

УДК 543.42

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА РАСТЕНИЙ ФЛОРЫ СИБИРИ (*ALFREDIA CERNUA* И *FILIPENDULA ULMARIA*), ЭКСТРАКТОВ И ФРАКЦИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

© *В.И. Отмахов*^{*1}, *И.В. Шилова*², *Е.В. Петрова*¹, *А.А. Логинова*¹, *Е.С. Рабцевич*¹, *Д.Е. Бабенков*¹

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск, 634050 (Россия)

²НИИ Фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, пр. Ленина, 3, Томск, 634028 (Россия)

Методами дуговой атомно-эмиссионной спектрометрии (ДАЭС), атомно-эмиссионной фотометрии пламени (АЭФП), атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) и масс-спектрометрии (ИСП-МС) исследован элементный состав наземной части широко используемых в медицинской практике лекарственных растений *Alfredia cernua* и *Filipendula ulmaria*, полученных из них экстрактов и фракций. Показано, что не только БАВ, но и минеральные элементы извлекаются экстрагентами, что может быть обусловлено как образованием комплексов с экстрагируемыми БАВ, так и сродством ионов металлов к экстрагентам. Поэтому элементный состав необходимо рассматривать как важную составляющую часть экстрактов растительного сырья и полученных из них лекарственных средств. Одновременно с БАВ в этанольный экстракт происходит извлечение не только биогенных, но и токсичных элементов, степень извлечения которых часто более высокая. Она еще больше возрастает при переходе от периодической к противоточной экстракции, позволяющей получать экстракты с наибольшим выходом БАВ. Поскольку обогащенный экстракт непосредственно используют для получения лекарственной формы, необходим его предварительный элементный анализ. Аналитический контроль содержания ТМ необходим также при выборе места произрастания растительного сырья, используемого для создания лекарственных фитопрепаратов.

Ключевые слова: *Alfredia cernua*, *Filipendula ulmaria*, элементный анализ, экстрактивные вещества, токсичные металлы, лекарственные формы.

Введение

Благодаря многообразию биохимических процессов в растениях синтезируется множество биологически активных веществ (БАВ), способных различным образом воздействовать на живые организмы. Такая способность, наряду с широким спектром действия и экологической безопасностью, является основанием

Отмахов Владимир Ильич – доктор технических наук, профессор кафедры аналитической химии, e-mail: otmahov2004@mail.ru

Шилова Инесса Владимировна – доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник, e-mail: nii@pharmso.ru

Петрова Елена Васильевна – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии, e-mail: elena1207@sibmail.com

Логинова Анастасия Алексеевна – магистрант, e-mail: loginova.nastena82@gmail.com

Рабцевич Евгения Сергеевна – инженер-исследователь ЦКП «Аналитический центр геохимии природных систем», e-mail: evgenia882-a@mail.ru

Бабенков Денис Евгеньевич – ассистент кафедры аналитической химии, e-mail: denis_babenkov@list.ru

для создания на их базе лекарственных препаратов.

В качестве сырья для изготовления лекарственных средств используют различные части растений, собранные в определенный период развития для достижения в них максимальных концентраций целого комплекса БАВ. Последующая их обработка, такая как настаивание, отваривание, экстрагирование соответствующим экстрагентом (вода, спирт и др.), позволяет приготовить удобную лекарственную форму.

* Автор, с которым следует вести переписку.

Химические вещества лекарственных растений очень разнообразны и включают не только органическую, но и минеральную составляющие [1]. Входящие в состав БАВ элементы не только выполняют сопутствующую роль, но и способны усиливать те физиологически активные свойства, которые проявляет биологически активная группа. В свою очередь, биологически активные составляющие помогают макро- и микроэлементам растений лучше усваиваться организмом. В настоящее время выдвинуто предположение, что макро- и микроэлементы сами могут проявлять биологическую активность. В этой связи представляет интерес изучение влияния суммы элементов, преобладающих в фармакологически активных фракциях лекарственных растений, воспроизведенной искусственно из минеральных солей, на ориентировочно-исследовательское поведение и условно-рефлекторную деятельность животных [2–4]. Поэтому изучение минерального состава растений, экстрактов и фракций, полученных из них, является актуальной задачей.

Одними из ярких представителей флоры Сибири, проявляющих целый комплекс фармакологических эффектов, оказывающих существенное влияние на нервную, иммунную и другие системы организма, являются альфредия поникшая (*Alfredia cernua*) [5–9] и лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria*) [5, 6, 10–13]. Целью настоящей работы является исследование элементного состава лекарственных растений *Alfredia cernua*, *Filipendula ulmaria* и приготовленных на их основе лекарственных форм (экстракты, фракции), определение степени извлечения макро- и микроэлементов в ту или иную лекарственную форму, установление взаимосвязи минеральных компонентов с БАВ экстрактов и фракций, обоснование необходимости аналитического контроля содержания тяжелых и токсичных металлов тех лекарственных форм, которые применяют для создания таблетированных препаратов.

Экспериментальная часть

Объектами исследования явились выращенное на экспериментальной базе Сибирского ботанического сада Томского государственного университета сырье альфредии поникшей (*Alfredia cernua*) и сырье дикорастущего лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*). Указанные растительные образцы были использованы в качестве исходных для получения последующих объектов исследования: этанольных экстрактов, их фракций (хлороформная, этилацетатная, бутанольная) и остатка от экстракта на этаноле после фракционирования.

Надземную часть альфредии поникшей (*Alfredia cernua* (L.) Cass.) (семейство *Asteraceae*) собирали в августе 2015 г. в фазу цветения на экспериментальной базе Сибирского ботанического сада Томского государственного университета [14]. Образцы предоставлены с.н.с. В.П. Амельченко. Высушенное воздушным способом сырье измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 2–4 мм (влажность $6.8 \pm 0.02\%$).

Надземную часть лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (семейство *Rosaceae*) собирали в июле 2015 г. в фазу цветения в окрестностях п. Кисловка Томского района Томской области. Высушенное воздушным способом сырье измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 1–2 мм (влажность $9.66 \pm 0.03\%$).

Получение экстрактов на основе альфредии поникшей осуществляли с помощью простой (периодической) экстракции 95%-ным, а лабазника вязолистного – 70%-ным этиловым спиртом. Выбор экстрагента и его концентрация обусловлены максимальным количеством экстрагируемых веществ, а также проявлением наиболее выраженной биологической активности полученных экстрактов [5, 6]. Высушенное воздушным способом и измельченное сырье (просеивали через сито с диаметром отверстий 1–3 мм) обрабатывали соответствующим экстрагентом трижды на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин при температуре 80 °С в соотношении «сырье : экстрагент» = 1:15. Полученные извлечения объединяли, фильтровали и отгоняли этанол упариванием в вакууме при температуре не выше 60 °С. Экстракты, обогащенные БАВ, получали методом противоточной экстракции.

Водный раствор этанольного экстракта *Alfredia cernua* или *Filipendula ulmaria* после сгущения переносили в делительную воронку и подвергали последовательно фракционированию рядом растворителей с увеличивающейся полярностью (хлороформ, этилацетат и бутанол-1). В результате получены хлороформная, этилацетатная, бутанольная фракции и остаток водного раствора этанольного экстракта, которые упаривали в вакууме при температуре не выше 60 °С.

