

А. А. Павлова (асп.)¹, С. Р. Хасанова (д.фарм.н., проф.)¹,
Н. В. Кудашкина (д.фарм.н., проф., зав.каф.)¹, Т. В. Булгаков (к.фарм.н., вед.спец.)²,
А. Д. Мураталиева (к.фарм.н., доц., зав. каф.)³

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ СЫРЬЯ БОЯРЫШНИКА ПЕНСИЛЬВАНСКОГО *CRATAEGUS PENNSYLVANICA ASHE*

¹ Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
кафедра фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: svet-khasanova@yandex.ru

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
национальная антидопинговая лаборатория (институт)
105005, г. Москва, Елизаветинский переулок, д. 10, стр. 1; e-mail: tricster@inbox.ru

³ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,
кафедра фармакогнозии и химии лекарственных средств
720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. И.Ахунбаева, 92; e-mail: akhunbaev@kgma.kg

A. A. Pavlova¹, S. R. Khasanova¹, N. V. Kudashkina¹, T. V. Bulgakov², A. D. Muratalieva³

RESEARCH OF THE METABOLOMIC PROFILE OF RAW MATERIALS OF *CRATAEGUS PENNSYLVANICA ASHE*

¹ Bashkir state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation
3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail: svet-khasanova@yandex.ru

² Lomonosov Moscow State University
10, Elizavetinskiy pereulok Str., build. 1, 105005, Moscow, Russia; e-mail: tricster@inbox.ru

³ Kyrgyz State Medical Academy I.K. Akhhunbayev
92, I. Akhunbayeva Str., 996720020, Kyrgyz Republic, Bishkek; e-mail: akhunbaev@kgma.kg

Приведены результаты исследования метаболомного профиля сырья боярышника пенсильванского *Crataegus pennsylvanica Ashe*. Из побегов, листьев, цветков и плодов путем однократной мацерации получены липофильные фракции, которые в дальнейшем исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором (ГХ-МС). В ходе исследования идентифицировано 43 биологически активных вещества, наибольшее количество из которых содержится в побегах. Мажорными компонентами являются вещества тритерпенового ряда и фитостерины. На основании этих данных можно предположить наличие у исследуемого вида боярышника новые фармакологические эффекты. Проведенные исследования доказывают целесообразность дальнейшего изучения боярышника пенсильванского *C. pennsylvanica* для внедрения в медицину и фармацию.

Ключевые слова: *Crataegus pennsylvanica*; боярышник пенсильванский; время удерживания; газовая хроматография; качественный анализ; липофильные извлечения; мажорные соединения; масс-спектр; метаболомный профиль; фармакологические свойства.

This article presents studies on the study of the metabolomic profile of various types of raw materials of *Crataegus pennsylvanica Ashe*. Lipophilic fractions were obtained from shoots, leaves, flowers and fruits by single maceration. Lipophilic fractions were researched by gas chromatography with a mass-selective detector (GC-MS). During the study, 43 biologically active substances were found. The largest number of these biologically active substances is contained in the shoots. Substances of the triterpene series, phytosterols were found. Based on these studies, it is possible to assume the presence of new pharmacological effects in this species of hawthorn. These studies show the need for further study of *C. pennsylvanica* for introduction into medicine and pharmacy.

Key words: *Crataegus pennsylvanica*; gas chromatography; lipophilic extracts; major compounds; mass spectrum; metabolomic profile; Pennsylvania hawthorn; pharmacological properties; qualitative analysis; retention time

Дата поступления 17.04.23

Растения рода *Crataegus* L. семейства *Rosaceae* представляют собой кустарники и/или другие древесные формы и произрастают в зонах с умеренным климатом ¹. Они используются в народной и официальной медицине, применяются для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, переутомления, головокружения. Химический состав боярышников разнообразен, они содержат флавоноиды, органические кислоты, дубильные вещества, каротиноиды, витамин С ². В Государственную фармакопею Российской Федерации включены 12 видов боярышника ³, у которых лекарственным растительным сырьем являются цветки и плоды, в то время, как за рубежом в медицинской практике используются и листья, и побеги боярышника ⁴. В настоящее время большой интерес проявляется к североамериканским видам боярышника, которые хорошо интродуцированы во многих климатических зонах России ⁵. После изучения их химического состава и фармакологических свойств, они также могут быть включены в отечественную фармакопею ⁶. Одним из современных направлений изучения химического состава растений является исследование их метаболомного профиля, который представляет собой характерный набор биологически активных веществ растения, идентифицированный с использованием таких методов, как ВЭЖХ-МС, ГХ-МС ⁷⁻⁹. Основными компонентами метаболома растения, идентифицированного методом ГХ-МС, являются липофильные соединения, которые проявляют такие фармакологические эффекты, как антиатеросклеротический, ранозаживляющий, гиполипидемический ^{10, 11}. Эти исследования помогают также установить мажорные и минорные компоненты, их систематическую принадлежность, что способствует выбору перспективных источников биологически активных соединений.

