

УДК 615.19.071

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ (*HIPPORHAE RHAMNOIDES L.*) ЛИСТЬЕВ МЕТОДОМ ГХ-МС*

© *О.В. Тринева***, *Н.А. Ковалёва*

*Воронежский государственный университет, ул. Студенческая, 3,
Воронеж, 394006 (Россия), e-mail: trineevaov@mail.ru*

Hipporhæ rhamnoides L. – многолетний кустарник семейства *Elaeagnaceae*, имеющий значительный ареал распространения (как в культуре, так и в дикорастущем виде) и ежегодно возобновляемую сырьевую базу (плоды и листья). Листья облепихи крушиновидной характеризуются высоким накоплением различных групп БАВ. Однако фракция липофильных БАВ данного вида ЛРС остается малоизученной в отношении состава и фармакологических свойств. Цель работы – исследование фитохимического состава липофильных фракций листьев облепихи крушиновидной методом ГХ/МС с прогностической *in silico*-оценкой перспективных видов фармакологической активности идентифицированных соединений для последующей целенаправленной разработки лекарственных растительных препаратов на основе данного ЛРС определенного спектра действия. Объект исследования – собранные на территории Воронежской области и высушенные воздушно-теневым способом до остаточной влажности не более 10% облепихи крушиновидной листья трех фенологических фаз жизни растения (I – фаза завязывания плодов, II – фаза единичного созревания плодов, III – фаза массового созревания плодов) в 2022 году. На хроматограммах в листьях, заготовленных в различные фенофазы развития, наблюдалось наличие пиков около 40 соединений – по 20 в извлечениях из листьев заготовки I и III фаз; 16 – II фазы заготовки, из которых идентифицировано 14 соединений – 7, 8 и 10 в фенофазах I, II и III соответственно. Наибольшее количество соединений группы сахаров, стероидов, алифатических и алициклических спиртов характерно было для листьев фенологической фазы III – фазы технической зрелости плодов, что обуславливается накоплением данных БАВ в процессе жизнедеятельности. Однако листья уже в первую фазу заготовки можно рассматривать как потенциальный источник витаминов и стероидов ввиду их значительного накопления. Результаты исследования *in silico* позиционируют фитостеролы (бетулин и γ -ситостерол) как целевую группу БАВ липофильной фракции листьев третьей фазы заготовки вследствие большого накопления и наличия высокой вероятности проявления гипополипидемической, гипохолестеринемической и гепатопротекторной активностей. При этом максимальное накопление данной фракции в листьях в период сбора урожая плодов – основного фармакопейного ценного сырья данного растения – способствует возможности безотходного рационального использования растительных ресурсов.

Ключевые слова: облепиха крушиновидная, *Hipporhæ rhamnoides L.*, листья, газовая хроматография с масс-детектором, *in silico*, *pass-online*, фитостерины, терпены.

Введение

Заболевания печени, ожирение, нарушения липидного обмена и ассоциированные с ними атеросклеротические поражения сосудов являются социально-значимой группой патологий как в масштабах Российской Федерации (РФ), так и на мировом уровне, по данным Всемирной организации здравоохранения («Ожирение и избыточный вес» <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Тринева Ольга Валерьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии,
e-mail: trineevaov@mail.ru

Ковалёва Наталья Александровна – аспирант, преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии,
e-mail: natali-sewer@yandex.ru

Ссылка активна на 20.11.2022). Статистика ВОЗ сообщает, что на 2016 год 39% населения в мире имели избыточную массу тела, а 13% страдали ожирением. Согласно клиническим рекомендациям [1], заболевания печени, в частности, жировая дистрофия сопровождается хроническим вос-

* Данная статья имеет электронный дополнительный материал (приложение), который доступен читателям на сайте журнала. DOI: 10.14258/jcprm.20230412467s.

** Автор, с которым следует вести переписку.

палением, а также служит фактором риска для развития атеросклеротических изменений сосудов и нарушением работы различных органов и систем. Кроме того, различные заболевания печени также способствуют развитию не только кардиоваскулярных заболеваний (в первую очередь артериальной гипертензии) и нарушений липидного обмена, но и гиперурикемии и гипераммониемии, а также комплексу расстройств желудочно-кишечного тракта.

Высокая распространенность описанных патологий, а также наличие большого перечня заболеваний, ассоциированных с ними, делает актуальным поиск новых средств для их лечения и профилактики. Традиционно, а в последние годы особенно, наблюдается высокая комплаентность пациентов к фитотерапии, что подтверждается данными ВОЗ («Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг.» https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789244506097_rus.pdf. Ссылка активна на 20.04.2022), применение которой характеризуется, по данным литературы [2, 3], относительной безопасностью, эффективностью и экономичностью.

Как свидетельствуют многочисленные научные статьи по доклиническим исследованиям различных видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) [4–13], многие группы БАВ растительного происхождения, включая фенольные соединения, витамины, полисахариды, фитостеролы, терпены и алкалоиды, проявляют фармакологическую активность в отношении регуляции липидного обмена, снижения массы тела и гепатопротекторные свойства, несмотря на отсутствие показаний к применению лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в клинических рекомендациях.

Hippophae rhamnoides L. – многолетний кустарник семейства *Elaeagnaceae*, имеющий значительный ареал распространения (как в культуре, так и в дикорастущем виде) и ежегодно возобновляемую сырьевую базу (плоды и листья). Значение плодов данного растения трудно переоценить для пищевой, фармацевтической и косметологической промышленности РФ, чему посвящено огромное количество работ [14–21]. Листья облепихи крушиновидной характеризуются высоким накоплением различных групп БАВ, включая полифенольные соединения, противовирусный потенциал которых способствовал созданию ЛРП «Гипорамин» [22–24]. При этом данные литературы говорят также о наличии противовоспалительной, антиоксидантной, иммуномодулирующей и гипогликемической активностях экстрактов листьев в рамках доклинических испытаний [4–13]. Облепиха, включая листья, на данном этапе является мировым трендом, и ее состав активно изучается учеными и технологами разных стран [25–51]. В народной медицине листья использовались издавна в качестве чая, примочек и припарок при лечении суставов. Широко применяется также ЛРП «Облепиховое масло из плодов и листьев». Фракция липофильных БАВ данного вида ЛРС [52] в отличие от гидрофильной является изученной в меньшей степени в отношении фармакологических свойств. В связи с большим сырьевым запасом и высоким фитохимическим потенциалом листьев данное растение было выбрано нами как потенциальное сырье для поиска целевых соединений, открывающих дополнительные возможности и показания к применению сырья и ЛРП на его основе.