В соответствии с методикой Государственной фармакопеи (ГФ XIII) [15] полученные экстракт и фракции высушивали до постоянной массы при $t = 100\text{--}105$ °С. Определяли выход и влажность соответствующих образцов. Полученные массы исходного образца, экстракта и фракций с аналитической точностью были в

дальнейшем использованы для расчета степени извлечения элементов. В таблице 1 приведены данные по определению влажности и выхода экстракта и фракций на примере *Alfredia cernua*.

Таблетированную форму фитопрепарата рекомендовано получать путем введения абсолютно сухого экстракта *Filipendula ulmaria* с наибольшим выходом БАВ, полученного методом реперколяции или многоступенчатой противоточной экстракции, в таблетированную массу [16].

Для исследования элементного состава исходного сырья, экстрактов и фракций использовали методы дуговой атомно-эмиссионной спектрометрии – ДАЭС (комплекс «Гранд», НПО «Оптоэлектроника», Россия), атомно-абсорбционной спектрометрии – ААС и атомно-эмиссионной фотометрии пламени – АЭФП (Solaar серии S, Thermoelectron, США), масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой – ИСП-МС (Agilent 7500cx, Agilent Technologies, США).

При анализе образцов методом ДАЭС, для которого более предпочтительно твердое агрегатное состояние аналита, навески абсолютно сухих проб сырья, экстракта и фракций массой 0.5000–5.0000 г озолняли в кварцевой микроречи при $t = 450\text{--}500\text{ }^\circ\text{C}$ в соответствии с ГФ XIII [15]. Полученные зольные остатки взвешивали, растирали во фторопластовой ступке до однородной порошкообразной смеси и, взяв навеску каждого образца массой 0.0200 г, разбавляли ее графитовым порошком последовательно в 10, 100 и 500 раз. Содержание макроэлементов определяли в 100- и 500-кратно разбавленных, а микроэлементов – в 10-кратно разбавленных зольных остатках относительно государственных стандартных образцов ГСО 8487-2003 состава графитового коллектора микропримесей, комплект СОГ-37 (Уральский государственный технический университет, г. Екатеринбург, Россия) [17].

Методами АЭФП, ААС и ИСП-МС анализировали растворы растительного сырья, экстракта и фракций. Для их приготовления навески абсолютно сухих, тонко измельченных проб массой 0.1000 г растворяли в смеси растворителей (7 мл 70%-ной $\text{HNO}_3 + 2\text{ мл } 2\text{M H}_2\text{O}_2$) и подвергали системному микроволновому кислотному разложению в автоклавах в течение 1 ч при температуре $200\text{ }^\circ\text{C}$ и мощности 700 Вт. Полученные растворы выпаривали до влажных солей с дальнейшим перенесением в полиэтиленовые пробирки объемом 50 мл фоновым раствором (15% HNO_3 со следами HF), добавляли к каждой пробе 0.1 мл раствора внутреннего стандарта (индий). После чего все пробы доводили фоновым раствором до общего объема (10 мл). От каждого образца отбирали аликвоту объемом 1 мл и разбавляли ее 3 мл бидистиллированной воды [18].

Таблица 1. Выход и влажность объектов исследования, полученных из сырья *Alfredia cernua*

Исследуемый образец	Масса вещества, г		Влажность, %	Выход, %
	воздушно-сухое	абсолютно сухое		
Сырье <i>Alfredia cernua</i>	165.0000	153.6980	6.8	–
Экстракт <i>Alfredia cernua</i>	17.5700	16.9480	3.5	11.0
Хлороформная фракция	5.7577	4.7932	0.13	32.8
Этилацетатная фракция	2.2648	1.9521	1.7	12.9
Бутанольная фракция	2.4387	1.9510	9.4	13.9
Остаток экстракта на этаноле после фракционирования	7.0983	5.4230	9.2	40.4

Обсуждение результатов

Исследование элементного состава растительного сырья и экстрактов, полученных из него. Анализ зольных остатков (ДАЭС) и растворов (ААС, ИСП-МС, АЭФП), полученных из наземной части сухого лекарственного сырья *Alfredia cernua*, показал наличие в нем 32 элементов (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, пять из элементов (K, Ca, Mg, P, Si) присутствуют в альфредии в макроколичествах, причем содержание калия и кальция на порядок и более превосходит содержание других макроэлементов. Видно, что для данного вида лекарственного сырья характерно накопление таких микроэлементов, как Fe, Sr, Na, Ba, Mn, Al, Ti, Rb, Zn, Cu, Ni, Mo, Cr, B (в порядке убывания их содержания). Ультрамикрорезультаты (Y, Pb, La, V, Co, Nd, Yb, Sm, Cs, U, Ag и Se), вероятнее всего, отражают природную специфику либо влияние техногенных факторов окружающей среды.

На основании анализа этанольного экстракта из наземной части абсолютно сухого лекарственного сырья *Alfredia cernua* методами ДАЭС и ИСП-МС были определены степени извлечения элементов, присутствующих в исследуемом сырье, 95%-ным этиловым спиртом. Расчет проводили по формуле

$$R = \frac{c_1 \cdot m}{c_2 \cdot q} \cdot 100, (\%),$$

где R – степень извлечения элемента, %; c_1 – содержание элемента в абсолютно сухом экстракте (фракциях), мкг/г; c_2 – содержание элемента в абсолютно сухом исходном сырье (экстракте), мкг/г; m – масса абсолютно сухого экстракта (фракции), г; q – масса абсолютно сухого исходного сырья (экстракта), г.

Из рисунков 1а, б следует, что степень извлечения микро- и ультрамикроэлементов, среди которых много тяжелых и токсичных металлов (ТМ), таких как Ni, Y, Yb, Cu, Cr, Pb и др., в большинстве случаев выше, чем биогенных (Ca, Mn, Fe, Mg).

Однако с учетом содержания элементов в исходном сырье (табл. 2) в этанольном экстракте происходит накопление элементов в следующей последовательности: $K > P > Mg > Na > Si > Ca > Zn > Rb > Cu > Fe > Ni > V = Al > Y > Ti > Sr > Cr > Mn > Li$. Можно наблюдать, что ряды накопления элементов в исходном растительном сырье и этанольном экстракте не совпадают. Ряды накопления могут не совпадать и для отваров [19].

Несмотря на то, что в экстрактах происходит накопление биогенных элементов, играющих особую физиологическую роль в работе многих систем организма человека [20], дефицит которых может вызвать развитие ряда тяжелых заболеваний, нельзя исключать возможность накопления в них тяжелых и токсичных металлов, степень извлечения которых в этанольный экстракт часто более высокая, чем биогенных элементов (рис. 1, а, б). Накопление в экстрактах ТМ может быть обусловлено как составом почвы, так и экологической обстановкой района произрастания растительного сырья.

