

**Доровских Екатерина Анатольевна**

**Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора ноотропного действия**

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор

**Ермакова Валентина Алексеевна**

**Официальные оппоненты:**

**Куркин Владимир Александрович** доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Института фармации, заведующий кафедрой

**Киселева Татьяна Леонидовна** доктор фармацевтических наук, профессор, Некоммерческая организация «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов», директор Научно-исследовательского центра - президент Некоммерческой организации «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» января 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета ДСУ 208.002.01  
доктор фармацевтических наук, профессор



**Демина Наталья Борисовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы**

В современном обществе растет интеллектуальная нагрузка на работающее население, в том числе возрастает и давление стрессовых факторов. Во многих странах наблюдается увеличение продолжительности жизни и в связи с этим быстрое старение населения, следовательно, увеличивается количество людей пожилого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. доля людей старше 60 лет составила 12%. Деменция — синдром, поражающий, в основном, пожилых людей. Это синдром, при котором происходит деградация интеллектуальных способностей и мыслительных функций человека. Во всем мире насчитывается около 50 миллионов людей с деменцией, и ежегодно устанавливают почти 10 миллионов новых случаев этого заболевания.

Согласно опубликованным данным ВОЗ последние 15 лет ведущими причинами смерти в мире являются ишемическая болезнь сердца и инсульт, что составляет 15,2 млн (более 25%) из 60 млн. случаев смерти во всем мире. Пятое место в статистике общей смертности занимает болезнь Альцгеймера и другие формы слабоумия. В Российской Федерации летальность от нарушений мозгового кровообращения стоит на третьем месте в статистике общей смертности .

Для лечения и профилактики всех перечисленных состояний используются синтетические и растительные лекарственные препараты нейропротекторного действия, среди которых выделяют ноотропные препараты. Синтетические лекарственные средства ноотропного действия по своей терапевтической эффективности не всегда удовлетворяют требованиям клинической фармакологии, в связи с наличием ряда побочных эффектов: повышенная раздражительность, нарушение сна, экстрапирамидные расстройства, головокружение, диспептические расстройства, гепатотоксическое действие, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, а также многие другие, что ограничивает их применение. Растительные лекарственные препараты, как правило, нетоксичны и реже вызывают побочные явления и могут помочь решить эту проблему.

В связи с этим является перспективным поиск лекарственных растений и создание на их основе растительных сборов, которые отвечают требованиям эффективности и безопасности, предъявляемым в настоящее время к лекарственным препаратам (ЛП) и могут быть использованы в комплексной терапии вышеперечисленных заболеваний.

### **Степень разработанности темы**

Большинство зарегистрированных в РФ препаратов растительного происхождения, обладающих ноотропной активностью, основаны на экстрактах листьев гинкго двулопастного.

Разработкой ноотропных растительных сборов и композиций занимались многие исследователи в Сеченовском университете г. Москва, в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН г. Улан-Удэ, в НИИФирМ имени Е.Д. Гольдберга г. Томск. Несмотря на то, что на некоторые составы были получены патенты, они не нашли практического применения. А большинство исследований было посвящено изучению только фармакологических свойств. Таким образом, на сегодняшний день на фармацевтическом рынке сбор ноотропного действия отсутствует. В связи с этим актуальным является теоретическое и экспериментальное обоснование состава ноотропного сбора, фармакогностическое изучение и создание проекта нормативной документации на сбор.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования является фармакогностическое изучение сбора ноотропного действия: теоретическое и экспериментальное обоснование специфической активности, изучение химического состава, разработка норм его качества и проекта нормативной документации.

Для выполнения поставленной цели необходимо решить ряд задач:

1. Провести информационно-аналитическое исследование и теоретическое обоснование состава сбора;
2. Изучить состав биологически активных соединений (БАС) сбора;
3. Определить количественное содержание основных групп биологически активных соединений сбора;
4. Изучить внешние и анатомо-диагностические признаки сбора, разработать характеристики подлинности;
5. На основании результатов фармакогностического анализа обосновать некоторые показатели качества сбора и разработать проект нормативной документации на сбор;
6. Определить фармакологическую специфическую ноотропную активность сбора.

### **Научная новизна**

Разработан состав нового лекарственного средства (ЛС), а именно сбора ноотропного действия. Растительные композиции, такие как сборы, характеризуются комплексным эффектом воздействия. Специфическая ноотропная активность сбора теоретически обоснована и доказана доклиническими исследованиями. Созданный ноотропный сбор, как показали доклинические испытания на животных, повышает когнитивные функции, увеличивает объем и качество выполняемой умственной работы, является безопасным при длительном ежедневном применении. В состав сбора входят виды лекарственного растительного сырья (ЛРС),

разрешенные к медицинскому применению, а также виды ЛРС, обладающие большим объемом исследований, опытом применения в медицинских целях и значительной сырьевой базой

Используя современные физико-химические методы анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, оптико-эмиссионная спектрометрия) изучен качественный состав и количественное содержание основных групп БАС: флавоноидов, аминокислот (свободных и связанных), фенологликозидов, дубильных веществ, полисахаридов, установлен минеральный состав. Разработана и валидирована методика определения содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в ноотропном сборе спектрофотометрическим (СФМ) методом. Изучены и научно-обоснованы показатели качества сбора и методики их определения. Получены данные о внешних и микроскопических признаках сбора и его компонентов, установлены диагностически-значимые признаки для идентификации компонентов в составе сбора.

На разработанный в ходе диссертационного исследования состав сбора был получен патент РФ на изобретение №2740897 «Сбор лекарственных растений ноотропного действия» заявка от 17.03.2020г.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанный сбор позволяет расширить номенклатуру отечественных ноотропных лекарственных растительных средств. Описанные анатомо-диагностические признаки и данные о химическом составе основных групп БАС позволяют получить более полное представление о разработанном сборе и его компонентах. Результаты могут служить основой для разработки новых лекарственных форм сбора.

Полученные данные по макро-, микроскопическому анализу и по содержанию БАС использованы при разработке проекта нормативной документации на сбор. Разработанные методики используются для определения подлинности и контроля качества ноотропного сбора и его компонентов: листьев гинкго, листьев бадана толстолистного, травы таволги вязолистной, корней солодки и плодов боярышника.