Цель работы – исследование фитохимического состава липофильных фракций листьев облепихи крушиновидной методом ГХ/МС с прогностической *in silico*-оценкой перспективных видов фармакологической активности идентифицированных соединений для последующей целенаправленной разработки лекарственных растительных препаратов на основе данного ЛРС определенного спектра действия.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись собранные на территории Воронежской области и высушенные воздушно-теневым способом до остаточной влажности не более 10% облепихи крушиновидной листья трех фенологических фаз жизни растения (I – фаза завязывания плодов, II – фаза единичного созревания плодов, III – фаза массового созревания плодов) [53] в 2022 году.

Извлечения из исследуемого сырья проводили по методике ГФ РФ XIV издания [54] ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» (методика 1) с применением спирта 96% этилового, хлороформа, гексана и этилацетата в качестве экстрагентов (ЗАО «Вектон», СПб, Россия, марки х.ч).

Газохроматографический анализ проводили на хромато-масс-спектрометрическом комплексе Agilent Technologies 7890B GC System с масс-селективным детектором Agilent Technologies 5977A MSD (Германия). Температура узла ввода пробы – 310 °С, аналитического интерфейса – 290 °С. Разделение проводили на капиллярной колонке HP-5ms UI с неподвижной фазой (5% фенил)-метилполисилоксан (30 м × 0.250 мм × 0.25

м). Скорость потока газа носителя – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 0.5 мкл, деление потока 40 : 1, температурный режим: 40 °С – изотерма 18 мин, нагрев 5 °С/мин до 220 °С, затем нагрев со скоростью 10 °С/мин до 310 °С, далее изотерма. Регистрацию сигнала проводили по полному ионному току (ТIC) в диапазоне масс 29–700 m/z. Идентификацию компонентов проводили с помощью библиотеки масс-спектров NIST20. Процент совпадения с базой для идентифицированных компонентов составлял более 80%. При совпадении на 70% и менее компоненты считались неидентифицированными. Количественное содержание компонентов выделенных фракций осуществляли методом внутренней нормализации. Следует отметить, что в работе при анализе состава экстракта осуществлялось прямое введение образца в хроматограф без пробоподготовки и дериватизации, поэтому следует считать, что проанализировать удалось только те компоненты экстракта, что являются летучими в условиях анализа (что составляет от 5 до 15% введенной пробы).

Исследование проводили с использованием парка оборудования ЦКП ФГБОУ ВО ВГУ Министерства образования и науки России.

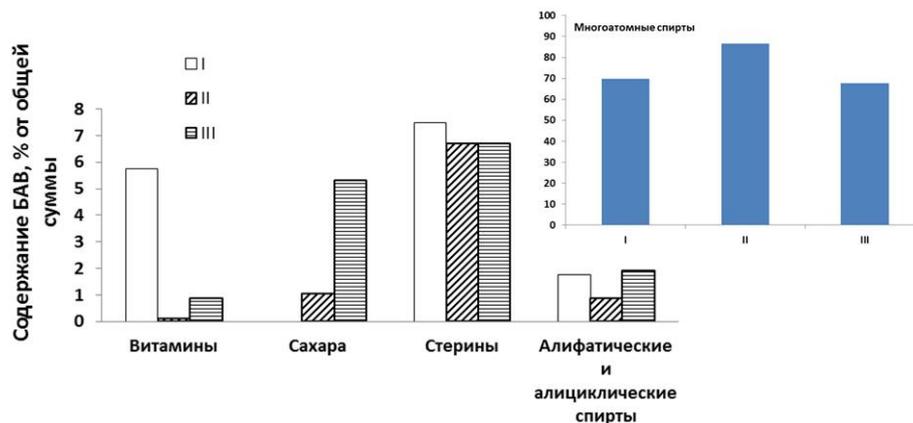
После интерпретации масс-спектров, с помощью интернет-ресурса PASS-online (<http://www.Way2Drug>, дата обращения ноябрь 2022 г.), проводили прогностическую оценку видов фармакологической активности выявленных БАВ [55, 56]. При изучении каждого вида активности оценивали вероятность наличия (P_a) и отсутствия (P_i) ее проявления.

Обсуждение результатов

Ввиду того, что только спиртовые извлечения показали наиболее богатый по составу и количественному содержанию компонентов профиль БАВ, далее в работе приводим только их обсуждение. На хроматограммах в листьях, заготовленных в различные фенофазы развития, наблюдалось наличие пиков около 40 соединений – по 20 в извлечениях из листьев заготовки I и III фаз; 16 – II фазы заготовки, из которых всего идентифицировано 14 соединений – 7, 8 и 10 в фенофазах I, II и III соответственно. Спектры β-ситостерина и γ-ситостерина практически совпадали, но многочисленные литературные данные [57] свидетельствуют о преобладании в растительном сырье β-компонента. Поэтому данные представлены по суммарному содержанию изомеров (табл. 1). Вид хроматограмм (ГХ/МС) комплекса БАВ листьев облепихи крушиновидной различных фаз заготовки приведен на рисунке 1 электронного приложения к статье. Масс-спектры основных идентифицированных компонентов представлены на рисунке 2 электронного приложения к статье. Спектр идентифицированных соединений в сравнительном аспекте по фенологическим фазам представлен в таблице 1 и на рисунке, которая демонстрирует соотношение групп БАВ в анализируемых извлечениях.

Таблица 1. Идентифицированные соединения комплекса БАВ листьев облепихи крушиновидной различных фаз заготовки

Соединение	Время удерживания, мин	Содержание в общей сумме, %		
		Фаза I	Фаза II	Фаза III
D-манноза	28.89	–	–	5.34
Азафрин	47.358	–	–	0.69
альфа-амирин	49.177	0.95	4.45	3.24
Аскорбилпальмитат	53.788	5.33	–	–
бета-амирин	49.48	4.55	0.56	0.41
Бетулин	47.19	–	–	0.51
Витамин E	47.607	0.42	0.11	0.88
Гамма(бета)-ситостерол	48.933	2.0	1.69	2.56
Лактоза	26.097	–	1.06	–
Мио-инозитол, 2-С-метил-	31.748	69.69	–	–
Мио-инозитол, 4-С-метил-	31.559	–	86.66	67.54
Родопин	47.315	1.75	–	–
Фитол	34.66	–	0.21	0.5
Фитола ацетат	33.783	–	0.68	0.73
Всего соединений обнаружено	41	21	16	20
Идентифицировано	14	7	8	10
Сумма БАВ (% от общей суммы), всего	–	84.69	95.42	82.4



Сравнительные данные по содержанию групп БАВ (%) в спиртовых извлечениях листьев облепихи крушиновидной различных фенофаз

Так, для листьев, заготовленных в конце августа – начале сентября, характерно появление в составе липофильного комплекса БАВ азафрина (0.84%), маннозы (6.48%) и бетулина (0.62%). Только в листьях, заготовленных в начале июня, была идентифицирована жирорастворимая форма витамина С – аскорбилпальмитат (6.29%), а также спирт терпеновой природы – родопин (2.07%) и изомер многоатомного спирта инозитола (2-С-метил-) (более 50%). Такие компоненты как витамин Е и фитостеролы (изомеры амирина и β - и γ -ситостеролы) присутствуют во всех изученных образцах, преобладая на различных фазах заготовки. Известно, что растительные стерины – органические вещества группы стероидных спиртов – представляют собой незначительные по содержанию, но очень важные БАВ клеточной оболочки растений, которые помогают снизить концентрацию холестерина в крови, предотвратить сердечные заболевания.

