

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
МИНИСТЕРСТВО МЕДИЦИНСКОЙ И
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. П. ГЕОРГИЕВСКИЙ
Н. Ф. КОМИССАРЕНКО
С. Е. ДМИТРУК

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Ответственный редактор
доктор биологических наук
Т. П. Березовская



НОВОСИБИРСК
«Н А У К А»
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
1990

УДК 633.88

Биологически активные вещества лекарственных растений/Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитриук С. Е.— Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1990.— 333 с.

ISBN 5—02—029240—0.

В монографии на основе большого литературного материала изложены современные теоретические представления о классификации, географии, хемотаксономии и фармакологических свойствах кумаринов, флавоноидов, фенолокислот, антрахинонов, кардиостероидов, эфирных масел. Приводятся практические разработки авторов по созданию новых лекарственных препаратов и методов их анализа.

Книга предназначена для фармакогностов, фармацевтов, фитохимиков, врачей, аспирантов, студентов фармацевтических и медицинских институтов, для всех интересующихся лекарственными растениями.

Табл. 35. Ил. 19. Библиогр.: 503 назв.

Рецензенты

доктор фармацевтических наук *А. Н. Гайдукевич*
доктор медицинских наук *А. С. Саратиков*

Утверждено к печати
Томским государственным
ордена Трудового Красного Знамени
медицинским институтом МЗ РСФСР

Г $\frac{4107030000-076}{042(02)-90}$ 647—90 II полугодие

© Издательств
«Наука», 19

ISBN 5—02—029240—0

ПРЕДИСЛОВИЕ

С глубокой древности человек использовал естественные блага флоры и фауны, и в первую очередь — растения и как источник пропитания, и для облегчения своих недугов. Наблюдательность и народная мудрость заложили основу применения растений в лечении человека вначале из местной флоры, а в ходе общественного развития и налаживания торговых отношений — практически со всего земного шара. Обмен знаниями позволил человечеству создать значительный арсенал лекарственных средств.

Растения остаются незаменимым источником получения лекарственных препаратов различной направленности действия: сердечно-сосудистых, капилляроукрепляющих, желчегонных, антиязвенных и др. При этом следует подчеркнуть, что промышленное получение сердечных гликозидов, а также ряда флавоноидов, кумаринов, как и эфирных масел, достигается только путем выделения их из растительного сырья. Из числа включенных в Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и промышленного производства (по состоянию на 01.01.86 г.), более 360 наименований составляют лекарства, получаемые из растений. При лечении ряда заболеваний используются препараты преимущественно растительного происхождения. Например, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний они составляют до 80 %, заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта — около 70 %, а седативизирующие средства составляют только выделенные из растений вещества.

Несмотря на наличие ряда работ, посвященных лекарственной флоре и физико-химическим методам анализа биологически активных соединений, нет монографий, обобщающих исследования по ботанико-фармакогностическому анализу лекарственных растений с привлечением физико-хими-

ческих методов исследования биологически активных соединений. Авторы книги, не претендуя на исчерпывающее обобщение, предприняли попытку на основе работ, выполненных во Всесоюзном научно-исследовательском институте химии и технологии лекарственных средств (ВНИИХТЛС, г. Харьков) и Томском медицинском институте, показать перспективность лекарственных растений, произрастающих на территории нашей страны, с целью получения фитохимических препаратов. В ряде случаев авторы привлекали также результаты исследований, выполненных как в нашей стране, так и за рубежом.

В первой части книги приведены теоретические основы изучения и медицинского использования биологически активных веществ лекарственных растений. Наряду с описанием распространения и классификации кумаринов, флавоноидов, антрахинонов и кардиостероидов в книге значительное внимание уделено их качественному и количественному анализу в растениях, а также методам контроля качества выделенных из них фитохимических препаратов. В теоретическом плане определенный интерес представляют также сведения по хемотаксономии и географии распространения лекарственных растений, содержащих перечисленные классы соединений. При описании медико-биологических свойств указанных классов соединений дается объяснение фармакологических действий веществ в зависимости от химической структуры. Кроме того, взаимосвязь «структура — действие» показана для большой группы природных и синтетических биологически активных веществ, обладающих антигрибковым действием. При этом отмечается перспективность поиска антигрибковых препаратов среди эфирных масел, экстрактов индивидуальных природных веществ и их синтетических аналогов.

Во второй части книги описаны лекарственные растения и препараты на основе флавоноидов, кумаринов, антрахинонов и кардиостероидов. В каждом конкретном случае кроме ботанико-фармакологической характеристики растений, являющихся источником получения фитохимических препаратов в СССР, авторы сочли целесообразным привести методики контроля содержания активных веществ и описание препаратов, разрешенных к применению в СССР (фармакологические свойства, дозировки, методы контроля их качества, форма выпуска).

Часть I

ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Глава 1

РАСПРОСТРАНЕНИЕ В РАСТЕНИЯХ И КЛАССИФИКАЦИЯ КУМАРИНОВ, ФЛАВОНОИДОВ, АНТРАХИНОНОВ, КАРДЕНОЛИДОВ, БУФАДИЕНОЛИДОВ

РАСПРОСТРАНЕНИЕ В РАСТЕНИЯХ

Растительный мир является огромным природным производителем и хранителем различных классов соединений, таких как алкалоиды, эфирные масла, карденолиды и буфадиенолиды, производные кумаринов и антрахинонов, флавоноиды и ряд других фенольных соединений, терпеноиды.

По данным М. Г. Пименова [218], кумарины содержатся в 568 видах и 194 семействах из 1626 обследованных им видов низших и высших растений. Обильное содержание производных кумарина наблюдается в семействах *Apiaceae*, *Rutaceae*, *Fabaceae*, *Saxifragaceae*, *Poaceae*, *Solonaceae*, *Oleaceae*, *Brassicaceae*, *Fitosporaceae*, *Asteraceae*, *Polygonaceae*, *Rosaceae*, *Betulaceae*. Богаты флавоноидами, как отмечает В. А. Бандюкова [17], семейства *Fabaceae*, *Rutaceae*, *Polygonaceae*, *Rosaceae*, *Betulaceae*, *Asteraceae*. Производные антрахинона широко распространены в семействах *Rubiaceae*, *Rhamnaceae*, *Polygonaceae*, *Ericaceae*, *Fabaceae*, *Euphorbiaceae*, *Saxifragaceae*, *Scrophulariaceae*, *Verbenaceae* [259].

Основываясь на исследованиях М. Н. Запрометова [104] и Г. Гризенбаха [363] о возможных направлениях биосинтеза кумаринов, флавоноидов и антрахинонов в растениях, можно предположить, что одновременное наличие этих соединений у целого ряда семейств связано общими ацетатно-малонатным и шикиматным путями биосинтеза.

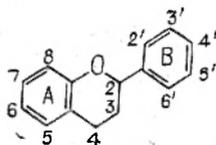
Растения, содержащие карденолиды и буфадиенолиды, немногочисленны. Из 434 семейств цветковых растений кардиотонические вещества обнаружены в 14—15 семействах и 84 родах, включающих около 300 видов. Из 160 семейств

флоры СССР лишь в 9 семействах и 20 родах имеются растения, содержащие карденолиды и буфадииенолиды. По данным И. Г. Зоза [110], богаты кардиотоническими веществами семейства Liliaceae, Raeaniaceae, Arocunaceae, Scrophulariaceae, Brassicaceae и др. Большинство растений, продуцирующих стероидные лактоны, содержат карденолиды. Лишь в растениях семейства Лилейные (роды Бовиэя, Пролеска, Морской лук), сем. Ирисовые (р. Гомерия) и сем. Медовиковые содержатся буфадииенолиды, сем. Лютиковые (р. Морозник).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Флавоноиды

Среди природных кислородсодержащих гетероциклических соединений видное место занимают производные пирана, или флавана:



Пиран (флаван)

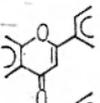
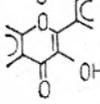
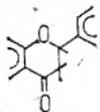
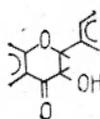
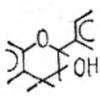
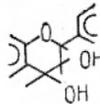
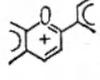
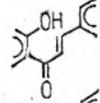
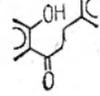
Они имеют $C_6-C_3-C_6$ молекулярную группировку углеродного скелета, и их относят к веществам дифенилпропанового ряда. По структуре пропанового фрагмента ($-C_3-$) флавоноиды разделяются на 14 классов (табл. 1). Наличие оксигрупп в ароматических кольцах позволяет отнести их к фенольным соединениям.

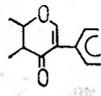
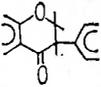
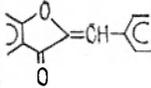
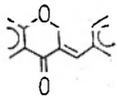
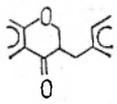
Многообразие флавоноидов обусловлено не только структурными изменениями пропанового фрагмента, как это показано в табл. 1, но и наличием различных радикалов в ароматической части молекулы — кольцах А и В, степенью гликозирования, местом присоединения углеводных остатков и их природой, величиной окисных циклов сахаров, конфигурацией гликозидных связей и характером сочленения гликозидной части с агликоном (О-гликозиды, С-гликозиды). Кроме собственно флавоноидов в природе встречаются димеры, названные бифлавоноидами [118].

Флавоноиды привлекают внимание исследователей как физиологически активные вещества с разносторонним спектром действия. В последнее время во многих странах мира флавоноидные соединения изучают химики, фармакологи и

Таблица 1

Классификация флавоноидных соединений по структуре пропанового фрагмента

Класс	Структура пропанового фрагмента	Основные представители	
		Название	Расположение оксигрупп в кольцах А и В
1	2	3	4
Флавоны		Апигенин	5, 7, 4'
		Лютеолин	5, 7, 3', 4'
Флавои-3-ол		Кемпферол	5, 7, 4'
		Кверцетин	5, 7, 3', 4'
		Мирицетин	5, 7, 3', 4', 5'
Флавапены (дигидрофлавоны)		Нарингенин	5, 7, 4'
		Бутин	7, 3', 4'
		Эриодиктоил	5, 7, 3', 4'
Флаванон-3-ол (флаванонолы)		Фусцин	7, 3', 4'
		Дигидрокемпферол	5, 7, 4'
		Таксифолин	5, 7, 3', 4'
Флаван-3-ол (катехины)		Катехин	5, 7, 3', 4'
		Галлокатехин	5, 7, 3', 4', 5'
Флаван-3, 4-диол (лейкоцианидины)		Лейкоцианидип	5, 7, 3', 4'
		Лейкодельфинидин	5, 7, 3', 4'
Антоцианидины		Пеларгонидин	5, 7, 4'
		Цианидин	5, 7, 3', 4', 5'
		Дельфинидин	5, 7, 3'
Халконы		Изоликвиритигенин	4, 2, 4
		Бутенин	
Дигидрохалконы		Флоретин	4, 2', 4', 6'
		Гидроксифлоретин	3, 4, 2', 4', 6'

1		3	4
Изофлавоны		Генипстейн Оробол	5, 7, 4' 5, 7, 3', 4'
Изофлаваноны		Подмакстейн	5, 4'-дпоксн- 7-метоксн
Ауроны		Сульфуретин Ауреузидин	6, 3', 4' 4, 6, 3', 4'
Гомоизофлаваноны		Пунктатип	5, 7, 4'
3, 9-Дигидрогomo- изофлаваноны		Дигидропункта- тин	5, 7, 4'

клиницисты, физиологи и генетики растений, фитопатологи и другие специалисты. Успехи в области изучения этой группы природных соединений описаны в ряде монографий [104, 222, 286, 287, 358, 360, 368], в обзорных статьях [17, 190, 494], диссертационных работах В. И. Литвиненко, Я. И. Хаджая, П. И. Безрук, Г. В. Оболенцевой, В. С. Батюкова, В. Н. Спиридонова, Л. И. Драника, И. П. Ковалева, И. П. Бузиашвили, И. П. Шеремета, Н. Ф. Комиссаренко, М. О. Карьева, В. П. Георгиевского, В. И. Глызина и др.

Основные исследования по выяснению химической природы флавоноидов и их синтезу как красящих веществ были проведены на рубеже XIX и XX столетий А. Г. Перкиным, С. Костанецким, Р. Вильштеттером, Р. Робннсоном и др.

Начало отечественным работам по изучению флавоноидов растений положено в 1863 г. русским ботаником И. П. Бородиным [39], а в первые годы нашего столетия Н. А. Валяшко провел исследования по доказательству строения ряда флавоноидов. В этот же период им установлена структура широко известного в настоящее время рутина.

В нашей стране, как показали материалы четырех Всесоюзных симпозиумов по фенольным соединениям и их биологическим функциям (1966, 1971, 1976, 1980 гг.), флаво-

ноиды изучаются по следующим трем основным направлениям:

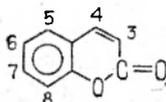
химическое изучение (выделение из растений, доказательство строения, синтез и др.);

исследования биосинтеза и физиологической роли флавоноидов в растениях, а также в технологических процессах при производстве чая, вина и других продуктов пищевой промышленности;

медико-биологические исследования, которые решают вопросы влияния флавоноидов на организм животного и человека.

Производные кумарина

Кумарины — производные лактона *цис*-ортооксикоричной кислоты.



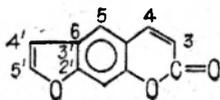
Кумарин

Наиболее простой и четкой является классификация природных кумаринов по числу и характеру циклов, сконденсированных с кумариновым ядром [216].

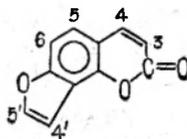
Кумарины — соединения, у которых ядро кумарина не сконденсировано с ароматическим, гетероароматическим или насыщенным циклом. Как правило, в положениях 3—8 соединений находится окси-, алкокси- и алкильные группы.

Фурукумарины — соединения, у которых кумариновое ядро сконденсировано с фурановым циклом.

В зависимости от места конденсации фуранового цикла и его расположения по отношению к основному ядру различают: линейные 2', 3': 6, 7-фурукумарины (производные псоралена) и угловые — производные 2', 3': 7, 8-фурукумарина, изопсоралена,

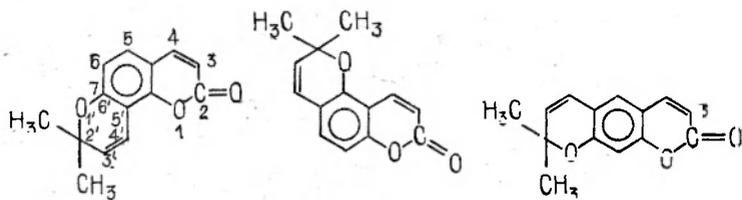


2', 3': 6, 7-Фурукумарин (псорален)



2', 3': 7, 8-Фурукумарин (изопсорален, ангелицин)

Пиранокумарины — соединения, в которых кумариновое ядро сконденсировано с 2, 2-диметилпирановым циклом. Как и у фурукумаринов, различаются линейные соединения по 6, 7-положениям (производные ксантiletина) и ангулярные, у которых 2, 2-диметилпирановый цикл сконденсирован с кумариновым в 5, 6- (производные сезелина) или 7, 8-положениях (производные келлантона), 3, 4-Бензокумарины —



2', 2'-Диметилпирано-5', 6': 7, 8-кумарин

2', 2'-Диметилпирано-5', 6': 5, 6-кумарин

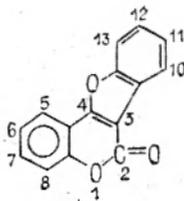
2', 2'-Диметилпирано-5', 6': 6, 7-кумарин

бензольное кольцо сконденсировано с кумарином в 3, 4-положениях.

Дигидрофурукумарины — 4', 5'-дигидрофурановый цикл сочленен с кумариновым ядром в положениях 3, 4; 5, 6; 7, 6; 7, 8.

Дигидропиранокумарины — производные 3, 4-дигидропиранокумаринов.

Кумэстаны содержат систему бензофурана, сконденсированную в 3, 4-положениях с кумарином:



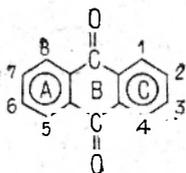
Изучением природных кумаринсв занимаются исследователи многих стран мира, и достижения в этой области обобщены в монографиях Г. А. Кузнецовой [166], М. Г. Пименова [218], а также в ряде обзорных статей [441, 472, 477].

В Советском Союзе первые систематические исследования кумаринов были начаты в 1946 г. в Ботаническом институте им. В. Л. Комарова АН СССР (г. Ленинград), затем развернулись в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте, Всесоюзном научно-исследова-

гельском институте лекарственных растений (г. Москва), Институте химии растительных веществ (г. Ташкент) и др. Исследования были направлены, главным образом, на поиск веществ с высокой биологической активностью и создание на их основе лекарственных препаратов.

Производные антрахинона

Производные антрахинона, как правило, имеют небольшое разнообразие в углеродном скелете монохинона антрацена — 9, 10-антрахинона:



а также имеют в качестве заместителей в основном гидроксильные группировки или их комбинации с карбоксильными и метильными, реже алкильными гетероциклическими, фенольными радикалами и хлором.

В. А. Стихиным и А. И. Баньковским [259] на основании обобщения данных более чем 200 производных антрахинона предложено классифицировать их на 8 групп. В основу классификации положено различие в структуре, путях биосинтеза и специфике распространения в природе.

К первой группе отнесены антрахиноны, у которых в качестве заместителей только в кольце С встречаются гидроксильные или метоксильные группы, а в β-положении — метильная группа или спиртовая, альдегидная и кислотная группы.

Вторая группа оксиантрахинонов имеет заместители в кольцах А и С. Все представители, за исключением 1-метокси-2, 8-диоксиантрахинона, имеют, кроме окси- и метоксигрупп, в β-положении метильную группу, которая может быть окислена до спиртовой, альдегидной, кислотной. В подавляющем большинстве это производные хризацина (1, 8-диоксиантрахинона).

Третья группа включает соединения, имеющие в качестве заместителей более одной метильной группы или алифатический радикал, состоящий из двух и более атомов углерода.

К четвертой группе отнесены восстановленные формы антрахинонов — антроны, антранолы и их димеры.

В пятую группу входят антрахиноны, соединенные в димеры в α - и β -положениях; в качестве заместителей в них встречаются гидроксильные и метильные группы.

Шестая группа содержит гликозидированные соединения антрахинона — антрагликозиды, агликонами которых являются представители всех групп, за исключением пятой.

Седьмая группа состоит из антрахинонов, содержащих в качестве заместителя конденсированные и неконденсированные гетероциклические соединения, а также фенильный остаток.

