

Министерство здравоохранения и медицинской промышленности  
Российской Федерации

Самарский государственный медицинский университет

**В. А. КУРКИН**

***ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ  
ПРИРОДНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ  
СОЕДИНЕНИЯ***

Самара - 1996 (1998)

К у р к и н В.А. Фенилпропаноиды - перспективные природные биологически активные соединения. - Самара: СамГМУ, 1996. - 80 с.

В настоящей монографии обобщены и систематизированы литературные данные, а также результаты собственных исследований в области фенилпропаноидов, обуславливающих биологическую активность таких лекарственных растений, как родиола розовая (золотой корень), элеутерококк колючий, лимонник китайский, эхинацея пурпурная, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная и др.

В монографии рассматривается новая классификация фенилпропаноидов, а также обсуждаются вопросы распространения данной группы соединений в растениях, способы выделения и проблемы структурного анализа, стандартизации и создания лекарственных средств на основе растительного сырья.

Монография рассчитана на широкий круг специалистов, работающих в области фармации, фармакологии, биохимии, биологии, ботаники и других дисциплин медико-биологического профиля.

Рецензент - доктор химических наук, профессор Г. Г. Запесочная

*Настоящая монография посвящается  
25-летию юбилею фармацевтического  
факультета Самарского государственного  
медицинского университета*

## ВВЕДЕНИЕ

Фенилпропаноиды, содержащие в структуре один или несколько фрагментов С<sub>6</sub>-С<sub>3</sub>, широко встречаются в растительном мире, но лишь в последнее время данная группа соединений стала предметом пристального внимания исследователей в плане поиска перспективных биологически активных соединений и создания на их основе эффективных лекарственных средств.

Так, сравнительно недавно в медицинскую практику внедрены желчегонные препараты на основе кофеилхиновых кислот артишока и бессмертника итальянского [32, 102, 120], гепатопротекторные лекарственные средства на основе флаволигнанов расторопши пятнистой [46, 74, 171, 202, 204], выявлены антимикробные, противовирусные, иммуностимулирующие свойства гидроксикоричных кислот и их различных производных [10, 11, 57, 60, 85, 115, 127, 128, 168, 187], стимулирующие свойства гликозидов коричневого спирта, содержащихся в корневищах родиолы розовой [7, 94, 95] и корнях элеутерококка колючего [12, 17, 206].

Осуществление целенаправленного поиска фенилпропаноидных соединений, обладающих стимулирующими и адаптогенными свойствами, позволило выявить наличие гликозидов коричневого спирта, названных нами циннамилгликозидами [21], в таких перспективных лекарственных растениях, как ива корзиночная, сирень обильноцветущая [33, 48, 95, 170], а также в биомассе культуры ткани и клеток родиолы розовой [26, 52, 65]. При этом была выявлена зависимость химических, спектральных свойств и биологической активности от структуры фенилпропаноидов [33, 63, 95]. Следует отметить, что выявленные закономерности положены в основу методологических подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, содержащих циннамилгликозиды, а также использованы для разработки новой концепции создания препаратов на основе корневищ родиолы розовой [19, 25, 27, 29-31, 35, 37, 52, 54, 63, 64].

## 1. Классификация и номенклатура фенилпропаноидов

Интенсивные исследования в области фенилпропаноидов привели к выделению большого количества новых соединений, однако до настоящего времени еще не сложилась общепринятая классификация данной группы веществ. Вызывает неудобства и различная номенклатура, используемая исследователями при обсуждении структурного анализа фенилпропаноидов.

Фенилпропаноиды целесообразно рассматривать как большой класс природных соединений, состоящий из следующих групп:

### 1. Простые фенилпропаноиды

- а) коричные кислоты и их производные (сложные эфиры, гликозиды и другие производные);
- б) пиннамоиламиды;
- в) коричные спирты и их производные (эфиры, гликозиды);
- г) коричные альдегиды;
- д) фенилпропаны.

### 2. Сложные фенилпропаноиды

- а) фенилпропаноидные гликозиды на основе фенилэтаноидов;
- б) продукты окислительного сочетания фенилпропаноидов (лигнаны)
  - флаволигнаны;
  - ксантонолигнаны;
  - кумаринолигнаны;
  - алкалоидолигнаны;
  - нсолигнаны;
  - лигнаны (димеры и олигомеры фенилпропаноидов).

### 3. Биогенетически родственные фенилпропаноидам соединения (флавоноиды, кумарины и др.).

В соответствии с этой классификацией в таблице 1 приведены литературные данные о распространении в растениях собственно фенилпропаноидов (группы 1 и 2). Что касается флавоноидов и кумаринов, биогенетическими предшественниками которых являются фенилпропаноиды, то их целесообразно рассматривать в рамках общей классификации лишь с точки зрения биосинтеза. Данные соедине-

ния, как самостоятельные классы природных веществ, хорошо освещены в соответствующих монографиях и обзорных работах [6, 34, 158, 159, 179, 198, 199, 208].

На примере соединений (1), (23), (39), (60) и (74) (табл. 1) показана целесообразность использования унифицированной нумерации углеродных атомов фенилпропаноидов, позволяющей четко выделять *пропановый фрагмент* в молекуле (С-7, С-8 и С-9, соответствующие, например, часто используемым обозначениям - С- $\alpha$ , С- $\beta$  и С- $\gamma$ ), и при этом видеть особенности строения различных групп фенилпропаноидных соединений. На наш взгляд, этот подход особенно актуален в случае интерпретации и сравнительного анализа спектральных данных при проведении структурных исследований с помощью  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии и других методов.

## 2. Распространение фенилпропаноидов в растениях

Литературные данные о распространении фенилпропаноидов в растительном мире (табл. 1) свидетельствуют о том, что богатым источником биологически активных соединений являются растения семейств сложноцветных или астровых (Asteraceae), толстянковых (Crassulaceae), аралиевых (Araliaceae), норичниковых (Scrophulariaceae), ивовых (Salicaceae), подорожниковых (Plantaginaceae), волчниковых (Thymelaeaceae), губоцветных или яснотковых (Lamiaceae), маслиновых (Oleaceae).

В данном разделе детально будут рассмотрены фенилпропаноиды, имеющие оригинальное строение или представляющие наибольший интерес в плане структурных исследований или их биологической активности. Прежде всего, имеются в виду фенилпропаноидные гликозиды (15-18, 27-34, 39-59, 76-79), флаволигнаны (60-65), ксантолигнаны (66, 67), кумаринолигнаны (68, 69), неолигнаны (71-73), лигнаны (74-81), целенаправленное исследование которых получило развитие лишь в последние годы. В соответствии с этим автор в специальном разделе остановится на отдельных лекарственных растениях (родиола розовая, элеутерококк колючий, эхинацея пурпуровая, Melissa лекарственная, расторопша пятнистая, сирень обыкновенная), представляющих наибольший интерес как перспективные источники лекарственных средств и относящихся к вышеперечисленным семействам.

В табл. 1 не приведены исчерпывающие данные о распространении таких из-

вестных соединений, как п-кумаровая, кофейная, феруловая, синаповая кислоты (1-6) и некоторых других соединений, так как эти вопросы освещены в соответствующих монографиях [5, 34,158,159]. Среди простых фенилпропаноидов наибольший интерес в плане биологической активности и структурного анализа представляют гликозиды коричных спиртов (27-34) и производные коричных кислот (9-19). В плане иллюстрации многообразия фенилпропаноидов приведено несколько примеров циннамоламинов (20-22), изучение масс-спектров которых позволило выявить некоторые закономерности [28, 61]. Особое место среди простых фенилпропаноидов занимают соединения, лишённые в пропановом фрагменте кислородсодержащей функциональной группы (фенилпропаны). В табл. 1 приведены лишь наиболее яркие примеры - анетол (36), эстрагол (37) и эвгенол (38), хотя данная группа соединений широко представлена в растительном мире [9,77, 78,158], причем они являются не только составной частью эфирных масел, но могут находиться в растениях и в гликозильированной форме, например эвгенол [139]. В этом аспекте является важным учет того обстоятельства, что в случае ферментативных процессов (например, в ходе медленной сушки) гликозиды расщепляются до соответствующих агликонов, за счет которых содержание эфирного масла в растительном сырье может увеличиваться. Наблюдения показывают, что эта причина не всегда принимается во внимание исследователями при сопоставлении данных о содержании эфирного масла в различных образцах сырья одного вида лекарственного растения.

Из табл. 1 следует, что разнообразие фенилпропаноидных гликозидов обусловлено строением фрагмента C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-, углеводной части, а также других структурных единиц, входящих в их молекулу. Самой многочисленной группой гликозидов являются производные фенилэтаноидов (сложные фенилпропаноиды) (39-59), распространение которых в растениях более широко освещено в зарубежном обзоре [128]. Причем в последнее время появились сообщения о выделении ряда новых гликозидов, представляющих интерес с точки зрения хемосистематики, структурного анализа, биологической активности [108,109,114,121-123,173,174,210].

Сравнительно немногочисленной группой, на сегодняшний день, являются лигноиды на основе флавоноидов (60-65), ксантонов (66,67) и кумаринов (68, 69), проблемы структурного анализа которых, а также данные об их распространении в растениях детально обсуждены в обзоре [46]. Кроме того, недавно появилось первое сообщение о выделении лигноида (70) на основе алкалоида [196], что

стало основанием для отнесения нами акригина А (70) к новой группе веществ - *алкалоидолигнанам*. Данные соединения представляют интерес и в плане их биосинтеза, так как в основе образования лигнаноидов, как и в случае лигнанов, лежит реакция окислительного сочетания [34, 46, 185, 186]. В этом отношении особого внимания среди последних работ заслуживают исследования механизма биосинтеза лигнановых соединений *Forsythia intermedia* (сем. *Oleaceae*) [185, 186]. В частности, было показано, что фенилаланин и феруловая кислота (4) являются хорошими биогенетическими предшественниками лигнанов - арктигенина, эпипинорезинола и филлогенина, причем их образование идет за счет окислительного сочетания двух молекул кониферилового спирта (25) по схеме: феруловая кислота  $\rightarrow$  ферулоил-S-CoA  $\rightarrow$  кониферильный альдегид  $\rightarrow$  кониферильный спирт  $\rightarrow$  лигнан. Интересно, что суспензионная культура *Forsythia intermedia* накапливает до 10 % лигнановых гликозидов (от массы воздушно-сухого сырья) [185, 186].

Что касается лигнанов и их гликозидов (74 - 81), то в табл. 1 приведены лишь примеры веществ, иллюстрирующие многообразие этого класса, а также соединения, для которых обсуждается биологическая активность, хотя данная группа соединений широко встречается в растениях и представлена не только бензилфенилтетрагидрофуранами (74-77), дифенилфурофуранами (78, 79) и дибензоциклооктанами (80, 81), но и другими производными [152, 158, 159, 178, 208].

Высокая метаболическая активность выявлена для гликозидов п-кумаровой и феруловой кислот, накапливающихся в суспензионной культуре *Chenopodium gibbum* [119, 193]. Авторами данных исследований высказано предположение, что вышеперечисленные метаболиты могут участвовать в образовании более сложных фенилпропаноидов. В литературе имеются сведения об образовании коричневых кислот, коричневых спиртов, лигнанов, их гликозидов и во многих других культурах ткани и клеток лекарственных растений, что нашло отражение в табл. 1. Из этого следует, что в ходе биосинтеза растительных веществ *in vitro* реализуется чаще всего ацетатно-малонатный путь [34].

Данные табл. 1 будут полезны и при обсуждении вопросов, посвященных методам выделения фенилпропаноидов и их структурного анализа (разделы 3 и 4), а также будут использоваться при рассмотрении вопросов, связанных с решением проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и создания препаратов на основе субстанций, содержащих фенилпропаноиды (разделы 5 и 6).

Таблица 1

## ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ И ИХ РАСПРОСТРАНЕНИЕ В РАСТЕНИЯХ

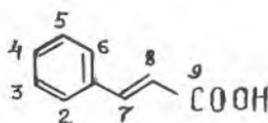
Соединение, константы, растительный источник, семейство, литература	Структура соединения
1	2

## 1. ПРОСТЫЕ ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ

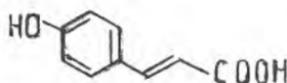
## 1а. Корицие кислоты и их производные

1. Корицие кислота

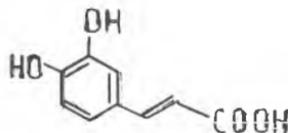
$C_9H_8O_2$  ( $M^+$  148),  
т. пл. 119-121 $^{\circ}$  (хлф-гексан),  
*Populus laurifolia* Ledeb.  
(почки), Salicaceae [ 93 ].

2. p-Кумаровая кислота

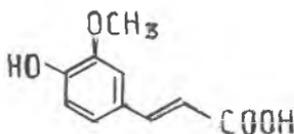
$C_9H_8O_3$  ( $M^+$  164),  
т. пл. 207-209 $^{\circ}$  (хлф-MeOH),  
 $\lambda_{max}$  227, 295нм, 309 нм,  
*Cercasus serrulata* Don.  
(цветки), Rosaceae [ 49 ];  
*Rhodiola rosea* L.  
(биомасса), Crassulaceae [ 52 ];  
*Populus balsamifera* L.  
(почки), Salicaceae [ 59 ];  
*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.)  
Maxim. (корни), Araliaceae [ 53 ].

3. Кофейная кислота

$C_9H_8O_4$  ( $M^+$  180),  
т. пл. 218-222 $^{\circ}$  (водный ацетон),  
 $\lambda_{max}$  247, 299, 327 нм,  
*Cercasus serrulata* Don.  
(цветки), Rosaceae [ 49 ];  
*Rhodiola rosea* L.  
(корневища), Crassulaceae [ 211];  
*Melissa officinalis* L.  
(трава), Lamiaceae [ 62, 168 ];  
*Populus balsamifera* L.  
(почки), Salicaceae [ 59 ].

4. Феруловая кислота

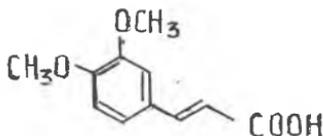
$C_{10}H_{10}O_4$  ( $M^+$  194),  
т. пл. 168-170 $^{\circ}$  (водный спирт),  
 $\lambda_{max}$  242, 292, 324 нм,  
*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.)



Maxim. (корни), Araliaceae [ 53 ];  
*Populus balsamifera* L.  
 (почки), Salicaceae [ 59 ].

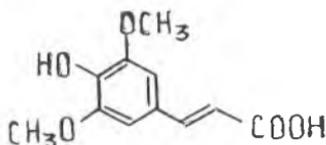
5. 3,4-Диметоксикоричная кислота

$C_{11}H_{12}O_4$  ( $M^+$  206),  
 т. пл. 142-145° (водный ацетон),  
*Populus balsamifera* L.  
 (почки), Salicaceae [ 59 ].



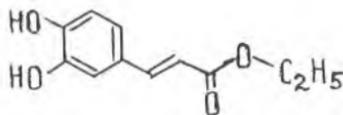
6. Синаповая кислота

$C_{11}H_{12}O_5$ ,  
 т. пл. 191-192° (водный спирт),  
*Brassica oleracea* (листья),  
 Brassicaceae [ 158 ].



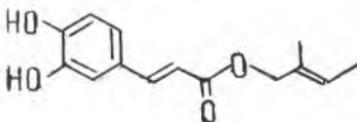
7. Этилкофеат

$C_{11}H_{12}O_4$  ( $M^+$  204),  
 т. пл. 143-146° (хлф-МеОН),  
*Cerasus serrulata* Don.  
 (цветки), Rosaceae [ 49 ];



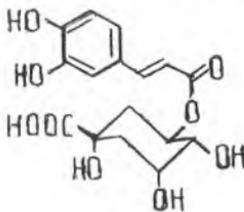
8. Изопентенилкофеат

$C_{14}H_{16}O_4$  ( $M^+$  248),  
 т. пл. 115-117° (хлф-гексан),  
 $\lambda_{max}$  242, 299, 327 нм,  
*Populus balsamifera* L.  
 (почки), Salicaceae [ 59 ].



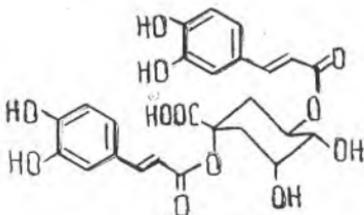
9. Хлорогеновая кислота

$C_{16}H_{18}O_9$ ,  
 т. пл. 203-205° (вода),  
 $\lambda_{max}$  243, 300пл, 330 нм,  
*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.)  
 Maxim. (корни), Araliaceae [ 53, 206 ];  
*Helichrysum italicum* Guss.  
 (цветки), Asteraceae [ 32 ].



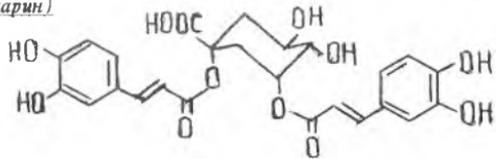
10. 1,5-Дикофеоилхинная кислота

$C_{25}H_{24}O_{12} \cdot H_2O$ ,  
 светло-желтое аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  245пл, 301пл, 329 нм,  
*Helichrysum italicum* Guss.  
 (цветки), Asteraceae [ 32 ].

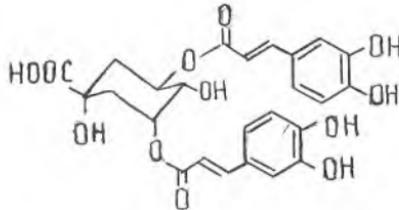


11. 1,3-Ликофеилхинная кислота (цинарин)

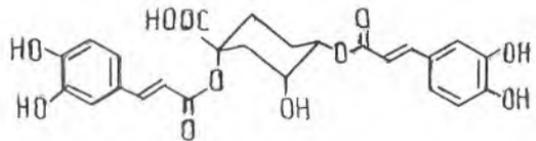
$C_{25}H_{24}O_{12} \cdot H_2O$ ,  
т. пл. 226-228° (вода) (разл.),  
 $\lambda_{max}$  245нл, 300нл, 330 нм,  
*Helichrysum italicum* Guss.  
(цветки), Asteraceae [ 32 ].

12. 3,5-Ликофеилхинная кислота

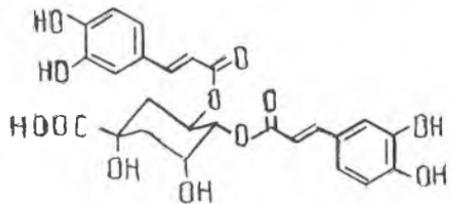
$C_{25}H_{24}O_{12} \cdot H_2O$ ,  
светло-желтое аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  242, 300, 330 нм,  
*Helichrysum italicum* Guss.  
(цветки), Asteraceae [ 32 ].

13. 1,4-Ликофеилхинная кислота

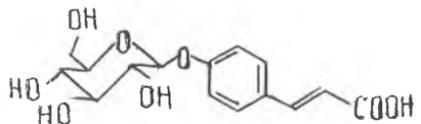
$C_{25}H_{24}O_{12} \cdot H_2O$ ,  
светло-желтое аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  235, 301, 330 нм,  
*Helichrysum italicum* Guss.  
(цветки), Asteraceae [ 32 ].

14. 4,5-Ликофеилхинная кислота

$C_{25}H_{24}O_{12} \cdot H_2O$ ,  
светло-желтое аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  245нл, 299нл, 330 нм,  
*Helichrysum italicum* Guss.  
(цветки), Asteraceae [ 32 ].

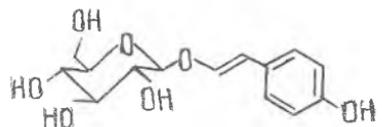
15. 4-O-β-D-Глюкопиранозид п-кумаровой кислоты

$C_{15}H_{18}O_8$ ,  
т. пл. 238-240° (хлф-МеОН),  
 $\lambda_{max}$  261 нм,  
*Rhodiola rosea* L.  
(культура ткани) [ 52 ].

16. 1-O-β-D-Глюкопиранозид п-кумаровой кислоты

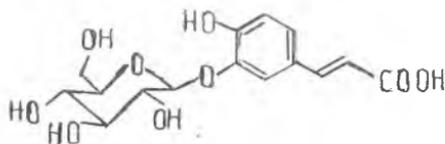
(Мелилотозид)

$C_{15}H_{18}O_8$ ,  
т. пл. 223-224° (этанол),  
 $\lambda_{max}$  230, 317 нм,  
*Rhodiola rosea* L.  
(культура ткани) [ 52 ].

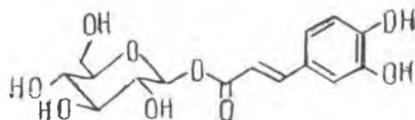


17. 3-O-β-D-Глюкопиранозид кофейной кислоты

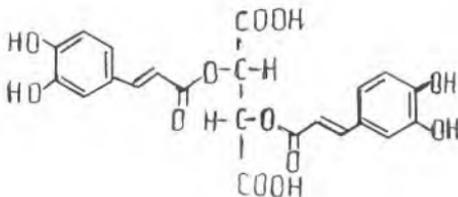
$C_{15}H_{18}O_9$ ,  
 т. пл. 195-198° (хлф-МеОН),  
 $\lambda_{max}$  227, 295, 311 нм,  
*Rhodiola rosea* L.  
 (культура ткани) [ 52 ].

18. 1-O-β-D-Глюкопиранозид кофейной кислоты

$C_{15}H_{18}O_9$ ,  
 т. пл. 182-184,5° (этанол),  
 $\lambda_{max}$  217, 235, 299, 327 нм,  
*Cerasus serrullata* Don. (цветки),  
 Rosaceae [ 49 ].

19. 2,3-Дикофеоилвинная кислота (цикориевая кислота)

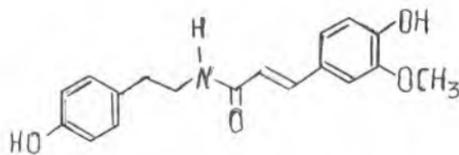
$C_{22}H_{18}O_{12}$ , аморфное вещество,  
*Echinacea angustifolia*  
 (листья), (Asteraceae) [ 112 ];  
*Echinacea pallida* Nutt. (листья) [127];  
*Echinacea purpurea* L. (листья) [112];  
 $[\alpha]_D^{25} + 374^\circ$  (МеОН), т. пл. 204-206°  
*Cichorium endivia* L. (Asteraceae) [138,144 ];  
*Cichorium intybus* L. (листья) [191].



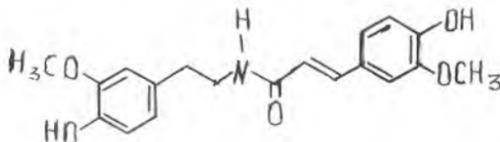
## 16. Циннамоиламиды

20. Ферулоилтирамин

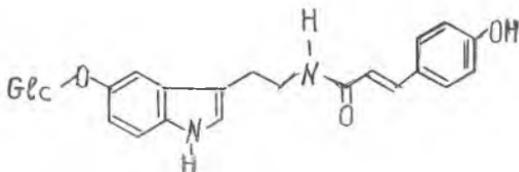
$C_{18}H_{19}NO_4$  ( $M^+$  313),  
 т. пл. 146-148°,  
 $\lambda_{max}$  221, 290, 317 нм,  
*Aerva lanata* Juss. (травя),  
 Amaranthaceae [ 28 ].

21. Ферулоилгомованилламин

$C_{19}H_{21}NO_5$  ( $M^+$  343),  
 т. пл. 156-160°,  
 $\lambda_{max}$  232, 290, 318 нм,  
*Aerva lanata* Juss. (травя),  
 Amaranthaceae [ 28 ].

22. Глюкозид п-кумароилсеротонина

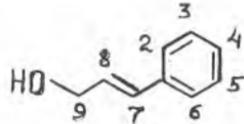
$C_{25}H_{23}N_2O_8$  ( $M^+$  агликона 322),  
 т. пл. 227-230°,  
*Carthamus tinctorius* L. (плоды),  
 Asteraceae [ 61 ].



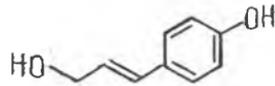
## 1в. Корициные спирты и их производные

23. Корициный спирт

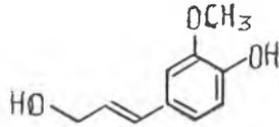
$C_9H_{16}O$  ( $M^+$  134),  
 т. пл. 33-34° (хлф-гексан),  
 $\lambda_{\max}$  252 нм,  
*Rhodiola rosea* L. (корневища),  
 Crassulaceae [ 21 ];  
*Rhodiola arctica* Boriss. (корневища) [ 91 ].

24. п-Кумаровый спирт

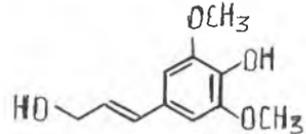
$C_9H_{10}O_2$  ( $M^+$  150),  
 т. пл. 116-118° (вода),  
 $\lambda_{\max}$  264 нм,  
*Rhodiola rosea* L.  
 (калусная культура) [26, 52].