Накопление фитола как в свободной форме, так и в виде ацетата закономерно возрастает к концу периода жизни листовой пластинки кустарника.

Результаты прогноза видов биологической активности определенных соединений в рамках целевой группы патологий (патологии печени и взаимосвязанные с ними заболевания) представлены в таблице 2. Данные таблицы 2 показывают, что для веществ терпеновой природы (фитол, фитола ацетат, родопин и азафрин) характерно влияние на метаболизм липидов и углеводов (ингибируют активность сахарофосфатазы – фермента, включенного в обмен углеводов). Вазопротекторные свойства, совместно с гиполипидемическими и антихолестеринемическими, идентифицированных компонентов позволяют рассматривать их как возможные средства для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие противовоспалительной, включая противоопухолевую, активности открывает возможности предотвращения хронического воспаления жировой ткани при жировой дистрофии печени.

Соединения группы фитостеринов показали себя как целевая группа БАВ липофильных фракций листьев облепихи ввиду их достаточного накопления (около 10%) и наличия у 100% БАВ (бетулин, β - и γ -ситостеролы, α - и β -амирины) гепатопротекторной, антигиперхолестеринемической и гиполипидемической активностей с высокой вероятностью их проявления. Причем более активен в качестве антагониста холестерина именно β -ситостерол, так как совпадает с ним по пространственному строению и ориентации заместителей. Следует отметить, что для ЛРС целевой считается не всегда преобладающая в фитохимическом составе группа БАВ, но определяющая спектр показаний к применению ЛРП, полученных на его основе (часто группа минорных БАВ в составе ЛРС). Токоферол и аскорбилпальмитат также вносит свой вклад в регуляцию метаболизма липидов, обладая способностью ингибировать липидпероксидазу, стимулировать гликогенсинтазу, выступать антагонистами холестерина и блокаторами свободных радикалов.

Более 46% проанализированных соединений могут оказывать положительное влияние на липидный профиль крови и проявлять противовоспалительную и противоопухолевую активности. 38.5% идентифицированных БАВ обладают *in silico*-гепатопротекторными свойствами и могут применяться для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Антиоксидантными и вазопротекторными свойствами обладают более 20% обнаруженных компонентов (табл. 2). Эти данные обуславливают актуальность целенаправленного изучения профиля фитостеролов и терпенов в листьях облепихи.

Таблица 2. Результаты прогноза видов фармакологической активности идентифицированных соединений листьев облепихи крушиновидной с использованием платформы *pass-online*

Pa	Pi	Вид активности	Pa	Pi	Вид активности
Инозитол			Фитол		
0.901	0.005	Противоопухолевая активность	0.727	0.004	Стимулятор агрегации тромбоцитов
0.783	0.004	Ветрогонное действие	0.705	0.006	Стимулятор лейкопоза
0.762	0.005	Антигипоксантная активность	Фитол ацетат		
0.739	0.011	Лечение дискинетических расстройств желудочно-кишечного тракта	0.790	0.005	Антихолестеринемическая активность
0.724	0.009	Вазопротекторная активность	0.748	0.008	Регулятор метаболизма липидов
Бетулин			D-манноза		
0.955	0.002	Гепатопротекторная активность	0.784	0.002	Слабительная активность
0.818	0.004	Лечение заболеваний печени	0.756	0.004	Стимулятор лейкопоза
0.785	0.004	Противоопухолевая активность	0.752	0.001	Свойства осмотического диуретика
0.739	0.012	Иммуносупрессорная активность	Аскорбилпальмитат		
Лактоза			Аскорбилпальмитат		
0.940	0.000	Свойства осмотического диуретика	0.973	0.002	Регулятор метаболизма липидов
0.890	0.001	Слабительная активность	0.969	0.002	Восстановитель в окислительно-восстановительных реакциях
0.892	0.004	Свойства иммуностимулятора	0.939	0.002	Вазопротекторная активность
0.872	0.003	Гепатопротекторная активность	0.846	0.002	Захватчик свободных радикалов
0.849	0.003	Лечение заболеваний желчевыводящих путей	0.845	0.004	Радиопротекторная активность
0.844	0.004	Лечение заболеваний печени	0.819	0.005	Противовоспалительная активность
0.810	0.005	Вазопротекторная активность	0.782	0.004	Антиоксидантная активность
0.805	0.005	Радиопротекторная активность	0.786	0.010	Свойства иммуностимулятора
0.795	0.005	Противоинфекционная активность	Азафрин		
0.749	0.005	Антигипоксантная активность	0.765	0.004	Антидиабетическая активность (симптоматическое лечение диабета)
0.747	0.004	Антиоксидантная активность	α-токоферол		
Родопин			α-токоферол		
0.908	0.005	Лечение фобических расстройств	0.970	0.002	Ингибитор липидпероксидазы
0.835	0.011	Ингибитор сахарофосфатазы	0.967	0.002	Антиоксидантная активность
0.776	0.004	Антипсориазное средство	0.932	0.003	Гиполипидемическая активность
α-амирин			0.932	0.005	Антиишемическая активность центрального действия (головной мозг)
0.926	0.002	Гепатопротекторная активность	0.924	0.003	Восстановитель в окислительно-восстановительных реакциях
0.901	0.005	Противоопухолевая активность	0.846	0.005	Снижение содержания липидов в крови
0.889	0.004	Противовоспалительная активность	0.814	0.006	Противовоспалительная активность
0.876	0.003	Лечение заболеваний печени	0.799	0.005	Антагонист холестерина
0.851	0.005	Снижение содержания липидов в крови	0.792	0.002	Лечение катаракты
0.840	0.003	Против язвы желудка	0.713	0.001	Витаминная активность
0.808	0.003	Ингибитор липопероксидазы	0.704	0.002	Стимулятор гликогенсинтазы
0.793	0.003	Противовирусная (грипп) активность	0.709	0.008	Обезболивающая активность
0.772	0.003	Ранозаживляющая активность	Изомеры ситостерола		
0.716	0.005	Противоопухолевая активность	0.960	0.002	Гипохолестеринемическая активность
β-амирин			0.957	0.001	Антагонист холестерина
0.920	0.005	Противоопухолевая активность	0.924	0.004	Снижение содержания липидов в крови
0.873	0.003	Гепатопротекторная активность	0.815	0.004	Гепатопротекторная активность
0.855	0.003	Лечение заболеваний печени	0.778	0.000	Ингибитор холестеролсинтазы
0.819	0.005	Противовоспалительная активность	0.762	0.009	Иммуносупрессорная активность
0.812	0.003	Противовирусная (грипп) активность	0.706	0.005	Препятствует развитию остеопороза
0.812	0.004	Противоопухолевая активность			
0.746	0.008	Регулятор метаболизма липидов			
0.741	0.004	Цитопротекторная активность			
0.721	0.005	Противоопухолевая активность			
0.711	0.013	Снижение содержания липидов в крови			