### **Методология и методы исследования**

Для всестороннего изучения темы, поднятой в исследовании, комплекс работ можно поделить на следующие блоки: информационно-аналитический, морфолого-анатомический, фармакогностический и фармакологический. В ходе выполнения работы использовались макроскопический, микроскопический, химический, хроматографический, спектрофотометрический, титриметрический, гравиметрический и фармакологический методы исследования.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XIV изд. с использованием программы Microsoft Office Excel.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Результаты разработки состава сбора ноотропного действия;
- Результаты разработки характеристик подлинности и показателей качества ноотропного сбора;
- Результаты исследования качественного состава и количественного содержания БАС сбора;
- Результаты разработки и валидации методики количественного определения флавоноидов в сборе спектрофотометрическим методом;
- Результаты изучения специфической ноотропной активности сбора на животных.

#### **Достоверность научных положений и выводов**

В работе использовалось современное сертифицированное оборудование и поверенные приборы. Была проведена валидация методики, что свидетельствует о её достоверности и воспроизводимости. Достоверность полученных результатов подтверждается многократным повторением экспериментов и их статистической обработкой. Проведенное информационно-аналитическое исследование основано на многочисленных зарубежных и отечественных публикациях.

#### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты по диссертационной работе доложены: на Международной научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы создания и исследования новых лекарственных средств» (г. Воронеж, ВГУ, 2018г.); на III, IV научно-практических конференциях «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (г. Москва, РУДН, 2018г., 2019г.); на II Международной конференции "Метаболомика и качество жизни" (г. Москва, ВИЛАР, 2019 г.); на международной научной конференции «От растения до лекарственного препарата», (г. Москва, ВИЛАР, 2020г.).

Апробация работы состоялась на межкафедральной научной конференции кафедр: фармацевтического естествознания, химии, фармацевтической и токсикологической химии им А.П. Арзамасцева и кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (16.12.20, г. Москва).

### **Личный вклад автора**

Автору отведена первостепенная роль в выборе темы, объектов и методов исследования. Автор самостоятельно выполнил весь объем экспериментальной работы, его вклад является основополагающим на каждом из этапов исследования: постановка цели и задач, получение экспериментальных данных, их обсуждение, статистическая обработка, анализ и подготовка для публикаций и выступлений с докладами на научно-практических конференциях.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты изучения химического состава БАС, характеристик подлинности ноотропного сбора и его компонентов, использованы в учебном процессе кафедры фармацевтического естествознания Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовского Университета).

Разработан проект фармакопейной статьи (раздел подлинность: внешние и микроскопические признаки, тонкослойная хроматография, качественные реакции; раздел испытания: числовые показатели, количественное определение) для сбора ноотропного действия.

Результаты изучения характеристик подлинности ноотропного сбора и его компонентов, внедрены в контрольно-аналитической лаборатории ООО Фирма «Здоровье» (Акт внедрения от 07.06.2021г.)

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, (п.2,3,6).

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Выполнение диссертационной работы проводилось в рамках плана и в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы на кафедре фармацевтического естествознания Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме: «Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья, лекарственных сборов, лекарственных форм из сырья и разработка методов их стандартизации с учетом влияния антропогенных факторов, оценки качества и сертификации».

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 140 страницах, включая приложение 154 страницы. Работа состоит из введения, обзора литературы (1 глава), 4 глав, посвященных экспериментальным исследованиям и обсуждению полученных результатов, общих выводов, списка литературы (152

источников, в том числе 34 иностранных), 4 приложений. Работа включает 34 таблицы и 29 рисунков.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 в журналах, входящих в международные базы данных (индексируемых в Scopus). Получен патент РФ на изобретение №2740897 «Сбор лекарственных растений ноотропного действия» заявка от 17.03.2020г.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объекты и методы исследования**

Объектом исследования является сбор, обладающий ноотропным действием. Компонентами сбора являются: листья гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), листья бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch.), трава таволги вязолистной (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), корни солодки и плоды боярышника.

Для анализа использовалось сырьё высушенное и измельченное до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм, собранное в 2017-2019гг. в различных регионах РФ и в Ботаническом саду Сеченовского Университета (трава таволги вязолистной, листья бадана толстолистного, листья гинкго двулопастного) и приобретенные в аптечных организациях корни солодки (ФС.2.5.0040.15 ГФ XIV изд., Т. 4, с. 6429 «Солодки корни») и плоды боярышника (ФС.2.5.0061.18 ГФ XIV изд., Т. 4, с. 5913 «Боярышника плоды»).

Макроскопическое исследования сырья проводилось в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей ГФ РФ XIV изд. на изучаемую морфолого-анатомическую группу («Травы», «Листья», «Плоды», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы»), а также по ОФС.1.4.1.0020.15 «Сборы».

Микроскопическое исследования сырья проводилось в соответствии с требованиями общей фармакопейной статье ГФ РФ XIV изд. «Техника микроскопического, и микрохимического исследования, лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ОФС.1.5.3.0003.15. В работе использовались микроскопы «БИОМЕД С2» (окуляр 10X и объективы: 4X, 10X, 40X) и «ЛОМО МИКМЕД-6» (окуляр 10X и объективы: 4X, 10X, 40X).

Методы качественного и количественного исследования основных групп БАС в ноотропном сборе и его компонентах представлены в таблице 1.



Таблица 1 - Методы исследования основных групп БАС

Группа БАС	Метод анализа БАС
Идентификация основных групп БАВ	Химические реакции, ТСХ, ВЭЖХ
Экстрактивные вещества, извлекаемые водой и спиртом 70%	ГФ XIV изд., Т. 2, с. 2356 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» (ОФС.1.5.3.0006.15), метод 1
Сумма дубильных веществ, в пересчете на танин	ГФ XIV изд., Т. 2, с. 2365 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» (ОФС.1.5.3.0008.18), метод 1
Сумма флавоноидов, в пересчете на рутин	ГФ XIV изд., Т. 4, с. 5972 «Гинкго двулопастного листа» (ФС.2.5.0010.15), адаптированная методика ГФ XIV изд., Т. 4, с. 6074 «Зверобоя трава» (ФС.2.5.0015.15), ГФ XIV изд., Т. 4, с. 5913 «Боярышника плоды» (ФС.2.5.0061.18).
Сумма полисахаридов	Адаптированная методика ГФ XIV изд., Т. 4, с. 6336 «Подорожника большого листа» (ФС.2.5.0032.15)
Сумма фенологликозидов в пересчете на арбутин	Адаптированная методика ГФ XIV изд., Т. 4, с. 5933 «Брусники обыкновенной листа» (ФС.2.5.0063.15)
Аминокислоты связанные и свободные	Обращенно-фазовая хроматография с применением флюорометрического детектора с предколоночной дериватизацией образцов детектора по методике Waters Acc Q Tag
Минеральный состав	Опико-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-ОЭС)
Антиоксидантная активность	Спектрофотометрия на основе реакции ингибирования радикала ДФПГ

Изучение специфической фармакологической активности выполнена на белых беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 170-250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном рационе кормления в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (г. Страсбург, 1986). Использовался метод «Водный лабиринт Морриса» предназначенный для исследования пространственной памяти животных. Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались существенными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Теоретическое обоснование состава ноотропного сбора

Все компоненты сбора имеют богатый химический состав, обусловленный различными группами БАС. Преобладают в составе фенольные соединения. Все компоненты имеют широкий спектр фармакологического действия, в том числе оказывающее не прямое, а сопутствующее, вспомогательное воздействие для лечения и оказания положительного влияния на сердечнососудистую систему организма в целом.

