

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
САЕ Институт «Умные материалы и технологии»



ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРА
(МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА КОМПОНЕНТОВ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА
SERRATULA CUPULIFORMIS, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В СИБИРСКОМ
БОТАНИЧЕСКОМ САДУ

по направлению подготовки 04.04.01 Химия
АМП «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»

Коннова Светлана Игоревна

Руководитель ВКР
д. х. н., с. н. с. лаб. исследования и
применения сверхкритических
флюидных технологий в
агропищевых биотехнологиях

подпись _____ Л.Н. Зибарева

« 19 » _____ 2023 г.

Автор работы
студент группы № 282109

подпись _____ С.И. Коннова

« 19 » _____ 2023 г.

В соответствии с п. 3.2 «*Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки ТГУ*» выпускная квалификационная работа «Изучение состава компонентов полифенольного комплекса *Serratula cupuliformis*, интродуцированной в Сибирском ботаническом саду» Конновой С.И. размещается в репозитории с изъятием некоторых разделов, в соответствии с решением правообладателя.

Руководитель ООП



И.А. Курзина

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
САЕ Институт «Умные материалы и технологии»
Химический факультет



И.А. Курзина

20__ г.

ЗАДАНИЕ

по выполнению выпускной квалификационной работы магистра обучающемуся
Конновой Светлане Игоревне

(Ф.И.О. обучающегося)

по направлению 04.04.01 Химия, направленность (профиль) «Трансляционные
химические и биомедицинские технологии»

1 Тема выпускной квалификационной работы магистра

Изучение состава компонентов полифенольного комплекса *Serratula cupuliformis*,
интродуцированной в Сибирском ботаническом саду

2 Срок сдачи обучающимся выполненной выпускной квалификационной работы:

а) на рецензирование - 09.06.2023

б) в деканат - 20.06.2023

в) в ГЭК – 20.06.2023

3 Исходные данные к работе:

Объекты исследования	экстракт надземной части <i>Serratula cupuliformis</i>
Научная или прикладная проблема	вид <i>Serratula cupuliformis</i> впервые рекомендован как новый растительный источник флавоноидов, обладающих полезными биологически активными свойствами
Цель исследования –	изучение состава химических компонентов полифенольного комплекса нового источника флавоноидов <i>Serratula cupuliformis</i>

Задачи:

1. провести анализ научной литературы об исследовании растений рода <i>Serratula</i> L. с точки зрения содержания биологически активных веществ – флавоноидов;
2. разработать методику оптимального извлечения комплекса флавоноидов из надземной части трех видов рода <i>Serratula</i> с использованием способов ремацерации и ультразвукового;
3. разделить компоненты комплекса фенольных соединений <i>Serratula cupuliformis</i> методом колоночной жидкостной хроматографии;
4. исследовать химический состав выделенных фракций методами УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

Методы исследования

Экстракция ремацерацией, ультразвуковая экстракция

Методы проверки достоверности результатов

ВЭЖХ, КЖХ, УФ-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия

Ожидаемые результаты исследования
Определение химического состава компонентов полифенольного комплекса экстракта
Serratula cupuliformis

4. Этапы работы	Сроки
4.1 Отбор, анализ литературы, патентный поиск	20.10.2021 – 10.03.2022
4.2 Эксперимент и обсуждение результатов	11.03.2022 – 15.04.2023
4.3 Написание и оформление работы	16.04.2023 – 09.06.2023
4.4 Допуск к защите	16.06.2023
4.5 Защита	22.06.2023

Руководитель выпускной квалификационной работы

Старший научный сотрудник СибБС

ТГУ

(должность, место работы)



(подпись)

/ Л.Н. Зибарева

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

Студент АМП «Трансляционные

химические и биомедицинские

технологии» ТГУ

(должность, место работы)



(подпись)

/ С.И. Коннова

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

к выпускной квалификационной работе на тему «Изучение состава компонентов полифенольного комплекса *Serratula cupuliformis*, интродуцированной в Сибирском ботаническом саду».

Работа включает: 83 страниц (аннотация, введение, 4 главы, выводы, заключение, список литературы), 20 таблиц, 37 рисунка; количество используемых источников - 110.

Ключевые слова: *Serratula cupuliformis*, флавоноиды, полифенольный комплекс.

Цель работы: изучение состава химических компонентов полифенольного комплекса нового источника флавоноидов *Serratula cupuliformis*.

Для достижения цели были определены задачи:

1. провести анализ научной литературы об исследовании растений рода *Serratula* L. с точки зрения содержания биологически активных веществ - флавоноидов;
2. разработать методику оптимального извлечения комплекса флавоноидов из надземной части трех видов рода *Serratula* с использованием способов ремацерации и ультразвукового;
3. разделить компоненты комплекса фенольных соединений *Serratula cupuliformis* методом колоночной жидкостной хроматографии;
4. исследовать химический состав выделенных фракций методами УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

В работе проводится обзор видов растений рода *Serratula*, как источника флавоноидов, физических и химических свойств, а также биологической активности флавоноидов; рассматриваются способы получения экстрактов из растительного сырья двумя методами: ремацерацией и ультразвуковым, а также методы идентификации БАВ. В работе описаны два способа получения экстрактов из трех видов растительного сырья: *Serratula cupuliformis*, *Serratula gmelinii*, *Serratula manshurica*; флавоноидный комплекс экстракта, полученного при селективной экстракции ремацерацией из сырья *Serratula cupuliformis*, разделен на хроматографической колонке методом КЖХ для выделения и анализа основных флавоноидов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ, ТЕРМИНОВ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1 РОД <i>SERRATULA</i> , КАК ИСТОЧНИК ФЛАВОНОИДОВ, И МЕТОДЫ ЭКСТРАКЦИИ	7
1.1 Степень изученности видов рода <i>Serratula</i>	7
1.2 Естественный ареал обитания видов рода <i>Serratula</i>	8
1.3 Биологически активные вещества, содержащиеся в растениях рода <i>Serratula</i>	10
1.3.1. Флавоноиды	10
1.3.2 Физические свойства флавоноидов	21
1.3.3 Химические свойства флавоноидов	21
1.3.4 Флавоноиды, содержащиеся в растениях рода <i>Serratula</i>	22
1.3.5 Биологическая активность флавоноидов, содержащихся в растениях рода <i>Serratula</i>	25
1.4 Изучение состава флавоноидного комплекса, содержащегося в растениях рода <i>Serratula</i> , интродуцированных в Сибирском ботаническом саду ТГУ	27
1.5 Методы экстракции биологически активных веществ из растений рода <i>Serratula</i>	29
1.5.1 Сверхкритическая флюидная экстракция	29
1.5.2 Экстракция, протекающая под воздействием ультразвука	34
1.6 Хроматографические методы идентификации БАВ растительного сырья	36
2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Объекты исследования и пробоподготовка	39
2.2 Методы исследования	39
2.2.1 Методы экстракции	40
2.2.2 Выделение комплекса флавоноидов из сырья <i>Serratula cupuliformis</i>	41
2.3 Методы анализа флавоноидов	42

2.3.1 Анализ экстрактов и фракций растительного сырья методом ВЭЖХ	43
2.3.2 Разделение флавоноидов осадка при помощи КЖХ	43
2.3.3 Анализ фракций растительного сырья методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии	44
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1 Сравнение методик ремацерации и ультразвуковой	46
3.2 Разделение флавоноидов при помощи колоночной хроматографии	54
3.3 Анализ фракций методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии	64
4 ВЫВОДЫ	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	74

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ, ТЕРМИНОВ

БАВ – биологически-активные вещества

УФ – ультрафиолетовая спектроскопия

ИК – инфракрасная спектроскопия

СКФЭ – сверхкритическая флюидная экстракция

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ПФ – подвижная фаза в хроматографии

НФ – неподвижная фаза в хроматографии

КЖХ – колоночная жидкостная хроматография

ВВЕДЕНИЕ

Еще с древнейших времен, когда человечество только начинало развиваться, растения применялись людьми не только как источник для пропитания, но и в лечебных целях. Так одним из первых упоминаний использования растений как лекарства было применение чабреца, ивы, сосны, пихты и плодов груши, сливы, инжира древними шумерами 3000 лет до н. э [1].

Позднее, учеными было найдено объяснение терапевтического эффекта растений на состояние людей: в лекарственных растениях присутствуют биологически активные вещества, напрямую влияющие на физиологические процессы в организме человека и животного (флавоноиды, кумарины, алкалоиды) или подавляющие, уничтожающие возбудителей некоторых инфекций, паразитических организмов (дубильные вещества в шалфее и эвкалипте) [2].

Интерес к изучению флавоноидов обуславливает и тот факт, что в отличие от синтетических препаратов природные адаптогены имеют некоторые преимущества: вызывание малой токсичности, широкая область терапевтического действия, отсутствие вызывания привыкания в виду длительного применения, то есть отсутствие фазы отрицательного последствия пользования препаратами на основе флавоноидов.

По данным Международного союза охраны природы на момент 2010 года, было исследовано и задокументировано около 320 тысяч видов растений, из которых лишь малая часть — 21 тысяча видов — применяется в медицине [3].

Семейства сложноцветные или астровые (лат. *Asteraceae*) насчитывает множество родов, из которых род *Serratula* L. (или Серпуха) также вошел в перечень лекарственных растений за счет проявления анаболической, адаптогенной, тонизирующей, противоопухолевой и других активностей. Данные эффекты обусловлены наличием в Серпухе БАВ (биологически активных веществ), таких как флавоноиды, фитоэкдистероиды, сапонины и так далее. Согласно всемирной базе данных The Tropicos на данный момент род *Serratula* насчитывает более 161 вида [4]. Из них *Serratula cupuliformis* (Nakai & Kitag.) наименее изучена. Авторами [5] впервые обнаружены и выделены экдистероиды в этом виде. Родство *Serratula cupuliformis* с такими видами, как *Serratula coronata* L., *Serratula tinctoria* L., *Serratula wolfii* Andrae, *Serratula manshurica* Kitag позволяет сделать предположение о возможности синтезе флавоноидов.

Актуальность работы. Большинство растений содержит биологически активные вещества (БАВ), в том числе фитоэкдистероиды и флавоноиды, которые способны

оказывать терапевтический эффект на организм человека. На основе фенольных соединений *Serratula coronata* L. создан ряд БАДов таких, как Серпистен, Кардистен, Диастен и Адастен, для улучшения углеводного и липидного обмена, профилактики сердечнососудистых заболеваний, и экдистероид-содержащий препарат Экдифит, проявляющий анаболическое, адаптогенное тонизирующее и другие действия.

Поиск эффективных продуцентов флавоноидов среди видов рода *Serratula* L., обладающих широким спектром биологической активности, перспективен. Изучение состава флавоноидов *Serratula cupuliformis*, впервые рекомендованного сотрудниками лаборатории фитохимии СибБС ТГУ в качестве нового источника флавоноидов и экдистероидов, проявившим антиковидную активность, является актуальным [6].

Цель работы: изучение состава химических компонентов полифенольного комплекса нового источника флавоноидов *Serratula cupuliformis*.

Для достижения цели были определены задачи:

1. провести анализ научной литературы об исследовании растений рода *Serratula* L. с точки зрения содержания биологически активных веществ - флавоноидов;
2. разработать методику оптимального извлечения комплекса флавоноидов из надземной части трех видов рода *Serratula* с использованием способов ремацерации и ультразвукового;
3. разделить компоненты комплекса фенольных соединений *Serratula cupuliformis* методом колоночной жидкостной хроматографии;
4. исследовать химический состав выделенных фракций методами УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

Практическая значимость настоящей работы заключается в том, что вид *Serratula cupuliformis* впервые рекомендован как новый растительный источник флавоноидов, обладающих полезными биологически активными свойствами. Полученные результаты могут быть применимы при создании фармацевтических препаратов и использовании в медицинской сфере.

1 РОД *SERRATULA*, КАК ИСТОЧНИК ФЛАВОНОИДОВ, И МЕТОДЫ ЭКСТРАКЦИИ

1.1 Степень изученности видов рода *Serratula*

Serratula L. или Серпуха представляет собой род многолетних растений семейства Сложноцветные (Астровые). В большинстве случаев семейство представлено травянистыми формами, однолетними или многолетними, реже кустарниками или небольшими деревьями [7].

Положения видов рода *Serratula* внутри системы, а также физико-химические и биологические свойства представителей Астровых изучались с 16 века, однако и в современном мире ученые из разных стран не оставляют попыток подробно рассмотреть и разобрать эти аспекты. Первые упоминания видов Серпухи датируются 1753 годом. Тогда были зарегистрированы Карлом фон Линнеем в его трудах «Виды растений» такие виды, как *Serratula alpina*, *Serratula amara*, *Serratula arvensis*, *Serratula centauroides*, *Serratula chamaepeuce*, *Serratula glauca*, *Serratula multiflora*, *Serratula noveboracensis*, *Serratula praealta*, *Serratula salicifolia*, *Serratula scariosa*, *Serratula spicata*, *Serratula squarrosa*, *Serratula tinctoria* [7].

Позднее были открыты новые виды Серпухи, вызвавшие интерес у ученых за счет большого разнообразия фитоэкдистероидов и флавоноидов в составе и потенциала их применения в сельскохозяйственной сфере и промышленности (как красители и дубильные вещества). Кроме того, фитоэкдистероиды и флавоноиды находят применение в фармацевтической сфере, как иммуностимуляторы, спазмолитики, противоязвенные, кардиостимулирующие, седативные, эстрогенные, желчегонные, гипотензивные, мочегонные, противовирусные и противобактериальные, противоопухолевые, антиоксидантные препараты.

