vol. 21, No. 1. – P. 33–47.
128. Theodoridis, G. Mass spectrometry-based holistic analytical approaches for metabolite profiling in systems biology studies [Text] / G. Theodoridis, H. G. Gika, I. D. Wilson // *Mass Spectrometry Reviews*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2011. – Vol. 30, No. 5. – P. 884–906.
129. Li, Y. Identification of metabolites from tandem mass spectra with a machine learning approach utilizing structural features [Text] / Y. Li, M. Kuhn, A. C. Gavin [et al.] // *Bioinformatics*. – 2020. – Vol. 36, No. 4. – P. 1213–1218.
130. Kaur, G. Species of the Genus *Rhodiola* Found in the Western Himalayas [Text] / G. Kaur, K. Kaur, V. Singh [et al.] // *Immunity Boosting Medicinal Plants of the Western Himalayas*. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2023. – P. 393–431.
131. Yunuskhodjaev, A. N. Phytochemical characterization and preclinical studies of *Rhodiola heterodonta* dry extract [Text] / A. N. Yunuskhodjaev, S. F. Iskandarova, A. G. Kurmukov // *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – P. 1812–1816.
132. Ma, Y.-C. Rapid resolution liquid chromatography (RRLC) analysis for quality control of *Rhodiola rosea* roots and commercial standardized products [Text] / Y.-C. Ma, X.-Q. Wang, F. F. Hou [et al.] // *Natural Product Communications*. – 2011. – Vol. 6, No. 5. – P. 645–650.
133. Ivanišová, E. Antioxidant Activity and Total Polyphenol Content of Medicinal Herbs with Adaptogenic Effect to Human Body [Text] / E. Ivanišová, A. Farkaš, H. Frančáková [et al.] // *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies*. – 2018. – № 1. – 51 c.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Джаборова, С. С. Изучение технологических и некоторых фармакопейных характеристик лекарственного растительного сырья – корней и корневищ родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, М. Н. Назаров, З. Б. Сакипова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2018. – № 11 (208). – С. 41–45.

[2-А] Джаборова, С. С. Анализ родоспецифичных фенольных соединений растений рода *Rhodiola* spp. в сравнительном аспекте [Текст] / А. В. Лёзина, И. И. Тернинко, Ю. Э. Генералова, С. С. Джаборова // Химия растительного сырья. – 2022. – № 3. – С. 187–193. – DOI: 10.14258/jcprtm.20220310646.

[3-А] Джаборова, С. С. Антиоксидантная активность корней и корневищ родиолы разнозубчатой и травы котовника некрупноцветкового, произрастающей в Таджикистане [Текст] / С. Дж. Юсуфи, С. С. Джаборова, М. А. Хайдарова [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. – 2022. – № 2 (353). – С. 99–105. – DOI: 10.52888/0514–2515–2022–353–2–100–105.

[4-А] Dzhaborova, S. S. Verification of analytical methods in the analysis of *Rhodiola Hetrodontha* (Hook. f. et Thomson) Boriss [Text] / S. S. Dzhaborova, L. N. Ibragimova, Z. B. Allambergenova [et al.] // Pharmacy of Kazakhstan. – 2024. – № 6. – P. 284–289. – DOI: 10.53511/pharmkaz.2025.95.68.037.

[5-А] Джаборова, С. С. Разработка подхода к стандартизации экстракта родиолы разнозубчатой, произрастающей в Таджикистане [Текст] / С. С. Джаборова, Дж. Т. Бобокалонов, В. Душенков [и др.] // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2025. – Т. 6, № 1. – С. 102–115.

[6-А] Джаборова, С. С. Фармакологическое действие экстракта родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2025. – Т. 6, № 1. – С. 121–127.

Публикации в материалах конференций

[7-А] Джаборова, С. С. О лекарственном значении видов из рода родиола [Текст] / С. С. Джаборова, Х. Манижай, З. Хакимова // Роль молодёжи в

развитии медицинской науки : материалы научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной Году молодёжи, Душанбе, 2017 г. – Душанбе, 2017. – С. 297.