В качестве доминирующего компонента нового сбора были выбраны листья гинкго билоба, составляющие в сборе 50%. Они обладают широким спектром применения в качестве нейропротекторного средства и издавна используется для улучшения работы мозга и интеллектуально-мнестических функций организма. Химический состав листьев изучен, как и фармакологические свойства.

Траву таволги вязолистной и листья бадана толстолистного мы сочли обоснованным включить в состав сбора в равных долях по 20%, тем самым обеспечить существенный вклад в ноотропные свойства разработанного сбора. Данные ЛРС являются перспективными, относительно новыми в качестве применения как ноотропных средств. В данный момент изучается их химический состав и спектр фармакологического применения.

Универсальность химического состава и широта фармакологических свойств, а также высокая степень изученности и использования в различных областях медицины позволили включить в состав сбора корни солодки. Их чаще применяют как отхаркивающее или противовоспалительное средство, но они также обладают и нейропротекторными свойствами: увеличивает объем кратковременной памяти и положительно действует на протекание процессов в нервной ткани. Также корни солодки издавна добавлялись во все медикаменты, так как считалось, что они усиливают действие последних. В составе сбора входит в количестве 5%, одновременно являясь коррегентом вкуса благодаря своему приятному сладкому вкусу.

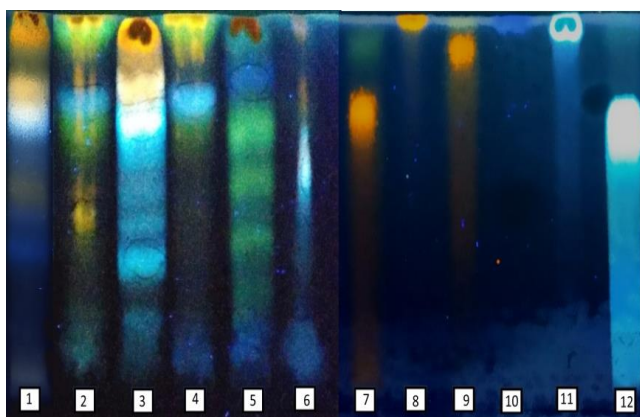
Плоды боярышника составляют 5% ноотропного сбора. Основное действие боярышника обусловлено благоприятным воздействием на всю сердечнососудистую систему в целом.

## Исследование химического состава и количественная оценка содержания основных групп бас ноотропного сбора и его компонентов

### Изучение качественного состава ноотропного сбора

Как свидетельствуют данные научной литературы и результаты изучения химического состава сбора, в него входят различные группы биологически активных веществ. Исходя из результатов общепринятых качественных реакций предварительно доказано наличие основных групп БАС: флавоноидов, дубильных веществ, аминокислот, сапонинов, полисахаридов.

Детальный качественный состав фенольных соединений сбора и компонентов изучали методом тонкослойной хроматографии. Для этого использовали систему органических растворителей безводная муравьиная кислота – вода – этилацетат (10:8:34) и пластинки (MERCK, Германия) 20x20. Для детектирования пластинку выдерживали в сушильном шкафу при 100-105°C 2-3 минуты, затем еще теплую пластинку последовательно обрабатывали дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира раствором 1% и макроголом 400 раствором спиртовым 5%, выдерживали в сушильном шкафу при 100-105°C 3-5 минут и изучали в УФ-свете при длине волны 365 нм (рисунок 1).



ПФ: муравьиная кислота – вода – этилацетат (10:8:34);

Детектор: дифенилборной кислоты аминоэтилового эфир, макрогол 400, УФ свет 365нм.

1 – спиртовое извлечение ноотропного сбора; 2 - спиртовое извлечение травы таволги; 3 - спиртовое извлечение листьев гинкго; 4 - спиртовое извлечение листьев бадана; 5 - спиртовое извлечение корней солодки; 6 - спиртовое извлечение плодов боярышника; 7 – СО рутина; 8 – СО кверцетина; 9 – СО гиперозида; 10 – СО ферулловой кислоты; 11 – СО кофеной кислоты; 12 – СО хлорогеновой кислоты

Рисунок 1 - Пластинка при УФ свет 365нм:

В сборе было обнаружено не менее 9 зон адсорбции, из которых удалось идентифицировать при сравнении со стандартными образцами рутин, гиперозид, кверцетин и хлорогеновую кислоту.

### Определение содержания суммы флавоноидов в ноотропном сборе

Количественное содержание флавоноидов оценивали спектрофотометрическим методом, основанном на реакции комплексообразования с солями некоторых металлов, а именно с алюминия хлоридом.

Пересчет определения суммы флавоноидов для сбора и всех компонентов кроме плодов боярышника вели на рутин. Для плодов боярышника определяли сумму флавоноидов в пересчете на гиперозид. Для листьев гинкго и плодов боярышника сумму флавоноидов определяли, пользуясь частными фармакопейными статьями на ЛРС ФС.2.5.0010.15 «Гинкго двулопастного листа» и ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды». Для остальных компонентов и самого сбора использовали описанную ниже в разделе методику. В ноотропном сборе сумма флавоноидов в пересчете на рутин составила  $2,14 \pm 0,10\%$ , результаты и метрологические характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Метрологические характеристики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете рутина\* в ноотропном сборе и в компонентах