Целью исследования явилось изучение метаболомного профиля сырья боярышника пенсильванского *C. pennsylvanica*.

Материалы и методы

Материалом исследования явились плоды *C. pennsylvanica*, собранные осенью 2021 года в период плодоношения а также побеги, цветки, листья *C. pennsylvanica*, собранные весной 2022 года в период цветения растения в Южно-Уральском ботаническом саду-институте – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН. Плоды сушили на электросушилке при 60 °С, а цветки, листья и побеги – воздушно-теньевым методом, после чего сырье хранили в су-

хом проветриваемом помещении при комнатной температуре и влажности не более 50%.

Из плодов, побегов, цветков и листьев, измельченных в железной ступке с пестиком до размера частиц, проходящих через сито с диаметром отверстия 2 мм, были получены липофильные фракции путем однократной мацерации 5.0 г сырья (точная навеска), петролейным эфиром 40–70 °С (фирма-производитель ЭКОС-1, ТУ 2631-074-44493179-01) в соотношении 1:10 в течение недели при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

С помощью метода ГХ-МС на газовом хроматографе Agilent 8890 GC System с масс-селективным детектором Agilent Technologies 5977 исследовали метаболомный профиль полученных извлечений *C. pennsylvanica*. Условия хроматографирования: капиллярная колонка HP-5MS 30 м × 0.25 мм × 0.25 мм (сорбент – полидиметилсилоксан), скорость потока гелия – 1 мл/мин, градиент температур: 80 °С – 2 мин, затем скорость нагрева 5°С/мин до 290 °С, время выдержки при исходной температуре 2 мин, время выдержки при конечной температуре – 10 мин; температура инжектора 280 °С, объем вводимой пробы 1 мкл. Детектор применяли в режиме электронного удара (70 эВ), спектры регистрировались в режиме сканирования по ионному току.

Анализ липофильных метаболитов проводили в сравнении с библиотечными масс-спектрами. В настоящей статье представлены данные идентифицированных соединений с коэффициентом подобия библиотечным спектрам не менее 80%.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований получены следующие результаты (табл. 1):

- в побегах *C. pennsylvanica* обнаружено 76 соединений, из них идентифицировано 43. Основными группами соединений явились алканы, жирные кислоты, токоферолы, каротиноиды, флавоноиды, эфирные масла, тритерпеновые сапонины, кетоны, лактоны, сложные эфиры карбоновых кислот, фитостерины;

- в листьях *C. pennsylvanica* обнаружено 36 соединений, из них идентифицировано 25. Основными группами соединений явились алканы, сложные эфиры карбоновых кислот, эфирные масла, токоферолы, жирные кислоты, флавоноиды, жирные кислоты, лактоны, фитостерины, тритерпеновые сапонины;

- в цветках *C. pennsylvanica* обнаружено 32 соединения, из них идентифицировано 23. Основными группами соединений явились алканы, сложные эфиры карбоновых кислот, эфирные

