

На правах рукописи



ДЫЛЕНОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *ARTEMISIA FRIGIDA*
WILLD. И *ARTEMISIA JACUTICA* DROB. И РАЗРАБОТКА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ИХ ОСНОВЕ

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Улан-Удэ – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Байкальский институт природопользования Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

Раднаева Лариса Доржиевна – доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна - доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук / лаборатория медико-биологических исследований, старший научный сотрудник

Цыбиктарова Лилия Пурбуевна - кандидат фармацевтических наук, Министерство здравоохранения Республики Бурятия / отдел лекарственного обеспечения, консультант

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Защита состоится «11» декабря 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «08» октября 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.б.н., доцент

Хобракова Валентина Бимбаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В поисках новых лекарственных соединений исследователи все чаще обращаются к растениям рода *Artemisia* L. Такое пристальное внимание к роду объясняется не только их распространенностью и доминированием на больших территориях (Березовская Т.П., 1991; Красноборов И.М., 1997; Ханина М.А., 2018), но и большим разнообразием биологически активных веществ, в частности терпеновой природы, обладающих широким спектром биологической активности: антибактериальной, антиоксидантной, противовоспалительной, цитотоксической, кардиотонической, анальгезирующей, спазмолитической, гипогликемической, гипотензивной, противогрибковой и др. (Jodynis-Liebert J., 1999; Атажанова Г.А., 2008).

Республика Бурятия входит в состав Ангарского флористического центра происхождения полыней, где произрастает 46 видов полыней, многие из них имеют обширный ареал и формируют значительную фитомассу, что определяет возможности их практического использования (Намзалов Б.Б., 1999; Аненхонов О.А., 2001). Анализ химического состава эфирных масел полыней флоры Бурятии показал, что наиболее перспективны для применения в медицине виды секции *Absinthium*, ряда *Frigidae* – полынь холодная *Artemisia frigida* Willd. и полынь якутская *Artemisia jacutica* Drob. (Жигжитжапова С.В., 2018; Dylenova E.P., 2019; Zhigzhitzhapova S.V., 2017; Zhigzhitzhapova S.V., 2019).

A. frigida широко применяется в традиционной медицине народов Востока при лечении ран, авитаминозов, туберкулезе, нервных расстройств, для регулирования давления, ослабления процессов опухания суставов, при головной и зубной болях (Баторова С.М., 1991; Жамбалдорчже, 2011). *A. jacutica* применяется в народной медицине Якутии и является перспективным источником хамазуленсодержащего эфирного масла, обладающего противовоспалительным, бактерицидным, регенераторным действием (Ханина М.А., 2018). *A. jacutica* также содержит сесквитерпеновый лактон арглабин (Randalova T.E., 2015). Ранее было известно только об одном виде – полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar.et Kit.), эндемике Казахстана, содержащей арглабин, на основе которого был разработан одноименный противоопухолевой препарат (Адекенов С.М., 2006).

Исследования *A. frigida* и *A. jacutica*, как лекарственного растительного сырья, до настоящего времени не проводилось, поэтому фармакогностическая характеристика указанных видов и получение лекарственных средств на их основе является актуальным.

Степень разработанности темы исследования. Исследованию компонентного состава эфирного масла образцов *A. frigida* из разных регионов и стран посвящены работы Бодоева Н.В. (2000), Жигжитжаповой С.В. (2014), Пушкаревой Е.С. (2012), Атажановой Г.А. (2008), Шатара С. (2011), Lopes-Luts D. (2008), Королюк (2009). На сегодняшний день известно

о содержании 13 лактонов в надземной части *A. frigida* (Liu Y.-L., 1981; Wang Q.-H., 2011; Konovalova O.A., 1991; Ратькин А.В., 2018). Имеются данные о содержании фенольных соединений в п. холодной, в частности флавоноидов и фенолкарбоновых кислот (Wang Q.-H., 2011-2013, 2016; Liu Y.-L., 1981). Ханиной М.С. с соавторами изучен компонентный состав эфирного масла полыни якутской флоры Якутии (2018), проведены интродукционные исследования (1999). Впервые γ -лактоны выделены Venesheva с соавторами (1969). Образцы флоры Бурятии исследованы на наличие арглабина в углекислотном экстракте (Randalova T.E., 2015). Изучению состава фенольных соединений полыней посвящены работы Сальниковой Е.Н. (1993, 2001).

Основное внимание ученых уделялось изучению отдельных классов биологически активных веществ п. холодной и п. якутской: эфирным маслам, сесквитерпеновым лактонам, флавоноидам и др. Однако фармакогностического исследования и разработки лекарственных средств на их основе ранее не проводилось.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является фармакогностическая характеристика *Artemisia frigida* и *Artemisia jacutica* и разработка лекарственных средств на их основе.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- установить диагностические внешние и микроскопические признаки, определить запасы *A. frigida*, возможности культивирования *A. jacutica*, а также показатели качества и нормы содержания основных групп биологически активных веществ *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba*;
- выявить особенности компонентного состава эфирных масел в зависимости от фазы вегетации, морфологической части растения, места сбора; определить оптимальные условия выделения эфирного масла из *A. frigidae herba*, *A. jacuticae herba* и химический состав исследуемых видов;
- разработать методику количественного определения суммы флавоноидов, способ получения настойки и проекты нормативной документации на *A. frigidae herba*, *A. frigidae herbae tinctura*.
- разработать методику определения содержания хамазуленсодержащего эфирного масла *A. jacuticae herba*, способ получения углекислотного экстракта, способ получения настойки *A. jacuticae herba*, проекты фармакопейных статей на *A. jacuticae herba*, *A. jacuticae herbae tinctura*.

Научная новизна. Дана фармакогностическая характеристика *A. frigida* и *A. jacutica*. Определены запасы сырья *A. frigida* на конкретных зарослях и оценена возможность культивирования *A. jacutica* на территории Республики Бурятия. Установлены основные диагностические внешние и микроскопические признаки *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba*, показатели доброкачественности и нормы содержания основных групп БАВ.

Доминирующими компонентами эфирного масла *A. frigida* являются 1,8-цинеол, камфора, борнеол, терпинеол-4, борнилацетат и α -терпинеол. Показана зависимость компонентного состава эфирного масла *A. frigida* от места произрастания растений. Образцы, собранные из мест с семиаридным климатом, характеризуются большим накоплением в масле 1,8-цинеола (23,59%), борнилацетата (6,42%), терпинеол-4 (9,91%) и α -терпинеола (4,67%), образцы с аридных территорий наряду с указанными выше макрокомпонентами накапливают в большем количестве сесквитерпеновые соединения – кариофиллен (2,36%) и кариофиллен оксид (4,32%), а из районов с высокогорным климатом – спатуленол (8,21%) и гермакрен Д (7,68%). Доминирующим компонентом в эфирном масле *A. jacutica*, выделенном на разных фазах вегетации, из различных частей, в разные годы сбора растений, остается хамазулен. Его содержание варьирует от 22,12 до 38,57%.

В липидной фракции *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba* преобладают линолевая (до 18,23%), линоленовая (до 23,31%) и пальмитиновая кислоты (до 23,13%). Для *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba* дана оценка количественного содержания полисахаридных фракций, флавоноидов, гидроксикоричных кислот, дубильных веществ. Подобраны оптимальные условия получения углекислотного экстракта из *A. jacuticae herba*, содержащего сесквитерпеновый лактон арглабин (0,37-0,39%). Определен макро- и микроэлементный состав. Оба вида характеризуются высоким накоплением марганца (до 383,58 мг/кг) и железа (до 503,7 мг/кг).