Таблица 2. Содержание элементов в надземной части сухого сырья *Alfredia cernua*, мкг/г ($n = 3$; $P = 0.95$)

Элемент	Содержание, мкг/г сухого сырья <i>Alfredia cernua</i>	Элемент	Содержание, мкг/г сухого сырья <i>Alfredia cernua</i>
K	$(9.9 \pm 1.2) \times 10^4$	Mo	1.8 ± 0.4
Ca	$(2.5 \pm 0.6) \times 10^4$	Cr	1.2 ± 0.2
Mg	$(3.9 \pm 0.6) \times 10^3$	B	1.0 ± 0.1
P	$(2.7 \pm 0.3) \times 10^3$	Y	0.6 ± 0.2
Si	$(1.6 \pm 0.4) \times 10^3$	Pb	0.40 ± 0.13
Fe	$(1.4 \pm 0.4) \times 10^2$	La	0.30 ± 0.09
Sr	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^2$	V	0.30 ± 0.09
Na	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^2$	Co	0.20 ± 0.06
Ba	35 ± 7	Li	0.17 ± 0.04
Mn	28 ± 6	Nd	0.15 ± 0.05
Al	20 ± 4	Yb	$(8 \pm 2) \times 10^{-2}$
Ti	13 ± 3	Sm	$(2.9 \pm 0.9) \times 10^{-2}$
Rb	12 ± 2	Cs	$(1.8 \pm 0.6) \times 10^{-2}$
Zn	11 ± 2	U	$(9 \pm 3) \times 10^{-3}$
Cu	9 ± 2	Ag	$(6 \pm 2) \times 10^{-3}$
Ni	1.9 ± 0.3	Se	$(1.7 \pm 0.6) \times 10^{-3}$

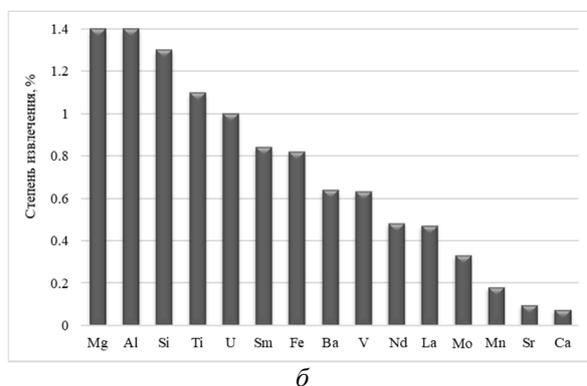
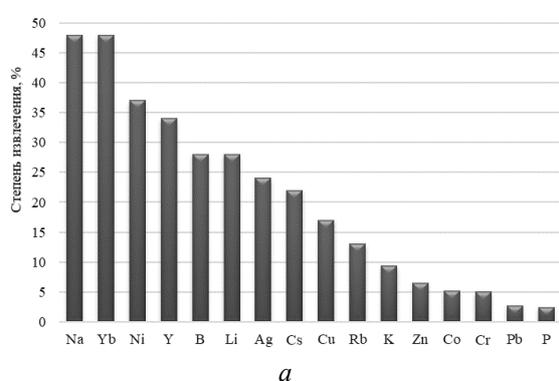


Рис. 1. Степень извлечения элементов из абсолютно сухого растительного сырья *Alfredia cernua* 95%-ным этиловым спиртом при периодической экстракции

Исследование элементного состава фракций (хлороформная, этилацетатная, бутанольная) и остатка этанольного экстракта. Ранее уже было исследовано распределение БАВ между фракциями (хлороформная, этилацетатная, бутанольная) и остатком этанольного экстракта [6]. Исследование элементного состава этих фракций и того, что остается в экстракте после фракционирования, может явиться косвенным доказательством взаимосвязи элементов с биологически активными соединениями лекарственных растений [21]. На основании анализа трех фракций и остатка этанольного экстракта из надземной части сухого лекарственного сырья *Alfredia cernua* методами ДАЭС, ИСП-МС, АЭФП было исследовано распределение элементов между ними. На рисунке 2 приведено распределение Al и Zn в виде круговых диаграмм. Из него следует, что все количество элемента, извлекаемое в этанольный экстракт, которое принято за 100%, распределяется между тремя фракциями и остатком. Такой баланс, наблюдаемый практически для всех элементов, доказывает достоверность и правильность полученных данных.

На рисунке 3 представлены диаграммы распределения элементов между фракциями и остатком этанольного экстракта, из которых следует, что они не отличаются качественным составом, так как элементы распределяются между ними. Однако можно выделить некоторые группы элементов, которые концентрируются в одной из фракций, или остаются преимущественно в остатке экстракта, что может быть обусловлено как возможностью образования комплексов с БАВ, так и сродством к экстрагентам.

Опираясь на исследования по распределению БАВ между фракциями и этанольным экстрактом, проведенные ранее [6], а также на основании изучения распределения элементов между ними (рис. 3), можно отметить некоторые закономерности.

Так, в хлороформную фракцию, в которой концентрируются органические кислоты, тритерпеновые соединения, простые фенолы, лигнаны и флаволигнаны [6], высока степень извлечения P, Si, Al (табл. 3).

Можно предположить, что фосфор, который преимущественно переходит в хлороформную фракцию, экстрагируется в виде фосфолипидов – сложных эфиров многоатомных спиртов и высших жирных кислот, к которым относятся такие незаменимые жирные кислоты, как линолевая и линоленовая. Что касается кремния, то многие сапонины образуют молекулярные комплексы с белками. А «силиконовая оболочка» белкового слоя клеточной мембраны образована ортокремниевой и олигокремниевой кислотами. Также кремний может извлекаться в виде ортокремниевых эфиров стероидов (найлены в хлороформной и этилацетатной фракциях [6]), полифенолов (обнаружены во всех трех фракциях [6]). Поэтому он распределяется между фракциями и остатком экстракта.

С тритерпеновыми сапонинами, в составе которых имеются кислородсодержащие группы: гидроксильные, карбоксильные, карбонильные или их сочетание, могут образовывать прочные комплексы катионы, электронное строение которых подобно электронной конфигурации инертных газов, например, Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Все они найдены в хлороформной фракции, а Al еще и концентрируется в ней (табл. 3, 6).

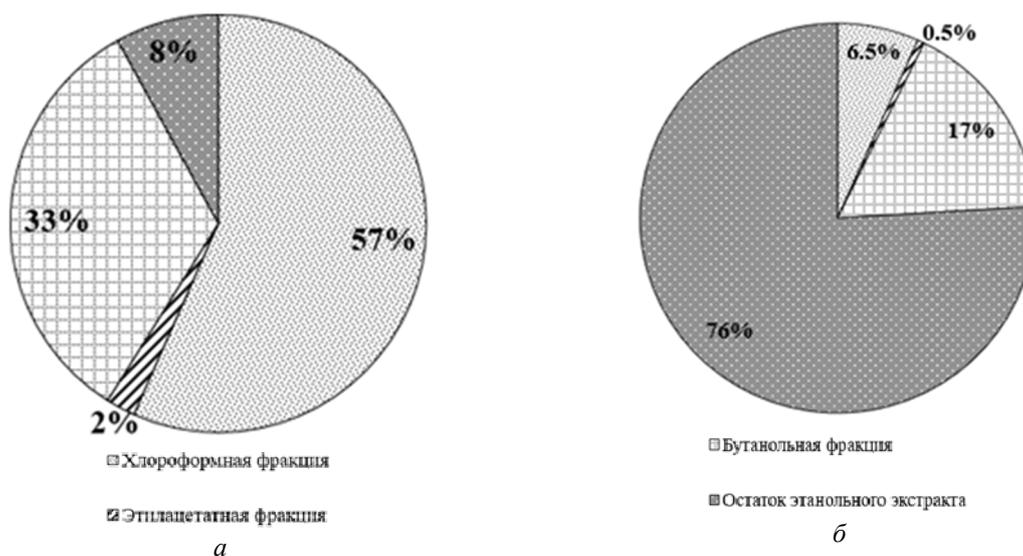


Рис. 2. Распределение элементов: а) Al; б) Zn между фракциями и остатком этанольного экстракта, полученных из надземной части абсолютно сухого лекарственного сырья *Alfredia cernua*