[8-А] Джаборова, С. С. Морфологическая характеристика родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Исупов // Медицинская наука: новые возможности : материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной Году развития туризма и народных ремесел, Душанбе, 27 апреля 2018 г. – Душанбе, 2018. – Т. 2. – С. 16.

[9-А] Джаборова, С. С. Морфолого-анатомическое исследование корневища и корней родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Исупов // Медицинская наука: новые возможности : материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной Году развития туризма и народных ремесел, Душанбе, 27 апреля 2018 г. – Душанбе, 2018. – Т. 2. – С. 16–17.

[10-А] Джаборова, С. С. Фармако-технологический анализ корневища и корней родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Исупов // Медицинская наука: новые возможности : материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной Году развития туризма и народных ремесел, Душанбе, 27 апреля 2018 г. – Душанбе, 2018. – Т. 2. – С. 17.

[11-А] Джаборова, С. С. Определение общего количества полифенолов в корнях и корневищах родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Исупов // Материалы 66-годовой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной Году развития туризма и народных ремесел, Душанбе, 23 ноября 2018 г. – Душанбе, 2018.

[12-А] Джаборова, С. С. Микроскопическое строение корня родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Исупов // Научная дискуссия:

актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине : материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной Году развития села, туризма и народных ремёсел (2019–2021), Душанбе, 19 апреля 2019 г. – Душанбе, 2019. – С. 356.

[13-А] Джаборова, С. С. Антимикробная активность корневища и корней родиолы разнозубчатой [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Исупов // Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине : материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной Году развития села, туризма и народных ремёсел (2019–2021), Душанбе, 19 апреля 2019 г. – Душанбе, 2019. – С. 357.

[14-А] Джаборова, С. С. Фармацевтическая разработка капсул на основе экстракта родиолы разнозубчатой (*Rhodiola heterodonta*) [Текст] / С. С. Джаборова // Современная наука. Управление и стандарты научных исследований : сборник статей и тезисов, Прага, Чехия, 18–19 мая 2020 г. – Прага, [б. и.], 2020. – С. 67–68.

[15-А] Джаборова, С. С. Антимикробная активность корней и корневищ родиолы разнозубчатой (*Rhodiola Heterodonta* Boriss), произрастающей в Таджикистане [Text] / С. С. Джаборова // Asfen. Forum, New Generation - 2023 : 1 international forum, Almaty, 5–6 June 2023. – Almaty, 2023. – P. 94.

[16-А] Джаборова, С. С. Анатомо-морфологические особенности корневищ и корней *Rhodiola heterodonta* и их значение для фармакопейной идентификации [Текст] / С. С. Джаборова, М. Н. Назаров, С. Дж. Юсуфи [и др.] // Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов : материалы Международной научно-практической конференции, Москва, 4–6 июня 2025 г. – Москва, 2025. – С. 254–258.

[17-А] Джаборова, С. С. Антимикробная и противовирусная активность сухого экстракта родиолы разнозубчатой, произрастающей в Таджикистане [Текст] / С. С. Джаборова, С. С. Сатторов, Дж. Т. Бобокалонов // Флора

Таджикистана – надёжный источник разработки лекарственных препаратов : материалы республиканской научно-практической конференции, Душанбе, 2025 г. / Таджикский национальный университет. – Душанбе, 2025. – С. 210–214.

[18-А] Джаборова, С. С. Ботанико-фармакогностическое исследование *Rhodiola heterodonta*, произрастающей в Таджикистане [Текст] / С. С. Джаборова, М. Н. Муродова, С. Б. Холзода // Флора Таджикистана – надёжный источник разработки лекарственных препаратов : материалы республиканской научно-практической конференции, Душанбе, 2025 г. / Таджикский национальный университет. – Душанбе, 2025. – С. 175–180.