ЛРС	$\bar{X}$	$S^2$	S	$\Delta X$	P, %	t(0,95;6)	E, %
Сбор ноотропного действия	2,13	6,376667	0,079854	0,08	95	2,57	3,94
Листья гинкго двулопастного	1,66	4,510000	0,067157	0,07	95	2,57	4,26
Листья бадана толстолистного	1,85	7,866667	0,088694	0,09	95	2,57	5,04
Трава таволги вязолистной	4,86	4,213667	0,205272	0,22	95	2,57	4,43
Корни солодки	1,93	7,936667	0,089088	0,09	95	2,57	4,84
Плоды боярышника*	0,0594	1,785667	0,001336	0,0014	95	2,57	2,36

Примечание: \* в плодах боярышника сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид

Таким образом, в плоды боярышника содержится  $0,0594 \pm 0,0014\%$  флавоноидов, в пересчете на гиперозид, что соответствует требованиям статьи (не менее 0,04%). В траве таволге определено более чем в 2 раза больше флавоноидов, чем в листьях бадана  $4,86 \pm 0,22$  и  $1,85 \pm 0,09$ , соответственно. В корнях солодки обнаружено  $1,93 \pm 0,09\%$  флавоноидов. Так как максимум спектра поглощения водно-спиртового извлечения (70 % спирт) после реакции комплексообразования с хлоридом алюминия был близок к максимуму комплекса рутина с хлоридом алюминия, то пересчет суммарного содержания флавоноидов в сборе вели на рутин (рисунок 2).

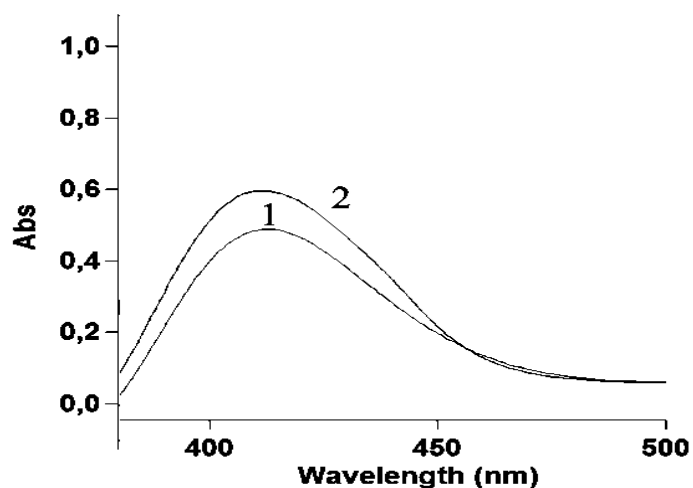


Рисунок 2 - Спектр поглощения комплекса с хлоридом алюминия: 1 - СО рутина ( $\lambda$  max 409 нм); 2 - ноотропного сбора ( $\lambda$  max 406 нм)

Проведенные исследования показали валидность разработанной методики определения суммы флавоноидов по таким показателям как линейность, прецизионность (повторяемость и промежуточная прецизионность) и правильность.

### Количественное определение содержания основных групп БАС

Количественную оценку содержания отдельных групп БАС ноотропного сбора проводили фармакопейными методами, которые наиболее часто используются в нормативной документации на изучаемые группы веществ. Результаты представлены в таблице 3. Ошибка единичного определения составляет не более 5% ( $n=6$ ,  $P=0,95$ ,  $t(p, f) = 2,57$ ).

Таблица 3 - Суммарное содержание основных групп БАС сбора ноотропного действия и его компонентов

Показатель	Сбор ноотропного действия	Компоненты				
		Листья гинкго двулопастного	Листья бадана толстолистного	Трава таволги вязолистной	Корни солодки	Плоды боярышника
Экстрактивные вещества, извлекаемые водой, %	36,19 ±1,07	31,54 ±0,49	49,17 ±1,23	36,75 ±1,41	40,23 ±1,60	42,24 ±1,91
Экстрактивные вещества, извлекаемые 70% спиртом, %	41,15 ±1,96	31,99 ±1,43	50,84 ±0,49	38,70 ±0,95	33,39 ±0,50	41,82 ±2,04
Сумма дубильных веществ, в пересчете на танин, %	7,23 ±0,21	2,74 ±0,09	19,50 ±0,17	12,49 ±0,49	1,21 ±0,05	1,47 ±0,07
Сумма полисахаридов, %	3,28 ±0,16	4,18 ±0,20	4,13 ±0,20	5,32 ±0,18	6,13 ±0,25	8,40 ±0,28

Примечание: \* - Сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид

Был проведен качественный и количественный анализ содержания аминокислот в ноотропном сборе с применением предколоночной дериватизацией образцов и разделением аминокислот методом обращенно-фазовой хроматографии по методике Waters Acc Q Tag. Всего в сборе обнаружено 15 свободных и 16 связанных аминокислот, из них 7 незаменимых. Суммарное содержание свободных аминокислот составило 1,165%, среди которых почти половина - 0,507% - незаменимых. Преобладающими аминокислотами были пролин и незаменимая аминокислота изолейцин, что составило 0,502% и 0,290%, соответственно. Связанных аминокислот обнаружено 3,216%, из которых незаменимых 2,144%, что составляет почти 2/3 от общего количества. Почти 70% связанных аминокислот представлены тремя аминокислотами, а именно серином, валином и изолейцином и находятся в сборе примерно в равном количестве по 0,751%, 0,787% и 0,676%. В сборе также обнаружены, хоть и в небольших количествах, аминокислоты, способные влиять на сердечно-сосудистую систему и на умственную деятельность и память, такие как глицин, глутаминовая кислота и аргинин. Глицина содержится 0,042% в свободном и 0,092% в связанном виде. В то время как аргинина и глутаминовой кислоты совсем немного по 0,003% и 0,008% в свободном состоянии, и в связанном по 0,025% и 0,022% соответственно.

В результате анализа минерального состава сбора ноотропного действия методом ИСП-ОЭС удалось определить количественное содержание 24 элементов, среди которых преобладают фосфор, кальций, калий, магний, кремний и железо. Согласно полученным результатам, лекарственное растительное сырье, входящее в состав сбора, богато биологически активными макро-, микро- и ультрамикроэлементами. На основании полученных данных был выявлен ряд накопления элементов в порядке уменьшения их количественного содержания:  $P > Ca > K > Mg > Si > Fe > Al > Sr > Mn > Na > Co > B > Zn > Ba > Cu > Ga > V > Cr > Pb > Ni > Be > Ag > Ti > Zr$ .

Как свидетельствуют данные научной литературы и представленные результаты химического скрининга состава сбора, в него входят различные группы БАС, доминирующими из которых являются фенольные соединения. Поэтому было целесообразно было изучить их более подробно.

