

УДК 615.19.072

СОСТАВ МЕТАБОЛОМА КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ (ОБЗОР)

© *О.В. Тринева**, *А.И. Сливкин*, *Е.Ф. Сафонова*

*Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1,
Воронеж, 394018 (Россия), e-mail: trineevaov@mail.ru*

Метаболом растений является совокупностью всех первичных и вторичных метаболитов и может рассматриваться как результат реализации генетической информации, «связующее звено» между генотипом и фенотипом. Химический состав большинства лекарственных растений и получаемых на их основе лекарственных растительных препаратов, представляющих собой многокомпонентные извлечения, не всегда известен полностью. Крапива двудомная – одно из ценных растений, имеющее широкий ареал распространения. Метаболом лекарственного растительного сырья крапивы включает большое количество классов различных биологически активных веществ (БАВ). Исследования профилей вторичных метаболитов является актуальным направлением для изучения изменчивости фитохимического состава в зависимости от климатических условий произрастания, заготовки и сушки. В работе осуществлен сбор и анализ научной информации по изучению профилей различных групп БАВ и их идентификация в извлечениях из сырья крапивы двудомной (листья и травы), произрастающей на территории Центрально-Черноземного региона России, методом ТСХ с применением так называемого способа «отпечатков пальцев», или «штрихкодирования». Обобщены и систематизированы литературные данные результатов комплексного изучения состава метаболома данного сырья (флавоноиды, хлорофилловые соединения, каротиноиды, дубильные вещества, гидроксикоричные кислоты, аминокислоты, органические кислоты, тритерпеновые гликозиды, полисахаридный комплекс, витамины и некоторые макроэлементы) различными группами ученых за последние 20 лет. Крапива двудомная, произрастающая в условиях Центрального Черноземья, как показал анализ, накапливает в значительных количествах свободные аминокислоты, дубильные вещества, органические кислоты и полисахариды. Методом капиллярного электрофореза в листьях крапивы двудомной исследован состав свободных водорастворимых простых сахаров, органических кислот, витаминов группы В, а также полный аминокислотный состав. Установлено значительное содержание рибофлавина и холина, а также масляной и янтарной кислот. Флавоноиды в листьях крапивы двудомной, произрастающей в условиях Центрального Черноземья, представлены гликозидами, агликонами которых являются преимущественно кверцетин, изорамнетин и кемпферол. Основными представителями группы гидроксикоричных кислот в листьях крапивы двудомной данного региона являются кислоты хлорогеновая, 2-кофеоиляблочная и розмариновая. В качестве хемомаркеров могут быть использованы неохлорогеновая и криптохлорогеновая кислоты – изомеры кофеоилхинных кислот, а также кислоты кофейная, каftarовая и п-кумаровая.

Ключевые слова: метаболом, биологически активные вещества, крапива двудомная, листья, трава, Центральное Черноземье, ТСХ-профиль, метод «отпечатков пальцев», капиллярный электрофорез, маркерные вещества.

Введение

Метаболом растений является совокупностью всех первичных и вторичных метаболитов и может рассматриваться как результат реализации генетической информации, «связующее звено» между генотипом и фенотипом. Химический состав большинства лекарственных растений и получаемых на их основе лекарственных

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

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, декан фармацевтического факультета,
e-mail: slivkin@pharmvsu.ru

Сафонова Елена Феофановна – кандидат химических наук, преподаватель, e-mail: safonova1962@yandex.ru

растительных препаратов, представляющих собой многокомпонентные извлечения, не всегда известен полностью. Метаболическое профилирование таких составов и изучение методов их стандартизации помогает получить убедительные научные доказательства и повысить их признание научным сообществом и потребителями [1].

Крапива двудомная – одно из ценных растений, имеющее широкий ареал распространения [2–

* Автор, с которым следует вести переписку.

16]. Листья крапивы – фармакопейное лекарственное растительное сырье (ЛРС), отпускаемое из аптек в виде монопрепарата в дозированных индивидуальных пакетах или пачках (сырье ангро), а также входит в состав различных сборов. Экстракт листьев является составной частью некоторых комплексных растительных препаратов (ЛРП) [17–19]. Согласно фармакологической классификации сырье крапивы двудомной относится к гемостатическим средствам [20, 21]. Листья данного растения в соответствии с фармакопейной статьей ФС.2.5.0019.15 ГФ РФ XIV изд. «Крапивы двудомной листья» стандартизируются по содержанию оксикоричных кислот (ОКК) в пересчете на кислоту хлорогеновую [21].

Большое значение при составлении проектов нормативной документации (НД) имеет вопрос выбора маркерной группы БАВ, определяющей основную ценность данного ЛРС и ЛРП на его основе, и служащей одним из показателей оценки их качества. Комплекс БАВ ЛРС крапивы включает большое количество классов различных веществ [2–19]. Известно также, что проявление территориальной вариабельности в качественном и количественном составе вторичных метаболитов может отразиться на качестве сырья, используемого для производства фитопрепаратов и БАД. Поэтому исследования профилей вторичных метаболитов является актуальным направлением для изучения изменчивости фитохимического состава в зависимости от климатических условий произрастания, заготовки и сушки ЛРС [1]. Ареал распространения крапивы двудомной на территории РФ очень велик (рис. 1). Это известное рудеральное растение.

Как видно на карте (рис. 1), область Центрального Черноземья входит в ареал распространения крапивы двудомной, и сырье, заготовленное на данной территории в больших масштабах, используется фармацевтической промышленностью и населением региона самостоятельно. Следовательно, изучение метаболома растения региона следует считать актуальным.

Цель работы – обобщение, систематизация и анализ литературных данных по изучению метаболома сырья крапивы двудомной, произрастающей на территории Центрального Черноземья, опубликованных за последние 20 лет.

Для формирования целостного представления о накоплении метаболома данным растением в условиях климата и определенной антропогенной нагрузки региона, в работе обобщены и систематизированы данные за последние 20 лет по фитохимическому составу надземной части крапивы двудомной, заготовленной от растений, произрастающих на территории Центрального Черноземья. В указанный период времени изучением состава БАВ крапивы двудомной (листья и травы) занимались преимущественно несколько групп ученых Курской, Белгородской и Воронежской областей [10, 17, 22–49]. В литературе ранее встречались обзоры по составу комплекса БАВ данного растения [4], однако они касались данных для растений, произрастающих в разных регионах РФ и странах мира. Подобных сводных данных, отражающих состав метаболома в сырье крапивы двудомной Центрально-Черноземного региона с определенным сочетанием климатических и антропогенных факторов, ранее опубликовано не было. Следует отметить, что в задачи обзора также не входит анализ результатов исследований зарубежных коллег. В РФ подобными определениями активно занимаются группы ученых Уральского, Северо-Западного и Сибирского регионов [5–7, 9, 11, 12, 15, 16, 18], а также РСО Алания, что требует отдельной систематизации для составления метаболома крапивы двудомной данных территорий.

Для проведения анализа авторы в своих работах [10, 17, 22–49] использовали измельченное высушенное сырье – листья и траву крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), заготовленные на территории Центрального Черноземья РФ в период с 2006 по 2021 гг. Сбор и сушку сырья осуществляли согласно требованиям действующих на момент заготовки нормативов ГФ РФ XI, XIII и XIV [20, 21].