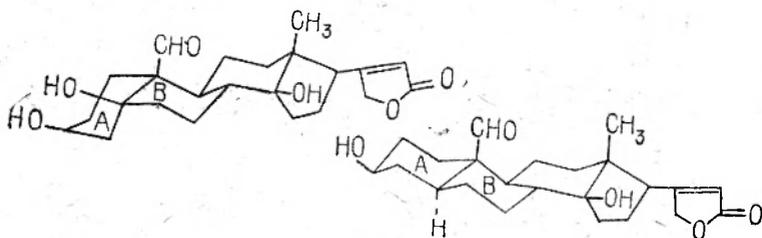
Восьмая группа включает хлорсодержащие антрахиноны, у которых, кроме хлора, в качестве заместителей имеются гидроксильные и метильные группы в β -положении.

В высших растениях и прежде всего в семействах Rubiaceae, Polygonaceae, Liliaceae, Rhamnaceae в свежезаготовленном сырье чаще всего встречаются восстановленные формы, в то время как в высушенном растительном сырье больше окисленных форм. Часто растительное сырье содержит одновременно окисленные и восстановленные формы.

Карденолиды и буфадиенолиды

Особую группу среди биологически активных веществ с лактонным кольцом представляют стероидные сердечные яды. Согласно номенклатуре в зависимости от строения лактона, они разделяются на карденолиды (с пятичленным α -, β -ненасыщенным лактонным кольцом) и буфадиенолиды (с шестичленным дважды ненасыщенным лактонным кольцом).

По строению агликона карденолиды и буфадиенолиды относятся к классу стероидов. Основным ядром агликоновой части молекулы является циклопентангидрофенантреновая система четырех колец А, В, С и D, причем кольца А и В могут находиться в цис- и транс-сочленении (I и II), кольца В и С находятся только в транс-, а кольца С и D в цис-положениях.



I. Стрoфантин (цис-А/В)

II. Коротоксигенин (транс-А/В)

По химической природе заместителей при С-17 все сердечные гликозиды можно разделить на две большие группы: агликоны, содержащие при С-17 бутенолидное ($-\alpha$, β -ненасыщенное пятичленное лактонное) кольцо — карденолиды;

агликоны, содержащие при С-17 ненасыщенное шестичленное лактонное кольцо — буфадиенолиды.

Отметим, что по конфигурации сочленения колец А и В карденолиды и буфадиенолиды разделяются на два ряда: соединения *цис*-А/В, или капростанового ряда (I), и соединения *транс*-А/В, или холестанового ряда (II).

Общим для всех агликонов является наличие гидроксильных групп в положениях 3 и 14 стероидного цикла, а также наличие метильных групп в тринадцатом положении.

Агликоны при С-3 по вторичной спиртовой группе присоединяют сахара: D-глюкозу, L-рамнозу, D-гулометилозу, D-аллометилозу, D-теветозу, D-дигиталозу, L-аковенозу, D-цимарозу, L-олеандрозу, D-дигинозу, D-дигитоксозу, D-бoвинозу, D-ксилозу, D-фукозу. Из перечисленных сахаров только D-глюкоза, L-рамноза, D-ксилоза и D-фукоза были выделены из растений, не содержащих сердечные гликозиды, а остальные являются специфичными для сердечных гликозидов. Необходимо указать на то, что в гликозидах существуют специфичные 2-дезоксахара, которые не имеют у С-2 гидроксильных групп.

Сердечные гликозиды находятся в растениях, как правило, в небольших количествах; в одном и том же растении часто встречаются несколько близких по строению гликозидов. Растения служат единственным источником получения сердечных гликозидов. Основная масса гликозидов представляет собой оптически активные вещества, некоторые из них вращают плоскость поляризации влево, другие — вправо. Гликозиды — сравнительно нестойкие соединения, гидролизующиеся на несахарную часть — агликон и сахарную (одни или несколько сахаров).

Генуинные (первично существующие в растении) гликозиды часто распадаются при хранении растительного материала под влиянием ферментов, находящихся в этом же растении, а также под влиянием температуры в процессе обработки сырья. С помощью ферментов легко гидролизуются гликозиды, которые содержат в молекуле один или несколько остатков глюкозы. При действии энзимов наблюдается частичный гидролиз с отщеплением части сахарного компонента. При этом могут быть получены вторичные гликозиды с меньшим содержанием сахара.

Глава 2

МЕТОДЫ АНАЛИЗА КУМАРИНОВ, ФЛАВОНОИДОВ, АНТРАХИНОНОВ И КАРДИОСТЕРОИДОВ

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА, КУМАРИНА И ФЛАВОНОИДОВ

Хроматография на бумаге

Химию природных соединений, как и вообще химию сегодняшнего дня, невозможно представить без хроматографических методов анализа. Основоположником этого метода является русский ботаник и биохимик М. С. Цвет [290]. В анализе веществ растительного происхождения наибольшее распространение получили методы хроматографии на бумаге, в тонких слоях сорбента и газожидкостная хроматография.

Из перечисленных хроматографических методов первым получил официальное признание в фармацевтическом анализе метод хроматографии на бумаге.

Производные антрахинона являются классическими соединениями, на которых шла проработка теоретических вопросов хроматографии и в частности хроматографии на бумаге.

Как справедливо отмечено в обзорных статьях А. С. Романовой с соавторами [232—234], применение хроматографических систем с целью качественной и количественной характеристики производных антрахинона обусловлено различной растворимостью агликонов и их гликозидов в безводных органических растворителях. Вторые — мало растворимы в них, по хорошо растворимы в воде и смесях воды со спиртами, поэтому для хроматографии на бумаге применяются системы растворителей двух групп: смеси спиртов с водой (иногда с добавлением кислот — для разделения антрагликозидов) и малополярные растворители — бензол, толуол, петролейный эфир и их смеси со спиртами для разделения агликонов.

Содержание большого количества полярных групп в виде СО, ОН, СООН и сахарных остатков приводит к значительной сорбции антрахинонов бумагой, в связи с чем последнюю

Таблица 2

Хроматографические данные производных антрахинона [96, 474]

Соединение	hR в системах*									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9, 10-Антрахинон	25	73	45	—	90	—	—	—	90	—
1-Оксиантрахинон	4	5	42	84	89	72	—	89	—	—
2-Оксиантрахинон	—	—	70	76	27	6	—	19	—	—
1, 2-Диоксиантрахинон (ализарин)	58	2	71	85	32	7	4	17	98	—
1, 4-Диоксиантрахинон (хинизарин)	18	80	34	73	90	67	89	88	—	—
1, 5-Диоксиантрахинон	15	—	26	—	—	67	—	87	—	—
1, 6-Диоксиантрахинон	—	—	85	—	—	9	—	29	—	—
1, 8-Диоксиантрахинон	20	—	37	—	—	61	—	82	—	—
1, 8-Диокси-3-метилантрахинон (хризофановая кислота)	—	—	—	—	85	—	92	—	90	97
1, 3-Диокси-3-метилантрахинон (рубиадин)	—	—	—	—	—	—	49	—	—	—
1, 2-Диоксиантрахинон-3-карбоно- вая кислота (муньистин)	—	—	—	—	—	—	—	—	90	—
1, 3-Диокси-2-метоксиантрахинон (луцидин)	—	—	—	—	—	—	—	—	90	—
1, 3-Диокси-3-метилэтоксиантра- хинон (иберицин)	—	—	—	—	—	—	—	—	90	—
1, 2, 3-Триоксиантрахинон	—	—	—	—	20	—	0	—	—	—
1, 2, 4-Триоксиантрахинон (пур- пурин)	—	—	—	80	27	—	3	—	90	—
1, 6, 8-Триокси-3-метилантрахинон (франгулаэмодин)	—	—	51	—	52	—	81	90	—	—
1, 8-Диокси-3-оксиметилантрахи- нон (алоээмодин)	—	—	—	—	15	—	—	—	—	85
1, 8-Диоксиантрахинон-3-карбоно- вая кислота (реин)	—	—	—	—	0	—	—	—	—	57

* Системы растворителей при хроматографировании антрахинонов на бумаге: 1—90%-я уксусная кислота — 1-бромнафталин; 2 — *n*-гександиметилформамид; 3 — бензин, насыщенный 80%-м спиртом; 4 — бензин — метиловый спирт — уксусная кислота — вода (30 : 60 : 4,5); 5—6%-й хлороформ в петролейном эфире; 6 — циклогексан — пиридин (25 : 1) — диметилформамид; 7 — бензин, насыщенный метиловым спиртом; 8 — циклогексан — пиридин (25 : 1) — вода; 9 — этилацетат — муравьиная кислота — вода (10 : 2 : 3); 10 — *n*-бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5); 11 — прониловый спирт — этилацетат — вода (4 : 3 : 3); 12 — этиловый спирт.

пропитывают формамидом, диметилформамидом и другими растворителями, позволяющими получить четкое разделение и устранить «хроматографические хвосты». С этой же целью в качестве сорбента используют медленно фильтрующую бумагу. Детектирование антрахинонов, как правило, не вызывает затруднений, так как вещества довольно интенсивно окрашены и хорошо видны при дневном свете. Для повышения чувствительности детектирования хроматограммы обра-

Таблица 3

Хроматографические данные антрагликозидов [129, 130, 260, 469]

Соединение	R_f в системах *			
	9	10	11	12
1, 8-Диокси-3-метилантрахинон-6- α -L-рамнопирапозид-4- β -D-глюкопиранозид (гликофрангулин)	0	54	—	—
1, 8-Диокси-3-метилантрахинон-6- α -L-рамнопиранозид (франгулин)	43	84	—	—
1-Оксиантрахинон-2-О-примверозид (руберириновая кислота)	61	—	—	—
1-Окси-2-метилантрахинон-3-О-примверозид (галиозин)	61	—	—	—
2-Окси-3-карбоксиянтрахинон-1-О-примверозид (галиозин)	14	—	—	—
2-Окси-3-карбоксиянтрахинон-1-О-глюкозид (псевдоупоринглюкозид)	4	—	—	—
1-Окси-2-оксиметилантрахинон-3-О-примверозид (луцидин-3-О-примверозид)	38	—	—	—
1-Окси-2-оксиметилантрахинон-3-О-глюкозид (луцидин-3-О-глюкозид)	72	—	43	—
1-Окси-3-карбоксиянтрахинон-8-О-глюкозид (реинглюкозид)	30	—	—	—
Сенозид:				
A	—	—	26	32
B	—	—	15	15
C	—	—	52	43
D	—	—	31	—

* См. табл. 2,

бывают различными реактивами, повышающими интенсивность окраски: спиртовым раствором ацетата магния, парами аммиака, водными растворами гидроксида натрия или калия, карбоната натрия [418]. Для антронов применяют 0,1% -й раствор *n*-нитрозодиметиланилина [234].

Система пиридин — вода — бензол (1 : 3 : 1) в сочетании с реактивом проявления 1%-го раствора *n*-нитрозодиметиланилина в пиридине позволяет открывать незамещенные у C₃ и C₁₀ антроны, в особенности 1, 8-диоксиантроны. Содержащиеся в растениях наряду с 1, 8-диоксиантрахинонами флавоноиды, ксантоны, кумарины, сахара, аминокислоты не мешают определению [234].

Наиболее распространенные системы для антрахинонов и антрагликозидов представлены в табл. 2 и 3. Анализ таблиц показывает отсутствие единой системы для разделения агли-

Таблица 4

Хроматографические данные простейших кумаринов [92, 166, 227]

Соединение	R_f в системах *				
	1	2	3	4	5
Кумарин (5, 6-бензо- α -пирон)	14	—	85	88	—
3-Метилкумарин	49	—	—	—	—
4-Метилкумарин	16	—	—	—	—
3-Фенилкумарин	48	—	—	—	—
4, 7-Диметилкумарин	28	—	—	—	—
7-Оксикумарин (умбеллпферон)	—	3	65	83	45
7-Метоксикумарин (герниарин)	7	—	85	87	55
8-Метоксикумарин	4	—	—	—	—
7-Метокси-8-изопентилкумарин (остол)	86	91	86	89	—
7-Метокси-8-(2, 3-эпоксиизопентил)-кумарин (меранцин)	—	30	—	—	75
7-Окси-6-изопентенилкумарин (острутин)	—	—	92	93	—
6-Метокси-7-оксикумарин (скополетин)	—	—	40	70	55
6, 7-Диоксикумарин (эскулетин)	—	—	13	28	—
7, 8-Диоксикумарин (дафнетин)	—	—	11	40	—
5, 7-Диметоксикумарин (лиметин)	—	—	86	88	—
7-Окси-6-О- β -глюкозилкумарин (эскулин)	—	—	4	11	—
7-О- β -глюкозилкумарин (скиммин)	—	—	19	31	—
7-Фарнезилоксикумарин (умбеллипрепин)	—	—	—	—	80
7-Ацетоксикумарин	—	—	—	—	55
7-Изопентеноилоксикумарин	—	—	—	—	51

* Условия хроматографирования (марка хроматографической бумаги, система растворителей, способ детектирования): 1 — бумага ватман № 1, пропитанная 20%-м водным раствором этиленгликоля или пропиленгликоля. Подвижная фаза — бензин, Температура 10 °С. Способ хроматографирования — нисходящий, Детектирование в УФ-свете и реакции диазотирования; 2 — бумага «для хроматографии» марки Б, пропитанная 20%-м водным раствором этиленгликоля. Подвижная фаза — петролейный эфир, Температура 20 °С, Время 1,5–2 ч. Способ хроматографирования — нисходящий. Детектирование в УФ-свете и диазотированным л-нитроанилином; 3 — бумага ватман № 1, пропитанная 0,1 М раствором натрия бората, Подвижная фаза — *n*-бутанол, насыщенный водой, Детектирование, как и в системе 1; 4 — бумага ватман № 1, пропитанная 0,1 М раствором гидрофосфата натрия. Подвижная фаза — бутанол, насыщенный водой, Детектирование, как и в системах 1 и 2; 5 — бумага «для хроматографии» марки Б, пропитанная формамидом, Подвижная фаза — петролейный эфир, насыщенный формамидом.

конов и гликозидов. Наибольшие величины R_f могут быть получены при использовании системы — бензол, насыщенный метанолом для антрахинонов, а также систем 7–10 для антрагликозидов. В ряду антрахинонов величина R_f падает с увеличением количества гидроксильных групп. Замена водорода гидроксильных групп на метильные радикалы больше сказывается на уменьшении R_f , чем ацетилирование гидроксильных.

Хроматографические данные линейных фурукумаринов [92, 227]

Соединение	hR_f в системах *				
	1	2	3	4	5
Фуру-2', 3': 7, 6-кумарин (псорален)	32	32	—	—	—
8-Метоксипсорален (ксантотоксин)	5	22	83	85	—
5-Метоксипсорален (бергаптен)	16	—	91	88	—
5, 8-Диметоксипсорален (изопимпинеллин)	12	—	—	—	—
8-Изопентилоксипсорален (императорин)	21	72	91	92	40
8-Окси-5-изопентенилпсорален (аллоимператорин)	—	0,5	—	—	—
8-Изопентилпсорален (изопмператорин)	47	88	—	—	—
5-(2, 3-эпоксиэпопентилокси)-псорален (оксипеucedанин)	63	51	—	—	—
5'-(2, 3-диокси-3-метилбутокси)-псорален (оксипеucedанингидрат)	—	0,5	—	—	—
4'-Метокси-5-пропилпсорален (пеucedанин)	88	—	—	—	50
5'-Иропилпсорален (ангидромармезин)	—	86	—	—	—
5'-(2-оксипропил)-4', 5'-Дигидропсорален (мармезин)	—	1	—	—	—
5'-(1-ангелоилокси-1-метилэтил)-4', 5'-Дигидроксипсорален (дельтоин)	—	82	—	—	—
5'-(1-сенеционилокси-1-метилэтил)-4', 5'-Дигидропсорален (правчимгин)	—	91	—	—	—

* См. табл. 4.

У гликозидов увеличение количества сахарных компонентов оказывает наибольшее влияние на величину R_f .

Производные кумарина, как и производные антрахинона, лучше всего разделяются с помощью распределительной хроматографии с использованием бумаги, пропитанной этиленгликолем, пропиленгликолем, формамидом или 0,1 М раствором натрия гидрофосфата. Подвижная фаза: петролейный эфир или бензин, бутанол, насыщенный водой. Величины hR_f производных кумарина обобщены в табл. 4—6. Детектирование проводят непосредственным наблюдением в УФ свете, а также после опрыскивания хроматограмм растворами щелочи, diaзореактивами, реже реактивом Драгендорфа. Различная подвижность, а также цвет флуоресценции позволяют идентифицировать кумарины, фурукумарины, дигидрофурукумарины. Оксикумарины, как правило, остаются

Таблица 6

Хроматографические данные ангулярных фурано- и пиранокумаринов [92, 166, 227]

Соединение	hR_f в системах *				
	1	2	3	4	5
<i>Производные ангелицина</i>					
Фууро-2, 3 : 7, 8-кумарин (изопсорален, ангелицин)	4	58	—	—	18
6-Метоксидангелицин	—	29	—	—	—
5'-(2-оксизопропил)-Ангелицин (орозелол)	—	—	—	—	45
4', 5'-Дигидро-5-сененилоксипропил-4'-ацетилоксидангелицин (дифуркан, атамантин)	—	—	—	—	55
8-(2-оксизопропил)-8, 9-Дигидроангелицин (лобанотин)	—	—	—	—	45
8(S), 9(R)-9-Ацетилокси-О-сененилокси-8, 9-дигидроорозелол (пеуцидин)	—	—	—	—	50
<i>Производные сеселина</i>					
2, 2-Диметилпирано-5', 6' : 7, 8-кумарин (сеселин)	46	—	—	—	—
3'- α -Метилбутирилпикси-4-ацетил-окси-3', 4'-дигидросеселин (виснадин)	—	—	—	—	80

* См. табл. 4.

на старте в большинстве из приведенных в таблице систем, и только обработка бумаги формамидом в метиловом спирте или ацетоне позволяет увеличить подвижность и получить удовлетворительные величины hR_f . Фуранокумарины линейные лучше разделяются в системе 2, а ангулярные — в системе 5. Систематические данные об ангулярных кумаринах в литературе отсутствуют.

Систематизация литературных данных [177—180, 227, 424] по применению хроматографии на бумаге для разделения флавоноидных соединений показала, что подавляющее количество исследователей в своей работе применяют в основном пять систем растворителей, состоящих из водных растворов уксусной кислоты и сочетания уксусной кислоты с *n*-бутанолом, метакрезолом; реже используют этилацетат, насыщенный водой (табл. 7—11).