#### **Анализ фенольных соединений сбора ноотропного действия методом ВЭЖХ**

Идентификацию соединений проводили на основе соответствия временам удерживания и УФ-спектрам стандартных образцов. Условия хроматографического анализа представлены в таблице 4 и 5. Для анализа использовали водно-спиртовое извлечение сбора и компонентов в соотношении сырье: экстрагент 1:50. 1,5 мл исследуемого извлечения помещали в пробирки для

центрифуги и центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 4500 об/мин. Надосадочную жидкость помещали в виалы для хроматографирования.

Таблица 4 - Условия хроматографического анализа фенольных соединений

Параметр	Условия
Хроматограф	Agilent 1100 Series HPLC в комплекте с системой подачи и дегазации на два растворителя, диодно-матричным детектором, термостатом колонок, устройством для автоматического ввода образцов (автосэмплер)
Программное обеспечение	Agilent ChemStation Rev. A.09.03
Колонка	Atlantis dc18, 100Å, 5 мкм, 4.6 мм × 250 мм
Подвижная фаза	0,1 % раствор муравьиной кислоты; метанол: ацетонитрил (25:75)
Режим элюирования	градиентный
t°С колонки	35°С
Аналитическая длина волны	254, 280, 300, 350
Время анализа	90 мин
Скорость потока ПФ	0,8 мл/мин
Объем вводимой пробы	20 мкл

Таблица 5 - Схема градиентного элюирования фенольных соединений

Время	Метанол:ацетонитрил (25:75)	0,1 % раствор муравьиной кислоты
0	0	100
80	80	20
85	0	100
90	0	100

Содержание фенольных соединений в исследуемых образцах сбора и компонентах представлены в таблице 6. Ошибка единичного определения составляет не более 5%.

Таблица 6 - Содержание фенольных соединений сбора и компонентов методом ВЭЖХ

Показатель, %	Время удерживания (мин)	Сбор	Компоненты				
			Листья гинкго	Листья бадана	Трава таволги	Корни солодки	Плоды боярышника
Хлорогеновая кислота	23,1	0,0164	0,0023	0,0458	0,0309		0,0018
Кофейная кислота	25,5	0,0130	0,0028		0,0370		
Феруловая кислота	32,2	0,0222	0,0049				
Салициловая кислота	38,1	0,0023			0,0052		
Галловая кислота	13,2	0,0669		0,2234	0,0731		
Арбутин	11,3	0,0990		0,3178			
Рутин	31,0	0,3769	0,2658	0,2067	1,1082		0,0093
Гиперозид	31,4	0,0569	0,1140				0,0042
Кемпферол	48,8	0,0551	0,0750				

Лютеолин-7- глюкозид	32,2	0,6322	0,1658	0,9412	2,0163		
Глицирризиновая кислота	58,9	0,0058				0,0468	
Бензойная кислота	36,3	0,0025					0,0104
Сумма		1,3492	0,6306	1,7349	3,2707	0,0468	0,0257

В ходе проведённого нами исследования спектрофотометрическим методом, основанным на реакции ингибирования радикала ДФПГ, была доказана антиоксидантная активность ноотропного сбора. Значение IC<sub>50</sub> для спиртового 70% извлечения сбора составило 0,037±0,002 мг/мл в пересчете на сухой остаток или 0,203±0,009 мг/мл в пересчете на сумму флавоноидов.

### Разработка характеристик подлинности

Ноотропный сбор представляет собой смесь, которую получают путем механического смешивания предварительно высушенных и измельченных до частиц размером не более 5 мм листьев гинкго билоба, листьев бадана толстолистного, травы лабазника вязолистного, корней солодки, плодов боярышника. После измельчения сырья пыль отсеивают сквозь сито с диаметром отверстий 0,18-0,2 мм. Для разработки характеристик подлинности сбора определяли макро-, микроскопические признаки и проводили общепринятые фармакопейные качественные реакции. Сбор представлен на рисунке 3, описание внешних признаков сбора представлено в таблице 7.



Рисунок 3 - Внешний вид измельчённого сбора ноотропного действия

Таблица 7 - Внешние признаки ноотропного сбора и компонентов

Параметр	Сбор ноотропного действия	Компоненты				
		Листья гинкго двулопастного	Листья бадана толстолистного	Трава таволги вязолистной	Корни солодки	Плоды боярышника
Форма	Смесь частиц кусочков листьев,	Кусочки листьев	Кусочки листьев, черешков,	Кусочки листьев, цветков,	Кусочки корней	Кусочки плодов



	черешков, цветков, стеблей, плодов, корней, различной формы	различной формы	различной формы	стеблей различной формы	различной формы	различной формы
Размеры	Частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм	Частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм	Частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм	Частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм	Частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм	Частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 5 мм
Цвет	Преобладает зеленый цвет с вкраплениями желтого, красного, белого, коричневого	Зеленый с вкраплениями желто-зеленого	Зеленый, бурозеленый с вкраплениями белого и красного	Зеленый, темно-зеленый с вкраплениями желтого и светло-желтого	Желтый, желто-коричневый	Коричнево-красный с белыми вкраплениями
Запах	Специфический	Характерный	Специфический, печеный	Специфический ароматный	Слабый	Отсутствует
Вкус (водного извлечения)	Специфический, вяжущий	Кисловатый, специфический	Вяжущий	Горьковато-вяжущий	Приторный, раздражающий	Сладковатый

В рамках исследования готовили микропрепараты листа с поверхности и изучали анатомо-диагностические признаки для листьев гинкго двулопастного (рисунок 4), листьев бадана толстолистного (рисунок 5) и травы таволги вязолистной (рисунок 6). Результаты изучения микроскопических признаков представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Анатомо-диагностические признаки компонентов сбора, представленных листьями

Ткань		Описание		
		Листья гинкго двулопастного	Листья бадана толстолистного	Трава таволги вязолистной (микропрепарат листа)
Эпидермис	Форма клеток	Клетки неправильной формы с извилистыми стенками,	Крупные многоугольные клетки с мелкоизвитыми стенками четковидными утолщениями	Слегка вытянутые прямоугольные слегка извилистые
	Тип устьичного аппарата	Аномоцитный (только с верхней стороны листа)	Аномоцитный	Аномоцитный
	Трихомы	Отсутствуют	Утопленные железки с многоклеточной головкой и	Длинные простые, одноклеточные волоски с заостренным концом;