**Результаты испытаний стабильности, установления сроков годности и рекомендуемых условий хранения
корневища и корней Родиолы разнозубчатой (Rhodiolae rhodiola heterodonta rhizomata et radices)**

Показатели		Нормы	Периоды контроля, мес									
			0	3	6	9	12	18	24	30	36	
Упаковка: мешки из крафт-бумаги. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%			Серия: 01.06.17. Дата начала испытания: 09, 2017 г. Дата окончания испытания: 10, 2021 г.									
Описание	Высушенные корневища и корни Родиолы разнозубчатой, собранные ранней весной и/ или поздней осенью		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Качественные реакции на салидрозид и тирозол	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться две зоны адсорбции серого цвета на уровне зон адсорбции СО салидрозида и тирозола		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Влажность	Цельное сырье - не более 13%, измельченное сырье, порошок - не более 12 %.		12,7	12,64	12,5	12,3	12,1	11,6	11,4	11,1	10,6	
Зола общая.	Цельное сырье - не более 9%, измельченное сырье, порошок - не более 10 %.		5,6	5,6	5,6	5,4	5,5	5,2	5,2	5,1	4,7	
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 4%.		1,3	1,5	1,4	1,3	1,6	1,3	1,3	1,2	1,1	
Сумма экстрактивных веществ, на 60% этанол Р	Должно быть не менее 33%		34,5	34,5	34,4	34,4	34,3	34,0	33,9	33,7	33,2	
Измельченность сырья.	Цельное сырье: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм - не более 5 %. Измельченное сырье: частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм - не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0, 5 мм - не более 5%.		4,6 3,7 4,3	4,6 3,7 4,3	4,5 3,6 4,4	4,5 3,7 4,4	4,4 3,7 4,5	4,4 3,6 4,5	4,3 3,6 4,6	4,2 3,5 4,6	4,2 3,5 4,7	
Коэффициент водопоглощения	Не менее 4,0		4,4	4,4	4,4	4,3	4,3	4,25	4,2	4,2	4,1	
Коэффициент набухания	Не менее 7,2 (7,2 - 7,5)		7,5	7,5	7,45	7,4	7,36	7,31	7,3	7,3	7,2	
Посторонние примеси												
Другие части растения (листья, стебли, в том числе отделяемы при анализе).	Цельное сырье - не более 4,5 %;		2,15	2,16	2,17	2,16	2,18	2,17	2,17	2,18	2,18	

Показатели		Нормы	Периоды контроля, мес								
			0	3	6	9	12	18	24	30	36
Упаковка: мешки из крафт-бумаги. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%		Серия: 01.06.17. Дата начала испытания: 09, 2017 г. Дата окончания испытания: 10, 2021 г.									
Сырье других видов рода Родиола		не более 6%;	3,5	3,5	3,5	3,4	3,5	3,5	3,5	3,4	3,4
Органическая примесь.		Цельное сырье, измельченное сырье - не более 1 %;	0,7	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9	0,8	0,8
Минеральная примесь.		Цельное сырье, измельченное сырье - не более 3%	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	1,7	1,6	1,6
Тяжелые металлы.		ГФ РК Том 1 2.4.27 стр. 149–150	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Радионуклиды: -Цезий-137, - Стронций-90, Единица измерения Бк/кг		Допустимое содержание 400,0 и 200,0	Удельная эффективная активность радионуклидов 1,5 и 0,6		-	-	-	-	-	-	-
Микробиологическая чистота.		ГФРК1. т. 2.2.6.13 стр. 181–200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Количественное определение.		Цельное сырье, измельченное сырье: салидрозида - не менее 0,9 %, тирозола - не менее 0,2%.	1,23 0,24	1,23 0,24	1,22 0,24	1,22 0,23	1,2 0,23	1,1 0,22	1,1 0,22	1,0 0,2	1,0 0,2

**Результаты испытаний стабильности, установления сроков годности и рекомендуемых условий хранения
корневища и корней Родиолы разнозубчатой (Rhodiolae rhodiola heterodonta rhizomata et radices)**