25. Конифериловый спирт

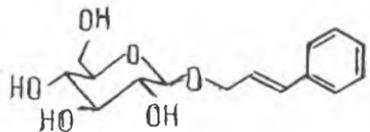
$C_{10}H_{12}O_3$  ( $M^+$  180),  
 т. пл. 74-75°,  
*Vanillia mexicana* Mill.  
 Orchidaceae [158 ].

26. Синаповый спирт

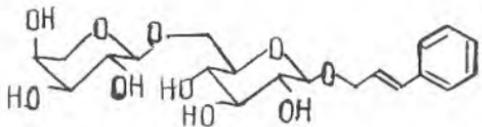
$C_{10}H_{12}O_3$  ( $M^+$  210),  
 т. пл. 63-65°,  
*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.)  
 Maxim. (корни), Araliaceae [ 206 ].

27. Розин

$C_{15}H_{20}O_6$ ,  
 бесцветное стекловидное вещество,  
 $\lambda_{\max}$  252 нм,  
 $[\alpha]_D^{20}$  - 44.8° ( $CHCl_3$  - MeOH),  
*Rhodiola rosea* L. (корневища),  
 Crassulaceae [ 21 ];  
*Rhodiola arctica* Boriss. (корневища) [ 91 ].

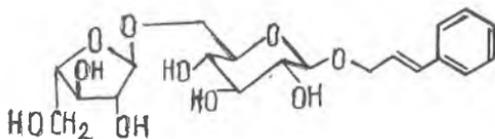
28. Розавин

$C_{20}H_{28}O_{10}$ ,  
 т. пл. 171-173° (этанол)  
 $\lambda_{\max}$  252 нм,  
 $[\alpha]_D^{20}$  - 56.5° ( $CHCl_3$  - MeOH),  
*Rhodiola rosea* L. (корневища),  
 Crassulaceae [ 21 ];  
*Rhodiola arctica* Boriss.  
 (корневища) [ 91 ].

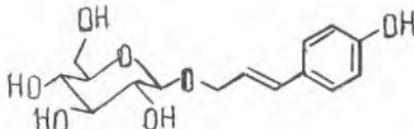


29. Розарин

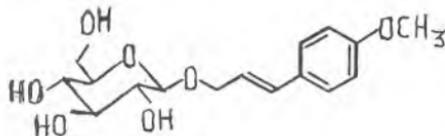
$C_{20}H_{28}O_{10}$ ,  
бесцветное стекловидное  
вещество,  
 $\lambda_{\max}$  252 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  - 76.1° (CHCl<sub>3</sub> - MeOH),  
*Rhodiola rosea* L. (корневища),  
Crassulaceae [ 21 ];  
*Rhodiola argtica* (корневища) [ 91].

30. Триандрин

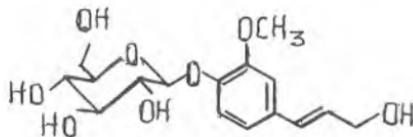
$C_{15}H_{20}O_7 \cdot H_2O$ ,  
т. пл. 178-180° (вода)  
 $\lambda_{\max}$  264 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  - 62.3° (вода),  
*Rhodiola rosea* L.  
(калусная культура),  
Crassulaceae [ 52 ];  
*Salix triandra* L. (кора), Salicaceae [ 200 ]  
*Lilium cordatum* (Thunb.) Loidz.  
(лепестки), Liliaceae [180].

31. Вималин

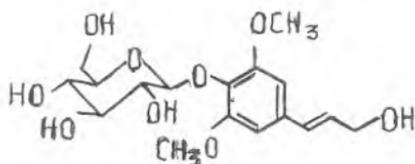
$C_{16}H_{22}O_7 \cdot H_2O$ ,  
т. пл. 143-144° (вода),  $\lambda_{\max}$  262 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  - 60.6° (вода),  
*Rhodiola rosea* L. (калусная  
культура), Crassulaceae [ 52 ];  
*Salix viminalis* L. (кора), Salicaceae [ 201].

32. Кониферин

$C_{16}H_{22}O_8$ ,  
т. пл. 143-144° (вода)  
 $\lambda_{\max}$  258, 266(пл) нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  - 60.6° (вода),  
*Syringa vulgaris* L. (кора), Oleaceae [ 48 ];  
*Lilium cordatum* (Thunb.) Koidz.  
(лепестки), Liliaceae [ 180 ];  
*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.)  
Maxim. (корни), Araliaceae [ 48, 53].

33. Сидрингин. (Элеутерозид В)

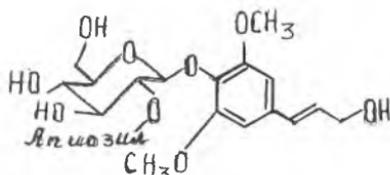
$C_{17}H_{24}O_9$ ,  
т. пл. 190-192° (вода),  $\lambda_{\max}$  266 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{19}$  - 29.0° (этанол),  
*Syringa vulgaris* L. (кора) [ 48 ],



Syringa amurensis (кора) [56];  
 (листья), Oleaceae [ 54];  
 Lilium cordatum (Thunb.) Koidz.  
 (лепестки), Liliaceae [ 180];  
 Codonopsis tangshen Oliv.  
 (корни), Campanulaceae [ 209];  
 Eleutherococcus senticosus  
 (кора, корни) [53, 58, 81, 118, 206].

34. Сирингенин-4'-β-D-апиофуранозил-(1→2)-глюкопиранозид

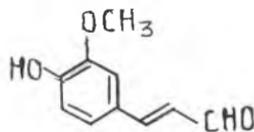
$C_{22}H_{32}O_{13}$ ,  
 $\lambda_{max}$  266 нм,  
 Viscum album L.  
 (листья и стебли), [ 207 ].  
 Eleutherococcus senticosus  
 (кора), Araliaceae [ 58 ].



*12. Коричные альдегиды*

35. Кониферилловый альдегид

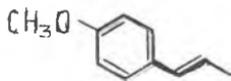
Светло-желтое сиропообразное  
 вещество,  
 $C_{10}H_{10}O_3$  ( $M^+$  178),  
 Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.)  
 Maxim. (корни), Araliaceae [ 53 ].



*1d. Фенилпропаны*

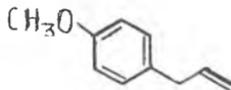
36. Анетол

$C_{10}H_{12}O$ ,  
 т. пл. 21,5-22,5° (этанол),  
 Foeniculum vulgare Mill. (плоды),  
 Apiaceae [ 158 ].



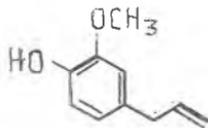
37. Эстрагол (метилхавикол. изоанетол)

$C_{10}H_{12}O$ ,  
 маслянистая жидкость, т. кип. 215-216°,  
 Artemisia dracunculus L. (трава),  
 Asteraceae [ 158 ].



38. Эвгенол

$C_{10}H_{12}O_2$ ,  
 маслянистая жидкость, т. кип. 248-252°,  
 Caryophyllus aromaticus L. =  
 Eugenia caryophyllata Thunb. (бутоны),  
 Caryophyllaceae [158 ].



## 2. СЛОЖНЫЕ ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ

## 2а. Фенилпропаноидные гликозиды на основе фенилэтанойдов

39. Актвозид (вербаскозид)C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>15</sub> · H<sub>2</sub>O,

т. пл. 147-150° (вода)

λ<sub>max</sub> 242, 299нм, 330 нм,[α]<sub>D</sub> - 85.6° (MeOH),

Syringa vulgaris L. (кора) [ 48 ],

(цветки), Oleaceae [ 116 ];

Digitalis purpurea L.

(калусная культура листьев)

Scrophulariaceae [177];

Verbascum sinuatum L.

(травя), Scrophulariaceae [159];

Calceolaria ascendens

(травя), Scrophulariaceae [128];

Rhemania glutinosa

(калусная культура)

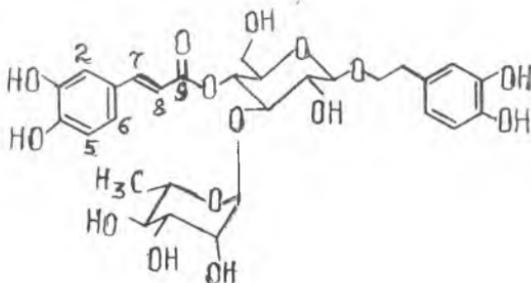
Scrophulariaceae [189];

Plantago crassifolia

(листья и корни), Plantaginaceae [128];

Stachys seedlings

(листья), Lamiaceae [ 128 ].

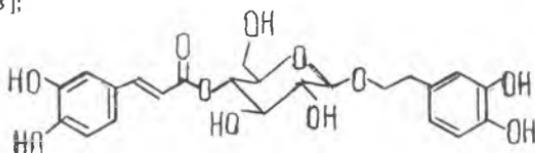
40. ДезрамнозилакттеозидC<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>,

аморфное вещество,

λ<sub>max</sub> 218, 247, 290, 330 нм,[α]<sub>D</sub> - 19.8° (MeOH),

Digitalis purpurea L.

(листья), Scrophulariaceae [ 177 ].

41. ФорзитазидC<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>15</sub> · H<sub>2</sub>O,

т. пл. 147-150° (вода)

λ<sub>max</sub> 235, 242, 298нм, 330 нм,[α]<sub>D</sub> - 17.8° (MeOH),

Syringa vulgaris L. (кора),

Oleaceae [ 48 ];

Digitalis purpurea L.

(калусная культура листьев)

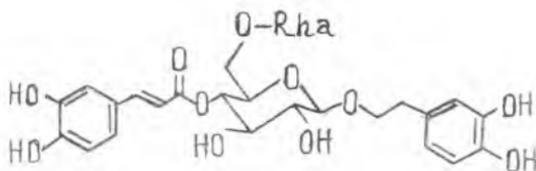
Scrophulariaceae [ 177 ];

Calceolaria ascendens

(травя), Scrophulariaceae [ 128 ];

Rhemania glutinosa

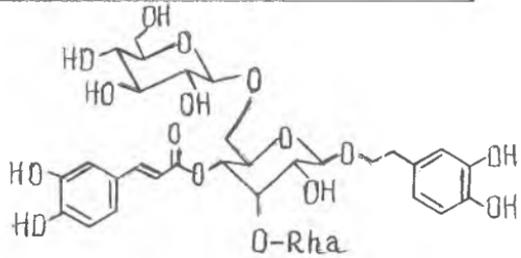
(калусная культура)



Scrophulariaceae [ 189 ];  
*Forsythia suspensa* Vahl.  
 (плоды и листья), Oleaceae [162].

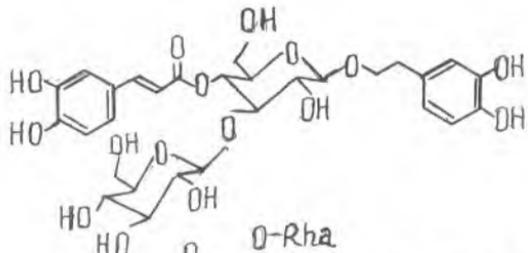
42. Неоактеозид

$C_{35}H_{46}O_{20} \cdot 4H_2O$ ,  
 т. пл.  $160^{\circ}$  (разл.) (абсол. этанол),  
 $\lambda_{max}$  235, 242, 298нм, 330 нм,  
*Syringa vulgaris* L. (цветки),  
 Oleaceae [ 116 ].



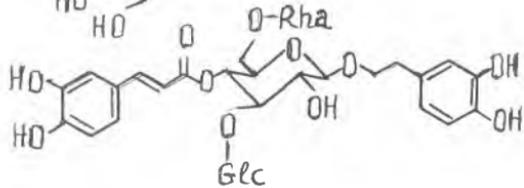
43. Пурпуреозид А

$C_{29}H_{36}O_{16}$ ,  
 $\lambda_{max}$  218, 247, 291, 333 нм,  
 $[\alpha]_D^{25} - 54.3^{\circ}$  (MeOH),  
*Digitalis purpurea* L.  
 (листья и их каллусная культура),  
 Scrophulariaceae [ 177 ].



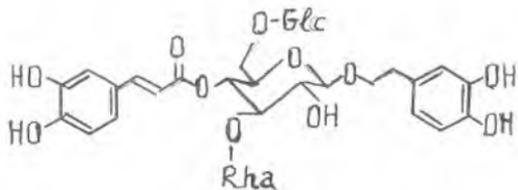
44. Пурпуреозид В

$C_{35}H_{46}O_{21}$ ,  
 аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  218, 247, 290, 330 нм,  
 $[\alpha]_D^{27} - 16.0^{\circ}$  (MeOH),  
*Digitalis purpurea* L.  
 (листья и их каллусная культура),  
 Scrophulariaceae [ 177 ].



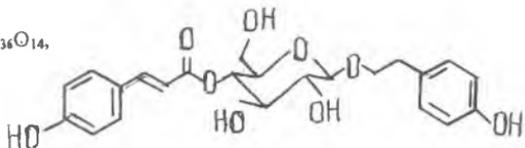
45. Пурпуреозид С

$C_{35}H_{46}O_{21}$ ,  
 аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  230, 245, 290, 332 нм,  
 $[\alpha]_D^{27} - 16.3^{\circ}$  (MeOH),  
*Digitalis purpurea* L.  
 (листья и их каллусная культура),  
 Scrophulariaceae [ 177 ].



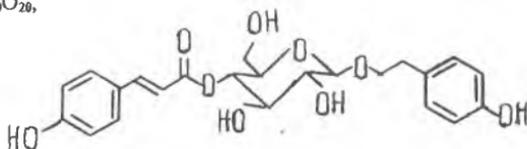
46. Османтвзид А

Выделен в виде пентаацетата  $C_{33}H_{36}O_{14}$ ,  
 $[\alpha]_D^{23} - 16.3^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>),  
*Osmanthus fragrans* Lour.  
 var. *aurantiacus* Makino  
 (листья), Oleaceae [ 160 ].

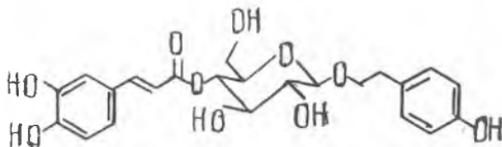


47. Османтүзид В

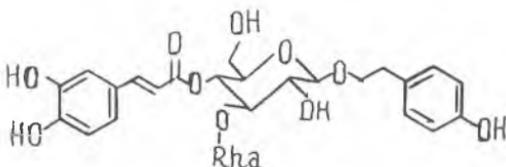
Выделен в виде гептаацетата  $C_{48}H_{50}O_{26}$ ,  
 $[\alpha]_D^{23} - 47.4^\circ$  ( $CHCl_3$ ),  
*Osmanthus fragrans* Lour.  
 var. *aurantiacus* Makino  
 (листья), Oleaceae [ 161 ].

48. Сирингалид А

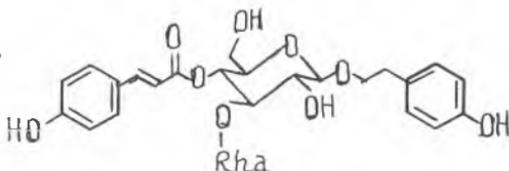
Выделен в виде гексаацетата  $C_{35}H_{38}O_{16}$ ,  
 т. пл. 50-52°  
 $[\alpha]_D^{30} - 35.7^\circ$  ( $CHCl_3$ ),  
*Syringa reticulata* (Blume) Hara  
 (листья), Oleaceae [ 161 ].

49. Сирингалид А-3'-alpha-рамнозид

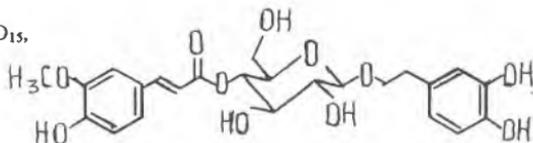
Выделен в виде октаацетата  $C_{45}H_{52}O_{22}$ ,  
 т. пл. 68-70°  
 $[\alpha]_D^{30} - 49.4^\circ$  ( $CHCl_3$ ),  
*Syringa reticulata* (Blume) Hara  
 (листья), Oleaceae [ 161 ].

50. Изо-сирингалид -3'-alpha-рамнозид

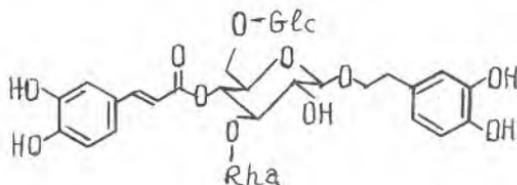
Выделен в виде октаацетата  $C_{45}H_{52}O_{21}$ ,  
 т. пл. 67-70°  
 $[\alpha]_D^{30} - 46.3^\circ$  ( $CHCl_3$ ),  
*Syringa reticulata* (Blume) Hara  
 (листья), Oleaceae [ 161 ].

51. Сирингалид В

Выделен в виде пентаацетата  $C_{34}H_{38}O_{15}$ ,  
 т. пл. 55-57°  
 $[\alpha]_D^{30} - 23.6^\circ$  ( $CHCl_3$ ),  
*Syringa reticulata* (Blume) Hara  
 (листья), Oleaceae [ 161 ].

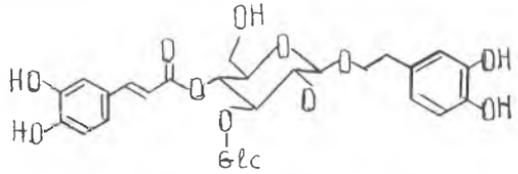
52. Эхинакозид

$C_{35}H_{46}O_{20} \cdot 4H_2O$ ,  
 $[\alpha]_D - 56.5^\circ$  ( $H_2O$ ),  
*Echinacea angustifolia* Moench.  
 (корни), Asteraceae [ 127, 158 ];  
*Syringa reticulata* (Blume) Hara  
 (листья), Oleaceae [ 161 ].

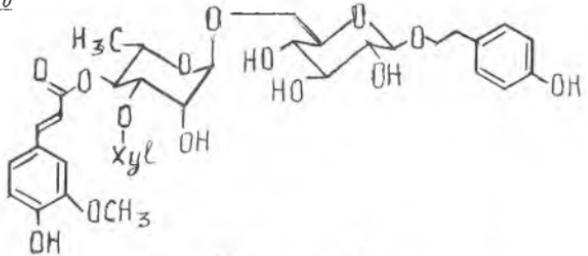


53. Плантамайозид

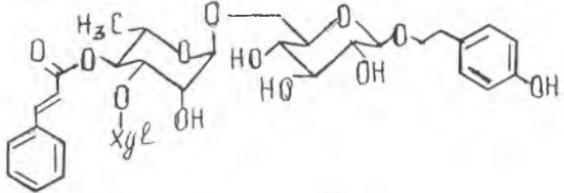
$C_{29}H_{46}O_{16}$ ,  
аморфное вещество,  
 $\lambda_{\max}$  220, 247, 292, 332 нм,  
 $[\alpha]_D^{19.2} - 42.47^\circ$  (MeOH),  
*Plantago major* L. subsp. *major*  
(листья), Plantaginaceae [187].

54. 4-Ферулоилмуссатиозид

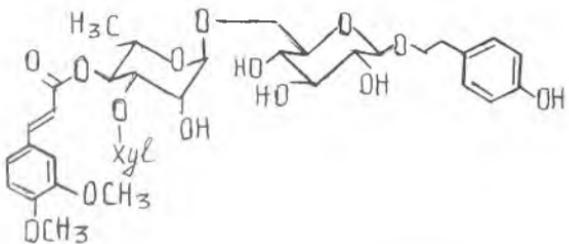
$C_{33}H_{46}O_{18}$ ,  
желтое аморфное вещество,  
 $[\alpha]_D - 30.5^\circ$  (MeOH),  
*Mussatia hyacinthia* (Standl.)  
Sandw. (кора),  
Bignoniaceae [156].

55. Муссатиозид I

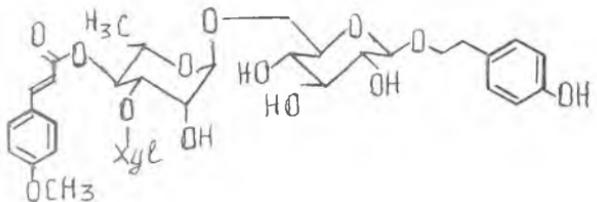
$C_{34}H_{44}O_{16}$ ,  
аморфное вещество,  
*Mussatia* sp. (кора),  
Bignoniaceae [155].

56. Муссатиозид II

$C_{36}H_{47}O_{18}$ ,  
белое аморфное вещество,  
 $[\alpha]_D - 10.0^\circ$  (MeOH),  
*Mussatia hyacinthia*  
(кора), [155].

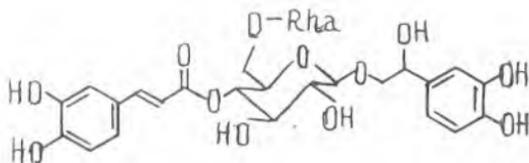
57. Муссатиозид III

$C_{33}H_{45}O_{17}$ ,  
белое аморфное вещество,  
 $[\alpha]_D - 30.0^\circ$  (MeOH),  
*Mussatia hyacinthia*  
(кора), [155].

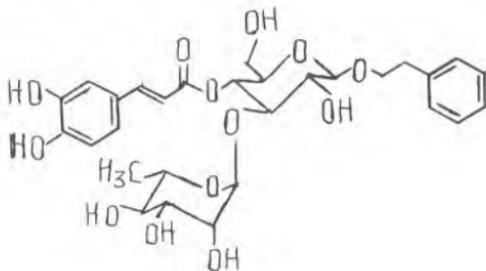


58. Форзитозид С

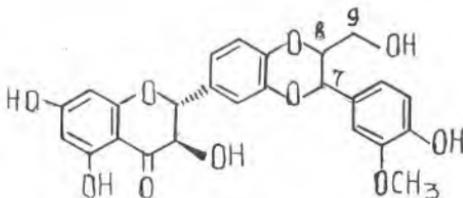
$C_{29}H_{36}O_{16}$ ,  
аморфное вещество  
 $\lambda_{\text{max}}$  219, 245, 290, 302, 332 нм,  
 $[\alpha]_D^{18} - 18.7^\circ$  (MeOH),  
Forsythia suspensa Vahl.  
(плоды), Oleaceae [137].

59. Джинозид С

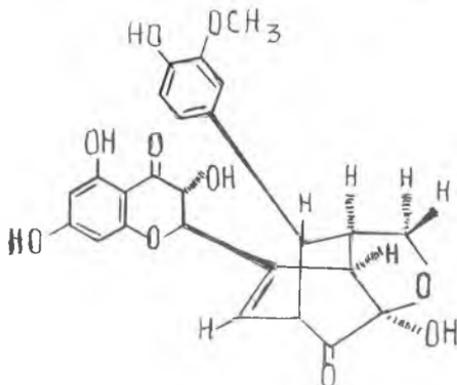
$C_{29}H_{36}O_{13} \cdot 2H_2O$ ,  
белое аморфное вещество,  
 $[\alpha]_D - 86.9^\circ$  (MeOH),  
Rehmania glutinosa Libosch.  
var. purpurea Makino (корни),  
Scrophulariaceae [189].

26. Продукты окислительного сочетания фенилпропаноидов (лигноиды)- Флаволигнаны60. Силибин

$C_{25}H_{22}O_{10}$ ,  
т. пл. 164-168 $^\circ$ ,  
 $\lambda_{\text{max}}$  289, 325 (пл) нм,  
 $[\alpha]_D + 10.8^\circ$  (ацетон),  
Silybum marianum (L.) Gaertn.  
(плоды), Asteraceae [153].

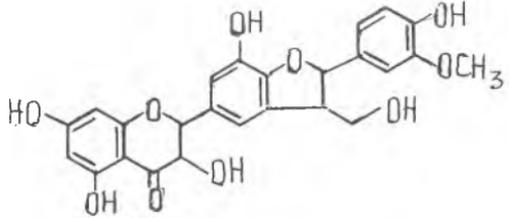
61. Силидианин

$C_{25}H_{22}O_{10}$ ,  
т. пл. 174-175 $^\circ$ ,  
 $\lambda_{\text{max}}$  288, 322 (пл) нм,  
 $[\alpha]_D + 81.4^\circ$  (пиридин),  
Silybum marianum (L.) Gaertn.  
(плоды), Asteraceae [205].