Е. Бейт-Смит и Р. Уэстолл [227] при сопоставлении строения флавоноидов и величин R_f в пяти системах вывели

Таблица 7

Хроматографические данные флаванонов и флаванонгликозидов [180, 227]

Соединение	R_f в системах *				
	1	2	3	4	5
Флаванон	98	55	81	98	73
7-Оксифлаванон	95	—	—	—	99
5, 7-Диоксифлаванон (пиноцембрин)	92	29	—	99	—
4', 7-Диоксифлаванон (ликвиритпгенин)	87	39	86	97	90
5, 6, 7-Триоксифлаванон	83	47	—	—	—
4, 5, 7-Триоксифлаванон (нарипгенин)	88	33	—	—	88
3', 4', 5, 7-Тетрооксифлаванон (эриодиктиол)	84	39	—	—	16
4'-Метокси-3, 5, 7-триоксифлаванон (гомэриодиктиол)	90	55	80	97	96
3-Метокси-4', 5, 7-триоксифлаванон (гесперетин)	90	50	—	97	95
3, 3', 4', 5, 7-Пентаоксифлаванон	78	13	73	79	—
3-Метокси-4, 5-диоксифлаванон-7-О-неогесперидозид	59	81	90	38	64
Ликвиритгенин-7-β-D-глюкопиранозил-6-β-D-апиофуранозид (уралозид)	45	60	—	—	—
Ликвиритгенин-4'-β-D-глюкопиранозил-4-β-D-апиофуранозид (глаброзид)	52	42	—	—	—
Ликвиритгенин-4'-β-D-глюкопиранозид (ликвиритон)	65	54	—	—	—
Нарингенин-7-О-неогесперидозид (наренгин)	61	80	88	51	56

* Системы растворителей при хроматографировании флаванонов и флаванонгликозидов на бумаге: 1 — *n*-бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5); 2 — ледяная уксусная кислота — вода (15 : 85); 3 — ледяная уксусная кислота — вода (60 : 40); 4 — этилацетат, насыщенный водой; 5 — *m*-крезол — уксусная кислота — вода (50 : 2 : 48).

ряд правил, устанавливающих зависимость между строением и хроматографическим поведением флавоноидов:

R_f снижается при увеличении количества гидроксильных групп в молекуле;

метилирование гидроксильных групп приводит к повышению R_f , так как величина групповой константы (R_m) для метоксильной группы значительно ниже, чем для гидроксильной;

ацетилирование может способствовать как повышению, так и понижению R_f ;

гликозидирование обуславливает снижение R_f на величину, равную введению одной гидроксильной группы. На-

Таблица 3

Хроматографические данные флавонов и флавоногликозидов [227, 425]

Соединение	R_f в системах*				
	1	2	3	4	5
Флавои	92	0	—	—	99
3-Оксифлавои	89	26	—	—	—
5-Оксифлавои	91	15	—	—	98
4'-Оксифлавои	95	—	—	—	—
4'-Метоксифлавои	88	28	—	—	99
7-Оксифлавои	89	29	—	—	99
3, 4'-Оксифлавои	77	18	—	—	—
3, 4'-Диметоксифлавои	84	26	—	—	99
5, 7-Диоксифлавои (хризин)	90	16	75	86	—
5-Окси-7-метоксифлавои (тектохризип)	91	19	89	98	—
5, 6, 7-Триоксифлавои (байкален)	78	19	79	97	—
4', 5, 7-Триоксифлавои (апигенин)	87	11	66	87	88
4-Метокси-5, 7-диоксифлавои (акацетин)	90	44	71	94	—
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлавои (лютеолин)	77	8	—	—	63
5, 6-Диоксифлавои-7-О-глюкуроид (байкалин)	46	33	—	—	—
4'-Метокси-5-гидрокси-7-О-глюкозид (акацетин-7-О-глюкозид)	58	27	—	—	—
3', 4', 5-Триоксифлавои-7-О-рутинозид	26	30	—	—	—
3', 4', 5-Триоксифлавои-7-О-глюкозид (лютеолин-7-глюкозид)	43	16	—	—	—
4', 5-Диоксифлавои-7-О-рамноглюкозид (апигенин-7-О-исогесперидезид)	52	49	—	—	61
4', 5-Диоксифлавои-7-О-глюкозид (апигенин-7-О-глюкозид)	61	23	—	—	73

* См. табл. 7.

личие двух сахарных компонентов в различных положениях дигликозидов снижает R_f больше, чем у биозидов.

Орто- и вициальные положения заместителей приводят к исключению из данных правил в сторону увеличения R_f .

Идентификацию флавоноидных соединений, за исключением флаванонов и флаванолов, не имеющих собственной окраски, можно проводить без обработки хроматограмм, однако для увеличения чувствительности и повышения избирательности методик хроматографического анализа используют реактивы, способные образовывать окрашенные соединения и флуоресцировать в УФ-свете: 1%-й раствор хлорного железа в спирте или 2%-й водный раствор; 2%-й раствор хлористого циркония в метиловом спирте; 1%-й водный раствор ацетата свинца, 1%-й спиртовый раствор хлористого алюминия и др. [425].

Хроматографические данные флавонолов и флавонолгликозидов [227, 425]

Соединение	R_f в системах *				
	1	2	3	4	5
Флавонол (3-оксифлавоп)	89	26	—	—	—
7-Метоксифлавонол	96	—	—	—	99
3', 4'-Диоксифлавонол	84	—	—	—	80
4', 7-Диоксифлавонол	80	6	—	—	—
5, 7-Диоксифлавонол (галапгин)	88	11	75	98	—
4', 5, 7-Триоксифлавонол (кемпферол)	79	4	50	90	53
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлавонол (кверцетин)	57	3	40	81	23
3', 4', 5-Триокси-7-метоксифлавонол (рамнетин)	63	4	60	92	69
4', 5, 7-Триокси-3-метоксифлавонол (изорамнетин)	68	2	—	—	—
2', 4', 5, 7-Тетраоксифлавонол (морин)	76	76	68	71	—
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлавонол (робинетин)	25	3	32	41	—
4', 5-Диокси-3, 6, 7-триметоксифлавоп	87	35	50	81	—
3', 4', 5, 6, 7-Пентаметоксифлавонол (кверцетагенип)	78	14	63	17	—
3', 4', 5, 7, 8-Пентаоксифлавонол (гос-сипстин)	28	4	43	59	—
3', 4', 5', 5, 7-Пентаоксифлавонол (мирицетин)	29	1	31	78	—
Кверцетин-3-О-рамнозид (кверцитрин)	61	58	74	50	38
Кверцетин-3-О-галактозид (гинерин)	43	43	—	—	38
Изорамнетин-3-О-рутинозид	72	46	74	40	21
Кверцетин-3-О-рутинозид (рутин)	44	56	75	15	18
Мирицетин-3-О-рамнозид (мирицетрин)	74	52	72	35	—
Кверцетин-3, 7-О-дигликозид	13	66	—	—	—
Кемпферол-3-О-рабинозил-7-О-рамнозид (робиниц)	40	77	84	21	43

* См. табл. 7.

Большая чувствительность хроматографии на бумаге при идентификации флавоноидов, производных антрахинона и кумарина делает эти методики одними из наиболее приемлемых в качественной оценке суммарных фитохимических препаратов и растительного сырья. Основным недостатком метода является большая затрата времени — от 5 до 36 ч а в ряде случаев — и малая разделяющая способность, что требует проведения двумерного хроматографирования, а следовательно, усложняет и удлинняет время проведения анализа.

Т а б л и ц а 10

Хроматографические данные производных флаванолола
[425]

Соединение	hR_f в системах *	
	1	2
Флаванолол (дигидрофлаванолол)	—	—
4', 7-Диоксифлаванолол	87	52
3', 4', 7-Триоксифлаванолол (дигидрофизетин)	75	63
3', 5, 7-Триоксифлаванолол (дигидрокемпферол)	86	48
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлаванолол (дигидроробинетин)	86	58

* См. табл. 7.

Т а б л и ц а 11

Хроматографические данные анализа халконов и халко-
конгликозидов [177—180]

Соединение	hR_f в системах *	
	1	2
2-Оксихалкон	94	25
4-Оксихалкон	93	24
2-Окси-3-метоксихалкон	93	9
3, 4-Диоксихалкон	87	26
2, 2'-Диоксихалкон	94	17
2, 4'-Диоксихалкон	93	11
2, 3', 4'-Триоксихалкон	86	10
2, 3, 4-Триоксихалкон	84	16
2, 2', 4'-Триоксихалкон	97	9
2, 4', 4'-Триоксихалкон (изоликвиритигенин)	87	7
2, 4, 3', 4'-Тетраоксихалкон	70	7
Изоликвиритигенин-4-О-глюкозид (нео-изоликвиритин)	58	22
Изоликвиритигенин-4-О-глюкозид (изоликвиритин)	52	15
Изоликвиритигенин-7-β-D-глюкопиранозил-2-β-D-апифуранозид (ликуразид)	45	20
Изоликвиритигенин-4-β-D-глюкопиранозил-6-β-D-апифуранозид (изоурализид)	45	20
Изоликвиритигенин-4-β-D-глюкопиранозил-4-β-D-апифуранозид (изоглабозид)	37	15

* См. табл. 7.

Хроматография в тонких слоях сорбента

Недостатки метода хроматографии на бумаге, отмеченные выше, легко устранимы при использовании метода хроматографии в тонких слоях сорбента (ХТС). Преимущество данного метода перед хроматографией на бумаге не только в быстроте, но и в более четком разделении (меньшем расширении пятен), возможности открытия пятен путем обработки хроматограмм агрессивными проявителями при повышенных температурах.

В 1939 г. в журнале «Фармация» была опубликована статья сотрудников Харьковского НИХФИ Н. А. Измайлова и М. С. Шрайбер «Капельно-хроматографический метод анализа и его применение в фармации» [114]. В данном сообщении впервые в мире были изложены основы хроматографии в тонком слое сорбента.

Остается только сожалеть, что практическое применение этот прогрессивный метод нашел лишь в 50-е годы [311]. Сегодня невозможно представить химию биологически активных веществ, как и любую другую область химии, без ХТС. По данным Н. Масек, I. M. Neis [426], только за период с 1970 по 1975 г. в области ХТС было опубликовано более 8 тыс. работ — по теории и методологии ХТС, разделению, идентификации и количественному определению в сочетании с различными физико-химическими методами [403]. Более 70 % публикаций приходится на анализ активных соединений.

Развитию в нашей стране ХТС для анализа биологически активных веществ способствовали исследования, выполненные в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля лекарственных средств [299, 300], 1-м Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова [128], Всесоюзном научно-исследовательском институте фармации [42], Институте ботаники им. В. Л. Комарова АН СССР [166, 167], Всесоюзном научно-исследовательском институте химии и технологии лекарственных средств [69, 75, 80, 82, 84, 85], Институте химии растительных веществ АН УзССР [62, 63, 273, 313], Институте фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе АН ГССР [127], Всесоюзном институте лекарственных растений [158, 160].

Б. Г. Беленький и соавторы [24] разработали теорию ХТС и вывели основное дифференциальное уравнение, учитывающее влияние скорости движения элюента, диаметра зерен сорбента, величины начальной зоны на величину R_f и формирование зоны.

При выборе сорбента речь, главным образом, идет о величине и форме зерен, толщине слоя и соответствующем связывающем веществе.

Работы последних лет показывают, что наиболее часто (свыше 80 %) в качестве сорбента используется силикагель, на втором месте целлюлоза (10 %), а остальные 10 % приходятся на оксид алюминия, полиамид, тальк и другие сорбенты [426]. Поэтому неудивительно, что наибольшее внимание при выборе сорбента уделено силикагелю. В настоящее время производится более 100 различных марок силикагелей, которые значительно различаются по своим хроматографическим свойствам.

Для сорбционных свойств силикагеля существенно важны величина пор, качество поверхности и степень насыщения силановых групп. Вторичные признаки, такие как величина частиц и их распределение, играют очень важную роль. Б. Г. Беленьким с соавторами [24] сделан вывод, что для ХТС оптимальная величина частиц находится в диапазоне 2—7 мкм, т. е. в более узком диапазоне, чем у применяемых на практике сорбентов.

Работами сотрудников отдела изучения качества лекарственных препаратов ВНИИХТЛС (А. Л. Литвиненко, Г. Ф. Федориным, Е. И. Пучковой) показано, что оптимальная величина частиц силикагеля для разделения флавоноидов и антрахинонов — 100 мкм, сердечных гликозидов, терпеноидов, производных кумарина — 50 мкм [69, 75—80, 127].

На скорость потока и чувствительность детектирования влияет толщина слоя сорбента, которая, по ранее отмеченным данным, составляет для карденолидов, буфадиенолидов, терпеноидов и кумаринов 100 мкм, а для антрахинонов и флавоноидов 150—200 мкм.

Необходимо отметить, что с выпуском готовых стандартных пластин практическое применение ХТС значительно расширилось, а воспроизводимость результатов приобрела стабильность.

Метод ХТС включен как раздел общей статьи «Хроматография» в Государственную фармакопею СССР X издания (ГФ X). Однако в частных статьях ГФ X этот метод использовался до 1972 г. крайне редко. С 1972 г. метод включен более чем в 100 фармакопейных статей как при пересмотре действующей документации, так и при разработке ВФС на новые препараты.

Техника хроматографирования, методики приготовления различных сорбентов и результаты качественного и количественного анализа биологически активных веществ расти-

Таблица 12

Хроматографические данные производных антрахинона [58, 389, 416, 437]

Соединение	Силикагель								Полиамид		
	hR_f в системах *										
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	9	10
Франгулаэмодин	—	83	81	70	—	85	51	91	—	—	—
Хризофановая кислота	—	92	92	88	67	95	84	94	47	—	—
Фисцион	—	—	—	—	62	—	71	—	30	—	—
Реин	—	—	—	0	2	—	—	—	3	—	—
Фаллацинол-1, 8-диокси-6-метокси-3-метилантрахинон	—	—	—	—	—	—	—	—	—	35	80
Фаллацинол (1, 8-диокси-6-метокси-3-метилантрахинон)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	35	36
Париетиновая кислота	—	—	—	—	—	—	—	—	—	76	36
Цитреорозеин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	30
Эмодиновая кислота	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	8
Реумэмодин	—	—	—	39	—	—	—	—	12	—	—
Алоээмодин	—	—	—	34	—	—	34	—	46	—	—
1-Оксиантрахинон	—	98	89	—	—	—	—	—	—	—	—
1, 2-Диоксиантрахинон	—	93	69	—	—	—	—	—	53	—	—
1, 4-Диоксиантрахинон	—	93	91	—	—	—	—	—	—	—	—
1, 5-Диоксиантрахинон	—	79	81	—	—	—	—	—	—	—	—
1, 8-Диоксиантрахинон	—	91	87	—	—	—	—	—	—	—	—
1, 2, 4-Триоксиантрахинон	—	65	72	—	—	—	—	—	—	—	—
Франгулин	52	46	40	65	6	—	—	22	—	—	—
Глюкофрангулин	6	7	4	—	2	—	—	0	—	—	—
Аллоин	—	—	—	89	—	—	—	—	—	—	—

* Системы растворителей при хроматографировании производных антрахинона в тонком слое силикагеля и полиамида: 1 — бензол — метанол (8 : 2); 2 — хлороформ — метанол — метилэтилкетон — ацетил — ацетон (70 : 10 : 5 : 1); 3 — бензол — метанол — метилэтилкетон — ацетил — ацетон (70 : 10 : 5 : 1); 4 — гексан — этилацетат (70 : 30); 5 — петролейный эфир — толуол — диоксан — метанол (80 : 20 : 20 : 20); 6 — четыреххлористый углерод — метанол (10 : 2); 7 — этилацетат — метанол — вода (100 : 16,5 : 13,5); 8 — хлороформ — метанол — метилкетон — ацетилацетон — муравьиная кислота (70 : 10 : 5 : 1 : 1); 9 — бензол — этилацетат — уксусная кислота (8 : 1 : 1); 10 — ацетон — уксусная кислота (9 : 1).

тельного происхождения подробно описаны нами в двух монографиях [78, 127] и брошюре [70], поэтому в данном раз деле не обсуждаются.

Величины hR_f для ряда флавоноидов и производных кумарина, антрахинона обобщены в табл. 12—17.

Одновременно приводим методы предварительной идентификации кумаринов, флавоноидов и антрахинонов в растительном сырье.

Таблица 13

hR_f оксиантрахинонов при обнаружении реактивом «1%-й раствор едкого кали в этаноле» [302]

Вещество	Положение заместителей		Сорбент и системы растворителей *					Встречается в сырье**
	R3	R6	А	Б	В	Г	Д	
Хризифанол	-CH ₃	-H	-	73	-	70	47	(1), 2, 3, 4, 7
Фисцион	-CH ₃	-OCH ₃	-	66	-	55	30	(5), (6), 7
Франгулаэмодин	-CH ₃	-OH	61	52	-	17	12	2, 3, 4, 5, 6, 7
Алоээмодин	-CH ₂ OH	-H	-	35	79	-	46	1, 2, 4, 5, 6, 7
Рени	-COOH	-H	49	40	26	-	3	(1), 5, 6, 7
1, 8-Диксиантрахинон	-H	-H	-	-	-	-	53	

* А — силикагель; бензол — этилформиат (9 : 1); Б — силикагель; бензол — этилформиат — муравьиная кислота (15 : 5 : 1); В — силикагель; этилацетат — метанол — вода (100 : 17 : 13); Г — силикагель; петролейный эфир (т. кип. 40—70 °С) — этилацетат (9 : 1); Д — полиамид MN; бензол—метанол (2 : 8).
 ** 1 — алоэ; 2 — хризаробин; 3 — кора *Frangula*; 4 — кора *Rhamnus pursh*; 5 — цветки *Senna*; 6 — плоды *Senna*; 7 — *Radix rhei*. В скобках приведены природные источники, содержащие малые количества антрахинонов.

Метод предварительной идентификации кумаринов и фуранохромонов в растительном сырье. К навеске (2—5 г) измельченного растительного сырья (плоды амми зубной или корни горного или днепровского горичника) прибавляют 100 мл 50—70%-го спирта, смесь нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1—2 ч, переносят в делительную воронку, прибавляют 200 мл воды, 3 раза по 15 мл хлороформа или смеси хлороформ — этилацетат (2 : 1) и встряхивают воронку. Хлороформный слой фильтруют в круглодонную колбу со шлифом, растворитель отгоняют досуха, а остаток растворяют в 5—10 мл смеси хлороформ метанол (2 : 1).