Указаны вероятности проявления в эксперименте фармакологических эффектов (Pa) или отсутствие активности (Pi), значимыми считали величины Pa>0.7.

Таким образом, предварительная *in silico*-оценка видов фармакологической активности идентифицированных соединений позволяет сконцентрироваться на разработке и последующих целенаправленных доклинических исследованиях ЛРП для лечения и профилактики заболеваний печени: регуляция липидного и углеводного обмена, противовоспалительное действие, гепато- и вазопротекторные, антиоксидантные и антитоксические свойства, что подтверждает вектор дальнейших исследований.

Выводы

1. Извлечения, приготовленные на 96% спирте этиловом, представляющие собой по большей части липофильную фракцию, выделенные из листьев трех фенологических фаз жизни облепихи крушиновидной, были проанализированы методом ГХ/МС. На хроматограммах в листьях, заготовленных в различные фенофазы развития, наблюдалось наличие пиков около 40 соединений – по 20 в извлечениях из листьев заготовки I и III фаз; 16 – II фазы заготовки, из которых с использованием библиотеки масс-спектров NIST20 идентифицировано 14 соединений, относящихся к классам витаминов, сахаров, стеридов, алифатических, алициклических и многоатомных спиртов – 7, 8 и 10 в фенофазах I, II и III соответственно.

2. Наибольшее количество соединений группы сахаров, стеридов, алифатических и алициклических спиртов характерно было для листьев фенологической фазы III – фазы технической зрелости плодов, что обуславливается накоплением данных БАВ в процессе жизнедеятельности. Однако листья уже в первую фазу заготовки можно рассматривать как потенциальный источник витаминов и стеридов ввиду их значительного накопления.

3. Прогнозирование видов фармакологической активности идентифицированных в листьях БАВ показало перспективы возможного использования данного ЛРС не только в качестве источника получения полифенольного комплекса галлоэллаготанинов – основного действующего компонента противовирусного препарата «Гипорамин», но и в качестве гепатопротектора и регулятора метаболизма. Перечень выявленных видов активностей охватывает коррекцию многих нарушений липидного обмена, заболевания печени, желчевыводящих путей и дискинетических расстройств желудочно-кишечного тракта.

4. По результатам работы можно сделать вывод о том, что листья облепихи крушиновидной являются также целевым источником липофильных соединений, таких как стериды и витамины, которые могут быть использованы в комплексной терапии заболеваний печени и атеросклероза, как результата нарушения метаболизма холестерина.

5. Кроме того, результаты исследования *in silico* позиционируют фитостеролы (бетулин и изомеры (β- и γ-) ситостерола) как целевую группу БАВ липофильной фракции листьев третьей фазы заготовки ввиду наличия высокой вероятности проявления гиполлипидемической, гипохолестеринемической и гепатопротекторной активностей. При этом максимальное накопление данной фракции в листьях в период сбора урожая плодов – основного фармакопейного ценного сырья данного растения, способствует возможности безотходного рационального использования растительных ресурсов.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. 2021. №18(1). С. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714.
2. Sandner G., Konig A., Wallner M., Weghuber J. Functional foods - dietary or herbal products on obesity: Application of selected bioactive compounds to target lipid metabolism // Current Opinion in Food Science. 2020. Vol. 34. Pp. 9–20. DOI: 10.1016/j.cofs.2020.09.011.
3. Сурбеева Е.С., Сипкина Н.Ю., Комова С.И., Ефремова У.А., Тернинко И.И. Скрининг липофильных фракций ботанических форм сельдерея пахучего методом ГХ/МС // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. №11(3). С. 181–194. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-181-194.
4. Saggu S., Divekar H.M., Gupta V., Sawhney R.C., Banerjee P.K., Kumar R. Adaptogenic and safety evaluation of Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaf extract: a dose dependent study // Food Chem Toxicol. 2007. Vol. 45(4). Pp. 609–617. DOI: 10.1016/j.fct.2006.10.008.