Так, *Serratula coronata* за счет содержания в надземной части растения таких веществ, как кумарины, дубильные вещества, эфирные масла, лютеолин, рутин, кверцетин, нашло применение, как кормовая основа для выращивания утят на предприятии для производства мяса [8].

Кроме того, была выявлена биологическая активность фитоэкдистероидов 20E (20-гидроксиэкдизон), полиподин В, полученных из *Serratula coronata*: данные биологически активные вещества отличаются способностью проявлять проапоптотическую и проаутофагическую активность по отношению к раковым клеткам в лёгких *in vitro* [9, 10].

Экдистероид 20E, полученный из *Serratula coronata*, способен оказывать и адаптогенный эффект на живые организмы (лабораторных мышей самцов), и увеличивать продолжительность жизни и стрессоустойчивость *Drosophila melanogaster* [11, 12].

Экстракт, полученный из корневой части *Serratula centauroides*, при курсовом введении лабораторным крысам повышает их устойчивость к гипоксиям различного генеза, а также оказывает ноотропный и противосудорожный эффект, противоишемическое действие [13-15].

В свою очередь, экстракты, вторичные метаболиты и фракции *Serratula cupuliformis* способны показывать ингибирующую активность на репликацию коронавируса SARS-CoV-2, что является актуальным и важным открытием на сегодняшний момент [6].

Соответственно, можно заключить, что растения рода *Serratula* потенциально имеют полезную ценность в применении их человеком в фармацевтической, медицинской сферах, так и в аграрной сфере. Однако, прежде чем запускать какое-либо производство с задействованием представителей Серпуховых, необходимо изучить их со всех возможных позиций: условия и естественный ареал обитания, химический состав и физические, биологические свойства и другие важные черты жизни растений. При этом, с увеличением данных о каком-либо свойстве растений, увеличивается число возможных перспективных направлений для дальнейших исследований и применений.

1.2 Естественный ареал обитания видов рода *Serratula*

Serratula L. имеет довольно обширный ареал обитания: в географию распространения разных видов Серпухи входят территории Северной Америки, средняя и южная части территории Европейских стран, таких как Туркмения, Узбекистан, Таджикистан, Армения, Казахстан и соседних государств Кавказа и Прибалтики. Кроме того, данные растения произрастают в средней Азии и Сибири, что позволяет изучать некоторые виды на территории Российской Федерации, в частности в Томской области [16].

Основной областью распространения является Средняя Азия (рисунок 1.).



Рисунок 1 – Ареал обитания растений рода *Serratula* [16]

Род *Serratula* также встречается и на территории Северной Африки (рисунок 2). Северная граница ареала рода протекает примерно на уровне 60° с. ш. Западная и восточная граница соотносятся с границами Евразии. Южная граница также протекает по границам Евразии, кроме двух областей: Аравийского полуострова и Индокитая.

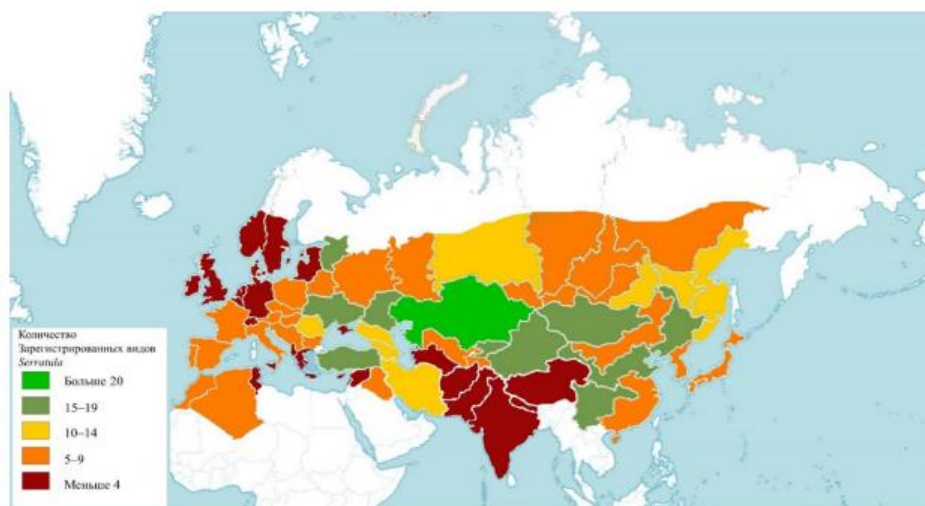


Рисунок 2 – Видовое богатство рода *Serratula* на территории Евразии и Африки [16]

Serratula cupuliformis Nakai & Kitagaw преимущественно произрастает на территории Китая: северо-центральная и юго-восточная территории, Маньчжурия.

Serratula gmelini Tausch обитает на территории центрально-европейской и восточно-европейской России, западной Сибири, Казахстана.

Наибольшей распространенностью по местам обитания отмечается вид *Serratula manshurica* (*S. coronata* subsp. *manshurica* (Kitag.) O.S.Zhirova): Алтай, Амурская, Иркутская, Хабаровская, Читинская области, Беларусь, Бурятия, Центрально-Европейская Россия, Китай, Восточно-Европейская Россия, Япония, Казахстан, Киргизстан, Маньчжурия, Монголия, Северный Кавказ, Приморский и Красноярский край, Румыния,

Южно-Европейская Россия, Закавказье, Тува, Украина, Западная Сибирь, Синьцзян, Якутия.

1.3 Биологически активные вещества, содержащиеся в растениях рода *Serratula*

Семейство Астровые представляет большой интерес для исследователей за счет того, что во многих видах данного семейства рода *Serratula* содержится большое количество биологически активных веществ. Выявлено, что количество вторичных метаболитов сложноцветных достигает десятков тысяч. В качестве наиболее важных для изучения БАВ стоит отметить флавоноиды и их водорастворимые гликозиды, сапонины, кумарины, алкалоиды, фитостероиды [17].

1.3.1 Флавоноиды

Флавоноиды представляют собой крупную группу природных биологически активных соединений, в основе структуры которых лежит каркас из двух бензольных колец (А и В), между которыми соединительным мостом выступает трехуглеродная цепочка (пропановый мостик) – С6-С3-С6 (рисунок 3.). Сам класс получил название «флавоноиды» благодаря жёлтому оттенку выделяемых веществ из растительного сырья (от лат. «*flavus*» – желтый) [18, 19].

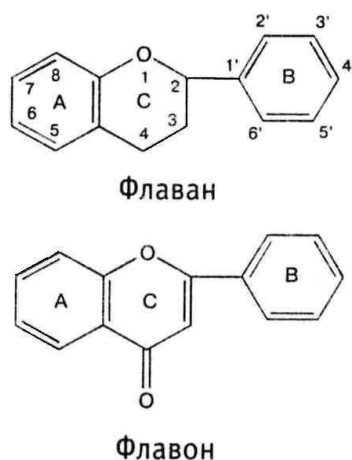


Рисунок 3 – Схематичная структура мономера флавана и флавона

Первое открытие представителей флавоноидов относят к XIX веку, когда в 1814 году М.Э. Шевроле выделил из коры дуба кристаллическое вещество, названное кверцитрином. А в 1850-ых годах установил гликозидный характер кверцитрина.

В 1903 году был открыт еще один представитель флавоноидов – рутин: Н.А. Валяшко установил строение рутина [20].

Наиболее полной первой научной работой, посвящённой вероятной биологической роли флавоноидов для человека, была опубликована в 1936 году лауреатом Нобелевской премии по физиологии Альбертом де Сент-Дьёрди. В ней учёный отметил, что флавоноид, выделенный из венгерского красного перца, вероятно, способствует укреплению ломких стенок кровеносных сосудов. Альберт де Сент-Дьёрди предполагал, что полученное им соединение относится к витаминам. Физиолог предложил для него название «витамин Р» [21]. Позднее выяснилось, что данный флавоноид является рутином [22, 23].

В то же время параллельно вились открытия и других флавоноидов: Мартин Вильштеттер изучал антоцианы, А.Л. Курсанов, К. Фрейденберг и М.Н. Запрометов определяли химический состав и биологические свойства катехина и его соединений.

В состав группы флавоноиды входит большое количество химических соединений. Для удобства было принято ввести классификацию соединений, основанную на трех факторах:

- степени окисленности пропанового фрагмента;
- положения бокового фенильного радикала;
- величины, наличия или отсутствия гетероцикла.

По степени окисленности пропанового фрагмента флавоноиды разделяют на окисленные и восстановленные.

В свою очередь, восстановленные флавоноиды делятся на пять групп:

1) *Катехины (флаван-3-олы)*. В данный класс входят наиболее восстановленные соединения (рисунок 4) [24]. Катехины бесцветны, легко подвергаются окислению, в ходе которого приобретают розовую или красную окраску. Ярким примером процесса окисления катехинов может служить чай (черный, красный, желтый). Катехин является оптически активным веществом, благодаря чему он может существовать в виде 4 изомеров, отличающихся направлением и величиной угла вращения: D-катехин, L-катехин, L-эпикатехин. Изомеры отличаются друг от друга не только физическими свойствами (температура плавления, удельное вращение и так далее), но и биологическим действием.

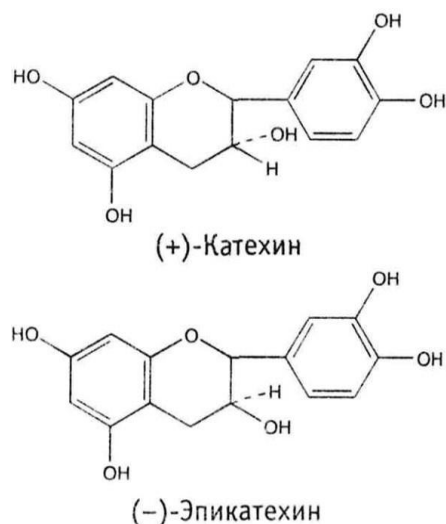


Рисунок 4 – Структурные формулы представителей катехинов: катехина и эпикатехина

Эпикатехин относится к катехинам. Он показывает большую биологическую активность и в большом количестве содержится в листьях китайского чая.

2) *Лейкоантоцианидины (флаван-3,4-диолы)*. На данный момент обнаружено 12 соединений лейкоантоцианидинов. Представители данной группы сопровождают катехины и также имеются в составе листьев китайского чая. Лейкоантоцианидины бесцветны аналогично катехину, но при нагревании в кислой среде приобретают красную окраску, переходят в антоцианидины (рисунок 5).

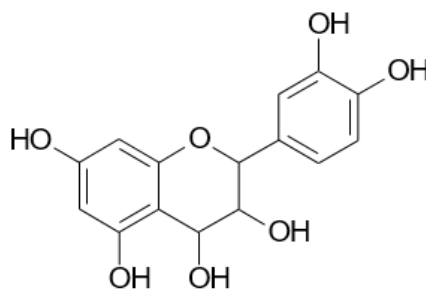


Рисунок 5 – Структурная формула молекулы лейкоцианидина

3) *Антоцианидины (производные катиона флавилия)*. Гликозиды антоцианидинов называют антоцианами. Отличительной чертой строения антоцианидинов является наличие свободной валентности у кислорода в пирановом кольце. В кислой среде представители данной группы образуют соли, имеющие окраску в диапазоне от розовой до малиновой. В щелочной среде антоцианидины проявляют себя как анионы и образуют соли оливково-зелёного цвета [25]. Антоцианидины зачастую встречаются в природе в виде гликозидов – антоцианов (рисунок 6, 7).

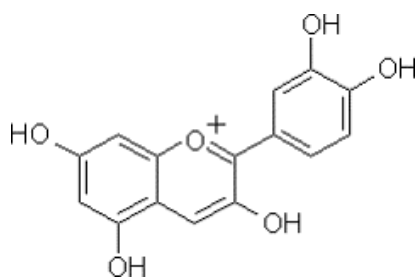


Рисунок 6 – Структурная формула цианидина

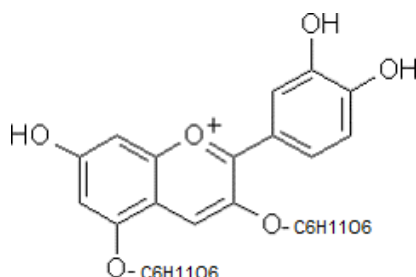


Рисунок 7 – Структурная формула цианина

Антоцианидины содержатся в бутонах василька синего, плодах черники, листьях фиалки трёхцветной.

4) *Флаваноны* (флаван-4-оны). Данная группа является наиболее многочисленной по количеству, включенных в неё, веществ. В основе структуры флаванонов находится неустойчивое дигидро-гамма-пироновое кольцо. В щелочной среде кольцо раскрывается, образуя халконы. Чаще всего флаваноны обнаруживаются в семействах розоцветных, сложноцветных и бобовых, плодах лимона и почках тополя [26]. Флаваноны представляют собой группу флавоноидов. Их УФ спектры имеют один интенсивный максимум поглощения при 289 нм. Флаваноны не содержат хромофоров, что приводит к отсутствию у них окраски.