Упаковка: мешки из крафт-бумаги. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%		Серия: 02.06.17. Дата начала испытания: 09, 2017 г. Дата окончания испытания: 10, 2021 г.								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес								
		0	3	6	9	12	18	24	30	36
Описание	Высушенные корневища и корни Родиолы разнозубчатой, собранные ранней весной и/ или поздней осенью	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Качественные реакции на салидрозид и тирозол	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться две зоны адсорбции серого цвета на уровне зон адсорбции СО салидрозида и	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Влажность	Цельное сырье - не более 13%, измельченное сырье, порошок - не более 12 %.	12,3	12,3	12,3	12,2	12,2	12,0	11,7	11,2	10,8
Зола общая.	Цельное сырье - не более 9%, измельченное сырье, порошок - не более 10 %.	5,4	5,4	5,3	5,25	5,2	5,1	5,1	5,0	4,8
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 4%.	1,5	1,5	1,4	1,4	1,35	1,3	1,3	1,2	1,1
Сумма экстрактивных веществ, на 60% этанол Р	Должно быть не менее 33%	34,7	34,7	34,6	34,5	34,4	34,3	34,2	34,1	34,0
Измельченность сырья.	Цельное сырье: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм - не более 5 %. Измельченное сырье: частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм - не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм - не более 5%.	4,9 3,8 4,2	4,9 3,8 4,2	4,8 3,8 4,3	4,7 3,6 4,3	4,7 3,55 4,4	4,6 3,5 4,5	4,5 3,45 4,6	4,4 3,3 4,7	4,3 3,2 4,8
Коэффициент водопоглощения	Не менее 4,0	4,6	4,6	4,6	4,6	4,5	4,4	4,3	4,3	4,2
Коэффициент набухания	Не менее 7,2 (7,2 - 7,5)	7,4	7,4	7,4	7,35	7,35	7,3	7,3	7,25	7,1
Посторонние примеси										
Другие части растения (листья, стебли, в том числе отделяемы при анализе).	Цельное сырье - не более 4,5 %;	3,5	3,5	3,4	3,45	3,4	3,3	3,5	3,45	3,6

Упаковка: мешки из крафт-бумаги. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%							Серия: 02.06.17. Дата начала испытания: 09, 2017 г. Дата окончания испытания: 10, 2021 г.				
							Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес		
0	3	6	9	12	18	24			30	36	
Сырье других видов рода Родиола	не более 6%;	4,6	4,6	4,65	4,7	4,7	4,5	4,6	4,7	4,75	
Органическая примесь.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 1 %;	0,8	0,8	0,75	0,8	0,8	0,75	0,8	0,85	0,9	
Минеральная примесь.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 3%	2,3	2,3	2,3	2,4	2,3	2,25	2,1	2,2	2,0	
Тяжелые металлы.	ГФ РК Том 1 2.4.27 стр. 149–150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Радионуклиды: -Цезий-137, - Стронций-90, Единица измерения Бк/кг	Допустимое содержание 400,0 и 200,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Микробиологическая чистота.	ГФРК1. т. 2.2.6.13 стр. 181–200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Количественное определение.	Цельное сырье, измельченное сырье: салидрозида - не менее 0,9 %, тирозола - не менее 0,2%.	1,2 0,25	1,2 0,25	1,15 0,245	1,15 0,24	1,13 0,23	1,1 0,23	1,1 0,22	1,0 0,2	0,95 0,2	

**Результаты испытаний стабильности, установления сроков годности и рекомендуемых условий хранения
корневища и корней Родиолы разнозубчатой (Rhodiolae rhodiola heterodonta rhizomata et radices)**