5. Usha T., Middha S.K., Goyal A.K., Karthik M., Manoj D., Faizan S., Goyal P., Prashanth H., Pande V. Molecular docking studies of anti-cancerous candidates in *Hippophae rhamnoides* and *Hippophae salicifolia* // The Journal of Biomedical Research. 2014. Vol. 28(5). Pp. 406–415. DOI: 10.7555/JBR.28.20130110.
6. Vijayaraghavan R., Gautam A., Kumar O., Pant S.C., Sharma M., Singh S., Kumar H.T., Singh A.K., Nivsarkar M., Kaushik M.P., Sawhney R.C., Chaurasia O.P., Prasad G.B. Protective effect of ethanolic and water extracts of Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) against the toxic effects of mustard gas // Indian Journal of Experimental Biology. 2006. Vol. 44(10). Pp. 821–831.
7. Padwad Y., Ganju L., Jain M., Chanda S., Karan D., Kumar Banerjee P., Chand Sawhney R. Effect of leaf extract of Seabuckthorn on lipopolysaccharide induced inflammatory response in murine macrophages // International immunopharmacology. 2006. Vol. 6(1). Pp. 46–52. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.07.015
8. Tanwar H., Shweta, Singh D., Singh S.B., Ganju L. Anti-inflammatory activity of the functional groups present in *Hippophae rhamnoides* (Seabuckthorn) leaf extract // Inflammopharmacology. 2018. Vol. 26(1). Pp. 291–301. DOI: 10.1007/s10787-017-0345-0.
9. Ren Z., Gong H., Zhao A., Zhang J., Yang C., Wang P., Zhang Y. Effect of Sea Buckthorn on Plasma Glucose in Individuals with Impaired Glucose Regulation: A Two-Stage Randomized Crossover Intervention Study // Foods. 2021. Vol. 10. P. 804. DOI: 10.3390/foods10040804.
10. Amin M., Bilal A.M., Dhyal S., Zainab R. Studies on the Anti-Inflammatory Properties of Various extracts of *Hippophae rhamnoides* // J. of Pharmacol. & Clin. Res. 2017. Vol. 2(2). 555584. DOI: 10.19080/JPCR.2017.02.555584.
11. Verma H., Sharma M., Chahota R., Palial A. Assessment of antimycotic activity of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaf extract against common fungi associated with skin dermatitis // Vet. World. 2013. Vol. 6(4). Pp. 205–208. DOI: 10.5455/vetworld.2013.205-208.
12. Ganju L., Padwad Y., Singh R., Karan D., Chanda S., Chopra M.K., Bhatnagar P., Kashyap R., Sawhney R.C. Anti-inflammatory activity of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaves // International immunopharmacology. 2005. Vol. 5(12). Pp. 1675–1684. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.03.017.
13. Geetha S., Sai Ram M., Singh V., Ilavazhagan G., Sawhney R.C. Anti-oxidant and immunomodulatory properties of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) an in vitro study // J. Ethnopharmacol. 2002. Vol. 79(3). Pp. 373–378. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00406-8.
14. Arimboor R., Kumar K.S., Arumughan C. Simultaneous estimation of phenolic acids in Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) using RP-HPLC with DAD // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008. Vol. 47(1). Pp. 31–38. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.11.045.
15. Begaa S., Messaoudi M. Toxicological aspect of some selected medicinal plant samples collected from Djelfa, Algeria Region // Biological trace element research. 2019. Vol. 187(1). Pp. 301–306. DOI: 10.1007/s12011-018-1365-3.
16. Dharam P.A., Amrit K.S., Jyoti K., Tanveer N. Pharmacognostical Characterization & Preliminary Phytochemical Investigation of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) Leaves // Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol. 2(2). Pp. 108–113.
17. Pop R.M., Weesepeel Y., Socaciu C., Pintea A., Vincken J.P., Gruppen H. Carotenoid composition of berries and leaves from six Romanian Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) varieties // Food Chem. 2014. Vol. 147. Pp. 1–9. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.09.083.
18. Тарасов А.В., Бухаринова М.А., Хамзина Е.И. Определение антиоксидантной активности водных экстрактов некоторых растений Уральского региона // Индустрия питания. 2018. Т. 3. №2. С. 31–38. DOI: 10.29141/2500-1922-2018-3-2-5.
19. Мурзахметова М.К., Утегалиева Р.С., Аралбаева А.Н., Лесова Ж.Т. Исследование антиоксидантных и мембранопротекторных свойств экстрактов облепихи // Actualscience. 2015. Т. 1. №5(5). С. 26–28.
20. Кароматов И.Д., Букаев М.К. Облепиха как адаптогенное, повышающее физическую силу лекарственное растение // Биология и интегративная медицина. 2018. №6(23). С. 37–47.
21. Багиров И.М. Фармакогностическое изучение растений семейства Лоховые: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М., 2010. 24 с.
22. Крамаров С.О., Евтушенко В.В., Шадрин В.О., Головач О.В., Камінська Т.М. Застосування екстракту з листя *Hippophae rhamnoides* у терапії вітряної віспи в дітей // Aktual'naâ Infektologiâ. 2018. №6(2). С. 77–82. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131093.
23. Морозов В.И. Культура облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.) как источник сырья для производства препарата «Гипорамин» // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т. 41. №8. С. 19–21.
24. Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамин – нового фитопрепарата противовирусного действия // Биомедицина. 2011. №3. С. 106–108.
25. Guliyev V.B., Gul M., Yildirim A. *Hippophae rhamnoides* L.: Chromatographic methods to determine chemical composition, use in traditional medicine and pharmacological effects // J. Chromatogr. B. 2004. Vol. 812. Pp. 291–307.
26. Upadhyay N.K., Kumar R., Siddiqui M.S., Gupta A. Mechanism of wound-healing activity of *Hippophae rhamnoides* L. leaf extract in experimental burns // Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2011. 659705. DOI: 10.1093/ecam/nep189.
27. Saggi S., Divekar H.M., Gupta V., Sawhney R.C., Banerjee P.K., Kumar R. Adaptogenic and safety evaluation of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) leaf extract: A dose dependent study // Food and Chemical Toxicology. 2007. Vol. 45. Pp. 609–617.