Приведём несколько примеров флаванонов:

а) *Ликвиритигенин* – 7,4'-дигидроксифлаванон и его 4'-гликозид – *ликвитрин* содержатся в корнях солодки (рисунок 8) [27];

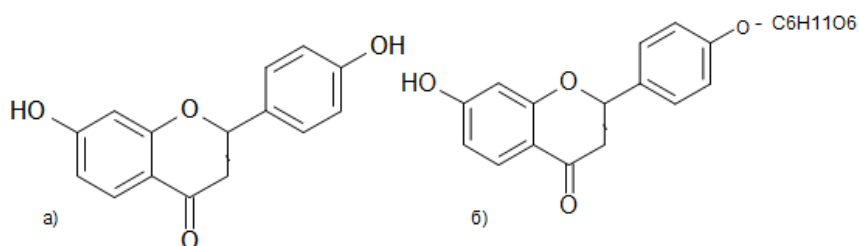


Рисунок 8 – Структурные формулы молекул: а) ликвиритигенин, б) ликвитрин

б) *Эриодиктиол* – 5,7,3',4'-тетрагидроксифлаванон и его 7-биозид-7-рамноглюкозид эриоцитрин, гесперитин – 6,7,3'-тригидрокси-4'-метоксифлаванон и его 7-биозид – рамноглюкозид гесперидин (экзокарпий плодов цитрусовых) (рисунок 9) [28-30];

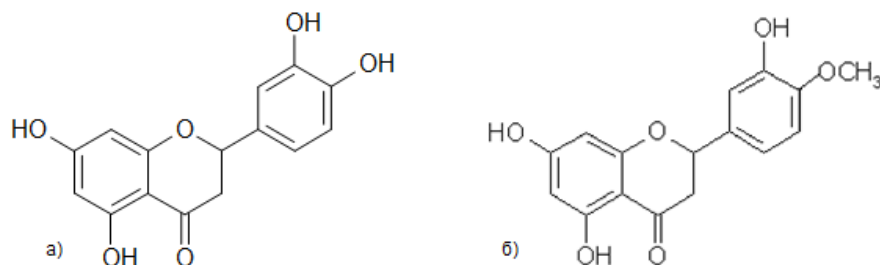


Рисунок 9 – Структурные формулы молекул: а) эриодиктиола, б) гесперитина

в) *Нарингенин*-5,7,4'-тригидроксифлаванон и его 5-моноголикозиды-салипурапозид и гелихризин. Данные БАВ имеются в большом количестве в цветках бессмертника песчаного, плодах цитрусовых и помидорах (рисунок 10) [31, 32].

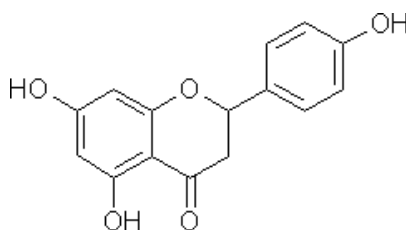


Рисунок 10 – Структурная формула нарингенина

5) *Флаванонолы (флаванон-3-олы)*. Для представителей данной группы характерно наличие гидроксильной группы при C₃. Кроме того, флаванонолы, как и катехины, содержат два асимметрических атома углерода в молекуле, УФ-спектры которых показывают один интенсивный максимум поглощения при 289 нм. Характерной особенностью данного класса является высокая лабильность, в виду которой флаванонолы в растениях не накапливаются в больших количествах. Представителей флаванонолов можно найти в почках тополя, лиственницы сибирской и сосны обыкновенной, а также в листьях китайского чая.

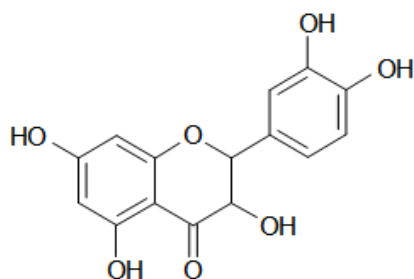


Рисунок 11 – Молекулярная формула таксифолина

Таксифолин (дигидрокверцетин) является флаванолом. Вместе с аромандендрином (дигидрокемпферолом) достаточно быстро окисляются, из-за чего в природе встречаются редко (рисунок 11). Данные БАВ обнаружены в траве хвоща полевого, древесине хвойных деревьев (ель, сосна, лиственница) и в лиственных деревьях таких, как эвкалипт, бук, вишня [33, 34].

К окисленным флавоноидам, производным флавона, относят две группы:

1) *Флавоны*. На данный момент известно 20 агликонов [35]. Флавоны являются часто встречающейся в природе группой флавоноидов, имеющих, как правило, светло-желтую, желтую или желто-зеленую окраску. Для УФ-спектров флавонов характерны два максимума поглощения при - 270 нм (коротковолновый максимум) и при - 340-350 нм (длинноволновый максимум), что значительно упрощает идентификацию их в методиках количественного определения веществ с применением спектрофотометрического метода. Наиболее распространенными агликонами флавонов являются хризин, апигенин, акацетин, лютеолин, диосметин, дисметин, трицин.

а) *Апигенин* – 5,7,4'-тригидроксифлавоны и его 5-гликозиды (рисунок 12) [36].

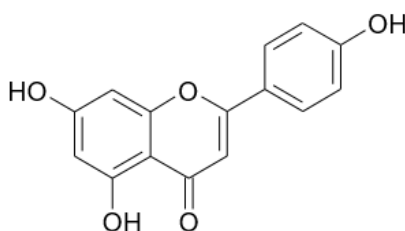


Рисунок 12 – Структурная формула молекулы апигенина

Представитель апигенина, такой, как 8-С-гликозид (витексин) образуется в больших количествах в плодах боярышника и листовой, стеблевой частях фиалки.

Квинквелозид (7-гликозид-4'-кислота пара-кумаровая апигенина) содержится в траве пустырника.

б) *Байкалеин* - 5,6,7-тригидроксифлавоон и его гликозид 7-кислота люкуроновая. Байкалеин найден в корнях шлемника байкальского (рисунок 13) [37].

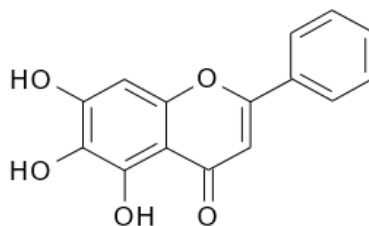


Рисунок 13 – Структурная формула молекулы байкалеина

в) *Лютеолин* – 5,7,3',4'-тетрагидроксифлавоон и его 5-гликозиды (рисунок 14).

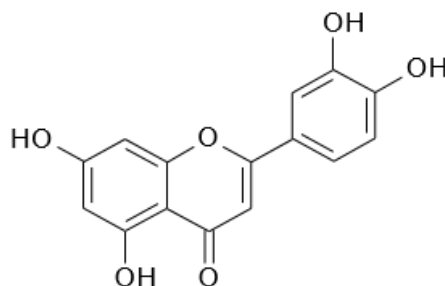


Рисунок 14 – Лютеолин

Лютеолин и апигенин в виде 5-гликозидов содержатся в большом количестве в таких растениях, как: бессмертник песчаный, цветках пижмы обыкновенной, хвоще полевым, сушенице топяной и череды трёхраздельной [38].

г) *Скутелляреин* – 5,6,7,4'-тетрагидроксифлавоон и его 7-гликозид, 7-кислота глюкуроновая (рисунок 15). Аналогично байкалеину скутелляреин накапливается в листьях шлемника байкальского [39-41].

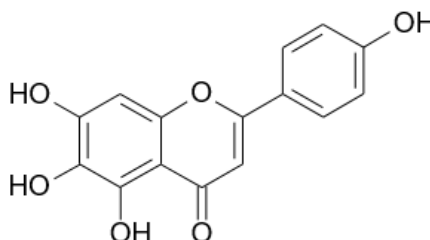


Рисунок 15 – Структурная формула молекулы скутелляреина

2) *Флавонолы* (флавонол-3-олы). Данная группа является наиболее многочисленной и широко изученной, распространённой. На данный момент она включает 210 агликонов. Зачастую представители флавонолов имеют желтую или желто-зеленую окраску. Для УФ-спектров флавонолов характерны два максимума поглощения при - 260 нм (коротковолновый максимум) и при - 360-370 нм (длинноволновый максимум), что облегчает процесс идентификации данных веществ при применении спектрофотометрических методов. Часто встречаемыми агликонами флавонолов являются галангин, кемпферол, кверцетин, изорамнетин, мирицетин, гербацетин.

а) *Кемпферол* – 3,5,7,4'-тетрагидроксифлавонон (5,7,4'-тригидроксифлавонон-3) (рисунок 16) [42].

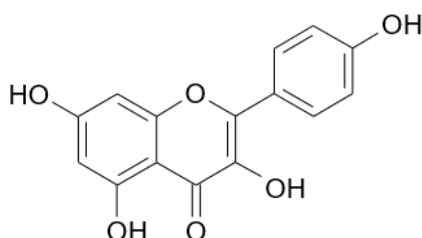


Рисунок 16 – Структурная формула молекулы кемпферола

Одним из представителей кемпферола является 7-фруктозо-арабинозид кемпферола. Он в больших количествах обнаружен в траве хвоща полевого.

б) *Кверцетин* – 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонон или, иначе говоря, 5,7,3',4'-тетрагидроксифлавонол-3 (рисунок 17). В траве астрагала шерстистоцветкового кверцетин содержится в виде агликона [43].

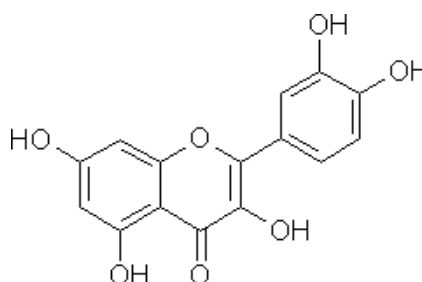


Рисунок 17 – Структурная формула молекулы кверцетина

Кверцетин включает в себя ряд гликозидов:

1) *кверцитрин* - 3-рамнозид кверцетина содержится в цветках боярышника и траве спорыша (горца);

2) *рутин* – 3-рутинозид (глюкорамнозид) кверцетина содержится в большом количестве растений: плодах аронии (рябины) черноплодной, бутонах софоры японской, траве зверобоя, фиалки, горца перечного и пустырника [44].

3) *гиперозид* – 3-галактозид кверцетина содержится в большом количестве в траве зверобоя, горца почечуйного, цветках и плодах боярышника [45].

Помимо выше указанных веществ также выделяют еще другие флавоноидные группы:

а) флавоноиды с разорванным гетероциклом (хальконы и дигидрохальконы)

Примером таких флавоноидов могут служить *бутеин* и *изоликвиритигенин*. Бутеин (5,7,3',4'-тетрагидроксихалкон) часто содержится в траве череды в виде гликозидов и в свободном виде (рисунок 18) [46].

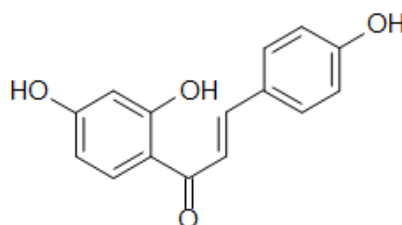


Рисунок 18 – Структурная формула бутеина

Изоликвиритигенин (7,4'- дигидроксихалькон) и его 4'-гликозид – оликвиритин содержатся в корнях солодки (рисунок 19) [47].

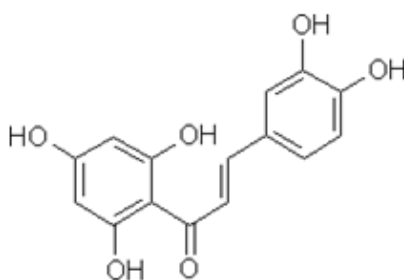


Рисунок 19 – Структурная формула изоликвиритигенина

б) флавоноиды с пятичленным циклом (ауроны)

Представители данной группы чаще всего обнаруживаются в растениях семейства бобовые, сложноцветные и корициновые. Например, *сульфуретин* и его 7 – гликозид обнаружен в траве череды (рисунок 20) [48].

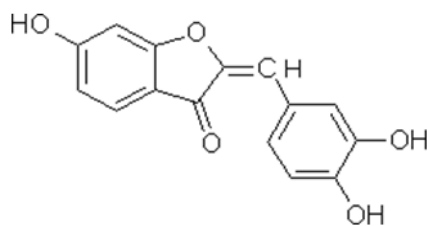


Рисунок 20 – Структурная формула сульфуретина

Еще один класс флавоноидов – *изофлавоноиды*, зачастую встречающиеся в растениях – производные изофлавона. Изофлавоны в отличие от других групп флавоноидов имеют характерное положение бокового фенильного кольца, которое находится не у атома С₂, а у С₃. К изофлавоноидам относится *гинестеин* – 5,7,4'-тригидроксиизофлавоноид и *даидзеин* – 7,4'-дигидроксиизофлавоноид. Их можно найти. Они содержатся в большом количестве в створках плодов фасоли и корнях стального полевого.

Формонетин (7-гидрокси-4'-метоксиизофлавоноид) и его 7-гликозид ононин аналогично гинестеину относятся к изофлавоноидам и находятся в корнях стального полевого (рисунок 21) [49].

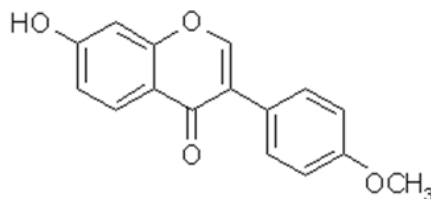


Рисунок 21 – Структурная формула формонетина

Перечислим еще другие классы флавоноидов:

1) *Ксантоны*. Представители данного класса являются природными соединениями веществ и обладают структурой дибензо-гамма-пирана (рисунок 22). Такое название ксантоны обрели благодаря своей желтой окраске («xanthos» от греч. *желтый*). Встречаются ксантоны преимущественно в растениях семейства зверобойных и горечавковых. Генцизин является первым идентифицированным представителем ксантонов. Его выделение из сырья горечавки желтой произошло в 1921 году. На данный момент экстрагировано из растений и идентифицировано порядка 300 ксантоновых производных [50, 51].