Результаты анализа ГХ-МС сырья *C. pennsylvanica*

№	Время удерж., мин	Наименование вещества	Концентрация в пробе (площадь пика, ·10 ⁶)			
			Побеги	Листья	Цветки	Плоды
1	2.460	1-Heptatriacotanol	2.96	2.39	3.77	2.76
2	2.615	α -Pinene	2.39	1.59	2.52	2.31
3	3.436	cyclodecanone	2.40		2.03	
4	3.442	2,5-octadecadienoic acid, methyl ester	4.21	2.88		2.18
5	3.830	Eucalyptol	4.21	3.46	5.02	3.99
6	12.824	cis-13-Ecosenoic acid	14.71			
7	13.854	Docosane	4.37		2.94	
8	14.146	Oleic acid	4.46	13.01		
9	14.433	Hexadecanoic acid 2, 3 -dihydroxypropyl ester				8.97
10	14.435	n-Hexadecanoic acid	53.77	6.61	13.39	
11	14.853	Phthalic acid, butyl-3-(2-methoxyethyl)-heptyl ester	97.58	6.16	6.43	8.96
12	15.767	Isochiapin B	30.48	11.23	49.09	2.04
13	15.924	Linderenolide	16.07	2.96	1.65	7.64
14	16.143	Culmorin	95.20	33.82	28.60	
15	16.312	Heneicosane	53.23	7.11	9.41	
16	16.663	(2R,3S,4R,4aR,7R,8S)-8-[2(furan-3yl)-ethyl]4a,7,8-trimethylspiro[2,3,5,6,7,8a-hexahydro-1H-naphthalene-4,2-oxirone]-2,3-diol	58.04	2.04	7.91	1.47
17	17.524	Pentacosane	81.95	85.73		2.04
18	17.923	Luteolin 7-O-D-glucoside	80.88	12.33	8.92	18.17
19	18.058	3a,6b,8a-trihydroxy-2a-(hydromethyl)-1,1,5,7-tetramethyl-4-oxo-1a,1b,1e,2a,3,3a,4,6a,6b,7,8,8a-dodecahydro-1H-cyclopropa[5',6]benzo[1,2,7]-azuleno[5,6-b]-oxiren-8-ylacetate	63.72	4.01	6.96	
20	18.350	8,14-Seco-3,19-epoxyandrostane-8,14-dione,17a-cetoxy-3betamethoxy4,4-dimethyl-1,1,5,7-tetramethyl-4-oxo-1a,1b,1c,2a,3,3a,4,6a,6b,7,8,8a-dodecahydro-1H-cyclopropa[5',6]-benzo-[1,2,7,8]-azuleno-[5,6-b]-oxiren-8-ylacetate	39.33	4.01	62.76	3.58
21	19.009	Ambrosanolide-B	78.67			
22	19.145	Tetracosane	110.85	10.63	62.76	3.58
23	19.912	9a-(acetyloxy)-3[(acetyloxy)methyl]-2,3,4a,7b-tetrahydroxy-1,1,6,8tetramethyl-5-oxo-1a,1b,2,3,4,4a,5,7a,7b,8,9,9a-dodecahydro-1H-cyclopropa-[3,4]-benzo-[1,2-E]-azulen-9-ylacetate	33.84	37.66	4.30	
24	21.375	Apigenin-6-C-glucoside	101.46	16.60	4.70	
25	22.180	Nonacosane	573.86	179.08	95.75	94.88
26	22.747	δ -Tocopherol	68.42	62.01		
27	23.215	Squalane	132.50	77.33		102.53
28	23.855	γ -Tocopherol	53.09	40.88		
29	24.194	Hexatriacontane	227.80	80.34	12.04	
30	25.207	Lupeol	147.15			
31	26.725	Ursa-9(11),12-dien-3-ol	183.09			
32	26.920	Betulin	31.04			
33	27.789	γ -Sitosterol	184.26	203.27	140.18	47.29
34	27.971	13,27-Cydoursane	83.46			
35	28.508	β -Amyrin	93.02		36.46	
36	28.852	Acetic acid 4,4,6a,6b,8a,11,12,14b-octamethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14b-octa-hydricipen-3yl-ester-(Ursa-9(11),12-diene-3-yl-acetate)	99.03			
37	29.387	α -Amyrin	123.31		96.46	
38	30.485	10-apo-beta-psicaratenic acid 5,6-dihydroxy-methyl ester (5R, 6R)	135.15			8.30
39	32.432	Betulinaldehyde	73.45			
40	33.240	Azafrin	222.34			
41	33.730	Toosendaniin	95.22			
42	34.090	3,12-Oleandione	157.96			
43	34.919	Betulin 28-O-acetate	49.15			

масла, кетоны, флавоноиды, фитостерины, три-терпеновые сапонины;

- в плодах *C. pennsylvanica* обнаружено 18 соединений, из них идентифицировано 17. Основными группами соединений явились алканы, жирные кислоты, углеводы, флавоноиды, эфирные масла, сложные эфиры карбоновых кислот, каротиноиды, фитостерины.

При сравнении полученных данных оказалось, что такие группы соединений, как алканы (нонакан, тетракан), фитостерины (γ -ситостерол), флавоноиды (лютеолин-7-О-гликозид), эфирные масла (α -пинен, эвкалиптол) встречаются во всех пробах. Самое большое количество веществ (43) обнаружено в побегах *C. pennsylvanica*, что свидетельствует о целесообразности их дальнейшего изучения. Кроме того, в побегах широко представлен класс таких три-терпеноидов пентациклического ряда, как урса-9(11)-12-диен-3-ол, бетулин, α - и β -амирин, бетулинальдегид, 13,27-циклоурсан, 3,12-олеандион, лулеол, бетулен-28-О-ацетат, урса-9(11)-12-диен-3-илацетат.

Далее был проведен литературный обзор фармакологических свойств идентифицированных веществ (табл. 2). Как видно, идентифицированные вещества обладают антибактериальными, противовоспалительными, капилляроукрепляющими, антиоксидантными, антитромбоцитарными, гипогликемическими свойствами.

Нами проведен сравнительный анализ по содержанию веществ, обладающих фармакологическими свойствами согласно табл. 2, в извлечениях сырья *C. pennsylvanica*. Мажорными компонентами из биологически активных веществ в плодах в основном являются сквален, 5,6-дигидро-6-гидрокси-5-[(триметилсилил)окси]-метилловый эфир 10'-апокаротиновой кислоты, γ -ситостерол, лютеолин-7-О-гликозид.