Для разработки способа получения настойки *A. frigidae herba* и настойки *A. jacuticae herba*, обладающих антирадикальной активностью, установлены закономерности извлечения экстрактивных веществ и суммы флавоноидов из растительного сырья *A. frigida* и *A. jacutica* в зависимости от типа экстрагента, соотношения сырье:экстрагент, времени экстракции.

Практическая значимость работы. На основании проведенных исследований разработаны и внедрены в учебный процесс на кафедре фармации Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»:

- методические рекомендации по определению микроскопических признаков лекарственного растительного сырья; методики получения эфирного масла из *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba*;

- методика количественного определения суммы флавоноидов в *A. frigidae herba*;

- способ получения *A. frigidae herbae tinctura* (полыни холодной травы настойка), *A. jacuticae herbae tinctura* (полыни якутской травы настойка), способ получения углекислотного экстракта из *A. jacuticae herba*;

- проекты фармакопейных статей (ФС) на *A. frigidae herba*, *A. jacuticae herba*, *A. frigidae herbae tinctura*, *A. jacuticae herbae tinctura*.

Методология и методы исследования. При планировании диссертационного исследования были проанализированы сведения литературы, дана оценка актуальности и степени изученности темы, а также сформулированы задачи и цель исследования. В экспериментальных исследованиях применялись современные физико-химические методы: высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, атомно-эмиссионная, атомно-абсорбционная спектроскопия, тонкослойная хроматография, титриметрия.

Положения, выносимые на защиту:

– фитохимическая характеристика *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba*, в том числе анализ по компонентному составу эфирного масла на разных фазах вегетации, морфологической части растения и места сбора;

– стандартизация сырья *A. frigida*, способ получения настойки *A. frigidae herba*;

– стандартизация сырья *A. jacutica*, способ получения настойки *A. jacuticae herba*, способ получения углекислотного экстракта.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач исследований, проведении экспериментальных работ, обобщении полученных данных и их статистической обработке, оформлении и представлении научных работ.

Связь задач исследования с планами научных работ. Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук по проекту: V.46.5.2. «Трансформация веществ в адаптивных реакциях организмов в экосистемах Байкальской природной территории под влиянием антропогенных воздействий», по проекту РФФИ 15-44-04233 (p_сибирь_a) «Исследование состава терпеновых соединений растений степных и антропогенных экосистем водосборного бассейна озера Байкал» (2015-2017), а также при поддержке Фонда Михаила Прохорова по проекту «Академическая мобильность» (согласно договору № АМ – 174/17 о предоставлении индивидуального гранта 18.12.2017-23.12.2017).

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности. Научные положения диссертационной работы соответствуют пунктам 3, 5, 6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности полученных результатов подтверждается статистической обработкой экспериментальных данных в соответствии с требованиями ГФ XIV издания, а также с помощью программы «Microsoft Excel», программного пакета Sirius version 6.0, Pattern Recognition Systems, a/s, Норвегия. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международных конференциях: «XIV Международная / XXIII

Всероссийская Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых» (Москва, 2019), «Research-innovation 2019» (Улан-Батор, 2019); всероссийских конференциях: IX школа-семинар молодых ученых России «Проблемы устойчивого развития региона», посвященная 70-летию академика РАН Арнольда Кирилловича Тулохонова (Истомино, 2019), «Фундаментальные проблемы экологии России» (Иркутск, 2017), «Экологобезопасные и ресурсосберегающие технологии и материалы» (Улан-Удэ, 2017), «Проблемы устойчивого развития региона» (Улан-Удэ, 2016), «Редкие растения и фитоценозы Байкальского региона и сопредельных территорий» (Улан-Удэ, 2016), «Биоразнообразие: глобальные и региональные процессы» (Улан-Удэ, 2016).

Количество публикаций. По результатам исследований опубликовано 20 научных работ, из них 6 статей – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 226 страницах машинописного текста, содержит 67 таблиц, 46 рисунков. Диссертация состоит из введения, 5 глав: обзора литературы (глава 1), описания объектов и методов исследований (глава 2), результатов собственных экспериментальных исследований (глава 3-5), выводов, списка литературы, включающего 179 источников, в том числе 65 на иностранном языке и 6 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследований

Объектами исследования служили полыни холодной трава – *Artemisiae frigidae herba* и полыни якутской трава – *Artemisiae jacuticae herba*, собранные в различных районах Республики Бурятия РФ, Монголии и Китая в период с 2014 по 2019 г. в разные фазы развития.

Обнаружение фенольных соединений (лютеолин, лютеолин-7-*O*-гликозид, хлорогеновая кислота) и арглабина проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках ПТСХ-ПА-УФ «Sorbfil». Обнаружение сесквитерпеновых лактонов проводили методом ИК-спектроскопии на лабораторном ИК-фурье-спектрометре Agilent Cary 630 FTIR (Agilent Technologies, США) в таблетках с калия бромидом (в области от 3800 до 600 см⁻¹).

Количественное определение лютеолина, лютеолин-7-*O*-гликозида, хлорогеновой кислоты проводили методом ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе Милихром А-02 (ЗАО «Эконова», РФ) с УФ-детектированием. Количественное содержание арглабина определяли методом ВЭЖХ на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series с УФ-детектированием (Agilent Technologies, США). Качественный состав и количественное содержание компонентов эфирного масла, липидной фракции исследовали методом ГХ-МС на газовом

хроматографе Agilent 6890 с квадрупольным масс-спектрометром (MSD 5973N) (Agilent Technologies, США).

Спектрофотометрическое определение БАВ проводили на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ (Экохим, РФ) в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Элементный состав определяли атомно-эмиссионным методом с индуктивно связанной плазмой (ICP) на спектрометре Profile Plus (Teledyne, США) после предварительного разложения объектов в микроволновой системе MARS 6 с использованием специальных сосудов из фторполимерных материалов XP-1500 Plus. Макроэлементный состав и ртуть определяли на атомно-абсорбционном спектрометре Solaar 6 M (Thermo Scientific, США), оснащенный электротермическим атомизатором FS90 и ртутно-гидридной приставкой VP-100.

Углекислотный экстракт получали методом сверхкритической флюидной экстракции (СКФЭ-СО₂) на установке НА 120-50-01 (Китай).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

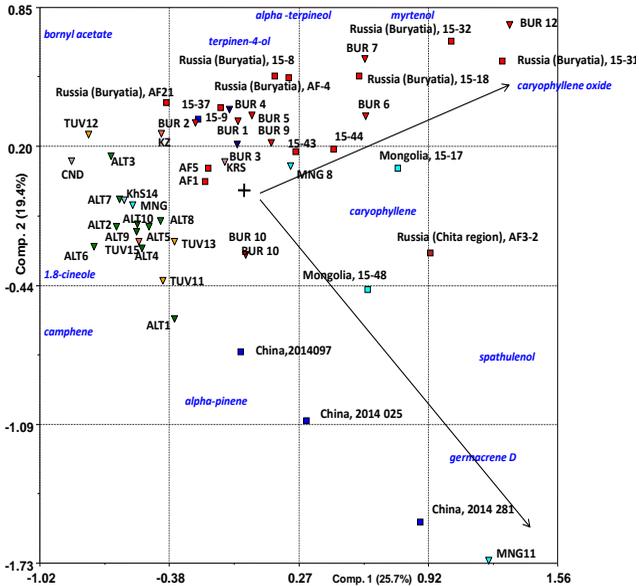
Фитохимическая характеристика *Artemisia frigida* Willd. и *Artemisia jacutica* Drob.