Для региона характерно было влияние радиоактивных осадков – последствия техногенной аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. (пограничные территории). В Воронежской области найдено и разрабатывается месторождение никеля, проходят трассы федерального значения, а также развита химическая и нефтеперерабатывающая промышленность, а также отрасль машиностроения. Кроме этого, за последние 20 лет отмечены интенсивные процессы изменения мирового климата. В Центрально-Черноземной полосе представлены следующие типы почв: луговые и лесные черноземы, дерново-подзолистыми и другие виды (содержание гумуса варьирует от 5–5.5%, на юге до 9–9.5%). За анализируемый период в регионе были отмечены следующие климатические условия по данным официального портала climate-energy.ru (рис. 2) за период активной вегетации растения до его сбора. Совокупность указанных факторов совместно с генетическими особенностями способствуют формированию определенного территориально-экологического метаболома растения.

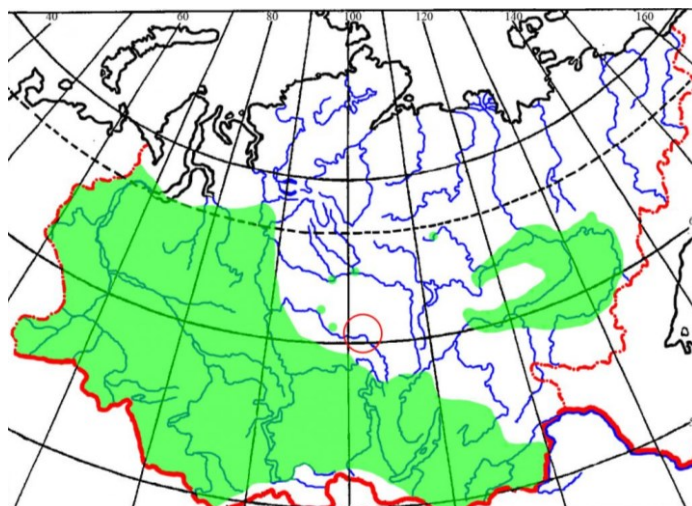


Рис. 1. Ареал распространения крапивы двудомной на территории РФ [13]

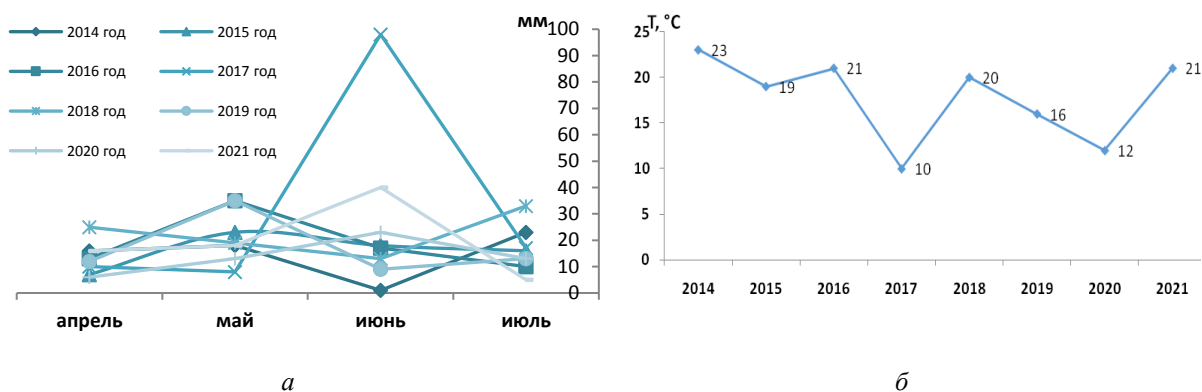


Рис. 2. Климатические условия Центрально-Черноземного региона за период активной вегетации крапивы двудомной до его сбора (а – динамика количества осадков; б – среднесуточная температура июня в регионе)

ТСХ-профиль (качественный состав) метаболома сырья крапивы двудомной

Метод ТСХ с применением так называемого способа «отпечатков пальцев», или «штрихкодирования» – «fingerprinting», – быстрый и высокопроизводительный метод, направленный на получение профиля метаболитов в суммарных экстрактах лекарственных растений. Обычно при использовании данного подхода метаболиты не идентифицируют и не определяют количественно [1]. Идентификацию БАВ в изучаемом сырье авторы проводили методом ТСХ по методикам, характеристики которых обобщены и представлены в таблице 1 [10, 17, 22–49]. Существенное значение при сравнении полученных результатов в дальнейшем с данными по составу БАВ, накапливающимися в растении в условиях вегетации других регионов, имеет четкое соблюдение всех характеристик методик получения извлечений, а также особенностей проведения ТСХ-анализа. Анализируемые экстракты готовили путем выдерживания на кипящей водяной бане с обратным холодильником в различных режимах. Результаты обобщения сведений о качественном составе БАВ метаболома надземной части крапивы двудомной представлены в таблице 1.

Полученные «отпечатки пальцев» различных групп БАВ сырья крапивы двудомной Центрально-Черноземного региона можно использовать для целей идентификации и определения доброкачественности крапивы данного вида. Полученные данные дают представление о дополнительных возможных перспективах использования давно известного фармакопейного лекарственного растения в качестве источника БАВ как гидрофильной, так и липофильной природы, а также создания новых ЛРП на его основе.

Таблица 1. Качественный состав БАВ метаболома (ТСХ-профили) надземной части крапивы двудомной [10, 17, 22–49]

Пробоподготовка	Условия ТСХ-анализа				Идентифицированные БАВ в сравнении с достоверными стандартными образцами
	Силикагелевые пластинки	Вид зон	Элюент	Проявитель	
1	2	3	4	5	6
Свободные органические кислоты [10, 22, 24, 26, 28]					
Вода очищенная (1 : 30) – 60 мин	«Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10×10 см). Объем пробы – 10 мкл	На синем фоне – желтые зоны	Этилацетат – вода – кислота муравьиная – кислота уксусная (100 : 25 : 11 : 11)	Раствор бромкреолового зеленого (0.2% в спирте)	Щавелевая, винная
	«Силуфол»		Этанол 95% – аммиак конц. (16 : 4.5)		Щавелевая, аскорбиновая, молочная, янтарная, яблочная
Флавоноиды [26, 28]					
96% этанол (1 : 50) – 45 мин	«Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ (5×10 см). Объем пробы – 10 мкл	Характерное свечение в УФ-свете	Этилацетат – вода – кислота ледяная уксусная (7.5 : 1.5 : 1.5)	Просмотр в УФ-свете после обработки раствором NaOH (5% в спирте)	Рутин, кверцетин
Свободные аминокислоты (АК) [26, 28, 30, 44, 47]					
Вода очищенная (2.5 : 30) – 30 мин	«Sorbfil» ПТСХ-П-А (10×15 см). Объем пробы – 5 мкл	От желто-оранжевых до розовых и малиновых зон на белом фоне	<i>n</i> -бутанол – вода – кислота уксусная ледяная (4 : 1 : 1)	Раствор нингидрина (1.0% в спирте)	Незаменимые: валин, лейцин и фенилаланин. Заменяемые: аргинин, глицин, пролин и кислота глутаминовая
Дубильные вещества (ДВ) [26, 28]					
Настой по методике ОФС ГФ РФ «Настои и отвары» [15, 16]	«Sorbfil» ПТСХ-А-А (5×10 см). Объем пробы – по 2 мкл	Серо-синие пятна на белом фоне	Фронтальное элюирование: фронт 1 этилацетат – диэтиловый эфир – гексан – уксусная кислота (40 : 20 : 20 : 20) высотой пробега – 9 см; фронт 2 этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (67 : 7.5 : 7.5 : 18) высотой пробега – 7 см	Раствор железоммонийных квасцов (1% в спирте)	Танин, галловая кислота
Простые сахара [26–28]					
Смесь вода очищенная – кислота хлороводородная конц. (10 : 1) (1 : 44) – 60 мин	«Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10×15 см). Объем пробы – 10 мкл	желто-коричневые зоны; розово-фиолетовые зоны, вишнево-коричневые зоны на белом фоне	<i>n</i> -бутанол – уксусная кислота-вода (4 : 1 : 2)	Раствор сульфаниламида и <i>o</i> -фталевой кислоты (0.86 : 0.83 г) в 50 мл 95% этанола	Моносахара полисахаридного комплекса: рамноза, глюкоза, ксилоза
Пигментный состав [3, 10, 22, 28, 37]					
Ацетон (1.5 : 100) – 20 мин	«Sorbfil» ПТСХ-УФ. Объем пробы – 40 мкл	светло-зеленая, желтая, темно-зеленая, оранжевая	Петролейный эфир – этанол (16 : 1)	Видимый свет	Хлорофилл b, ксантофиллы, хлорофилл a, β-каротин, феофитин
Ацетон (1 : 50) – 20 мин	Высокоэффективные «Silicagel 60 F254»		Гексан – изопропанол – водный раствор Na ₂ CO ₃ (50 : 5 : 0.25)		