28. Gupta A. A preclinical study of the effects of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf extract on cutaneous wound healing in albino rats // The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2005. Vol. 4. Pp. 88–92.
29. Goncharova N.P., Glushenkova A.I. Lipids of the leaves of two forms of central asian sea buckthorn // Chemistry of natural Compounds. 1996. Vol. 32. Pp. 585–586.
30. Dhyani D., Maikhuri R.K., Rao K.S., Kumar L., Purohit V.K., Sundriyal M., Saxena K.G. Basic nutritional attributes of *Hippophae rhamnoides* (sea buckthorn) populations from Uttarakhand Himalaya, India // Curr. Sci. 2007. Vol. 92. Pp. 1148–1152.
31. Zeb A. Important therapeutic uses of sea buckthorn (*Hippophae*): a review // J. Biol. Sci. 2004. Vol. 4. Pp. 687–693.
32. Kukina T.P., Shcherbakov D.N., Gensh K.V., Tulysheva E.A., Salmikova O.I., Grazhdannikov A.E., Kolosova E.A. Bioactive components of sea buckthorn *Hippophae rhamnoides* L. foliage // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. Vol. 43. N7. Pp. 747–751.
33. Sadowska B., Budzyńska A., Stochmal A., Zuchowski J., Różalska B. Novel properties of *Hippophae rhamnoides* L. twig and leaf extracts – Anti-virulence action and synergy with antifungals studied in vitro on *Candida* spp. model // Microb. Pathog. 2017. Vol. 107. Pp. 372–379.
34. Rafalska A., Abramowicz K., Krauze M. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) as a plant for universal application // World Sci. News. 2017. Vol. 72. Pp. 123–140.
35. Kumar M.Y., Tirpude R.J., Maheshwari D.T., Bansal A., Misra K. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves in vitro // Food Chem. 2013. Vol. 141. Pp. 3443–3450.
36. Guan T.T.Y., Cenkowski S., Hydamaka A. Effect of drying on the nutraceutical quality of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L. ssp. *Sinensis*) leaves // J. Food Sci. 2005. Vol. 70. Pp. 514–518.
37. Lee H.I., Kim M.S., Lee K.M., Park S.K., Seo K.I., Kim H.J., Kim M.J., Choi M.S., Lee M.K. Anti-visceral obesity and antioxidant effects of powdered sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf tea in diet-induced obese mice // Food Chem Toxicol. 2011. Vol. 49. Pp. 2370–2376.
38. Maheshwari D.T., Yogendra Kumar M.S., Verma S.K., Singh V.K., Singh S.N. Antioxidant and hepatoprotective activities of phenolic rich fraction of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves // Food Chem Toxic. 2011. Vol. 49. Pp. 2422–2428.
39. Michel T., Destandau E., Le Floch G., Lucchesi M.E., Elfakir C. Antimicrobial, antioxidant and phytochemical investigations of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf, stem, root and seed // Food Chem. 2012. Vol. 131. Pp. 754–760.
40. Tiwari S., Bala M. Hippophae leaves prevent immunosuppression and inflammation in ⁶⁰Co-γ-irradiated mice // Phytopharmacology. 2011. Vol. 1. Pp. 35–48.
41. Upadhyay N.K., Kumar M.S.Y., Gupta A. Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves // Food Chem Toxicol. 2010. Vol. 48. Pp. 3443–3448.
42. Gradt I., Kuhn S., Morsel J., Zvaigzne G. Chemical composition of sea buckthorn leaves, branches and bark // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2017. Vol. 3. Pp. 211–216. DOI: 10.1515/prolas-2017-0035.
43. Zhamanbaeva G., Murzakhmetova M., Tuleukhanov S., Danilenko M. Antitumor activity of ethanol extract from *Hippophae rhamnoides* L. leaves towards human acute myeloid leukemia cells in vitro // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. Vol. 158. Pp. 221–224. DOI: 10.1007/s10517-014-2734-3.
44. Saikia M., Handique P.J. Antioxidant and antibacterial activity of leaf and bark extracts of seabuckthorn (*Hippophae salicifolia* D. Don) of north East India // International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research. 2013. Vol. 2(1). Pp. 80–91.
45. Górnas P., Šnē E., Siger A., Segliņa D. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) vegetative parts as an unconventional source of lipophilic antioxidants // Saudi J. Biol. Sci. 2016. Vol. 23. Pp. 512–516.
46. Radenkova V., Püssa T., Juhneva-Radenkova K., Anton D., Segliņa D. Phytochemical characterization and antimicrobial evaluation of young leaf/shoot and press cake extracts from *Hippophae rhamnoides* L. // Food Biosci. 2018. Vol. 24. Pp. 56–66.
47. Jain M., Ganju L., Katiyal A., Padwad Y., Mishra K.P., Chanda S., Karan D., Yogendra K.M., Sawhney R.C. Effect of *Hippophae rhamnoides* leaf extract against Dengue virus infection in human blood-derived macrophages // Phyto-medicine. 2008. Vol. 15. Pp. 793–799.
48. Ma X., Yang W., Kallio H., Yang B. Health promoting properties and sensory characteristics of phytochemicals in berries and leaves of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2021. Vol. 62. Pp. 3798–3816.
49. Pap N., Reshamwala D., Korpinen R., Kilpeläinen P., Fidelis M., Furtado M.M., Granato D. Toxicological and bioactivity evaluation of blackcurrant press cake, sea buckthorn leaves and bark from Scots pine and Norway spruce extracts under a green integrated approach // Food Chem. Toxicol. 2021. Vol. 153. Pp. 112–284.
50. Ma J.S., Chang W.H., Liu G.H., Zhang S., Zheng A.J., Li Y., Cai H.Y. Effects of flavones of sea buckthorn fruits on growth performance, carcass quality, fat deposition and lipometabolism for broilers // Poult. Sci. 2015. Vol. 94. Pp. 2641–2649.
51. Singh D.N., Shukla P.K., Bhattacharyya A., Singh Y., Sirohi R. Effect of breeder and post hatch dietary supplementation of sea buckthorn leaf meal on growth performance of coloured broiler during summer season // Indian J. Poult. Sci. 2019. Vol. 54. Pp. 257–262.

52. Ковалева Н.А., Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование состава пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) листьев облепихи крушиновидной методом ТСХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2022. Т. 22. №3. С. 284–298. DOI: 10.17308/sorpchrom.2022.22/9335.
53. Исачкин А.В., Зубик И.Н., Потапова А.В., Ермаков М.А. Корреляционный анализ фенофаз и феноинтервалов у сортов облепихи крушиновидной (*Hippophaë rhamnoides* L.) в коллекции ГБС РАН им. Н.В. Цицина // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2019. №2. С. 64–69.
54. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. М., 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmasorea.php>.
55. Тринеева О.В., Колосова О.А., Сливкин А.И. Прогноз видов биологической активности травы валериан сомнительной волжской с помощью веб-ресурса pass-online // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2022. №4. С. 130–137.
56. Верлина А.А., Бузлама А.В., Уйманова А.С., Гудкова А.А. Прогноз видов фармакологической активности компонентов сока подорожника большого in silico и оценка его антиоксидантной активности in vitro // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. №4. С. 61–67.
57. Sonawane P.D., Pollier J., Sayantan P., Szymanski J., Massalha H., Meital Y., Tamar U., Malitsky S., Arendt P., Pauwels L., Almekias-Siegl E., Rogachev I., Meir S., Cárdenas P.D., Masri A., Petrikov M., Schaller H., Schaffer A.A., Kamble A., Giril A.P., Goossens A., Aharoni A. Plant cholesterol biosynthetic pathway overlaps with phytosterol metabolism // Nat. Plants. 2016. Vol. 3. Pp. 1–13. DOI: 10.1038/nplants.2016.205.

Поступила в редакцию 5 января 2023 г.

После переработки 19 февраля 2023 г.

Принята к публикации 27 августа 2023 г.

Для цитирования: Тринеева О.В., Ковалёва Н.А. Исследование состава биологически активных веществ облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.) листьев методом ГХ-МС // Химия растительного сырья. 2023. №4. С. 219–229. DOI: 10.14258/jcprm.20230412467.