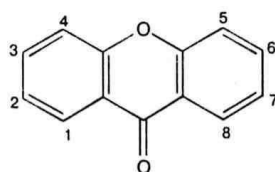


Рисунок 22 – Структурная формула ксантона

2) *Флаволигнаны*. К флаволигнанам относятся силибин, силидианин и силихристин. Данные БАВ были обнаружены в плодах расторопши пятнистой (рисунок 23) [52, 53].

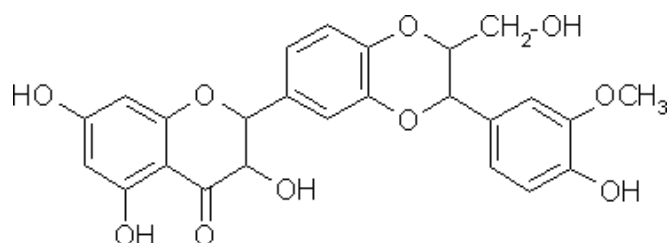


Рисунок 23 – Структурная формула силибина

Еще одной группой флавоноидов являются *бифлавоноиды*. Бифлавоноиды отличаются друг от друга разным сочетанием двух молекул агликонов, структурой сочетающихся флавоноидов и характером связи. Представители бифлавоноидов являются компонентами листьев чая (димеры катехина), гинкго двулопастного (аментофлавон, гинкгетин), травы зверобоя продырявленного (биапигенин).

Гликозиды флавоноидов так же, как и сами флавоноиды, имеют свою классификацию и объединены в группы.

Гликозиды делятся на следующие группы:

- О-гликозиды (монозиды, биозиды, триозиды, дигликозиды, тригликозиды);
- ацилгликозиды (гликозиды, имеющие какой-либо ацильный остаток, например, уксусной или п-кумаровой кислот). Первым флавоноидом-ацилгликозидом, выделенным из растения липы сердцевидной, является тилирозид;
- С-гликозиды, в которых сахар присоединяется к агликону через С-С-связь. Примером С-гликозидов является витексин – компонент плодов боярышника.

1.3.2 Физические свойства флавоноидов

Флавоноиды имеют широкий диапазон оттенков (таблица 1). Кроме того, они не обладают запахом и горькие на вкус. Диапазон температуры плавления от 100 °С до 300 °С (гликозиды - 100-180 °С, агликоны до 300 °С).

Таблица 1 – Флавоноиды и их окраска

Вещество или группа веществ флавоноидов	Цвет
катехины, лейкоантоцианидины, флаванолы, изофлавоны	бесцветный
флаваноны, флавоны, флавонолы	жёлтый
халконы, аурины	оранжевый
антоцианидины	в зависимости от реакции среды красные, синие или фиолетовые (аморфные или кристаллические)

Гликозиды, катехины и лейкоантоцианидины отличаются легкостью растворения в воде, этаноле и метаноле различной концентрации. Однако они нерастворимы в органических растворителях (диэтиловом эфире, хлороформе, ацетоне). Свободные агликоны, не включая катехины и лейкоантоцианидины, напротив, нерастворимы в воде и хорошо растворимы в этаноле, метаноле и других органических растворителях (диэтиловом эфире, хлороформе, ацетоне). Все флавоноиды хорошо растворимы в пиридине, диметилформамиде и щелочах.

Все флавоноиды обладают оптической активностью, способностью флюоресцировать под действием УФ-излучения, а также имеют характерные УФ-спектры, характеризующиеся наличием 2-х максимумов поглощения, и ИК-спектры.

1.3.3 Химические свойства флавоноидов

Химические свойства флавоноидов обусловлены особенностью строения (наличием ароматического и пиранового колец, функциональных групп):

- флавоноиды, содержащие пирановый цикл (катехины, лейкоантоцианидины) могут в короткий период окисляться до производных флавона и флавонола;

- флавоноиды при сплавлении в жестких условиях и щелочной среде распадаются на составные части, что применяется для идентификации и установления их структуры;

- гликозиды подвергаются ферментативному и кислотному гидролизу до агликонов и сахаров. О-гликозиды гидролизуются легко, С-гликозиды только в жестких условиях смесью Килиани (смесь концентрированных хлористоводородной и уксусной кислот);

Благодаря кольцам А и В флавоноиды способны:

- вступать в реакцию азосочетания с солями диазония, образуя азокрасители;
- образовывать комплексные соединения с солями металлов (железа, алюминия, циркония). С солями железа в зависимости от количества гидроксильных групп получают соли зеленой, синей и коричневой окраски, с солями алюминия – желтой с желто-зеленой флюоресценцией;

Флавоноиды, содержащие пироновый цикл (флавоны и флавонолы) могут:

- растворяться в щелочах с образованием растворимых в воде фенолятов;
- восстанавливаться атомарным (свободным) водородом в кислой среде до антоцианидинов (проба Синода или цианидиновая проба).

1.3.4 Флавоноиды, содержащиеся в растениях рода *Serratula*

Флавоноиды, содержащиеся в растениях рода *Serratula*, представлены флавонолами (изокемпферид и кверцетин) и флавонами (лютеолин и апигенин) [54-57].

В таблицах 2, 3 представлены флавоноиды некоторых видов рода *Serratula*: *Serratula gmelinii*, *Serratula coronata*, *Serratula komarovii*.

Таблица 2 – Флавоноиды некоторых видов растений рода *Serratula*

Вид растения	Флавоноиды	Содержание, %	Ссылка
<i>Ser. coronata</i>	3-метилкверцетин-3-О-β-D- глюкуронопиранозид, кверцетин-3-О-β-D- глюкуронопиранозид, апигенин, 3-метилкверцетин, изокемпферид	9,9	54

Окончание таблицы 2

Вид растения	Флавоноиды	Содержание, %	Ссылка
<i>Ser. gmelinii</i>	Кверцетин 5,7,4'-тригидрокси-3-метоксифлавонон (корни)	9,3	55, 56
<i>Ser. komarovii</i>	лютеолин-7-О-β-D-глюкуронопиранозид, апигенин-7-О-β-D-глюкуронопиранозид, хризозериол-7-О-β-D-глюкуронопиранозид, лютеолин, кверцетин, 3-метилкверцетин	1,96-9,04	57

Таблица 3 – Перечень флавоноидов, обнаруженных в растениях рода *Serratula*

Кверцетин и его производные	Лютеолин и его производные	Апигенин и его производные	Кемпферол и его производные	Другие флавоноиды
Кверцетин	Лютеолин	Апигенин	Кемпферол	5,6,7- тригидрокси-4-метокси-изофлавонон
Рутин	Лютеолин-4'-О-β-D-глюкопиранозид	Акацетин	Изокемпферид	3,5,6,7-тетрагидрокси-4'-метоксифлавонон
Гиперозид	Лютеолин-7-О-β-D-глюкуронопиранозид	Генкванин	Кемпферол 3-рутинозид	3,5-дигидрокси-4,6-диметоксифлавонон- 7- β – D- глюкозид
Дигидрокверцетин		Апигенин-7-О-β-D-глюкуронопиранозид	Кемпферол 4',7-диметилэфир	3,5,6-тригидрокси-4 – метоксифлавонон-7-β –D- галактозид
3-метилкверцетин				3,5,6- тригидрокси-4'-метоксифлавонон -7-β-D- глюкозид
Кверцетин - 3-рутинозид				
3-метилкверцетин-4'-О-β-D-глюкуронопиранозид				
3-метилкверцетин-3'-О-β-D-глюкуронопиранозид				
Кверцетин-3'-О-β-D-глюкуронопиранозид				

И группы кверцетина кверцетин найден в таких видах, как *Ser. coronata*, *Ser. centauroides*, *Ser. komarovii*, *Ser. radiata*, *Ser. cichoracea*. 3-метилкверцетин содержится в *Ser. manshurica*, *Ser. inermis*, *Ser. coronata*, *Ser. komarovii* и *Ser. cichoracea*. Наличие 3-метилкверцетин-4'-О-β-D-глюкуронопиранозид характерно для видов *Ser. coronata* и *Ser. inermis*.

Лютеолин содержится в растительном сырье *Ser. inermis*, *Ser. centauroides*, *Ser. manshurica*, *Ser. komarovii* и *Ser. cichoracea*. Производное лютеолина - лютеолин-4'-О-β-D-глюкопиранозид встречается найдено в видах *Ser. coronata* и *Ser. manshurica*.

В группе апигенина апигенин содержится в надземной части растений видов *Ser. coronata*, *Ser. inermis* и *Ser. cichoracea*. Для *Ser. coronata* и *Ser. komarovii* апигенин-7-О-β-D-глюкуронопиранозид является основным веществом.

Изокемпферид – часто встречаемое производное кемпферола. В больших количествах он имеется в видах: *Ser. coronata*, *Ser. manshurica*, *Ser. wolfii*, *Ser. licopifolia* и *Ser. cichoracea*.

В растениях разных видов рода *Serratula* могут присутствовать как общие, характерные, основные для рода флавоноиды, так и специфические соединения, характерные для определённых видов растений. Так, в *Ser. coronata* находится малое количество флавоноидов (9 соединений), из которых два уникальных: 3-метилкверцетин-3'-О-β-D-глюкуронопиранозид и кверцетин-3'-О-β-D-глюкуронопиранозид. В *Ser. centauroides* идентифицировано пять флавоноидов, среди которых уникальными являются три соединения: дигидрокверцетин, рутин и 3-метилкверцетин. В *Ser. cichoracea* и *Ser. strangulata* имеется по 7 флавоноидов, однако их химические составы весьма отличаются: *Ser. cichoracea* имеет только два специфических флавоноида (акацетин и генкванин), входящих в группу апигенина. В свою очередь, в *Ser. strangulata* все семь флавоноидов уникальны для рода *Serratula*. К таким флавоноидам относятся кемпферол 4',7-диметиловый эфир, 5,6,7-тригидрокси-4-метокси-изофлавин, 3,5,6,7-тетрагидрокси-4'-метоксифлаван, 3,5,6-тригидрокси-4'-метоксифлаван-7-β-D-глюкозид, 3,5,6-тригидрокси-4-метоксифлаван-7-β-D-галактозид, 3,5-дигидрокси-4,6-диметоксифлаван-7-β-D-глюкозид.

В растениях *S. komarovii* идентифицировано 5 видов флавоноидов, однако специфическим является только лютеолин- 7-О-β-D-глюкуронопиранозид. В *Ser. radiata* найдено 2 флавоноида, из которых уникальным является кемпферол. В *Ser. lyratifolia* также есть 2 флавоноида, которые являются специфическими для данного вида растения: кверцетин-3-рутинозид и кемпферол 3-рутинозид.

Растения, относящиеся к видам *Ser. wolfii*, *Ser. manshurica*, *Ser. gmelinii*, *Ser. inermis* и *Ser. licopifolia* по сравнению с другими видами не имеют уникальных, характерных только для них флавоноидов [58-69].

1.3.5 Биологическая активность флавоноидов, содержащихся в растениях рода

Serratula

Флавоноиды являются жизненно необходимыми веществами, как для растений, так и для животных, в том числе и для человека.

Так, флавоноиды выполняют защитную функцию фильтров в растениях, охраняя ткани от воздействия вредоносных организмов и УФ-лучей. Кроме того, они участвуют в процессе фотосинтеза и окислительного фосфорилирования, а также придают яркую окраску цветкам, чем привлекают насекомых и, тем самым, способствуют опылению и размножению растений.

Более того, согласно гипотезе русского биохимика В.И. Палладина, именно флавоноиды являются переносчиками водорода в дыхательной цепи растительной клетки.

На организмы животных и человека флавоноиды оказывают иммуностимулирующий эффект, повышают выработку желчи, а также оказывают антиоксидантные, гепатопротекторные, диуретические, нейротропные и другие важные фармакологические действия (таблица 4).

Таблица 4 – Биологическая активность флавоноидов

Флавоноиды	Биологические действия, эффекты	Ссылки
Кверцетин	– антигипертензивное; – нейропротекторное; – антиоксидантное; – антиатеросклеротическое; – гепатопротекторное; – иммуномодулирующее; – мембраностабилизирующее; – кардиопротекторное; – антигипоксическое; – противовоспалительное действие; – действие, применимое при профилактике венозной недостаточности; – репаративное действие при терапии атрофических язвенных заболеваний, в том числе язв ротовой полости, язвенного гастрита и колита; – эффективен при лечении острого коронарного синдрома;	70, 71

Продолжение таблицы 4

Флавоноиды	Биологические действия, эффекты	Ссылки
Рутин	– антиокислительное; – фунгицидное; – корректирующее влияние на структурно-функциональные характеристики биомембран при ожоговой болезни.	72, 73
Апигенин	– противоопухолевое; – противовоспалительное; – антиканцерогенное; – действие, улучшающее функциональное состояние эндотелия мозговых сосудов.	74
Лютеолин	– противоаллергическое; – противовоспалительное; – спазмолитическое; – иммуномодулирующее; – муколитическое; – гипотензивное; – химиопрофилактическое противораковое; – антимикробное; – противовирусное; – ингибирование развития фактора некроза опухоли в сыворотке; – подавление отёка уха, вызванного арахидоновой кислотой и 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетатом и ингибирование аллергического отёка, вызванного оксазолоном; – ингибирование NO продукцию, виды активного кислорода, ингибирование TNF-α, индуцируя экспрессию ICAM-1 и металлопептидазы; – антагонист аденозина A1 рецептора, эстрогенная активность подобно изофлавонам сои; – противохламидиевая активность; фунгицидное.	72
3-метилкверцетин	– антиоксидантное; – антиатеросклеротическое; – гепатопротекторное.	70, 63
Нарингин	действие, оказывающее улучшение функционального состояния эндотелия мозговых сосудов.	75
Изокемпферид	противомикробное.	71

Окончание таблицы 4

Кемпферол	– действие, снижающее риск развития заболевания сердечнососудистой системы; – стимулирование обменные процессы в миокарде; – нормализация водного баланса организма, способствует выводу лишней жидкости, снимает отеки и уменьшает нагрузку на почки; – предотвращает накопление в организме липофусцина (пигмента старения); – антиоксидантное; – действие, оказывающее эффект замедления синтеза жирных кислот в злокачественных раковых клетках, тем самым способствуя замедлению развития некоторых онкологических заболеваний.	70
-----------	---	----

На сегодняшний день исследование флавоноидов, содержащихся в растениях рода *Serratula*, продолжается и нуждается в более углубленном изучении как химического состава, так свойств, в том числе и биологических (медицинских), так как ныне известные соединения способны оказывать влияние на организм человека, что может быть применено в фармацевтической сфере.