			многоклеточной ножкой	железистые с многоклеточной головкой и двурядной ножкой
Мезофилл	Секреторные структуры	Вместилища (заметны на поперечном срезе листа)	Отсутствуют	Отсутствуют
	Кристаллические включения	Отсутствуют	Друзы оксалата кальция	Друзы оксалата кальция

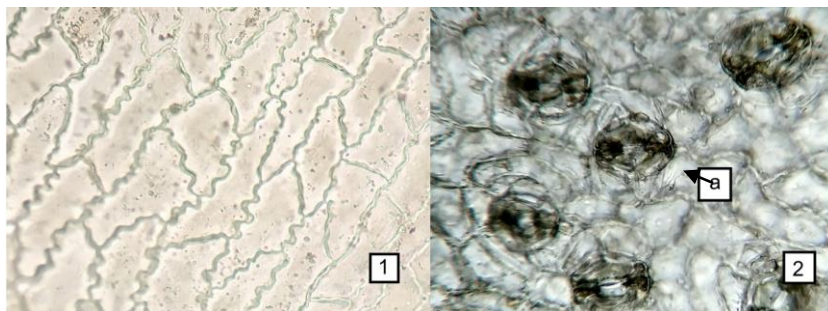


Рисунок 4 - Микропрепарат листа гинкго двулопастного. (ув. x 400): 1 – фрагмент верхнего эпидермиса; 2 – фрагмент нижнего эпидермиса; а - устьичный комплекс аномоцитного типа

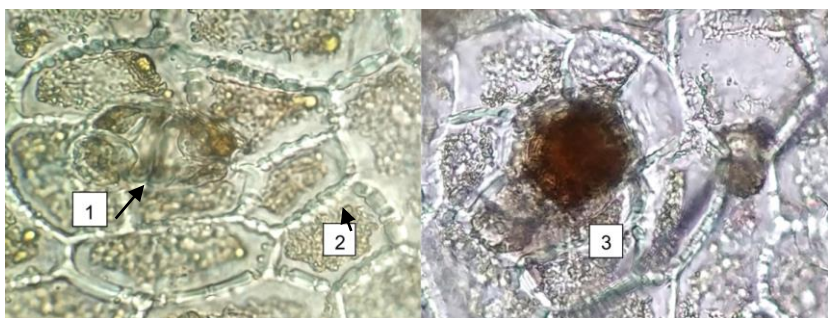


Рисунок 5 - Микропрепарат листа бадана толстолистного. (ув. x 400): 1 – аномоцитный устьичный комплекс; 2 – четковидные утолщения; 3 – железка; 4 – друзы оксалата кальция

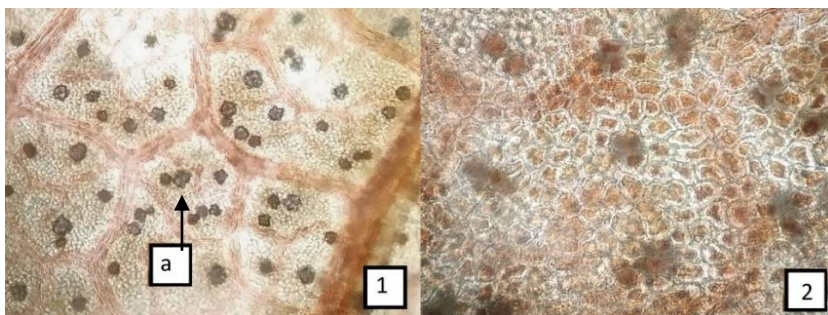


Рисунок 6 - Микропрепарат листа с поверхности таволги вязолистной (ув. x 100): 1 – фрагмент нижней стороны листа с поверхности таволги вязолистной; а – друзы оксалата кальция; 2 – фрагмент верхней стороны листа с поверхности таволги вязолистной

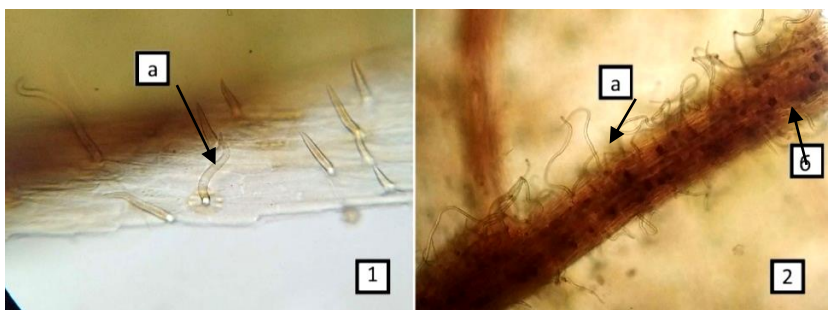


Рисунок 7 - Микропрепарат листа таволги вязолистной (ув. x 400): 1 – фрагмент листа таволги с простыми одноклеточными волосками: а - простые одноклеточные волоски 2 – фрагмент жилки листа таволги с простыми одноклеточными длинными извилистыми волосками: а - простые одноклеточные длинные извилистые волоски; б – друзы оксалата кальция

### Разработка показателей качества ноотропного сбора

В ходе исследования были выявлены показатели качества согласно соответствующим ОФС ГФ XIV изд., Т. 1, такие как влажность, зола общая, зола нерастворимая (таблица 9).

Таблица 9 - Показатели качества ноотропного сбора и компонентов

Параметр	Сбор ноотропно го действия	Компоненты				
		Листья гинкго двулопастно го	Листья бадана толстолистно го	Трава таволги вязолистной	Корни солодки	Плоды боярышника
Влажность, %	5,63	4,00	4,92	5,93	4,45	3,11
Зола общая, %	9,26	В пределах ФС.2.5.0010 .15 «Гинкго двулопастно го листья»	8,85	6,50	В пределах ФС.2.5.004 0.15 «Корни солодки»	В пределах ФС.2.5.0061 .18 «Боярышника плоды»
Зола нерастворимая, %	4,57	В пределах ФС.2.5.0010 .15 «Гинкго двулопастно го листья»	4,10	2,97	В пределах ФС.2.5.004 0.15 «Корни солодки»	В пределах ФС.2.5.0061 .18 «Боярышника плоды»

В результате выполнения исследования был разработан подход к стандартизации сбора для создания проекта нормативной документации на сбор ноотропного действия. Описан раздел «Подлинность» (внешние и микроскопические признаки, тонкослойная хроматография, качественные реакции). Для раздела «Испытания» были предложены рекомендованные значения для влажности, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, и количественного определения (суммы флавоноидов в пересчете на рутин, экстрактивных веществ, извлекаемых водой и экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом).