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Ацетоновое извлечение	«Силуфол»		Хлороформ – этанол (9 : 1); Бензол – этанол (8 : 2)	УФ- и видимый свет	
Аскорбиновая кислота [26, 28]					
Настой по методике ОФС ГФ РФ «Настои и отвары» [20, 21]	«Sorbfil» 5×10 см ПТСХ-А-А или ПТСХ-П-В. Объем пробы – 10 мкл	Синие на желто-зеленом фоне или белые на розовом фоне	Этилацетат – кислота ледяная уксусная (85 : 15)	Раствор кислоты фосфорномолибденовой (5% в спирте) или раствор 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия (0.2% в спирте)	+
Жирорастворимые витамины [25, 26, 28, 43]					
Гексан или смесь гексан-этанол (1 : 1) (1 : 50) – 45 мин	«Sorbfil» ПТСХ-П-В. Объем пробы 100 мкл	Темно-синие зоны на желто-зеленом фоне	Гексан – хлороформ (3 : 1)	5%-ный спиртовой раствор фосфорно-молибденовой кислоты	Витамин D2, витамин E, β-каротин
Витамин К ₁	Методика ФС «Крапивы двудомной листья» ГФ XI [10, 22]				+
Стероидные соединения [10, 22]					
–	«Силуфол»	–	Петролейный эфир – бензол – этанол (60 : 10 : 1); Гексан – ацетон (8 : 2); Хлороформ – этанол (95 : 5)	Раствор треххлористой сурьмы, реактив Штала	6 веществ стероидной природы
Тритерпеновые соединения [10, 22]					
–	«Силуфол»	Малиновые зоны на белом фоне	Бензол – ацетон (8 : 1); Хлороформ – ацетон (4 : 1); Бутанол – ацетон – вода (4 : 5 : 1)	Раствор фосфорновольфрамовой кислоты (20% в спирте)	4 вещества тритерпеновой природы
Состав водорастворимого полисахаридного комплекса [10, 22]					
8 ч гидролиз 2 М серной кислотой	«Силуфол»	Пятна красно-коричневые	Этилацетат – пиридин – вода (12 : 5 : 4), <i>n</i> -бутанол – уксусная кислота – вода (3 : 1 : 1), <i>n</i> -бутанол – пиридин – вода (6 : 4 : 3)	Анилинфталатный реактив	Нейтральные моносахара: арабиноза, рамноза, глюкоза, галактоза и фруктоза
			Этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (8 : 3 : 1 : 4)		Глюкуроновая кислота

«←» нет данных.

ВЭЖХ-профиль метаболома сырья крапивы двудомной

Методом ВЭЖХ в данном ЛРС, как правило, устанавливают состав и содержание фракций флавоноидов и оксикоричных кислот – групп БАВ фенольного характера.

В условиях Центрального Черноземья листья крапивы двудомной накапливают преимущественно флавонолгликозиды, агликонами которых выступают кемпферол, кверцетин и изорамнетин. Рутин, как правило, преобладает по литературным данным [10, 22, 28, 36] и составляет около 50% от их общей суммы. Далее в порядке убывания в листьях содержится 3-рутинозид изорамнетина – около 25%, изокверцитрин – порядка 17% и 3-рутинозид кемпферола – 6–7%. В траве крапивы вида двудомная также преобладал рутин – почти 60 от общей суммы [22]. Достаточно большое количество – 25% трава содержит изорамнетина-3,7-диглюкозид.

Среди ОКК, по сумме которых осуществляется стандартизация в настоящее время крапивы двудомной листьев, в большем количестве накапливаются 2-кофеоилаблочная кислота и составляет до 37% от общей суммы производных, затем кислота хлорогеновая – около 18% и розмариновая – в среднем около 10%. В траве также преобладает кислота хлорогеновая. Маркерными производными ОКК авторы предлагают использовать некоторые минорные представители, такие как кислоты неохлорогеновая и криптохлорогеновая, а также кофейная, кафтаровая и п-кумаровая кислоты. В случае лекарственных растений выявление хеомаркеров имеет практическую значимость и может использоваться для отличия друг от друга морфологически сходных близких видов [1]. Данные о содержании фенольной фракции БАВ в листьях и траве крапивы двудомной суммированы в таблице 2.

При сравнении результатов исследования профиля флавоноидов и ОКК в листьях образцов крапивы двудомной, произрастающей в условиях средней полосы РФ обнаружено сходство с данными литературы о составе БАВ фенольного характера в листьях крапивы двудомной, произрастающей в условиях климата некоторых европейских стран. В траве крапивы того же вида, заготовленной в Дании, среди флавоногликозидов в большем количестве содержались также рутин и изокверцитрин; 2-кофеоилаблочная и хлорогеновая кислоты являлись основными производными ОКК. Такая же закономерность выявлена и для листьев крапивы, выращенной в Италии [50, 51]. При этом, несмотря на достаточно различные климатические условия (от севера – Дания, до юга Европы – Италия и центра Европейской части РФ), закономерности накопления маркерных для данного ЛРС группы БАВ – ОКК весьма похожи, что, по всей видимости, определяется в основном генетическими особенностями вида и мало зависит от факторов окружающей среды. Следует отметить, что группа ученых Воронежской области (Н.А. Дьякова и др.) [41–42] в ряде своих работ показали отсутствие ингибирующего влияния на процессы биосинтеза данных БАВ в листьях растений, подвергающихся негативному воздействию хозяйственной деятельности человека. Так, содержание суммы ОКК в листьях, заготовленных в экологически неблагоприятных районах, практически не отличалось от такового в образцах, собранных в биоценозах заповедных зон. Авторы объясняют это ролью ОКК в защитных свойствах растительных клеток.