В цветках *C. pennsylvanica* преобладают γ -ситостерол, α - и β -амирин.

В листьях *C. pennsylvanica* мажорные компоненты – γ -ситостерол, сквален, токоферол, калморин, лютеолин-7-О-гликозид, апигенин-6-С-гликозид.

Мажорными веществами побегов *C. pennsylvanica* стали азафрин, 5,6-дигидро-6-гидрокси-5-[(триметилсилил)окси]-метилловый эфир 10'-апокаротиновой кислоты, сквален, γ -ситостерол, лулеол, тоосенданин, α - и β -амирин, урса-9(11)-12-диен-3-ол, лютеолин-7-О-гликозид, апигенин-6-С-гликозид (изовитексин). Извлечение побегов *C. pennsylvanica* содержит самое большее количество БАВ, особенно из класса три-терпеновых соединений. Это связано, на наш взгляд, с наличием в сырье не только листьев и цветков, но и стеблей, поэтому актуально дальнейшее изучение именно побегов *C. pennsylvanica*.

Таблица 2

Фармакологические свойства некоторых веществ из сырья *C. pennsylvanica*
(в скобках указаны ссылки на источники)

№	Наименование вещества	Фармакологическое действие
1	1-Heptatria cotanol	антигиперхолестеринемический [12]
2	α -Pine	антибактериальный, противовоспалительный [13]
3	Eucalyptol	антибактериальный, антивирусный, противозудный [14]
4	cis-13-Ecosenoic acid	улучшает деятельность головного мозга [14]
5	Oleic acid	подавляет выработку мочевой кислоты, повышает активность декарбоксилазы ароматических кислот [15]
6	Hexadecanoic acid 2,3-dihydroxypropyl ester	ингибитор арахидоновой кислоты, подавляет выработку мочевой кислоты [12]
7	Isochiapin B	антибактериальный [16]
8	Culmorin	противогрибковый, подавляет глюкуронирование микотоксина дезоксиниваленола <i>in vitro</i> [17, 18]
9	Lu teolin 7-O-D-glucoside	гипоазотемическое, антиоксидантное [19]
10	Apigenin 6-C-glucoside	антиоксидантный, противовоспалительный, антиканцерогенный [20]
11	δ -Tocopherol	антиоксидантный [21]
12	Squalane	пролиферативный, иммуномодулирующий антиоксидантный [22]
13	γ -Tocopherol	антиоксидантный [21]
14	Lu peol	антиканцерогенный, антимутагенный [23]
15	Betulin	противовоспалительный, антиоксидантный, противогрибковый, гиполлипидемический, антисептический [12, 13]
16	γ -Sitosterol	снижает уровень ЛПНП, способствует уменьшению гиперплазии предстательной железы [17, 20]
17	13,27-Cycloursane	антиоксидантный, противовоспалительный [24]
18	β -Amyrin	противовоспалительный, антиоксидантный, гиполлипидемический [15, 25, 26]
19	α -amyrin	противовоспалительный, антиоксидантный, гипогликемический [15, 25, 26]
20	Betulinaldehyde	антибактериальный, противогрибковый [27, 28]
21	Azafrin	антиоксидантный, антитромбоцитарный, гипогликемический [29]
22	Toosendanin	индуцирует апоптоз в различных раковых клетках, противовирусный [30]
23	Betulin 28-O-acetate	антиоксидантный, противовоспалительный [27, 28]