Для поиска потенциальных источников эфирного масла среди растений рода *Artemisia* L. проведен анализ по выходу и компонентному составу эфирного масла трех широкоареальных видов: *A. scoparia* Waldst. et Kit, *A. annua* L. и *A. frigida* Willd., и двух хамазуленсодержащих: *A. sieversiana* Willd. и *A. jacutica* Drob., произрастающих на территории Бурятии (Жигжитжапова С.В., 2018; Dylenova E.P., 2019; Zhigzhitzhapova S.V., 2017; Zhigzhitzhapova S.V., 2019). В качестве объектов исследования выбраны наиболее перспективные виды секции *Absinthium*, ряда *Frigidae* – *A. frigida* Willd. и *A. jacutica* Drob.

Изучен компонентный состав эфирных масел *A. frigidae herba*, собранной на территории России (районы Республики Бурятия, Забайкальского края), Монголии (местность Бэрх, Баян Улан-Ула) и Китае (провинция Цинхай) в 2014-2015 гг. Выход масла варьирует от 0,3 до 1,3 %. В составе эфирных масел *A. frigida* идентифицировано 152 соединения. Макрокомпонентами являются 1,8-цинеол, камфора, борнеол, терпинеол-4, борнилацетат и α -терпинеол. Методом главных компонент проведен статистический анализ результатов исследования химического состава эфирных масел *A. frigida* (рисунок 1).

Большинство образцов эфирных масел из разных регионов группируются в верхней левой части графика и соответствуют образцам, собранных из мест с семиаридным климатом (Алтайский край, Республика Алтай) и характеризуются накоплением в масле 1,8-цинеола, борнилацетата, терпинеол-4 и α -терпинеола. При смещении ареала *A. frigida* на восток увеличивается содержание сесквитерпеновых соединений (правая часть

графика). При этом прослеживается на графике дихотомия. В части образцов происходит накопление кариофиллена и кариофиллен оксида, в основном, это образцы с аридных территорий (Монголия, Забайкальский край, степные районы Бурятии). В других образцах происходит накопление спатуленола, гермакрена Д – это эфирные масла из растений с высокогорных (Китай-Цинхай) и аридных территорий (Монголия).



*Квадрат – собственные данные, треугольник – данные литературы: BUR, IRK, MNG и номера согласно Жигжитжапова, 2014; ALT, TUV, KZ и номера согласно Королук, 2009; KRS согласно Пушкарева, 2012; KZ согласно Атажанова, 1999; MNG согласно Шатар, 2011; CND согласно Lopes-Lutz, 2008.

Рисунок 1 – Биplot МГК-анализа образцов *Artemisia frigida* Willd., собранных в разных странах

Оптимальным сроком сбора сырья является фаза бутонизации и начала цветения, т.к. в данный период наблюдается наибольший выход масла (1,02-1,20%). Выход эфирных масел из разных морфологических частей: листьев, стеблей и соцветий, различен (0,29-1,28%). Основными компонентами эфирных масел листьев и соцветий являются 1,8-цинеол, камфора, терпинеол-4, борнеол и миртенол. В стеблях накапливается пинокарвон, спатуленол и кариофиллен оксид.

Наибольший выход эфирного масла *A. jacuticae herba* обнаружен в фазу цветения (рисунок 2). Выход масла *A. jacuticae herba*, собранной в фазу цветения в 2015-2018 гг., варьирует от 0,7 до 1,7 % в пересчете на в.с.с. Эфирное масло представляет собой маслянистую жидкость темно-синего цвета с характерным запахом. В составе идентифицировано более 40 компонентов. Основным компонентом эфирного масла цельной надземной части, а также масел из других морфологических частей является хамазулен.

Его содержание в траве, собранной в разные годы (2015-2018 гг) варьирует от 22,12 до 38,57% (рисунок 3).

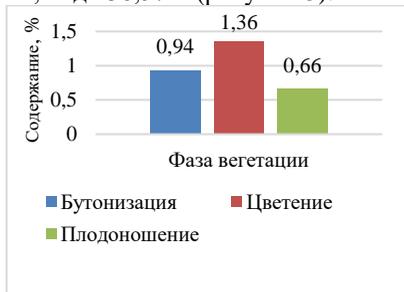


Рисунок 2 – Динамика накопления эфирного масла *A. jacutica herba* на разных фазах вегетации

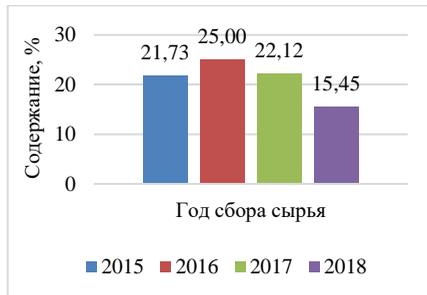


Рисунок 3 – Содержание доминирующего компонента хамазулена в эфирных маслах *A. jacutica herba* разного года сбора

Липидная фракция *A. frigidae herba* представлена 21 жирными кислотами, стеринами и углеводородами (алканы, алкены). Выход суммарных липидов составляет от 6,1% до 16,6% (в пересчете на в.с.с.). Состав насыщенных жирных кислот (НЖК) включает 16 кислот, наибольшее содержание которых приходится на пальмитиновую (до 23,13 %). В составе ненасыщенных (ННЖК) идентифицированы 5 жирных кислот, в том числе, незаменимые линолевая (до 18,29%) и линоленовая (до 23,31%) кислоты. Жирнокислотный состав надземной части *A. jacutica* включает 24 жирные кислоты. В составе НЖК наибольшее содержание у пальмитиновой (до 21,77 %). В составе ПНЖК идентифицированы 4 жирные кислоты: моноеновые (16:1 ω7 *cis*, 18:1 ω9 *trans*), диеновая (18:2 ω6 *trans*) и триеновая (18:3 ω3 *trans*). Во всех образцах обоих видов преобладают линолевая, линоленовая и пальмитиновая кислоты.

Определено содержание 4 полисахаридных фракций *A. frigidae herba* и *A. jacutica herba*: водорастворимые полисахариды – 7,5%, 9,1%; пектиновые вещества – 6,6%, 10,3%; гемицеллюлоза А – 13,1%, 5,2%, гемицеллюлоза Б – 11,6%, 3,3%, соответственно.

Количественное содержание основных групп БАВ в *A. frigidae herba* составило: сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин – 1,00±0,02%; сумма гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту – 5,04±0,21%; сумма дубильных веществ в пересчете на танин – 3,27±0,16%; сумма дубильных веществ в пересчете на галловую кислоту – 3,03±0,05%; содержание лютеолина (в пересчете на а.с.с.) – 0,14±0,01%; хлорогеновой кислоты (в пересчете на а.с.с.) – 9,64±0,13%.