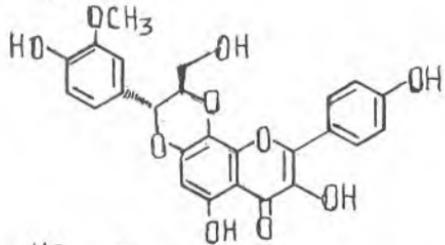


62. Силикристин

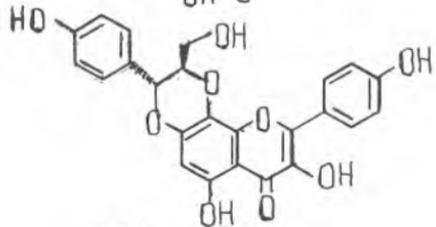
$C_{25}H_{22}O_9$ ,  
 т. пл. 189-191°,  
 $\lambda_{max}$  288, 325 (пл) нм,  
 $[\alpha]_D^{20} + 218.0^\circ$  (пиридин),  
*Silybum marianum* (L.) Gaertn.  
 (плоды), Asteraceae [205].

63. Родимоллин

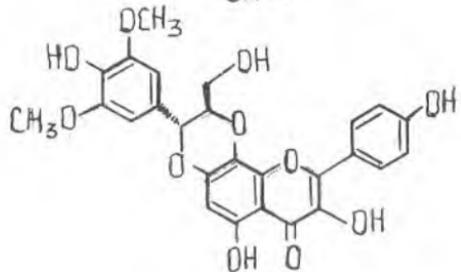
$C_{25}H_{20}O_{10}$  ( $M^+$  480),  
 т. пл. 235-237° (этанол),  
 $\lambda_{max}$  230, 260, 281, 382 нм,  
 $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$  (ацетон),  
*Rhodiola rosea* L. (корневища) [22];  
*Rhodiola arctica* Boriss. (корневища),  
 Crassulaceae [91].

64. Дезметоксиродимоллин

$C_{24}H_{18}O_9$  ( $M^+$  450),  
 т. пл. 239-240.5° (водный спирт),  
 $\lambda_{max}$  226, 278, 331, 377 нм;  
 вещество получено окислительным  
 сочетанием гербацетина и  
 п-кумарового спирта (24) [51].

65. Метоксиродимоллин

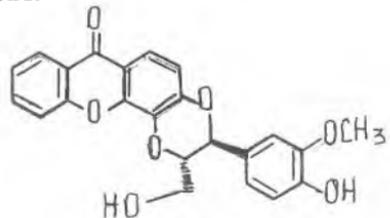
$C_{26}H_{22}O_{11}$  ( $M^+$  510),  
 т. пл. 246-247° (водный спирт),  
 $\lambda_{max}$  228, 247, 279, 331, 382 нм;  
 вещество получено окислительным  
 сочетанием гербацетина и  
 синапового спирта (26) [51].



## - Ксантонолигнаны

66. Килькорин

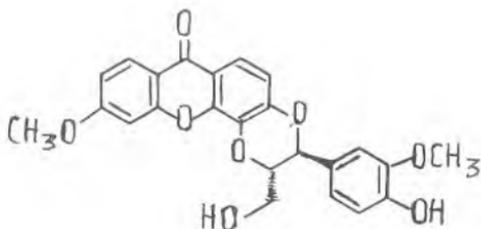
$C_{24}H_{20}O_8$ ,  
 т. пл. 189-191°,  
 $\lambda_{max}$  288, 325 (пл) нм,  
 $[\alpha]_D^{20} - + 218.0^\circ$  (пиридин),  
*Kiameyera coriacea*



(корни) [ 182 ];  
*Hypericum reflexum* L. (травя),  
 Hypericaceae [124, 125 ];  
*Psorospermum febrifugum* [ 126].

67. Метоксикилькорин

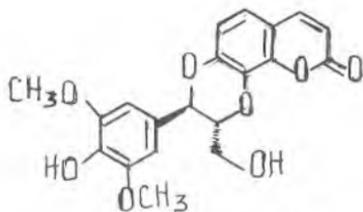
$C_{25}H_{22}O_8$ ,  
 $\lambda_{max}$  244, 315 нм,  
*Hypericum reflexum* L. (травя),  
 Hypericaceae [125, 175 ].



- Кумаринолигнаны

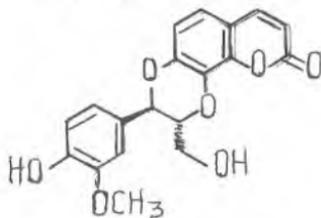
68. Дафнетицин  
 (пересмотренная структура)

$C_{20}H_{18}O_8$ ,  
 т. пл. 235-238°,  
 $\lambda_{max}$  242, 260, 317 нм,  
 $[\alpha]_D - \pm 0^\circ$  (пиридин),  
*Daphne tangutica* (стебли и корни),  
 Thymelaeaceae [ 173 ].



69. Клеомискозин А  
 (пересмотренная структура)

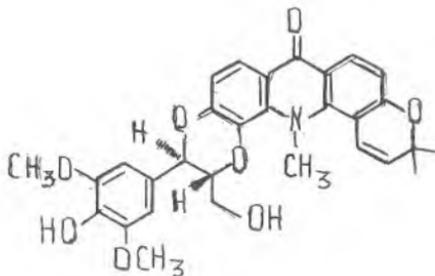
$C_{20}H_{18}O_8$ ,  
 т. пл. 247-249°,  
 $\lambda_{max}$  288, 327 (пл) нм,  
*Cleome viscosa* L. (плоды),  
 Sappariadaceae [ 188 ].



- Алкалоидолигнаны

70. Акригинин А

$C_{30}H_{29}NO_9$  (M<sup>+</sup> 547),  
 т. пл. 177-179°,  
 $\lambda_{max}$  207, 236пл, 272, 327,  
 340, 400 нм,  
*Citrus grandis* Osbeck. f. *Hirado*  
 (корни), Rutaceae [ 196 ].

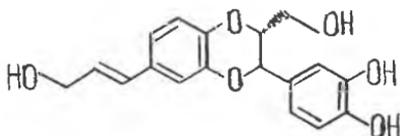


1 | | 2

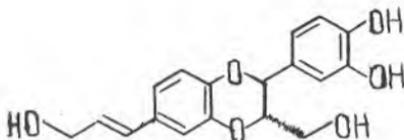
- Неолигнаны

71. Американол А

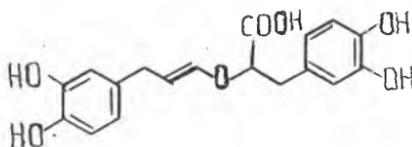
$C_{18}H_{18}O_6$  ( $M^+ 330$ ),  
т. пл. 125-128° (этилацетат-ацетон)  
 $\lambda_{max}$  260, 268, 300, 312 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{27}$  -  $\pm 0^\circ$ ,  
*Phytolacca americana* L. (плоды),  
Phytolaccaceae [141].

72. Изоамериканол А

$C_{18}H_{18}O_6$  ( $M^+ 330$ ),  
т. пл. 125-128° (этилацетат-ацетон)  
 $\lambda_{max}$  262, 267, 300, 312 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{27}$  -  $\pm 0^\circ$ ,  
*Phytolacca americana* L. (плоды),  
Phytolaccaceae [141].

73. Розмариновая кислота

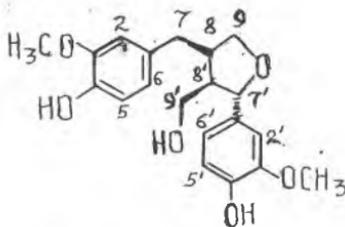
$C_{18}H_{16}O_8$ ,  
т. пл. 204° (разл.),  
 $\lambda_{max}$  242, 290, 327 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  + 145° (этанол),  
*Rosmarinus officinalis* L. (листья);  
Lamiaceae [159];  
*Melissa officinalis* L. (листья, трава),  
Lamiaceae [62,168] и другие растения [159].



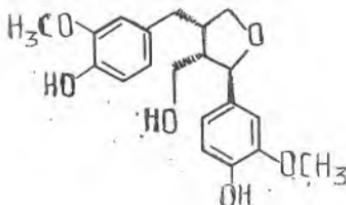
## - Л и г н а н ы

74. (+) - Ларичирезинол

$C_{20}H_{24}O_7$ ,  
т. пл. 168°,  
 $\lambda_{max}$  242, 290, 327 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{17}$  + 19.7° (ацетон),  
*Wikstroemia elliptica* Merrill.  
(кора стеблей), Thymelaeaceae [132].

75. (-) - Ларичирезинол

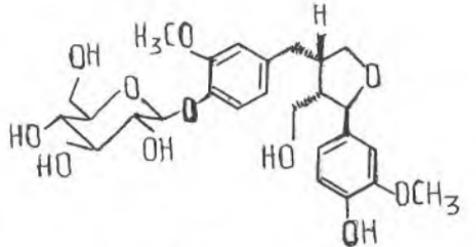
$C_{20}H_{24}O_7$  ( $M^+ 360$ ),  
сиропобразное вещество,  
 $\lambda_{max}$  230, 282 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{23}$  - 24.2° (этанол),  
*Rhodiola rosea* L.  
(культура ткани) [52, 169];  
т. пл. 160-162°.



$\lambda_{\max}$  232, 282 нм,  
 $[\alpha]_D^{17}$  - 17.8° (ацетон),  
*Diosca occidentalis* A. Gray (цветки  
 и ветки), Thymelaeaceae [112].

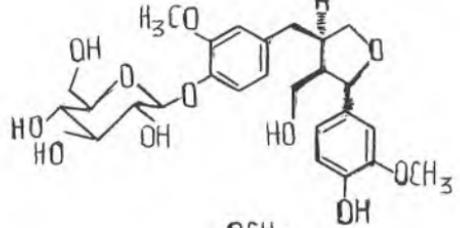
76. (-) - *Ларицирезинол-4-О-*  
*β-D-глюкопиранозид*

$C_{26}H_{34}O_{11}$ ,  
 аморфное вещество,  
 $\lambda_{\max}$  227, 280 нм,  
 $[\alpha]_D^{20}$  - 25.9° (этанол),  
*Rhodiola rosea* L.  
 (культура ткани) [52, 169];



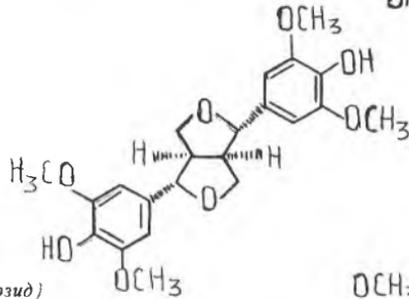
77. (+) - *Ларицирезинол-4-О-*  
*β-D-глюкопиранозид*

$C_{26}H_{34}O_{11}$ ,  
 аморфное вещество,  
 $\lambda_{\max}$  227, 282 нм,  
 $[\alpha]_D^{19}$  + 18.2° (этанол),  
*Syringa vulgaris* L. (кора),  
 Oleaceae [55].



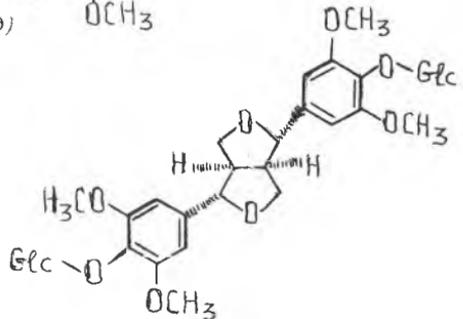
78. *Сирингарезинол*

$C_{22}H_{26}O_8$  ( $M^+$  418),  
 аморфное вещество,  
 $\lambda_{\max}$  237, 273 нм,  
*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et  
 Maxim.) Maxim. (корни),  
 Araliaceae [206].



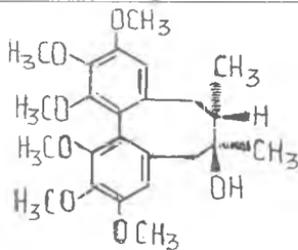
79. *Элеутерозид II*  
 (*Сирингарезинол-4,4'-О-*диглюкопиранозид)

$C_{34}H_{46}O_{18}$ ,  
 т. пл. 247°  
 $\lambda_{\max}$  234, 271 нм,  
 $[\alpha]_D^{20}$  - 31.2° (пиридин),  
*Eleutherococcus senticosus*  
 (корни), Araliaceae [81];  
 т. пл. 255-257°,  
*Eleutherococcus senticosus*  
 (корни), Araliaceae [206];  
 т. пл. 255-257°,  
 $\lambda_{\max}$  234, 271 нм,  
 $[\alpha]_D^{23}$  - 6.1° (50% этанол),  
*Eleutherococcus senticosus*  
 (корни, кора), [53, 58].

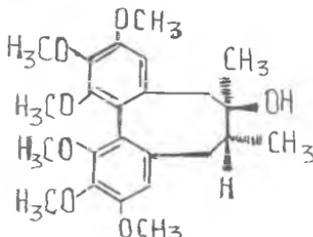


80. *Схизандрин*

$C_{22}H_{28}O_6$ ,  
т. пл. 93-95°  
 $\lambda_{max}$  220.5, 254, 282 нм,  
Schizandra chinensis Bail. (плоды),  
Schizandraceae [159].

81. *Изосхизандрин*

$C_{22}H_{32}O_7$  ( $M^+$  432),  
аморфное вещество,  
 $\lambda_{max}$  218, 251, 284 нм,  
[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  +92° ( $CHCl_3$ ),  
Schizandra chinensis Bail. (плоды),  
Schizandraceae [150].



## 3. Выделение и очистка фенилпропанойдов

Вопросы выделения и очистки фенилпропанойдных соединений требуют отдельного рассмотрения. Это связано с тем, что многие фенилпропанойды, особенно лигнанные гликозиды и конъюгаты на основе фенилэтанойдов - некристаллические соединения (табл. 1) и, следовательно, для их выделения требуются дополнительные усилия. Видимо, по этой причине многие фенилпропанойды, выделенные в последнее время [108, 109, 122, 173, 174, 192, 210], долгое время оставались вне поля зрения исследователей.

Успехи в этой области стали возможными благодаря внедрению тонких препаративных методов выделения, в том числе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Следует подчеркнуть, что многие фенилпропанойдные гликозиды выделены исследователями именно с помощью препаративной ВЭЖХ [115, 127, 131, 163-166, 108, 109, 187, 189].

Другой особенностью выделения фенилпропанойдов является то обстоятельство, что для их получения в нативном виде целесообразно использование щадящих условий экстракции, способов упаривания и других технологических опера-

ций [115, 156, 187, 189]. В некоторых случаях процесс выделения фенилпропаноидов настолько затруднителен, что их получение становится возможным лишь через стадию химической модификации, в частности, ацетилирования (например, соединения 47-51) [161]. В качестве сорбентов чаще всего используются силикагель, целлюлоза и сефадекс LH-20, причем с помощью последнего сорбента осуществлена очистка большинства фенилпропаноидов [21, 115, 127, 163-166]. Интересно, что выделение некристаллических циннамилгликозидов корневищ родиолы розовой - розарина и розина стало возможным лишь в случае использования для их разделения и очистки сефадекса LH-20 [21]. На наш взгляд, неоправданно редко при выделении фенилпропаноидов используется полиамид. Следует отметить, что данный сорбент (полиамид "Woelm", Германия) использован нами при выделении фенилпропаноидов из корневищ и биомассы культуры ткани родиолы розовой, корневищ родиолы арктической, коры сирени обыкновенной, травы мелиссы лекарственной [21, 26, 43, 49, 52, 55, 62, 91].

При разделении фенилпропаноидов эффективно также фракционирование различными органическими растворителями [116, 127, 162-166, 187].

На основе результатов экспериментальных технологических исследований нами предложены новые методические подходы к выделению фенилпропаноидов и других природных веществ из растительного сырья, заключающиеся в использовании в колоночной хроматографии невысоких (3-5 см) слоев сорбента. При этом показано, что количество разделяемой смеси веществ регламентируется не высотой слоя сорбента (на примере силикагеля и полиамида), а диаметром колонки [24, 43, 63, 64].

Предложенный подход использован в способах получения четырех государственных стандартных образцов (ГСО) синрингина (элеутерозид В), розавина, триандрина и силибина [29, 31, 43, 53, 54, 63, 64, 68].

#### 4. Структурный анализ фенилпропаноидов.

##### Зависимость спектральных и химических свойств от структуры фенилпропаноидов

В последнее время бурно развиваются исследования в области структурного анализа фенилпропаноидных гликозидов, однако в литературе до сих отсутствуют обзорные работы, посвященные этой проблеме.

В данном разделе сделана попытка систематизировать и обобщить литературные данные и результаты собственных исследований по структурному анализу фенилпропаноидов. В этом разделе не рассматриваются проблемы структурного анализа лигнанов и других лиганоидов, так как в литературе, в том числе в одном из наших обзоров, эти вопросы освещены достаточно подробно [ 46 ]. Следует только отметить, что за последние 5-8 лет структурные исследования лиганоидов развивались довольно успешно. Достаточно сказать, что некоторые структуры природных ксантонолигнанов ( 66, 67 ) и кумаринолигнанов (68, 69 ) (табл. 1) подтверждены или пересмотрены с помощью синтеза или спектроскопии гетероядерного магнитного резонанса [ 110, 172, 173, 179, 188, 208 ].

В структурных исследованиях фенилпропаноидов используется весь арсенал химических и спектральных методов, применяемых для установления строения природных соединений.

Наиболее информативным методом является спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). В спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР гликозидов, содержащих остатки коричневых кислот, присутствуют характерные дублетные сигналы протонов боковой цепочки ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 16 Гц (химсдвиг H-7 - около 7.5-8.0 м.д. и H-8 - около 6.2- 6.5 м.д.) [52, 63, 115, 189 и др].

Сопоставление  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров исходных гликозидов и их ацетатов позволяет выявить наличие в молекуле ароматических и алифатических OH-групп (синглетные сигналы ароматических ацетоксигрупп резонируют в более слабом поле), а также строение углеводной части [ 21-23, 52, 54 ].

При наличии в молекуле гликозида ароматической метоксигруппы в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР обнаруживается трехпротонный синглетный сигнал в области 3.8-4.0 м.д. [ 22, 52, 54 ].

Диагностическими для фрагмента фенилэтанола являются сигналы протонов  $2\text{H}-\alpha^1$  (при C-8) и  $2\text{H}-\beta^1$  (при C-7), которые обнаруживаются в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре в виде двух двухпротонных триплетов с константой (КССВ) 7 Гц (2.83 и 3.95 м.д. соответственно) [48, 107, 189 ].

Характер сигналов ароматических протонов коричневого и фенилэтилового остатка определяется заместителями. В частности, в *para*-замещенных структурах ароматические протоны резонируют в виде двух двухпротонных дублетов с КССВ 9 Гц (H-2,6; H-3,5) [ 52, 123, 155 ].

В структурном анализе фенилпропаноидов успешно используется и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопия. Особенно информативен этот метод при установлении строения углеводной части [ 127, 142, 154, 157 и др. ], а также при определении места присоединения остатка коричичной кислоты. Так, присоединение рамнозы к ОН-группе при С-3 в кампнеозиде [154] установлено на том основании, что сигнал С-3 глюкозы в ЯМР-спектре претерпевает парамагнитный сдвиг ( + 3,1 м.д. ) (эффект гликозилирования).

В структурных исследованиях фенилпропаноидов полезной также является масс-спектрометрия. При этом следует отметить, что выявление молекулярного иона ( $\text{M}^+$ ) у фенилпропаноидных гликозидов возможно только с использованием масс-спектрометрии полевой десорбции (FD-MS) или масс-спектрометрии в условиях быстрой бомбардировки атомов (FAB-MS). Например, в масс-спектре джинозида С ( 59 ) пик иона с  $m/z$  593 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  соответствует брутто-формуле  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{13}$  [ 189 ].

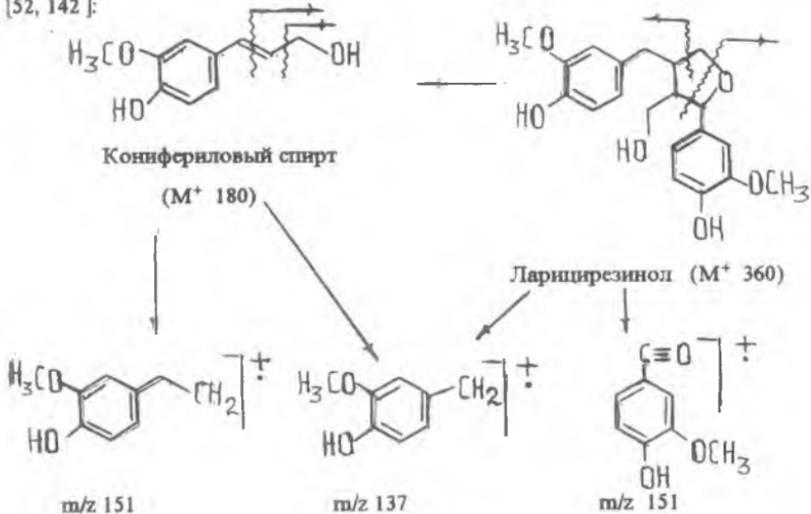
Однако полезно исследование фенилпропаноидных гликозидов и с помощью масс-спектрометрии электронного удара (EI-MS), которая позволяет обнаруживать характерные фрагменты [48, 61]. Так, в масс-спектре актеозида (39) обнаруживаются характерные фрагменты гидроксифенилэтилового спирта: интенсивные пики ионов [ (а)+Н ] ( $\text{M}^+$ ), (б), [ (б)-Н ] и (с) с  $m/z$  154, 137, 135 и 123 соответственно. Некоторые особенности образования фрагментов 4-гидроксифенилэтилового спирта (тирозола) и 3,4-дигидроксифенилэтилового спирта, входящих в структуру фенилпропаноидов и других соединений, обсуждены нами в отдельной работе [61]. В частности, было установлено, что в актеозиде (39) и форзитиазиде (41), для записи масс-спектров которых требуются более высокие температуры, процессы распада молекул с образованием ионов с  $m/z$  137 и с  $m/z$  123 становятся равнозначными и их пики имеют более высокую интенсивность по сравнению с простыми гликозидами фенилэтаноидов. Следует также отметить образование в масс-спектрах фенилпропаноидов ( 39 ) и ( 41 ) фрагмента с  $m/z$  316 (13 %), который соответствует по массе кофеилгидрокситирозолу.

Этот процесс, на наш взгляд, может быть объяснен ацильной миграцией с углевода на агликон. Аналогичное явление было отмечено для циннамоилгликозидов флавоноидов [ 20 ], в которых ацильная миграция была одним из домини-

рующихся процессов при ионизации сильным электрическим полем, хотя в ряде случаев ионы с массой (агликон + ацил) были получены и в масс-спектрах электронного удара.

При изучении циннамоламинов (20-22) нами отмечены особенности образования входящих в их структуру фрагментов фенилэтиламина и индолилэтиламина [ 28, 61 ].

Масс-спектрометрия электронного удара достаточно информативна и при исследовании соединений, содержащих остаток коричных спиртов [21,46,52,142,143]. Так, в циннамилгликозидах (27-34) и лигнанолах (60-65) (табл. 1) [ 21, 46, 52 142, 62, 185, 186] образуются интенсивные пики молекулярных ионов коричных спиртов и фрагментов их распада ( $m/z$  137 и 151 в случае кониферилового спирта). Что касается лигнановых соединений, то наряду с бензильным ионом ( $m/z$  137) в случае ларицирезинола (75) образуется интенсивный пик бензоильного иона с  $m/z$  151 [52, 142]:



Для структурных исследований фенилпропаноидов используются также ИК- и УФ-спектроскопия. ИК-спектры фенилпропаноидов, содержащих сложноэфирную группировку, имеют характерную полосу поглощения в области около 1700

$\text{см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) [34, 48, 129, 163-166, 210 и др.]. Что касается циннамоиламидов, то в их ИК-спектрах присутствует полоса поглощения в области  $1750 \text{ см}^{-1}$  (амидная  $\text{C}=\text{O}$ ) [ 28, 105, 133, 151 ].

УФ-спектры фенилпропаноидов также являются достаточно характерными и позволяют определить природу вещества. Так, в случае соединений (7-18 и 39-58) (табл. 1), содержащих остаток гидроксикоричных кислот, УФ-спектры имеют практически те же максимумы поглощения, что и свободные гидроксикоричные кислоты (например, 227, 242, 290 и 330 нм в случае кофеатов) [32, 48, 49, 52, 177 ].

УФ-спектры коричных спиртов (23-26), лигнанов (75, 78, 80, 81), а также их гликозидов (76, 77, 79 ) (табл. 1) имеют интенсивные максимумы поглощения в области 250-280 нм [ 52, 53, 55, 58, 206].

Для установления строения фенилпропаноидов успешно используются химические методы, в особенности ферментативный, кислотный и щелочной гидролиз. В условиях жесткого кислотного гидролиза фенилпропаноидные гликозиды, в частности, муссатиозид I ( 55 ) [155] расщепляется с образованием соответствующей коричной кислоты, сахаров (глюкоза, рамноза, ксилоза) и гидроксифенилэтилового спирта.