1.4 Изучение состава флавоноидного комплекса, содержащегося в растениях рода *Serratula*, интродуцированных в Сибирском ботаническом саду ТГУ

Изучение химического состава растений в Сибирском ботаническом саду взяло свое начало еще в 1972 году в отделе Флоры, когда для выполнения госзаказа были поставлены задачи: изучить культуру золотого корня (*Rhodiola rosea*) и других видов данного рода, а также осуществить контроль над качественным составом и количественным содержанием БАВ. В 1980 году началось проведение научных исследований в сфере поиска экистероидов в растениях, богатых биологически активными веществами [76].

Лаборатория фитохимии, помимо аналитической инструментальной базы, обладает коллекцией лекарственных растений на экспериментальном участке. На нем происходит интродукция объектов исследования, в том числе трех видов рода *Serratula*: *Ser. gmelinii*, *Ser. manshurica* и *Ser. cupuliformis*.

За время работы лаборатории фитохимии Сибирского ботанического сада из перспективных растений было получено более 30 стероидных соединений, из которых 7 неизвестных ранее. Их химические структуры были установлены при помощи современных физико-химических методов исследования (ИК-, УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии). Сведения о свойствах, спектрах и структурных формулах новых соединений была включена в международную базу данных Ecdybase.org [76]. Для выделения БАВ применялись методы хроматографии - тонкослойной, колоночной и высокоэффективной жидкостной. Экстракция флавоноидов и экистероидов в лаборатории фитохимии велась посредством ремацерации и ультразвуковым методом.

В области изучения биологической активности флавоноидов и экистероидов сотрудниками лаборатории фитохимии Сибирского ботанического сада (СибБС) были отмечены антимикотическое, противоопухолевое, антиметастатическое, радиопротекторное, гемореологическое и другие действия экстрактов и выделенных индивидуальных веществ.

В лаборатории фитохимии СибБС было уделено внимание изучению состава флавоноидов таких видов рода *Serratula*, как *Ser. manshurica*, *Ser. cupuliformis* и *Ser. gmelinii*. Кроме того, была выявлена закономерность между количеством накопленных экистероидов и флавоноидов и фазой вегетации (таблица 5).

Таблица 5 – Фазы вегетации видов *Serratula* с максимальным содержанием вторичных метаболитов (флавоноидов) [16]

Флавоноид	Максимальное содержание флавоноидов (% от массы абсолютно сухого сырья, фаза вегетации)		
	<i>S. cupuliformis</i>	<i>S. gmelinii</i>	<i>S. manshurica</i>
Апигенин	0.06±0.01, нв	-	0.03±0.01, пл
Кверцетин	0.24±0.01, нв	-	0.08±0.01, бут
Изокверцитрин	0.05±0.01, кв	0.03 ±0.02, пл	-
Примечание: нв – начало вегетации, бут – бутонизация, пл – плодоношение, кв – конец вегетации			

Проанализировав полученные данные, сотрудники лаборатории фитохимии пришли к выводам, что некоторые флавоноиды, как видно из таблицы 5, достигают своего максимума накопления в определенные фазы вегетации, и это характерно для всех трех видов рода *Serratula*. Флавоноид кверцетин в большей мере синтезируются в ранние фазы вегетации. Изокверцитрин активно образовывается на стадиях плодоношения и конца

вегетации. Такое распределение, вероятно, объясняется связью флавоноидов с их функциями, которые выполняют в определенные стадии вегетации. Важно уточнить, что в фазу цветения активного синтеза вторичных метаболитов растениями не происходит, так как на данной стадии развития растения не нуждаются в крупных количествах флавоноидных веществ [16].

1.5 Методы экстракции биологически активных веществ из растений рода *Serratula*

Для экстракции БАВ из растительного сырья применяют несколько методов: сверхкритическая флюидная экстракция, ремацерация и экстракцию в условиях воздействия ультразвуком.

1.5.1 Сверхкритическая флюидная экстракция

Сверхкритическая флюидная экстракция (СКФЭ) – относительно новый метод извлечения веществ из сырья, открытый и полно описанный в 1970-ых годах. СКФЭ признана экологически чистой ресурсо- и энергосберегающей технологией, создающей замкнутый цикл экстракции. Важными преимуществами данного вида экстракции являются высокая чистота целевого продукта с сохранением биологической активности, универсальность и простота подбора условий экстракции, простой контроль процесса. Использование сверхкритического флюида в роли экстрагента обеспечивает извлечение необходимых компонентов с предотвращением их распада и упрощением разделения [77].

Метод СКФЭ используется и для получения экстрактов из растительного сырья. Данный метод рассчитан на экстрагирование гидрофобных веществ, к которым относятся флавоноиды. СКФЭ применима в температурном диапазоне, при котором целостность БАВ сохраняется, что является важным критерием экстракции химических компонентов растений.

Технология сверхкритической флюидной экстракции представляет собой процесс экстракции, протекающий при помощи сверхкритического флюида в роли растворителя. Сверхкритический флюид – состояние вещества, при котором исчезают различия между жидкостью и газом. Для сверхкритического флюида характерна вязкость, присущая газообразному состоянию, и плотность, характерная для жидкости. У сверхкритического

флюида поверхностное натяжение не появляется при отсутствии границы раздела фаз. Сверхкритический флюид характеризуется свойствами, характерными для газов: высокая скорость диффузии, сжимаемость. Кроме того, для сверхкритического флюида применимы и свойства жидкостей, например, высокая растворяющая способность. Перечисленные свойства объясняют высокую интенсивность массопереноса в среде сверхкритического флюида. Это, в свою очередь, способствует проникновению сверхкритического флюида в сырье и эффективному извлечению необходимых компонентов.

При температуре и давлении, имеющих значения, выше сверхкритической точки, происходит контакт смеси разделяемых компонентов с газообразным экстрагентом (Рис. 24). Чаще всего в роли экстрагентов (растворителей) выступают углекислый газ, этилен, этан, пропан и гексафторид серы.

Диоксид углерода в большей мере, по сравнению с другими растворителями, используется в сверхкритической флюидной экстракции за счет простоты его применения, дешевизны и удовлетворения принципам «зелёной химии»: диоксид углерода нетоксичен и не горюч, не взрывоопасен. На рисунке 24 представлена диаграмма фазового состояния диоксида углерода. Линия между тройной точкой и критической точкой представляет собой кривую конденсации и соответствует устойчивому равновесному состоянию между жидкой и газообразной фазами. Точки, находящиеся на данной кривой, относятся к параметрам перехода из жидкого состояния в газообразное, и наоборот. Для CO_2 критическая точка имеет температуру $31,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ и давление $7,38\text{ МПа}$. В этой точке пропадает различие между газом и жидкостью, диоксид углерода переходит в сверхкритическое состояние.

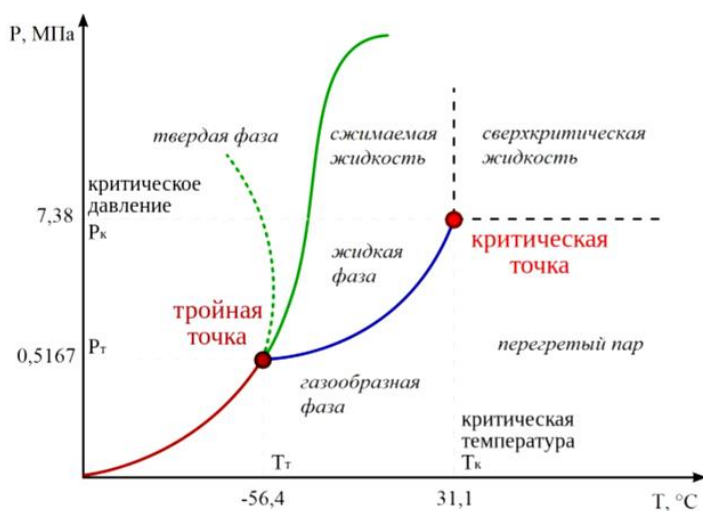


Рисунок 24 – Диаграмма фазового перехода диоксида углерода [78]

Сам по себе сверхкритический диоксид углерода является селективным неполярным растворителем, разделяющим необходимые составляющие, исключая включение токсических остатков растворителей в экстрактах и распад извлекаемых продуктов в результате термического воздействия. Отметим, что технология сверхкритического CO₂ при экстракции позволяет получать концентрированные БАВ с учетом сохранения полного природного соотношения и биохимических характеристик, которыми обладают растения. Кроме того, имеют следующие свойства сверхкритической флюидной экстракции диоксида углерода, выступающего в роли неполярного растворителя:

- для ряда веществ с примерно эквивалентной полярностью летучесть понижается с повышением молекулярного веса, и понижается растворимость в данной растворителе;
- чем сильнее похожи по своим физическим и химическим свойствам растворитель и растворяемое вещество, тем выше растворимость вещества.

Так, любое повышение растворяющей способности приводит не только к увеличению растворимости вещества, но и к увеличению ряда веществ, растворимых в данном количестве растворителя. Другими словами, чем больше составляющих компонентов смеси растворяет сольвент, тем более низкой селективностью он обладает. И наоборот, низкая предрасположенность к растворению означает высокую селективность [79].

Преимущества технологии сверхкритической флюидной экстракции диоксидом углерода:

- высокая избирательность извлечение натуральных веществ;
- сохранение экстрагируемых натуральных веществ без их трансформации;
- сохранение биологической активности и химических свойств экстрагируемых веществ;
- высокий выход экстракции;
- процесс протекает в бескислородных условиях (без окисления);
- есть возможность восстановления и переработки CO₂;
- эффективность полученных натуральных веществ в малых дозах (концентрированный экстракт);
- экстрагируемые вещества стабильны и имеют длительный срок хранения;
- получаемые экстракты натуральных веществ чисты: они не содержат тяжелых металлов, белков, волокон, аллергенов и остатков растворителя.

Помимо диоксида углерода в сверхкритической флюидной экстракции используются такие растворители, как вода, пропан, метан, этан, хлорсодержащие и

фторсодержащие углеводороды, легкорастворимые в органических растворителях и малорастворимые в воде.

Сверхкритическая флюидная экстракция (СКФЭ) за счет использования в качестве растворителей флюидов в сверхкритическом состоянии позволяет вести углубленную переработку исходного сырья в различных отраслях: фармацевтической, пищевой, косметической, парфюмерной, нефтехимической. В перечисленных отраслях СКФЭ применяется для выделения и очистки активных составляющих компонентов из природного или синтетического сырья как в условиях лаборатории, так на промышленном уровне [80, 81]. Так, Попова А.С. в своих работах проводила исследование сверхкритической флюидной экстракции сырья багульника в диапазоне температур от 303 до 333 К и давления от 10 до 35 МПа на примере выделения хлорофилла и β -каротина. Автор выяснила, что сверхкритическая экстракция идет эффективнее, если в ток углекислого газа добавить сорастворитель этанол, составляющего 5 объемн.%. Отсутствие сорастворителя приводит к низкому выходу хлорофилла и β -каротина (степень извлеченности обоих пигментов менее 10%), в то время как увеличение содержания сорастворителя до 25 объемн. % снижает степень извлеченности каротина почти вдвое и не влияет на процесс экстракции хлорофилла

Еще одним примером применения сверхкритической флюидной экстракции для выделения биологически активных веществ из растений растительного сырья служит экстракция отходов на производстве яблочного сока: косточек, кожуры, жмыха. Было обнаружено, что в яблочном жмыхе могут содержаться потенциально ценные антиоксиданты, например, полифенолы, аскорбиновая кислота, токоферол, каротиноиды. При помощи сверхкритической экстракции данные соединения могут быть извлечены для применения в сфере фармации [82]. Аналогично метод сверхкритической флюидной экстракции подходит и для извлечения фенольных кислот, флавоноидов, антоцианов, проантоцианов, токоферола, токотриенолов, фитиновой кислоты и γ -оризанола, содержащихся в отрубях риса, являющихся побочным продуктом переработки риса [83-85]. Таким образом, сверхкритическая флюидная экстракция позволяет создавать безотходные производства [86].

Сверхкритическая флюидная экстракция используется для выделения ценных компонентов из вторичного сырья лесной промышленности: иголок, коры, ветвей [87].

Группа ученых во главе с Меньшутиной Н.В. предложила использовать метод сверхкритической флюидной экстракции для извлечения из аралии маньчжурской (*Aralia mandshurica* Rupr. Et Maxim) аралозидов А, В и С, которые оказывают укрепляющее, иммуностимулирующее действие на организм, а также повышают стрессоустойчивость.