Условия хроматографирования следующие. Сорбент: окись алюминия нейтральная. Системы растворителей с относительным составом компонентов: С-1 — петролейный эфир — этилацетат (2 : 1); С-2 — бензол — этилацетат (2 : 1); С-3 — циклогексан — этилацетат (3 : 1). Выделенные кумарины и фуранохромоны наносят на три пластины по пять пятен извлечения (0,2—0,5 мл в каждой пробе).

Расстояние пробега растворителя 250 мм.

После хроматографирования пластин в системах растворителей С-1, С-2 и С-3 проявляют зону первого пятна —

Таблица 14

Хроматографические данные производных кумарина [10, 481]

Соединение	Силикагель		Силикагель — целлюлоза					
	hR_f в системах *							
	1	1'	2	2'	1	1'	2	2'
Кумарин	55	96	75	96	68	93	98	99
3-Оксикумарин	55	93	70	98	65	88	96	92
3-Карбооксикумарин	47	80	60	98	59	66	88	99
4-Оксикумарин	75	65	27	63	54	51	59	93
5-Оксикумарин	45	79	30	92	52	52	72	76
6-Оксикумарин	43	63	25	66	44	68	49	65
7-Оксикумарин (умбеллиферон)	45	43	44	27	44	61	61	56
7-Пропоксикумарин	65	95	92	99	74	95	97	98
7-Пропоксикумарин-3-карбоновая кислота	60	94	87	97	67	92	90	99
8-Метоксикумарин (герниарин)	55	97	80	86	94	95	98	99
6, 7-Диоксикумарин (эскулетин)	28	28	8	4	40	43	15	15
7, 8-Диоксикумарин (дафнетин)	42	36	20	28	44	34	35	36
6-Метокси-7-оксикумарин (скополетин)	42	67	66	84	46	54	83	96
4-Метил-5-метокси-7-оксикумарин	47	57	35	72	41	79	80	94
4-Метил-5, 7-диметоксикумарин	53	92	81	98	65	99	98	99
5'(2-оксизопропил)-ангелстин (орозелол)	62	84	93	99	73	95	98	95
4'-метокси-5'-пропилсорален(пеуцеданин)	56	88	91	98	63	97	98	99

* Системы растворителей при хроматографировании производных кумарина в тонком слое силикагеля и полиамида: 1 и 1' — толуол — этилформиат — муравьиная кислота (5 : 4 : 1); 2 и 2' — хлороформ — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 1). Штрихом обозначено, что сорбенты силикагель или силикагель + целлюлоза насыщены парами воды.

5%-м спиртовым раствором соляной кислоты, второго — аминокантипириновым реактивом и зону третьего пятна — 5%-м спиртовым раствором едкого натра. Зоны четвертого и пятого пятен в районе старта элюируют метанолом, наносят по четыре пятна на каждую пластину и хроматографируют, используя сорбент (окись алюминия кислая). Системы растворителей с относительным составом компонентов: С-4 — циклогексан — этилацетат — метанол (12 : 14 : 1) и С-5 — циклогексан — этилацетат — метанол (3 : 2 : 1). Проявляют пятна реактивами, указанными выше.

Этой методикой были идентифицированы гидроксилсодержащие кумарины (скополетин и умбеллиферон), ацетилированные дигидропроизводные 7, 8-фурано- и 7, 8-пиранокумарина (пеуцендин, атамантин, виснадин) в горчичниках горном, днепровском, амми зубной и фуранохромы в амми зубной.

Описанная методика может быть рекомендована для исследователей в области фитохимии, биосинтеза и локали-

зации кумаринов и фуранохромонов в растительном сырье, так как она позволяет установить наличие этих соединений в сырье без их выделения и без применения свидетелей.

Метод предварительной идентификации антрахинонов в растительном сырье. 1. Навеску (5 г) измельченного сырья коры крушины ломкой экстрагируют в аппарате Сокслета 70%-м этанолом. С целью предотвращения гидролиза гликозидов добавляют 1 % ингибитора — лактона глюкуроновой кислоты. Полученный этанольный экстракт переносят в круглодонную колбу, растворитель отгоняют досуха, а остаток растворяют в 10 мл метанола, после чего добавляют 10 мл хлороформа.

Условия хроматографирования следующие. Сорбент — незакрепленный слой силикагеля КСК. Нанесение антрахинонов — на пластину размером 25×30 см наносят полоской 0,1 мл извлечения. Расстояние пробега растворителя 250 мм.

При проявлении хроматограммы в УФ-свете до и после обработки парами аммиака для глюкофрангулина наблюдается оранжевая окраска пятен, франгулина — желто-оранжевая или желтая, хризофановой кислоты — желто-зеленая.

Система растворителей: бензол — метанол (8 : 2). Можно применять и другие системы растворителей, приведенные в табл. 12, 13.

2. Навеску (0,1 г) измельченного сырья листьев или плодов сенны помещают в колбу вместимостью 100 мл с обратным холодильником, прибавляют 35—40 мл 70%-го этанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. По охлаждении раствор фильтруют.

Так как деление гликозидов не всегда удовлетворительное, то рекомендуется до хроматографии проводить кислотный гидролиз и окисление. Для этого 0,1 г измельченного порошка листьев или плодов сенны помещают в колбу вместимостью 100 мл, смешивают с 5 мл 10 н. серной кислоты, 1 мл 30%-й перекиси водорода и кипятят 1 мин. По охлаждении взбалтывают с 5 мл бензола или эфира в делительной воронке. Бензольный или эфирный слой отделяют, растворитель упаривают до 1 мл.

Условия хроматографирования: на пластину «Силуфол UV-254» наносится 0,01 мл полученного экстракта.

Системы растворителей: этилацетат — *n*-пропанол — вода (4 : 4 : 3).

Для более четкого разделения сеннозидов А и Б пятен проводят двухступенчатое хроматографирование: вначале на длину 5 см в системе *n*-бутанол, насыщенный водой, а после

λR_f , флуоресценция и цветные реакции кумаринов и фуранохромонов [70, 84, 85]

Кумарины и фуранохромоны	R_f в системах					Сорбент	Цвет флуоресценции		Окраска пятен кумаринов и фуранохромонов	
							до обработки пластин 5 %-м спиртовым раствором едкого натра	после обработки пластин 5 %-м спиртовым раствором едкого натра	5 %-м спиртовым раствором соляной кислоты	аминоантипириновым реактивом
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5		8	9		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кумарин	69	54	80	45	76	Окись алюминия нейтральная	—	Зеленый	—	—
6-Метилкумарин	69	54	80	45	76				—	—
Остол	69	50	80	42	70		Голубовато-фиолетовый	Зеленовато-желтый	—	—
Умбеллипренин	75	53	81	46	75	То же	То же	Зеленовато-голубой	—	—
Псорален	61	40	81	35	62	»	Голубой	Голубой	—	—
Ксантотоксин	54	25	75	28	51	»	Зеленовато-желтый	Оранжевый	—	—
Бергаптен	60	47	81	36	63	»	То же	Зеленовато-желтый	—	—
Изоимпинеллин	56	28	80	30	53	»	Темно-желтый	Желтый	—	—
Императорин	60	30	85	35	59	»	Желтый	»	—	—
Ангелидин	70	48	84	42	70	»	Голубой	Зеленовато-желтый	—	—
Сфондин	50	20	77	28	48	»	»	Голубой	—	—

Изобергаптен	75	45	83	45	71		Зеленовато-желтый	Зеленовато-желтый	—	—
Пимпинеллин	72	37	80	43	67	»	Темно-желтый	Желтый	—	—
Пеуценидин	53	10	79	28	44	»	Голубовато-фиолетовый	Зеленый		
Атамантин	68	20	86	35	69	»	То же	»	—	—
Виснадин	53	10	76	27	45	»	Голубой	»	—	—
Дигидросамидин	53	10	76	26	45	»	Голубовато-фиолетовый	»	—	—
Птериксин	47	15	72	25	41	»	То же	»	—	—
Келлин	40	5	61	15	30	»	Желтый	Темно-желтый	Желтая	—
Умбеллиферон	6	33	52	17	83	Окись алюминия кислая	Голубой	Голубой	—	—
Скополетин	5	21	39	62	74		»	»	—	—
Фраксинол	6	32	47	77	80	То же	Темно-желтый	Желтый	—	—
Пеуценол	17	49	70	80	90	»	Голубой	Голубой	—	—
Острутин	15	48	70	80	87	»	»	»	—	—
Фарнезиферол А	2	19	55	32	87	»	Голубовато-фиолетовый	Голубовато-фиолетовый	—	—
4-Оксикумарин	4	21	50	70	86	»	Голубой	Голубой	—	Фиолетовая
4, 7-Диокси-5-метилкумарин	0	0	16	58	73	»	»	»	—	Красная
4, 7-Диоксикумарин	0	0	16	58	73	»	»	»	—	»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
6-Окси-4-метелку- марин	0	30	48	75	80	Окись алюми- ния кислая	Голубовато- зеленый	Оранжевый	—	—
Дафнетин	0	9	15	52	80	»	То же	Голубовато-зеле- ный	—	—
Дафин	0	0	0	0	12	»	Темно-желтый	Желтый	—	Красная
Эскулетин	0	0	16	47	75	»	Желтый	»	—	—
Эскулин	0	0	0	0	15	»	Голубой	Голубой	—	—
Бергаптол	5	28	45	79	86	»	Желтый	Желтый	—	Зеленая
Ксантогалол	5	43	49	74	90	»	Голубовато- фиолетовый	Голубовато-фио- летовый	—	Фиолетовая
Келлолгликозид	0	0	0	0	10	»	Желтый	Желтый	Желтая	—
Келлолксантоток- сол	7	39	56	80	84	»	Темно-желтый	Зеленовато-жел- тый	—	—
Келлактон	0	6	18	56	86	»	Голубовато- фиолетовый	Голубовато-фио- летовый	—	—
Томазин	3	17	33	69	89	»	Желтый	Желтый	—	—
Острутол	15	29	38	78	89	»	»	»	—	—
Бизакнгелицин	0	0	22	54	74	»	Темно-желтый	Темно-желтый	—	—
Геракол	17	49	74	0	90	»	Голубовато- фиолетовый	Голубовато-фио- летовый	—	—
Мармезин	17	49	74	0	90	»	То же	То же	—	—
Нодакеницин	17	49	74	80	90	»	»	»	—	—

Примечание. В графах 2—6 представлены значения hR_f кумаринов и фуранохромонов в системах растворителей С-1, С-2, С-3, С-4, С-5, $hR_f = R_f \cdot 100$. Прочерк означает отсутствие флуоресценции, а также окраски кумаринов и фуранохромонов с данными реактивами; $hR_f = 0$ означает, что соединение остается на старте при хроматографировании в данной системе растворителей.

Хроматографические данные флавоноидных соединений [70, 78, 79, 194]

Соединение	R _F в системах *										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<i>Флавоны</i>											
4', 5, 7-Триоксифлавоны (апигенин)	68	54	48	—	—	69	51	71	—	—	
4'-Метокси-5, 7-диоксифлавоны (акацетин)	69	58	48	63	68	72	52	77	—	—	
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлавоны (лютеолин)	20	15	25	85	82	8	6	18	—	—	
5, 7-Диоксифлавоны (хризин)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	52
<i>Флавоногликозиды</i>											
Апигенин-7-О-глюкозид (апигин)	12	5	13	76	64	3	2	9	55	—	
Лютеолин-7-О-глюкозид	18	12	18	79	76	6	6	4	—	—	
<i>Флаваноны</i>											
4', 5, 7-Триоксифлаванон (нарингенин)	—	—	—	—	—	—	—	—	46	—	
<i>Флаванонгликозиды</i>											
Нарингенин-7-О-неогесперидозид (нарингин)	—	—	—	—	—	—	—	—	41	—	
<i>Флавонолы</i>											
4', 5, 7-Триоксифлавонолы (кемпферол)	64	46	41	86	90	58	45	62	63	40	
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлавонолы (кверцетин)	54	37	36	89	90	44	28	51	—	28	
4', 5, 7-Триокси-3-метоксифлавонолы (изорамнетин)	64	50	44	77	89	63	50	65	—	—	
3', 4', 5', 5, 7-Пентаоксифлавонолы (мирицетин)	4	2	7	62	49	1	5	3	—	—	
2', 4', 5', 7-Тетраоксифлавонолы (морин)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12	
3', 4', 5, 7-Тетраоксифлавонолы (робинетин)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8
<i>Флавонолгликозиды</i>											
Кверцетин-3-О-галактозид (гиперин)	14	11	23	78	74	3	3	15	71	—	
Кверцетин-3-О-рамнозид (кверцетрин)	18	12	24	81	81	7	4	20	—	—	
Кемпферол-3-О-рамнозид	30	22	32	82	83	11	7	26	—	—	
Кверцетин-3-О-глюкозид	18	12	26	79	80	5	4	18	—	—	
Мирицетин-3-О-глюкозид	14	7	17	86	77	4	6	13	—	—	

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кемиферол-3-О-рапнонозил-7-О-рам- нозил (рабинин)	2	2	7	51	51	1	2	2	16	—
Кверцетин-3-О-рутиноид (рутин)	5	4	14	68	64	2	1	4	28	—

* Системы растворителей при хроматографировании флавоноидных соединений в тонком слое силикагеля: 1 — хлороформ — метанол — метилэтилкетон — ацетилацетон (70 : 10 : 5 : 1); 2 — бензин — метанол — метилэтилкетон — ацетилацетон (70 : 10 : 5 : 1); 4 — бензол — метанол (8 : 2); 4 — этилацетат — муравьиная кислота — вода (10 : 4 : 1); 5 — хлороформ — уксусная кислота — вода (10 : 4 : 1); 6 — хлороформ — уксусная кислота (5 : 2); 7 — бензол — уксусная кислота (5 : 2); 8 — хлороформ — метанол — метилэтилкетон — ацетилацетон — муравьиная кислота (70 : 10 : 5 : 1 : 1); 9 — этилацетат — метилэтилкетон — муравьиная кислота — вода (50 : 30 : 10 : 10); 10 — бензол — этилацетат (75 : 2,5).

высушивания на второй ступени *n*-пропанол — этанол — хлороформ — вода — уксусная кислота (40 : 40 : 12 : 16 : 4).

Величины hR_f приведены в табл. 12, 13.

Хроматограммы проявляются в УФ-свете до и после обработки парами аммиака.

Газожидкостная хроматография

Преимущество газожидкостной хроматографии заключается в возможности определения качественного состава и количественного содержания разделенных компонентов, а также автоматизации процесса контроля.

При качественной характеристике используют величину относительно времени удерживания ($t_{отн}$), приняв за стандарт одно из хроматографируемых веществ. С этой целью Г. А. Кузнецовой [164, 215, 301] проведено исследование 32 природных кумаринов на набивной колонке с неподвижной фазой SE-30 (3 %) на газ-хроме Q (100—200 меш). Скорость потока газа-носителя аргона 150 мл/мин. Температура работы колонки 200 °С. Для измерения относительного времени удерживания в качестве стандарта взято время удерживания остола.

Величины $t_{отн}$ позволили автору сделать выводы о поведении кумаринов. Установлено, что $t_{отн}$ зависит от числа эфирных и других боковых цепей, их положения в молекуле кумарина; увеличение числа мегокисильных групп приводит к удлинению $t_{отн}$; возрастание $t_{отн}$ пропорционально числу гидрокисильных групп в боковой цепи; ангулярные фурукумарины имеют $t_{отн}$ более короткое, чем линейные, как и ангулярные дигидропиранокумарины по сравнению с линейными и ангулярными дигидрофурукумаринами; время

Таблица 17

Хроматографические данные флавоноидных соединений [271, 302, 498]

Соединение	R_F в системах *											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Флаваноны</i>												
4', 5, 7-Триоксифлаванон (нарингенин)	—	—	—	—	80	77	—	—	—	—	—	—
<i>Флаванонгликозиды</i>												
Нарингенин-7-О-неогеспери- дозид (нарингин)	—	—	—	—	—	34	31	—	—	—	—	—
Нарингенин-7-О-рутинозид (гесперилин)	—	—	—	—	—	—	61	43	—	—	—	—
Нарингенин-4'-гликозидо- 7-О-неогесперидозид	—	—	—	—	—	—	81	21	—	—	—	—
Нарингенин-4'-гликозидо- 7-О-рутинозид	—	—	—	—	—	—	85	27	—	—	—	—
<i>Флавоны</i>												
Апигенин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	76	46	93
Лютеолин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	63	16	62
Акацетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86	92	100
<i>Флавонолы</i>												
Рамнетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	54	39	72
Физетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	48	9	45
Кверцетин	—	—	—	—	—	—	—	—	12	37	11	32
Кемпферол	—	—	—	—	—	—	—	—	70	52	34	58
Морин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	66	19	57
Мирицетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	4	15
Робипетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	33	5	22
Изаорамнетин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	54	46	72
<i>Флавонолгликозиды</i>												
Кемпферол-3-О-рамнозид	22	22	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-арабинозид	22	22	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-гликозид	22	22	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-ксилозид	45	22	15	25	—	—	—	—	—	—	—	—
Кверцетин-3-О-рамнозид	22	22	15	25	—	—	—	—	—	—	—	—
Кверцетин-3-О-арабинозид	36	22	15	20	—	—	—	—	—	—	—	—
Кверцетин-3-О-гликозид	22	22	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-рамноглюко- зид	32	37	27	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-диклюкозид	39	51	32	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кверцетин-3-О-рамноглю- козид	32	39	29	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3, 7-О-диглюко- зид	57	63	53	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Кверцетин-3-О-рамноглико- зил-7-О-рамнозид	72	57	62	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-рамногалак- тозил-7-О-рамнозид	66	68	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Мирецетин-3-О-рамноглико- зил-7-О-рамнозид	72	67	62	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кверцетин-3-О-ругинозид (рутин)	—	—	—	—	45	30	—	—	—	—	—	—
<i>Флаванолы</i>												
5, 7, 4'-Триоксифлаванол (аромадендоин)	—	—	—	—	—	—	—	—	38	—	—	—
5, 7, 3', 4'-Тетраоксифлаво- нол (токсифолин)	—	—	—	—	—	—	—	—	42	—	—	—

* Системы растворителей при хроматографировании флавоноидных соединений в тонком слое полиамида: 1 — этанол — вода (3 : 2); 2 — вода — этанол — ацетилацетон (4 : 2 : 1); 3 — вода — этанол — бутанол — ацетилацетон (13 : 3 : 3 : 1); 4 — хлороформ — метанол — метилэтилкетон (9 : 4 : 2); 5 — метанол — вода (8 : 2); 6 — метанол — вода (6 : 4); 7 — метанол — вода (1 : 1); 8 — нитрометан — метанол (5 : 2); 9 — этанол — хлороформ (35 : 65); 10 — хлороформ — муравьиная кислота — вода (50 : 45 : 5); 11 — бензол — уксусная кислота (1 : 1); 12 — фенол — вода (100 : 39).