В случае мягкого кислотного гидролиза (0,5 % HCl) образуется дезксилозид муссатиозида I и ксилоза, а при щелочном омылении отщепляется коричная кислота и образуется дезацелированный аналог муссатиозида I [ 155 ]. Данные химические реакции позволяют в сочетании с ацелированием и метилированием [155] установить место присоединения остатка и порядок присоединения сахаров.

Ферментативный гидролиз  $\beta$ -глюкозидазой, как наиболее щадящий способ расщепления гликозидов, широко используется при исследовании гликозидов коричных спиртов и лигнанов, так как в условиях кислотного гидролиза агликон, как правило, расщепляется [21, 48, 52, 208 ].

В ходе структурных исследований фенилпропаноидов [ 63 ] нами выявлены некоторые особенности их спектральных и химических свойств. Обнаружено, что в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах кониферина (32), сирингина (33) и других гликозидов сигнал аномерного протона глюкозы, присоединенной к ароматическому гидроксилу, находится в более слабом поле (на 0,5 - 0,8 м.д.) по сравнению с таковым сигналом углеводного фрагмента веществ [ розин (27), розавин (28), розарин (29), триандрин (30) ], гликозилированных по спиртовой ОН-группе.

Анализ  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров гликозидов гидроксикоричных кислот (15-18) показал [63], что сигнал аномерного протона глюкозы, присоединенной к карбоксилу, обнаруживается в более слабом поле (на 0,8 - 1,0 м.д.) по сравнению с таковым сигналом глюкозы, присоединенной к ароматическому гидроксилу данных фенилпропаноидов.

Следует отметить, что выявленные закономерности могут быть использованы не только в структурном анализе фенилпропаноидов, но и других природных соединений.

Представляются интересными и результаты наших биосинтетических исследований [51]. С использованием окислительного сочетания выделенных ранее гербацетина (3,5,7,8,4<sup>1</sup>-пентагидроксифлавонон) и соответствующих коричных спиртов (24-26) в присутствии фермента пероксидазы (фирма "Глука", Венгрия) нами были получены флаволигнаны - родиолин (63), дезметоксиродиолин (64), метоксиродиолин (65) [51], а в ходе дальнейших исследований [63] на основе биталогенина (5,6,7,8,3<sup>1</sup>, 4<sup>1</sup>-гексагидроксифлавонон), выделенного из цветков бессмертника итальянского [32], синтезированы флавокониферин и флавосирингин. При этом важно подчеркнуть, что родиолин(63) ранее был выделен из корневищ родиолы розовой и родиолы арктической [22,91], а флаволигнаны (64 и 65) являются новыми природными соединениями. В ходе исследований было показано, что реакционная способность фенилпропаноидов возрастает в ряду: коричный спирт (23) - п-кумаровый спирт (24) - кониферилловый спирт (25) - синаповый спирт (26). Выявленная закономерность позволяет объяснить причину того факта, почему ведущую роль в биосинтезе лигнанов, неолигнанов и лигноидов (в том числе соединений 60-72, 74-79, представленных в табл. 1), широко распространенных в растениях, играют кониферилловый и синаповый спирты.

Учитывая то обстоятельство, что коричный спирт в данных условиях эксперимента не проявляет реакционную способность, вряд ли можно ожидать и в будущем обнаружение в растениях каких-либо продуктов окислительного сочетания на основе этого соединения. Что же касается синтезированного метоксиродиолина (65), то можно с большой долей вероятности прогнозировать нахождение данного соединения в растениях, близких в хемосистематическом отношении к родиоле розовой, родиоле морозной, или в других растительных объектах, содержащих гербацетин.

## 5. Фармакологические свойства фенилпропаноидов. Зависимость биологической активности от структуры фенилпропаноидов

В медицинской практике успешно используются тонизирующие препараты корневищ родиолы розовой, корней элеутерококка колючего, семян лимонника китайского и других растений [9, 17, 38, 44, 74, 77, 78, 81, 88].

Биологическая активность корневищ родиолы розовой в основном обусловлена гликозидами коричневого спирта, среди которых доминирующим компонентом является розавин (28) [4, 7, 33, 94, 95]. Второй группой действующих веществ в сырье данного растения являются простые фенолы, представленные тирозолом и салидрозидом [38, 88, 94, 95]. Значимость данных групп биологически активных соединений в плане оценки качества сырья и препаратов родиолы будет обсуждена в разделе, посвященном проблеме стандартизации.

Стимулирующие и адаптогенные свойства каллусной и суспензионной культуры родиолы розовой [71, 72, 106], на наш взгляд, обусловлены триандринном (30) и другими фенилпропаноидами [7, 33, 52, 95]. Интересно отметить, что триандрин является гидроксिलированным аналогом розина (27), выделенного из корневищ родиолы розовой [21].

Биологическая активность препаратов элеутерококка колючего обусловлена гликозидом синалового спирта - сирингином (элеутерозид В) (33), а также диглюкозидом лигнана сирингарезинола - элеутерозидом Д (Е) (79) [5, 12, 17, 33, 95, 117].

Можно предположить, что стимулирующие свойства препаратов лимонника китайского [74] также обусловлены лигнинами, описанными для этого растения [148-150, 159], в том числе схизандринном (80) и изосхизандринном (81) (табл. 1), хотя до сих пор стандартизация сырья данного растения осуществляется без учета действующих веществ [16]. Нейротропная активность описана и для американола А (71) и изоамериканола А (72) [141], относящихся к многочисленной группе неолигнанов [46, 208].

Противораковые свойства препаратов родиолы розовой [1, 18, 104], элеутерококка колючего [5, 117] и омелы белой [207], вероятно, также обусловлены фенилпропаноидами, поскольку обнаружены выраженные иммуностимулирующие свойства элеутерозида В и сирингарезинола (78) [117, 132]. Противораковые свойства

выявлены для другого лигнана - ларицирезинола (75) [111, 112, 132 ], а также его различных производных [111,112]. Это обстоятельство позволяет прогнозировать противораковые свойства для биомассы культуры ткани родиолы розовой, из которой нами выделены ларицирезинол (45) и его новый 4-глюкозид (76) [26, 52 ].

В этом отношении интерес может представлять и кора сирени обыкновенной, из которой нами выделен стереоизомер соединения (76) - (+)-ларицирезинол- 4-О-глюкозид (77) (табл.1) [55]. Перспективным источником противораковых препаратов могут быть также растения семейства *Pinaceae* , в которых широко встречаются ларицирезинол и его различные производные [ 75, 100 ].

Противораковая активность характерна и для лигноидов - кумаринолигнанов дафнетицина (68) и клеомискозина А (69) и В [ 111, 112, 132 ].

При исследовании химического состава таких лекарственных растений, как родиола розовая (корневища и культура ткани), элеутерококк колючий, сирень обыкновенная, ива корзиночная [ 63, 64 ] нами был выделен ряд фенилпропаноидов (23,24) и их гликозидов (27-30, 33), для которых в сравнительном плане изучена биологическая активность [ 7, 33, 94, 95].

Сравнительное исследование спонтанной двигательной активности в актографе у мышей показало, что стимулирующая активность фенилпропаноидов в дозах 10 мг/кг увеличивается в ряду сирингин (33) - розавин (28) - триандрин (30) (рис.1). В дозах 50 мг/кг наиболее выраженными стимулирующими свойствами обладает розавин, причем его активность на протяжении 90 мин постоянно нарастает(44,2% по отношению к контролю), тогда как в случае триандрина и сирингина отчетливое стимулирующее действие отмечено в первые 30 мин.

Сравнительное исследование нейротропной активности веществ на модели хлоралгидратного сна показало [ 94, 95], что наиболее выраженные стимулирующие свойства проявляют триандрин и розавин, в меньшей степени активен сирингин. Введение п-кумарового спирта (24) пробуждающего действия не оказывало, а в случае коричневого спирта (23) замечена лишь тенденция к сокращению хлоралгидратного сна. На модели барбитал-натриевого сна [95 ] наиболее выраженной стимулирующей активностью обладает сирингин, пробуждающее действие других веществ, в том числе аглюконов (23, 24), выражено в меньшей степени.

Таким образом, изучение антигипнотических свойств фенилпропаноидов [7,33, 95 ] показало, что пробуждающее действие триандрина и розавина реализуется преимущественно посредством влияния на кору головного мозга (модель хлорал-

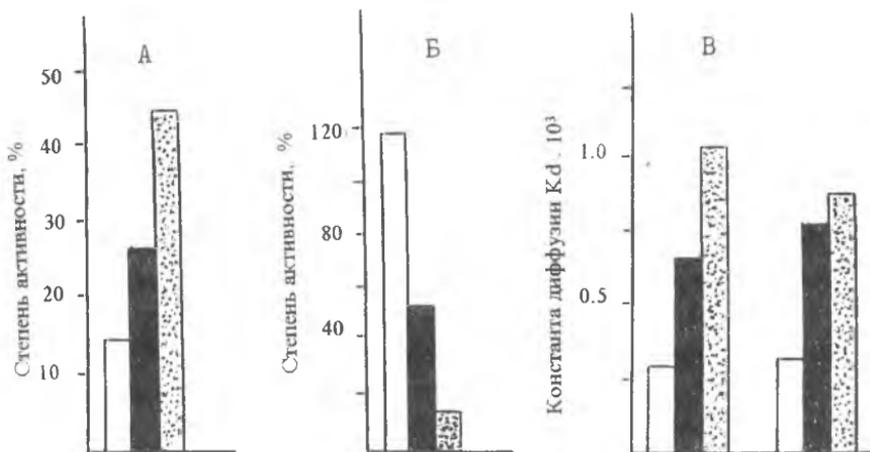


Рис. 1. Биологическая активность фенилпропаноидов (28, 30, 33).

А - двигательная; Б - иммуностимулирующая; В - биодоступность.

□ Сирингин (33)    ■ Розавин (28)    ▣ Триандрин (30)

гидратного сна), а сирингина - на субкортикальные структуры головного мозга (модель барбитал-натриевого сна). Сравнительное исследование нейротропных свойств фенилпропаноидных гликозидов (28-30,33) и их агликонов (23, 24) [33, 95] показало, что фенилпропаноиды с гликозилированной  $-CH=CH-CH_2-OH$ -группировкой (27-30) проявляют значительно более выраженную стимулирующую активность, чем их агликоны - коричный (23) и п-кумаровый спирты (24).

При изучении иммуностимулирующих свойств фенилпропаноидов (28) (30) и (33) было установлено [33], что наиболее выраженную иммуностимулирующую активность проявляет сирингин (33) (степень активации по отношению к контролю 119%) (рис 1). Достаточно высокая иммуностимулирующая активность отмечена и для розавина (28) (49%). Интересно, что, в отличие от иммуностимулирующих свойств, нейротропная активность в этом ряду веществ увеличивается (рис. 1), а триандрин (30) наиболее активен.

Представляют интерес и результаты исследований биодоступности фенилпропаноидов (рис. 1). При этом установлено, что константа диффузии ( $K_d$ ) сирингина (33) и розавина (28) меньше, чем  $1 \cdot 10^{-3}$  см/мин и соответствует низкой скорости диффузии через искусственный липидный барьер [33].

Результаты исследования фармакологических свойств циннамилгликозидов свидетельствуют о перспективности этого направления. В этом плане определенный интерес представляют недавно описанные в литературе рутинозиды коричного спирта, выделенные из коры осины (*Populus tremula* L.) [157].

В плане иммуностимулирующих свойств заслуживают внимания и другие фенилпропаноиды. В частности, цикориевая кислота (19) и другие ее производные наряду с полисахаридами [112, 127, 183, 203] определяют иммуностимулирующие и противовирусные свойства препаратов эхинацеи пурпуровой - одного из самых популярных лекарственных растений в зарубежной медицине [114]. Проводятся исследования с целью создания лекарственных препаратов на основе травы данного растения и в нашей стране [97]. Представляют большой интерес литературные данные о противораковой активности актеозида (39) и изоактеозида [181], так как соединение (39), широко встречается в растениях (табл. 1). Кроме того, для актеозида, пурпуреазидов С (45), эхинакозидов (52), цистанозидов и других фенилпропаноидных гликозидов описаны иммуносупрессивные свойства [189]. Сообщается также об антистрессорной активности цистанозидов [163-166, 190].

Уникальными по своим свойствам являются флаволигнаны плодов расторопши пятнистой [147, 202, 204]. По мнению Г. Фогеля [202] данные соединения имеют фундаментальные отличия от эффектов известных на сегодня флавоноидов.

Очень важным свойством суммы флаволигнанов силибина (60), силикрстина (62) и силидианина (61) (табл. 1) является способность оказывать защитное и лечебное действие при галактозаминовой интоксикации, патогенез которой сопровождается морфологическими изменениями, вызванными вирусом гепатита у человека [202]. Сравнительное исследование антигепатотоксических свойств флаволигнанов показало [147, 202, 204], что на моделях с галактозамином наиболее активны силидианин (61) и силимонин, тогда как на моделях с  $CCl_4$  более выраженный эффект проявили силибин (60), силандрин, силигермин и силимонин. На этом основании авторы работы [147] сделали выводы о том, что 3-дезоксифлаволигнаны обладают более выраженными гепатозащитными свойствами.

Особенно ценным свойством силимарина (сумма флаволигнанов) является его способность нейтрализовывать действие самых сильнейших ядов для печени - фаллоидина и  $\alpha$ -аманитина, выделенных из гриба бледной поганки [ 202 ]. При отравлении мышей токсинами бледной поганки (3 мг/кг) достигается 100 % защита при введении силимарина [ 202 ]. Аналогичный эффект наблюдался и в случае введения силибина не позже 20 мин после отравления животных [202 ]. Авторы считают [202], что фактор времени здесь очень важен, так как фаллоидин и  $\alpha$ -аманитин отличаются по механизму действия: фаллоидин разрушает внешние мембраны клеток печени и приводит к смертельному исходу спустя уже несколько часов, тогда как  $\alpha$ -аманитин проникает внутрь клеточных ядер и подавляет синтез протеинов, что приводит к гибели через 3-5 дней. В соответствии с этим, предложена эффективная схема лечения людей при отравлении токсинами бледной поганки [202].

Сравнительно недавно выделены из надземной части солянки хомовой (*Salsola collina* Pall. (сем. Chenopodiaceae) новые флаволигнаны - салколин А и салколин В [ 99 ], на основе которых разработано средство, обладающее гепатопротекторной активностью [ 89]. Гепатопротекторными свойствами обладают также и другие лигнаноиды - неолигнан американин А [ 208], кумаринолигнаны - клеомискозин А (69) и В [ 188], лигнаны лимонника китайского [146 ]. Гепатозащитные свойства выявлены также для фенилпропаноидов корневищ родиолы розовой [ 4 ].

В практическом отношении большой интерес представляют дикофеоилхинные кислоты (ДКХК) (12-15) (табл. 1), выделенные из цветков бессмертника итальянского, предложенных в качестве нового желчегонного лекарственного средства [ 32 ]. Известно [ 102 ], что желчегонная активность ДКХК артишока, в частности цинарина (11), в 3 раза выше по сравнению с монокофеоилхинными кислотами (9). Это позволяет считать, что ДКХК (12-15) могут играть заметную роль в проявлении желчегонных свойств бессмертника итальянского.

Несомненный интерес представляют антимикробные, анальгетические, противовоспалительные и отхаркивающие свойства фенилпропаноидов. Классическим примером могут служить антимикробные и анальгетические свойства эвгенола (38 ) или гвоздичного масла, получаемого из бутонов гвоздичного дерева [9, 77]. Не менее популярны и препараты отхаркивающего действия на основе эфирного масла плодов фенхеля (укроп аптечный) и аниса обыкновенного, биологическая

активность которых в основном обусловлена анетолом (36) [9,77]. В этой связи особый интерес представляют литературные данные, свидетельствующие о том, что фенхелевое масло увеличивает в 5-10 раз антимикробную активность различных растительных экстрактов. Приятный запах полыни эстрагон (тархун), обусловленный главным компонентом эфирного масла эстраголом (37), служит основанием для использования травы данного растения в качестве приправы в различных маринадах и для производства безалкогольного напитка "Тархун" [86]. Антимикробная и противовоспалительная активность препаратов прополиса, экстрактов почек тополя обусловлена флавоноидами и гидроксикоричными кислотами (3, 4) [9, 11, 57, 60, 85].

Известны выявленные сравнительно недавно выраженные антимикробные свойства и для других фенилпропаноидов - актеозида (39), форзитиазида (41), плантамайозида (53), форзитозида А, В, С (58) (табл. 1) и других соединений [128, 136, 137, 176, 177,195], а также противовирусные свойства фенилпропаноидов, в том числе розмариновой кислоты (73) и некоторых лигнанов [127,168,208]. Следует отметить, что результаты данных исследований объясняют популярность в народной медицине листьев подорожника, содержащего плантамайозид (53), как ранозаживляющего средства. Впрочем, этот факт находится и в соответствии с опытом применения препаратов подорожника в научной медицине в качестве противоязвенного средства. Оправданным, на наш взгляд, является и использование листьев подорожника в качестве препаратов антимикробного, противовоспалительного, обволакивающего и отхаркивающего действия при лечении заболеваний органов дыхания. Заслуживают отдельного рассмотрения такие лекарственные растения, как мелисса лекарственная и эхинацея пурпуровая, противовирусные и иммуностимулирующие свойства которых обусловлены соответственно розмариновой кислотой (73) и цикориевой кислотой (19) [127, 168].

Исследования антимикробных свойств выделенных нами фенилпропаноидов показали, что антибактериальная активность в отношении *Staphylococcus aureus* в наибольшей степени выражена у кофейной кислоты (3) и ее некоторых производных (4, 39, 41,73), что находится в соответствии с литературными данными [13, 85]. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о том, что антимикробность активность увеличивается в ряду феруловая кислота (4) - розмариновая кислота (73) - кофейная кислота (3) - форзитиазид (41) - актеозид (39). На примере кофейной кислоты показано, что замещение ароматической ОН-группы

(соединение 17) и карбоксильной группы (соединения 7, 8, 18) может приводить к потере антимикробных свойств. Интересно, что при изучении другими исследователями [ 13 ] взаимосвязи между структурой и антифунгальной активностью были выявлены несколько иные зависимости: п-кумаровая кислота > феруловая кислота > кофейная кислота, что свидетельствует о необходимости дальнейшего развития этого направления.

Заслуживает внимания способность неолигнана, выделенного из листьев *Zizyphus jujuba* [ 140 ], и других фенилпропаноидов [128, 152 ] вызывать образование в стенках сосудов простагландина PGI<sub>2</sub> - ценного природного ингибитора тромбоцитарной агрегации. Аналогичные свойства описаны и для фенилпропаноидных гликозидов видов *Mussatia* - 4-циннамоилмуссатиозида, 4-п-метоксициннамоилмуссатиозида и 4-диметилкофеоилмуссатиозида [155, 156 ], причем активность в этом ряду возрастает.

Сообщается также о гипотензивной активности ферулоиламидов [145 ], глюкозидов и диглюкозидов пинорезинола (*Eucommia ulmoides*) и других фенилпропаноидов [130, 162 ].

Таким образом, фенилпропаноиды, содержащиеся во многих лекарственных растениях, представляют большой интерес в плане создания на их основе эффективных тонизирующих, иммуностимулирующих, противораковых, гепатопротекторных, антимикробных и противовоспалительных фитопрепаратов. Это обстоятельство и послужило основанием для обозначения фенилпропаноидов в качестве самостоятельной группы биологически активных соединений, что нашло отражение в химической классификации лекарственных растений [ 84 ].

В этом отношении особого внимания заслуживают такие растения, как родиола розовая, элеутерококк колючий, сирень обыкновенная, эхинаcea пурпурная, мелисса лекарственная, расторопша пятнистая, которые и будут рассмотрены в следующем разделе.

## **6. Проблемы создания и стандартизации лекарственных средств на основе растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды**

Многочисленные литературные данные, а также результаты собственных исследований лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, свидетель-

ствуют о том, что создание эффективных лекарственных средств возможно лишь на основе глубокого изучения химического состава растительного сырья, выявления биологически активных соединений и сопутствующих веществ, их совокупной значимости как с точки зрения определения подлинности, качества лекарственного сырья и препаратов, так и в плане проявления фармакологических свойств.

В этой связи нами введено понятие *фармакогностического мониторинга*, позволяющего на основе научно обоснованных подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов осуществлять объективный контроль качества продукции в процессе производства, хранения, а также создавать предпосылки для разработки новых эффективных лекарственных средств.

На наш взгляд, важнейшим условием эффективности фармакогностического мониторинга является *системный подход к стандартизации фитопрепаратов*, предложенный профессором И.А.Самылиной [ 87 ] и заключающийся в унификации методик анализа в ряду: *сырье - субстанция - препарат*. При решении проблем, связанных с созданием и стандартизацией лекарственных средств на основе растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды, нами обращалось также внимание на изучение возможности использования в методиках анализа сырья и препаратов соответствующих государственных стандартных образцов (ГСО). В результате этих исследований обоснована целесообразность использования для целей стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой (корневища и биомасса культуры ткани), элеутерококка колчогого, мелиссы лекарственной, расторопши пятнистой стандартных образцов розавина, триандрина, сиригинина, розмариновой кислоты и силибина соответственно [29-31,63,64, 68 ]. На наш взгляд, данные аспекты исследований удобнее рассматривать отдельно по каждому растению.

### 6.1. Родиола розовая

Оценка качества корневищ и жидкого экстракта родиолы розовой, используемого в медицинской практике в качестве тонизирующего и адаптогенного средства, осуществляется по содержанию салидрозида [16, 38,88 ], хотя ранее нами было показано [ 25, 30,41,44,45 ], что салидрозид содержится в большинстве видов рода *Rhodiola L.* , причем в некоторых из них в значительных количествах (около 1 %). При этом было установлено, что диагностическим признаком корневищ родиолы розовой является наличие гликозидов коричневого спирта, что положено в основу

метода тонкослойной хроматографии, используемого в разделе “Качественные реакции” ФС 75 (ГФ СССР XI издания) для определения подлинности сырья данного растения [ 41 ]. Было также выявлено, что, наряду с салидрозидом и тирозолом, основными биологически активными веществами родиолы розовой являются циннамилгликозиды (розавин, розарин, розин), содержание которых в сырье составляет около 4 % [27,94]. В соответствии с этим нами разработаны аналитические методы контроля сырья родиолы розовой по содержанию розавина и суммы действующих веществ с использованием в анализе ГСО розавина [19, 35-37].

С учетом специфичности розавина для корневищ родиолы розовой, его биологической активности и высокого содержания доминирующего циннамилгликозида (до 3,5 %) в сырье было признано целесообразным проведение контроля качества сырья и препаратов данного растения по содержанию розавина [25, 27, 29-31, 35-37, 63,64 ]. Одна из методик основана на экстракции сырья с последующим хроматографическим отделением розавина от сопутствующих веществ и его спектрофотометрическим определением [ 35 ]. С помощью разработанной методики был проанализирован ряд образцов сырья родиолы розовой, а также проведено изучение стабильности розавина в процессе хранения корневищ данного растения. Результаты наблюдения содержания розавина в образцах сырья родиолы розовой в течение 4-х лет свидетельствуют о том, что в качестве нижнего предела в раздел “Числовые показатели” ФС 75 (ГФ СССР XI издания) можно рекомендовать содержание розавина не менее 1,0 %.

С целью дальнейшего совершенствования методик анализа сырья и препаратов родиолы розовой нами изучена возможность использования такого современного метода, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [ 19 ]. При разработке метода качественного и количественного анализа с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на силикагеле - $C_{18}$  осуществлен подбор условий хроматографирования (состав элюентной смеси, способ детектирования и др. ). Детектирование разделяемых веществ проводили по поглощению в УФ-свете при двух длинах волн одновременно:  $\alpha_1 = 254$  нм (максимум поглощения розавина) и  $\alpha_2 = 280$  нм (максимум поглощения салидрозида). Отнесение пиков веществ на хроматограммах экстракта родиолы розовой (Рис. 2А) проводили на основании времени удерживания индивидуальных компонентов, выделенных нами ранее из корневищ данного растения [21, 39-42].