Методом ВЭЖХ также установлено содержание кумарина и эскулетина в траве и листьях в количествах 7.97 и 7.45 мг/г соответственно [10, 22]. Галловой кислоты в траве обнаружено 0.034, а в листьях – 0.046 мг/г воздушно-сухого сырья.

Таблица 2. ВЭЖХ-профиль фенольной фракции БАВ сырья крапивы двудомной [10, 22, 28, 36]

№ п/п	БАВ	Содержание, мг/г		
		Листья [10, 22]	Листья [28, 36]	Трава [10, 22]
Флавоноиды				
1	Рутин	0.21	0.67	3.68
2	Изокверцитрин	–	0.22	–
3	Никотифлорин	–	0.09	–
4	Нарциссин	–	0.33	–
5	Гиперозид	0.034	–	0.092
6	Кверцетин	0.023	–	0.069
7	Цинарозид	–	–	0.82
8	Изорамнетина-3,7-диглюкозид	–	–	1.54
Общая сумма		0.267	1.31	6.201
ОКК				
1	Кофеилхинная	–	0.22	–
2	Неохлорогеновая	–	0.23	–
3	Кафтаровая	–	0.68	–
4	Хлорогеновая	0.644	1.82	3.092
5	Криптохлорогеновая	–	0.28	–
6	Кофейная	0.103	0.33	0.057
7	2-кофеоилаблочная	–	3.72	–
8	п-кумаровая кислота	–	0.47	–
9	Производное кислоты феруловой	–	0.19	–
10	Розмариновая	–	1.02	–
11	Производное кислоты кофейной	–	0.28	–
12	Другие производные ОКК	–	0.78	–

Профиль витаминов, органических и аминокислот сырья крапивы двудомной

В работах [27, 28, 52] изучены профили витаминов группы В, простых сахаров и свободных органических кислот методом капиллярного электрофореза в его различных вариациях [21]. Установлено значительное содержание рибофлавина и холина, а также масляной и янтарной кислот в количествах 83.6 и 16.4% от общей суммы соответственно. Выявлено достаточное количество водорастворимых альдоз (фруктозы и сахарозы) в листьях крапивы двудомной Центрально-Черноземного ареала (табл. 3). Преобладающим моносахаридом в траве [10, 22] является также фруктоза (до 4.8% от общей суммы водорастворимого полисахаридного комплекса).

Преобладающими аминокислотами в составе метаболома (вещества первичного обмена) крапивы двудомной исследуемого региона являются кислоты аспарагиновая и глутаминовая, а также аргинин, лейцин, аланин, серин и треонин. Всего обнаружено и идентифицировано 17 аминокислот. 35.63% в составе комплекса свободных и связанных аминокислот данного сырья приходится на незаменимые аминокислоты (табл. 4). Вариабельность количественного содержания свободных аминокислот в различных видах сырья крапивы двудомной составляет от 10.8 до 68.9 мкг/мг, содержание связанных аминокислот – от 15.3 до 154.1 мкг/мг [22].

Таблица 3. Результаты определения различных групп БАВ методом капиллярного электрофореза в листьях крапивы двудомной [28, 52]

№ п/п	Группа БАВ	Содержание, %
Витамины, мг/кг [52]		
1	В ₁	Менее 0.086
2	В ₂	3.90
3	В ₃	Менее 5.0
4	В ₄	3958.89
5	В ₅	Менее 10*
Простые сахара [27, 28]		
1	Фруктоза	0.333
2	Глюкоза	0.044
3	Сахароза	0.10

Таблица 4. Аминокислотный состав листьев крапивы двудомной, заготовленных на территории Центрального Черноземья [28, 44, 47]

№ п/п	Группа БАВ	Содержание, %	% от суммы
1	2	3	4
Аминокислоты (* незаменимая аминокислота)			
Диаминомонокарбоновые кислоты			
1	Аргинин	1.23	6.08
2	Лизин*	1.07	5.29
Сумма		2.30	11.38
Моноаминомонокарбоновые кислоты			
1	Тирозин	0.78	3.86
2	Фенилаланин*	1.01	5.0
3	Лейцин*	1.59	7.87
4	Изолейцин*	0.90	4.45
5	Метионин*	0.30	1.48
6	Валин*	1.11	5.49
7	Треонин*	1.22	6.04
8	Серин	1.27	6.28
9	Аланин	1.47	7.27
10	Глицин	1.19	5.89
11	Цистин	0.63	3.12
Сумма		11.47	56.75
Гетероциклические кислоты			
1	Пролин	1.03	5,10
2	Гистидин	0.46	2,28
Сумма		1.49	7.37

Окончание таблицы 4

1	2	3	4
Моноаминодикарбоновые кислоты			
1	Глутаминовая кислота	1.96	9.65
2	Аспарагиновая кислота	2.99	14.79
Сумма		4.95	24.49
Общая сумма		20.21	100
Всего заменимых		13.01	64.38
Всего незаменимых		7.20	35.62

Профиль других БАВ сырья крапивы двудомной

Сводные данные по результатам комплексного изучения авторами метаболома ЛРС крапивы представлены в таблице 5.

Следует отметить, что листья крапивы двудомной, произрастающей в условиях Центрального Черноземья, накапливают в значительных количествах свободные кислоты, в т.ч. аминокислоты и ОКК, дубильные вещества, кальций и полисахариды. Содержание суммы ОКК соответствует требованиям ФС ГФ РФ XIV издания [21].

Таблица 5. Состав метаболома листьев крапивы двудомной, произрастающей в регионе Центрального Черноземья

№ п/п	Состав метаболома	Диапазон содержания БАВ, %	Получение извлечения					Метод определения
			экстрагент	ЛРС : экстрагент	время экстракции	размер частиц, мм	кратность экстракции	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Сумма свободных органических кислот	4.1–4.8	вода	1 : 250	120	0.5–1.0	1	Алкалиметрия [8, 28]
2	Сумма ОКК в пересчете на хлорогеновую кислоту	2.0–2.05	70% этанол	1 : 100	60	0.5–1.0	2	Прямая спектрофотометрия [28, 35]
3	Аскорбиновая кислота	0.35–0.40	вода	1 : 250	120	0.5–1.0	1	Титриметрия [28]
4	АОА, мг/г в пересчете на кверцетин	14.9–16.2	96% этанол	1.5 : 100	20	Не более 0.5	1	Перманганатометрия [28, 29, 48]
5	Сумма каротиноидов в пересчете на виолоксантин	0.20–0.22	70% этанол	1 : 100	60	0.5–1.0	2	Прямая спектрофотометрия [28, 35]
7	Сумма ДВ	7.0–8.0	вода	1 : 125	30	0.2–0.5	1	Перманганатометрия [28, 32] Перманганатометрия (Желатиновый метод) [28, 32] Спектрофотометрия в пересчете на галловую кислоту [28, 32] Спектрофотометрия в пересчете на танин [28, 32] Прямая спектрофотометрия [28, 53]
		2.9–3.5						
		3.0–3.1						
		2.6–3.0						
	Танин	1.5–1.6						
	Кислота галловая	1.0–1.25						
8	Сумма свободных АК в пересчете на глутаминовую кислоту	5.2–5.6	вода	1 : 50	60	1.0–2.0	2	Спектрофотометрия дифференциальная [28, 34]
9	Сумма флавоноидов в пересчете на рутин	1.5–1.6	этанол 96 %	1 : 50	45	менее 0.2	1	Спектрофотометрия дифференциальная [28, 33]