Для *A. jacutica herba* определено количественное содержание: суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-гликозид – 0,60±0,03%; суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту –

2,84±0,04%; суммы дубильных веществ в пересчете на танин – 3,31±0,03%; суммы дубильных веществ в пересчете на галловую кислоту – 2,41±0,02%; суммы сесквитерпеновых лактонов в пересчете на арглабин – 1,09±0,05%; лютеолин-7-О-гликозида (в пересчете на а.с.с.) – 0,09±0,004%; хлорогеновой кислоты (в пересчете на а.с.с.) – 7,61±0,09%. Относительная ошибка во всех экспериментах составила менее 5%.

В надземной части *A. frigida* и *A. jacutica* определено 8 микроэлементов: Fe, Mn, Zn, Cu, Pb, Ni, Cd, Hg и 4 макроэлемента: Na, K, Ca, Mg. Высокое содержание среди исследуемых микроэлементов приходится на Mn и Fe. В *A. frigida* Mn составляет от 33,22 до 120,5 мг/кг, Fe – от 53,03-1669,00 мг/кг, в *A. jacutica* – 51,92-383,58 мг/кг и 109,47-279,65 мг/кг, соответственно. Таким образом, *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba* можно рассматривать как источники марганца и железа.

Запасы сырья, стандартизация *A. frigidae herba* и способ получения настойки *A. frigidae herba*

Определены запасы сырья *A. frigida* в Заиграевском, Селенгинском, Иволгинском, Еравнинском районах Республики Бурятия в фазу цветения в 2015-2019 гг. Урожайность составила от 50,23±3,97 до 183,33±12,87 г/м², суммарный эксплуатационный запас – 632,69 кг, возможный ежегодный объем заготовки с 5300 м² исследованных зарослей – 105,46 кг сырья.

Определены внешние признаки цельного, измельченного сырья и порошка *A. frigida*. Цельное сырье представляет собой цельные или частично олиственные верхушки цветоносных стеблей длиной до 25 см., не содержащих деревянистые ветвистые побеги. Цветоносный стебель опушенный, почти округлый, прямой, от 1 до 2,5 мм. диаметром. Листья ланцетные или продолговатые, короткочерешковые, нижние листья достигают длины 9 мм., средние – до 5 мм, верхние – до 2,5 мм., густо опушены короткими волосками с обеих сторон. Корзинки мелкие, диаметром 2-3 мм., в узком метельчатом или кистевидном соцветии. Цветоложе выпуклое с волосками, цветки краевые пестичные. Цвет стеблей, листьев с верхней и нижней стороны – зеленовато-серый, цветков – желтый. Запах ароматный, своеобразный. Вкус водного извлечения -пряно-горький.

Установлены диагностические микроскопические признаки цельного, измельченного сырья: слабоизвилистые клетки верхнего эпидермиса листа, сильноизвилистые – нижнего; аноцитный тип устьичного аппарата. Встречаются многочисленные простые, Т-образные волоски. На обеих сторонах листа расположены крупные овальные эфирномасличные железки с поперечной перегородкой, сидящие в углублениях. На венчике цветка имеются прямостенные прозенхимные клетки эпидермиса, бичевидные волоски, эфирномасличные железки с поперечной перегородкой, ярусные, на короткой одноклеточной ножке. Зерна пыльцы сферической формы, трехборздные, трехпоровые (рисунок 4).

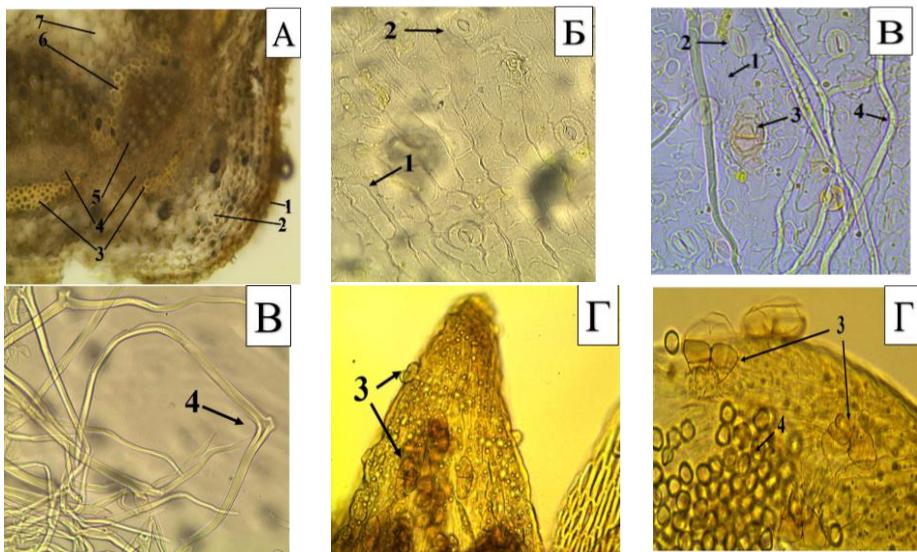


Рисунок 4 – Микроскопическое строение *A. frigidae herba* (ув. X150): **А** – поперечный срез стебля: 1 – клетки эпидермиса; 2 – колленхима, 3 – склеренхима, 4 – флоэма, 5 – коллатеральный пучок, 6 – ксилема; 7 – клетки паренхимы; **Б, В** – верхний и нижний эпидермис листа: 1 – клетки эпидермиса, 2 – устьице, 3 – эфирномасляная железа, 4 – Т-образный волосок; **Г** – фрагмент венчика цветка: 3 – эфирномасляные железы (вид сверху, сбоку), 4 – пыльца

Подобраны оптимальные условия выделения эфирного масла из *A. frigidae herba* в зависимости от степени измельчения сырья и продолжительности гидродистилляции (рисунок 5).

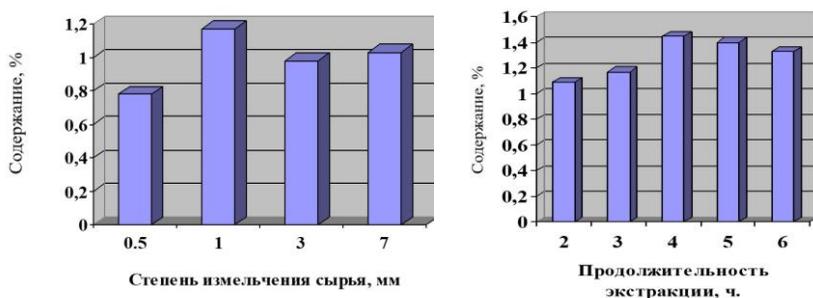


Рисунок 5 – Выход эфирного масла *A. frigidae herba* (%) в зависимости от степени измельчения сырья и продолжительности гидродистилляции

Выявлено, что наибольший выход масла получен при экстракции сырья с размером частиц 1 мм – 1,17%. При экстракции в течение 2-4 часов наблюдается положительная динамика выхода эфирного масла, дальнейшая экстракция приводит к уменьшению содержания масла. Экстракция в течение 4 ч. приводит к наибольшему выходу и составляет 1,45%.

Разработана и валидирована методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин методом УФ-спектрофотометрии. При снятии общего спектра поглощения комплекса алюминия хлорида с 50% спиртовым извлечением *A. frigidae herba*, максимум поглощения наблюдается при 397 нм, что соответствует максимуму поглощения комплекса лютеолина с алюминия хлоридом (рисунок 6).