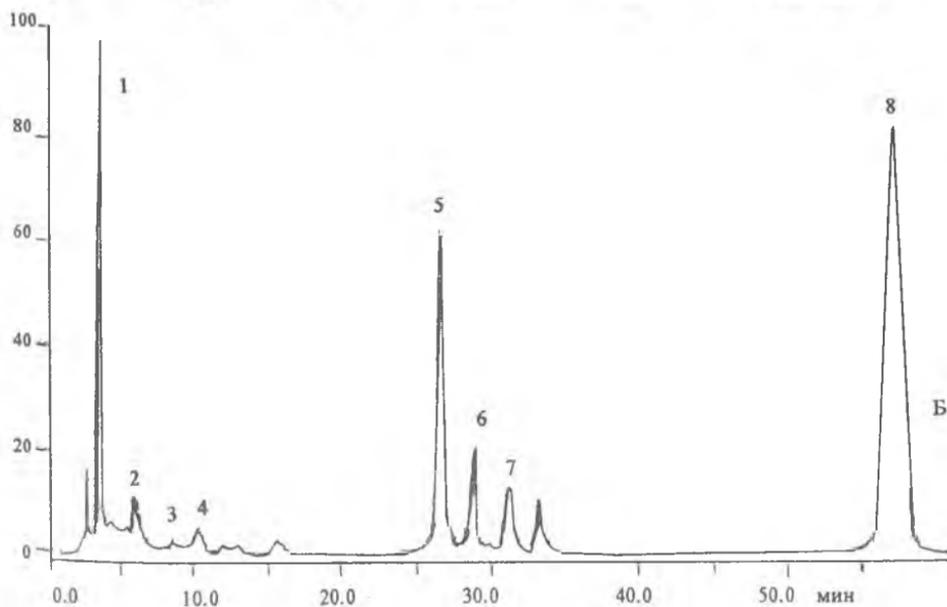
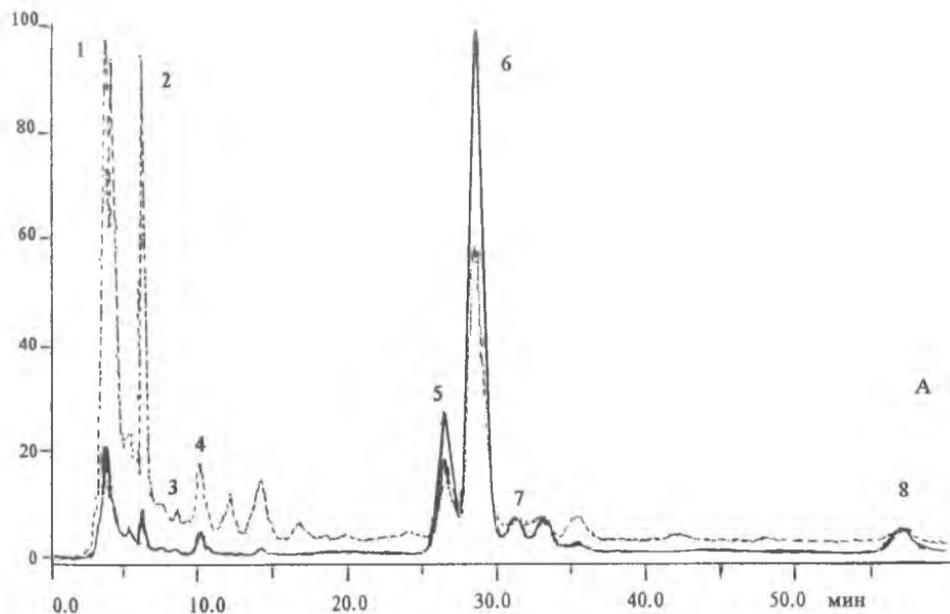


Рис. 2. ВЭЖХ экстрактов корней родиолы розовой:

*А* - доброкачественное сырье;

*Б* - ферментированное сырье.

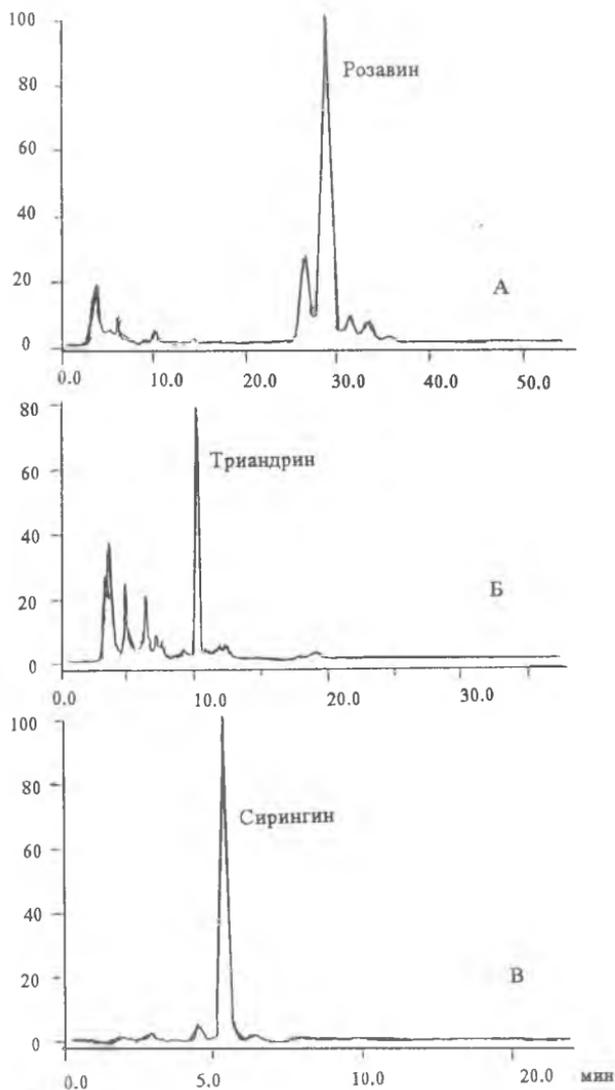


Рис. 3. ВЭЖХ экстрактов сырья некоторых растений:

*А* - родиола розовая;

*Б* - родиола розовая *in vitro*;

*В* - сирень обыкновенная.

На хроматограммах экстракта (рис. 2А) присутствуют пики, соответствующие по времени удерживания розавину, розарину, розину, коричному спирту, салид-розиду, тирозолу, галловой кислоте и метилгаллату (пики 6, 5, 7, 8, 2, 3, 1, 4 соответственно). Оптимальное разделение ( по времени хроматографирования и разрешению ) основных действующих веществ (розавина, розарина, розина и салидрозида) достигается при использовании в качестве элюентной системы 15 % этилового спирта в ацетатном буфере с рН 5,5 (рис. 2А и 3А ). При этом получено достаточное для количественного определения розавина разрешение пика этого компонента (пик 6) от других циннамилгликозидов(пики 5 и 7). Следует отметить, что на хроматограммах отсутствуют пики стеринов, монотерпенов, флавоноидов, выделенных ранее из корневищ родиолы розовой [22-24, 39-42, 211 ]. Это объясняется тем, что терпеноиды не содержат хромофорных групп и прозрачны в УФ-свете рабочих длин волн, а флавоноиды в данных условиях хроматографирования не десорбируются.

Для разработки методики количественного определения розавина проводили калибровку прибора по аутентичному образцу этого вещества, используя детектирование при длине волны 254 нм (рис. 3А).

Данные ВЭЖХ-анализа показали, что в сырье культивируемых растений содержание розавина составляет около 2,0 %, что находится в соответствии с результатами, полученными спектрофотометрическим методом количественного определения розавина.

Разработанный метод ВЭЖХ-анализа был использован для изучения автоферментации сырья родиолы розовой, поскольку ранее [ 41 ] замечена неустойчивость розавина в ходе хранения некоторых (недосушенных) образцов корневищ, а также при экстракции свежего сырья этанолом. Результаты исследований свидетельствуют о том, что содержание розавина резко падает уже на стадии превращения сырья в мезгу при комнатной температуре: с 1,2 % (контрольный образец сырья ) до 0,29 % . Снижение содержания этого компонента происходит при дальнейшей автоферментации, причем более быстро при температуре 40 °С. В ходе автоферментации мезги корневищ родиолы розовой установлено, что происходит разрушение в основном розавина (рис. 2Б), хотя другие гликозиды, в том числе фенилпропаноиды, практически не затрагиваются. Тот факт, что розавин (вицианоид коричневого спирта) расщепляется практически полностью (рис. 2Б), тогда как розарин, отличающийся от розавина лишь тем, что L-арабиноза в нем имеет

фуранозную форму, не претерпевает изменений, как и гликозиды (розин, салидрозид), пики которых видны на хроматограмме (рис. 2Б), позволяет высказать предположение, что в ферментной системе корневищ родиолы розовой наиболее активна вицианозидаза. В итоге автоферментации химический состав корневищ родиолы розовой резко изменяется и, как видно из хроматограммы (рис. 2Б), основным компонентом становится коричный спирт (пик 8); содержание тирозола (агликон салидрозида) при этом не увеличивается. Следует отметить, что в ферментированном сырье можно прогнозировать значительно более высокое содержание эфирного масла, так как по нашим данным коричный спирт (23) является главной составной частью эфирного масла корневищ родиолы розовой. Кстати, этим обстоятельством и можно объяснить причину противоречивых литературных данных [ 38 ] относительно количественного содержания эфирного масла в корневищах данного растения.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что качество сырья родиолы розовой во многом определяются условиями сушки корневищ этого растения.

Учитывая значимость этого вопроса, нами изучены условия сушки корневищ родиолы розовой [57,103]. Это связано с тем, что в соответствии с инструкцией по заготовке сырья [98] искусственная сушка корневищ дикорастущей родиолы розовой должна проводиться при температуре 50-60 °С. Для уточнения условий сушки был проведен эксперимент по изучению влияния температурного режима в интервале от 20 до 100 °С на содержание розавина и салидрозида. Результаты исследований свидетельствуют о том, что максимальное содержание гликозидов отмечено при 20 °С и 70-80 °С. При температуре 100 °С сырье приобретает неспецифический цвет и теряет свойственный ему приятный запах и, кроме того, в данном образце корневищ наблюдается снижение содержания действующих веществ. Самое низкое содержание розавина и салидрозида отмечено в сырье, высушенном в интервале температур 40-60 °С. На наш взгляд, для ускорения процесса сушки и сохранения качества корневищ и корней родиолы розовой необходимо использовать температурный режим от 70 до 80 °С.

Данные выводы находятся в соответствии с результатами исследований, полученных методом дифференциального термического анализа (ДТА) [103]. Так, на кривых ДТА сырого корневища (на воздухе и в среде аргона) отмечены значительные эндоэффекты в интервале температур от 84 до 114 °С. Сопоставление

полученных кривых ДТА позволяет сделать выводы о том, что, начиная с температуры 84 °С, происходит интенсивное испарение несвязанной воды.

Таким образом, предложенные условия сушки корневищ родиолы розовой (70-80 °С) позволяют с одной стороны, исключить ферментативные гидролитические процессы, происходящие при 40-60 °С, и процессы деструкции действующих веществ, имеющие место при жестком термическом воздействии, а с другой – обеспечивают условия интенсивного испарения несвязанной влаги.

Кроме того, с помощью разработанных методик нами изучена динамика накопления розавина и салидрозида в зависимости от фазы вегетации и возраста растения [36, 47,66]. Эти опыты проведены нами с использованием образцов сырья растений, культивируемых в Подмоскowie и в Самарской области. Это связано с тем, что в соответствии с агорекoмeндациями, разработанными в НПО “ВИЛАР” [80], в условиях Подмоскowie рассадный способ позволяет получать сырье, отвечающее необходимым требованиям и фактически не уступающее образцам корневищ дикорастущих растений. Эти данные были подтверждены результатами химических исследований, с помощью которых было показано, что сырье растений, выращенных в условиях Подмоскowie и Самарской области, содержит весь набор основных веществ, характерных для корневищ дикорастущих растений, но несколько уступает последним по количественному содержанию экстрактивных веществ и отдельных компонентов [36, 47, 66].

С целью изучения возрастной динамики накопления действующих веществ были заготовлены образцы корневищ в фазе относительного покоя 20.09.85 г. и 15.09.86 г. Динамика накопления действующих веществ в корневищах родиолы розовой в онтогенезе растения свидетельствует о том, что к 5-му году жизни растений накапливается максимальное количество действующих веществ (содержание розавина - 2,86 %, салидрозида - 0,85 %), которое далее остается стабильным [36]. Возрастная динамика накопления салидрозида в целом соответствует характеру накопления розавина, отличаясь тем, что салидрозид в подземных органах растений 1-го года жизни еще не образуется и обнаруживается лишь со второго года жизни, тогда как розавин обнаружен на 1-ом году жизни растений (0,1 %).

Для изучения сезонной динамики были взяты образцы сырья 4, 5 и 7-го годов жизни растений в течение всего вегетационного периода. Изучение сезонной дина-

мики в условиях Подмосквья показало [ 36], что содержание розавина и салидрозиды изменяется, достигая максимума в фазе цветения (май) (соответственно 3,2 % и 0,8 % в образцах сырья 5-летних растений) и относительного покоя (сентябрь) (соответственно 2,7 % и 0,8 %). Аналогичные данные получены и при изучении динамики накопления действующих веществ в растениях, культивируемых в условиях Самарской области [66]. Отличие заключается лишь в том, что в последнем случае минимум содержания действующих веществ приходится не на август, как это было отмечено в условиях Подмосквья [ 36, 47 ], а на июль.

Данные по накоплению массы корневищ [ 47 ] и биологически активных соединений показывают, что наиболее интенсивное их накопление происходит в родиоле розовой 4-го и 5-го годов жизни; в растениях 6-го и 7-го годов жизни прирост массы корневищ уже незначителен. В связи с этим, наиболее целесообразно уборку корневищ культивируемой родиолы розовой производить на 5-й год жизни осенью или весной следующего, 6-го года жизни, когда урожай корневищ и содержание действующих веществ в них достигает оптимальной величины.

Интродукционные исследования проведены и в других регионах страны, в том числе в Ленинградской области [ 92 ],

Таким образом, результаты углубленного изучения химического состава корневищ родиолы розовой, главным итогом которого стало выделение новых биологически активных соединений (фенилпропанонные гликозиды), и разработка на этой основе объективных методик контроля качества сырья позволили критически пересмотреть условия сушки корневищ данного растения, а также дать другие рекомендации, позволяющие рационально осуществлять процесс промышленного культивирования и получать при этом сырье высокого качества.

Результаты химических, аналитических исследований, а также выявленные закономерности в ряду "химическая структура - биологическая активность" позволили нам сформулировать концепцию создания тонизирующих препаратов на основе фенилпропанонидов. Она заключается в том, что наибольший интерес в плане новых стимулирующих и адаптогенных лекарственных средств представляют растения, содержащие гликозиды коричных спиртов. Учитывая то обстоятельство, что гликозиды фенилпропанонидов (циннамилгликозиды) проявляют более выраженную стимулирующую активность по сравнению с их агликонами, целесообразно применять такие подходы к стандартизации, которые обеспечива-

ли бы контроль качества сырья и препаратов по содержанию нативных циннамилгликозидов. Данные рекомендации особенно актуальны при разработке технологических процессов производства тонирующих лекарственных средств. В частности, для производства препаратов родиолы розовой целесообразно использовать воздушно-сухое сырье, так как экстракция свежих корневищ этого растения 96 % этиловым спиртом приводит практически к полному ферментативному расщеплению розавина. Аналогичные процессы деструкции идут и в ходе производства экстракта родиолы жидкого из недосушенного сырья, поэтому необходимо осуществлять жесткий контроль числового показателя “Содержание влаги” для корневищ родиолы розовой.

Выделяя в корневищах родиолы розовой фенилпропаноиды как ведущую группу биологически активных соединений, следует считать оправданным применение в медицинской практике суммарного препарата “Экстракт родиолы жидкий”, который содержит весь комплекс действующих и сопутствующих веществ (фенилпропаноиды, простые фенолы, монотерпены, флавоноиды, дубильные вещества и др.), обуславливающий уникальную биологическую активность данного растения. Исходя из этого, исследования по созданию новых препаратов на основе корневищ родиолы розовой необходимо осуществлять в плане совершенствования технологии получения суммарных субстанций, а также разработки перспективных лекарственных форм, например лекарственных пленок, обладающих рядом преимуществ по сравнению с традиционными фитопрепаратами [ 76 ].

Актуальными представляются исследования с целью расширения показаний к применению препаратов родиолы розовой в качестве противоракового, противоишемического средства [1,73], а также в плане разработки различных комплексных препаратов [15].

Одним из перспективных направлений, позволяющих обеспечить надежную сырьевую базу для производства препаратов, является биотехнология [79, 83, 90, 134,135]. Использование метода культуры ткани и клеток лекарственных растений уже позволило внедрить в медицину такие препараты, как “Аймалин” (раувольфия змеиная), “Настойка биоженьшеня” (женьшень) [ 79]. Огромных успехов в этом направлении достигли японские исследователи, которые разработали и внедрили промышленные способы получения красящего вещества шиконина (культура клеток *Lithospermum erythrorhizon*) и ценного биологически активного соединения - убихинона-10 ( культура клеток *Nicotiana tabacum*) [79].

Заслуживает внимания и сообщение [ 177 ] о выделении целой серии фенилпропаноидных гликозидов - пурпуреазидов А, В и С ( 43-45 ) (табл. 1) из листьев и каллусной культуры наперстянки пурпурной. тем более что в аспекте фенилпропаноидов данное растение до сих пор не исследовалось.

Определенные успехи достигнуты и при исследовании обсуждаемого в этом разделе растения - родиолы розовой, что заслуживает отдельного рассмотрения.

### *6.1.1. Культура ткани родиолы розовой*

Исследования в области культуры ткани и клеток родиолы розовой позволили на первом этапе разработать способ получения биомассы данного растения [106 ], который внедрен на Волгоградском и Новоград-Вольнском биохимических заводах . В настоящее время на основе биомассы каллусной культуры родиолы розовой выпускается настойка (ТУ 59.003.09-84), которая применяется в качестве биологически активной добавки в косметические средства (например "Золотой корень") [ 92,106]. Проведенные фармакологические исследования позволили выявить отчетливые стимулирующие свойства водно-спиртовых экстрактов биомассы культуры ткани родиолы розовой [ 71, 72 ], что свидетельствуют о целесообразности использования данной субстанции не только для целей косметологии, но и в медицинской практике, так как потребность здравоохранения в тонизирующих лекарственных средствах велика. Однако этому должны обязательно предшествовать соответствующие химические, аналитические, фармакологические и токсикологические исследования.

В ходе химического изучения биомассы культуры ткани родиолы розовой [ 26, 52,169] нами был выделен ряд веществ, относящихся к классу фенилпропаноидов: производные п-кумарового спирта ( 24), п-кумаровой кислоты (2) и кофейной кислоты (3). При этом было выяснено, что к одним из основных компонентов биомассы родиолы розовой относятся триандрин (гликозид п-кумарового спирта) (30) и гликозид ларицирезинола (76) (табл. 1). Следовательно, состав фенилпропаноидов биомассы родиолы розовой существенным образом отличается от соединений корневищ данного растения, представленных в основном гликозидами коричневого спирта (23). Аналогия заключается лишь в том, что в биомассе родиолы розовой биосинтез идет с образованием триандрина - гидроксильирован-

ного производного розина, содержащегося в корневищах растения. Примечательным является и тот факт, что в ходе данных исследований [ 52 ] нами не обнаружены характерные для корневищ родиолы розовой салидрозид и тирозол, которые ранее были, на наш взгляд, ошибочно описаны другими исследователями [ 82 ].

Интересно также, что к основным компонентам биомассы родиолы розовой относятся стерины, в частности,  $\beta$ -ситостерин, хотя содержание этого соединения в корневищах невысокое [42, 211]. Кстати, аналогичная закономерность отмечена, например, и в случае женьшеня [101].

Результаты химических исследований позволили критически подойти к оценке методов анализа биомассы родиолы розовой, включенных в ТУ 59.003.09-84 и используемых для целей стандартизации продукции. Это связано с тем, что в технических условиях используется тот же метод анализа, который применяется для контроля жидкого экстракта родиолы (ФС 42-2163-84). На наш взгляд, такое механическое перенесение методики, ориентированной на определение салидрозидов в растительном сырье, вряд ли является оправданным, так как химический состав биомассы и корневищ родиолы розовой отличается существенным образом. В этой связи возникла необходимость разработки объективных методик анализа биомассы родиолы розовой.

Для оценки качества биомассы культуры ткани и клеток родиолы нами предложен спектрофотометрический метод количественного определения фенолпропаноидов, в котором в качестве стандартного образца используются триандрин (39) или сиригин (33) [ 63 ]. Выбор триандрина в качестве стандартного образца обусловлен тем, что это соединение имеет максимум поглощения при длине волны 264 и коэффициент удельного поглощения около 690 и характер его кривой поглощения близок к таковому параметру УФ-спектра водно-спиртового экстракта биомассы родиолы розовой, где имеется отчетливый максимум поглощения в области 260-270 нм. Учитывая то обстоятельство, что производство триандрина из биомассы сопряжено с большими технологическими трудностями и, следовательно, является дорогостоящим, нами был проведен поиск триандрина и других стандартных веществ в растительных источниках. Анализ литературных данных [200, 201 ], а также проведенные исследования позволили в качестве источника ГСО триандрина рекомендовать кору ивы корзиночной (*Salix viminalis* L.). Кроме того, триандрин близок по своим спектральным свойствам к сиригину.

который имеет максимум поглощения при длине волны 266 нм и коэффициент удельного поглощения 460. Учитывая данное сходство, а также доступность ГСО сиригинна (ФС 42-2088-92), предложенного нами для целей стандартизации сырья и препаратов элеутерококка колючего, можно считать целесообразным использование этого соединения при анализе биомассы родиолы розовой наряду с триандринном. Целесообразность использования этих веществ в качестве ГСО подтверждена также данными фармакологических исследований [33, 95 ], которые, как отмечалось выше, позволили выявить выраженные стимулирующие свойства данных фенилпропанидов.

Была изучена также возможность использования ВЭЖХ для качественного и количественного анализа биомассы родиолы розовой [52]. В условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ на силикагеле -C<sub>18</sub> осуществлен подбор условий хроматографирования. В качестве подвижной фазы использована смесь ацетонитрила и 0,2 % раствора уксусной кислоты в соотношении 125:875. Детектирование разделяемых веществ осуществлено с помощью УФ-детектора при двух длинах волн одновременно ( 264 и 280 нм).

Для количественной характеристики экстрактов проведено определение в них концентрации триандрина, используя детектирование при длине волны 264 нм. (рис 3Б). С помощью разработанной методики нами проанализированы заводские образцы биомассы, а также ряд образцов биомассы родиолы розовой, полученных в лабораторных условиях на агаризованной среде и в жидкой среде [52]. Содержание триандрина в суспензионной биомассе, культивировавшейся в течение 15 дней, составляет 0,19 %, а вторым весомым компонентом является 4'-глюкозид п-кумаровой кислоты (15). В более ранней фазе культивирования (8 дней) содержание триандрина отличается незначительно (0,15 %), но в заметных количествах (около 0,1 %) присутствует его агликон (24). В образцах суспензионной культуры лигнаны практически отсутствуют. Сравнение образцов каллусной культуры, культивирование которой продолжалось в течение 25 дней, показало, что содержание триандрина в них несколько ниже (0,02-0,06 %), но в заметных количествах появляется лигнанный гликозид (76), содержание которого соизмеримо с количеством триандрина (в заводском каллусе до 0,15 %).

Таким образом, в суспензионной культуре основным компонентом является триандрин ( 30 ), а в каллусной культуре процесс биосинтеза продвинул далее и

наряду с триандринном основными становятся димерные фенилпропаноиды - лигнаны (75, 76), то есть наблюдаются процессы “старения” биомассы.

Учитывая особенности химического состава биомассы культуры ткани и клеток родиолы розовой, а также богатый набор веществ, в том числе различных фенилпропаноидов, следует считать целесообразным создание лекарственных средств из биомассы на основе экстракта, содержащего сумму БАС. По этой же причине более оправданным для целей стандартизации биомассы родиолы розовой является использование простого спектрофотометрического метода, а методику ВЭЖХ-анализа применять в научных исследованиях как методическую основу целенаправленного биосинтеза БАС.

## *6.2. Элеутерококк колючий*

Корни элеутерококка колючего [ *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., сем. аралиевых - *Araliaceae*] служат источником получения ценного тонизирующего и адаптогенного средства “Экстракт элеутерококка жидкий” [ 17, 74 ]. Кроме того, в НПО “ВИЛАР” проведены исследования по созданию таблетированной лекарственной формы на основе сухого экстракта элеутерококка.

Имеются также данные, свидетельствующие о перспективности использования листьев и коры стеблей этого растения [53, 58]. Препараты элеутерококка популярны и за рубежом, где это растение иногда называют сибирским женьшенем [ 117, 118, 194 206 ].

Оценка качества корневищ и жидкого экстракта элеутерококка осуществляется по содержанию суммы элеутерозидов В (сирингин), В<sub>1</sub> (глюкозид изофраксидина) и Д (диглюкозид сирингарезинола) [96], однако данный спектрофотометрический метод, включенный в ФС 42-2725-90 “Корневище и корень элеутерококка колючего” и ФС 42-2833-92 “Экстракт элеутерококка жидкий”, очень длителен и трудоемок в исполнении и, на наш взгляд, не позволяет достоверно оценивать качество сырья и препаратов данного растения.