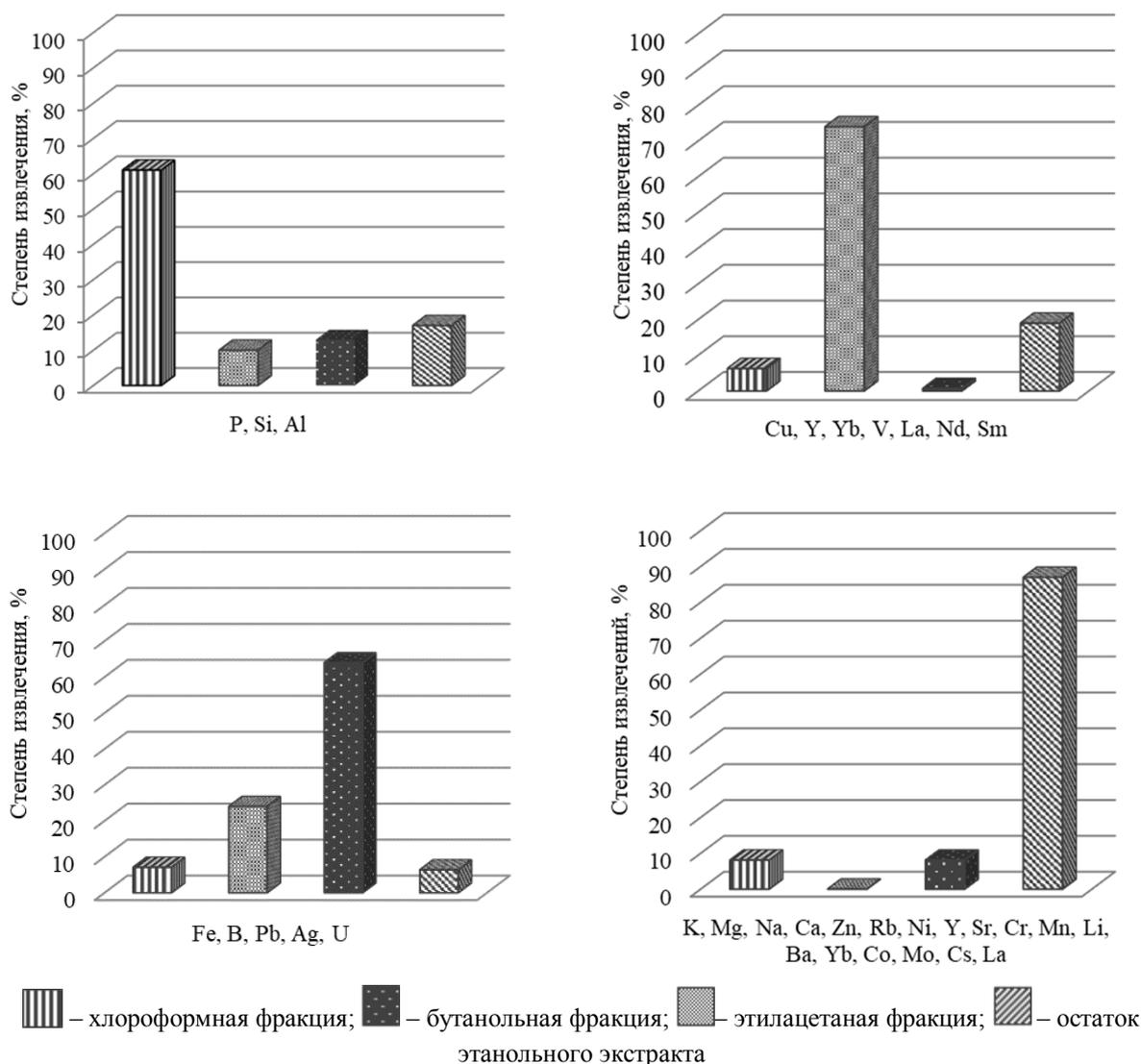


Рис. 3. Диаграммы распределения элементов между фракциями и остатком экстракта на этаноле после фракционирования, полученных из надземной части абсолютно сухого лекарственного сырья *Alfredia cernua*

Таблица 3. Содержание P, Si, Al (г) в этанольном экстракте надземной части *Alfredia cernua*, фракциях и остатке этанольного экстракта после фракционирования ($n = 3$; $P = 0,95$)

Элемент	Этанольный экстракт (16.9480 г)	Фракции			Остаток экстракта (5.4230 г)
		Хлороформная (4.7932 г)	Этилацетатная (1.9521 г)	Бутанольная (1.9510 г)	
P	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(8.8 \pm 0.9) \times 10^{-3}$	$(7.1 \pm 0.7) \times 10^{-5}$	$(2.1 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^{-3}$
Si	$(3.1 \pm 0.8) \times 10^{-3}$	$(1.9 \pm 0.5) \times 10^{-3}$	$(3.2 \pm 0.8) \times 10^{-4}$	$(4.0 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	$(5.2 \pm 1.3) \times 10^{-4}$
Al	$(4.2 \pm 0.8) \times 10^{-5}$	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^{-5}$	$(8.2 \pm 1.6) \times 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-5}$	$(2.9 \pm 0.6) \times 10^{-6}$

Как было установлено ранее [6], этилацетатом $\text{H}_3\text{C-COO-CH}_2\text{-CH}_3$ извлекается основное количество флавоноидов, обнаружены также лигнаны, кумарины, некоторые органические кислоты, тритерпеновые соединения. Что касается минеральной составляющей, то максимальная степень извлечения достигается для многозарядных элементов (табл. 4).

Преимущественное извлечение многозарядных катионов в этилацетатную фракцию обусловлено накоплением в ней флавоноидов. Часто одно из бензольных колец флавоноидов содержит карбонильную группу, соседствующую с гидроксильной. Наличие соседствующих кислородсодержащих группировок благоприятно для образования внутрикомплексных соединений с многозарядными элементами (Y^{3+} , Yb^{3+} , V^{5+} , La^{3+} , Nd^{3+} ,

Sm³⁺). Кроме того, многозарядные катионы металлов реагируют с экстрагентом – этилацетатом, образуя координационную связь с карбонильным кислородом по донорно-акцепторному механизму. Этилацетат образует комплексные соединения с Cu²⁺, Pb²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Al³⁺ и другими элементами. Этим можно объяснить накопление меди в этилацетатной фракции и распределение в нее ряда других элементов (табл. 3–6).