*Trineeva O.V.**, *Kovaleva N.A.* STUDY OF THE COMPOSITION OF BIOLOGICALLY ACTIVE FORMS OF SEA BUCKTHORN (*HIPPOPHAE RHAMNOIDES* L.) LEAVES BY GC-MS

Voronezh State University, ul. Studencheskaya, 3, Voronezh, 394006 (Russia), e-mail: trineevaov@mail.ru

Hippophae rhamnoides L. is a perennial shrub of the *Elaeagnaceae* family, which has a significant distribution area (both in cultivation and in the wild) and an annually renewable raw material base (fruits and leaves). The leaves of sea buckthorn are characterized by a high accumulation of various groups of biologically active substances. However, the fraction of lipophilic biologically active substances of this type of medicinal plant material remains poorly understood in terms of composition and pharmacological properties. The aim of the work was to study the phytochemical composition of the lipophilic fractions of sea buckthorn leaves by GC/MS with a predictive in silico assessment of promising types of pharmacological activity of the identified compounds for the subsequent targeted development of medicinal herbal preparations based on this medicinal plant material with a certain spectrum of action. The object of the study was the leaves of three phenological phases of plant life collected in the territory of the Voronezh region and dried by the air-shadow method to a residual moisture content of not more than 10% in 2022. On the chromatograms in the leaves harvested in different phenophases of development, the presence of peaks of about 40 compounds is observed – 20 each in the preparations removed from the leaves of phases I and III; 16 – phases II of blanks, of which 14 compounds were identified – 7, 8, and 10 in phenophases I, II, and III, respectively. The greatest number of compounds of the group of sugars, sterols, aliphatic and alicyclic alcohols was typical for the leaves of the phenological phase III – the phase

* Corresponding author.

of technical maturity of the fruit, which is due to the accumulation of these biologically active substances in the process of life. However, leaves already in the first phase of harvesting can be considered as a potential source of vitamins and sterols due to their significant accumulation. The results of the *in silico* study position phytosterols (betulin and γ -sitosterol) as the target group of biologically active substances in the lipophilic fraction of the leaves of the third phase of the harvest due to the large accumulation and the presence of a high probability of hypolipidemic, hypocholesterolemic and hepatoprotective activities. At the same time, the maximum accumulation of this fraction in the leaves during the harvesting period of fruits, the main pharmacopoeial valuable raw material of this plant, contributes to the possibility of waste-free rational use of plant resources.

Keywords: sea buckthorn, *Hippophaë rhamnoides* L., leaf, gas chromatography with a mass detector, *in silico*, pass-online, phytosterols, therpens.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mel'nichenko G.A., Mazurina N.V., Andreyeva Ye.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R., Dzgoyeva F.Kh., Yeliseyev M.S., Yershova Ye.V., Zhuravleva M.V., Zakharchuk T.A., Isakov V.A., Klepikova M.V., Komshilova K.A., Krysanova V.S., Nedogoda S.V., Novikova A.M., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Rozhivanov R.V., Romantsova T.I., Ruyatkina L.A., Salasyuk A.S., Sasunova A.N., Smetanina S.A., Starodubova A.V., Suplotova L.A., Tkacheva O.N., Troshina Ye.A., Khamoshina M.B., Chechel'nitskaya S.M., Shestakova Ye.A., Sheremet'yeva Ye.V. *Ozhireniye i metabolism*, 2021, no. 18(1), pp. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714. (in Russ.).
2. Sandner G., Konig A., Wallner M., Weghuber J. *Current Opinion in Food Science*, 2020, vol. 34, pp. 9–20. DOI: 10.1016/j.cofs.2020.09.011.
3. Surbeyeva Ye.S., Sipkina N.Yu., Komova S.I., Yefremova U.A., Terninko I.I. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2022, no. 11(3), pp. 181–194. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-181-194. (in Russ.).
4. Saggi S., Divekar H.M., Gupta V., Sawhney R.C., Banerjee P.K., Kumar R. *Food Chem Toxicol.*, 2007, vol. 45(4), pp. 609–617. DOI: 10.1016/j.fct.2006.10.008.
5. Usha T., Middha S.K., Goyal A.K., Karthik M., Manoj D., Faizan S., Goyal P., Prashanth H., Pande V. *The Journal of Biomedical Research*, 2014, vol. 28(5), pp. 406–415. DOI: 10.7555/JBR.28.20130110.
6. Vijayaraghavan R., Gautam A., Kumar O., Pant S.C., Sharma M., Singh S., Kumar H.T., Singh A.K., Nivsarkar M., Kaushik M.P., Sawhney R.C., Chaurasia O.P., Prasad G.B. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2006, vol. 44(10), pp. 821–831.
7. Padwad Y., Ganju L., Jain M., Chanda S., Karan D., Kumar Banerjee P., Chand Sawhney R. *International immunopharmacology*, 2006, vol. 6(1), pp. 46–52. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.07.015.
8. Tanwar H., Shweta, Singh D., Singh S.B., Ganju L. *Inflammopharmacology*, 2018, vol. 26(1), pp. 291–301. DOI: 10.1007/s10787-017-0345-0.
9. Ren Z., Gong H., Zhao A., Zhang J., Yang C., Wang P., Zhang Y. *Foods*, 2021, vol. 10, p. 804. DOI: 10.3390/foods10040804.
10. Amin M., Bilal A.M., Dhyal S., Zainab R. *J. of Pharmacol. & Clin. Res.*, 2017, vol. 2(2), 555584. DOI: 10.19080/JPCR.2017.02.555584.
11. Verma H., Sharma M., Chahota R., Palial A. *Vet. World*, 2013, vol. 6(4), pp. 205–208. DOI: 10.5455/vet-world.2013.205-208.
12. Ganju L., Padwad Y., Singh R., Karan D., Chanda S., Chopra M.K., Bhatnagar P., Kashyap R., Sawhney R.C. *International immunopharmacology*, 2005, vol. 5(12), pp. 1675–1684. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.03.017.
13. Geetha S., Sai Ram M., Singh V., Ilavazhagan G., Sawhney R.C. *J. Ethnopharmacol.*, 2002, vol. 79(3), pp. 373–378. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00406-8.
14. Arimboor R., Kumar K.S., Arumughan C. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2008, vol. 47(1), pp. 31–38. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.11.045.
15. Begaa S., Messaoudi M. *Biological trace element research*, 2019, vol. 187(1), pp. 301–306. DOI: 10.1007/s12011-018-1365-3.
16. Dharam P.A., Amrit K.S., Jyoti K., Tanveer N. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, vol. 2(2), pp. 108–113.
17. Pop R.M., Weesepeel Y., Socaciu C., Pintea A., Vincken J.P., Gruppen H. *Food Chem.*, 2014, vol. 147, pp. 1–9. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.09.083.
18. Tarasov A.V., Bukharinova M.A., Khamzina Ye.I. *Industriya pitaniya*, 2018, vol. 3, no. 2, pp. 31–38. DOI: 10.29141/2500-1922-2018-3-2-5. (in Russ.).
19. Murzakhmetova M.K., Utegaliyeva R.S., Aralbayeva A.N., Lesova Zh.T. *Actualscience*, 2015, vol. 1, no. 5(5), pp. 26–28. (in Russ.).
20. Karomatov I.D., Bukayev M.K. *Biologiya i integrativnaya meditsina*, 2018, no. 6(23), pp. 37–47. (in Russ.).
21. Bagirov I.M. *Farmakognosticheskoye izucheniye rasteniy semeystva Lohkovyye: avtoref. dis. ... kand. farm. nauk.* [Pharmacognostic study of plants of the Lochaceae family: abstract. dis. ...cand. pharm. Sci.]. Moscow, 2010, 24 p. (in Russ.).
22. Kramar'ov S.O., Evtushenko V.V., Shadryn V.O., Holovach O.V., Kamins'ka T.M. *Aktual'naâ Infektologîâ*, 2018, no. 6(2), pp. 77–82. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131093. (in Ukr.).
23. Morozov V.I. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2007, vol. 41, no. 8, pp. 19–21. (in Russ.).
24. Bortnikova V.V. *Biomeditsina*, 2011, no. 3, pp. 106–108. (in Russ.).
25. Guliyev V.B., Gul M., Yildirim A. *J. Chromatogr. B*, 2004, vol. 812, pp. 291–307.