Ученые разработали методику извлечения аралозидов из сырья, а также установку для сверхкритической экстракции. Авторам удалось подтвердить эффективность методики сверхкритической флюидной экстракции для извлечения аралозидов из аралии маньчжурской [87].

Ивахнов А.Д. в своих научных трудах применил сверхкритическую флюидную экстракцию для извлечения хлорофилла и каротиноидов из водорослей *Laminaria digitata*. Варьируя значения температуры (от 40 °С до 80 °С) и давления (от 250 атм до 350 атм), а также концентрации сорастворителя (от 5 объемн. % до 20 объемн. %) в ходе экстракции, ученым было отмечено, что полное извлечение хлорофиллов и каротиноидов достигается при экстракции CO₂ под давлением 300 атм, температуре 80 °С и расходе диоксида углерода 11,2 г/г сырья. Добавление 5 объемн. % этилового спирта к диоксиду углерода позволяет повысить выход экстракции и снизить потребление CO₂ до 6 г/г сырья при прочих равных условиях [88].

Сверхкритическую флюидную экстракцию применяют не только для выделения конкретных ценных компонентов из растительного сырья, но и для новых соединений. Так, был идентифицирован химический состав растений рода Климакоптера (*Climacoptera*) семейства Маревые (*Chenopodiaceae*). Ученым удалось выделить и идентифицировать 22 вещества, из которых в большом количестве обнаружены бис-3-метил, 1,1' - метилен-бис-оксибутан (16,93%), 1,3-диоксолан-2,4-диметил этиловый эфир пропановой кислоты (23,20%), нонадеканон-2 (4,78%), 4,5-диметил-5-метанол-1,3-диоксан (4,36%), 2,5-диметилгептан (3,76%) [89].

Зилфикаров И.Н. совместно с Алиевым А.М. при помощи сверхкритической флюидной экстракции выделил биологически активные вещества, содержащиеся в масляном экстракте и шроте эвкалипта прутовидного (*E. viminalis* Lab). По полученным данным ученые сделали вывод, что в составе масла эвкалипта основными классами веществ являются монотерпены и сесквитерпены, насыщенные углеводороды [90].

Таким образом, сверхкритическая флюидная экстракция является метод весьма привлекательным для решения различных задач в экомониторинге, фармации, пищевой индустрии и биотехнологиях за счет экологичности, высокой эффективности и применимости.

1.5.2 Экстракция, протекающая под воздействием ультразвука

Воздействие ультразвука на живые организмы было открыто еще в 1914 году, и это открытие позволило применять данный вид излучения во многих отраслях, в частности в ходе экстракции сырья растений [91]. Так, применение ультразвука способствовало увеличению скорости протекания процесса экстракции, а также увеличению выхода экстрагируемых веществ, понижению температуры в ходе экстракции; позволило провести экстракцию тех веществ, которые ранее экстрагировать было невозможно. Все перечисленные эффекты ультразвука объясняются тем, что ультразвук усиливает проницаемость клеточных мембран в тканях и способствует диффузии, влияет на концентрацию водородных ионов в тканях и увеличивает вероятность расщепления высокомолекулярных соединений [92].

Полифенольные соединения являются вторичными метаболитами, содержащимися в растениях в большей мере в виде флавоноидов. С каждым годом интерес к получению и изучению флавоноидов растет. Обусловлен данный интерес тем, что фенольные соединения проявляют биологическую активность, оказывают терапевтический эффект на живые организмы: флавоноиды обладают антиоксидантными, противовоспалительными, противоопухолевыми и антимикробными и др. свойствами. Спрос на производство и исследование флавоноидов растет, что приводит к разработке новых способов, позволяющих извлекать биологически активные вещества без существенного ущерба для их биологической активности [93]. Одним из таких способов, является применение ультразвуковой экстракции.

Фитоэкдистероиды, наряду с полифенольными соединениями, содержатся в растениях и также углубленно изучаются учеными, поскольку экдистероиды способны оказывать метаболическое действие на организмы млекопитающих. Данные БАВ способствуют увеличению мышечной массы вследствие усиления биосинтеза белка в печени, почках, сердце и мышцах [94]. Соответственно, кроме флавоноидов довольно перспективно применять экстракцию при помощи ультразвука и для фитоэкдистероидов. Учеными неоднократно было доказано, что экстракция при помощи ультразвука экдистероидов и флавоноидов из растительного сырья имеет преимущества, по сравнению с другими «традиционными» методами. Так, учеными был разработан способ воздействия ультразвука с частотой 19-44 кГц на экстрагированные фенольные соединения из растений с уменьшением времени процесса экстракции [95]. Налажено производство лечебного препарата «Экдистерон-80» на основе фитоэкдистероидов вида *Serratula*

coronata L., где экстракция термообработанного сырья водно-этанольными смесями подвергается ультразвуковому воздействию [96].

В работе Зибаревой Л.Н. отмечается, что экстракция флавоноидов и экдистероидов из сырья *Serratula cupuliformis* Nakai & Kitag при воздействии ультразвуком ускоряется в 12-24 раз, а также показано положительное влияние на выход БАВ из растительного сырья [97]. Подолина Е.А. также анализировала влияние ультразвука на сумму флавоноидов и дубильных веществ при экстракции надземной части василька синего. Установлено, что применение ультразвукового излучения, работающего на частоте 22-23 кГц, позволяет увеличить выход БАВ из различных морфологических частей надземной части василька синего. Например, из надземной части выход флавоноидов увеличивается от 2.2% до 3.2%, а дубильных веществ от 1.6% до 2.0% соответственно [98].

Radhia Abdelkebir и его команда ученых в своих трудах отмечают влияние ультразвука в купе с бинарными смесями этанола и воды на противовирусные и противобактериальные свойства экстрактов *Erodium glaucophyllum*. Так, было показано, что не только метод экстракции, но и состав растворителя влияют на противобактериальные и противовирусные свойства. Здесь необходимо уточнить для полного понимания, что противовирусную и противобактериальную активность проявляют полифенольные комплексы, содержащиеся в растениях, соответственно, в данном исследовании важной задачей стоит извлечение как можно большего количества и полного состава флавоноидов. В ряде случаев показано, что применение ультразвука увеличивает экстракцию флавоноидов по сравнению с общепринятой экстракцией (ремацацией). Гидроэтанольные экстракты показали самый высокий уровень биологической активности в отношении тестируемых бактерий, а также показали самую высокую противовирусную активность в отношении вируса гепатита А и мышинного норовируса [99].

Однако, стоит упомянуть, что при ультразвуковом воздействии высокие частоты способны оказывать негативный эффект на биологически активные структуры и приводит к их распаду. В связи с этим необходимо определять условия проведения экстракции для конкретного вида растения и содержащихся групп БАВ; подбирать благоприятный диапазон частот и температур для экстракции. Данное заключение подтверждают эксперименты Altemimi А. и соавторов: учеными были предприняты попытки оптимизировать процесс экстракции БАВ из тыквы и персика, варьируя показания температуры, времени экстракции и мощности ультразвука. Было установлено, что оптимальными условиями экстракции фенолов из тыквы являются температура 41,45°C, мощность 44,60% и время 25,67 мин. Однако температура экстракции 40,99°C, мощность

56,01% и время 25,71 мин лучше всего подходят для восстановления активности по удалению свободных радикалов (измерено восстановлением 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила). Оптимальными условиями для экстрактов персика были температура экстракции 41,53°C, мощность 43,99% и время 27,86 мин для общих фенолов. Тем не менее, температура экстракции 41,60°C, мощность 44,88% и время 27,49 мин были оптимальными для активности удаления свободных радикалов. С помощью электронной микроскопии был сделан вывод, что ультразвуковая обработка вызвала повреждение клеток для всех обработанных образцов (тыква, персик). Однако, ИК-спектры не показали каких-либо существенных изменений в химической структуре, которые могли бы быть вызваны вызванными ультразвуковой обработкой или самой экстракцией [100-104].

1.6 Хроматографические методы идентификации БАВ растительного сырья

Идентификацию БАВ, содержащихся в растительных экстрактах, проводят методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с детекторами, подбор которых зависит от поставленной задачи исследования.

Высокоэффективная жидкостная хроматография представляет собой метод колоночной адсорбционной хроматографии, в котором подвижная фаза (ПФ) - жидкость движется сквозь неподвижную фазу (НФ) - сорбент, заполняющую колонку хроматографа.

В зависимости от типа подвижной и неподвижной фазы различают нормально-фазовую и обращено-фазовую хроматографию. В нормально-фазовом режиме хроматографии неподвижная фаза полярная (например, силикагель или силикагель с привитыми NH_2 - или CN -группами), а подвижная фаза неполярная (гексан или смесь гексана с более полярными органическими растворителями – хлороформом, спиртами). В нормально-фазовом режиме элюирующая способность подвижной фазы возрастает с ростом ее полярности. В обращенно-фазовом режиме хроматографии неподвижная фаза неполярна (зачастую, это гидрофобные силикагели с привитыми группами C_4 , C_8 , C_{18}) в то время, как подвижная фаза полярна (смесь воды и полярных растворителей: ацетонитрила, метанола, тетрагидрофурана). Чем больше содержание органического растворителя, тем сильнее увеличивается элюирующая способность подвижной фазы.

Для идентификации флавоноидов, как правило, используют режим обращенно-фазовой хроматографии с подбором условий анализа в зависимости от состава пробы. Если исследуемый образец представляет собой совокупность родственных веществ, какими являются экстракты из растительного сырья, то анализ может быть осложнен тем,

что эти вещества будут десорбироваться одновременно, не разделяясь. Соответственно, подбор методики для анализа методом ВЭЖХ растительных экстрактов не менее важен, чем проведение самой экстракции.

В работах [105, 106] для анализа родственных групп флавоноидов (кверцетин, нарингин, морин) предлагается применять обращенно-фазовый режим хроматографии на колонке Luna 5u C18(2) (150×3,0 мм, 5 мкм). В качестве элюентов предлагаются смеси ацетонитрила и 0,1%-го водного раствора H_3PO_4 ($\text{pH} = 3,5$) с соотношением компонентов 25:75. При наличии рутина в смеси флавоноидов в ходе анализа, проводимого по данной методике, вещества в течение 28 минут будут выходить в следующем порядке: рутин < морин < кверцетин < нарингин.

Для определения качественного и количественного флавоноидов в адаптогенных средствах (на основе растительного сырья) Лубсандоржиева П.Н.Б. в работе [107] предлагает проводить ВЭЖХ-анализ в градиентном режиме на колонке Zorbax Eclipse C18, 5мкм, 4,6×150 мм. В качестве элюента выступает смесь раствора муравьиная кислота 0,1%-ой и ацетонитрила в соотношении 1:0, 1:9, 9:1. Такую же подвижную фазу и аналогичный режим элюирования рассматривают в работе [108]. В данной работе использовали другую колонку Waters NovaPak C18 ID 4 μм 4.6 × 150 мм, и варьирование концентраций компонентов системы элюентов.

В литературе встречаются и методики ВЭЖХ-анализа без применения градиентного элюирования. Так, в работе [109] представлена простая и быстрая по затрате времени на анализ методика идентификации и количественного определения флавоноидов в цветках бузины черной (*Sambucus nigra* L.) на обращенно-фазовой колонке (Zorbax SB C-18 250×4,6 мм, 5 мкм) в изократическом режиме элюирования. Подвижная фаза - 0,01 М KH_2PO_4 с $\text{pH}=3,0$ и ацетонитрил в соотношении 80:20 по объему.

Для количественного и качественного определения флавоноидов в растениях рода *Serratula*, зачастую, применяют обращенно-фазовый режим хроматографии с градиентным элюированием. В работе [110] применен режим обращенно-фазовой хроматографии с градиентным элюированием экстракта *Serratula tinctoria*. Условия хроматографирования: колонка GraceSmart RP18 (5 мкм), 150 мм × 4,6 мм (Grace Davison Discovery Sciences Lokeren, Бельгия); подвижная фаза: элюент А, 0,07 М ацетонитрил/водный раствор уксусной кислоты (соотношение 15:85) и элюент В, 0,07 М ацетонитрил/водный раствор уксусной кислоты (с соотношением 85:15). Градиент растворителя: 0 мин - 15% В; 12 мин - 44%; 20 мин - 60% В.

Мягчилов А.В. в своей статье [55] проводит анализ флавоноидов, содержащихся в экстракте *Serratula komarovii*, в режиме обращенно-фазовой хроматографии, при котором

градиентное элюирования проводил по схеме: 0-10 мин 80% А:20% В; 10-56 мин 20% А:80% В; 56-60 мин 80% А:20% В; где А – 1% уксусная кислота, В – метанол. Использована колонка Supelco “Discovery” C18 4,6x250 мм, 5мкм.