В бутанольной фракции происходит накопление таких БАВ, как флавоноиды, простые фенолы, органические и ароматические кислоты, углеводы, тритерпеновые и азотсодержащие соединения [6]. Именно извлечение в бутанольную фракцию азотсодержащих соединений и аминокислот приводит к накоплению в ней *d*- и *f*-элементов: Fe²⁺, Ag⁺, U⁶⁺ (табл. 5).

С другой стороны, концентрирование в бутанольной фракции Fe²⁺, Pb²⁺ может быть связано с накоплением в ней изокверцитрина из группы флавоноидов. Накопление бора в бутанольной фракции, как и высокую степень его извлечения 95%-ным этанолом, можно объяснить вероятностью образования борно-спиртовых эфиров B(RO)₃.

Большая группа элементов остается в экстракте на этаноле надземной части *Alfredia cernua* после фракционирования (табл. 6).

Такие элементы, как Mn²⁺, Zn²⁺, Cr³⁺, Mo, Co²⁺, Ni²⁺, Yb, Y, склонны к образованию внутрикомплексных соединений с концентрирующимися там аминами и аминокислотами [6], благодаря одновременному присутствию в них протондонорной карбоксильной группы и гетероатому азота первичной аминогруппы. Присутствие органических кислот [6] способствует образованию ряда солей со щелочными и щелочноземельными катионами K⁺, Rb⁺, Ca²⁺, Ba²⁺, Sr²⁺. Кроме того, K⁺, Na⁺, Ca²⁺ могут оставаться в остатке этанольного экстракта в виде водорастворимых фосфатов, нитратов, хлоридов, сульфатов, входящих в состав клеточного сока.

Многие элементы концентрируются не в одной фракции или экстракте, а распределяются между ними. Например, медь распределяется равномерно между хлороформной и этилацетатной фракциями, подобным образом ведет себя и ванадий (табл. 4). Такие элементы, как Y, Yb, Cs распределяются между этилацетатной фракцией и остатком этанольного экстракта (табл. 6).

Изучив химический состав «сырье – экстракт – фракции», показали, что не только БАВ, но и минеральные элементы извлекаются экстрагентами, что может быть обусловлено, как образованием комплексов с экстрагирующимися БАВ, так и сродством ионов металлов к экстрагентам. Поэтому элементный состав следует рассматривать как важную составляющую часть экстрактов растительного сырья и полученных из них лекарственных средств.

Таблица 4. Содержание Cu, Y, Yb, V, La, Nd, Sm (г) в этанольном экстракте надземной части *Alfredia cernua*, фракциях и остатке этанольного экстракта после фракционирования ($n = 3; P = 0,95$)

Элемент	Этанольный экстракт (16.9480 г)	Фракции			Остаток экстракта (5.4230 г)
		Хлороформная (4.7932 г)	Этилацетатная (1.9521 г)	Бутанольная (1.9510 г)	
Cu	$(2.2 \pm 0.7) \times 10^{-4}$	$(9 \pm 3) \times 10^{-5}$	$(1.1 \pm 0.4) \times 10^{-4}$	$(10 \pm 3) \times 10^{-6}$	$(5.9 \pm 1.9) \times 10^{-6}$
Y	$(3.2 \pm 1.0) \times 10^{-5}$	$(4.8 \pm 1.6) \times 10^{-6}$	$(9 \pm 3) \times 10^{-6}$	$(4.6 \pm 1.5) \times 10^{-6}$	$(1.3 \pm 0.4) \times 10^{-5}$
Yb	$(6.2 \pm 2.2) \times 10^{-6}$	$(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	$(1.9 \pm 0.7) \times 10^{-6}$	$(8.2 \pm 2.9) \times 10^{-7}$	$(2.5 \pm 0.9) \times 10^{-6}$
V	$(2.9 \pm 0.9) \times 10^{-7}$	$(8 \pm 3) \times 10^{-8}$	$(2.0 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.4) \times 10^{-8}$	$(2.0 \pm 0.6) \times 10^{-8}$
La	$(2.2 \pm 0.7) \times 10^{-7}$	$(4.8 \pm 1.7) \times 10^{-8}$	$(8.9 \pm 2.5) \times 10^{-8}$	$(5.5 \pm 1.6) \times 10^{-8}$	$(2.4 \pm 0.7) \times 10^{-8}$
Nd	$(1.1 \pm 0.3) \times 10^{-7}$	$(3.0 \pm 1.0) \times 10^{-8}$	$(4.0 \pm 1.1) \times 10^{-8}$	$(2.5 \pm 0.8) \times 10^{-8}$	$(1.4 \pm 0.4) \times 10^{-8}$
Sm	$(3.7 \pm 1.3) \times 10^{-8}$	$(5.7 \pm 2.3) \times 10^{-9}$	$(3.7 \pm 1.0) \times 10^{-8}$	$(4.7 \pm 1.8) \times 10^{-9}$	$(8.1 \pm 2.8) \times 10^{-9}$

Таблица 5. Содержание Fe, B, Pb, Ag, U (г) в этанольном экстракте надземной части *Alfredia cernua*, фракциях и остатке этанольного экстракта после фракционирования ($n = 3; P = 0,95$)

Элемент	Этанольный экстракт (16.9480 г)	Фракции			Остаток экстракта (5.4230 г)
		Хлороформная (4.7932 г)	Этилацетатная (1.9521 г)	Бутанольная (1.9510 г)	
Fe	$(1.8 \pm 0.4) \times 10^{-4}$	$(3.0 \pm 0.8) \times 10^{-5}$	$(1.7 \pm 0.4) \times 10^{-6}$	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	$(1.7 \pm 0.4) \times 10^{-5}$
B	$(4.2 \pm 0.6) \times 10^{-5}$	$(3.0 \pm 0.4) \times 10^{-6}$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$	$(3.0 \pm 0.4) \times 10^{-5}$	$(2.7 \pm 0.4) \times 10^{-6}$
Pb	$(1.7 \pm 0.5) \times 10^{-6}$	$(3.6 \pm 1.2) \times 10^{-7}$	$(1.7 \pm 0.5) \times 10^{-9}$	$(8.6 \pm 2.8) \times 10^{-7}$	$(5.1 \pm 1.6) \times 10^{-7}$
Ag	$(2.2 \pm 0.8) \times 10^{-7}$	$(2.6 \pm 0.9) \times 10^{-8}$	$(2.1 \pm 0.7) \times 10^{-8}$	$(1.2 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$(5.0 \pm 1.8) \times 10^{-8}$
U	$(1.4 \pm 0.5) \times 10^{-8}$	$(6.2 \pm 2.4) \times 10^{-9}$	$(1.4 \pm 0.5) \times 10^{-10}$	$(7.2 \pm 2.8) \times 10^{-9}$	$(1.2 \pm 0.5) \times 10^{-9}$

Таблица 6. Содержание К, Mg, Na, Ca, Rb, Zn, Ni, Y, Ba, Sr, Cr, Mn, Li, Yb, Co, Mo, Cs, La (г) в этанольном экстракте надземной части *Alfredia cernua*, фракциях и остатке этанольного экстракта после фракционирования ($n = 3$; $P = 0,95$)