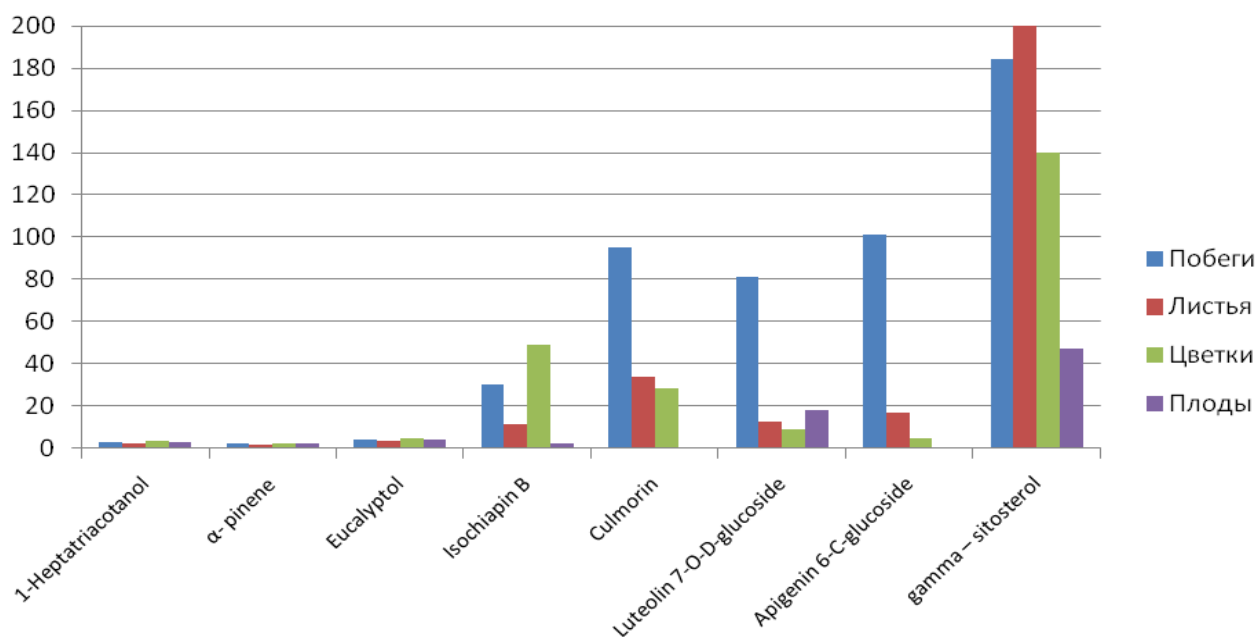


Рис. 1. Содержание мажорных компонентов в *C. pennsylvanica*

При сравнении количественного содержания веществ (по площади пика) плодов, листьев, цветков и побегов, также оказалось, что побеги *C. pennsylvanica* содержат наибольшую концентрацию мажорных компонентов, что еще раз доказывает актуальность изучения данного вида сырья (рис. 1).

В результате данных исследований изучен метаболомный профиль различных видов сырья *C. pennsylvanica*. Идентифицировано 43 соединения, из которых основная часть мажорных соединений относится к группам предельных углеводов, тритерпеноидов и стероидов. Установлено, что мажорными компонентами из биологически активных веществ в плодах являются сквален, 5,6-дигидро-6-гидрокси-5-[(триметилсилил)окси]-метилэфир 10'-апокаротиновой кислоты, γ -ситостерол, лютеолин-7-О-гликозид; в цветках - γ -ситостерол, α - и β -амирин; в листьях - γ -ситостерол, сквален, токоферол, калморин, лютеолин-7-О-гликозид, апигенин-6-С-гликозид; в побегах - азафрин, 5,6-дигидро-6-гидрокси-5-[(триметилсилил)окси]-метилэфир 10'-апокаротиновой кислоты, сквален, γ -ситостерол,

лулеол, тоосенданин, α - и β -амирин, урса-9(11)-12-диен-3-ол, лютеолин-7-О-гликозид, апигенин-6-С-гликозид (изовитексин). В ходе сравнительного анализа, было установлено, что побеги *C. pennsylvanica* содержат наибольшее количество БАВ, что делает дальнейшее изучение данного вида сырья перспективным. Наиболее значимый вклад в формирование метаболомного профиля *C. pennsylvanica* вносят фитостерины (γ -ситостерол) и тритерпеноидные соединения (урса-9(11)-12-диен-3-ол, бетулин, α - и β -амирин, бетулинальдегид, 13,27-циклоурсан, 3,12-олеандион, лулеол, бетулен-28-О-ацетат, урса-9 (11)-12-диен-3-илацетат), что позволяет предположить у сырья возможные фармакологические свойства, такие как антиоксидантные, гиполипидемические, противовоспалительные, противовирусные и антибактериальные.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования *C. pennsylvanica*, как с целью расширения области применения сырья боярышников, так и введения новых близкородственных видов в медицинскую практику.

Литература

1. Hobbs C., Foster S., Hawthorn: a literature review // *Herbal Gram.* – 1994. – №2. – Pp.19-33.
2. Сулейманова С.В., Абакаров М.Г., Ханахмедова К.Ш., Маллаева Р.М. Фармакологические и фармакотерапевтические свойства боярышника (*Crataegus oxyacantha*) // *Успехи современной науки и образования.* – 2017. – Т.4, №3. – С.28-33.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – М.: Росздравнадзор, 2018 (URL: <https://femb.ru>).

References

1. Hobbs C., Foster S. [Hawthorn: a literature review]. *Herbal Gram.*, 1994, no.2, pp.19-33.
2. Suleimanova S.V., Abakarov M.G., Khanakhmedova K.Sh., Mallaeva R.M. *Farmakologicheskie i farmakoterapevticheskie svoystva boiaryshnika (Crataegus oxyacantha)* [Pharmacological and pharmacotherapeutic properties of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*)]. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya* [Successes of modern science and education], 2017, vol.4, no.3, pp. 28-33.
3. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii XIV izdaniya* [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition]. – M.: Roszdravnadzor, 2018 (URL: <https://femb.ru>).