удерживания 8-замещенных фурукумаринов короче, чем с этими же заместителями у 5-замещенных.

Время удерживания по отношению к растворителю — этиловому спирту рассчитано для ряда природных кумаринов Ф. В. Бобылевым и В. В. Крохмалюком [14, 15]. Указанные авторы в качестве неподвижной фазы использовали эластомер ХЕ-60, нанесенный на целит-545 в количестве 1,8 %. Скорость газа-носителя гелия 75 мл/мин. Температура работы колбнки, имеющей длину 120 см и диаметр 0,35 см, программировалась в интервале 100—250 °С.

Однако для оксикумаринов, как для флавоноидов и оксиантрахинонов, проведение анализа без получения метиловых или триметилсилильных эфиров невозможно [355, 357, 488]. Рядом исследователей [367, 488] показана возможность идентификации 20 оксикумаринов и 6 фурукумаринов на колонке с 1,5 % неподвижной фазы SE-30 на хромосорбе W (60—80 меш) и 12 % диэтилглицольсукцината на газ-хроме Р (800—100 меш). Эти же условия хроматографирования применены для 22 флавоноидов с целью определения времени удерживания [357]. Среди исследуемых флавонов, флавонолов, флаванонов, флаванололов, халконов и изофлавонов наиболее длинные $t_{\text{удр}}$ имеют флаванолы. Отмечено, что

количество гидроксильных групп увеличивает $t_{отн}$. При равных количествах гидроксильных групп у флаванонов большие величины $t_{отн}$ имеют вещества с гидроксильными группами в ортоположениях по сравнению с соединениями, имеющими оксигруппы в метаположении. При равном количестве гидроксильных групп (три) в кольцах А и В $t_{отн}$ больше у соединений с тремя гидроксилами в кольце А. Размыкание лактонного кольца увеличивает время удерживания. Описаны условия хроматографирования силильных производных флавоноидов на хромосорбе WAW-DMCS с 3 % SE-52 [340].

Канадскими авторами [437] исследовано 36 метиловых эфиров, флавонов, флаванонов, изофлавонов и халконов на колонках с 5, 10 и 15 % SE-30 на хромосорбе при скорости газа-носителя гелия 100—150 мл/мин. Показано, что $t_{отн}$ возрастает с увеличением числа заместителей при ацетилировании оксигрупп и наличии двойной связи в гетероциклическом кольце. При метилировании оксигрупп и образовании внутримолекулярной водородной связи $t_{отн}$ снижается. Время удерживания изофлавоноидов меньше, чем у флавонов и флаванонов. Некоторые флаваноны в условиях хроматографирования изомеризуются в соответствующие халконы.

Исследовано поведение 18 оксипроизводных аптрахинона и их триметилсилильных эфиров при 240 °C на колонке 2,25×4 мм, заполненной 1,5 % силикона SE-30 на хромосорбе W (60—80 меш) при скорости газа-носителя азота 110,5 мл/мин с пламенно-ионизационным детектором [356]. Показано, что $t_{отн}$ увеличивается с возрастанием числа оксигрупп в ядре оксиантрахинонов; α -производные имеют $t_{отн}$ меньше, чем β -производные. Время удерживания возрастает в ряду α , α -; α , β -; β , β -диоксиантрахинонов. При введении в β -положение оксиантрахинонов метильной, метоксильной и карбонильной групп $t_{отн}$ возрастает с введением перечисленных групп в указанном порядке.

Триметилсилильные эфиры 19 производных хризофановой кислоты [351] и другие антрахиноны, содержащиеся в экстрактах ряда растений [339, 425], разделены на стеклянных колонках 210×0,3 см, заполненных 3 % SE-30 [351], 3 % OV-17 и OV-210 (1 : 1) [339, 428] на газ-хроме Q (80—120 меш). Газ-носитель азот имеет скорость 30—60 мл/мин, Детектирование с пламенно-ионизационным детектором.

Различие во времени удерживания триметилсилильных производных флавоноидов по сравнению со стильбенами, фенолокислотами и лигнанами позволяет проводить анализ флавоноидов в присутствии указанных классов соединений [183, 262].

Описана оригинальная методика количественного определения производных кумарина: виснадина и дигидросамидина в смесях. Методика заключается в том, что образовавшиеся после спиртового гидролиза смеси 2-метилмасляной (из виснадина) и изовалериановой (из дигидросамидина) кислот разделяют на хроматоне NAWHMS с 20 % бигеновой кислоты и 0,4 % фосфорной кислоты [116]. Количественную оценку проводят, как и в случае препаратов бероксан, пастинацин, аммифурип, псорален [212], по величинам площадей под пиком методом внутренней нормировки с использованием коэффициента пересчета для каждого из веществ.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КАРДИОСТЕРОИДОВ ПО ДАННЫМ ХРОМАТОГРАФИИ НА БУМАГЕ И В ТОНКОМ СЛОЕ

Хроматография на бумаге

Обнаружить сердечные гликозиды непосредственно на хроматограммах без предварительной обработки реактивами не представляется возможным, так как они не окрашены и не флуоресцируют в ультрафиолетовом свете. В основу детектирования сердечных гликозидов на хроматограммах положена их способность взаимодействовать с реактивами с образованием окрашенных или флуоресцирующих соединений. В качестве реактивов применяют 3, 5-динитробензойную кислоту, *m*-динитробензол, хлорид сурьмы.

Для разделения сердечных гликозидов A. Rheiner с соавторами [460] применяли систему *n*-бутанол — толуол (1 : 1), а в качестве подвижной фазы служил формамид [490]. Эта система растворителей может быть пригодной для малополярных гликозидов. Для сильнополярных гликозидов она непригодна, так как скорость движения фронта растворителя незначительна. E. Shenker и соавторы [464] нашли, что хорошего разделения гликозидов можно достигнуть в случае, если вода является постоянной фазой (неподвижной), а *n*-бутанол — хлороформ — подвижной. В этой системе применяли *n*-бутанол, насыщенный водой. Нижняя фаза служила для пропитывания бумаги, верхняя — для хроматографирования. Хроматографическую бумагу обрабатывали формамидом, затем протягивали через воду, насыщенную бутанолом, оставляли на 10 мин в висячем положении для стекания и, наконец, отжимали между листами фильтровальной бумаги.

А. Kaiser [390] применил в качестве системы для хроматографирования тетрагидрофуран — хлороформ — формамид, а Т. Reichstein с сотрудниками [457] — *n*-бутанол — толуол — вода (1 : 1 : 2). R. A. F. Laufke [414, 415] предложил для бумажно-хроматографического разделения как сырья, так и настоек систему хлороформ — вода — изоамиловый спирт, а хроматографирование проводил в водной фазе. Время хроматографирования — 10 ч. Н. Erbring и соавторы [348], применив круговую хроматографию, разделили семь гликозидов ландыша майского. Реактивом для проявления служили реактив Кедде [399, 456] или Раймонда [452], а также насыщенный раствор треххлористой сурьмы в хлороформе и концентрированная серная кислота. Было получено девять зон при обработке треххлористой сурьмой и семь зон при обработке реактивом Раймонда.

А. Elbanowska [344] разработала хроматографический способ разделения на бумаге карденолидов ландыша (соцветие, лист, цветоножка) для сырья и для получаемых из него галечовых препаратов. Хорошее разделение карденолидов достигнуто в двух системах нисходящим способом на бумаге Шлейхер-Шюль 2045 с применением подвижной фазы этилацетат—хлороформ—метиловый спирт — 0,9% -й хлористый натрий (10 : 5 : 3,5 : 1,5) и с применением подвижной фазы хлороформ — диоксан — бутиловый спирт — формамид (70 : 20 : 5 : 5). В обоих случаях на хроматограммах получили по восемь пятен для сырья, по семь — для настойки, по шесть — для стабилизированного экстракта и по пять — для настоя.

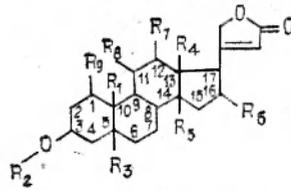
Хорошее деление достигнуто при использовании бумаги ватман № 3 нисходящим способом в системе Питра: хлороформ — диоксан — бутиловый спирт — формамид (70 : 20 : 5 : 5). Бумагу пропитывали в системе формамид — метанол (1 : 4), при этом было получено шесть пятен [344].

Из изложенного следует, что для идентификации сердечных гликозидов в сырье и препаратах применяют метод хроматографии на бумаге, который по чувствительности превосходит другие. Недостатком метода является длительность процесса разделения, а также невозможность применения агрессивных проявителей.

Хроматография в тонком слое

Фундаментальные исследования по хроматографии в тонком слое ХТС силикагеля кардиостероидов проведены Новером с сотрудниками (цит. по [302]), у нас в стране —

Величины R_i сердечных



Вещество	Заместитель				
	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
1	2	3	4	5	6
Строфантин	HCO	ОН	ОН	CH ₃	ОН
3-Эпистрофантин	HCO	...ОН	ОН	CH ₃	ОН
Конваллятоксин	HCO	α -L-Рамноза	ОН	CH ₃	ОН
Дезглюкохейротоксин	HCO	β -D-Гулометилоза	ОН	CH ₃	ОН
Строфантин-3- β -D-глюкоза	HCO	β -D-Глюкоза	ОН	CH ₃	ОН
Строфантин-3- α -L-арабиноза	HCO	α -L-Арабиноза	ОН	CH ₃	ОН
Строфантин-3- α -D-арабиноза	HCO	α -D-Арабиноза	ОН	CH ₃	ОН
Строфантин-3- β -D-ксилоза	HCO	β -D-Ксилоза	ОН	CH ₃	ОН
Эризимин	HCO	β -D-Дигитоксоза	ОН	CH ₃	ОН
Цимарин	HCO	β -D-Цимароза	ОН	CH ₃	ОН
Корхорозид А	HCO	β -D-Бовиноза	ОН	CH ₃	ОН
Конваллозид	HCO	α -L-Рамноза + + β -D-глюкоза	ОН	CH ₃	ОН
Эрихрозид	HCO	β -D-Дигитоксоза + β -D-ксилоза			
Скорпозид	HCO	Глюкофураноза	ОН	CH ₃	ОН
К-строфантин β	HCO	β -D-Глюкоза + + β -D-цимароза	ОН	CH ₃	ОН
Эризимозид	HCO	β -D-Дигитоксоза	ОН	CH ₃	ОН
К-строфантозид	HCO	β -D-Цимароза + + β -D-глюкоза + α -L-глюкоза	ОН	CH ₃	ОН
Глюкоэризимозид	HCO	β -D-Дигитоксоза + 2 α -L-глюкоза	ОН	CH ₃	ОН
Хейрантозид	HCO	β -D-Гулометилоза	H	CH ₃	ОН
Коротоксигенин	HCO	ОН	...H	CH ₃	ОН

				Система *					
R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
—	—	—	—	0,95	0,70	0,35	0,30	0,95	0,676
—	—	—	—	0,77	0,55	0,39	0,38	0,70	0,77
—	—	—	—	0,55	0,52	0,28	0,39	0,69	0,74
—	—	—	—	0,67	0,52	0,30	0,27	0,68	0,76
—	—	—	—	0,20	0,25	0,17	0,10	0,54	0,68
—	—	—	—	0,32	0,27	0,15	0,17	0,42	0,65
—	—	—	—	0,28	0,33	0,21	0,21	0,80	0,67
—	—	—	—	0,48	0,33	0,25	0,17	0,85	0,75
—	—	—	—	0,86	0,71	0,43	0,48	0,85	0,71
—	—	—	—	0,94	0,77	0,54	0,72	0,87	0,71
—	—	—	—	0,83	0,64	0,40	0,42	0,76	0,71
—	—	—	—	0,11	0,17	0,10	0,07	0,35	0,66
—	—	—	—	0,53	0,43	0,28	0,21	0,59	0,70
—	—	—	—	0,21	0,29	0,17	0,13	0,54	0,70
—	—	—	—	0,37	0,64	0,20	0,16	0,60	0,69
—	—	—	—	0,32	0,40	0,15	0,075	0,55	0,70
—	—	—	—	0,21	0,14	0,05	0,039	0,13	0,50
—	—	—	—	0,07	0,065	0,042	0,02	0,18	0,65
—	—	—	—	0,65	0,59	0,47	0,42	0,72	0,76
—	—	—	—	0,07	0,80	0,56	0,64	0,85	0,72

1	2	3	4	5	6
Глюкокоротоксигенин	НСО	β -D-Глюкоза	··Н	СН ₃	ОН
Гофрузид	НСО	β -D-Аллометилоза	··Н	СН ₃	ОН
Пахигенин	НСО	ОН	—	СН ₃	ОН
Секуригенин	НСО	ОН	—	СН ₃	ОН
Секурезид	НСО	β -D-Ксилоза	—	СН ₃	ОН
Секуридазид	НСО	β -D-Ксилоза + + α -L-глюкоза	—	СН ₃	ОН
Узаригенин	СН ₃	ОН	··Н	СН ₃	ОН
Узаригенин-3- α -L-рам- ноза	СН ₃	α -L-Рамноза	··II	СН ₃	ОН
Узаригенин-3- β -D- глюкоза	СН ₃	β -D-Глюкоза	··Н	СН ₃	ОН
Хейрозид А	СН ₃	α -D-Глюкоза + + β -D-араби- ноза	··Н	СН ₃	ОН
Дигитоксигенин	СН ₃	ОН	Н	СН ₃	ОН
3-Эпидигитоксигенин	СН ₃	··ОН	Н	СН ₃	ОН
Гитоксигенин	СН ₃	ОН	Н	СН ₃	ОН
Дигоксигенин	СН ₃	ОН	Н	СН ₃	ОН
Родексин А	СН ₃	α -L-Рамноза	Н	СН ₃	ОН
Аллизид	СН ₃	α -L-Глюкомети- лоза	ОН	СН ₃	ОН
Бишндогенин	СН ₃	ОН	ОН	СН ₃	ОН
Локундбезд	СН ₃	α -L-Рамноза	ОН	СН ₃	ОН
Дигитоксигенин-3- β - D-глюкозид	СН ₃	β -D-Глюкоза	Н	СН ₃	ОН
Дигитоксин	СН ₃	3 дигитоксозы	Н	СН ₃	ОН
Гитоксигенин-3- β -D- глюкозид	СН ₃	β -D- Глюкоза	Н	СН ₃	ОН
Строспезид	СН ₃	β -D-Дигигалога	Н	СН ₃	ОН
Периплоцин	СН ₃	β -D-Цимароза + + β -D-глюкоза	ОН	СН ₃	ОН
Гитоксин	СН ₃	3 дигитоксозы	Н	СН ₃	ОН
Дигоксигенин-3- α -L- рамнозид	СН ₃	α -L- Рамноза	Н	СН ₃	ОН
Дигоксигенин-3- β -D- ксилозид	СН ₃	β -D-Ксилоза	Н	СН ₃	ОН
Дигоксигенин-3- β -D- глюкозид	СН	β -D- Глюкоза	Н	СН ₃	ОН
Дигоксин	СН ₃	3 дигитоксозы	Н	СН ₃	ОН
Глюкодифукозид	СН ₃	β -D-Фукоза + β - D-глюкоза	Н	СН ₃	ОН
Строфангидол	СН ₂ ОН	ОН	ОН	СН ₃	ОН
3-Эпистрофангидол	СН ₂ ОН	ОН	ОН	СН ₃	ОН

Продолжение табл. 18

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
—	—	—	—	0,47	0,43	0,28	0,21	0,69	0,67
—	—	—	—	0,86	0,81	0,41	0,45	0,71	0,75
—	—	—	—	0,97	0,80	0,57	0,67	0,70	0,76
—	—	—	—	0,97	0,80	0,59	0,65	0,95	0,73
—	—	—	—	0,75	0,62	0,40	0,38	0,82	0,76
—	—	—	—	0,21	0,23	0,11	0,09	0,45	0,64
—	—	—	—	0,95	0,80	0,60	0,70	0,90	0,76
—	—	—	—	0,96	0,74	0,48	0,45	0,84	0,77
—	—	—	—	0,95	0,70	0,35	0,30	0,95	0,76
—	—	—	—	0,64	0,22	0,14	0,13	0,43	0,61
—	—	—	—	0,85	0,32	0,64	0,64	0,93	0,76
—	—	—	—	0,85	0,69	0,62	0,72	0,82	0,75
OH	—	—	—	0,70	0,70	0,58	0,60	0,28	0,80
—	OH	—	—	0,90	0,73	0,4	0,60	0,85	0,76
—	—	OH	—	0,88	0,61	0,35	0,35	0,65	0,72
—	—	OH	—	0,52	0,32	0,26	0,14	0,82	0,72
—	—	OH	—	0,75	0,53	0,41	0,35	0,36	0,75
—	—	OH	—	0,34	0,40	0,22	0,17	0,58	0,69
—	—	—	—	0,37	0,38	0,24	0,16	0,58	0,76
—	—	—	—	0,90	0,72	0,59	0,59	0,54	0,80
OH	—	—	—	0,64	0,45	0,25	0,20	0,56	0,74
OH	—	—	—	0,88	0,67	0,47	0,54	0,89	0,75
—	—	—	—	0,70	0,34	0,23	0,16	0,65	0,67
OH	—	—	—	0,89	0,76	0,53	0,57	0,77	0,79
H	OH	—	—	0,89	0,61	0,38	0,36	0,64	0,77
H	OH	—	—	0,60	0,50	0,36	0,29	0,70	0,77
H	OH	—	—	0,37	0,33	0,24	0,16	0,58	0,76
H	OH	—	—	0,37	0,75	0,49	0,54	0,81	0,76
—	—	—	—	0,51	0,23	0,19	0,12	0,48	0,80
—	—	—	—	0,90	0,73	0,48	0,53	0,79	0,71
—	—	—	—	0,77	0,52	0,36	0,30	0,80	0,73

1	2	3	4	5	6
Строфангидил-19- α -L-рамноза	CH ₂ -O— — α -L-рамноза	ОН	ОН	CH ₃	ОН
Строфангидол-3-19- α -L-рамноза	CH ₂ -O— — α -L-рамноза	α -L-Рамноза	ОН	CH ₃	ОН
Ковваллятоксол	CH ₂ ОН	α -L-Рамноза	ОН	CH ₃	ОН
Эризимозол	CH ₂ ОН	β -D-Дигитоксо- за + α -L-глю- ко а	ОН	CH ₃	ОН
Эрихрозол	CH ₂ ОН	β -D-Дигитоксо- за + β -D-кси- лоза	ОН	CH ₃	ОН
Гельветикозол	CH ₂ ОН	β -D-Дигитоксоза	ОН	CH ₃	ОН
Деаглюкоэрикордин	CH ₂ ОН	β -D-Гулометилоза	Н	CH ₃	ОН
Эрикордин	CH ₂ ОН	β -D-Гулометило- за + β -D-глю- коза	Н	CH ₃	ОН
Эвонолозид	CH ₂ ОН	α -L-Рамноза	Н	CH ₃	ОН
Фругозид	CH ₂ ОН	β -D-Аллометилоза	••Н	CH ₃	ОН
Корогляудигенин	CH ₂ ОН	ОН	••Н	CH ₃	ОН
Канногенол	CH ₂ ОН	ОН	Н	CH ₃	ОН
Строфантин Г	CH ₂ ОН	α -L-Рамноза	ОН	CH ₃	ОН
17- β -Н-Строфантин	СНО	ОН	ОН	CH ₃	ОН
17- β -Н-Коввалляток- син	СНО	α -L-Рамноза	ОН	CH ₃	ОН
Строфангидин-3- β -D- глюкозид (ацетат)	НОО	β -D-Глюкоза (аце- тат)	ОН	CH ₃	ОН
3-О Ацетатстрофанти- дин	НОО	CH ₃ COO	ОН	CH ₃	ОН
3-О-Ацетатстрофанти- дол	CH ₂ ОН	CH ₃ COO	ОН	CH ₃	ОН
3-Ац. татковвалляток- сол	CH ₂ ОН	α -L-Рамноза (аце- тат)	ОН	CH ₃	ОН
3-О-Ацетаткоротокси- генин	НСО	CH ₃ COO	•••Н	CH ₃	ОН
3-О-Ацетаткорогляу- дигенин	CH ₂ ОН	CH ₃ COO	•••Н	CH ₃	ОН

* Системы растворителей при хроматографировании сердечных гликозидов
форм — этанол (3 : 1); 3 — бензол — этанол (3 : 1); 4 — хлороформ — уксусная
(80 : 19 : 1); 6 — этанол. Величина фронта растворителя 20 см. Количество ве-
рстой сурьмы в хлороформе.