Элемент	Этанольный экстракт (16.9480 г)	Фракции			Остаток экстракта (5.4230 г)
		Хлороформная (4.7932 г)	Этилацетатная (1.9521 г)	Бутанольная (1.9510 г)	
К	1.4 ± 0.2	$(2.4 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	$(2.1 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	0.19 ± 0.02	1.1 ± 0.1
Mg	$(8.6 \pm 1.3) \times 10^{-3}$	$(6.9 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	$(3.1 \pm 0.5) \times 10^{-6}$	$(7.1 \pm 1.1) \times 10^{-4}$	$(7.5 \pm 1.1) \times 10^{-3}$
Na	$(7.6 \pm 1.6) \times 10^{-3}$	$(6.4 \pm 1.3) \times 10^{-4}$	$(2.1 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(3.6 \pm 0.8) \times 10^{-3}$
Ca	$(2.9 \pm 0.7) \times 10^{-3}$	$(7.2 \pm 1.8) \times 10^{-5}$	$(1.5 \pm 0.4) \times 10^{-5}$	$(6.8 \pm 1.7) \times 10^{-5}$	$(2.7 \pm 0.7) \times 10^{-3}$
Rb	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^{-4}$	$(3.8 \pm 0.8) \times 10^{-6}$	$(6.7 \pm 1.4) \times 10^{-5}$	$(3.2 \pm 0.7) \times 10^{-5}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-4}$
Zn	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	$(2.6 \pm 0.5) \times 10^{-5}$	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	$(3.6 \pm 0.8) \times 10^{-5}$	$(4.9 \pm 1.0) \times 10^{-5}$
Ni	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	$(3.0 \pm 0.5) \times 10^{-6}$	$(1.7 \pm 0.4) \times 10^{-5}$	$(2.0 \pm 0.5) \times 10^{-5}$	$(8.0 \pm 1.2) \times 10^{-5}$
Y	$(3.2 \pm 1.0) \times 10^{-5}$	$(4.8 \pm 1.6) \times 10^{-6}$	$(9.3 \pm 3.1) \times 10^{-6}$	$(4.6 \pm 1.5) \times 10^{-6}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-5}$
Ba	$(1.6 \pm 0.3) \times 10^{-5}$	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^{-7}$	$(1.6 \pm 0.3) \times 10^{-7}$	$(5.4 \pm 1.1) \times 10^{-6}$	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-5}$
Sr	$(1.5 \pm 0.3) \times 10^{-5}$	$(2.9 \pm 0.6) \times 10^{-6}$	$(1.5 \pm 0.3) \times 10^{-7}$	$(2.1 \pm 0.4) \times 10^{-6}$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$
Cr	$(9.0 \pm 1.4) \times 10^{-6}$	$(2.8 \pm 0.4) \times 10^{-6}$	$(4.3 \pm 0.6) \times 10^{-7}$	$(7.9 \pm 1.2) \times 10^{-7}$	$(4.8 \pm 0.7) \times 10^{-6}$
Mn	$(8.1 \pm 1.6) \times 10^{-6}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-7}$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	$(5.4 \pm 0.9) \times 10^{-6}$
Li	$(7.2 \pm 1.6) \times 10^{-6}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	$(2.0 \pm 0.4) \times 10^{-6}$	$(3.6 \pm 0.8) \times 10^{-6}$
Yb	$(6.2 \pm 2.2) \times 10^{-6}$	$(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-6}$	$(1.9 \pm 0.7) \times 10^{-6}$	$(8.2 \pm 2.9) \times 10^{-7}$	$(2.5 \pm 0.9) \times 10^{-6}$
Co	$(1.6 \pm 0.5) \times 10^{-6}$	$(1.4 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$(3.1 \pm 0.9) \times 10^{-8}$	$(3.1 \pm 0.9) \times 10^{-7}$	$(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-6}$
Mo	$(9.0 \pm 2.9) \times 10^{-7}$	$(4.7 \pm 1.5) \times 10^{-8}$	$(1.8 \pm 0.6) \times 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$(5.3 \pm 1.7) \times 10^{-7}$
Cs	$(6.1 \pm 2.1) \times 10^{-7}$	$(6.7 \pm 2.3) \times 10^{-9}$	$(1.3 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$(3.3 \pm 1.1) \times 10^{-8}$	$(4.3 \pm 0.6) \times 10^{-7}$
La	$(2.2 \pm 0.7) \times 10^{-7}$	$(5.8 \pm 1.7) \times 10^{-8}$	$(8.4 \pm 2.5) \times 10^{-8}$	$(5.5 \pm 1.6) \times 10^{-8}$	$(2.4 \pm 0.7) \times 10^{-8}$

Исследование элементного состава экстрактов растительных фитопрепаратов с наибольшим выходом БАВ. Несмотря на то, что отдельные фракции проявляют фармакологическую активность, все же комплексный терапевтический эффект оказывает суммарное содержание органических и минеральных веществ в экстрактах. Например, экстракт лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*) на 70%-ном этаноле проявляет не только ноотропную, адаптогенную и антиоксидантную [5, 6, 12, 13] активность, он также защищает иммунную систему и печень, поэтому рекомендован для получения эффективного фитопрепарата ноотропного действия с гепатозащитным и иммунотропным действием [16].

В качестве субстанции для получения таблетированных форм лекарственных фитопрепаратов целесообразно использовать экстракты из растительного сырья *Alfredia cernua* и *Filipendula ulmaria* с наибольшим выходом БАВ. Такие экстракты могут быть получены методом многоступенчатой противоточной экстракции в модификации по Н.А. Чулкову в батарее из 5 перколяторов в три цикла [16].

Жидкий экстракт лабазника вязолистного с наибольшим выходом получали экстракцией растительного сырья 70%-ным этиловым спиртом в соотношении 1:1 (степень измельчения сырья 0.5–7 мм, температура – комнатная, время многоступенчатой противоточной экстракции – 14 ч) [16]. Сухой экстракт получали упариванием этилового спирта на роторном испарителе (ИР-1М) в вакууме. Водную составляющую окончательно удаляли методом контактной сушки в вакуум-сушильном шкафу (температура – не более 40 °С, время сушки – 2 суток). Выход целевого продукта составил (7.2 ± 0.3) % от массы исходного растительного сырья *Filipendula ulmaria*.

С увеличением содержания в полученном экстракте фенольных соединений (простые фенолы, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества); алифатических кетонов, альдегидов, кислот и их эфиров; углеводов, терпеноидов (ациклические, моноциклические циклогексановые и три-терпеновые), стеаринов, углеводов, аминов и аминокислот [16], может увеличиться в нем и содержание биогенных элементов, тяжелых и токсичных металлов.

На рисунке 4 представлена диаграмма накопления макро-, микро- и ультрамикроэлементов в наземной части *Filipendula ulmaria* и обогащенном экстракте, полученном из его растительного сырья на 70%-ном этаноле методом противоточной экстракции.

Из диаграммы следует (рис. 4), что элементы достаточно полно переходят в экстракт. Содержание некоторых в экстракте превосходит их содержание в исходном растительном сырье. Среди биогенных элементов в обогащенном экстракте накапливаются Mg, Na, Li, Co, Rb. Но одновременно с ними накапливаются и ТМ, такие как Ni, Cu, Cs, Pb.