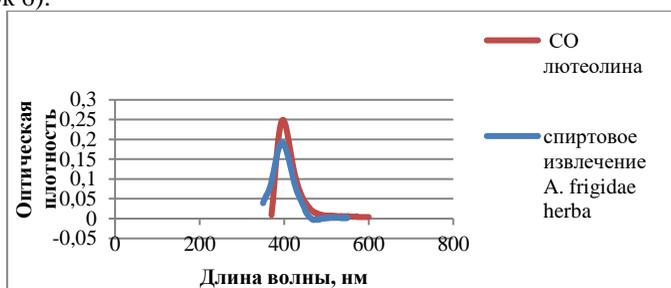


Рисунок 6 – Спектр поглощения 50% спиртового извлечения полыни холодной травы и комплекса СО лютеолина с $AlCl_3$

Подобраны оптимальные условия извлечения суммы флавоноидов из *A. frigidae herba*: экстрагент – спирт 50%, степень измельчения сырья – 2 мм, соотношение сырье:экстрагент – 1:150, экстракция в течение 90 мин, с добавлением 2 мл 2% алюминия хлорида, необходимого для комплексообразования в течение 60 мин. Результаты количественного определения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Метрологические характеристики результатов количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин

f	$X_{ср}$, %	S	$S_{хср}$	P, %	t (P,f)	Δx	E, %
8	1,00	0,03162	0,01054	95	2,3	0,02	$\pm 2,42$

Установлено, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в *A. frigidae herba* составляет $1,00 \pm 0,02\%$.

Определены показатели испытаний доброкачественности сырья и установлены нормы для цельного, измельченного сырья и порошка *A. frigida*: экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной – не менее 20%, экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 50% – не менее 20%, влажность – не более 10%, золы общей – не более 12%, золы, нерастворимой

в 10% хлористоводородной кислоте – не более 3%, частей, изменивших окраску (потемневшие и почерневшие) – не более 1%, органической примеси – не более 2%, минеральной примеси – не более 1%; для измельченного сырья: частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм – не более 1%; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5%.

Разработан способ получения настойки *A. frigidae herba*: экстрагент - спирт 60%, соотношение сырье:экстрагент – 1:8, экстракция в течение 60 мин. Полученная настойка представляет собой прозрачную жидкость зеленого цвета с характерным запахом, горького, слегка вяжущего вкуса.

В настойке *A. frigidae herba* обнаружены флавоноиды, кумарины, дубильные вещества. Методом ТСХ обнаружены лютеолин ($R_f - 0,76$, желтое окрашивание) и хлорогеновая кислота ($R_f - 0,58$, синее окрашивание). Методом ВЭЖХ-УФ определено содержание лютеолина, что составило $0,06 \pm 0,004$ мг/мл и хлорогеновой кислоты – $3,76 \pm 0,18$ мг/мл.

Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин составило $0,06 \pm 0,001\%$ (метод УФ-спектрофотометрии, таблица 2).

Таблица 2 – Метрологические характеристики результатов количественного определения суммы флавоноидов в настойке *A. frigidae herba*

f	$X_{cp}, \%$	S	S_{cp}	P, %	t (P,f)	ΔX	E, %
4	0,06	0,00110	0,00049	95	2,78	0,001	$\pm 2,34$

Рекомендуемая норма содержания суммы флавоноидов в настойке *A. frigidae herba* – не менее 0,05%.

Определен состав летучей фракции настойки *A. frigidae herba*. В настойку *A. frigidae herba* переходят два доминирующих компонента эфирного масла – 1,8-цинеол (42,26%) и камфора (57,74%).

Выявлено, что полученная настойка обладает высокой антирадикальной активностью (показатель IC_{50} – 2,0 мкл/мл), вероятно, обусловленная синергетическим эффектом отдельных ингредиентов настойки, включающие в себя флавоноиды, терпеновые соединения, фенилпропаноиды (хлорогеновая кислота) и ПНЖК.

Запасы сырья, возможности введения в культуру *A. jacutica*, стандартизация *A. jacuticae herba*

Определены запасы сырья *A. jacutica* в Еравнинском районе, окрестности с. Ширинга в фазу цветения в 2019 г. Урожайность сырья определяли на конкретных зарослях методом учетных площадок. Урожайность составила $26,38 \pm 3,77$ г/м², эксплуатационный запас сырья – 9,46 кг, возможный ежегодный объем заготовки – 3,15 кг.

Ввиду ограниченного ресурсного потенциала *A. jacutica* на территории Бурятии оценена возможность введения ее в культуру. Лабораторная всхожесть семян составила $75,00 \pm 5,35\%$ (рисунок 7). П. якутскую выращивали на двух экспериментальных участках: в Республиканском эколого-биологическом центре пос. Орешково (участок №1), в пос. Сотниково (участок №2) (рисунок 8). Лучшим способом выращивания п. якутской в условиях Бурятии является выращивание через рассаду, приживаемость растений при этом составляет до 80%. По основным внешним и микроскопическим диагностическим признакам культивируемый вид соответствует дикорастущему виду.



Рисунок 7 – Результаты определения всхожести семян лабораторной

Рисунок 8 – Культивируемая *A. jacutica* на участке №1

Выделено эфирное масло из культивируемого вида *A. jacutica*: выход масла из надземной части, собранной на участке №1, составил 0,6%, на участке №2 – 0,5%. Содержание доминирующего компонента хамазулена в эфирном масле культивируемых (55,05-72,57%) выше по сравнению с маслом дикорастущих растений (15,45-25,00%). Для определения подлинности эфирного масла *A. jacuticae herba* определяли органолептические показатели (цвет, запах), а также спектр поглощения хамазулена (максимум поглощения при 603 нм).

Определены внешние признаки цельного, измельченного сырья и порошка дикорастущей *A. jacutica*. Цельное сырье представляет собой цельные или измельченные верхушки цветоносных стеблей длиной не более 25 см. Стебли слегка ребристые, простые или от самого основания ветвистые. Прикорневые и средние стеблевые листья длинночерешковые, причем черешок равен половине длины пластинки листа, у основания с простыми или перистыми ушками. Имеют густое опушение, придающее сероваточный цвет. Корзинки полушаровидные, в широком метельчатом соцветии - 6-10 мм в диаметре. Цветки крупные, краевые цветки трубчатые – пестичные, в числе до 21, внутренние - обоеполые. Цвет стеблей – серовато-коричневый, зеленовато-серый, листьев – серовато-зеленый, цветков – желтый. Запах сильный, своеобразный. Вкус водного извлечения пряно-горький.

Установлены диагностические микроскопические признаки: прямостенные клетки верхнего эпидермиса листа, клетки нижнего эпидермиса – с более извилистыми стенками, аноцитный тип устьичного аппарата. Волоски Т-образные, встречаются головчатые волоски с продолговатой многоклеточной головкой на короткой одноклеточной ножке. На верхнем и нижнем эпидермисе имеются крупные овальные эфирномасличные железки, при виде сверху – с поперечной перегородкой, при виде сбоку – состоят из 6-8 выделительных клеток, расположенных в 2 ряда и 3-4 яруса, на короткой одноклеточной ножке. Эпидермис цветков имеет прямостенные прозенхимные клетки. Имеется три типа терпеноидсодержащих структур: неспециализированные паренхимные клетки, с включением капель эфирных масел, схизогенные вместилища и эфирно-масличные железки (рисунок 9).