Окончание табл. 18

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
—	—	—	—	0,53	0,64	0,26	0,15	0,63	0,74
—	—	—	—	0,13	0,36	0,10	0,03	0,28	0,55
—	—	—	—	0,47	0,40	0,14	0,18	0,58	0,72
—	—	—	—	0,25	0,21	0,11	0,07	0,58	0,63
—	—	—	—	0,44	0,38	0,20	0,18	0,60	0,72
—	—	—	—	0,82	0,62	0,35	0,38	0,75	0,76
—	—	—	—	0,77	0,40	0,35	0,15	0,48	0,77
—	—	—	—	0,27	0,067	0,24	0,24	0,20	0,77
—	—	—	—	0,63	0,70	0,45	0,42	0,46	0,75
—	—	—	—	0,79	0,70	0,30	0,20	0,64	0,72
—	—	—	—	0,96	0,75	0,50	0,44	0,84	0,73
—	—	—	—	0,80	0,57	0,47	0,39	0,60	0,80
—	—	ОН	ОН	0,040	0,040	0,10	0,04	0,29	0,59
—	—	—	—	0,84	0,69	0,47	0,55	0,87	0,76
—	—	—	—	0,80	0,63	0,46	0,54	0,80	0,78
—	—	—	—	0,93	0,80	0,61	0,74	0,97	0,77
—	—	—	—	0,93	0,81	0,58	0,71	0,95	0,76
—	—	—	—	0,92	0,80	0,52	0,68	0,85	0,71
—	—	—	—	0,95	0,82	0,60	0,78	0,80	0,71
—	—	—	—	0,97	0,82	0,67	0,84	0,86	0,75
—	—	—	О	0,96	0,82	0,64	0,71	0,72	0,80

в тонком слое силикагеля: 1 — бензол — бутанол (1 : 1), 50 % воды; 2 — хлорокислота — метанол (85 : 2 : 13); 5 — хлористый метил — метанол — формамид шества в наносимой пробе 20 мкг. Проявитель — насыщенный раствор треххло-

R_f и hR_f некоторых карденолидов

Вещество	R_f		Окраска пятен после обработки реактивом			
	1-е направление С1	2-е направление С2	немедленно		через 1 ч	
			видимая	УФ	видимая	УФ
Дигитоксигенин	141	217	С	—	СЗ	З
Гитоксигенин	110	128	Кр	ЖК	Ж	Ж
Дигоксигенин	99	122	С	КрФ	СЗ	Б
Гигалоксигенин	143	205	Кр	ЖК	Ж	Ж
Дигитоксин	100	100	С	—	С	—
Гитоксин	75	59	КрК	С	СрС	С
Дигоксин	68	62	СрС	СФ	—	Б
Гигалоксин	101	92	КрФ	Ж	СЗ	Ж
Ацетилдигитоксин	132	195	С	—	С	—
	142	203	С	—	С	—
Ацетилгитоксин	104	139	СКр	ЖК	СрС	Ж
	117	147	СКр	ЖК	СрС	Ж
Ацетилдигоксин	100	138	СрФ	СФ	С	Е
	113	157	СрФ	СФ	С	Б
Дигиталин	6	2	КрК	ЖК	ЖЗ	Ж
Дигитонин	0	0	—	—	—	—
Ланатозид:						
А	26	18	СрС	—	СФ	—
В	16	12	КрК	ЖК	СрС	Ж
С	15	8	КрК	КрФ	СФ	С
Строфангидин	—	—	—	—	—	—
Строфантин К	—	—	—	—	—	—
Дезацетилланатозид:						
А	—	—	—	—	—	—
В	—	—	—	—	—	—
С	—	—	—	—	—	—

Примечание. 1. Системы растворителей при хроматографировании С2 — хлороформ — пиридин (6 : 1), С3 — циклогексан — ацетон — уксусная кислота (0,1); С5 — бензол — этанол (7 : 3); С6 — силуфол, бензол — этанол (4 : 1); С8 — бензол — этанол (3 : 1), незакрепленный слой силикагеля с 43 % 50 %-н : 2 : 2); С10 — этилацетат — пиридин — вода (90 : 10 : 2,7); С11 — метилатил : 66 : 14 : 2,2).

2. Двумерное хроматографирование (С1, С2) R_f отнесено к дигитоксину, 366 нм. Сокращения: С — синяя, З — зеленая, Ф — фиолетовая, Б — белая,

сотрудником ВНИИХТЛС Е. И. Пучковой [75, 76]. Изучена возможность применения ХТС для идентификации 72 карденолидов с применением 20 систем растворителей, из которых для идентификации предложено пять систем (табл. 18, 19). Минимальное количество обнаруживаемых гликозидов и генинов составляет 0,5—1 мкг. Обнаружение исследуемых веществ на хроматограммах проводили насыщенным раствором треххлористой сурьмы в хлороформе,

Таблица 19

на силикагеле [302]

hR, в системах *									
C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
53	—	—	41	60	—	62	68	74	68
30	—	—	31	50	—	45	55	66	55
24	—	—	24	45	—	42	55	68	50
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28	58	72	32	—	54	39	53	57	47
12	—	—	25	—	43	29	44	49	38
9	50	62	10	—	40	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	80	82	39	—	58	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	43	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	42	52	17	10	—	10	22	20	13
—	—	41	6	19	—	6	15	15	9
—	30	38	7	24	—	—	—	—	—
22	—	—	—	—	—	38	51	67	41
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	20	—	7	—	24	—	—	—	—
—	—	—	4	—	18	—	—	—	—
—	10	27	2	—	11	—	—	—	—

карденолидов на силикагеле: C1 — этилацетат — метанол — вода (16 : 1 : 1); лота (65 : 33 : 2); C4 — хлороформ — метанол — дихлорметан — вода (5 : 1 : 4); C7 — бензол — этанол (3 : 1), незакрепленный слой силикагеля с 25 % воды; уксусной кислоты; C9 — гексан — этилацетат — этанол — вода (15 : 75 : 10); кетон — вода (100 : 5,4); C12 — толуол — этилацетат — пропанол — вода (20 :

Реактив: анисовый альдегид — хлорная кислота, УФ-освещение с длиной волны
 Ср — серая, Кр — красная, Ж — желтая, К — коричневая.

Показано, что на хроматографическую подвижность сердечных гликозидов и их генинов оказывают влияние:

пространственное расположение гидроксильных групп при С-3 — генины с аксильными гидроксилами имеют большее значение;

тип сочленения колец А/В — генины с транссочленением колец имеют R_f больше, чем генины с циссочленением колец;

количество и местоположение гидроксильных групп;

двойная связь в кольцах А/В;
характер заместителя при C_{10} и пространственное расположение лактонного кольца при C_{17} .

Хроматографированием на тонком слое достигнуты хорошие результаты при идентификации сердечных гликозидов, при их количественном определении [478], для доказательства в гликозидах различных примесей или продуктов разложения. При этом используют две модификации хроматографии — в незакрепленном и закрепленном слоях носителя. При хроматографировании в незакрепленном слое силикагеля используют в основном следующие системы: бензол — этанол (3 : 1), насыщенную водой; бензол — этанол (7 : 3); хлороформ — этанол (3 : 2); метилэтилкетон — толуол — вода — метанол — уксусная кислота (40 : 5 : 3 : : 2,5 : 1); хлороформ — уксусная кислота — метанол (85 : : 2:13); дихлорэтан — метанол — формамид (80 : 18 : 1); пентол — бензол — вода (1 : 1 : 2).

Для разделения сердечных гликозидов Рейхелт и Питра [455] применили систему бензол — этанол (3 : 1), насыщенную водой. Использовали силикагель с определенным диаметром и объемом пор, активной поверхностью, удельной массой и степенью активности. При этом были разделены: убаин, конваллозид, конваллятоксин, адонитоксин, фруктозид, гельветикозид, димарин, нериолин, периплоцимарин.

В монографии М. Шаршуновой с соавторами [302] приводится способ разделения 24 веществ на силикагеле путем двумерной хроматографии в системах, указанных в табл. 19.

После нанесения веществ на пластинку хроматографируют в первом направлении, сушат и хроматографируют во втором направлении. Снова сушат при 90—100 °С и обнаруживают пятна смесью анисового альдегида и хлорной кислоты. Окрашивания, характерные для большинства исследуемых веществ, различаются при немедленном наблюдении и через 1 ч в ультрафиолетовом и видимом свете.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ФЛАВОНОИДОВ, ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА И АНТРАХИНОНА

Кумарины, флавоноиды и оксиантрахиноны являются типичными представителями соединений, имеющих в своих молекулах одноименные группы; $C=O$, $-OH$, $C=C$ и $C=N$, а также основные фрагменты молекул, такие как α - и γ -пироновый и хиноидный циклы. Наличие в молекулах указанных общих и специфических групп, а также в ряде слу-

чаев сахарных компонентов обуславливает проявление этими соединениями общих физико-химических свойств, а именно: слабо выраженных кислотных свойств, способности вступать в реакции комплексообразования, окисления, восстановления, присоединения, сочетания, замещения, люминесцировать и поглощать при различных длинах волн.

Все перечисленные свойства положены в основу большинства методик анализа, которые приведены в обзорах, опубликованных нами ранее [71—75, 83]. В связи с этим в данной главе будет приведен лишь критический обзор методик анализа и показаны возможности применения комбинированных методик при решении различных задач фармацевтического анализа исследуемых классов соединений.

Оптические методы

Количественное определение исследуемых соединений в УФ- и видимой области спектров основано на измерении оптической плотности при длине волны в максимумах поглощения как растворов анализируемых веществ, так и растворов их окрашенных комплексов.

Спектрофотометрическое определение по максимумам собственного поглощения в разновидности прямой спектрофотометрии или дифференциальной спектрофотометрии является одним из наиболее распространенных методов анализа всех трех групп исследуемых соединений. При этом рабочими диапазонами длин волн служат как длинноволновые максимумы (для кумаринов в области 300—350 нм, для флавоноидов — 330—370 нм), так и коротковолновые. Коротковолновые максимумы, хотя и более интенсивны, но в ряде случаев менее пригодны для аналитических целей из-за малой «площади» вершины пика, что приводит к большим ошибкам определения. Относительная ошибка прямого спектрофотометрического определения составляет $\pm 2-5\%$ и может быть снижена при дифференциальной методике анализа до 0,5—1,0 % [19, 27, 267]. Рабочий интервал концентраций спиртовых, спиртоводных растворов составляет от 5 до 20 мкг вещества в 1 мл раствора. Обладая высокой чувствительностью, метод не селективен, так как не контролирует содержание каждого из веществ одного класса соединений и не позволяет судить о количестве кумаринов, флавоноидов и антрахинонов при их совместном присутствии.

Спектрофотометрические или фотометрические определения по реакции диазотирования [391] ранее были широко

распространены в анализе трех классов соединений. Реакция чувствительна, но не избирательна, так как наряду с антрахинонами, кумаринами, флавоноидами эту реакцию дают фенольные соединения, пиразолоны и другие классы соединений. Применение данного метода ограничено неспецифичностью его и внутри каждого из классов соединений из-за прохождения реакции у флавоноидов только по кольцу А при наличии свободного ортоположения по отношению к фенольному гидроксилу у 7-го углеродного атома, а у кумаринов — в случае отсутствия заместителей в положениях 3, 6 и 8. Поэтому даже суммарные определения с данным реактивом не показывают истинного содержания исследуемых веществ как в суммарных фитохимических препаратах, так и в растительном сырье.

Большей специфичностью обладают, хотя и не лишены недостатков, методики определения оксикумаринов, антрахинонов, флавонолов по цветным комплексным соединениям с хлоридом алюминия, хлорокисью циркония (хлористым цирконилом), азотно-кислым галлием. Для получения окрашенного комплекса, устойчивого в течение 30 мин, для агликонов необходим стократный, для гликозидов — дву- или трехкратный избыток реактивов [327]. Окрашенные растворы имеют максимумы в интервалах: 385—460 нм с хлористым алюминием, 385—500 нм с хлористым цирконилом, 400—455 нм с азотно-кислым галлием [29]. Наибольшей чувствительностью обладает методика с применением азотно-кислого галлия, позволяющая количественно определять 0,5 мкг в 1 мл раствора, затем с хлорокисью циркония — 0,9—1,0 мкг и с хлористым алюминием — 1—2 мкг [26, 28, 29, 200, 201]. Описаны методики анализа флавонолов с нитритом кобальта в среде уксусной кислоты при длине волны 575 нм [393], а также с цинком [322] и мышьяком [326]. Получить истинное суммарное содержание антрахинонов, флавоноидов и кумаринов по образованию цветных комплексов с металлами возможно лишь при наличии у названных соединений одинакового количества комплексообразующих центров. Отсутствие таковых у целого ряда соединений приводит к отрицательной реакции с данными реактивами.

Несмотря на указанные недостатки, метод нашел широкое применение при установлении суммарного содержания флавоноидов в сырье и суммарных фитохимических препаратах [194, 245]. В качестве стандарта используют кверцетин, кемпферол или их гликозиды.

Комплексообразующие свойства флавоноидов положены в основу и флуорометрического метода [397, 413, 485, 501], являющегося на порядок более чувствительным, чем спектрофотометрический, но не лишенного перечисленных недостатков последнего метода.

Широко распространена при определении общего количества флавоноидных соединений флавонов, флавонолов, халконов в растениях методика фотометрического определения по реакции комплексообразования с борной кислотой при длине волны 470 нм. Методика обладает теми же недостатками, что и методика комплексообразования с солями металлов, и дает завышенные результаты [199], но простота проведения и доступность реактива дают возможность использовать их для ориентировочных определений. В качестве образцов используют как агликоны, так и гликозиды флавонов, флавонолов, халконов. Рабочая концентрация растворов 1—10 мкг/мл. В анализе антрахинонов метод применен во флуорометрическом варианте после восстановления образовавшегося комплекса дитионитом натрия [413]. Относительная ошибка определения $\pm 3,35\%$. Для количественного анализа оксикумаринов метод не нашел практического применения.

Следующим методом определения флавоноидных соединений, антрахинонов и кумаринов по оптической плотности является анализ продуктов взаимодействия названных соединений с 4-аминоантипирриновым реактивом. Анализ требует соблюдения ряда условий, как и при реакции диазотирования, и не является избирательным для каждого из классов исследуемых соединений и внутри классов [391].

В ряду спектрофотометрических методов анализа флаванонов наиболее чувствителен боргидридный метод (до 0,5—1 мкг/мл при длинах волн 535—560 нм). Несмотря на значительную селективность, он не имеет широкого применения из-за малого времени устойчивости окрашенного комплекса и плохой воспроизводимости результатов [391].

Пожалуй, самый чувствительный в анализе кумаринов, флавоноидов и антрахинонов флуорометрический метод. Количественно оценить оксикумарины, флавоноиды и оксиантрахиноны этим методом возможно при наличии 0,05—1 мкг вещества в 1 мл раствора [16, 81, 171—173, 236, 342, 361, 362]. Высокая чувствительность флуорометрического метода раскрывает широкие возможности его применения для предварительной идентификации биологически активных веществ в тканях растений [171, 173]. Однако получить объективные результаты при анализе сырья и фитохими-

ческих препаратов можно только после разделения веществ с помощью различных видов хроматографии.