Таким образом, в данной главе рассмотрены свойства, ареал обитания растений рода *Serratula*, а также изучены физико-химические свойства флавоноидов и приведена их биологическая активность. Кроме того, представлены методы анализа определения количественного содержания и качественного состава флавоноидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Serratula cupuliformis является новым, перспективным источником флавоноидов. Наличие в нем таких флавоноидов, как кверцетин, апигенин, витексин и других БАВ дает возможность применения *Serratula cupuliformis* для производства лекарственных средств и БАДов. В ходе данной работы были рассмотрены методы экстракции не только для *Serratula cupuliformis*, но и для родственных видов: *Serratula manshurica* и *Serratula gmelinii*. Кроме того, был проанализирован химический состав экстракта *Serratula cupuliformis*. Настоящая работа является частью крупного исследования, однако, информация, полученная на данном этапе, может быть применима для дальнейших изучений в фармацевтической сфере.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекарственные растения // Лас-Тунас — Ломонос [Электронный ресурс]. — 2010. — С. 193—196. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов, 2004—2017, т. 17).
2. Лекарственные растения // Большая медицинская энциклопедия. Том 12. — 3-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1980.
3. Лекарственные растения // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — СПб, 1890—1907.
4. Tropicos database. — [Missouri Botanical Garden, Missouri], 2023. — URL: <http://legacy.tropicos.org/Name/2701309>. (Дата обращения: 6.04.2023).
5. Application of ultrasound to extraction of biologically active substances of some *Serratula* species / L. N. Zibareva, A. Athipornchai, O. Wonganan, A. Suksamrarn // International Journal of Food and Biosystems Engineering. — 2017. — Vol. 5, is. 1. — P. 31-37.
6. Исследование ингибирующей активности экстрактов, фракций и вторичных метаболитов *Silene* spp. (Caryophyllaceae) и *Serratula cupuliformis* (Asteraceae) на репликацию коронавируса SARS-CoV-2 / Е. И. Казачинская, Л. Н. Зибарева, Е. С. Филоненко [и др.] // Юг России: экология, развитие. — 2023. — Т. 18, № 1. — С. 62–81.
7. Ханумиди Е. И. Биологически активные вещества Серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.), их использование и применение в медицине (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2017. — Т. 20, № 7. — С. 3-7.
8. Linnaeus C. Species plantarum, exhibentes plantas rite cognitatas, ad genera relatas, cum differentiis specificis, nominibus trivialibus, synonymis selectis, locis natalibus, secundum systema sexuale digestas / C. Linnaeus – Holmiae: L. Salvius. — 1753. — Vol. II. — P. 561–1200.
9. *Serratula* // Ботанический словарь / сост. Н. И. Анненков. — СПб.: Тип. Импер. АН, 1878. — С. 645.
10. Phytoecdysteroids from *Serratula coronata* when growing ducklings / D. Khaziev, G. Chulpan, R. Gadiev [et al.] // Research in Veterinary Science. — 2020. — Vol. 128. — P. 170–176.
11. Proapoptotic and proautophagic activity of 20-hydroxyecdysone in breast cancer cells *in vitro* / A. Romaniuk-Drapala, N. Lisiak, E. Toton, A. Matysiak // Chemico-Biological Interactions. — 2021. — Vol. 342. — P. 109479.
12. Пчеленко Л. Д. Адаптогенный эффект экистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. / Л. Д. Пчеленко, Л. Г. Метёлкина, С. О. Володина // Химия растительного сырья. — 2002. — № 1. — С.69–80.

13. Влияние препаратов, содержащих фитоэкдистероидные и стероидные гликозиды растений, на продолжительность жизни и стрессоустойчивость *Drosophila melanogaster* / М. В. Шапошникова, Л. А. Шилова, Е. Н. Плюсница [et al.] // Экологическая генетика. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 3–14.
14. Свиридов И. В. Антигипоксические свойства сухого экстракта из корней *Serratula centauroides* / И. В. Свиридов, И. Г. Разуваева, Л. Н. Шантанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – Т. 100, № 6. – С. 77–79.
15. Свиридов И. В. Ноотропные и противосудорожные свойства сухого экстракта из корней *Serratula centauroides* / И. В. Свиридов, И. Г. Разуваева, Л. Н. Шантанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – Т. 102, № 2. – С. 89–91.
16. Казанцева Д. И. Комплексное исследование рода *Serratula* L. (Asteraceae) – перспективного источника биологически активных веществ: магистерская диссертация по направлению подготовки: 06.04.01 - Биология / Казанцева Д. И. - Томск: [б.и.], 2022.
17. Исследование противоишемического действия экстрактов сухих *Rhaponticum uniflorum* и *Serratula centauroides* на модели билатеральной окклюзии сонных артерий / К. В. Маркова, А. А. Торопова, Я. Г. Разуваева, Д. Н. Оленникова // Acta biomedica scientifica. – 2022. – Т. 7, № 1 – С. 28–36.
18. Макарова М. Н. Молекулярная биология флавоноидов (химия, биохимия, фармакология): руководство для врачей. / М. Н. Макарова, В. Г. Макаров // СПб, 2010. – С. 428.
19. Williams C. Healthy eating: clarifying advice about fruit and vegetables // BMJ. – 1995. – P. 1453–1455.
20. Zibareva L. N. Phytoecdysteroids of plants *Caryophyllaceae* family // Germany-LAP Lambert Academic Publishing GmbH&Co. – 2012. – P. 195.
21. Мамаев С. А. Основные принципы методики исследования внутривидовой изменчивости древесных растений // Индивидуальная и эколого-географическая изменчивость растений. – 1975. – С. 3–14.
22. Harborne J. B. Comparative biochemistry of the flavonoids, L. // N. Y, 1967.
23. Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений // М, 1974.
24. Rusznyak S. P., Szent-Gyorgyi A. Vitamin P: flavonols as vitamins // Nature. — 1936. — Т. 138. — С. 27.
25. Effects of catechin-enriched green tea beverage on visceral fat loss in adults with a high proportion of visceral fat: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial / Z. Ying, Y. Yingjie, L. Xu [et al] // Journal of Functional Foods. — 2012. — Vol. 4, is. 1. — P. 315–322.
26. Чуб В. Для чего нужны антоцианы // Цветоводство. — 2008. — № 6. — С. 22—25.

27. Кретович В. Л., Биохимия растений: Учебник для биол. факультетов ун-тов. – М.: Высш. шк. – 1980. – С. 445.
28. Кароматов И. Д. Солодка в лечении метаболических нарушений (обзор литературы) / И. Д. Кароматов, И. Г. Рузиева, З. Ш. Жураева // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №8. – С. 59–67.
29. Eriodictyol inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes / W. Yongsheng, C. You, C. Ying [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 107. – P. 1128–1134.
30. Eriodictyol inhibits breast carcinogenesis by targeting circ_0007503 and repressing PI3K/Akt pathway / H. Jianbo, F. Hongjuan, L. Cancan [et al.] // *Phytomedicine*. – 2022. – Vol. 102. – P. 154–159.
31. Eriodictyol protects skin cells from UVA irradiation-induced photodamage by inhibition of the MAPK signaling pathway / N. Muhammad Farrukh, L. Tiantian, W. Mei [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2022. – Vol. 226. – P. 112350.
32. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the citrus flavanone naringenin / T. W. Chung, S. Li, C. Lin [et al.] // *Tzu-Chi Medical Journal*. – 2019. – Vol. 31, is. 2. – P. 81.
33. Efficient Biosynthesis of (2S)-Naringenin from p-Coumaric Acid in *Saccharomyces cerevisiae* / S. Gao, Y. Lyu, W. Zeng [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2019. – Vol. 68. – P. 1015–1021.
34. Makena, P. S. Comparative mutagenic effects of structurally similar flavonoids quercetin and taxifolin on tester strains *Salmonella typhimurium* TA102 and *Escherichia coli* WP-2 uvrA // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. – 2009. – Vol. 50, is. 6. – P. 451–459.
35. Tarahovsky, Y. S. Acceleration of fibril formation and thermal stabilization of collagen fibrils in the presence of taxifolin (dihydroquercetin) // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2007. – Vol. 144, is. 6. – P. 791–794.
36. Химическая энциклопедия / Редкол.: Зефиоров Н. С. и др.. – М.: Большая Российская энциклопеди. – 1998. – Т. 5. – С. 783.
37. Зуйкина С. С. Использование сырья Петрушки Посевной в качестве источника апигенина при разработке препаратов для профилактики рака молочной железы / С. С. Зуйкина, Л. И. Вишневская // Современные достижения фармацевтической науки и практики: материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (Витебск, 31 окт. 2019 г.) / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск: ВГМУ, 2019. – С. 403.

38. Phytochemical and biological analysis of skullcap (*Scutellaria lateriflora* L.): a medicinal plant with anxiolytic properties / R. Awad, J. T. Arnason, V. Trudeau [et al.] // *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. – 2003. – Vol. 10, is. 8. – P. 640–649.
39. Mann J. Secondary Metabolism (2nd ed.) // Oxford, UK: Oxford University Press. – 1992. – P. 279–280.
40. Анненков Н. И. *Scutellaria galericulata* L. // Ботанический словарь. – СПб. : Имп. Академия наук. – 1878. – С. 322–323.
41. Вермейлен Н. *Scutellaria galericulata* — Шлемник петуший // Полезные травы. Иллюстрированная энциклопедия / Пер. с англ. Б. Н. Головкина. – М. : Лабиринт Пресс. – 2002. – С. 268–269.
42. Гладкова В. Н. Шлемник — *Scutellaria* L. / В.Н. Гладкова, Ю.Л. Меницкий // Флора европейской части СССР / Отв. ред. Ан. А. Фёдоров. – Л. : Наука. – 1978. – Т. III. Редактор тома Ю. Л. Меницкий. – С. 124–125, 137–141.
43. Debolina C. A mechanistic insight of phytoestrogens used for Rheumatoid arthritis: An evidence-based review (англ.) / C. Debolina, G. Kriti, B. Sagarika // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 133. – P. 111039.
44. Головкин Б. Н. Кверцетин (кверцитин) (quercetin, quercitin, 3,4,5,7-tetrahydroxyflavanol, 3,3',4,5,6-pentahydroxyflavone) // Биологически активные вещества растительного происхождения : справочник / Отв. ред. В. Ф. Семихов. — М. : Наука. – 2001. – Т. I. – С. 251–276.
45. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat / T. Guardia, A. E. Rotelli, A. O. Juarez, L. E. Pelzer // *Farmaco : journal*. – 2001. – Vol. 56, is. 9. – P. 683–687.
46. Antifungal Activity of Camptothecin, Trifolin, and Hyperoside Isolated from *Camptotheca acuminata* / L. Shiyu, Z. Zhizhen, C. Abigail [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2005. – Vol. 53, is. 1. – P. 32.
47. Samoszuk M. The chalcone butein from *Rhus verniciflua* Stokes inhibits clonogenic growth of human breast cancer cells co-cultured with fibroblasts / M. Samoszuk, J. Tan, G. Chorn // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2005. – Vol. 5, is. 1. – P. 5.
48. Литвиненко В. И. Природные флавоноиды. — Харьков: ГНЦЛС. – 1995. – С. 56.
49. Губанов И. А. *Bidens tripartita* L. — Череда трёхраздельная // Иллюстрированный определитель растений Средней России : в 3 т. / И. А. Губанов, К. В. Киселёва, В. С. Новиков, В. Н. Тихомиров. — М. : Товарищество науч. изд. КМК : Ин-т

технол. исслед. – 2004. – Т. 3 : Покрытосеменные (двудольные: спайнолепестные). – С. 353.

50. Medjakovic S. Red clover isoflavones biochanin A and formononetin are potent ligands of the human aryl hydrocarbon receptor / S. Medjakovic, A. Jungbauer // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2008. – Vol. 108, is. 1–2. – P. 171–177.

51. Steiner, L. F. Xanthone as an ovicide and larvicide for the codling moth / L. F. Steiner, S. A. Summerland // *Journal of economic entomology*. – 1943. – is. 36. – P. 435–439.

52. Григорович П. С. Ксантон // *Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона* : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). – СПб. – 1890–1907.

53. Milk Thistle and Prostate Cancer: Differential Effects of Pure Flavonolignans from *Silybum marianum* on Antiproliferative End Points in Human Prostate Carcinoma Cells / P. R. Davis-Searles, Y. Nakanishi, N. C. Kim [et al.] // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 65, is. 10. – P. 4448–4457.

54. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study / R. Aller, O. Izaola, S. Gomez, C. Tafur [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 19, is. 16. – P. 3118–3124.

55. Мягчилов А. В. Флавоноиды *Serratula komarovii* Iljin (Семейство Asteraceae) / А.В. Мягчилов, П.Г. Горовой, Л.И. Соколова // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 1. – С. 141–148.

56. Новые флавоноиды растения *Serratula coronata* L. / А. В. Мягчилов, П. Г. Горовой, Л. И. Соколова, П. С. Дмитренко // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2017. – № 2. – С. 23–27.

57. Изучение флоры лесостепной зоны Западной Сибири как источника биологически активных соединений / Г. И. Высочина, Т. А. Кукушкина, О. В. Коцупий [et al.] // *Сибирский экологический журнал*. – 2011. – № 2. – С. 273–284.

58. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство *Asteraceae* (*Compositae*) // *Растительные ресурсы СССР*. – СПб.: Наука. – 1993. – С. 352.

59. Казанцева Д. И. Флавоноиды и экдистероиды растений рода *Serratula* L. (*Asteraceae*), интродуцированных в сибирском ботаническом саду ТГУ: выпускная бакалаврская работа по направлению подготовки: 06.03.01 - Биология / Казанцева Д. И. - Томск: [б.и.], 2020.

60. Мягчилов А. В. Флавоноиды восточноазиатского вида *Serratula manschurica* Kitag. / А. В. Мягчилов, Л. И. Соколова, П. Г. Горовой [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2021. – № 1. – С. 167–173.