### Изучение фармакологической активности

Из сбора ноотропного действия получали экстракт жидкий (соотношение сырье: 70% спирт 1:1) по методике ускоренной дробной мацерации методом противотока. Перед экспериментами, чтобы исключить влияние этанола экстракта, его деалкоголизировали путем выпаривания на водяной бане при температуре не выше 60 °С до густой консистенции, упаривая примерно в 10 раз. Полученный остаток доводили водой очищенной до исходного объема.

Животные были разделены на 5 групп по 12 животных в каждой. Животным I и II опытных групп вводили внутрижелудочно сбор ноотропного действия, в дозе 1 мл/кг, III опытной группы – пирацетам в дозе 400 мг/кг. Крысы интактной и контрольной групп получали воду очищенную в объеме 5 мл/кг по аналогичной схеме. Препараты вводились ежедневно 1 раз в день в течение

6 недель до начала эксперимента и за 1 час до начала проведения испытаний во время эксперимента. Влияние ноотропного сбора на когнитивные функции белых крыс изучали в том числе в условиях моделирования амнезии, вызванной однократным внутривенным введением атропина в дозе 10 мг/кг (т.е. на фоне приема препарата, снижающего когнитивные функции), который вводили опытным группам II, III и контролю.

«Водный лабиринт Морриса», предназначенный для исследования пространственной памяти животных, представлял собой цилиндрический бак, диаметром 150 см, с высотой стенок 67 см, в который помещали неподвижную платформу. Близкой визуальной меткой выступала черная геометрическая фигура на внутренней стенке бака, расположенная на 10 см левее от неподвижной платформы. Бак наполняли непрозрачной водой (путем добавления красителя), температурой  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  на уровень 30 см, что на 2 см выше помещаемой платформы. За день перед тестированием каждую крысу помещали в пустой бак на 10 мин для адаптации к условиям эксперимента. Каждый день эксперимента крысе предоставляли попытку по 90 с на нахождение скрытой под водой платформы. Для этого каждое животное сажали в одно и то же место (противоположное от платформы). В первый день животных обучали и после обучения вводили атропин в дозе 10 мг/кг. Испытания повторяли через 1, 3, 10, 14 дней после обучения.

Результаты теста со скрытой платформой водного лабиринта Морриса представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты исследования пространственной памяти животных в водном лабиринте Морриса

Группа	Время нахождения платформы			
	1 день, с	3 день, с	10 день, с	14 день, с
I ноотропный сбор	$34 \pm 5,7\#$	$20 \pm 5,9\#$	$29 \pm 10,2$	$11 \pm 5,2\#\#$
II ноотропный сбор + атропин	$40 \pm 14,5^*$	$26 \pm 6,3$	$15 \pm 5,2^{**}$	$20 \pm 4,7$
III пирацетам + атропин	$36 \pm 8,4^*$	$30 \pm 8,2$	$27 \pm 9,4$	$13 \pm 5,6^*$
Инттакт	$58 \pm 15,4$	$39 \pm 12,7$	$30 \pm 8,5$	$29 \pm 9,8$
Контроль + атропин	$65 \pm 14,1$	$33 \pm 10,5$	$33 \pm 5,4$	$24 \pm 9,4$

Примечание: # —  $p \leq 0,05$  данные достоверны по отношению к показателю интактной группы животных; ## —  $p \leq 0,01$  данные достоверны по отношению к показателю интактной группы животных; \* —  $p \leq 0,05$  данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных; \*\* —  $p \leq 0,01$  данные достоверны по отношению к показателю контрольной группы животных (в соответствии с непараметрическим U-критерием Манна-Уитни).

В первый день после обучения в тесте со скрытой платформой время нахождения платформы у I опытной группы составило  $34\text{с} \pm 5,7\text{с}$ , что на 40% меньше чем у интактной группы  $58\text{с} \pm 15,4\text{с}$ . Также, наблюдается значительная разница (на 50%) времени нахождения платформы у II опытной группы по сравнению с контрольной группой,  $32\text{с} \pm 24\text{с}$  и  $65\text{с} \pm 14,1\text{с}$ , соответственно. Это является сопоставимым с результатами III опытной группы, получавшей пирацетам, где время составило  $36\text{с} \pm 8,4\text{с}$ , что меньше в сравнении с контролем всего на 45%. На 3 сутки наблюдалось уменьшение времени нахождения платформы во всех группах, а также снижение амнезирующего действия атропина. Таким образом, разница I опытной и интактной группы составила 50%,  $20\text{с} \pm 5,9\text{с}$  и  $39\text{с} \pm 12,7\text{с}$ , соответственно. А снижение времени внутри групп на третий день в сравнение с первым днем испытаний на 45% и 33% соответственно. На 3 день в II и III опытных группах также наблюдалось уменьшение времени нахождения платформы по сравнению с показаниями этих групп в первый день. При этом результат на 3 день испытаний во II группе меньше на 13%, чем в III группе, получавшей пирацетам. На 10 и 14 сутки результаты снижались во всех 5 группах, а разница между группами была значительной для II на 10 день, а для I на 14 день в сравнении с интактной и контрольной группами соответственно.

Таким образом, была доказана ноотропная активность сбора, сопоставимая с действием пирацетама, как в норме, так и в условиях моделирования амнезии, вызванной однократным введением атропина.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе информационно-аналитического исследования было установлено, что ассортимент ноотропных препаратов широк, но имеет место проблема безопасности синтетических препаратов. В связи с чем очевидна перспективность использования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов на его основе в качестве ноотропных средств. В результате анализа данных литературы дано теоретическое обоснование состава и процентного содержания компонентов ноотропного сбора: 50% листьев гинкго двулопастного, 20% листьев бадана толстолистного, 20% травы таволги вязолистной, 5% корней солодки, 5% плодов боярышника.

2. Проведено изучение химического состава сбора и установлено с помощью качественных реакций и хроматографических методов наличие в нем флавоноидов, фенологликозидов, дубильных веществ и других фенольных соединений, аминокислот, сапонинов и полисахаридов; изучен минеральный состав.