Окончание таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
10	Сумма полисахаридов и простых сахаров в пересчете на глюкозу	13–17	Вода очищенная : HCl конц. (10 : 1)	1 : 80 : 8	60	Менее 2.0	1	Спектрофотометрия дифференциальная (Пикриновый метод) [28]	
11	Сумма хлорофилловых соединений	0.3–0.4	70% этанол	1 : 100	60	0.5–1.0	2	Прямая спектрофотометрия [28, 35]	
12	Кальций	2.2–2.5	вода	1 : 50	60	0.5–1.0	1	Комплексонометрия [28, 45]	
13	Экстрактивные вещества	25–28	70% этанол	1 : 50	1 настаивание + 2 ч нагревание	0.5–1.0	1	Гравиметрия [21, 28, 49]	
14	Тритерпеновые соединения	Около 1.0	90% этанол, <i>n</i> -бутанол	1 : 15	60	0.25–2.0	4	Гравиметрия [10, 22]	
15	Витамин К	0.20–0.21	метод Кавторадзе Н.Ш.						Хроматоспектрофотометрия [22]
16	Рамногалактуроны	13–14	0.5% р-ры щавелевой кислоты и оксалата аммония (1 : 1)	1 : 20	150	0.25–1.0	3	Денситометрия [22]	

Минеральный комплекс крапивы двудомной

В составе минерального комплекса данного растения обнаружено и идентифицировано 5 макро- и 53 микро- и ультрамикроэлементов (рис. 3) [28, 46]. Авторами показано на основе расчета коэффициентов биологического поглощения, что данный вид крапивы является мощным концентратором тяжелых металлов, в частности, никеля и токсичного контролируемого элемента – ртути [54–56]. В значительной степени листья аккумулируют также кадмий, свинец и мышьяк, особенно собранные на экологически неблагополучных территориях [38, 40]. Это чрезвычайно важно, так как данное ЛРС заготавливается в масштабах фармацевтических производств от дикорастущих растений.

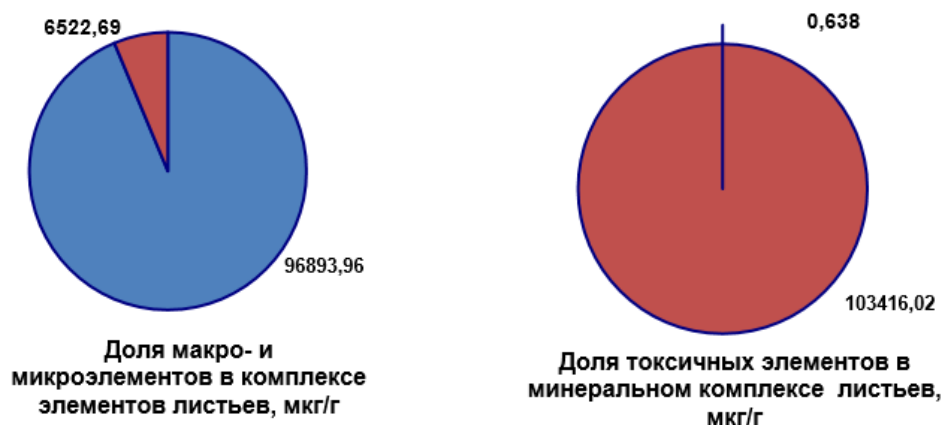


Рис. 3. Состав суммы элементного комплекса листьев крапивы двудомной

Заключение

Таким образом, в работе проведено обобщение, систематизация и анализ литературных данных по изучению метаболома сырья крапивы двудомной, произрастающей на территории Центрального Черноземья, опубликованные за последние 20 лет, для формирования целостного представления о составе БАВ данного растения в условиях климата и определенной антропогенной нагрузки региона.

На основе литературных данных осуществлен анализ качественных профилей различных групп БАВ изучаемого ЛРС методом ТСХ с применением так называемого способа «отпечатков пальцев», или «штрих-кодирования». В процессе комплексного изучения метаболома сырья крапивы двудомной, произрастающей в условиях Центрального Черноземья, установлено накопление в значительных количествах свободных аминокислот, дубильных веществ, органических кислот и полисахаридов. С применением метода капиллярного электрофореза авторами в листьях крапивы двудомной исследован состав свободных водорастворимых простых сахаров, органических кислот, витаминов группы В, а также полный аминокислотный состав. Установлено значительное содержание рибофлавина и холина, а также масляной и янтарной кислот. Флавоноиды в листьях крапивы двудомной, произрастающей в условиях Центрального Черноземья, представлены соединениями гликозидной природы, в основном производными агликонов кемпферола, кверцетина и изорамнетина. В листьях обнаружены основные производные оксикоричных кислот 2-кофеоиляблочная, кислоты хлорогеновая и розмариновая. В качестве хемомаркеров могут быть использованы минорные компоненты – кислоты неохлорогеновая и криптохлорогеновая, а также кофейная, каftarовая и *n*-кумаровая. Закономерности накопления маркерных для данного ЛРС группы БАВ – ОКК весьма похожи, что, по всей видимости, определяется в основном генетическими особенностями вида и мало зависит от факторов окружающей среды. Показано отсутствие ингибирующего влияния на процессы биосинтеза ОКК в листьях растения негативного воздействия хозяйственной деятельности человека. На основе расчета коэффициентов биологического поглощения авторами показано, что данный вид крапивы является мощным концентратом тяжелых металлов, в частности, никеля и токсичного контролируемого элемента – ртути; в значительной степени аккумулирует также кадмий, свинец и мышьяк. Это чрезвычайно важно, так как данное ЛРС заготавливается в масштабах фармацевтических производств от дикорастущих растений.