26. Upadhyay N.K., Kumar R., Siddiqui M.S., Gupta A. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2011, 659705. DOI: 10.1093/ecam/nep189.
27. Saggu S., Divekar H.M., Gupta V., Sawhney R.C., Banerjee P.K., Kumar R. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, vol. 45, pp. 609–617.
28. Gupta A. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2005, vol. 4, pp. 88–92.
29. Goncharova N.P., Glushenkova A.I. *Chemistry of natural Compounds*, 1996, vol. 32, pp. 585–586.
30. Dhyani D., Maikhuri R.K., Rao K.S., Kumar L., Purohit V.K., Sundriyal M., Saxena K.G. *Curr. Sci.*, 2007, vol. 92, pp. 1148–1152.
31. Zeb A. *J. Biol. Sci.*, 2004, vol. 4, pp. 687–693.
32. Kukina T.P., Shcherbakov D.N., Gensh K.V., Tulysheva E.A., Salknikova O.I., Grazhdannikov A.E., Kolosova E.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2017, vol. 43, no. 7, pp. 747–751.
33. Sadowska B., Budzyńska A., Stochmal A., Zuchowski J., Różalska B. *Microb. Pathog.*, 2017, vol. 107, pp. 372–379.
34. Rafalska A., Abramowicz K., Krauze M. *World Sci. News*, 2017, vol. 72, pp. 123–140.
35. Kumar M.Y., Tirpude R.J., Maheshwari D.T., Bansal A., Misra K. *Food Chem*, 2013, vol. 141, pp. 3443–3450.
36. Guan T.T.Y., Cenkowski S., Hydamaka A. *J. Food Sci.*, 2005, vol. 70, pp. 514–518.
37. Lee H.I., Kim M.S., Lee K.M., Park S.K., Seo K.I., Kim H.J., Kim M.J., Choi M.S., Lee M.K. *Food Chem. Toxicol.*, 2011, vol. 49, pp. 2370–2376.
38. Maheshwari D.T., Yogendra Kumar M.S., Verma S.K., Singh V.K., Singh S.N. *Food Chem. Toxic.*, 2011, vol. 49, pp. 2422–2428.
39. Michel T., Destandau E., Le Floch G., Lucchesi M.E., Elfakir C. *Food Chem.*, 2012, vol. 131, pp. 754–760.
40. Tiwari S., Bala M. *Phytopharmacology*, 2011, vol. 1, pp. 35–48.
41. Upadhyay N.K., Kumar M.S.Y., Gupta A. *Food Chem Toxicol.*, 2010, vol. 48, pp. 3443–3448.
42. Gradt L., Kuhn S., Morsel J., Zvaigzne G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2017, vol. 3, pp. 211–216. DOI: 10.1515/prolas-2017-0035.
43. Zhamanbaeva G., Murzakhmetova M., Tuleukhanov S., Danilenko M. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2014, vol. 158, pp. 221–224. DOI: 10.1007/s10517-014-2734-3.
44. Saikia M., Handique P.J. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*, 2013, vol. 2(1), pp. 80–91.
45. Górnaś P., Šnē E., Siger A., Segliņa D. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2016, vol. 23, pp. 512–516.
46. Radenkova V., Püssa T., Juhnevica-Radenkova K., Anton D., Seglina D. *Food Biosci.*, 2018, vol. 24, pp. 56–66.
47. Jain M., Ganju L., Katiyal A., Padwad Y., Mishra K.P., Chanda S., Karan D., Yogendra K.M., Sawhney R.C. *Phyto-medicine*, 2008, vol. 15, pp. 793–799.
48. Ma X., Yang W., Kallio H., Yang B. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2021, vol. 62, pp. 3798–3816.
49. Pap N., Reshamwala D., Korpinen R., Kilpeläinen P., Fidelis M., Furtado M.M., Granato D. *Food Chem. Toxicol.*, 2021, vol. 153, pp. 112–284.
50. Ma J.S., Chang W.H., Liu G.H., Zhang S., Zheng A.J., Li Y., Cai H.Y. *Poult. Sci.*, 2015, vol. 94, pp. 2641–2649.
51. Singh D.N., Shukla P.K., Bhattacharyya A., Singh Y., Sirohi R. *Indian J. Poult. Sci.*, 2019, vol. 54, pp. 257–262.
52. Kovaleva N.A., Trineyeva O.V., Slivkin A.I. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*, 2022, vol. 22, no. 3, pp. 284–298. DOI: 10.17308/sorpchrom.2022.22/9335. (in Russ.).
53. Isachkin A.V., Zubik I.N., Potapova A.V., Yermakov M.A. *Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii*, 2019, no. 2, pp. 64–69. (in Russ.).
54. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIV izdaniya*. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition]. Moscow, 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (in Russ.).
55. Trineyeva O.V., Kolosova O.A., Slivkin A.I. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2022, no. 4, pp. 130–137. (in Russ.).
56. Verlina A.A., Buzlama A.V., Uymanova A.S., Gudkova A.A. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2021, no. 4, pp. 61–67. (in Russ.).
57. Sonawane P.D., Pollier J., Sayantan P., Szymanski J., Massalha H., Meital Y., Tamar U., Malitsky S., Arendt P., Pauwels L., Almekias-Siegl E., Rogachev I., Meir S., Cárdenas P.D., Masri A., Petrikov M., Schaller H., Schaffer A.A., Kamble A., Giril A.P., Goossens A., Aharoni A. *Nat. Plants*, 2016, vol. 3, pp. 1–13. DOI: 10.1038/nplants.2016.205.

Received January 5, 2023

Revised February 19, 2023.

Accepted August 27, 2023

For citing: Trineeva O.V., Kovaleva N.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 4, pp. 219–229. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20230412467.