Рис. 4. Содержание макро-, микро- и ультрамикроэлементов (мкг/г) в надземной части *Filipendula ulmaria* и обогащенном экстракте, полученном методом противоточной экстракции 70% этанолом

В таблице 7 приведены степени извлечения ряда элементов из надземной части растительного сырья *Filipendula ulmaria* 70%-ным этиловым спиртом (рассчитаны по выше приведенной формуле) при разных способах экстракции (периодическая и противоточная).

Как следует из данных таблицы 7, при переходе от периодической к противоточной экстракции степень извлечения указанных элементов увеличивается, но в разной степени, которая варьируется от 1,5 до 10 раз. Таким образом, аналитический контроль содержания ТМ в исходном растительном сырье важен при выборе места его сбора, и совершенно необходим в обогащенных экстрактах и фракциях, которые непосредственно используются для получения лекарственных форм фитопрепаратов.

Таблица 7. Влияние способа экстракции на степень извлечения элементов из надземной части растительного сырья *Filipendula ulmaria* 70%-ным этиловым спиртом

Элемент	Степень извлечения, %		Элемент	Степень извлечения, %	
	Периодическая экстракция	Противоточная экстракция		Периодическая экстракция	Противоточная экстракция
Al	1.5	2.8	Mn	0.3	3.3
Ca	0.1	0.6	Mo	0.3	1.9
Co	5	12	P	2.5	3.7
Cr	5	2.5	Pb	3	8.8
Cs	25	33	Rb	10	16
Fe	0.9	2.2	Sr	0.1	0.4
La	0.5	3	Ti	1.0	4.8
Li	30	98	V	0.6	1.2
Mg	2	10	Zn	6	7

Выводы

1. На основании результатов элементного анализа исходного растительного сырья и полученного из него этанольного экстракта определены степени извлечения широкого ряда элементов. Показано, что микро- и ультрамикроэлементы, среди которых имеются тяжелые и токсичные (Ni, Cu, Cr, Y, Pb, Yb), в большинстве имеют более высокие степени извлечения, чем биогенные (Ca, Mn, Fe, Mg).

2. Изучив распределение элементов между полученными последовательно из этанольного экстракта фракциями (хлороформная, этилацетатная, буганольная) и остатком после фракционирования, а также опираясь на данные по аналогичному распределению БАВ, полученные проф. И.В. Шиловой с сотрудниками, было установлено, что в экстракты и фракции, наряду с БАВ, происходит извлечение ионов металлов либо в форме экстрагируемых комплексов с БАВ, либо в форме комплексов с экстрагентами. Поэтому элементный состав следует рассматривать как важную составляющую часть экстрактов растительного сырья и полученных из них лекарственных средств.

3. Исследовано влияние способа экстракции на степень извлечения элементов из растительного сырья в этанольный экстракт. Показано, что при переходе от периодической к противоточной экстракции, позволяющей получать экстракты с наибольшим выходом БАВ, степень извлечения элементов, в том числе и токсичных, увеличивается от 1.5 до 10 раз. Поскольку обогащенный экстракт непосредственно используют для получения лекарственной формы, необходим его предварительный элементный анализ.

Список литературы

1. Arceusz A., Radecka I., Wesolowski M. Identification of diversity in elements content in medicinal plants belonging to different plant families // Food chemistry. 2010. Vol. 120, N. 1. Pp. 52–58.
2. Афанасьева О.Г., Суслов Н.И., Шилова И.В. Антидепрессивное, психостимулирующее и ноотропное действие средства из макро- и микроэлементов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155, №2. С. 167–169. DOI: 10.1007/s10517-013-2113-5.
3. Афанасьева О.Г., Суслов Н.И., Шилова И.В. Психостимулирующее и ноотропное действие состава из макро- и микроэлементов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, №8. С. 188–191. DOI: 10.1007/s10517-012-1918-у.
4. Суслов Н.И., Шилова И.В., Афанасьева О.Г. Влияние состава из макро- и микроэлементов на ориентировочно-исследовательское поведение и условно-рефлекторную деятельность животных // Традиционная медицина. 2011. №55. С. 388–392.
5. Шилова И.В. Химический состав и ноотропная активность растений флоры Сибири / под ред. Н.И. Суслова, И.А. Самылиной. Томск, 2010. 236 с.
6. Шилова И.В., Самылина И.А., Суслов Н.И. Разработка ноотропных средств на основе растений Сибири. Томск, 2013. 268 с.
7. Мустафин Р.Н., Суслов Н.И., Шилова И.В., Кувачева Н.В. Влияние экстрактов альфредии поникшей на поведение, память и работоспособность в эксперименте // Эксперим. и клин. фармакология. 2010. Т. 73, №1. С. 16–19.
8. Мустафин Р.Н., Шилова И.В., Суслов Н.И., Бакибаев А.А. Исследование антигипоксических свойств альфредии поникшей // Вестн. Караганд. ун-та. Сер. Химия. 2012. Т. 68, №4. С. 19–23.
9. Шилова И.В., Кувачева Н.В. Химическое исследование экстракта альфредии поникшей, обладающего ноотропными свойствами // Медицина в Кузбассе. 2009. Спецвыпуск №3. С. 188.
10. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. 5-е изд., испр. и доп. Новосибирск, 1991. 428 с.
11. Шилова И.В., Краснов Е.А., Короткова Е.И., Нагаев М.Г., Лукина А.Н. Антиоксидантная активность экстрактов наземной части лабазника вязолистного // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т.40, №12. С. 22–24. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2006-40-12-22-24>.
12. Суслов Н.И., Шилова И.В., Провалова Н.В., Аксиненко С.Г., Девейкина А.П. Влияние экстракта лабазника вязолистного и его фракций на память и работоспособность в эксперименте // Вопр. биол., мед. и фармац. химии. 2008. №6. С. 47–50.
13. Горбачева А.В., Аксиненко С.Г., Пашинский В.Г. Лабазник вязолистный в фитотерапии воспалительных процессов. Томск, 2008. 304 с.
14. Амельченко В.П., Шилова И.В., Кувачева Н.В. Особенности развития и компонентный состав *Alfredia cernua* (Asteraceae) в условиях интродукции (г. Томск) // Растительные ресурсы. 2009. Т. 45, № 2. С. 23–31.
15. Государственная фармакопея РФ. 13-е изд., доп. М., 2015. 1004 с.
16. Шилова И.В., Хоружая Т.Г., Самылина И.А. Разработка состава, технологии и стандартизация таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47, № 10. С. 29–33. DOI: 10.30906/0023-1134-2013-47-10-41-44.
17. ГСО 8487-2003. Стандартные образцы состава графитового коллектора микропримесей. Комплект СОГ-37. Екатеринбург, 2003.
18. СТО ТГУ 048-2012. Породы горные. Определение элементного состава методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Томск, 2012. 22 с.

19. Шилова И.В., Суслов Н.И., Отмахов В.И., Зибарева Л.Н., Самылина И.А., Мазин Е.В., Петрова Е.В., Бабушкина М.С., Ковалева Т.Ю., Кускова И.С., Крапивин А.В. Химико-фармакологическое изучение растительных сборов, улучшающих когнитивно-мнестические функции // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50, № 10. С. 27–32. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-10-27-32.
20. Добровольский В.В. Основы биогеохимии. М., 2003. 342 с.
21. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. Новосибирск, 2000. 664 с.

Поступила в редакцию 22 марта 2019 г.

После переработки 5 июля 2019 г.