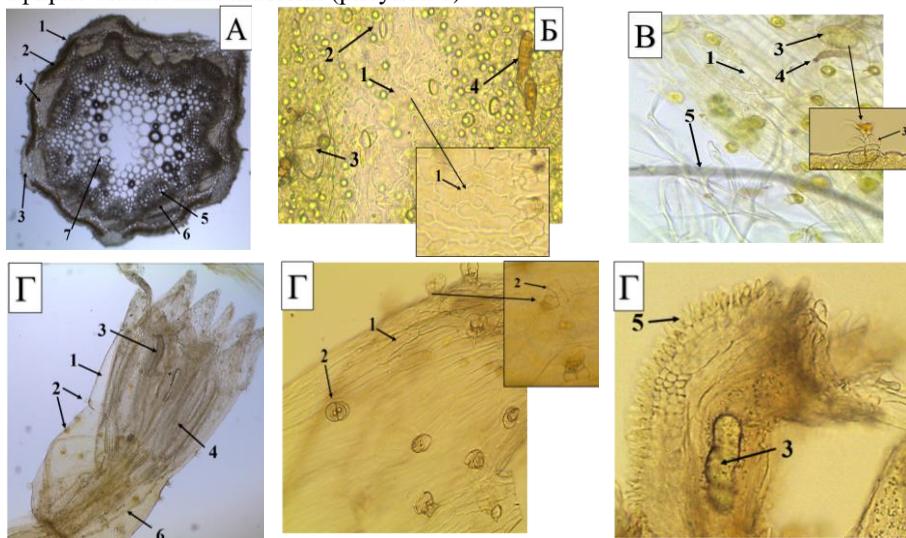


Рисунок 9 Микроскопическое строение *A. jacuticae herba* (ув. X150): **А** – поперечный срез стебля: 1 – эпидермис, 2 – пробковый слой, 3- угольная колленхима, 4 – склеренхима, 5 – коллатеральный пучок, 6 – флоэма, 7 - клетки паренхимы; **Б, В** - нижний и верхний эпидермис листа: 1 – клетки эпидермиса, 2 – устьице, 3 – эфирномасличная железка, 4 – железистый волосок, 5 – Т-образные волоски; **Г** – трубчатый обонопольный цветок: 1 – клетки эпидермиса, 2 – эфирномасличная железка (вид сверху, вид снизу), 3 – схизогенные вместилища, 4 – пыльца, 5 – сосочковидные выросты на пестике, 6 – проводящие сосуды

Подобраны оптимальные условия выделения эфирного масла из *A. jacuticae herba*. Для изучения зависимости выхода эфирного масла и количественного содержания доминирующего компонента хамазулена от

размера частиц, сырье измельчали до 0,5; 1,0; 3,0 и 7,0 мм. Гидродистилляцию проводили в течение 3 ч. (таблица 3). Для подбора оптимального времени гидродистилляции сырье, проходящее сквозь сито диаметром 1 мм, кипятили в течение 2, 4, 6 и 8 ч. (таблица 4).

Таблица 3 – Выход эфирного масла и содержание хамазулена в *A. jacuticae herba* в зависимости от степени измельчения сырья

Диаметр сита, мм	Выход эфирного масла, %	Содержание хамазулена, %
0,5	1,07	14,22
1,0	1,51	24,65
3,0	1,45	24,01
7,0	0,70	19,93

Таблица 4 – Выход эфирного масла и содержание хамазулена в *A. jacuticae herba* в зависимости от времени гидродистилляции

Время, ч	Выход эфирного масла, %	Содержание хамазулена, %
2	0,66	15,65
4	1,10	20,25
6	1,72	26,60
8	1,07	22,17

Наибольший выход эфирного масла и содержание хамазулена наблюдается при гидродистилляции сырья, проходящего сквозь сито с размером частиц 1 мм, в течение 6 ч. Установленная норма содержания эфирного масла – не менее 0,5%.

Количественное содержание хамазулена в эфирном масле *A. jacuticae herba*, полученном по разработанной выше методике, определяли методом спектрофотометрии. Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Метрологические характеристики результатов количественного определения хамазулена в эфирном масле *A. jacuticae herba*

f	$X_{cp.}$, %	S^2	S	P, %	t (P,f)	ΔX	E, %
2	26,61	0,00310	0,05568	95	2,78	0,14	$\pm 0,52$

Количественное содержание хамазулена в эфирном масле *A. jacuticae herba* составило $26,61 \pm 0,14\%$. Установленная норма содержания хамазулена в эфирном масле – не менее 20%.

Способ получения углекислотного экстракта и настойки

A. jacuticae herba

В концепции развития медицинской и фармацевтической промышленности предусмотрен переход производства на стандарты GMP, одним из условий которых является разработка и внедрение современных экологически безопасных технологий. В связи с этим, все чаще применяют сравнительно новый метод извлечения БАВ – сверхкритическую флюидную экстракцию (СКФЭ-СО₂). Учитывая вышеизложенное, нами разработан способ получения углекислотного экстракта из *A. jacuticae herba*. Выход

экстракта определяли гравиметрически, при этом в полученных экстрактах определяли содержание арглабина (метод ВЭЖХ-УФ, таблица 6, рисунок 10).

Таблица 6 – Выход CO₂-экстракта (% , в пересчете на в.с.с.) из *A. jacuticae herba* и содержание арглабина в зависимости от технологических параметров СКФЭ-CO₂

№	Параметры экстрагирования			Выход экстракта, %	Содержание арглабина в экстракте, %
	Давление, МПа	Температура, °С	Время, мин.		
1	15	60	60	1,3	0,13
2	22	60	60	0,4	0,05
3	30	60	60	1,9	0,24
4	22	65	60	0,8	0,33
5	22	55	60	2,2	0,37
6	30	60	90	1,9	0,36
7	30	60	120	3,2	0,38
8	30	60	180	3,0	0,35

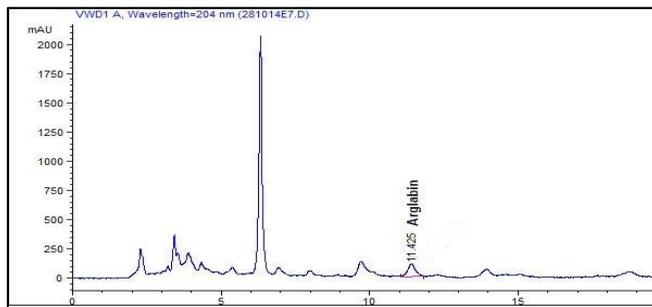


Рисунок 10 – Хроматограмма CO₂-экстракта из *A. jacuticae herba*

Установлено, что наилучшими параметрами экстракции являются: давление - 30МПа, температура - 60°С, продолжительность экстракции – 120 мин, при котором наблюдается максимальный выход экстракта и содержание арглабина в нем. Углекислотный экстракт представлял собой густую мазеобразную массу темно-зеленого цвета с характерным резким полынным запахом. Методом ТСХ обнаружено наличие арглабина в углекислотном экстракте п. якутской травы - пятно ($R_f = 0,52$), соответствующее пятну на уровне СО арглабина.