Метод ВЭЖХ наиболее перспективен для анализа сырья и препаратов элеутерококка колючего, так как позволяет определять содержание отдельных компонентов, а не сумму элеутерозидов, имеющих резко отличающиеся УФ-спектры и удельные коэффициенты поглощения. Обьективной предпосылкой для этого является то обстоятельство, что для целей стандартизации сырья и препара-

тов элеутерококка колючего предложено использовать ГСО сирингина [ 31, 63 ]. В частности, в ФС 42-2725-90 (Изменение № 1) в дополнение к имеющимся методам введены методики качественного и количественного ВЭЖХ-анализа. Однако в этих методиках акцент сделан лишь на одном компоненте - сирингине, содержание которого в сырье составляет около 0,05 %, и не предусмотрено определение доминирующего специфического для элеутерококка колючего фенолпропаноида - элеутерозида Д (79). Более удачным следует признать решение зарубежных исследователей [ 118, 208 ], которые разработали методику ВЭЖХ-анализа, позволяющую контролировать содержание элеутерозида В и элеутерозида Д (отдельно) .

Следует также отметить, что проблемы возникают и в случае качественного анализа сырья и препаратов элеутерококка колючего, и они настолько серьезны, что не исключают возможности фальсификации продукции. В этом плане более объективным методом определения подлинности сырья и препаратов элеутерококка представляется подход, в котором в условиях тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках "Силуфол УФ 254" или "Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ" предусмотрено использование ГСО сирингина. В этом случае хроматограмму после просмотра в УФ-свете при длине волны 254 и 366 нм целесообразно проявлять 16 % раствором серной кислоты при нагревании, так как сирингин при этом обнаруживается в виде пятна, имеющего характерную ярко-синюю окраску [ 53 ]. Данная процедура позволит рассчитать величины  $R_f$  относительно пятна сирингина для наиболее характерных компонентов корневищ элеутерококка колючего - элеутерозида Д (около 0,8) (проявляется в виде пятна розового цвета раствором серной кислоты), элеутерозида В<sub>1</sub> (около 1,2) (флуоресцирующее пятно голубого цвета при 366 нм) и изофраксидина (около 2,0) (флуоресцирующее пятно ярко-голубого цвета). На наш взгляд, использование этой методики позволит успешно решать проблему идентификации сырья и препаратов элеутерококка колючего.

Исследования, связанные с разработкой ГСО сирингина, источником получения которого является кора сирени обыкновенной, содержащая в 50 раз больше этого вещества по сравнению с элеутерококком [54], обратили наше внимание на кору сирени как возможное лекарственное сырье для получения тонизирующих и иммуностимулирующих препаратов.

### 6.3. Сирень обыкновенная

Сирингин (элеутерозид В) (33) является основным фенилпропаноидным гликозидом коры сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L., сем. маслинных Oleaceae) [54]. В ходе химического изучения сирени обыкновенной из коры этого растения были выделены также и другие фенилпропаноиды, флавоноиды, кумарины, иридоиды, производные фенилэтилового спирта, в том числе салидрозид [49, 50, 55]. Среди исследований, проведенных зарубежными учеными, заслуживают особого внимания успешные опыты по суспензионному культивированию клеток листьев сирени обыкновенной [134]. При этом содержание суммы фенилпропаноида вербаскозида и салидрозида (гликозид фенилэтилового спирта), относящегося, как отмечалось выше, к биологически активным веществам родиолы розовой, достигает 16 % от сухой биомассы.

С целью стандартизации коры сирени были разработаны ТСХ-метод определения подлинности данного сырья, хроматоспектрофотометрический метод количественного определения сирингина, а также методика ВЭЖХ-анализа сирингина [54]. ВЭЖХ-анализ экстрактов коры сирени обыкновенной осуществляли с помощью обращенно-фазовой хроматографии на колонке (0,39 x 30 см), заполненной обращенно-фазовым сорбентом Силасорб C<sub>18</sub> ("Сhemapol").

Для количественного определения сирингина в экстрактах в качестве элюента использована смесь - этанол - 0,2 % CH<sub>3</sub>COOH (12:88), с помощью которой достигается оптимальное по времени хроматографирования и другим параметрам отделение сирингина от сопутствующих веществ. Детектирование осуществлялось УФ-детектором при длине волны 266 нм (рис 3В). Содержание сирингина в некоторых образцах коры сирени обыкновенной достигает 3,0 %, причем эти данные сопоставимы с результатами спектрофотометрического определения.

Таким образом, разработанные методики могут быть успешно использованы для контроля качества сырья и экстрактов сирени обыкновенной.

Изучение нейротропных свойств экстракта коры сирени обыкновенной показало, что данная субстанция увеличивает двигательную активность мышцей на 40% по сравнению с контролем [33]. Большой интерес представляет кора сирени и в плане изучения иммуностимулирующих свойств, так как данная активность в значительной степени выражена у сирингина - основного циннамилгликозида данного сырья [33, 54].

#### 6.4. Эхинацея пурпурная

Род Эхинацея (*Echinacea* L., сем. сложноцветных или астровых - *Asteraceae*) включает пять видов травянистых многолетних растений, произрастающих в диком виде в Северной Америке [97, 114]. Среди них наиболее распространены эхинацея пурпурная - *Echinacea purpurea* (L.) Moench. = *Rudbeckia purpurea* L. и эхинацея узколистная - *Echinacea angustifolia* DC. var. *angustifolia*, которые культивируются в Европе как декоративные растения, начиная с 18 века [114]. В настоящее время надземная часть и корни вышеперечисленных растений широко применяются в медицинской практике в качестве иммуностимулирующих, антимикробных, общеукрепляющих лекарственных средств [97, 114]. Особенно богатый опыт в этом плане накоплен в Германии, где, собственно, и издана монография, посвященная растениям рода *Echinacea* [114]. За рубежом выпускаются также препараты, как "Эхинацин" (жидкий экстракт, мазь, инъекционные лекарственные формы), "Эхинафорс", "Пародонтас" и другие лекарственные средства, в том числе комбинированные, причем чаще всего сырьем для получения препаратов служат трава и корни эхинацеи пурпурной [114].

Эхинацея пурпурная - многолетнее травянистое растение с прямостоячими стеблями, высотой до 1,5 м. Листья очередные, черешковые, яйцевидно-ланцетные, остроконечные, длиной до 20 см и шириной до 15 см [97, 114]. Цветки крупные, диаметром до 8 см, пурпурного цвета; цветочные корзинки с выпуклым, полным цветоложем, густо усаженным прицветниками [97, 114].

Учеными НПО "ВИЛАР" трава эхинацеи пурпурной предложена в качестве лекарственного растительного сырья для получения препарата "Эстифан", представляющего собой таблетки на основе сухого экстракта (0,2 г) травы данного растения [97]. Данный препарат рекомендован для применения в медицинской практике в качестве иммуностимулирующего средства для профилактики и лечения заболеваний, связанных с состояниями иммунодефицита [97]. Эстифан особенно эффективен в случае воспалительных заболеваний органов дыхания. Установлено, что эстифан стимулирует активность клеточного и гуморального звена иммунной системы, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, индуцирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, усиливает антителообразование, кооперацию В- и Т-лимфоцитов, Т-хелперную активность [97].

Сырьем для производства препарата “Эстифан” служит трава эхинацеи пурпурной, заготовленная в фазу цветения растения и высушенная при температуре 40-50 °С [ 97 ]. Интродукция эхинацеи пурпурной проведена в НПО “ВИЛАР” (г. Москва), на Северо-Кавказской, Средневолжской и Белгородской зональных опытных станциях НПО “ВИЛАР”, где в настоящее время созданы промышленные плантации данного растения [ 97 ]. По данным отечественных ученых содержание в траве эхинацеи пурпурной суммы гидроксикоричных кислот составляет 2,3 - 5,0 % [97], среди которых основным фенолпропаноидом является цикориевая кислота (19), выделенная зарубежными исследователями из большинства видов рода эхинацея [112, 114, 127, 158 ].

К сожалению, несмотря на большие успехи отечественных исследователей по данной проблеме, на фармацевтическом рынке Российской Федерации до сих пор доминируют зарубежные препараты, получаемые из видов эхинацеи.

На наш взгляд, в нашей стране имеются все необходимые предпосылки для того, чтобы несколько потеснить зарубежных производителей препаратов на основе сырья эхинацеи. При разработке новых препаратов из эхинацеи пурпурной необходимо учитывать наличие в траве данного растения богатого набора действующих и сопутствующих веществ. По данным немецких ученых [183 ] наряду с фенолпропаноидами - цикориевая кислота (19), эхинакозид (52) и др. - второй группой биологически активных соединений следует считать полисахариды, обладающие иммуностимулирующей активностью [183 ]. Кроме того, химический состав травы эхинацеи пурпурной представлен флавоноидами ( кверцетин, кемпферол и их различные гликозиды), эфирным маслом ( до 0,6 %), основными компонентами которого являются борнеол, борнилацетат, кариофиллен, кариофилленоксид и др. [ 114 ]. Представляют интерес и полиацетиленовые соединения с изобутиламидным остатком, выделенные из травы и корней эхинацеи пурпурной [ 114 ].

В ходе создания новых препаратов на основе эхинацеи пурпурной необходимо также учитывать и положительный опыт зарубежных исследователей в плане стандартизации (ВЭЖХ-анализ) [ 114 ]. Кроме того, нами обращено внимание на такое растение, как цикорий обыкновенный, из листьев которого и была впервые выделена цикориевая кислота [ 191 ]. Интересно, что фенольные соединения этого растения на 75 % представлены фенолпропаноидами, среди которых на долю цикориевой кислоты приходится 50 % [ 144 ].

В настоящее время нами проводятся исследования по созданию новых лекарственных форм из травы эхинацеи пурпурной - настойки и лекарственных шленок [ 76 ]. Изучается возможность использования для целей стандартизации сырья и препаратов данного растения стандартного образца цикорисовой кислоты.

#### ***6.4. Мелисса лекарственная***

Интересным растением, сочетающим в себе иммунокорректирующие и седативные свойства является мелисса лекарственная [2, 167, 168 ].

Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L., сем. яснотковых - *Lamiaceae*) широко применяется в народной медицине и является фармакопейным растением во многих странах мира [ 167, 168 ].

Современное состояние исследований мелиссы лекарственной детально освещено в двух зарубежных обзорах [ 167, 168 ], которые и послужили основой для обсуждения литературных данных и результатов собственных исследований.

О популярности мелиссы лекарственной красноречиво свидетельствует тот факт, что в странах Европы насчитывается около 300 препаратов, содержащих различные субстанции из этого растения (экстракты, настойки, эфирное масло) [ 168 ]. Кроме того, мелисса лекарственная широко применяется также в виде настоев и лечебных чаев [ 168 ].

Листья мелиссы лекарственной используются за рубежом в качестве седативного, спазмолитического, болеутоляющего, гипотензивного, улучшающего пищеварение средства [167, 168 ]. Следует также отметить, что при применении мелиссы лекарственной на протяжении уже более 2000 лет побочных явлений не обнаружено [168 ].

Широкий спектр терапевтического действия препаратов мелиссы лекарственной обусловлен содержанием биологически активных веществ, относящихся к различным классам соединений.

Считается, что седативное и спазмолитическое действие обусловлено наличием эфирного масла, содержание которого в сырье составляет 0,02-0,2 % и лишь в некоторых случаях - до 0,8 % [168 ]. На настоящий момент описано около 190 компонентов эфирного масла, среди которых основными являются цитраль, цитронеллаль, линалоол, гераниол, нерол, кариофиллен и др. [62, 168 ]. Наиболее выраженный седативный эффект описан для цитронеллала, а спазмолитические свойства - для гераниола и цитронеллюла [168 ].

К другой группе биологически активных соединений относятся фенилпропаноиды (розмариновая, кофейная, хлорогеновая и другие гидроксикоричные кислоты), которые считаются ответственными за противовирусные свойства экстрактов данного растения [168]. Исследователи обращают также внимание на противораковые и иммуностимулирующие свойства Melissa лекарственной, открывающие перспективы новых возможностей для ее применения [168].

В нашей стране Melissa лекарственная была известна в основном как эфиромасличное растение и в официальной медицине не применялась [2], не считая использования отдельных комплексных зарубежных препаратов (Новопассит, Нервофлюкс). Однако исследования, проведенные в НИО «ВИЛАР», свидетельствуют о том, что Melissa лекарственная, выращенная в СССР, также обладает седативными, противовоспалительными, ранозаживляющими и желчегонными свойствами [2]. В соответствии с этим проведены исследования по разработке агротехники выращивания Melissa лекарственной, химическому изучению биологически активных веществ и стандартизации качества сырья и препаратов данного растения [62].

Оценка методом ТСХ химического состава фенольных веществ травы Melissa лекарственной, выращенной в условиях Московской, Самарской областей, Крыма и Краснодарского края показала, что доминирующим компонентом во всех случаях является розмариновая кислота (73) [62]. При последующем исследовании Melissa лекарственной были выделены розмариновая кислота, ее этиловый эфир, флавоноиды цинарозид, космосин, лютеолин, а также даукостерин [62].

За рубежом качество листьев Melissa лекарственной оценивается по содержанию эфирного масла [не менее 0,05% - в соответствии с немецкой фармакопеей (DAB 9)] [168]. Для определения подлинности сырья данного растения используют обнаружение методом ТСХ компонентов эфирного масла, в частности, цитраля [168]. Широкое распространение цитраля во многих эфиромасличных растениях сем. яснотковых побудило нас изучить возможность идентификации сырья Melissa лекарственной по другой группе веществ. Результаты исследований свидетельствуют о том, что для этих целей можно использовать фенилпропаноидные соединения, в частности, розмариновую кислоту. Это соединение достаточно широко распространено в растениях сем. яснотковых, однако уровень его содержания различен. Нанесение на пластинку «Силуфол УФ 254» пробы водно-спиртового экстракта Melissa лекарственной в определенной концентрации поз-

воляет обнаруживать розмариновую кислоту на хроматограмме в УФ-свете при длине волны 360 нм в виде одного доминирующего ярко-голубого флуоресцирующего пятна с величиной  $R_f$  около 0,5-0,6 (система растворителей - хлороформ-метанол-вода, 26:14:3).

При использовании данных условий ТСХ-анализа для исследования других растений сем. яснотковых, близких с мелиссой по морфологическим признакам или имеющих одинаковый запах, розмариновая кислота обнаружена лишь в небольших количествах в сырье эмеголовника молдавского, мяты перечной, почечного чая, а в траве котовника кошачьего, котовника крупноцветкового, яснотки белой, пустырника пятилопастного, некоторых видов чистеца этот компонент не найден.

Таким образом, для контроля подлинности и качества сырья мелиссы лекарственной целесообразно проводить определение наличия не только компонентов эфирного масла, но и розмариновой кислоты как характерного доминирующего фенилпропаноида растения. Данный подход к стандартизации еще более актуален в случае определения подлинности препаратов на основе водных или водно-спиртовых экстрактов мелиссы лекарственной, когда обнаружение компонентов эфирного масла представляется весьма проблематичным, тем более на фоне сравнительного невысокого содержания эфирного масла в сырье.

В настоящее время изучается возможность проведения оценки сырья мелиссы лекарственной по содержанию фенилпропаноидов. Исследования показали, что характер кривой поглощения УФ-спектров водно-спиртовых экстрактов мелиссы определяется в основном гидроксикоричными кислотами и их производными (характерный максимум поглощения при длине волны 326 нм). Результаты предварительных исследований свидетельствуют о возможности использования прямого спектрофотометрического метода для определения суммы фенилпропаноидов с измерением оптической плотности растворов при длине волны 326 нм и пересчетом их содержания на розмариновую или кофейную кислоты.

Учеными НПО "ВИЛАР" подготовлен проект ВФС "Трава мелиссы лекарственной" и направлен в Фармакопейный комитет МЗ и МП Российской Федерации с целью получения разрешения для применения данного сырья в медицинской практике. Это создает основу не только для использования экстенпоральной

лекарственной формы (настой) из травы мелиссы, но и для разработки новых препаратов, обладающих широким спектром биологической активности. В частности, субстанция из травы мелиссы лекарственной включена наряду с экстрактом плодов расторопши пятнистой в состав комплексного гепатопротекторного препарата “Силибохол”, разработка которого осуществляется в Самарском государственном медицинском университете. Проблема создания препарата “Силибохол” и других лекарственных средств на основе расторопши пятнистой настолько важна, что требует отдельного ее рассмотрения.

### *6. 5. Расторопши пятнистая*

В настоящее время плоды расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (сем. Asteraceae - астровых или сложноцветных) широко применяются за рубежом для производства таких ценных гепатопротекторных препаратов, как “Карсил”, “Легалон”, “Силибор” [ 46,74,171, 204 ]. Уникальность данных препаратов заключается в том, что их гепатозащитные свойства обусловлены новой группой биологически активных соединений - флаволигнанами, в частности, силибином (60), силидианином (61) и силиристином (62) [46, 147 171, 202, 204, 205]. В нашей стране осуществляется разработка аналогичных лекарственных средств (“Сибектан”, “Силимар”) [ 3 ], однако отсутствие на сегодняшний день отечественных аналогов и дороговизна импортных гепатопротекторов, к сожалению, не позволяют удовлетворять острую потребность населения в данных лекарственных препаратах.

При этом важно подчеркнуть, что гепатопротекторы на основе расторопши пятнистой необходимы не только для лечения заболеваний печени, но и для профилактики различных заболеваний, возникающих в результате воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды [ 67, 68 ].

Следует отметить, что, начиная с 60-х годов по настоящее время, расторопша пятнистая как источник гепатопротекторных препаратов находится в центре внимания мировой науки, причем за рубежом наряду с традиционными препаратами разрабатываются липофильные и водорастворимые лекарственные средства [204].

Огромные возможности для создания отечественных гепатопротекторных препаратов на основе флаволигнанов плодов расторопши пятнистой имеются в Са-

марской области. Это объясняется тем, что в совхозе "Сергиевский", еще в бытность СССР, создана самая мощная в стране промышленная сырьевая база такого ценного средиземноморского интродуцента, как расторопша пятнистая.

В настоящее время плоды расторопши пятнистой применяются для лечения различных заболеваний печени в виде порошка и используются для получения жирного масла, обладающего ранозаживляющими и гепатопротекторными свойствами [ 70 ]. На основе масла расторопши получен экстракт из лекарственных растений ("Эрксол"), предложенный в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего и противоязвенного средства [ 3 ].

В рамках программы "Здоровье населения г. Самары", научным руководителем которой является ректор Самарского государственного медицинского университета, академик АМН РФ, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор А.Ф.Краснов, осуществляется разработка нового гепатопротекторного лекарственного средства "Экстракт расторопши жидкий". В настоящее время осуществляются технологические, аналитические, фармакологические и токсикологические исследования с целью обоснования использования данного препарата в медицинской практике. Важно также отметить, что для получения экстракта расторопши планируется использовать как плоды, так и обезжиренное сырье (отходы производства жирного масла) расторопши пятнистой, что позволит решить проблему комплексного использования сырья данного растения. Как уже отмечалось выше, экстракт расторопши жидкий является составной частью препарата "Силибохол". Особенностью этого препарата является то обстоятельство, что в нем сочетаются аллопатические и субаллопатические концентрации биологически активных соединений, обладающих гепатопротекторным, противовоспалительным, спазмолитическим и иммунокорригирующим действием.

На наш взгляд, актуальными являются также исследования с целью изучения целесообразности использования в медицинской практике плодов расторопши пятнистой в виде порошка. Здесь необходимы усилия как в плане разработки показателей подлинности и качества для порошка (лекарственная форма) и плодов расторопши пятнистой (лекарственное средство), так и с точки зрения рекомендаций относительно использования (дозировка, способ применения). Например, на коммерческих упаковках "Плоды расторопши пятнистой" до сих пор даются заведомо неправильные рекомендации по использованию их в виде отвара, приготовленного способом, предполагающим длительное термическое воздействие при температуре

100 °С. По нашим данным [64] процессы деструкции флаволигнанов расторопши пятнистой могут иметь место при температуре выше 60 °С. Кроме того, флаволигнаны данного растения практически не растворяются в воде даже при нагревании и, следовательно, исчерпывающая экстракция данным растворителем более чем проблематична.

При разработке нового гепатопротекторного средства “Экстракт расторопши жидкий” возникла необходимость совершенствования существующих методов стандартизации (ТУ 64-4-97-93 “Плоды расторопши пятнистой”).

В нормативно-техническую документацию на плоды расторопши пятнистой (ТУ 64-4-97-93) включена методика количественного определения суммы флаволигнанов, однако, на наш взгляд, она не позволяет объективно оценивать качество сырья данного растения. Это связано с тем, что используемая в данной методике аналитическая длина волны (380 нм) в варианте дифференциальной УФ-спектроскопии (комплексобразование с алюминия хлоридом) не исключает вклада в кривую поглощения других флавоноидов. Актуальность данных исследований определяется еще и тем обстоятельством, что в методике количественного определения суммы флаволигнанов (ТУ 64-4-97-93) не используется образец силибина, который предложен нами в качестве государственного стандартного образца (ГСО) в методиках анализа сырья и препаратов расторопши пятнистой [ 31, 64 ].

В качестве растительного материала использовали промышленные образцы сырья расторопши пятнистой, заготовленные в 1994 г. в совхозе “Сергиевский”. Навеску воздушно-сухих плодов расторопши пятнистой экстрагировали 95%-ным этиловым спиртом в соответствии с ТУ 64-4-97-93 (трехкратная экстракция в соотношении 1:50 при кипении в течение 30 мин). Объем объединенных спиртовых экстрактов доводили 95 %-ным этиловым спиртом до 200 мл. Полученный экстракт использовали для разработки методик анализа с использованием прямой спектрофотометрии и ВЭЖХ .

Изучение компонентного состава плодов расторопши пятнистой проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе “Милихром-4” (колонка 2 x 64 мм, стационарная фаза Сепарон С-18) в изократическом режиме. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и воды в соотношении 3:7 с добавлением уксусной кислоты (1 %). Скорость элюирования - 100 мкл/мин [ 69 ]. В методике количественного определения использовали образец ГСО силибина, осуществляя детектирование анализируемых веществ при длине волны 290 нм

Спиртовой раствор экстракта плодов расторопши пятнистой (1:2500) имеет максимум поглощения при длине волны 289 нм, причем характер кривой поглощения практически совпадает с таковой раствора ГСО силибина и, следовательно, определяется в основном флаволигнанами, имеющими флаваноновую природу. Это обстоятельство позволило нам предложить для целей стандартизации метод прямой спектрофотометрии взамен методики, основанной на дифференциальной спектрофотометрии (ТУ 64-4-97-93).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ НА  
СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОЛИГНАНОВ

Экстрагент	Содержание суммы флаволигнанов			Содержание флаволигнанов		
	(спектрофотометрия), %			(ВЭЖХ), %		
	методика ТУ	модифици- рованная методика	прямой метод	силибин	силидианин	силикрестин
96% этило- вый спирт	1,71	2,02	2,73	0,49	0,28	1,14
				сумма веществ = 1,81		
80% этило- вый спирт	1,66	1,96	2,62	0,64	0,38	1,24
				сумма веществ = 2,26		

Результаты исследований, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что данные, полученные на основе разработанных методик для плодов расторопши пятнистой, коррелируют как по содержанию суммы флаволигнанов, так и по содержанию отдельных компонентов в пересчете на силибин и абсолютно сухое сырье. Занижение результатов анализа в случае использования методики, включенной в ТУ 64-4-97-93, на наш взгляд, можно объяснить, с одной стороны, недостаточной специфичностью, а с другой - тем, что рекомендуемый в данной НТД коэффициент поглощения (81,5), включенный в расчетную формулу, несколько завышен. По нашим данным удельный коэффициент поглощения силибина в

варианте дифференциальной спектрофотометрии составляет 68,9. Использование этого коэффициента (модифицированная методика) позволяет получать данные, сопоставимые с результатами разработанных методик (табл. 2). Следует отметить, что, хотя исчерывающая экстракция сырья достигается в случае 80 % этилового спирта (табл. 2), более оправданным является применение в анализе в качестве экстрагента 95% этилового спирта, причем в варианте 3-х кратной экстракции, как это и предусмотрено в ТУ 64-4-97-93. Это связано с тем, что при использовании 80 % спирта получаются опалесцирующие растворы, что затрудняет проведение анализа с помощью спектрофотометрии.

По данным ВЭЖХ -анализа (рис. 4) содержание силибина (пик 2), силиданина (пик 3) и силикристина (пик 1) в сырье данного растения составляет 0,64 %, 0,38 % и 1,24 % соответственно.