Принята к публикации 2 сентября 2019 г.

Для цитирования: Отмахов В.И., Шилова И.В., Петрова Е.В., Логинова А.А., Рабцевич Е.С., Бабенков Д.Е. Исследование элементного состава растений флоры Сибири (*Alfredia cernua* и *Filipendula ulmaria*), экстрактов и фракций для создания лекарственных препаратов на их основе // Химия растительного сырья. 2019. №3. С. 205–216. DOI: 10.14258/jcrpm.2019035355.

*Otmahov V.I.*¹, Shilova I.V.², Petrova E.V.¹, Loginova A.A.¹, Rabtsevich E.S.¹, Babenkov D.E.¹* THE ELEMENTAL COMPOSITION STUDY OF PLANTS IN THE SIBERIAN FLORA (*ALFREDIA CERNUA* AND *FILIPENDULA ULMARIA*), EXTRACTS AND FRACTIONS TO CREATE DRUGS BASED ON THEM

¹*National Research Tomsk State University, Lenina, 36, Tomsk, 634050 (Russia)*

²*Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Lenina, 3, Tomsk, 634028 (Russia)*

Using the methods of arc atomic emission spectrometry (AAES), atomic emission flame photometry (AEFP), atomic absorption spectrometry (AAS) and mass spectrometry (ICP-MS), the elemental composition of the aerial part of widely used in medical practice *Alfredia cernua* and *Filipendula ulmaria*, extracts and fractions obtained from them, is investigated. It was shown that not only biologically active substances, but also mineral elements are extracted by extractants, which may be due both to the formation of complexes with biologically active substances and affinity for extractants. Therefore, the elemental composition must be considered as an important component of plant extracts and medicinal products obtained from them. Simultaneously with biologically active substances in ethanol extracts there is an accumulation of not only biogenic, but also toxic elements, which degree of extraction is often higher. It increases even more during the transition from periodic to countercurrent extraction, which allows to obtain extracts with the highest yield of biologically active substances. Since the enriched extract is directly used to obtain the dosage form, a preliminary elemental analysis is necessary. Analytical control of the content of TM is also necessary when choosing the place of growth of plants raw materials, which are used to create medicinal herbal remedies.

Keywords: *Alfredia cernua*, *Filipendula ulmaria*, elemental analysis, extractives, toxic metals, dosage forms.

* Corresponding author.

References

1. Arceusz A., Radecka I., Wesolowski M. *Food chemistry*, 2010, vol. 120, no. 1, pp. 52–58.
2. Afanas'yeva O.G., Suslov N.I., Shilova I.V. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2013, vol. 155, no. 2, pp. 167–169. DOI: 10.1007/s10517-013-2113-5 (in Russ.).
3. Afanas'yeva O.G., Suslov N.I., Shilova I.V. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2012, vol. 154, no. 8, pp. 188–191. DOI: 10.1007/s10517-012-1918-y (in Russ.).
4. Suslov N.I., Shilova I.V., Afanas'yeva O.G. *Traditsionnaya meditsina*, 2011, no. S5 (28), pp. 388–393. (in Russ.).
5. Shilova I.V. *Khimicheskiy sostav i nootropnaya aktivnost' rasteniy flory Sibiri* [The chemical composition and nootropic activity of plants of the flora of Siberia], Tomsk, 2010, 236 p. (in Russ.).
6. Shilova I.V., Samylina I.A., Suslov N.I. *Razrabotka nootropnykh sredstv na osnove rasteniy Sibiri* [Development of nootropic drugs based on Siberian plants], Tomsk, 2013, 268 p. (in Russ.).
7. Mustafin R.N., Suslov N.I., Shilova I.V., Kuvacheva N.V. *Ekspiremental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2010, vol. 73, no. 1, pp. 16–19. (in Russ.).
8. Mustafin R.N., Shilova I.V., Suslov N.I., Bakibayev A.A. *Vestnik Karagandinskogo universiteta. Seriya Khimiya*, 2012, vol. 68, no. 4, pp. 19–23. (in Russ.).
9. Shilova I.V. Kuvacheva N.V. *Meditsina v Kuzbasse*, 2009, Special issue no. 3, pp. 188. (in Russ.).
10. Minayeva V.G. *Lekarstvennyye rasteniya Sibiri* [Medicinal plants of Siberia: 5th ed., Rev. and add], Novosibirsk, 1991, 428 p.
11. Shilova I.V., Krasnov Ye.A., Korotkova Ye.I., Nagayev M.G., Lukina A.N. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2006, vol. 40, no. 12, pp. 22–24. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2006-40-12-22-24> (in Russ.).
12. Suslov N.I., Shilova I.V., Provalova N.V., Aksinenko S.G., Deveykina A.P. *Voprosy biologii, meditsiny i farmatsevticheskoy khimii*, 2008, no. 6, pp. 47–50. (in Russ.).
13. Gorbacheva A.V., Aksinenko S.G., Pashinskiy V.G. *Labaznik vyazolistnyy v fitoterapii vospalitel'nykh protsessov* [Platifolium in the phytotherapy of inflammatory processes], Tomsk, 2008, 304 p. (in Russ.).
14. Amel'chenko V.P., Shilova I.V., Kuvacheva N.V. *Rastitel'nyye resursy*, 2009, vol. 45, no. 2, pp. 23–31. (in Russ.).
15. *Gosudarstvennaya farmakopeya RF* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: 13th ed.], Moscow, 2015, 1004 p. (in Russ.).
16. Shilova I.V., Khoruzhaya T.G., Samylina I.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2013, vol. 47, no. 10, pp. 29–33. DOI: 10.30906/0023-1134-2013-47-10-41-44 (in Russ.).
17. GSO 8487-2003. *Standartnyye obraztsy sostava grafitovogo kollektora mikroprimesey. Komplekt SOG-37* [GSO 8487-2003. Standard samples of the composition of the graphite collector of microimpurities. Set SOG-37], Yekaterinburg, 2003. (in Russ.).
18. STO TGU 048-2012. *Porody gornyye. Opredeleniye elementnogo sostava metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoy plazmoy* [STO TSU 048-2012. The rocks are mountain. Determination of elemental composition by inductively coupled plasma mass spectrometry], Tomsk, 2012, 22 p. (in Russ.).
19. Shilova I.V., Suslov N.I., Otmakhov V.I., Zibareva L.N., Samylina I.A., Mazin Ye.V., Petrova Ye.V., Babushkina M.S., Kovaleva T.Yu., Kuskova I.S., Krapivin A.V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2016, vol. 50, no. 10, pp. 27–32. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-10-27-32 (in Russ.).
20. Dobrovol'skiy V.V. *Osnovy biogeokhimii* [Fundamentals of biogeochemistry], Moscow, 2003, 342 p. (in Russ.).
21. Semenov A.A. *Ocherk khimii prirodnykh soyedineniy* [Essay on the chemistry of natural compounds], Novosibirsk, 2000, 664 p. (in Russ.).

Received March 22, 2019

Revised July 5, 2019

Accepted September 2, 2019

For citing: Otmakhov V.I., Shilova I.V., Petrova E.V., Loginova A.A., Rabtsevich E.S., Babenkov D.E., *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2019, no. 3, pp. 205–216. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2019035355.