Предварительную оценку наличия сесквитерпеновых лактонов в полученном углекислотном экстракте проводили методом ИК-спектроскопии (рисунок 11). В ИК-спектре углекислотного экстракта наблюдается полоса поглощения в области 1746 см⁻¹, что характерно для лактонного карбонила, сопряженного с экзоциклической метиленовой группой (Итжанова, 2003).

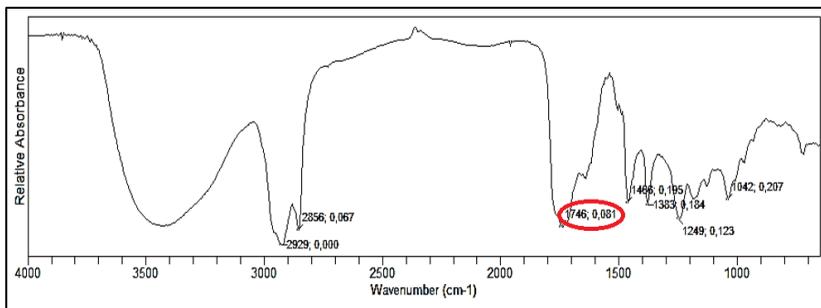


Рисунок 11 – ИК-спектр углекислотного экстракта полыни якутской травы (1746 см^{-1})

По разработанной выше методике получения углекислотного экстракта определено содержание арглабина в CO_2 -экстракте методом ВЭЖХ-УФ. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Метрологические характеристики результатов количественного определения арглабина в углекислотном экстракте

f	\bar{x} , %	S	$S_{\bar{x}}$	P, %	t(P,f)	Δx	E, %
3	0,38	0,00577	0,00333	95	4,3	0,01	$\pm 3,71$

Количественное содержание арглабина в углекислотном экстракте составило $0,38 \pm 0,01\%$.

Определены показатели испытаний доброкачественности сырья и установлены нормы для цельного, измельченного сырья и порошка *A. jacutica*: экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной – не менее 20%, экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 70% – не менее 25%, влажность – не более 12%, золы общей – не более 10%, золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте – не более 5%, частей, изменивших окраску (потемневшие и почерневшие) – не более 0,5%, стеблей диаметром свыше 3 мм – не более 0,5%, органической примеси – не более 1%, минеральной примеси – не более 1%; для измельченного сырья количество частиц, размером более 7 мм – не более 1%, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5%.

Разработан способ получения настойки *A. jacuticae herba*: экстрагент – спирт 50%, соотношение сырье:экстрагент - 1:5, степень измельчения сырья – 0,5 мм, экстракция в течение 60 мин методом ускоренной мацерации или настаиванием (при постоянном встряхивании) в течение 7 суток. Полученная настойка представляет собой прозрачную жидкость коричневого цвета с характерным запахом, горького, слегка вяжущего вкуса. Выявлено, что

полученная настойка обладает высокой антирадикальной активностью (показатель $IC_{50} - 2,1$ мкл/мл).

В настойке *A. jacuticae herba* обнаружены следующие группы БАВ: терпеноиды (сесквитерпеновые лактоны), флавоноиды, кумарины, дубильные вещества. Методом ВЭЖХ-УФ определено содержание лютеолин-7-О-гликозида – $0,04 \pm 0,002$ мг/мл и хлорогеновой кислоты – $2,21 \pm 0,05$ мг/мл.

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-гликозид в настойке *A. jacuticae herba* проводили методом спектрофотометрии при длине волны 403 нм. Результаты определения представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Метрологические характеристики результатов количественного определения суммы флавоноидов в настойке *A. jacuticae herba*

f	$X_{\text{ср}}, \%$	S	$S_{\text{ср}}$	P, %	t (P, f)	ΔX	E, %
4	0,02	0,00057	0,00026	95	2,78	0,0007	4,37

Рекомендуемая норма количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-гликозид – не менее 0,02 %.

Определен состав летучей фракции настойки *A. jacuticae herba* методом ГХ-МС. Доминирующими компонентами являются геранил-2-метилбутаноат (12,51%), геранил-3-метилбутаноат (25,97%), геранил гексаноат (7,21%) и хризантенил-2-метилбутаноат (24,79%).

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Основными микроскопическими признаками *A. frigidae herba* являются слабоизвилистые клетки верхнего эпидермиса, сильноизвилистые – нижнего; аномоцитный тип устьичного аппарата; простые, Т-образные волоски; крупные овальные эфирномасличные железки с поперечной перегородкой, ярусные; бичевидные волоски на венчике цветка. Для *A. jacuticae herba*: извилистостенные клетки нижнего эпидермиса листа, прямостенные - верхнего; головчатые и Т-образные волоски на листьях, крупные многоклеточные эфирномасличные железки на листьях, венчике цветков и стебле; наличие трех типов терпеноидсодержащих структур: неспециализированные паренхимные клетки, с включением капель эфирных масел, схизогенные вместилища и эфирно-масличные железки.

2. Урожайность *A. frigidae herba* в районах Республики Бурятия составила до $183,33 \pm 12,87$ г/м², суммарный эксплуатационный запас – 632,69 кг. Оценена возможность введения п. якутской в культуру: лабораторная всхожесть семян составила 75%, приживаемость растений составила до 80%, содержание хамазулена в эфирном масле культивируемого вида – до 72,57%. Установлены

показатели доброкачественности цельного, измельченного сырья и порошка *A. frigidae herba*, *A. jacuticae herba* и их нормы.

3. Макрокомпонентами эфирного масла *A. frigidae herba* являются 1,8-цинеол, камфора, борнеол, терпинеол-4, борнилацетат и α -терпинеол. Образцы, собранные из мест с семиаридным климатом, характеризуются большим накоплением в масле 1,8-цинеола, борнилацетата, терпинеол-4 и α -терпинеола, образцы с аридных территорий (Монголия, Забайкальский край, степные районы Бурятии) наряду с указанными выше макрокомпонентами накапливают в большем количестве сесквитерпеновые соединения кариофиллен и кариофиллен оксид, а из районов с высокогорным климатом (Китай-Цинхай) – спатуленол и гермакрен Д. Доминирующим компонентом эфирного масла *A. jacutica* является хамазулен. Его содержание в сырье, собранном в разные годы, составляет 22,12-38,57%.

4. В *A. frigidae herba* и *A. jacuticae herba* в составе жирных кислот преобладают линолевая, линоленовая и пальмитиновая кислоты. Полисахаридный комплекс представлен фракциями: водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А, Б. В *A. frigidae herba* определено количественное содержание суммы флавоноидов, гидроксикоричных кислот, дубильных веществ, лютеолина и хлорогеновой кислоты. В *A. jacuticae herba* определено количественное содержание суммы флавоноидов, гидроксикоричных кислот, дубильных веществ, сесквитерпеновых лактонов, лютеолин-7-О-гликозида, хлорогеновой кислоты. Для обоих видов отмечается высокое содержание марганца и железа.

5. Разработана методика выделения эфирного масла *A. frigidae herba*: степень измельчения сырья – 1 мм, продолжительность гидродистилляции – 4ч. Разработана и валидирована методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в *A. frigidae herba*. Установлена норма содержания – не менее 0,6%. Разработан способ получения п. холодной травы настойки: экстрагент спирт 60%, соотношение сырье:экстрагент - 1:8, экстракция в течение 60 мин.