3. Разработана и проведена валидация методики спектрофотометрического определения количественного содержания флавоноидов в сборе (сумма флавоноидов в пересчете

на рутин  $2,14 \pm 0,10\%$ ). Проведена оценка количественного содержания дубильных веществ в пересчете на танин ( $7,23 \pm 0,26\%$ ), сумма фенологликозидов в пересчете на арбутин  $15,77 \pm 0,77\%$ ), аминокислот (содержание свободных аминокислот составило  $1,165\%$ , связанных  $3,216\%$ ), полисахаридов ( $3,30 \pm 0,15\%$ ), установлено содержание в сборе 24 минеральных элементов. Изучена антиоксидантная активность сбора ( $IC_{50} 0,037 \pm 0,002$  мг/мл в пересчете на сухой остаток или  $0,203 \pm 0,009$  мг/мл в пересчете на сумму флавоноидов).

4. Проведено изучение внешних признаков сбора. Установлены анатомо-диагностические признаки сбора и отдельных компонентов. Все обнаруженные в ходе анализа диагностические признаки не расходятся с данными литературы. Анализ мелкой фракции сбора подтвердил возможность диагностировать все компоненты, входящие в его состав.

5. В результате исследования разработаны характеристики подлинности сбора (внешние и микроскопические признаки, качественные реакции и тонкослойная хроматография). Определены некоторые показатели качества (влажность, зола общая, зона нерастворимая в хлористоводородной кислоте), а также количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой и содержание экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 70%; установлены нормы их содержания в сборе. Полученные данные положены в основу проекта фармакопейной статьи на ноотропный сбор.

6. Доказана специфическая ноотропная активность сбора в ходе доклинических исследований на крысах с использованием методик «Водного лабиринта Морриса» и методики выработки условного рефлекса с положительным подкреплением. Действие сбора в целом сопоставимо с действием пирацетама. Проведено хроническое токсикологическое исследование сбора продолжительностью 6 месяцев, и доказана его безопасность при применении в течение длительного времени.

**Практические рекомендации.** Результаты экспериментальных исследований по изучению характеристик подлинности, химического состава основных групп биологически активных соединений, показателей качества, по разработке методики количественного определения суммы флавоноидов сбора и его компонентов целесообразно использовать в контрольно-аналитических лабораториях для контроля качества сборов и многокомпонентных композиций. Результаты фармакогностического, фармакологического изучения и стандартизации сбора ноотропного действия включены в проект нормативной документации на разработанный сбор и представляют интерес для создания ФС и инструкции по медицинскому применению.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Проведенные исследования в рамках данной диссертации могут служить основой для дальнейшей разработки оптимальной

лекарственной формы из сбора ноотропного действия. А также представляют интерес последующие доклинические и клинические исследования фармакологической активности сбора, с целью расширения номенклатуры отечественных ноотропных средств.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Доровских Е. А.** Изучение аминокислотного состава ноотропного сбора / Е. А. Доровских, В. А. Ермакова, Т. Ю. Ковалева // **Фармация.** – 2020. – № 69 (3). – С. 18-22.
2. **Доровских, Е. А.** Минеральный состав сбора ноотропного действия / **Е. А. Доровских, В. А. Ермакова, Т. Ю. Ковалева** // От растения до лекарственного препарата: Материалы международной науч. конф., Москва, 04–05 июня 2020 года. – Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2020. – С. 223-227.
3. Изучение некоторых характеристик подлинности фармацевтической субстанции растительного происхождения листьев бадана толстолистного / **Е. А. Доровских, В. А. Ермакова, Т. Ю. Ковалева, Д. А. Тращенко** // Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности: Материалы III науч.-практической конф., Москва, 20-21 декабря 2018 года. – Москва: ИБХТН РУДН, 2018. – С. 56-59.
4. Изучение флавоноидного состава и антиоксидантной активности ноотропного сбора / **Е. А. Доровских, Д. А. Тращенко, Т. Ю. Ковалева** // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2020. – Т.23. – №4. – С.33-37.
5. Корни солодки: анализ фармакопейных требований / В. А. Ермакова, И.А. Самылина, Т. Ю. Ковалева, **Е.А. Доровских** [и др.]. // **Фармация.** – 2019. – № 68 (6). – С.16-19.
6. Оценка качества отваров листьев бадана толстолистного / Т. Ю. Ковалева, В. А. Ермакова, **Е. А. Доровских, Д. А. Тращенко** // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Материалы 7-й Международной научно-методической конф. "Фармообразование-2018", Воронеж, ВГУ 28–30 марта 2018 г.– Воронеж: ВГУ, 2018. – С. 264-269.
7. Сбор лекарственных растений ноотропного действия [Текст]: пат. 2740897 Рос. Федерация: МПК А61К 36/73, А61К 36/734, А61К 36/16, А61К 36/185, А61К 36/484, А61Р 25/28 / **Е.А. Доровских, Т.Ю. Ковалева, В.А. Ермакова, И.А. Самылина, С.Л. Морохина, С.В. Козин, Д.О. Боков**; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). – № 2020111065; заявл. 17.03.2020; опубл. 21.01.2021; Бюл. №3.
8. Comparative study of the biologically active substances composition and content in Meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim) crude herbal drugs (herb, leafs, flowers) of russian

origin / Kovaleva T. Yu., Ermakova V. A., Trashchenkova D. A., **Dorovskih E.A.** [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance (India). – 2018. – Vol. 9. - № 3. – P. 277-280. [**Scopus**].

9. Phenolic compounds and biological activity of Badan (*Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch) leaves growing in Russia / Kovaleva T.Yu., Ermakova V.A., **Dorovskih E.A.** [et al.] // Systematic Reviews in Pharmacy (India). – 2020. –Vol. 11 - № 5. – P. 368-374. [**Scopus**].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**БАС** – биологически активные соединения;

**ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения;

**ВЭЖХ** – высокоэффективная жидкостная хроматография;

**ГФ РФ** – Государственная фармакопея Российской Федерации;

**ДФПГ** - реактив 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил;

**ИСП-ОЭС** - оптико-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой;

**ЛП** – лекарственный препарат;

**ЛРС** – лекарственное растительное сырьё;

**ЛС** – лекарственное средство;

**ОФС** – общая фармакопейная статья;

**ПФ** – подвижная фаза;

**СО** – стандартный образец;

**СФМ** – спектрофотометрия;

**ТСХ** – тонкослойная хроматография;

**УФ** – ультрафиолетовый;

**ФС** – фармакопейная статья;

**IC50 (half maximal inhibitory concentration)** - это концентрация, при которой с тестируемым образцом связывается 50% радикалов ДФПГ, рассчитывается для оценки антиоксидантной активности.