Почти все колориметрические методы анализа антрахинонов основаны на реакции Борнтрегера [391]. Принцип ее заключается в том, что окисленные формы антраценовых производных растворяются в щелочах, образуя красную окраску, а восстановленные — желтую. Реакция является положительной для антрахинонов хризацинового ряда, т. е. для 1,8-диоксиантрахинонов [355, 389, 391, 504]. Антроны, антранолы, оксатроны, диантронил и их гликозиды не дают красной окраски, но образуют ее после гидролиза и окисления. Поэтому в ходе определения полнота прохождения гидролиза является существенным фактором, влияющим на точность анализа. При этом следует учесть легкость гидролиза гликозидов, в особенности биозидов глюкофрангулина, а последнего — до франгулаэмодина в водных растворах, что сказывается на воспроизводимости результатов. В то же время некоторые виды лекарственного растительного сырья (алоэ и сenna) содержат производные, имеющие соединения с сахарным компонентом с помощью С—С связи. Из этих соединений сахарные компоненты количественно не отщепляются ни в кислотах, ни в щелочах. Так как проведение реакции Борнтрегера предполагает полное расщепление эмодинантрона до агликонов и последующее окисление до алоэ-эмодина, то применяются другие активные окислители, например, хлорное железо [391]. Таким образом, реакция Борнтрегера не дает исчерпывающих сведений ни о содержании суммы всех антрахинонов, ни о количественном содержании каждого из антрахинонов в отдельности.

Использование щелочных реактивов, в частности гидроксида натрия или калия, позволяет количественно оценить содержание халконов со свободным положением 4 в присутствии флаванонов спектрофотометрическим методом при $\lambda = 400-450$ нм [69, 78, 361].

Объемные методы

Количественное определение оксикумаринов, флавоноидов, антрахинонов в среде неводных растворителей ацетона, диметилформамида, диметилсульфоксида потенциометрическим методом возможно с использованием в качестве титрантов гидроксида тетраэтиламмония или натрия. Метод имеет преимущество перед оптическими в точности определения и не требует наличия стандартных веществ для проведения количественной оценки [67, 131, 176, 188, 196, 239].

Малая чувствительность (для анализа требуется 0,0005—0,001 г вещества) и недостаточная селективность для каждого из классов затрудняют определение без предварительного разделения веществ в сырье и суммарных препаратах [67], как и методика потенциометрического окислительно-восстановительного титрования, описанная для анализа производных антрахинона [185].

Достаточную избирательность по отношению к флавоноидам имеет метод комплексонометрического титрования избытка ацетата свинца, не вступившего в реакцию осаждения с флавонолами, что позволяет проводить определение последних в присутствии ацетилсалициловой кислоты, антрахинонов, кумаринов [26].

Из объемных следует отметить метод окисления флавоноидов и оксикумаринов ферроцианидом калия по *n*-фенилантраниловой кислоте. Однако метод длителен и не обладает избирательностью [104, 106].

Полярографические методы

Восстановление кумаринов, антрахинонов и флавоноидов на ртутном капельном электроде (РКЭ) положено в основу высокочувствительного полярографического метода их анализа. Метод позволяет анализировать сумму флавоноидов, антрахинонов, кумаринов в пересчете на одно из соединений каждого класса [231, 261], выбранное в качестве стандарта. В отличие от спектрофотометрии окрашенных комплексов метод дает более близкие к истинному суммарному содержанию результаты для кумаринов [50, 252], флавоноидов [209], антрахинонов [22].

Флавоноиды (флавонолы) могут быть определены на фоне 0,4 М раствора хлористого аммония при потенциале полуволны 1,5 В [24]. Осциллополярографическим методом на фоне буферных растворов калий хлорид — соляная кислота, калий гидрофосфат — натрий гидрофосфат, лимонная кислота — едкий натр и лимонная кислота — соляная кислота проведен контроль содержания изосалипурозида и суммы (\pm) — нарингенин-5-гликозида в суммарном препарате фламин в присутствии флавонолов и их гликозидов [94]. Метод заслуживает внимания и особенно незаменим в научно-исследовательских разработках, так как позволяет устанавливать наличие внутримолекулярных связей [23], проводить идентификацию по величине потенциала полуволны [213], оценивать реакционную способность отдельных групп в молекуле [210]. В практике фармацевтического анализа

и в особенности в заводских условиях полярографический анализ встречает затруднения, так как требует соблюдения строгих условий техники безопасности при работе со ртутью. К недостаткам метода можно отнести его малую избирательность (из-за близких величин потенциалов полуволи) по отношению к исследуемым классам соединений, в связи с чем требуется, как и при спектральных методах, предварительное разделение веществ.

Таким образом, из рассмотренных методик анализа ни одна не может быть применена для количественного определения каждого из исследуемых классов веществ в растительном сырье и суммарных препаратах без предварительного разделения. Этих недостатков лишены методы газожидкостной хроматографии и жидкостной хроматографии под давлением, позволяющие решать вопросы идентификации и количественной оценки веществ в микроконцентрациях. Однако при анализе оксикумарпнов и антрахинонов первый метод теряет свое преимущество из-за необходимости перевода данных соединений в метиловые эфиры или триметилсплильные производные, что усложняет и значительно увеличивает время проведения анализа. Хроматография под давлением [324, 343, 449, 488, 499, 509] требует дорогостоящих и пока еще редких приборов, что на сегодняшний день не позволяет рекомендовать внедрять этот метод в практику фармацевтического анализа.

Комбинированные методы

В настоящее время широкое распространение в анализе получили комбинированные методы, включающие предварительное хроматографическое разделение на бумаге, в тонком слое с последующим определением веществ в элюатах из пятен хроматограмм, а также непосредственным сканированием оптической плотности или определением площади пятна на хроматограмме.

Комбинированные методы позволяют получить исчерпывающий ответ на вопрос о содержании каждого биологически активного вещества или суммы веществ одного класса, устранив возможные ошибки, связанные с влиянием других групп или классов соединений, находящихся в сырье или лекарственных препаратах.

Решение вопроса анализа каждого из веществ или суммы веществ, относящихся к одному классу соединений, в ряду исследуемых соединений крайне необходимо, так как флавоноиды, антрахиноны и производные кумарина, исходя

из путей биосинтеза, могут совместно присутствовать в растительном сырье.

Из комбинированных методов количественного определения на первом месте по числу публикаций стоит хромато-оптический метод. Он имеет несколько разновидностей, а именно: определение оптической плотности, или люминесценции, в элюатах из пятен хроматограмм, сканирование оптической плотности, или люминесценции, непосредственно на хроматограммах.

Для определения оптической плотности в элюатах из пятен хроматограмм применяют фотоколориметрическое, спектрофотометрическое и флуориметрическое определения. Инфракрасная спектрофотометрия применена в большинстве случаев лишь для качественных определений. Для повышения скорости анализа в последние годы получил распространение денситометрический метод, позволяющий определить концентрацию вещества в пятне хроматограммы как фотоколориметрическим или спектрофотометрическим, так и флуориметрическим методом. Преимущество комбинированных методов анализа было оценено исследователями и нашло отражение в большом количестве публикаций [78, 137, 222, 225, 275, 366, 384, 500].

Так, анализ флавоноидных соединений в растительном сырье в настоящее время проводится в основном хромато-оптическими методами. Оценивая фотометрическую методику определения флавоноидов с борной кислотой, В. Г. Минаева [144] показала, что методика неприменима для анализа растительного сырья, так как дает завышенные (до 40%) результаты. Поэтому установление содержания флавоноидов в сырье, на стадиях вегетации и в суммарном флавоноидном препарате, названном автором «буплерин», предложено проводить после хроматографического разделения на хроматографической бумаге марки «Ленинградская средняя С» в системе растворителей: уксусная кислота — муравьиная кислота — вода (10 : 2 : 3) в течение 40—45 ч. Проявляют хроматограмму 10%-м спиртовым раствором хлористого алюминия. Пятна элюируют с помощью 2-часового настаивания и последующего 30-минутного нагревания на кипящей водяной бане. Измерение оптической плотности проводят в элюатах при $\lambda_{\text{max}} = 420$ нм для гликозидов и 430 нм — для агликонов. В качестве стандартов для построения калибровочных кривых взяты кверцетин, изорамнетин, рутин, изорамнетин-3-рутинозид. Рабочие концентрации — от 3 до 7 мкг вещества в 1 мл раствора. Относительная ошибка определения 5—10%. Описанным ме-

тодом установлено содержание флавоноидов в 335 растениях флоры Западной Сибири [194].

Аналогично изучены динамика накопления робинина в астрагале [7]; содержание кверцетина в зверобое [265], гиперозида и рутина в листьях вахты [193]; определено время сбора различных видов володушки [271], десмодиума [293]; накопление фелловина в листьях бархата [214].

С применением двумерной хроматографии в системах растворителей 15%-я уксусная кислота и *n*-бутанол — вода — уксусная кислота (4 : 2 : 1), с последующим спектрофотометрированием метанольных элюатов пятен хроматограмм при 280 нм скутелярина и при 315 нм байкалеина установлено содержание каждого из названных флавоноидов в корнях, листьях и цветах шлемника Литвинова [178].

С применением систем растворителей бензол — метанол — ацетон — ледяная уксусная кислота (70 : 20 : 5 : 5) и спектрофотометрированием продукта взаимодействия с диазотированной сульфаниловой кислотой при 420 нм определено содержание рутина в готовых лекарственных формах [238].

Хроматографическое разделение на бумаге в системе *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 5 : 1) с последующим спектрофотометрированием диметилформамидных элюатов из пятен хроматограмм при 366 нм [189] или спиртовых элюатов с реактивом хлористого алюминия при 420 нм применено для количественной оценки гиперозида [189] и мангиферина [161] в растительном сырье.

Содержание халкопглюкозида бессмертника — изогелихризина в элюатах из пятен хроматограмм установлено при 370 нм, а флаваногликозидов (\pm)-нарингенин-5-гликозида при 290 нм. Хроматографическая система — 30% -я муравьиная кислота [225].

Применение хроматографии в тонких слоях сорбентов значительно сократило время анализа в основном за счет уменьшения времени хроматографирования (от 24—36 ч до 30—120 мин). Анализ, как и в случае хроматографии на бумаге, подвергались либо этанольные элюаты хроматограмм, либо продукты взаимодействия с хлористым алюминием, борной кислотой. Н. А. Тюкавкиной с соавторами [270] проанализировано содержание кверцетина и дигидрокверцетина — преобладающих компонентов смеси флавоноидов, выделенных из даурской лиственницы. Разделение осуществлено на тонком незакрепленном слое капронового порошка в системе этанол — хлороформ (35 : 65). Пятна элюировались смесью метанола и диметилформамида (1 : 1).

Оптическая плотность измерена после добавления к элюату раствора хлористого алюминия при длине волны для кверцетина 434 нм, а для дигидрокверцетина — 315 нм. Без добавления хлористого алюминия оптическую плотность определяют при 354 и 315 нм соответственно для кверцетина и дигидрокверцетина.

Применяя хроматографию в тонком слое целлюлозы, W. Wildager, K. Heggmann [498] провели количественное определение флавонолов и флавонов в растительном сырье, используя систему растворителей хлороформ — муравьиная кислота — вода (50 : 45 : 5). Анализ подвергались экстракты из растительного сырья после гидролиза гликозидов до агликенов. При фотометрическом определении учитывался фактор пересчета для каждого из гликозидов. Б. А. Кривут и соавторы [158] для анализа феллавина в листьях бархата Леваля также применили в качестве сорбента целлюлозу в системе 15%-й уксусной кислоты. Оптическая плотность этанольных элюатов пятен хроматограмм измерялась при 293 нм. Полиамидно-целлюлозные пластины при двумерной хроматографии с системами вода — этанол — метилэтилкетон — ацетилацетон (65 : 15 : 15 : 5) и уксусная кислота — этанол — вода (7 : 5 : 10) использованы R. Miller с соавторами [436] для установления накопления флавоноидов на стадиях вегетации. Спектрофотометризацию подвергались метанольные элюаты при длинах волн 274 и 295 нм. Эти же длины волн использованы [478] при анализе флавоноидов в растительном материале после хроматографического разделения в тонком слое силикагеля Г с системой растворителей дихлорметан — уксусная кислота — вода (2 : 1 : 1).

Необходимо отметить, что и в количественном, и в качественном анализе наиболее распространен сорбент силикагель [70, 71, 205, 318, 362, 385, 501]. Так, W. Poethke [445] рекомендует применять для анализа комбинированного препарата, содержащего сок солодки и экстракт крушины, двумерную хроматографию на силикагеле с системами хлороформ — толуол — метилэтилкетон (40 : 40 : 20) и хлороформ — метилэтилкетон — метанол (80 : 5 : 5), проводить измерение оптических плотностей пропиловых элюатов пятен хроматограмм ликвиритина при 374 нм, а изоликвиритина — при 278 нм. Для уменьшения затрат времени, связанных с элюацией веществ из пятен хроматограмм, находит применение денситометрический метод как в спектрофотометрическом [337, 372], так и флуориметрическом [277, 364, 377, 416] вариантах.

Суммарное определение антрахинонов в растительном сырье и экстрактах проводится на основе ранее разработанной реакции Борнтрегера с использованием методики Аутерхофа [391]. По данной методике, принятой в большинстве фармакопей, гидролиз и экстракция агликонов выполняются в одну стадию кипячением сырья с ледяной уксусной кислотой. После добавления эфира и фильтрования производные антрахинона извлекают 5%-м раствором едкого натра с добавлением 2%-го аммиака. Для окисления антронов и антранолов применяют перекись водорода при кипячении на водяной бане. Оптическую плотность растворов измеряют с использованием в качестве стандартов хлорида кобальта или 1,8-диоксиантрахинона [389]. Метод не показывает истинного содержания окисленных и восстановленных форм и, что не менее важно, не позволяет оценить наличие веществ, обуславливающих основной эффект действия гликозидов. Для решения этого вопроса рядом авторов предложено проводить определение составных частей экстрактов из антрахиноносных растений с применением хроматографического разделения на бумаге с последующим спектрофотометрированием или колориметрированием формамидных или метанольных элюатов из пятен хроматограмм [127, 409]. Системы растворителей приведены в табл. 2 и 3.

L. Norhammer с соавторами [380, 381] рекомендуют анализировать антрахиноны хроматоспектрофотометрическим методом с использованием в качестве сорбента кизельгель, системы растворителей этилацетат — метанол — вода (100 : 16,5 : 13,5) и измерением оптической плотности метанольных элюатов из пятен хроматограмм при 360 нм.

Сравнение методов определения алоина в соке после гидролиза по алоэемодину и хроматоспектрофотометрически показало лучшую воспроизводимость результатов при комбинированном методе [430]. При разработке метода анализа алоина в алоэ для включения в фармакопею ГДР взята та же длина волны (360 нм), но использована система хлороформ — этанол — вода (30 : 15 : 1), сорбент силикагель Г [485]. Метод определения сеннозидов листьев сенны и приготовленных из нее экстрактов состоит в ХТС на силикагеле Г в системе *n*-пропанол — этилацетат — вода (4 : 4 : 3), элюировании формамидом и спектрофотометрирование при 330 нм [239, 381].

Количественное определение и сезонные измерения содержания антрахинонов в ряде растений Египта проведено фотоколориметрическим ($\lambda = 500-510$ нм) и хроматоспект

рофотометрическими методами после разделения двумерной хроматографией на силикагеле Г в системах бензол — метанол (8 : 2). Оптическую плотность элюата каждого пятна измеряли в 0,1 н. растворе едкого натра при длине волны максимума поглощения каждого оксиантрахинона в диапазоне 496—520 нм [366].

Разработана методика хроматоспектрофотометрического определения глюкофрангулина, франгулина, эмодина и хризофановой кислоты в коре крушины ломкой и ее галеновых препаратах. Методика заключается в хроматографировании этанольных элюатов на силикагеле в системе бензол — метанол (8 : 2) и фотометрировании при длине волны 400 нм 0,1 н. элюатов из пятен хроматограмм. Содержание каждого из антрахинонов рассчитывали по калибровочному графику на франгулаэмодин с учетом коэффициентов поправки для каждого из соединений. Методика позволяет оценить влияние лактона глюконовой кислоты как ингибитора гликозидгидролаз коры крушины на содержание глюкофрангулина в лекарственных препаратах [61, 127]. Показано, что только с использованием хроматофотометрической методики определения можно оценить химическое качество готовой продукции по основным биологическим активным соединениям — глюкофрангулину и франгулину [61]. К такому же заключению пришли венгерские авторы [379], которые считают, что лишь спектрофотометрическое определение глюкофрангулина А + В в сырье после хроматографического разделения в тонком слое силикагеля позволит установить истинное содержание гликозидов, а метод Боритрегера в настоящее время следует отнести к устаревшим. Денситометрическая методика со спектрофотометрическим определением руберитриновой кислоты при 420 нм и ализарина при 480 нм рекомендована для анализа этих антрахинонов в растительном сырье [470].

Высокой чувствительностью, позволяющей определять в пятне хроматограмм от 1 до 5 мкг сеннозидов, обладает денситофлуорометрический метод, основанный на разделении веществ на силикагеле Г в системе аммиак — этанол — изопропанол — этилацетат (35 : 10:20 : 25) и переводе сеннозидов с помощью гидразина в флуоресцирующие соединения с максимумом флуоресценции при 555 нм. Относительная ошибка определения $\pm 3,5\%$ [416]. Денситофлуорометрическим методом предложено анализировать производные 1,8-доксиантраона в экстрактах растений [408, 417] после хроматографического разделения в системе гексан — бензол — уксусная кислота (2 : 2 : 1),

Хроматооптические методы анализа кумаринов в растительном сырье и фитохимических препаратах позволили, как и в случае флавоноидов и антрахинонов, устранить недостатки оптических методов и повысить селективность определений. Отличительной чертой этих методов является хроматографирование экстрактов на бумаге [272] или в тонком слое [276, 281, 462] без предварительной очистки с последующим установлением производных кумарина с диазо-реактивами [472, 275] или непосредственным определением поглощения спиртовых элюатов из пятен хроматограмм при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения [272, 276, 281] или флуоресценции [432, 435, 447].

Чешскими [461] и польскими [409] исследователями предложены методики хроматоспектрофотометрического анализа антрахинонов на силикагеле Г с системой растворителей этилацетат — 85%-й этанол (10 : 3) или на пластинках «Силуфол» с системой бензол — ацетон — уксусная кислота (50 : 5 : 0,5). Данным методом определены фурукумарины в семенах амми большой с использованием бумажно-хроматографического разделения 160 и системы *n*-гептан — бензол (4 : 1) или хроматографии в тонком слое силикагеля [413], в системе бензол — этилацетат (9 : 1) при спектрофотометрировании в интервале 300—315 нм; листьях фикуса [273], сорбент — окись алюминия в системе диэтиловый эфир и спектрофотометрировании при 298 нм. Содержание фурукумаринов семян пастернака [276] установлено после хроматографирования на кислой окиси алюминия в системах петролейный эфир — диэтиловый эфир (2 : 1), а эскулетина в цикории [281] в системе бензол — диэтиловый эфир (14 : 1). На этом же сорбенте в системе толуол — этилацетат — хлороформ — уксусная кислота (15 : 8 : 5 : 2) установлено содержание псоралена в семенах короницы [278].