6. Разработана методика выделения эфирного масла *A. jacuticae herba*: степень измельчения сырья – 1мм, продолжительность гидродистилляции – 6ч. Установлена норма содержания эфирного масла – не менее 0,5%, хамазулена – не менее 20%. Подобраны оптимальные условия выделения углекислотного экстракта *A. jacuticae herba*: давление 30МПа, температура 60⁰С, продолжительность экстракции – 120 мин. Выход экстракта составил 3,2%, количественное содержание арглабина в экстракте 0,38±0,01%. Разработан способ получения п. якутской травы настойки: степень измельчения сырья 0,5 мм, экстрагент – спирт 50%, соотношение сырье:экстрагент 1:5 в течение 60 мин методом ускоренной мацерации или настаиванием (при постоянном встряхивании) в течение 7 суток.

7. Разработаны проекты нормативной документации на *A. frigidae herba*, *A. frigidae herbae tinctura*, *A. jacuticae herba* и *A. jacuticae herbae tinctura*.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дыленова, Е.П. Эфирное масло полыни холодной и перспективы его применения / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // Материалы IV Всероссийской конференции молодых ученых (с международным участием) «Биоразнообразие: глобальные и региональные процессы». – Улан-Удэ, 2016. – С. 252.
2. Дыленова, Е.П. Биологически активные вещества полыни холодной и перспективы их применения / Е.П. Дыленова, С.В. Жигжитжапова, Т.Э. Рандалова, Л.Д. Раднаева // Материалы докладов VIII школы-семинар молодых ученых России, посвященная 25-летию БИП СО РАН «Проблемы устойчивого развития региона». – Улан-Удэ, 2016. – С. 146-148.
3. Дыленова, Е.П. Моно- и сесквитерпеновые соединения *Artemisiae jacuticae herba* / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // Вестник БГУ. Биология. География. - 2016. – Вып. 2, №3. – С. 75-77.
4. Дыленова, Е.П. Анатомо-диагностические признаки полыни холодной травы и полыни якутской травы / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // Сборник научных трудов пятой научно-практической конференции «Молодые ученые и фармация XXI века». - М., 2017. - С. 34-40.
5. Дыленова, Е.П. Исследование терпеновых соединений полыни якутской травы и полыни холодной травы / Е.П. Дыленова, С.В. Жигжитжапова // Материалы III Всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Экологобезопасные и ресурсосберегающие технологии и материалы». - Улан-Удэ, 2017. – С. 260-262.
6. Дыленова, Е.П. Исследование биологически активных веществ эндемичного для флоры Сибири вида *Artemisia jacutica* Drob. / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Фундаментальные проблемы экологии России». - Иркутск, 2017. - С. 85.
7. Dylenova, E.P. Biologically active compounds of *Artemisia frigida* and *Artemisia jacutica* of Buryatian flora / E.P. Dylenova, S.V. Zhigzhitzhapova, T.E. Randalova, L.D. Radnaeva // Proceedings of the 12th International Symposium of the Chemistry of Natural Compounds. - Tashkent, 2017. – P. 98.
8. Zhigzhitzhapova, S.V. Chemical Composition of Essential oils of *Artemisia frigida* Willd. (*Asteraceae*) grown in the North and Central Asia / S.V. Zhigzhitzhapova, T.E. Randalova, L.D. Radnaeva, E.P. Dylenova, Sh. Chen, F. Zhang. // **Journal of Essential Oil Bearing Plants**. – 2017. - Vol. 20, No 4. - P. 915-926.
9. Dylenova, E.P. Composition of Lipid fraction from the aerial part of *Artemisia frigida* / E.P. Dylenova, S.V. Zhigzhitzhapova, T.E. Randalova, Zh.A. Tykheev, E.I. Imikhlenova, L.D. Radnaeva // **Chemistry of Natural compounds**. – 2018. - Vol. 54, No 2. - P. 339-341.
10. Дыленова, Е.П. Количественное определение суммы дубильных веществ и флавоноидов *Artemisiae frigidae herba* и *Artemisiae jacuticae herba* / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // Сборник шестой научной конференции «Молодые ученые и фармация XXI века». - М., 2018. - С. 155-160.
11. Жигжитжапова, С.В. Влияние метеорологических условий на состав эфирного масла полыни метельчатой (*Artemisia scoparia* Waldst. et Kit) / С.В. Жигжитжапова, Е.П.

- Дыленова, Т.Э. Рандалова, Л.Д. Раднаева, А.С. Тараскина // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2018. - Т.21, №2. - С. 28-33.
12. Жигжитжапова, С.В. Состав эфирного масла полыни метельчатой (*Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.), произрастающей в Забайкалье / С.В. Жигжитжапова, Е.П. Дыленова, Л.Д. Раднаева, Л.И. Чимитцыренова, Б.М. Урбагарова, В.В. Тараскин // **Химия растительного сырья.** – 2018. - №1. – С. 67-74.
13. Дыленова, Е.П. Разработка способа получения настойки полыни якутской травы / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2019. – Т.22, №8. – С. 39-43.
14. Zhigzhitzhapova, S.V. Composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia annua* L. / S.V. Zhigzhitzhapova, E.P. Dylenova E.P., S.M. Gulyaev, T.E. Randalova, V.V. Taraskin, Zh.A. Tykheev, L.D. Radnaeva // **Natural Product Research.** – 2019. - Vol. 33, No 1. – P. 1-4.
15. Dylenova, E.P. Development of method for preparation of *Artemisiae jacuticae herbae tinctura* / E.P. Dylenova, T.E. Randalova, S.V. Zhigzhitzhapova, L.D. Radnaeva // Proceedings of the IX International research to practice conference “Traditional medicine: ways of consolidation with modern health care”. – Ulan-Ude, 2019. – P. 49-50.
16. Dylenova, E.P. *Artemisia jacutica* Drob. as the source of terpenoids / E.P. Dylenova, T.E. Randalova, Zh.A. Tykheev, S.V. Zhigzhitzhapova, L.D. Radnaeva // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. – 2019. – Vol 320, No 1. doi:10.1088/1755-1315/320/1/012054.
17. Randalova, T.E. The composition of fatty acids isolated from plants of Absinthium section of floras of Buryatia and Mongolia / T.E. Randalova, E.P. Dylenova, S. Renchenbyamba, S.V. Zhigzhitzhapova, L.D. Radnaeva, V.V. Taraskin // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. – 2019. – Vol. 320, No 1. doi:10.1088/1755-1315/320/1/012054.
18. Дыленова, Е.П. Терпеновые соединения *Artemisia jacutica* Drob. / Е.П. Дыленова // Сборник тезисов XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – М., 2019. – С.139.
19. Дыленова, Е.П. Исследование жирнокислотного состава *Artemisia jacutica* Drob. флоры Бурятии / Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева // Сборник тезисов XI Всероссийской научной конференции с Международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2019. – С.85.
20. Tsyretorova, N.A. Pharmacognostic analysis of *Artemisiae jacuticae herba* / N.A. Tsyretorova, E.P. Dylenova, T.E. Randalova // Abstracts of International Conference “Research-innovation 2019”. – Ulaanbaator, 2019. – P. 20-21.

Подписано в печать 08.10.2019 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Объем 1,4 печ.л. Тираж 100. Заказ №

Отпечатано в типографии Изд-ва Федерального государственного
бюджетного учреждения науки БНЦ СО РАН
670047 г Улан-Удэ ул. Сахьяновой, 6