Список литературы

1. Орлова А.А., Стругар Й., Штарк О.Ю., Жуков В.А., Лужанин В.Г., Повыдыш М.Н. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10. №1. С. 97–105. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105.
2. Коломиец Н.Э., Калинкина Г.И., Сапронова Н.Н. Стандартизация листьев крапивы двудомной // Фармация. 2011. №6. С. 22–24.
3. Тринеева О.В., Воропаева С.С., Сливкин А.И. Выбор оптимальной системы для определения пигментов листьев крапивы двудомной методом ТСХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2013. Т. 13, вып. 2. С. 213–219.
4. Копытько Я.Ф., Лапинская Е.С., Сокольская Т.А. Применение, химический состав и стандартизация сырья и препаратов *Urtica* (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. №10. С. 32–40.
5. Пецуха В.С., Чебыкин Е.П., Федосеева Г.М. Изучение элементного состава крапивы коноплевой // Сибирский медицинский журнал. 2008. №6. С. 88–90.
6. Скалозубова Т.А., Марахова А.И., Сорокина А.А., Федоровский Н.Н. Полисахариды в листьях и настое крапивы двудомной // Фармация. 2012. №2. С. 5–7.
7. Гладышев А.А., Гусев Н.Ф., Королев А.С., Немерешина О.Н. Продуцирование биологически активных веществ в тканях *Urtica dioica* L. на шламовом поле криолитового производства // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2012. Т. 4. №36-1. С. 215–218.
8. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Воропаева С.С. Определение органических кислот в листьях крапивы двудомной // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2013. №2. С. 215–219.
9. Федосеева Г.М., Пецуха В.С. Количественное определение витаминов в листьях крапивы коноплевой // Сборник научных трудов: «Фармация из века в век. Анализ и стандартизация лекарственных средств». СПб., 2008. Т. III. С. 170–172.
10. Яцок В.Я., Чалый Г.А., Сошникова О.В. Биологически активные вещества травы крапивы двудомной // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2006. №1. С. 25–29.
11. Губин К.В., Ханина М.А. Анализ аминокислотного и элементного состава надземной части и сухого экстракта *Urtica cannabina* L. // Медицина и образование в Сибири. 2011. №5. [Электронный ресурс]. URL: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=538.
12. Губин К.В., Ханина М.А. Изучение химического состава надземной части крапивы коноплевой флоры Сибири // Химия растительного сырья. 2009. №2. С. 89–92.
13. Лунева Н.Н., Закота Т.Ю., Федорова Ю.А. Распространение крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) и крапивы жгучей (*U. urens* L.) на территории Российской Федерации // Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции. 2020. Т. 181(4). С. 144–155. DOI: 10.30901/2227-8834-2020-4-144-155.
14. Smoylovska G.P. Identification of phytosterins in *Urtica dioica* L. (overground part) // Запорожский медицинский журнал. 2017. Т. 19. №1(100). С. 90–93.

15. Ушанова В.М., Лебедева О.И., Репях С.М. Исследование влияния условий произрастания на химический состав крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) // Химия растительного сырья. 2001. №3. С. 97–104.
16. Лигостаева Ю.В., Качкин К.В. Влияние места произрастания на содержание биологически активных веществ в листьях крапивы двудомной // Наукосфера. 2021. №6-1. С. 36–39. DOI: 10.5281/zenodo.4954334.
17. Маркова Е.В., Лазарев А.В. Особенности морфологии вегетативных побегов *Urtica dioica* L. // Научные ведомости. Серия Естественные науки. 2010. №15(86). С. 34–39.
18. Балагозян Э.А., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Орехова А.Д. Сравнительный фитохимический анализ сырья крапивы двудомной и ее основных примесей // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016. Т. 19. №12. С. 15–18.
19. Лежнева Л.П., Хаджиева З.Д., Темирбулатова А.М. Технологический поиск оптимальной композиции геля на основе фитокомплексов крапивы двудомной // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017. №5 (254). С. 129–133.
20. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М., 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.femb.ru/feml>.
21. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
22. Сошникова О.В. Изучение химического состава и биологической активности растений рода крапива: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. Курск, 2006. 22 с.
23. Тринеева О.В. Методы и перспективы определения микотоксинов в лекарственном растительном сырье (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. №3. С. 67–109. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-67-109.
24. Тринеева О.В., Сафонова И.И., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Идентификация органических кислот методом ТСХ в извлечениях из растительных объектов // Сорбционные и хроматографические процессы. 2013. Вып. 6. С. 896–901.
25. Тринеева О.В., Сафонова Е.Ф., Сливкин А.И. Определение жирорастворимых витаминов в растительных объектах методом ТСХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2014. Т. 14. №1. С. 144–149.
26. Тринеева О.В. Разработка теоретических подходов к определению основных групп биологически активных веществ лекарственного растительного сырья методом ТСХ // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10. №2. С. 69–79. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-69-79.
27. Тринеева О.В. Сравнительная характеристика определения сахаров различными методами в листьях крапивы двудомной // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. №2. С. 91–97. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-91-97.
28. Тринеева О.В. Теоретические и методологические подходы к стандартизации и оценке качества лекарственного растительного сырья и масляных экстрактов на его основе: дисс. ... доктора фарм. наук. М., 2017. 441 с.
29. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Определение антиоксидантной активности извлечений из листьев крапивы двудомной различными методами // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. №3. С. 59–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-59-66.
30. Тринеева О.В., Синкевич А.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Исследование аминокислотного состава извлечений из растительных объектов // Химия растительного сырья. 2015. №2. С. 141–148.
31. Сергунова Е.В., Марахова А.И., Аврач А.С. Методы количественного определения органических кислот в лекарственном растительном сырье и водных извлечениях // Фармация. 2013. №4. С. 8–11.
32. Тринеева О.В., Сливкин А.И. Применение различных методов при определении дубильных веществ в листьях крапивы // Фармация. 2014. №1. С. 16–19.
33. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Воропаева С.С. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях крапивы двудомной // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2014. №1. С. 138–144.
34. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Дмитриева А.В. Определение суммы свободных аминокислот в листьях крапивы двудомной // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. №5. С. 19–25.
35. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) // Химия растительного сырья. 2015. №3. С. 105–110.
36. Тринеева О.В., Перова И.Б., Сливкин А.И., Эллер К.И. Исследование состава фенольной фракции листьев крапивы двудомной // Биофармацевтический журнал. 2017. Т. 9. №3. С. 44–48.
37. Великая Т.В., Кожанова К.К., Жетерова С.К., Дрегерт О.А. Определение качественного состава крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) методом ТСХ // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. №1(43). С. 78–80. DOI: 10.18454/IRJ.2016.43.015.
38. Дьякова Н.А. Оценка загрязнения лекарственного растительного сырья Центрального Черноземья тяжелыми металлами на примере листьев крапивы двудомной // Новости науки в АПК. 2019. №3(12). С. 358–362. DOI: 10.25930/2218-855X/091.3.12.2019.
39. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка листьями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. №2. С. 145–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-145-156.
40. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Чупандина Е.Е., Гапонов С.П. Выявление допустимых зон заготовки лекарственного растительного сырья вблизи транспортных магистралей // Химия растительного сырья. 2020. №4. С. 179–186. DOI: 10.14258/jcprgm.2020047609.