4. Еникеева К.И., Шубина Т.В., Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В. Исследование метаболомного профиля побегов боярышника приречного *Crataegus rivularis* Nutt. и боярышника крупноколючкового *Crataegus macracantha* L. // Традиционная медицина. – 2022. – №2(68). – С.31-36.
5. Вафин Р.В., Путенихин В.П. Боярышники: интродукция и биологические особенности. – М.: Наука, 2003. – 224 с.
6. Киселева Т.Л., Самылина И.А., Карпеев А.А. и др. Анализ номенклатуры лекарственного сырья и производящих растений, разрешенных к медицинскому применению в РФ и входящих в ГФ КНР // Фармация. – 2008. – №2. – С.53-56.
7. Смоликова Г.Н., Шаварда А.Л., Алексейчук И.В. и др. Метаболомный подход к оценке сортовой специфичности семян *Brassica napus* L. // Селекция и биотехнология растений. – 2015. – Т.19, №1. – С.121-127.
8. Okazaki Y., Saito K. Recent advances of metabolomics in plant biotechnology // Plant Biotechnol. Rep. – 2012. – №6. – Pp.1-15.
9. Khakimov B., Bak S., Engelsen B. High-throughput cereal metabolomics: Current analytical technologies, challenges and perspectives // J. Cereal Sci. – 2014. – №59. – Pp.393-418.
10. Сазонова Т.Г. Антиоксиданты и прооксиданты: две стороны одного целого. Ч. 1 // Профилактика today. – 2007. – №9. – С.18-23.
11. Шашкина М.Я., Шашкин П.Н., Сергеев А.В. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т.9, №2. – С.77-86.
12. Baskaran G., Salvamani S., Ahmed S.A., Shaharuddin N.A., Pattiram P.D., Shukor M.Y. HMG-CoA reductase inhibitory activity and phytocomponent investigation of Basella alba leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia // Drug Design, Development and Therapy. – 2015. – №2015. – Pp.509-517.
13. Seol G.H., Kim K.Y. Eucalyptol and Its Role in Chronic Diseases // Adv Exp Med Biol. – 2016. – №929. – Pp.389-398.
14. Электронный ресурс <https://www.careomnia.com/cis-13-eicosenoic-acid-20-1-c-what>.
15. Ram Krishna Rao, N. Vijaya Lakshmi, Lakshmi Sundaram R. Mudiganti. Preliminary phytochemical and GC ms analysis of different extracts of psophocarpus tetragonolobus leaves // Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – V.5, №3. – Pp.1649-1656.
16. Madhusudhan K.N., Vinayarani G., Moorthy S.M., Satish L., Thirupathaiah Y., Maheshwari C., Prakash H.S., Teotia R.S., Sivaprasad V. Isolation, purification and characterization of antibacterial bioactive compounds from *Bougainvillea spectabilis* Leaf // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2019. – V.8, №3. – Pp.2668-2673.
17. Woelflingseder L., Warth B., Vierheilig I. et al. The Fusarium metabolite culmorin suppresses the in vitro glucuronidation of deoxynivalenol // Arch Toxicol. – 2019. – №93. – Pp.1729-1743.
18. Weber J., Vaclavikova M., Wiesenberger G., Haider M., Hametner Ch., Frihlich J., Berthiller F., Adam G., Mikula H., Fruhmhann Ph. Chemical synthesis of culmorin metabolites and their biologic role in Federation XIV edition]. Moscow, Roszdravnadzor Publ., 2018 [URL: <https://femb.ru>].