61. Мягчилов А. В. Флавоноиды растений *Fagopyrum sagittatum* Gilib. (гречихи посевной) и *Serratula coronata* L. (серпухи венценосной) (методы выделения, идентификация веществ, перспективы использования): автореф. дис. ... канд. биол. наук. / Мягчилов А. В. – Владивосток, 2015. – 21 с.
62. Выделение и идентификация флавоноидов из соцветий серпухи венценосной – *Serratula coronata* L. (Asteraceae) / А. В. Мягчилов, О.Э. Гончаренко, Л. И. Соколова [и др.] // Известия ВУЗов. Прикладная химия и биотехнология. – 2011. – №1. – С. 53–56.
63. Глызин В. И. 3-О-метилкверцетин из *Serratula inermis* / В. И. Глызин, А. И. Баньковский, Т. М. Мельникова // Химия природ. соединений. – 1972. – №3. – С.389–390.
64. Особенности состава флавоноидов в серпухе венценосной (*Serratula coronata* L.) Сибири и Дальнего востока России / А. В. Мягчилов, Л. И. Соколова, П. Г. Горовой, А. А. Кечайкин // Химия растительного сырья. – 2020. – № 2. – С. 171–179.
65. 3-Метилкверцетин-4'-о-β-d-глюкуронопиранозид – новый флавоноид, выделенный из *Serratula coronata* L. / А. В. Мягчилов, Л. И. Соколова, П. Г. Горовой, В. Г. Савченко // Химия растительного сырья. – 2016. – №4. – С. 77–81.
66. Flavonoids of *Serratula cichoracea* and their antioxidant activity / L. Aliouche, H. Zater, D. Zama [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. – 2007. – Vol. 43, is 5. – P. 618–619.
67. Monitoring the antioxidant activity of extracts originated from various *Serratula* species and isolation of flavonoids from *Serratula coronata* / M. Bathori, I. Zupko, A. Hunyadi [et al.] // Fitoterapia. – 2004. – Vol. 75 – P. 162–167.
68. Liquid chromatographic monitoring of phytoecdysteroid production of *Serratula wolfii* / M. Bathori, A. Gergely, H. Kalasz [et al.] // J. of Liquid Chromatography. – 2000. – Vol. 23, is. 2. – P.281.
69. Phenolic compounds of *Serratula centauroides* and anxiolytic effect / S. Nikolaev, I. Nikolaeva, Y. Razuvaeva [et al.] // Farmacia. – 2019. – Vol. 67, is 3. – P. 504–510.
70. Sesquiterpenes and Flavonoids from *Serratula strangulata* / J-Q. Dai, ZF. Hou, Q-X. Zhu // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2001. – Vol. 48. – P. 249–252.
71. Доркина Е. Г. Гепатопротекторные свойства флавоноидов: фармакодинамика и перспективы клинического изучения: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. / Доркина Е. Г. – Волгоград, 2010. – 49 с.
72. Антибиотические свойства лютеолина / Н. В. Попова, С.И. Дихтярев, Н. Ф. Маслова, В. И. Литвиненко // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – Т. 6, №17. – С. 4–11.

73. Регулирующее влияние антиоксидантов на упруго-механические и функциональные свойства эритроцитов при ожоговой болезни / М. Г. Малакян, С. А. Баджиян, М. В. Урганджян, Г. Г. Бунятян // Физиология. – 1999. – №10. – С. 26–28.
74. Щербаков А. М. Апигенин ингибирует рост клеток рака молочной железы: роль ER α и HER2 / А. М. Щербаков, О. Е. Андреева // Acta naturae. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 149–155.
75. Воронков А. В. Нарингин и апигенин улучшают вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга экспериментальных животных на фоне его фокальной ишемии / А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, А. В. Мамлеев // Вестник ВолгГМУ. - 2016 – Т. 58, № 2. – С. 111–114.
76. Лаборатория фитохимии // Сибирский ботанический сад Томского государственного университета – Томск, 2022. – URL: <http://www.sibbs.tsu.ru/node/41> (дата обращения: 11. 03. 2023).
77. Применение сверхкритической экстракции для выделения химических соединений / Н. В. Меньшутина, И. В. Казеев, А. И. Артемьев [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2021. – Т. 64, № 6. – С. 4–19.
78. Гиматулинов Ш. К. Физика нефтяного и газового пласта. – Рипол Классик. – 1982.
79. Попова А. С. Сверхкритическая флюидная экстракция хлорофиллов и каротиноидов багульника болотного (*Ledum palustre*) // Химия растительного сырья. – 2018. – №1. – С. 61–66.
80. Ivanovic J. Supercritical CO₂ extraction of *Helichrysum italicum*: Influence of CO₂ density and moisture content of plant material / J. Ivanovic, M. Ristic, D. Skala // J. Supercrit. Fluid. - 2011. – Vol. 57, is. 2. – P. 129–136.
81. Сверхкритические флюидные технологии. - [М], 2021. – URL: <http://supercritical.ru/ru/perspective/135-sverkhkriticheskaya-flyuidnaya-ekstraktsiya/> (дата обращения: 11.04.2023).
82. Ferrentino G. Biorecovery of antioxidants from apple pomace by supercritical fluid extraction // J. Clean. Product. – 2018. – Vol. 186. – P. 253–256.
83. Kayathi A. Extraction of γ -Orizanol from defatted rice bran using supercritical carbon dioxide (SC-CO₂): Process optimization of extract yield, scale-up and economic analysis // Proc. Safety Environ. Protect. – 2021. – Vol. 148. – P. 179–188.
84. Soares J. F. Extraction of rice bran oil using supercritical CO₂ and compressed liquefied petroleum gas // J. Food Eng. – 2016. – Vol. 170. – P. 58–63.

85. Bitencourt R. G. Solubility of γ -orizanol in supercritical carbon dioxide and extraction from rice bran // J. Supercrit. Fluids. – 2016. – Vol. 107. – P. 196–200.
86. Gil'mutdinov I. M. Submicron and nanoscale structuring of composite materials in the processes of impregnating and expansion of supercritical fluid and gas-saturated solution // Vestn. Kazan. Tekhnol. Un-ta. – 2015. – Vol. 18, is. 1. – P. 116–118.
87. Trubetskaya A. Supercritical extraction of biomass as an effective pretreatment step for the char yield control in pyrolysis // Renew. Energy. – 2021. – P. 116.
88. Ивахнов Ф. Д. Сверхкритическая флюидная экстракция хлорофиллов и каротиноидов в *Laminaria digitata* / Ф. Д. Ивахнов, Т. Э. Скребец, К. Г. Боголицын // Химия растительного сырья. – 2014. – №4. – С. 177–182.
89. Сверхкритическая флюидная CO₂-экстракция растения рода *Climacoptera* (климакоптера) / Г. А. Сейтимова, Б. К. Ескалиева, Г. Ш. Бурашева, И. М. Чаудри // Материалы второй Международной научно-практической интернет-конференции "Лекарственное растениеводство: от опыта прошлого к современным технологиям" – Полтава, 2013. – С. 145–148.
90. Зилфикаров И. Н. Сравнительное фитохимическое исследование эфирного масла и сверхкритического флюидного CO₂-экстракта из листьев эвкалипта прутовидного / И. Н. Зилфикаров, А. М. Алиев // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. – 2008. Т. 3, № 2. – С. 43–51.
91. Молчанов Г. И. Ультразвук в фармации, М.: Медицина. – 1980.
92. Зибарева Л. Н. Влияние ультразвукового воздействия на экстракцию биологически активных соединений растений семейства *Caryophyllaceae* / Л. Н. Зибарева, К. С. Филоненко // Химия растительного сырья. – 2018. – №2. – С. 145–151.
93. Courage S. D. The effects of ultrasound assisted extraction on yield, antioxidant, anticancer and antimicrobial activity of polyphenol extracts: A review / S. D. Courage, D. Yuqing // Food bioscience. – 2020. – Т. 35. – С. 100547.
94. Физиологические механизмы действия и перспективы применения фитоэкдистероидов в медико-биологических технологиях / А. Г. Соловьева, К. Т. Еримбетов, О. В. Обвинцева [и др.] // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2021. – Т. 1. – С. 26-40.
95. Брук М. М. Получение лекарственных препаратов из растительного и животного сырья под действием ультразвука // Ультразвук в физиологии и медицине. – 1972. – Т. 1. – С. 115–116.
96. Патент № 2321420 9РФ). Средство «Экдистерон-80», обладающее кардиопротекторной, адаптогенной, антигипоксической, гастропротекторной,

термопротекторной, анаболической и актопротекторной активностью, и способ его производства / В. В. Пунегов, В. Н. Федеров, Н. А. Смирнов, Л. А. Башлыкова, Н. В. Пунегова, В. Г. Зайнуллин, Р. Л. Сычев, А. А. Раков, А. В. Сидоров / 2008.

97. Подолина Е. А. Ультразвуковая экстракция и УФ-спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов и дубильных веществ в надземной части василька синего / Е. А. Подолина, М.А. Ханина // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 2. – С. 28-35.

98. Патент № 2472519 (РФ). Способ увеличения степени извлеченности экидистероидов из растительных объектов / Зибарева Л. Н., Еремина В. И. / 2013.

99. Radhia A. Effect of ultrasound technology combined with binary mixtures of ethanol and water on antibacterial and antiviral activities of *Erodium glaucophyllum* extracts / A. Radhia, A. Cristina // Innovative food science & emerging technologies. – 2019. – Vol. 52. – P. 189–196.

100. Altemimi A. Ultrasound assisted extraction of phenolic compounds from peaches and pumpkins // PloS one. – 2016. – Vol. 11, is. 2. – P. 0148758.

101. Елагина Д. С. Закономерности изменения содержания биологически активных веществ – флавоноидов и хлорофиллов мари белой в зависимости от условий произрастания // Выпускная квалификационная (дипломная) работа. Казань. – 2013. – С. 65.

102. Флавоноиды мари белой (*Chenopodium album* L.), произрастающей в Сибири / Г. И. Высочина, Т. М. Шалдаева, О. В. Коцупий, Е. П. Храмова // Химия растительного сырья. – 2009. – №4. – С. 107–112.

103. Каухова, И. Е. Особенности экстрагирования биологически активных веществ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42, № 1. – С. 82-91.

104. Фитохимический анализ растительного сырья, содержащего флавоноиды / Г. М. Федосеева, В. М. Мирович, Е. Г. Горячкина, М. В. Переломова // Методическое пособие по фармакогнозии. Иркутск: Типография ИГМУ Минсоцразвития РФ. – 2009. – С. 67.

105. Особенности разделения флавоноидов методом обращенно-фазовой высокоэффективной хроматографии на колонке Luna 5u C18(2) / С. Г. Дмитриенко, А. В. Степанова, В. А. Кудринская, В. В. Апяри // ВЕСТН. МОСК. УН-ТА. СЕР. 2. ХИМИЯ. – 2012. – Т. 53, № 6. – С. 369–373.

106. Сагарадзе В. А. Определение флавоноидов в цветках с листьями боярышника методом ВЭЖХ со спектрофотометрическими детекторами / В. А. Сагарадзе, Е. Ю. Бабаева, Е. И. Каленикова // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 30–33.

107.Лубсандордиева П. Н. Б. Количественный анализ флавоноидов в растительном средстве методов высокоэффективной жидкостной хроматографии / П. Н. Б. Лубсандордиева, Н. Б. Болданова, Д. В. Попов // Лекарственные растения. Сибирский медицинский журнал. – 2013 . – № 1. – С. 114–115.

108.Определение профиля флавоноидов в гипогликемическом сборе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / А. М. Кутовая, В. Н. Давыдова, И. Б. Перова, К. И. Эллер // Тонкие химические технологии. – 2020. - Т. 15, № 3. – С. 39–46.

109.Моисеев Д. В. Определение флавоноидов в бузины черной цветках методом ВЭЖХ / Д. В. Моисеев, С. И. Марченко, А. М. Моисеева // Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства статья в сборнике трудов Международ. Науч. конф. (Москва, 06-07 июнь. 2019 г.) . – Москва, 2019. – С. 490–493.

110.Solyomvary A. A simple and effective enrichment process of the antiproliferative lignan arctigenin based on the endogenous enzymatic hydrolysis of Serratula tinctoria and Arctium lappa fruits/ A. Solyomvary, Z. Mervai // Process Biochemistry . – 2015. – Vol. 50, is. 12. – P. 2281–2288.

СПРАВКА

Томский Государственный Университет

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.ВУЗ

Автор работы: Коннова Светлана Игоревна
Самоцитирование
рассчитано для: Коннова Светлана Игоревна
Название работы: Konnova_S_I_VKR_antiplagiat_bez_sl_1
Тип работы: Выпускная квалификационная работа
Подразделение:

РЕЗУЛЬТАТЫ

■ ОТЧЕТ О ПРОВЕРКЕ КОРРЕКТИРОВАЛСЯ: НИЖЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ ДО КОРРЕКТИРОВКИ

СОВПАДЕНИЯ	20.29%	СОВПАДЕНИЯ	14.04%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	78.92%	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	85.17%
ЦИТИРОВАНИЯ	0.78%	ЦИТИРОВАНИЯ	0.78%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%	САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 15.06.2023

ДАТА И ВРЕМЯ КОРРЕКТИРОВКИ: 15.06.2023 12:00

Структура документа: Проверенные разделы: титульный лист с.1, основная часть с.2-65

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс*; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по коллекции Гарант: аналитика; Переводные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте; Переводные заимствования по Интернету (EnRu); Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте; Переводные заимствования издательства Wiley; eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ: аналитика; СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация; Медицина; Диссертации НББ; Коллекция НБУ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по Интернету (EN); Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в английском сегменте; Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте; Перефразирования по коллекции

Работу проверил: Якутина Марина Александровна

ФИО проверяющего

Дата подписи:

Зубарева И.И.
19.06.2023г.

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться
в подлинности справки, используйте QR-код,
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.
Предоставленная информация не подлежит использованию
в коммерческих целях.