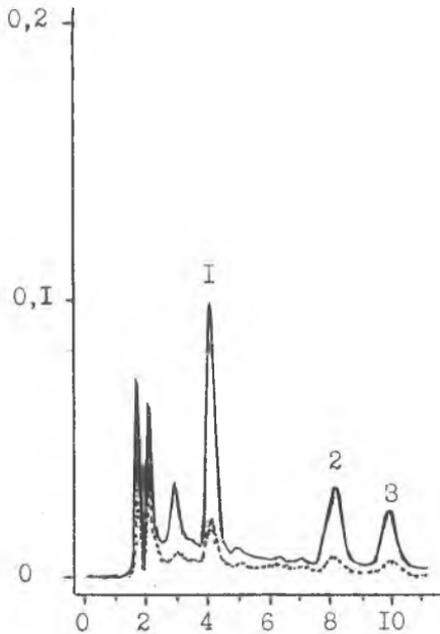


Рис. 4. ВЭЖХ экстракта плодов расторопши пятнистой.

*Детекция веществ при 290 нм (—) и 326 нм (.....).*

*По оси абсцисс - время удерживания, мин;*

*по оси ординат - оптическая плотность.*

Следует отметить, что разработанная методика ВЭЖХ-анализа открывает широкие возможности для проведения селекционных работ по расторопше пятнистой. Это объясняется тем, что в 80-ые годы промышленное культивирование расторопши пятнистой в СССР осуществлялось на основе двух четко детерминированных хеморас - "силидианиновой" и "силибиновой" [46]. В частности, содержание силибина как основного флаволигнана в плодах расторопши пятнистой, культивируемой на Московской экспериментальной базе и Северо-Кавказской ЗОС НПО "ВИЛАР", составляло 1,05 - 1,76 % [ 8 ]. В этой связи, необходимо обратить внимание на результаты ВЭЖХ-анализа плодов расторопши пятнистой, которые позволяют говорить уже о новой хеморасе - "силикрестиновой"-, которая образовалась в последнее время в ходе промышленного культивирования на фоне отсутствия контроля за содержанием в сырье отдельных компонентов. На наш взгляд, в первую очередь целесообразно проведение селекционных исследований, направленных на создание "силибиновой" хеморасы, так как в Российской Федерации (НПО "ВИЛАР" и Самарский государственный медицинский университет) уже проведены исследования по разработке нормативно-технической и технологической документации на "Силибин-стандартный образец".

Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения силибина и суммы флаволигнанов с доверительной вероятностью 95 % составляет 9,15 % и 5,77 % соответственно. Ошибка единичного определения суммы флаволигнанов в плодах расторопши пятнистой в случае спектрофотометрического метода в плодах расторопши пятнистой составляет 5,18 % .

Следует отметить, что использование в разработанных методиках анализа ГСО силибина создает предпосылки для более объективного контроля качества сырья и препаратов расторопши пятнистой.

Таким образом, направление по созданию новых лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой и совершенствованию методик их анализа по-прежнему является актуальным, так как данные исследования позволят не только расширить ассортимент эффективных гепато- и экопротекторов, но и рационально использовать имеющуюся сырьевую базу данного растения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Гольдберг Е.Д. Возможность использования лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока для лечения злокачественных новообразований // Фармация. - 1994. - Т. 43, № 6. - С. 32-37.
2. Багинская А.И., Соколов С.Я., Городнюк Т.И. и др. К фармакологии Melissa лекарственной // Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. - М., 1985. - С. 127-128.
3. Багинская А.И., Колхир В.К., Глызин В.И. и др. Разработка лекарственных препаратов на основе комплексного использования плодов расторопши пятнистой // II Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. - М.: РЦ "Фармединфо", 1995. - С. 229-230.
4. Барнаулов О.Д., Лимаренко А.Ю., Куркин В.А. и др. Сравнительная оценка биологической активности соединений, выделенных из видов *Rhodiola L.* // Хим. - фармац. журнал. - 1986. - Т. 20, № 9. - С. 1107-1112.
5. Беспалов В.Г., Александров В.А., Яременко К.В. и др. Тормозящее влияние экстракта элеутерококка колючего на развитие экспериментально индуцированных опухолей нервной системы, шейки матки и влагалища // Хим. - фармац. журнал. - 1993. - Т. 27, № 5. - С. 63-65.
6. Биохимия фенольных соединений / Под ред. Дж. Харборна. - М.: Мир, 1968. - 451 с.
7. Бойко В.П., Соколов С.Я., Рванцова Н.В. и др. Изучение нейротропной активности некоторых фенилпропаноидов // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тезисы докладов Всесоюзной научно-технической конференции. - Харьков, 1990. - С. 209-210.
8. Бондаренко Л.Т., Кирьянов А.А., Перельсон М.Е. Хроматоспектро-фотометрический метод количественного определения силибина в плодах *Silybum matianum* // Химико-фармац. журн.: - 1980. - Т. 14, № 4. - С. 57-60.
9. Ботанико-фармакогностический словарь / Под ред. К.Ф.Блиновой, Г.П.Яковлева. - М.: Высшая школа, 1990. - 272 с.
10. Браславский В.Б., Куркин В.А., Жданов И.П. Антимикробная активность экстрактов и эфирных масел почек некоторых видов *Populus L.* // Растительные ресурсы. - 1991. - Т. 27, вып. 2. - С. 77-81.
11. Браславский В.Б., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Безрукова Н.А. Количественное определение суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот в почках некоторых видов *Populus L.* // Растительные ресурсы. - 1991. - Т. 27, вып. 3. - С. 130-134.

12. Галушкина Л.Р., Джумаев М.А., Кудрин А.Н. Влияние суммы элеутерозидов, фенольной и полисахаридной фракции элеутерококка на адаптацию и резистентность центральной нервной системы при ишемии // Фармация. - 1990. - Т. 39, № 2. - С. 59-63.
13. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. - Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1990. - 330 с.
14. Гльзин В.И., Тареева Н.В., Давыдова В.Н. и др. Сибектан - комплексный гепатопротектор из растений // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: Материалы I Международного научного конгресса. - М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ и др., -1994. - С. 152.
15. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Суслов Н.И., Потапов А.И. Витаминный чайный сбор "Мятный" из лекарственных растений // Пат. РФ № 2045275, А61К 35/78, 27.10.95. - Бюл. № 30.
16. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. лекарственных растительное сырье // МЗ СССР. - 11-е изд. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.
17. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 184 с.
18. Дементьева Л.А. К механизму противоопухолевого действия экстракта родиолы (*Rhodiola rosea*) // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов конференции. - Томск, 1986. - С. 48.
19. Дубичев А.Г., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Воронцов Е.Д. Изучение химического состава корневищ *Rhodiola rosea* методом ВЭЖХ // Химия природ. соединений. - 1991. - № 2. - С. 188-193.
20. Запесочная Г.Г., Степанов А.Н., Перов А.А., Иванова С.З. Масс-спектры полевой десорбции флавоноидных ацилгликозидов. II. Природные циннамоил- и бензоилпроизводные // Химия природ. соединений. - 1984. - № 5. - С. 582-589.
21. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Гликозиды коричневого спирта из корневищ *Rhodiola rosea* // Химия природ. соединений. - 1982. - № 6. - С. 723-727.
22. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Флавоноиды корневищ *Rhodiola rosea*. II. Флавонолигнан и гликозиды гербацетина // Химия природ. соединений. - 1983. - № 1. - С. 23-32.
23. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Щавлинский А.Н. Флавоноиды надземной части *Rhodiola rosea*. II. Строение новых гликозидов гербацетина и госсипетина // Химия природ. соединений. - 1985. - № 4. - С. 496-507.
24. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Щавлинский А.Н. и др. Способ получения (3,7-диметил-окта-2,6-диен-1,4-диол)-1-О-β-D-глюкопиранозид // А.с. 11622813 (СССР), С07Н 15/08; А61К 31/70. - 22.02.85 г. - Опубл. в Б.И. № 23, 1985 г.

25. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Щавлинский А.Н. К вопросу о подлинности и качестве корневищ родиолы розовой // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов конференции. - Томск, 1986. - С. 37.
26. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Александрова И.В., Панова Р.В. Фенилпропаноиды культуры ткани *Rhodiola rosea* // Тезисы докладов V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям (секция химии). - Таллинн, 1987. - С. 35-36.
27. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т. Совершенствование методов стандартизации качества сырья родиолы розовой // Химическая и медико-биологическая оценка новых фитопрепаратов: Сборник научных трудов. - М., 1989. - С. 3-7.
28. Запесочная Г.Г., Первых Л.Н., Куркин В.А. Изучение травы *Aerva lanata*. II. Ферулоиламиды // Химия природ. соединений. - 1990. - № 5. - С. 694-695.
29. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Фенилпропаноиды в стандартизации лекарственных растений // III Международная конференция "Экологическая патология и ее фармакокоррекция": Тезисы докладов. - Чита, 1991. - Ч. II. - С. 23.
30. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Проблемы стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой // III Международная конференция "Экологическая патология и ее фармакокоррекция": Тезисы докладов. - Чита, 1991. - Ч. I. - С. 8.
31. Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Фенилпропаноиды - стандартные образцы для анализа препаратов и лекарственного сырья // Проблемы стандартизации контроля и качества лекарственных средств: Тезисы Конференции, посвященной XX-летию ГНИИСКЛС. - М., 1991. - Т. 2. - Ч. 1. - С. 17.
32. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Кудрявцева Т.В. и др. Дикофеоилхинные кислоты *Helichrysum italicum* и *Achillea cartilaginea* // Химия природ. соединений. - 1992. - № 1. - С. 50-55.
33. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Бойко В.П., Колхир В.К. Фенилпропаноиды - перспективные биологически активные вещества лекарственных растений // Хим. - фармацевт. журнал. - 1995. - Т. 29, № 4. - С. 47-50.
34. Запрометов М.Н. Фенольные соединения и их биогенез // Итоги науки и техники: сер. Биологическая химия. - М., 1988. - Т. 27. - 188 с.
35. Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Определение розавидина в корневищах родиолы розовой // Хим. - фармацевт. журнал. - 1986. - Т. 22, № 4. - С. 451-455.
36. Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Динамика накопления розавидина и салидрозида в корневищах родиолы розовой // Хим. - фармацевт. журнал. - 1989. - Т. 23, № 4. - С. 449-452.

37. Кирьянов А.А., Бондаренко Л.Т., Куркин В.А. и др. Определение биологически активных компонентов корневищ *Rhodiola rosea* // Химия природ. соединений. - 1991. - № 3. - С. 320-323.
38. Краснов Е.А., Саратиков А.С., Суров Ю.П. Растения семейства толстянковых. - Томск: Изд-во Томского университета, 1979. - 208 с.
39. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Клязника В.Г. Флавоноиды корневищ *Rhodiola rosea*. I. Глюкозиды трицина // Химия природ. соединений. - 1982. - № 5. - С. 581-584.
40. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. Флавоноиды надземной части *Rhodiola rosea*. I. // Химия природ. соединений. - 1984. - № 5. - С. 657-658.
41. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. и др. Метод определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой // Хим.-фармац. журнал. - 1985. - Т. 19, № 3. - С. 185-190.
42. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. Терпеноиды корневищ *Rhodiola rosea* // Химия природ. соединений. - 1985. - № 5. - С. 632-636.
43. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Щавлинский А.Н. и др. Способ получения розавина // А.с. 1168254 (СССР), 22.03.85 г., А61К 35/78. - Опубл. в Б.И. № 27, 1985 г.
44. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола (обзор) // Хим.-фармац. журнал. - 1986. - Т. 20, № 10. - С. 1231-1244.
45. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Горбунов Ю.Н. и др. Химическое исследование некоторых видов ролов *Rhodiola L.* и *Sedum L.* и вопросы их хемосистематики // Растительные ресурсы. - 1986. - Т. 22, вып. 3. - С. 310-319.
46. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Флаволигнаны и другие природные лигноиды. Проблемы структурного анализа // Химия природ. соединений. - 1987. - № 1. - С. 11-34.
47. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Кирьянов А.А. и др. О качестве сырья родиолы розовой // Хим.-фармац. журнал. - 1989. - Т. 23, № 11. - С. 13641-1367.
48. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Гриненко Н.А., Золотарев Б.М. Фенольные соединения коры *Syringa vulgaris* // Химия природ. соединений. - 1989. - № 4. - С. 581-582.
49. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Николайчук В.И., Белггази В.И. Фенольные соединения *Cerasus serrulata* // Химия природ. соединений. - 1989. - № 6. - С. 851-852.
50. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Гриненко Н.А. Иридоиды коры *Syringa vulgaris* // Химия природ. соединений. - 1990. - № 5. - С. 695-697.
51. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Получение флаволигнанов гербацетина с помощью пероксидазы // Химия природ. соединений. - 1990. - № 6. - С. 830-831.
52. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Дубичев А.Г. и др. Фенилпропаноиды каллусной культуры *Rhodiola rosea* // Химия природ. соединений. - 1991. - № 4. - С. 481-490.

53. Куркин В.А., Евстратова Р.И., Запесочная Г.Г. Фенольные соединения *Eleutherococcus senticosus* // Химия природ. соединений. - 1991. - № 6. - С. 854-856.
54. Куркин В.А., Гриненко Н.А., Запесочная Г.Г. и др. ТСХ- и ВЭЖХ-анализ сирингина в *Syringa vulgaris* // Химия природ. соединений. - 1992. - № 1. - С. 45-49.
55. Куркин В.А., Гриненко Н.А., Запесочная Г.Г. Лигнаны коры *Syringa vulgaris* // Химия природ. соединений. - 1992. - № 6. - С. 768-771.
56. Куркин В.А., Евстратова Р.И., Запесочная Г.Г., Пименова М.И. Фенольные соединения коры *Syringa amurensis* // Химия природ. соединений. - 1992. - № 5. - С. 583-585.
57. Куркин В.А., Браславский В.Б., Запесочная Г.Г. Определение флавоноидов в прополисе // Фармация. - 1992. - Т. 41, № 1. - С. 35-39.
58. Куркин В.А., Евстратова Р.И., Запесочная Г.Г., Пименова М.И. Фенольные соединения коры *Eleutherococcus senticosus* // Химия природ. соединений. - 1992. - № 5. - С. 585-586.
59. Куркин В.А., Браславский В.Б., Запесочная Г.Г. Исследование химического состава почек *Populus balsamifera* L. методом ВЭЖХ // Растительные ресурсы. - 1993. - Т. 29, вып. 3. - С. 185-190.
60. Куркин В.А., Браславский В.Б., Запесочная Г.Г. Исследование экстрактов прополиса и почек тополя бальзамического методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал физической химии. - 1994. - Т. 68, № 10. - С. 1816-1818.
61. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Толкачев В.О. Масс-спектры электронного удара природных фенилэтаноидов // Химия природ. соединений. - 1994. - № 4. - С. 506-509.
62. Куркин В.А., Куркина Т.В., Запесочная Г.Г. и др. Химическое исследование травы *Melissa officinalis* // Химия природ. соединений. - 1995. - № 2. - С. 318-320.
63. Куркин В.А. Фармакогностическое исследование лекарственных растений рода родиола, элеутерококк, сирень, ива, содержащих фенилпропаноиды // Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды. - М., 1995. - С. 81-86.
64. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др. Фитохимическое исследование лекарственных растений родов родиола, тополь, ива, расторопша, одуванчик, содержащих флавоноиды // Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды. - М., 1995. - С. 151-157.
65. Куркин В.А. Применение лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, в качестве тонизирующих и иммуностимулирующих лекарственных средств // II Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. - М: РЦ "Фармединфо, 1995. - С. 138.
66. Куркин В.А., Куркина Т.В., Запесочная Г.Г. и др. Изучение динамики накопления действующих веществ в корневищах родиолы розовой, интродуцированной в Самарской

области // Биологическое разнообразие. Интродукция растений: Материалы научной конференции. - С.-Петербург, 1995. - С. 154-155.

67. Куркин В.А. Перспективы использования лекарственного растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды, в качестве экпротекторов // III Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. - М.: РЦ "Фармединфо", 1996. - С. 149.

68. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В. и др. Проблемы создания лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой // III Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. - М.: РЦ "Фармединфо", 1996. - С. 312.

69. Куркин В.А., Сенцов М.Ф., Авдеева Е.В., Первушкин С.В. Методика количественного определения силибина и суммы флаволигнанов в плодах расторопши пятнистой // Самарский медицинский архив. - 1996. - № 1. - С. 71-76.

70. Лебедев А.А., Симерзина Л.В., Лебедев П.А. Средство, обладающее ранозаживляющим и гепатопротекторным действием // Пат. РФ № 2014840, А61К 35/78. - 30.06.94. - Бюл. № 12.

71. Левина Л.В., Гусаков В.М., Крендаль Ф.П. К оценке соотношения между антигипнотическим и антиокислительным действием препаратов родиолы розовой // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. - Томск, 1986. - С. 94.

72. Левина Л.В., Крендаль Ф.П., Аркавьев И.В., Ванюшкин А.Н. Влияние препаратов из биомассы родиолы розовой на общую физическую выносливость // Лекарственные растения в традиционной и народной медицине: Тезисы докладов научной конференции. - Улан-Удэ, 1987. - С. 89.

73. Лемешко В.В., Овсянникова Т.Н., Никитченко Ю.В. и др. Противоишемическое средство // Пат. РФ № 2022561, А61К 35/78. - 15.11.94. - Бюл. № 21.

74. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 1. - 11-е изд. - М.: Медицина. 1988. - 624с.

75. Медведева С.А., Иванова С.З., Тюкавкина Н.А., Луцкий В.И. Лигнановые гликозиды некоторых видов семейства Pinaceae // Химия древесины. - 1983. - № 3. - С. 93-95.

76. Мизина П.Г., Куркин В.А. Пути совершенствования лекарственной формы из родиолы розовой // II Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. - М.: РЦ "Фармединфо", 1995. - С. 239.

77. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения. - М.: Медицина, 1983. - 336 с.

78. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. - М.: Медицина, 1991. - 560 с.

79. **Николяева Л.А.** Культура тканей лекарственных растений и ее биотехнологическое использование. - С. - Петербург, 1992. - 60 с.
80. **Нухимовский Е.Л., Климахин Г.И.** Опыттно-производственные испытания родиолы розовой // Обзорная информация: серия "Лекарственное растениеводство". - М., 1985. - Вып. 1. - С. 36-39.
81. **Оводов Ю.С., Фролова Г.М., Нефедова М.Ю., Еляков Г.Б.** Гликозиды *Eleutherococcus senticosus*. II. Строение элеутерозидов А, В, С и Д // Химия природных соединений. - 1967. - № 1. - С. 63-64.
82. **Полетаева Т.И., Александрова И.В., Краснов Е.А.** Продуцирование биологически активных веществ в культуре клеток *Rhodiola rosea* // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. - Томск, 1984. - Т. 1. - С. 149-152.
83. **Попов Ю.Г., Шаин С.С.** Состояние научных разработок в области культуры растительных тканей и их использование в лекарственном растениеводстве. - М., 1985. - Вып. 1. - 32 с.
84. **Программа** по курсу "Основы фитотерапии" (для студентов медицинского института, слушателей ФПК и ФУВ) / В.А. Куркин. - Самара, 1992. - 21 с.
85. **Поправко С.А., Тихомиров В.И., Вульфсон Н.С.** Сравнительное изучение химического состава и биологической активности прополиса и его источников // Ценный продукт пчеловодства прополис. - Бухарест: Анимондия, 1981. - С. 35-37.
86. **Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae).** - Спб.: Наука, 1993. - 352 с.
87. **Самылина И.А.** Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: Материалы I Международного научного конгресса. - М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ и др. - 1994. - С. 152.
88. **Саратиков А.С., Краснов Е.А.** Родиола розовая - ценное лекарственное растение: золотой корень. - 3-е изд., испр. и доп. - Томск, 1987. - 254 с.
89. **Саратиков А.С., Чучалин В.С., Чупин С.П.** Способ получения средства, обладающего гепатопротекторной активностью // Пат. РФ № 2046604, А61К 35/78. - 27.10.95. - Бюл. № 30.
90. **Сассон А.** Биотехнология: свершения и надежды / Пер. с англ., с предисл. и дополн. В.Г.Дебабова. - М.: Мир, 1987. - 411 с.
91. **Сащперова И.Ф., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Паутова И.А.** Химический состав корневищ *Rhodiola arctica* Boriss., интродуцированной в Ленинградскую область // Растительные ресурсы. - 1991. - Т. 27, вып. 4. - С. 55-60.

92. Сащперова И.Ф., Паутова И.А., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Биологически активные вещества корневищ *Rhodiola rosea* L., интродуцированной в Петербург // Растительные ресурсы. - 1994. - Т. 29, вып. 2. - С. 26-31.

93. Сенцов М.Ф., Куркин В.А., Запесочная Г.Г. и др. Флавоноиды почек *Populus laurifolia* // Химия природ. соединений. - 1994. - № 6. - С. 931-935.

94. Соколов С.Я., Ивашин В.М., Запесочная Г.Г. и др. Исследование нейротропной активности новых веществ, выделенных из родиолы розовой // Хим. - фармац. журнал. - 1985. - Т. 19, № 11. - С. 1367-1371.

95. Соколов С.Я., Бойко В.П., Куркин В.А. и др. Сравнительное исследование стимулирующих свойств некоторых фенилпропаноидов // Хим. - фармац. журнал. - 1990. - Т. 24, № 10. - С. 66-68.

96. Соловьева А.Г., Петухова Т.В., Грешных Р.Д. Анализ и стандартизация корневищ и корней элеутерококка и его экстракта жидкого по содержанию биологически активных веществ // Фармация. - 1989. - Т. 39, № 1. - С. 25-27.

97. Стихин В.Ф., Сенина Т.А., Алентьева О.Г., Климахин Г.И. Трава эхинацеи пурпурной - новое лекарственное растительное сырье // Первый международный симпозиум "Новые и неградиционные растения и перспективы их практического использования": Тезисы докладов. - Пушкино, 1995. - С. 786-788.

98. Суров Ю.П. Инструкция по сбору и сушке корневищ с корнями родиолы розовой // Правила сбора и сушки лекарственных растений. - М.: Медицина. - С. 215-217.

99. Сырчина А.И., Горшков А.Г., Щербakov В.В. и др. Флавонолигнаны *Salsola collina* // Химия природ. соединений. - 1992. - № 2. - С. 182-186.

100. Тюкавкина Н.А., Медведева С.А., Иванова С.З., Луцкий В.И. Лигнанные соединения некоторых видов семейства *Ripaseae* // Химия древесины. - 1977. - № 6. - С. 94-96.

101. Уварова Н.О., Маханько В.В., Прокопенко Г.И., Слабко М.Г. Исследование химических свойств суспензионной культуры клеток женьшеня // Химия природ. соединений. - 1987. - № 3. - С. 461-462

102. Хаджай Я.И., Кузнецова В.Ф., Драник Л.И. О биологической активности полифенолов артишока // Фенольные соединения и их физиологические свойства: Материалы 2-го Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. - Алма-Ата, 1973. - С. 206-210.

103. Шгер Г.Е., Куркин В.А., Космынин А.С., Авдеева Е.В. Термический анализ корневищ родиолы розовой // Фармация. - 1992. - Т. 41, № 1. - С. 67-69.

104. Яременко К.В., Дементьева Л.А., Саратиков А.С. Антиметастатическое средство // Пат. РФ № 2023446, А61К 35/78. - 30.11.94. - Бюл. № 22.