4. Enikeeva K.I., Shubina T.V., Khasanova S.R., Kudashkina N.V. Issledovanie metabolnogo profilya pobegov bojaryshnika prirechnogo *Crataegus Rivularis* Nutt. i bojaryshnika krupnokoljuchkovogo *Crataegus Macracantha* L. [Study of the metabolomic profile of shoots of riverine hawthorn *Crataegus Rivularis* Nutt. and large-billed hawthorn *Crataegus Macracantha* Lodd.]. Traditsionnaya meditsina [Traditional medicine], 2022, no.2(68), pp.31-36.
5. Vafin R.V., Putenikhin V.P. *Bojaryshniki: introduktsiya i biologicheskie osobennosti* [Hawthorns: introduction and biological features]. Moscow, Nauka Publ., 2003, 224 p.
6. Kiseleva T.L., Samylina I.A., Karpeev A.A. Analiz nomenklatury lekarstvennogo syr'ya i proizvodashchikh rastenii, razreshennykh k meditsinskomu primeneniyu v RF i vkhodnykh v GF KNR [Analyze the nomenclature of medicinal raw materials and producing plants approved for medical use in the Russian Federation and included in the State Budget of the People's Republic of China]. Farmatsiya [Pharmacy], 2008, no.2, pp.53-56.
7. Smolikova G.N., Shavarda A.L., Alekseichuk I.V. *Metabolomnyi podkhod k otsenke sortovoy spetsifichnosti semyan Brassica napus* L. [A metabolomic approach to assessing the varietal specificity of *Brassica napus* L. seeds]. Seleksiya i biotekhnologiya rasteniy [Plant breeding and biotechnology], 2015, vol.19, no.1, pp.121-127.
8. Okazaki Y., Saito K. [Recent advances of metabolomics in plant biotechnology]. Plant Biotechnol. Rep., 2012, no.6, pp.1-15.
9. Khakimov B., Bak S., Engelsen B. [High-throughput cereal metabolomics: Current analytical technologies, challenges and perspectives]. J. Cereal Sci., 2014, no.59, pp.393-418.
10. Sazonova T.G. *Antioksidanty i prooksidanty: dve storony odnogo tselogo. Ch. 1* [Antioxidants and pro-oxidants are two sides of the same whole. P. 1]. Profilaktika today [Prevention today], 2007, no.9, pp.18-23.
11. Shashkina M.Ya., Shashkin P.N., Sergeev A.V. *Rol' karotinoidov v profilaktike naibolee rasprostranennykh zabolevaniy* [The role of carotenoids in the prevention of the most common diseases]. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal], 2010, vol.9, no.2, pp.77-86.
12. Baskaran G., Salvamani S., Ahmed S.A., Shaharuddin N.A., Pattiram P.D., Shukor M.Y. [HMG-CoA reductase inhibitory activity and phytocomponent investigation of Basella alba leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia]. Drug Design, Development and Therapy, 2015, no.2015, pp.509-517.
13. Seol G.H., Kim K.Y. [Eucalyptol and Its Role in Chronic Diseases]. Adv Exp Med Biol., 2016, no.929, pp.389-398.
14. <https://www.careomnia.com/cis-13-eicosenoic-acid-20-1-c-what>.
15. Ram Krishna Rao, N. Vijaya Lakshmi, Lakshmi Sundaram R. Mudiganti. [Preliminary phytochemical and GC ms analysis of different extracts of psophocarpus tetragonolobus leaves]. Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences, 2018, vol.5, no.3, pp.1649-1656.
16. Madhusudhan K.N., Vinayarani G., Moorthy S.M., Satish L., Thirupathaiah Y., Maheshwari C., Prakash H.S., Teotia R.S., Sivaprasad V. [Isolation, purification and characterization of antibacterial bioactive compounds from *Bougainvillea spectabilis* Leaf]. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2019, vol.8, no.3, pp.2668-2673.