Показатели		Нормы	Периоды контроля, мес								
			0	3	6	9	12	18	24	30	36
Упаковка: мешки из крафт-бумаги. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%			Серия: 03.06.17. Дата начала испытания: 09, 2017 г. Дата окончания испытания: 10, 2021 г.								
Описание	Высушенные корневища и корни Родиолы разнозубчатой, собранные ранней весной и/ или поздней осенью		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Качественные реакции на салидрозид и тирозол	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться две зоны адсорбции серого цвета на уровне зон адсорбции СО салидрозида и		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Влажность	Цельное сырье - не более 13%, измельченное сырье, порошок - не более 12 %.		12,5	12,5	12,4	12,3	12,1	12,0	11,4	10,8	10,5
Зола общая.	Цельное сырье - не более 9%, измельченное сырье, порошок - не более 10 %.		5,7	5,7	5,6	5,55	5,45	5,3	5,2	5,0	4,8
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 4%.		1,2	1,2	1,2	1,25	1,2	1,2	1,1	1,0	0,9
Сумма экстрактивных веществ, на 60% этанол R	Должно быть не менее 33%		34,9	34,9	34,9	34,8	34,75	34,7	34,6	34,5	34,3
Измельченность сырья.	Цельное сырье: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм - не более 5 %. Измельченное сырье: частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм - не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0, 5 мм - не более 5%.		4,5 4,0 4,1	4,5 4,0 4,1	4,6 3,9 4,2	4,6 3,8 4,2	4,7 3,7 4,3	4,7 3,65 4,4	4,8 3,5 4,5	4,8 3,5 4,6	4,9 3,4 4,6
Коэффициент водопоглощения	Не менее 4,0		4,2	4,2	4,2	4,2	4,15	4,15	4,1	4,0	4,0
Коэффициент набухания	Не менее 7,2 (7,2 - 7,5)		7,5	7,5	7,4	7,45	7,4	7,35	7,3	7,25	7,2
Посторонние примеси											

Упаковка: мешки из крафт-бумаги. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%							Серия: 03.06.17. Дата начала испытания: 09, 2017 г. Дата окончания испытания: 10, 2021 г.			
							Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес	
0	3	6	9	12	18	24			30	36
Другие части растения (листья, стебли, в том числе отделяемы при анализе).	Цельное сырье - не более 4,5 %;	3,9	3,9	3,8	3,75	3,7	3,6	3,45	3,3	3,2
Сырье других видов рода Родиола	не более 6%;	5,0	5,0	4,85	4,8	4,7	4,6	4,45	4,2	4,1
Органическая примесь.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 1 %;	0,75	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,6	0,58	0,55
Минеральная примесь.	Цельное сырье, измельченное сырье - не более 3%	2,5	2,5	2,45	2,4	2,3	2,2	2,15	2,1	2,1
Тяжелые металлы.	ГФ РК Том 1 2.4.27 стр. 149–150	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Радионуклиды: -Цезий-137, -Стронций-90, Единица измерения Бк/кг	Допустимое содержание 400,0 и 200,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Микробиологическая чистота.	ГФРК1. т. 2.2.6.13 стр. 181–200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Количественное определение.	Цельное сырье, измельченное сырье: салидрозида - не менее 0,9 %, тирозола - не менее 0,2%.	1,1 0,23	1,1 0,23	1,1 0,23	1,06 0,22	1,05 0,22	1,0 0,21	1,0 0,21	0,96 0,2	0,92 0,19

Результаты испытаний стабильности, установления сроков годности и рекомендуемых условий хранения сухого экстракта из корневищ и корней Р. разнозубчатой (*Rhodiolae rhodiola heterodonta rhizomata et radices*)

Упаковка: стеклянная тара темного цвета по 100гр. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%						Серия: 01.09.21 Дата начала испытания: 09, 2021 г. Дата окончания испытания: 10. 2024 г.				
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес								
		0	3	6	9	12	18	24	30	36
Описание		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Подлинность, ТСХ		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Потеря веса при высушивании, %	не более 5,0	4,5	4,5	4,55	4,4	4,3	4,25	4,2	4,1	4,0
Угол естественного откоса	25–30	26,17	26,2	26,4	26,1	26,2	25,6	25,2	25,1	25,8
Сыпучесть, г/с	не более 10	9,47	9,45	9,46	9,40	9,37	9,33	9,3	9,25	9,2
Коэффициент прессуемости по насыпному объему	16–20	18,75	18,75	18,71	18,65	18,5	18,3	18,0	17,8	17,6
Индекс Хауснера	1,19–1,25	1,23	1,23	1,23	1,22	1,22	1,21	1,2	1,2	1,19
Количественное содержание; Салидрозид, % Тирозол, %	6–8,5	8,14	8,12	8,12	8,1	8,0	8,0	7,9	7,85	7,8
	0,9–1,3	1,2	1,2	1,2	1,18	1,15	1,10	1,06	1,0	0,9
Тяжелые металлы, %	не более 0, 01%	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Микробиологическая чистота	Категория 3Б	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения; «+»- соответствует