41. Бобина Е.А., Шишорина Л.А., Дьякова Н.А. Влияние антропогенной нагрузки на накопление оксикоричных кислот в листьях крапивы двудомной, собранной в урбоценозах Воронежской области // Смоленский медицинский альманах. 2021. №1. С. 48–51.
42. Дьякова Н.А., Гапонов С.П., Сливкин А.И., Бобина Е.А., Шишорина Л.А. Накопление биологически активных веществ листьями крапивы двудомной, собранными в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Традиционная медицина. 2020. №2 (61). С. 47–51.
43. Патент №2530620 (РФ). Способ определения жирорастворимых витаминов А, D2, Е и β -каротина при совместном присутствии методом ТСХ / О.В. Тринеева, Е.Ф. Сафонова, А.И. Сливкин. 2014.
44. Тринеева О.В., Синкевич А.В. ТСХ-анализ аминокислотного состава настоя листьев крапивы двудомной // Материалы междунар. заочной научно-практической конференции «Наука, образование, общество: тенденции и перспективы». (3 февраля 2014 г.). М., 2014. С. 131–133.
45. Тринеева О.В., Воропаева С.С., Сливкин А.И. Совершенствование методики количественного определения кальция и магния в листьях крапивы двудомной // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. Т. 26. №11(182). С. 237–241.
46. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Дортгулыев Б. Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и масляных препаратах на его основе (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. №1. С. 152–155.
47. Тринеева О.В., Синкевич А.В., Сафонова Е.Ф., Сливкин А.И. Определение аминокислот в лекарственном растительном сырье методом ТСХ (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной) // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. №5. С. 37–41.
48. Тринеева О.В., Сафонова Е.Ф., Воропаева С.С., Сливкин А.И. Антиоксидантная активность водно-спиртовых извлечений листьев крапивы двудомной // Фармация. 2013. №1. С. 11–12.
49. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Карлов П.М. Определение экстрактивных веществ в некоторых видах лекарственного растительного сырья // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2013. №2. С. 220–224.
50. Pinelli P. et al. Extraction and HPLC analysis of phenolic compounds in leaves, stalks, and textile fibers of *Urtica dioica* L. // J. Agric. Food Chem. 2008. Vol. 56. N19. Pp. 9127–9132.
51. Grevsen K., Fretté X.C., Christensen L.P. Concentration and composition of flavonol glycosides and phenolic acids in aerial parts of stinging nettle (*Urtica dioica* L.) are affected by nitrogen fertilization and by harvest time // Europ. J. Hort. Sci. 2008. Vol. 73. N1. Pp. 20–27.
52. Тринеева О.В., Рудая М.А., Сливкин А.И. Определение в лекарственном растительном сырье витаминов группы В (на примере плодов облепихи крушиновидной и листьев крапивы двудомной) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. №3. С. 131–134.
53. Trineeva O.V., Slivkin A.I. Development of a technique for codetermination of tannin and gallic acid in medicinal plant raw material // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2019. Vol. 53. N4. Pp. 361–367. DOI: 10.1007/s11094-019-02006-y.
54. Терёшкина О.И., Самылина И.А., Рудакова И.П., Гравель И.В. Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов // Биомедицина. 2011. №3. С. 80–85.
55. Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. Оценка риска радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья // Фармация. 2011. №7. С. 3–6.
56. Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Гравель И.В., Самылина И.А. Проблема нормирования тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // Фармация. 2010. №2. С. 7–11.

Поступила в редакцию 4 июля 2021 г.

После переработки 23 января 2022 г.

Принята к публикации 8 февраля 2022 г.

Для цитирования: Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Состав метаболома крапивы двудомной, произрастающей на территории Центрального Черноземья (обзор) // Химия растительного сырья. 2022. №2. С. 5–18. DOI: 10.14258/jcrpm.2022029810.

Trineyeva O.V.*, Slivkin A.I., Safonova Ye.F. METABOLOME COMPOSITION OF STINGING NETTLE GROWING IN THE CENTRAL CHERNOZEM REGION (REVIEW)

Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394018 (Russia), e-mail: trineevaov@mail.ru

The plant metabolome is the totality of all primary and secondary metabolites and can be considered as a result of the implementation of genetic information, a «link» between the genotype and phenotype. The chemical composition of most medicinal plants and herbal medicinal preparations derived from them, which are multicomponent extracts, is not always fully known. Stinging nettle is one of the valuable plants with a wide distribution area. The metabolome of nettle medicinal plant materials includes a large number of classes of various biologically active substances (BAS). The study of profiles of secondary metabolites is an important direction for studying the variability of the phytochemical composition depending on the climatic conditions of growth, harvesting and drying. In the work, the collection and analysis of scientific information on the study of the profiles of various groups of biologically active substances and their identification in extracts from the raw material of stinging nettle (leaves and grass) growing on the territory of the Central Black Earth region of Russia was carried out by TLC using the so-called «fingerprint» method or «bar coding». The literature data on the results of a comprehensive study of the composition of the metabolome of this raw material (flavonoids, chlorophyll compounds, carotenoids, tannins, oxycinnamic acids, amino acids, organic acids, triterpene glycosides, polysaccharide complex, vitamins and some macroelements) by various groups of scientists over the past 20 years are summarized and systematized. Stinging nettle, growing in the conditions of the Central Chernozem region, as analysis showed, accumulate free amino acids, tannins, organic acids and polysaccharides in significant quantities. The composition of free water-soluble simple sugars, organic acids, vitamins of group B, as well as the complete amino acid composition was studied in the leaves of stinging nettle by capillary electrophoresis. A significant content of riboflavin and choline, as well as butyric and succinic acids has been established. Flavonoids in the leaves of stinging nettle growing in the conditions of the Central Chernozem region are represented by glycosides, the aglycones of which are mainly quercetin, isorhamnetin and kaempferol. The main representatives of the group of hydroxycinnamic acids in the leaves of stinging nettle in this region are chlorogenic acids, 2-coffee-malic and rosemary acids. As chemomarkers, neochlorogenic and cryptochlorogenic acids – isomers of caffeoylquinic acids, as well as caffeic, cafftaric and n-coumaric acids can be used.

Keywords: metabolome, biologically active substances, stinging nettle, leaves, grass, Central Chernozem region, TLC profile, fingerprint method, capillary electrophoresis, marker substances.

References

- Orlova A.A., Strugar Y., Shtark O.Yu., Zhukov V.A., Luzhanin V.G., Povydysh M.N. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 97–105. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105. (in Russ.).
- Kolomiyets N.E., Kalinkina G.I., Saproнова N.N. *Farmatsiya*, 2011, no. 6, pp. 22–24. (in Russ.).
- Trineyeva O.V., Voropayeva S.S., Slivkin A.I. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 213–219. (in Russ.).
- Kopyt'ko Ya.F., Lapinskaya Ye.S., Sokol'skaya T.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2011, vol. 45, no. 10, pp. 32–40. (in Russ.).
- Petsukha V.S., Chebykin Ye.P., Fedoseyeva G.M. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2008, no. 6, pp. 88–90. (in Russ.).
- Skalozubova T.A., Marakhova A.I., Sorokina A.A., Fedorovskiy N.N. *Farmatsiya*, 2012, no. 2, pp. 5–7. (in Russ.).
- Gladyshev A.A., Gusev N.F., Korolev A.S., Nemereshina O.N. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2012, vol. 4, no. 36-1, pp. 215–218. (in Russ.).
- Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Voropayeva S.S. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2013, no. 2, pp. 215–219. (in Russ.).
- Fedoseyeva G.M., Petsukha V.S. *Sbornik nauchnykh trudov: «Farmatsiya iz veka v vek. Analiz i standartizatsiya lekarstvennykh sredstv»*. [Collection of scientific papers: “Pharmacy from century to century. Analysis and standardization of medicines”]. St. Petersburg, 2008, vol. III, pp. 170–172. (in Russ.).
- Yatsyuk V.Ya., Chalyy G.A., Soshnikova O.V. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*, 2006, no. 1, pp. 25–29. (in Russ.).
- Gubin K.V., Khanina M.A. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri*, 2011, no. 5. URL: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=538. (in Russ.).
- Gubin K.V., Khanina M.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2009, no. 2, pp. 89–92. (in Russ.).
- Luneva N.N., Zakota T.Yu., Fedorova Yu.A. *Trudy po prikladnoy botanike, genetike i seleksii*, 2020, vol. 181(4), pp. 144–155. DOI: 10.30901/2227-8834-2020-4-144-155. (in Russ.).
- Smoylovska G.P. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*, 2017, vol. 19, no. 1(100), pp. 90–93.
- Ushanova V.M., Lebedeva O.I., Repyakh S.M. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2001, no. 3, pp. 97–104. (in Russ.).
- Ligostayeva Yu.V., Kachkin K.V. *Naukosfera*, 2021, no. 6-1, pp. 36–39. DOI: 10.5281/zenodo.4954334. (in Russ.).
- Markova Ye.V., Lazarev A.V. *Nauchnyye vedomosti. Seriya Yestestvennyye nauki*, 2010, no. 15(86), pp. 34–39. (in Russ.).
- Balagozyan E.A., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.Ye., Orekhova A.D. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2016, vol. 19, no. 12, pp. 15–18. (in Russ.).
- Lezhneva L.P., Khadzhayeva Z.D., Temirbulatova A.M. *Nauchnyye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*, 2017, no. 5 (254), pp. 129–133. (in Russ.).
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIII izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed.]. Moscow, 2015. URL: <http://www.femb.ru/feml>. (in Russ.).
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed.]. Moscow, 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (in Russ.).
- Soshnikova O.V. *Izucheniye khimicheskogo sostava i biologicheskoy aktivnosti rasteniy roda krapiva: avto-ref. diss. ... kand. farm. nauk.* [Study of the chemical composition and biological activity of plants of the genus nettle: auto-ref. diss. ... cand. farm. Sciences]. Kursk, 2006, 22 p. (in Russ.).
- Trineyeva O.V. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 67–109. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-67-109. (in Russ.).