105. **Adesina S.K., Reisch J.** Amides from *Zanthoxylum rubescens* // *Phytochemistry*. - 1989. - Vol. 28, N. 3. - P. 839-842.
106. **Alexandrova I., Danilina A.** *Rhodiola rosea* tissue culture - the source of biologically active substances // *The Second International Conference on Chemistry and Biotechnology*. - Hungary, 1983. - P. 237.
107. **Andary C., Wylde R., Iaffite C. et al.** Structures of verbascoside and orobanchoside, caffeic acid sugar esters from *Orobancha rapum-genistae* // *Phytochemistry*. - 1982. - Vol. 21, N. 5. - P. 1123-1127.
108. **Aoshima H., Miyase T., Ueno A.** Phenylpropanoid glycosides from *Veronica persica* // *Phytochemistry*. - 1994. - Vol. 37, N. 2. - P. 547-550.
109. **Aoshima H., Miyase T., Ueno A.** Phenylpropanoid glycosides from *Veronica undulata* // *Phytochemistry*. - 1994. - Vol. 37, N. 6. - P. 1557-1558.
110. **Arnoldi A., Arnone A., Merlini L.** Synthesis of the natural coumarinlignoids propacin and cleomiscosin A and B. An empirical spectroscopic method to distinguish regioisomers of natural benzodioxane lignoids // *Heterocycles*. - 1984. - Vol. 22, N. 7. - P. 1537-1544.
111. **Ayob S.M.H., Kingston D.G.J.** Lariciresinol derivatives from *Turrea nilotica* and *Monechma ciliatum* // *J. Nat. Prod.* - 1984. - Vol. 47, N. 5. - P. 875-876.
112. **Badawi M.M., Handa S.S., Kinghorn A.D. et al.** Antileucemic and cytotoxic constituents of *Dirca occidentalis* (Thymelaeaceae) // *J. Pharmaceutical Sciences*. - 1983. - Vol. 72, N. 11. - P. 1285-1287.
113. **Baudouin G., Skaltsounis A.-L., Tillequin F., Koch M.** Lugrandoside: a new phenylpropanoid glycoside from various *Digitalis* species // *Planta medica*. - 1988. - Vol. 54, N. 4. - P. 321-323.
114. **Bauer R., Wagner H.** *Echinacea: Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler* // Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990. - 182 s.
115. **Becker H., Hsieh W.Ch.** Chicoree-Säure und deren Derivative aus *Echinacea*-Arten // *Z. Naturforschung*. - 1985. - Vol. 40 C, N. 7/8. - P. 585-587.
116. **Birkofer L., Kaiser C., Thomas U.** Acteosid und Neoacteosid; Zuckerester aus *Syringia vulgaris* L. // *Z. Naturforschung*. - 1968. - Bd. 23 B, N. 7/8. - P. 1051-1058.
117. **Bohn B., Nebe C.T., Birr C.** Flow-cytometric studies with *Eleutherococcus senticosus* extract as an immunostimulatory agent // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 1987. - Vol. 37 (II), N. 10. - P. 1193-1196.
118. **Bladt S., Wagner H., Woo W.S.** HPLC fingerprint analysis and standardization of *Eleutherococcus* (*Acanthopanax*) extracts // *Biology and Chemistry of Active Natural Substances* // Short reports of short lectures and poster presentation of Bonn Bacans Int. Joint Symposium. - Bonn, 1990. - P. 78.

119. **Bokern M., Wray V., Strack D.** Hydrocinnamic acid esters of glucuronosyl glucose from cell suspension cultures of *Chenopodium rubrum* // *Phytochemistry*. - 1987. - Vol. 26, N. 12. - P. 3229-3231.
120. **Brand N., Weschta H.** Die analytische Bewertung der Artischoke und ihrer Präparate // *Zeitschrift für Phytotherapie*. - 1991. - Vol. 12, N. 1. - P. 15-21.
121. **Calis I., Basaran A.A., Saracoglu I., Sticher O.** Iridoid and Phenylpropanoid glycosides from *Stachys macrantha* // *Phytochemistry*. -1992. - Vol. 31, N. 1. - P. 167-169.
122. **Calis I., Ersoz T., Tasdemiz D., Ruedi P.** Two phenylpropanoid glycosides from *Leonurus glaucescens* // *Phytochemistry*. -1992. - Vol. 31, N. 1. - P. 357-359.
123. **Cano E., Veiga M., Jimenez C., Riguera R.** Pharmacological effects of three phenylpropanoid glycosides from *Mussatia* // *Planta Medica*. - 1990. - Vol.56, N. 1. - P. 24-26.
124. **Cardona M.L., Fernandez M.I., Pedro J.R. et al.** Additional new xanthenes and xanthonolignoids from *Hypericum canarensis* // *J. Nat. Prod.* - 1986. - Vol. 49, N. 1. - P. 95-100.
125. **Cardona M.L., Fernandez M.I., Pedro J.R., Serano A.** Xanthenes from *Hypericum reflexum* // *Phytochemistry*. - 1990. - Vol. 29, N. 9. - P. 3003-3006.
126. **Cassady J.M., Baird W.M., Chang C.J.** Natural Products as a source of potential cancer chemotherapeutica and chemopreventive agents // *J. Nat. Prod.* - 1990. - Vol. 53, N. 1. - P. 23-41.
127. **Cheminat A., Zawatzky R., Becker H. et al.** Caffeoyl conjugates from *Echinacea* species: structures and biological activity // *Phytochemistry*. - 1988. - Vol. 27, N. 9. - P. 2787-2794.
128. **Cometa L., Tomassini I., Nicoletti M., Pieretti S.** Phenylpropanoid glycosides. Distribution and pharmacological activity // *Fitoterapia*. - 1993. - Vol. 64, N. 3. - P. 195-217.
129. **Damtoft S., Jensen S.R.** Three phenylethanoid glycosides of unusual structure from *Chirita sinensis* (Gesneriaceae) // *Phytochemistry*. -1994. - Vol. 37, N. 2. - P. 441-443.
130. **Deyama T.** The constituents of *Eucommia ulmoides* Oliv. III. Isolation and Structure of a new lignan glycoside // *Chem. Pharm. Bull.* - 1986. - Vol. 34, N. 2. - P. 523-527.
131. **Diaz P.P., Ramos B.C., Matta G.E.** New C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub> and C<sub>4</sub>-C<sub>1</sub> compounds from *Piper lenticellosus* // *J. Nat. Prod.* - 1986. - Vol. 49, N. 4. - P. 690-691.
132. **Duh C.-Y., Phoebe C.H., Jr., Pezzuto J.M. et al.** Plant anticancer agents. 42. Cytotoxic constituents from *Wikstroemia elliptica* // *J. Nat. Prod.* - 1986. - Vol. 49, N. 4. - P. 706-709.
133. **Ehmann A.** N-(p-coumaroyl)- Tryptamine and N-feruloyl-tryptamine in kernels of *Zea mays* // *Phytochemistry*. - 1974. - Vol. 13, N. 9. - P. 1979-1983.
134. **Ellis B.E.** Production of hydroxyphenylethanol glycosides in suspension cultures of *Syringa vulgaris* // *Phytochemistry* 1983. - Vol. 22, N. 9. - P. 1941-1943.
135. **Ellis B.E.** Natural products from plant tissue culture // 1988. - Vol. 5, N. 9. - P. 581-612.

136. **Endo K., Takabashi K., Abe T., Hikino H.** Structure of forsythoside A, an antibacterial principle of *Forsythia suspensa* leaves // *Heterocycles*. - 1981. - Vol. 16, N. 8. - P. 1311-1314.
137. **Endo K., Hikino H.** Structures of forsythosides C and D, antibacterial principles of *Forsythia suspensa* fruits // *Heterocycles*. - 1982. - Vol. 18, N. 11. - P. 2033-2036.
138. **Feucht G., Herrmann K., Heimann W.** Über das Vorkommen der Hydroxyzimtsäuren in Gemüse. III. Mitteilung. Über die Kopfsalat hauptsächlich vorkommende Kaffeesäure-Verbindung // *Z. Lebens. - Unters. Forsch.* 1971. - Bd. 145, N. 4. - S. 206-212.
139. **Fujita T., Funayoshi A., Nakayama M.** A phenylpropanoid glucoside from *Perilla frutescens* // *Phytochemistry*. - 1994. - Vol. 37, N. 2. - P. 543-546.
140. **Fukuyama Y., Mizuta K., Nakagawa K.** A new neo-lignan prostaglandin J<sub>2</sub> inducer from the leaves *Zizyphus jujuba* // *Planta Medica*. - 1986 - Vol. 57, N. 6. - P. 501-502.
141. **Fukuyama Y., Hasegawa T., Toda M. et al.** Structures of Americanol A and Isoamericanol A having a neurotrophic property from the seeds of *Phytolacca americana* // *Chem. Pharm. Bull.* - 1992. - Vol. 40, N. 1. - P. 252-254.
142. **Fonesca S.P., Nielson L.T., Ruveda E.A.** Lignans of *Araucaria angustifolia* and <sup>13</sup>C-NMR analysis of some phenyltetralin lignans // *Phytochemistry* 1979. - Vol. 18, N. 7. - P. 1703-1708.
143. **Garzon N.L., Cucas L.E., Martinez V.J.C. et al.** Flavonolignoid from fruit of *Iryanthera laevis* // *Phytochemistry* 1987. - Vol. 26, N. 10. - P. 2835-2837.
144. **Goupy P.M., Vagoquaux P.J.A., Nicolas J.J., Macheix J.J.** Identification and localization of hydroxycinnamoyl and flavonol derivatives from endive (*Cichorium endiva* L. cv. Geante Maraichere) leaves // *J. Agric. Food. Chem.* - 1990. - Vol. 38, N. 12. - P. 2116-2121.
145. **Hikino H., Ogata M., Konno C.** Structure of feruloylhistamine, a hypotensive principle of *Ephedra* roots // *Planta Medica*. - 1983 - Vol. 48, N. 2. - P. 108-110.
146. **Hikino H., Kiso Y., Taguchi H., Ikeda Y.** Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schizandra chinensis* fruits // *Planta Medica*. - 1984 - Vol. 50, N. 2. - P. 213-218.
147. **Hikino H., Kiso Y., Wagner H.** Antihepatotoxic actions of flavonolignans from *Silybum marianum* fruits // *Planta Medica*. - 1984 - Vol. 50, N. 3. - P. 248-250.
148. **Ikeya Y., Ookawa N., Taguchi H., Yosioka I.** The constituents of *Schizandra chinensis* Baill. 11. The structures of three new lignans, angeloylgomissin O, and angeloyl- and benzoyl-isogomissin O // *Chem. Pharm. Bull.* - 1982. - Vol. 30, N. 9. - P. 3202-3206.
149. **Ikeya Y., Taguchi H., Yosioka I.** The constituents of *Schizandra chinensis* Baill. 12. Isolation and structures of wiweizisu C and schizantherin D // *Chem. Pharm. Bull.* - 1982. - Vol. 30, N. 9. - P. 3207-3211.
150. **Ikeya Y., Taguchi H., Mitsuhashi H. et al.** A lignan from *Schizandra chinensis* // *Phytochemistry*. - 1988. - Vol. 27, N. 2. - P. 569-573.

151. **Inatani R., Makatani N., Fuwa H.** Structure and synthesis of new phenolic amides from *Piper nigrum* L. // *Agric. Biol. Chem.* - 1981. - Vol. 45, N. 3. - P. 667-673.
152. **Iwakawa S., Wu J.-B., Ebizuka Y., Sankawa U.** Platelt activating factor (PAF) antagonists contained in medicinal Plants: Lignans and sesquiterpens // *Chem. Pharm. Bull.* - 1992. - Vol. 40, N. 5. - P. 1196-1198.
153. **Janiak B., Hansel R.** Phytochemisch-pharmakognostische Untersuchungen uber fructus *Cardui mariae* // *Planta Medica.* - 1960. - Vol. 8, N. 1. - P. 71-84.
154. **Jamakura Y., Kabayashi S., Mima A.** Bitter phenyl propanoid glycosides from *Campsis chinensis* // *Phytochemistry* 1985. - Vol. 24, N. 1. - P. 139-146.
155. **Jimenez C., Villaverde M.C., Riguera R. et al.** Three phenylpropanoid glycosides from *Mussatia* // *Phytochemistry* 1987. - Vol. 26, N. 6. - P. 1805-1810.
156. **Jimenez C., Villaverde M.C., Riguera R. et al.** Five phenylpropanoid glycosides from *Mussatia* // *Phytochemistry.* - 1988. - Vol. 27, N. 9. - P. 2947-2951.
157. **Jossang A., Jossang P., Bodo B.** Cinnamrutinoses A and B, glycosides of *Populus tremula* // *Phytochemistry.* - 1994. - Vol. 35, N. 2. - P. 547-549.
158. **Karrer W.** Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. - Basel und Stuttgart: Birkhauser Verlag, 1958. - 1207 s.
159. **Karrer W.** Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. - Basel — Boston - Stuttgart: Birkhauser Verlag, 1985. - Ergänzung 2. - Teil 2. - 2328 s.
160. **Kikuchi M., Yamauchi Y.** Isolation and structures of new p-coumaroyl glycosides, osmanthuside A, B, and C from the leaves of *Osmanthus fragrans* // *Yakugaku Zasshi.* - 1985. - Vol. 105, N. 4. - P. 411-414.
161. **Kikuchi M., Yamauchi Y., Takahashi Y.** Studies on the constituents of *Syringa* species. 8. Isolation and structures of phenylpropanoid glycosides from the leaves of *Syringa reticulata* (Blume) Hara // *Yakugaku Zasshi.* - 1989. - Vol. 109, N. 6. - P. 366-377.
162. **Kitagawa S., Hisada S., Nishibe S.** Phenolic compounds from *Forsythia laevis* // *Phytochemistry* 1984. - Vol. 23, N. 8. - P. 1635-1636.
163. **Kobayashi H., Karasawa H., Miyase T., Fukushima S.** Studies on the constituents of *Cistanchis herba*. 3. Isolation and structures of new phenylpropanoid glycosides Cistanosides A and B // *Chem. Pharm. Bull.* - 1984. - Vol. 32, N. 8. - P. 3009-3014.
164. **Kobayashi H., Karasawa H., Miyase T., Fukushima S.** Studies on the constituents of *Cistanchis herba*. 4. Isolation and structures of new phenylpropanoid glycosides Cistanosides C and D // *Chem. Pharm. Bull.* - 1984. - Vol. 32, N. 10. - P. 3009-3014.
165. **Kobayashi H., Karasawa H., Miyase T., Fukushima S.** Studies on the constituents of *Cistanchis herba*. 5. Isolation and structures of new phenylpropanoid glycosides Cistanosides E and F // *Chem. Pharm. Bull.* - 1985. - Vol. 33, N. 4. - P. 1452-1457.

166. Kobayashi H., Oguchi H., Takizawa N. et al. New phenylpropanoid glycosides from *Cistanche tubelosa* (Schrenk.) Hook. f. I. // *Chem. Pharm. Bull.* - 1987. - Vol. 35, N. 8. - P. 3309-3314.
167. Koch-Heitzmann I., Schultze W. *Melissa officinalis* L. Eine alte Arzneipflanze mit neuen therapeutischen Wirkungen // *Deutsche Apotheker Zeitung.* - 1984. - Vol. 124, N. 43. - P. 2137-2145.
168. Koch-Heitzmann I., Schultze W. 2000 Jahre *Melissa officinalis* // *Z. Phytotherapie.* - 1991. - Vol. 11, N. 2. - P. 50-58.
169. Kurkin V.A., Zapesochaya G.G. The comparative study of phenylpropanoids of *Rhodiola rosea* L. rhizomes and tissue cultures // F.E.C.S. Fifth International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products: Conference Proceedings. Varna, Bulgaria, Vol. 4. Biotechnology. - 1989. - P. 204-207.
170. Kurkin V.A. Phenylpropanoids: perspective biologically active compounds of medicinal plants // *Physical-chemical Basis of Plant Physiology: Abstracts of Annual Symposium.* - Pushchino, 1996. - P. 147.
171. Leng-Peschlov E., Streng-Hesse A. Die Mariendistel (*Silybum marianum*) und Silymarin als Lebertherapeuticum // *Z. Phytotherapie.* - 1991. - Vol. 11, N. 2. - P. 50-58.
172. Lin L.-J., Cordell G.A. Synthesis of coumarinolignans through chemical and enzymic oxidation // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* - 1984. - N. 1. - P. 160-161.
173. Lin-Gen Z., Seligmann O., Wagner H. Daphneticin, a new coumarinolignoid from *Daphne tangutica* // *Phytochemistry.* - 1983. - Vol. 22, N. 2. - P. 617-619.
174. Luyengi L., Pezzuto J.M., Waller D.P. et al. Linusitamarin, a new phenylpropanoid glucoside from *Linum usitatissimum* // *J. Nat. Prod.* - 1993. - Vol. 56, N. 11. - P. 2012-2015.
175. Luz Cardona M., Fernandez I., Pedro J.R., Serrano A. Xanthones from *Hypericum reflexum* // *Phytochemistry.* - 1990. - Vol. 29, N. 9. - P. 3003-3006.
176. Masuda T., Inazumi A., Yamada Y. et al. Antimicrobial phenylpropanoids from *Piper sarmentosum* // *Phytochemistry.* - 1991. - Vol. 30, N. 10. - P. 3227-3228.
177. Matsumoto M., Koga S., Shoyama Y., Nishioka I. Phenolic glycoside composition of leaves and callus cultures of *Digitalis purpurea* // *Phytochemistry.* - 1987. - Vol. 26, N. 12. - P. 3225-3227.
178. Miyase T., Ueno A., Takizawa N. et al. Ionone and lignan glycosides from *Epimedium diphyllum* // *Phytochemistry.* - 1989. - Vol. 28, N. 12. - P. 3483-3485.
179. Murray R.D.H. Coumarins // *J. Prod. Reports.* - 1989. - ol. 6, N. 6. - P. 591-621.
180. Nakano K., Nishizawa K., Takemoto I. et al. Flavonol and phenylpropanoid glycosides from *Lilium cordatum* // *Phytochemistry* 1989. - Vol. 28, N. 1. - P. 301-303.

181. **Pettit G.R., Numata A., Takemura T. et al.** Antineoplastic agents, 107. Isolation of Acteoside and Isoacteoside from *Castilleja linariaefolia* // *J. Nat. Prod.* - 1990. - Vol. 53, N. 2. - P. 456-458.
182. **Pinto M.M.M. de, Mesquita A.A.L., Gottlieb O.R.** Xanthonolignoids from *Kilmme- yera coriacea* // *Phytochemistry.* - 1987. - Vol. 26, N. 7. - P. 2045-2048.
183. **Proksch A., Wagner H.** Structural analysis of a 4-o-methylglucuronoarabinoxylan with immuno-stimulating activity from *Echinacea purpurea* // *Phytochemistry.* - 1987. - Vol. 26, N. 7. - P. 1989-1993.
185. **Rhaman M.M.A., Dewick P.M., Jackson D.E., Lucas J.A.** Biosynthesis of lignans in *Forsythia intermedia* // *Phytochemistry* 1990. - Vol. 29, N. 6. - P. 1841-1846.
186. **Rhaman M.M.A., Dewick P.M., Jackson D.E., Lucas J.A.** Lignans of *Forsythia intermedia* // *Phytochemistry* 1990. - Vol. 29, N. 6. - P. 1971-1980.
187. **Ravn H., Brimer L.** Structure and antibacterial activity of plantamajoside, a caffeic acid sugar esters from *Plantago major* subsp. *major* // *Phytochemistry.* - 1988. - Vol. 27, N. 11. - P. 3433-3437.
188. **Ray A.B., Chattaopadhyay S.K., Kumar S.** Structures of cleomiscosins, coumarino- lignoids of *Cleome viscosa* seeds // *Tetrahedron.* - 1985. - Vol. 41, N. 1. - P. 209214.
189. **Sasaki H., Nishimura H., Morota T. et al.** Immunosuppressive Principles of *Rehmania glutinosa* var. *hueichingensis* // *Planta Medica.* - 1989. - Vol. 55, N. 5. -P. 458- 461.
190. **Sato T., Kobayashi K.** Cistanosides as drugs for the treatment of stress // *Pat. N.* 631998628 (Jpn. Kokai Tokkyo koho Jp.), A61K 31/70. - 17.08.88.
191. **Scarpati M.L., Oriente G.** Chicoric acid (Dicaffeoyltartaric acid): its isolation from chicory (*Chicorium intybus*) and synthesis // *Tetrahedron.* - 1958. - Vol. 4, N. 1/2. P. 43-48.
192. **Sticher O., Salama O., Chaudhuri R.K.** Structural analysis of Eucovoside, a new phenylpropanoid glycoside from *Euphrasia rostkoviana* // *Planta Medica.* - 1982. - Vol. 45, N. 3. -P. 159.
193. **Strack D., Bokern M.** Metabolic activity of hydroxycinnamic acid glucose esters in cell suspension cultures of *Chenopodium rubrum* // *Z. Naturforschung.* - 1984. - Vol. 39 C, N. 9/10. - 902-907.
194. **Sun W., Sha Z.** Determination of syringin in *Acanthopanax senticosus* by HPLC // *Zhongyao Tongbao.* - 1986. - Vol. 11, N. 4. P. 234-235. C.A. 1986. - Vol. 105. - N. 5, 39399y.
195. **Stange jr. R.R., Midland S.L., Eckert J.** An antifungal compound produced by grapefruit and Valencia orange after wounding of the peel // *J. Nat. Prod.* - 1993. - Vol. 56, N. 9. - P. 1627-1629.
196. **Takemura Y., Abe M., Ju-ichi M. et al.** Structure of Acrignine-A, the first naturally occurring acridonolignoid from *Citrus* plants // *Chem. Pharm. Bull.* - 1993. - Vol. 41, N. 2. -

P. 406-407.

197. **Tanaka H., Kato I., Kazuo I.** Total synthesis of daphneticin, a coumarinolignoid // Chem. Pharm. Bull. - 1986. - Vol. 34, N. 2. - P. 628-632.

198. **The Flavonoids** / Ed. by J.B. Harborne, T.J. Mabry, H. Mabry. - London: Chapman and Hall, 1975. - 1204 p.

199. **The Flavonoids: Advances and Research** / Ed. by J.B. Harborne, T.J. Mabry. - London: Chapman and Hall, 1982. - 744 p.

200. **Thieme H.** Isolierung eines neuen Phenolglycosides aus *Salix triandra* L. // Naturwissenschaften. - 1963. - Bd. 50, N. 17. - S. 571.

201. **Thieme H.** Isolierung eines neuen Phenolglycosides aus *Salix viminalis* L. // Naturwissenschaften. - 1964. - Bd. 51, N. 9. - S. 217.

202. **Vogel G.** Natural substances with effects on the liver // *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical activity.* - Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag, 1977. - P. 249-265.

203. **Wacker A., Hilbig W.** Virushemmung mit *Echinacea purpurea* // *Planta Medica.* - 1978. - Vol. 33, N. 1. - P. 89-102.

204. **Wagner H.** The antihepatotoxic principle of *Silybum marianum* Gaertn. // In: *Recent Flavonoids Research.* Akademiai Kiado, Budapest, 1973. - P. 51-68.

205. **Wagner H., Seligmann O., Seitz M. et al.** Silydianin und Silychristin, zwei Isomere aus *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Mariendistel) // *Z. Naturforschung.* - 1976. - Bd. 31B, N. 6. - S. 876-884.

206. **Wagner H., Heuer Y.H., Obermeier A. et al.** Die DC- und HPLC-Analyse der *Eleutherococcus* Droge // *Planta Medica.* - 1982. - Vol. 44, N. 2. - P. 193-198.

207. **Wagner H., Feil B., Seligmann O. et al.** Phenylpropanes and lignans of *Viscum album* cardioactive Drugs // *Planta Medica.* - 1986. - Vol. 54, N. 2. - P. 102-104.

208. **Whiting D.A.** Lignans, neolignans and related compounds // *J. Prod. Reports.* - 1987. - V. 4, N. 5. - P. 499-525.

209. **Yuda M., Ohtani K., Mizutani K. et al.** Neolignan glycosides from roots of *Codonopsis tangshen* // *Phytochemistry.* - 1990. - Vol. 29, N. 6. - P. 1989-1993.

210. **Yoshizawa F., Deyama T., Takizawa N. et al.** The constituents of *Cistanche tubulosa* (Schrenk.) Hook. f. II. Isolation and structures of a new phenylethanoid glycoside and a neolignan glycoside // *Chem. Pharm. Bull.* - 1990. - Vol. 38, N. 7. - P. 1927-1930.

211. **Zapesoch'naya G.G., Kurkin V.A., Shchavilinskii A.N.** The chemical study of *Rhodiola rosea* L. // F.E.C.S. Third International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products: Conference Papers. - Sofia, 1985. - Vol. 4. - P. 404-408.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
1. Классификация и номенклатура фенилпропаноидов .....	4
2. Распространение фенилпропаноидов в растениях .....	5
3. Выделение и очистка фенилпропаноидов .....	24
4. Структурный анализ фенилпропаноидов. Зависимость спектральных и химических свойств от структуры фенилпропаноидов .....	25
5. Фармакологические свойства фенилпропаноидов. Зависимость биологической активности от структуры фенилпропаноидов .....	30
6. Проблемы создания и стандартизации лекарственных средств на основе растительного сырья, содержащего фенилпропаноиды .....	37
6. 1. Родиола розовая .....	38
6. 1.1. Культура ткани родиолы розовой .....	47
6. 2. Элеутерококк колючий .....	50
6. 3. Сирень обыкновенная .....	51
6. 4. Эхинацея пурпурная .....	53
6. 5. Мелисса лекарственная .....	54
6. 6. Расторопша пятнистая .....	58
ЛИТЕРАТУРА .....	64

Монография

Куркин Владимир Александрович

***ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ  
ПРИРОДНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ  
СОЕДИНЕНИЯ***

Подписано в печать 09.04.96 г. Формат 60x84 1/16.

Объем 5,0 п.л. Уч.-изд. л. 4,95 Тираж 500 экз.

Печать офсетная. Бумага офсетная.

Заказ № 766.

ПО "СамВен", 443099, г. Самара, ул. Венцека, 60.