- culmorin and acetyl-culmorin treated wheat cells // *Organic and Biomolecular Chemistry*.– 2018.– Is.16(12).– Pp.2043-2048.
19. Воронов И.В., Поскачина Е.Р., Данилова Н.С., Семенова В.В. Ресурсный потенциал по лютеолин-7-глюкозиду *Veronica incana* (*Scrophulariaceae*) в Центральной Якутии // *Научный журнал КубГАУ*.– 2016.– №120.– С.1364-1377.
20. Щербakov А.М., Андреева О.Е. Апигенин ингибирует рост клеток рака молочной железы: роль *era* и *her2/neu* // *Acta Naturae*.– 2015.– №3 (26).– С.149-155.
21. Нилова Л.П., Пилипенко Т.В., Потороко И.Ю. Токоферолы и токотриенолы: свойства, функции, природные источники. аналитический обзор // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии*.– 2021.– №1.– С.68-81.
22. Писарев Д.И., Новиков О.О., Бочарникова М.А., Васильева Ю.Г., Малютин А.Ю. Разработка методики определения содержания сквалена в некоторых растительных жирных маслах // *Научные результаты биомедицинских исследований*.– 2016.– №4.– С.43-53.
23. Tundis R., Menichini F., Rosa M. Recent Insights into the Emerging Role of Triterpenoids in Cancer Therapy // *Studies in Natural Products Chemistry*.– 2014.– Pp.1-32.
24. Fu-Cai Ren, Guan-Yan Li, Nuosu Nama, Zhen-Hua Liu, Liu Yang, Jun Zhou, Jiang-Miao Hu. 13,27-Cycloursane, ursane and oleanane triterpenoids from the leaves of *Lucuma nervosa* // *Fitoterapia*.– 2019.– №136.– Art.104178.
25. Alam M.S., Saha S., Lee Du. Antibacterial and *in vivo* cytotoxic activities of the leaves of *Leucas aspera* // *J. Korean Soc Appl Biol Chem*.– 2014.– V.57.– Pp.551-554.
26. Romero Estrada A., Maldonado-Magana A., Gonzalez-Christen J. et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of six pentacyclic triterpenes isolated from the Mexican copal resin of *Bursera copallifera* // *BMC Complement Altern Med*.– 2016.– №6.– P.422.
27. Воробьева О.А., Малыгина Д.С., Грубова Е.В., Мельникова Н.Б. Производные бетулина. биологическая активность и повышение растворимости // *Химия растительного сырья*.– 2019.– №4.– С.407-430.
28. Патент №2710236 РФ. Композиция на основе бетулина и слоевищ лишайников, обладающая антибактериальным, противовирусным и детоксикационным действием / Шашурин М. М., Кершенгольц Б.М. // *Опублик.* 25.12.2019.
29. Электронный ресурс: <https://www.drugfuture.com/chemdata/Azafrin.html>
30. Электронный ресурс: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/sigma/sml3465>
17. Woelflingseder L., Warth B., Vierheilg I. et al. [The Fusarium metabolite culmorin suppresses the *in vitro* glucuronidation of deoxynivalenol]. *Arch Toxicol*, 2019, no.93, pp.1729-1743.
18. Weber J., Vaclavikova M., Wiesenberger G., Haider M., Hametner C., Frihlich J., Berthiller F., Adam G., Mikula H., Fruhmann P. [Chemical synthesis of culmorin metabolites and their biologic role in culmorin and acetyl-culmorin treated wheat cells]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2017, is.16(12), pp.2043-2048.
19. Voronov I. V., Poskachina E. R., Danilova N. S., Semenova V. V. *Resursnyi potentsial po liuteolin-7-gliukozidu Veronica incana (scrophulariaceae) v Tsentral'noi Yakutii* [Resource potential for luteolin-7-glucoside *Veronica incana* (*Scrophulariaceae*) in Central Yakutia]. *Kubgau Scientific Journal* [Scientific journal of KubSAU], 2016, no.120, pp.1364-1377.
20. Shcherbakov A.M., Andreeva O.E. *Apigenin ingibiruet rost kletok raka molochnoi zhelezy: rol' era i her2/neu* [Apigenin inhibits breast cancer cell growth: the role of era and her2/neu]. *Acta Naturae*, 2015, no.3(26), pp.149-155.
21. Nilova L. P., Pilipenko T. V., Potoroko I. I. *Tokoferoly i tokotrienoly: svoistva, funktsii, prirodnye istochniki* [Tocopherols and tocotrienols: properties, functions, natural sources]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pishchevyie i biotekhnologii* [Bulletin of the South Ural State University. Series: Food and Biotechnology], 2021, no.1, pp.68-81.
22. Pisarev D.I., Novikov O.O., Bocharnikova M.A., Vasil'eva I.G., Maliutina A.I. *Razrabotka metodiki opredeleniya sodержaniya skvalena v nekotorykh rastitel'nykh zhirnykh maslakh* [Development of a method for determining the content of squalene in some vegetable fatty oils]. *Scientific results of biomedical research*, 2016, no.4, pp.43-53.
23. Tundis R., Menichini F., Rosa M. [Recent Insights into the Emerging Role of Triterpenoids in Cancer Therapy]. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2014, pp.1-32.
24. Fu-Cai Ren, Guan-Yan Li, Nuosu Nama, Zhen-Hua Liu, Liu Yang, Jun Zhou, Jiang-Miao Hu. [13,27-Cycloursane, ursane and oleanane triterpenoids from the leaves of *Lucuma nervosa*]. *Fitoterapia*, 2019, no.136, art.104178.
25. Alam M.S., Saha S., Lee Du. [Antibacterial and *in vivo* cytotoxic activities of the leaves of *Leucas aspera*]. *J. Korean Soc Appl Biol Chem*, 2014, vol.57, pp.551-554.
26. Romero Estrada A., Maldonado-Magana A., Gonzalez-Christen J. et al. [Anti-inflammatory and antioxidative effects of six pentacyclic triterpenes isolated from the Mexican copal resin of *Bursera copallifera*]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, no.6, p.422.
27. Vorob'eva O.A., Malygina D.S., Grubova E.V., Mel'nikova N.B. *Proizvodnye betulina. biologicheskaya aktivnost' i povyshenie rastvorimosti* [Derivatives of betulin. biological activity' and increased solubility]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant raw materials], 2019, no.4, pp.407-430.
28. Shashurin M. M., Kershengol'ts B.M. *Kompozitsiya na osnove betulina i sloevishch lichainikov, obladayushchaya antibakterial'nym, protivovirusnym i detoksikatsionnym deistviem* [Composition based on betulin and lichen layers, with antibacterial, antiviral detoxification effect]. Patent RF no. 2710236, 2019.
29. <https://www.drugfuture.com/chemdata/Azafrin.html>.
30. <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/sigma>.