Результаты испытаний стабильности, установления сроков годности и рекомендуемых условий хранения сухого экстракта из корневищ и корней Р. разнозубчатой (*Rhodiolae rhodiola heterodonta rhizomata et radices*)

Упаковка: стеклянная тара темного цвета по 100гр.		Серия: 02.09.21								
Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%		Дата начала испытания: 09, 2021 г.								
		Дата окончания испытания: 10. 2024 г.								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес								
		0	3	6	9	12	18	24	30	36
Описание		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Подлинность, ТСХ		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Потеря веса при высушивании, %	не более 5,0	4,7	4,7	4,7	4,6	4,55	4,46	4,33	4,2	4,1
Угол естественного откоса	25–30	26,57	26,57	26,6	26,5	26,2	26,0	25,5	25,3	25,1
Сыпучесть, г/с	не более 10	8,5	8,45	8,4	8,38	8,35	8,31	8,3	8,2	8,2
Коэффициент прессуемости по насыпному объему	16–20	19,2	19,2	19,0	18,8	18,55	18,4	18,2	18,15	18,1
Индекс Хауснера	1,19–1,25	1,23	1,23	1,24	1,21	1,21	1,21	1,20	1,19	1,19
Количественное содержание; Салидрозид, % Тирозол, %	6–8,5	8,1	8,1	8,1	8,06	8,06	8,0	7,94	7,7	7,65
	0,9–1,3	1,2	1,2	1,2	1,15	1,13	1,11	1,08	1,0	0,93
Тяжелые металлы, %	не более 0,01%	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Микробиологическая чистота	Категория ЗБ	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения; «+»- соответствует

Результаты испытаний стабильности, установления сроков годности и рекомендуемых условий хранения сухого экстракта из корневищ и корней Р. разнозубчатой (*Rhodiolae rhodiola heterodonta rhizomata et radices*)

Упаковка: стеклянная тара темного цвета по 100гр. Температура: 25+- 2С. Относительная влажность: 60+-5%		Серия: 03.09.21 Дата начала испытания: 09, 2021 г. Дата окончания испытания: 10. 2024 г.								
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес								
		0	3	6	9	12	18	24	30	36
Описание		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Подлинность, ТСХ		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Потеря веса при высушивании, %	не более 5,0	4,6	4,6	4,58	4,55	4,5	4,35	4,28	4,16	4,12
Угол естественного откоса	25–30	24,8	24,8	24,75	24,71	24,65	24,58	24,3	24,2	24,0
Сыпучесть, г/с	не более 10	9,64	9,64	9,6	9,48	9,4	9,3	9,25	9,15	9,0
Коэффициент прессируемости по насыпному объему	16–20	18,64	18,64	18,45	18,34	18,3	18,22	18,18	18,16	18,0
Индекс Хауснера	1,19–1,25	1,22	1,22	1,22	1,21	1,21	1,2	1,2	1,19	1,19
Количественное содержание; Салидрозид, % Тирозол, %	6–8,5	8,1	8,1	8,1	7,9	7,9	7,8	7,7	7,5	7,3
	0,9–1,3	1,15	1,15	1,12	1,10	1,1	1,0	1,0	0,98	0,91
Тяжелые металлы, %	не более 0,01%	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Микробиологическая чистота	Категория 3Б	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Условные обозначения; «+»- соответствует