* Corresponding author.

24. Trineyeva O.V., Safonova I.I., Slivkin A.I., Safonova Ye.F. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*, 2013, no. 6, pp. 896–901. (in Russ.).
25. Trineyeva O.V., Safonova Ye.F., Slivkin A.I. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*, 2014, vol. 14, no. 1, pp. 144–149. (in Russ.).
26. Trineyeva O.V. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 69–79. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-69-79. (in Russ.).
27. Trineyeva O.V. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 91–97. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-91-97. (in Russ.).
28. Trineyeva O.V. *Teoreticheskiye i metodologicheskiye podkhody k standartizatsii i otsenke kachestva lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya i mashlyanykh ekstraktov na yego osnove: diss. ... doktora farm. nauk*. [Theoretical and methodological approaches to standardization and quality assessment of medicinal plant raw materials and oil extracts based on it: diss. ... Dr. Pharm. Sciences]. Moscow, 2017, 441 p. (in Russ.).
29. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Safonova Ye.F. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 59–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-59-66. (in Russ.).
30. Trineyeva O.V., Sinkevich A.V., Slivkin A.I., Safonova Ye.F. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2015, no. 2, pp. 141–148. (in Russ.).
31. Sergunova Ye.V., Marakhova A.I., Avrach A.S. *Farmatsiya*, 2013, no. 4, pp. 8–11. (in Russ.).
32. Trineyeva O.V., Slivkin A.I. *Farmatsiya*, 2014, no. 1, pp. 16–19. (in Russ.).
33. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Voropayeva S.S. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2014, no. 1, pp. 138–144. (in Russ.).
34. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Dmitriyeva A.V. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2015, no. 5, pp. 19–25. (in Russ.).
35. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Safonova Ye.F. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2015, no. 3, pp. 105–110. (in Russ.).
36. Trineyeva O.V., Perova I.B., Slivkin A.I., Eller K.I. *Biofarmatsevticheskij zhurnal*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 44–48. (in Russ.).
37. Velikaya T.V., Kozhanova K.K., Zheterova S.K., Dregert O.A. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*, 2016, no. 1(43), pp. 78–80. DOI: 10.18454/IRJ.2016.43.015. (in Russ.).
38. D'yakova N.A. *Novosti nauki v APK*, 2019, no. 3(12), pp. 358–362. DOI: 10.25930/2218-855X/091.3.12.2019. (in Russ.).
39. D'yakova N.A. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*, 2020, no. 2, pp. 145–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-145-156. (in Russ.).
40. D'yakova N.A., Slivkin A.I., Chupandina Ye.Ye., Gaponov S.P. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2020, no. 4, pp. 179–186. DOI: 10.14258/jcpm.2020047609. (in Russ.).
41. Bobina Ye.A., Shishorina L.A., D'yakova N.A. *Smolenskiy meditsinskiy al'monakh*, 2021, no. 1, pp. 48–51. (in Russ.).
42. D'yakova N.A., Gaponov S.P., Slivkin A.I., Bobina Ye.A., Shishorina L.A. *Traditsionnaya meditsina*, 2020, no. 2 (61), pp. 47–51. (in Russ.).
43. Patent 2530620 (RU). 2014. (in Russ.).
44. Trineyeva O.V., Sinkevich A.V. *Materialy mezhdunar. zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Nauka, obrazovaniye, obshchestvo: tenden-tsii i perspektivy». (3 fevralya 2014 g.)*. [Proceedings of the Intern. correspondence scientific-practical conference "Science, education, society: trends and prospects". (February 3, 2014)]. Moscow, 2014, pp. 131–133. (in Russ.).
45. Trineyeva O.V., Voropayeva S.S., Slivkin A.I. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo uni-versiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2014, vol. 26, no. 11(182), pp. 237–241. (in Russ.).
46. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Dortgulyyev B. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2015, no. 1, pp. 152–155. (in Russ.).
47. Trineyeva O.V., Sinkevich A.V., Safonova Ye.F., Slivkin A.I. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 2015, vol. 49, no. 5, pp. 37–41. (in Russ.).
48. Trineyeva O.V., Safonova Ye.F., Voropayeva S.S., Slivkin A.I. *Farmatsiya*, 2013, no. 1, pp. 11–12. (in Russ.).
49. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Karlov P.M. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Bio-logiya. Farmatsiya*, 2013, no. 2, pp. 220–224. (in Russ.).
50. Pinelli P. et al. *J. Agric. Food Chem.*, 2008, vol. 56, no. 19, pp. 9127–9132.
51. Grevsen K., Fretté X.C., Christensen L.P. *Europ. J. Hort. Sci.*, 2008, vol. 73, no. 1, pp. 20–27.
52. Trineyeva O.V., Rudaya M.A., Slivkin A.I. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2017, no. 3, pp. 131–134. (in Russ.).
53. Trineeva O.V., Slivkin A.I. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2019, vol. 53, no. 4, pp. 361–367. DOI: 10.1007/s11094-019-02006-y.
54. Teroshkina O.I., Samylina I.A., Rudakova I.P., Gravel' I.V. *Biomeditsina*, 2011, no. 3, pp. 80–85. (in Russ.).
55. Teroshkina O.I., Rudakova I.P., Samylina I.A. *Farmatsiya*, 2011, no. 7, pp. 3–6. (in Russ.).
56. Teroshkina O.I., Rudakova I.P., Gravel' I.V., Samylina I.A. *Farmatsiya*, 2010, no. 2, pp. 7–11. (in Russ.).

Received July 4, 2021

Revised January 23, 2022

Accepted February 8, 2022

For citing: Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Safonova Ye.F. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2022, no. 2, pp. 5–18. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcpm.2022029810.