Псорален и ангелицин в препарате псорален [280] контролируется по собственному поглощению при длине волны 290 и 300 нм соответственно или с диазореактивом при 530 нм, система растворителей циклогексан — этилацетат (3 : 1).

Динамика накопления виснадина [205] в амми зубной определена хроматоспектрофотометрическим методом в элюатах хроматограмм при 323 нм; система растворителей — четыреххлористый углерод — ацетон (5 : 1). Также по собственному поглощению [473] или с применением молябденовольфрамового реактива [378] найдено содержание фурукумаринов в амми зубной после хроматографического раз-

деления в тонком слое силикагеля Г, пропитанного формидом в системе хлороформ — этапол (1 : 1) или бензол — хлороформ — ацетон (10 : 40 : 3).

Стабильность настоек, содержащих кумарины, установлена по содержанию указанных соединений с применением хроматографического разделения на силикагеле HF 254 в системе циклогексан — ацетон — изопропиловый спирт (16 : 2 : 1) и по спектрофотометрированию элюатов при 203 нм [359].

Количественное содержание во всех случаях хроматооптических определений рассчитывают по калибровочным кривым, построенным с учетом потерь за счет неполной десорбции, или по удельным показателям поглощения с учетом поправочного коэффициента на сорбцию вещества сорбентом.

Из хроматоэлектрохимических методов анализа производных α - и γ -пирона и антрахинона описаны хроматополярграфический метод анализа производных кумарина с применением хроматографии на бумаге [93, 211] и в тонком слое [228, 230] или с использованием пластин «Силуфол» [181]. Методики обладают высокой чувствительностью и избирательностью при относительной ошибке определения $\pm 5-7\%$.

Подводя итоги обзора литературы по физико-химическим свойствам и методам анализа производных кумарина, флавонона и антрахинона, можно сделать вывод, что в настоящее время наиболее доступными и объективными методами контроля биологически активных соединений в растительном сырье и суммарных фитохимических препаратах являются комбинированные методы. Из комбинированных методов анализа наиболее доступными, чувствительными и быстрыми являются сочетания хроматографического разделения в тонких слоях сорбента с последующим оптическим определением в элюатах из пятен хроматограмм или непосредственно в пятнах хроматограмм.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА КАРДЕНОЛИДОВ И БУФАДИЕНОЛИДОВ

Биологические методы

Сердечные гликозиды в связи с высокой биологической активностью требуют разработки наиболее точных методов количественной оценки. Существующие методы ана-

лиза, описанные в литературе, можно разделить на две группы — биологические и физико-химические.

В основу биологического метода контроля положено токсическое действие сердечных гликозидов на организм животного, в результате которого наступает систолическая остановка сердца. Биологические методы анализа основаны на определении биологической активности на кошках, лягушках, голубях и выражаются соответственно в кошачьих, лягушечьих и голубиных единицах действия (КЕД, ЛЕД и ГЕД). Биологические методы имеют ряд существенных недостатков, а именно: они выражают только биологическую активность растений или препарата и лишь косвенно отражают количественное содержание отдельных гликозидов в суммарных препаратах и растениях. Они достоверны, как правило, лишь в случае использования теплокровных животных, что приводит к удорожанию метода и необходимости организации специальной лаборатории. Кроме того, биологические методы все еще во многих случаях имеют слишком малую точность (от 10 до 25 %) [182]. Метод зависит от времени года, условий питания животного. Вследствие перечисленных недостатков необходимо, по-видимому, отдать предпочтение физико-химическим методам.

Физико-химические методы

Титриметрический метод анализа сердечных гликозидов основан на взаимодействии гликозидов, содержащих при С-10 карбонильную группу с соляно-кислым гидроксиламином [119] и уксусно-кислым гидроксиламином [120]. При взаимодействии соляно-кислого гидроксиламина с карбонильной группой выделяется соляная кислота, которая связывается диэтиламином. Избыток же диэтиламина титруется раствором хлорной кислоты в метаноле. В случае же применения уксусно-кислого гидроксиламина в ледяной уксусной кислоте для альдегидсодержащих гликозидов избыток реагента титруют потенциометрически раствором хлорной кислоты в уксусной кислоте. Метод объемного титрования для сердечных гликозидов впервые применен Н. А. Казариновым и Н. П. Дзюбой [119, 120]. Примечательно в нем то, что он проводится по альдегидной группе, которая является также одним из носителей биологической активности гликозидов.

Полярографический метод. В основу этого метода положена способность карденолидов и буфадиенолидов восстанавливаться на ртутно-капельном электроде. Для анализа гликозидов этот метод впервые применен Хербургом с

сотрудниками [377], которые исследовали дигитоксин, дигитоксигенин, конваллятоксин, теветин и ланатозид. Ю. В. Шостенко и Н. Я. Уралова [310] предложили полярографический метод количественного определения чистых сердечных гликозидов группы наперстянки и строфанта. Установлено, что на ртутно-капельном электроде восстанавливаются все указанные вещества при одном и том же потенциале. Это, очевидно, связано с тем, что восстановлению подвергается общая для всех веществ группировка атомов — ненасыщенное лактонное кольцо. Поведение карденолидов и буфадиенолидов на ртутно-капельном электроде в буферных растворах различно. Исследованиями Н. Е. Воробьева [55] показано, что карденолиды восстанавливаются в далекой отрицательной области, поэтому в качестве фона можно использовать четвертичные алкильные соли и основания. Буфадиенолиды восстанавливаются на фоне солей лития и четвертичных алкильных солей и оснований. Сделано предположение, что карденолиды и буфадиенолиды восстанавливаются по двойной связи, находящейся в сопряжении с карбонильной крупной. Это предположение сформулировано после сравнения полярографического метода с микрокулонометрическими измерениями. Полярографический метод был применен при определении корнерина, строфантинина и корельборина II в препаратах и таблетках [51], а также при установлении гликозидов в сырье, в частности, корельборина в корнях и корневищах морозника [52], а также при определении бовозида А [53].

Спектрофотометрические и колориметрические методы определения карденолидов. Известно, что сердечные гликозиды группы карденолидов имеют интенсивную полосу поглощения в УФ-свете с максимумом при 218—220 нм, что обусловливается наличием α -ненасыщенного кольца в структуре молекулы [3, 304]. Величины молярного коэффициента поглощения карденолидов близки и находятся в области $(1,5—1,6) \cdot 10^4$. Работать при λ — 218 нм в заводских условиях затруднительно, так как параметры водородной лампы спектрофотометров типа СФ не всегда позволяют проводить измерения при длинах волн менее 220 нм. Сердечные же гликозиды группы буфадиенолидов способны поглощать ультрафиолетовый свет в области 300 нм. Эта область спектра более приемлема, следовательно, возможно спектрометрическое определение.

Колориметрические и спектрофотометрические методы определения кардиостероидов получили широкое распространение благодаря большой точности, чувствительности

и доступности аппаратуры. Эти методы основаны на получении цветных реакций сердечных гликозидов с различными хромоформными реагентами. В зависимости от того, по какой части молекулы гликозида проводят определение, методы анализа можно разделить на три группы: по лактонному кольцу; по стероидному скелету; по сахарному компоненту.

Сопоставление результатов, полученных тремя методами, позволяет установить не только количественное содержание, но и целостность молекулы.

Методы, основанные на реакциях с лактонным кольцом.
Метод со щелочным раствором пикрата натрия. Основоположником реакции с пикратом натрия считают Джафса, который обнаружил, что креатин со щелочным раствором пикриновой кислоты образует красное окрашивание. В 1918 г. H. Baljet [319] применил эту реакцию для количественного определения гликозидов наперстянки. А. Knudson с сотрудниками [406], используя реакцию с пикратом натрия, пытались судить о биологическом действии препаратов дигиталиса, сравнивая их со строфантином К известной концентрации и известной биологической активности.

W. Neumann [440] установил постоянную зависимость между окраской и молярной концентрацией, используя электрофотометр для количественного определения растворов чистых гликозидов и для установления их по молекулярной массе.

Реакция Бальета многократно использовалась для анализа гликозидов наперстянки [90], желтушника левконого [53], строфанта [320], ландыша майского [124, 248, 353]. В нашей стране реакция Бальета применялась для количественного определения суммы сердечных гликозидов в цветках ландыша и препаратах из этого растения, этот химический метод был сопоставлен с биологическим. В качестве стандарта использовался бихромат калия различной концентрации, соответствующей по интенсивности окраски определенному числу лягушачьих единиц действия, установленному по конваллятоксину [199] или по К-строфантину-β [249]. Недостатком этого метода является то, что при увеличении длины волны от 470 до 570 нм абсорбционная способность водного раствора бихромата калия падает значительно сильнее, чем у раствора сердечных гликозидов в случае их реакции с пикратом натрия. В. Г. Минаев [195] модифицировала метод Зильберг, заменив бихромат калия на азобензол, при определении суммы сердечных гликозидов в сирени стручковой.

В. Н. Коваленко [134—136] разработан метод анализа содержания сердечных гликозидов в растительных образцах строфанта и горичвета, а также в препаратах путем двойного колориметрирования. Метод двойного колориметрирования заключается в следующем. Вначале определяется оптическая плотность исследуемого раствора, состоящая из суммы оптических плотностей гликозидов и сопутствующих веществ. В другой пробе находится оптическая плотность исследуемого раствора после разрушения лактонного кольца гликозидов. По разности полученных результатов вычисляется оптическая плотность, обусловленная сердечными гликозидами. А. И. Ермаков [103] применил реакцию Бальета при разработке методики количественного определения суммы сердечных гликозидов в траве желтушника серого. О. К. Свицкая для определения сердечных гликозидов настойки строфанта [247], настойки ландыша [248] также применила реакцию с пикриновой кислотой. В качестве стандарта использовался сульфит натрия. Применение этого стандарта автор объясняет тем, что в образовании окрашенного соединения гликозидов и сульфита натрия лежит общий механизм. Сульфит натрия восстанавливает пикриновую кислоту в пикраминую.

В объяснении механизма реакции с пикриновой кислотой ученые придерживаются различных взглядов. R. Waisky [496] считает, что реакция Бальета обусловлена присутствием сахарного компонента. Однако позднее был высказан ряд предположений о том, что реакция протекает с участием активного атома водорода в α - β -лактонном кольце [405].

Из всех известных реакций именно реакции с пикриновой кислотой представляют наибольший интерес для количественного определения этой группы гликозидов. Однако со щелочным раствором пикриновой кислоты сходную реакцию дает большое количество веществ, которые также присутствуют в растении наряду с сердечными гликозидами и имеют в своей структуре альдегидные, кетонные и другие функциональные группы. Они могут усиливать окраску испытуемых растворов перед колориметрированием, что относится к сахарам, сопровождающим гликозиды в растениях. W. Thomas и R. Dutcher [489] использовали реакцию с пикратом натрия для определения восстанавливающих сахаров. По-видимому, в присутствии сахаров щелочной раствор пикриновой кислоты восстанавливается до пикраминовой с появлением оранжевого окрашивания. Аскорбиновая кислота также дает подобное окрашивание [103].

А. И. Ермаков [103] выяснил влияние отдельных сахаров на изменение интенсивности окраски в условиях, при которых эта реакция протекает с лактонным кольцом гликозида, и нашел, что природа реакции с альдегидо- и кетосахарами иная, чем с гликозидами. Было установлено, что реакция свободных сахаров с пикратом натрия длится часами, а гликозидов — 15—20 мин, поэтому сахара практически не мешают.

В работах F. Bell и J. Krants [325] показано, что оптическая плотность зависит от молекулярной массы гликозидов, поэтому они рекомендуют пользоваться стандартами для каждого гликозида или в случае наличия одного гликозида стандарта делать поправку на молекулярную массу определенного гликозида. Так как интенсивность окраски обратно пропорциональна молекулярной массе гликозида, то в качестве стандарта можно брать чистый строфантин или другой достаточно чистый строфантовый гликозид. Для пересчета на отдельные гликозиды необходимо вводить факторы пересчета, которые представляют собой отношение молекулярной массы анализируемого гликозида к молекулярной массе гликозида, по которой строится калибровочный график. Максимум поглощения продукта реакции пикриновой кислоты с сердечными гликозидами, как указывает Н. К. Абубакиров [4], лежит в области 490 нм, а A. Elbapowska [345, 347] указывает максимум для коваллятоксина около 500 нм. Другими исследователями [502] доказано, что при спектрофотометрическом определении сердечных гликозидов более точные результаты получают при измерении в области 490—495 нм.

Нет единой точки зрения в вопросе отсчета времени с момента начала реакции до измерения оптической плотности. Ряд авторов считают, что определение необходимо начинать через 10—20 мин [253, 325], другие — через 30 мин [460], а третьи — более чем через 30 мин [134].

К. Boltze и R. Laufke [328] изучали условия проведения реакции с пикриновой кислотой: влияние растворителей, время наступления окраски, постоянство окраски — и установили, что измерение необходимо проводить через 15 мин, а для прохождения реакции необходимо брать 95 мл 1 %-го раствора пикриновой кислоты и 5 мл 10 %-го раствора едкого натра.

При применении пикриновой кислоты G. Brockelt [331] обнаружил, что концентрация реактива, этанола, а также применяемый светофильтр оказывают существенное влияние на интенсивность окраски, а следовательно, и на оптиче-

скую плотность. Окраска достигала своего максимума через 10 мин после смешения с реактивом и оставалась неизменной 90 мин.

Как указывает Н. К. Абубакиров [4], скорость реакции между пикратом натрия и гликозидами зависит от концентрации реагирующих масс и температуры, поэтому неправы те исследователи, которые рекомендуют проводить измерения по истечении 10 мин [254], 15 [241], 20 мин [136, 182] с момента смешения. Необходимо проводить измерения по достижении максимума оптической плотности [346, 355]. Максимальное значение оптической плотности растворов конваллятоксина остается постоянным до 20 мин для концентрации от 100 до 260 мкг и до 10 мин для концентрации от 324 до 524 мкг в 10 мл реактива. А. Elbanowska [346] установила, что для концентрации конваллятоксина 100 мкг в 10 мл реактива максимальное значение оптической плотности достигается через 15 мин с момента смешения реактивов и остается постоянным в течение 90 мин. Эти противоречивые результаты, вероятно, можно объяснить недостаточной чистотой конваллятоксина. В отношении времени отсчета реакции большое значение имеет замечание Н. К. Абубакирова [4], который считает, что в случае чистых гликозидов правильнее будет вести отсчет не через заранее предусмотренный отрезок времени, а по достижении максимума оптической плотности.

Чувствительность реакции с пикриновой кислотой 2 мкг. Как указывает G. Brockelt [331], при количественном определении с пикриновой кислотой, *m*-динитробензолом и 3,5-динитробензойной кислотой метод с пикриновой кислотой примерно вдвое чувствительнее, чем метод с последними.

Кроме пикриновой кислоты, для количественного определения применяют и другие нитропроизводные.

Метод со щелочным раствором 3,5-динитробензойной кислоты. Впервые D. L. Kedde [398], а затем другие авторы [464] применили щелочной раствор 3,5-динитробензойной кислоты для количественного определения гликозидов. Удельные показатели поглощения, время достижения максимума окраски и его постоянство зависят от природы растворителя, от концентрации 3,5-динитробензойной кислоты, от концентрации щелочи и от температуры. По методу Кедде сердечные гликозиды можно определять в присутствии сахаров, органических кислот, что положительно отличает этот реактив от пикриновой кислоты. Метод с 3,5-динитробензойной кислотой был использован при определении сердечных гликозидов после хроматографического разделения [388].

Несмотря на некоторые преимущества перед пикратом натрия, реакция с 3,5-динитробензойной кислотой не является строго специфической и не нашла широкого применения.

Метод со щелочным раствором м-динитробензола. W. D. Raymond [452] определил убабин в препарате и в растворе для инъекций. При этом было показано, что спиртовые растворы сердечных гликозидов после прибавления м-динитробензола и щелочи окрашиваются в синий цвет. T. Canback [335] модифицировал метод и применил его для оценки гликозидов строфанта и наперстянки. Метод Раймонда был положен в основу количественного определения дигитоксина, вошедшего в Фармакопею США 14-го издания [320].

При применении м-динитробензола [343] показано, что большее влияние на окраску цветного комплекса оказывает концентрация отдельных компонентов. Концентрация этилового спирта может находиться между 50 и 70 %. Важно, прежде всего, точное соблюдение времени реакции. Окраска появилась тотчас после прибавления реактива и исчезла полностью в течение 8 мин. Чувствительность реакции 4—5 мкг. Некоторые авторы [334] рекомендуют начинать отсчет поглощения точно через 1 мин после прибавления раствора едкого натра из-за нестабильности окраски. Метод Раймонда применен для гликозидов и агликонов после бумажно-хроматографического разделения [465].

Метод со щелочным раствором 2,4-динитродифенилсульфина. D. H. E. Tattje [486] исследовал целый ряд ароматических 2,4- и 3,4-динитросоединений, а также некоторые тринитросоединения, которые давали окрашенные комплексы с гликозидами наперстянки. Оказалось, что среди исследованных соединений высокой чувствительностью по отношению к карденолидам обладает 2,4-динитродифенилсульфон, применяемый для количественного определения дигитоксина.

2,4-Динитродифенилсульфон, довольно специфичный реактив на карденолиды, обладает высокой чувствительностью: молярный коэффициент поглощения карденолидов с ним в 1,5 раза выше, чем с пикриновой кислотой, в 2 раза выше, чем с 3,5-динитробензойной кислотой [63, 64, 466]. Высокая чувствительность этого реактива позволяет работать с разбавленным раствором, что исключает необходимость в концентрировании растительного экстракта и очистке его от посторонних веществ и тем самым предупреждает потери гликозидов. Недостатком реактива является то, что макси-

мум оптической плотности устойчив в течение 1—1,5 мпн [486].

Метод со щелочным раствором 2,4,2',4'-тетрадифенила. В последнее время для обнаружения карденолидов наперстянки и гликозидов строфантинидинового ряда предложена реакция с 2,4,2',4'-тетрадифенилом [66, 448]. Этот реактив, несмотря на высокую чувствительность, не нашел широкого применения из-за трудностей, связанных с его синтезом, а также из-за малой устойчивости окрашенного комплекса во времени.

Комбинированные методы

Из литературных данных [497] известно, что биологический метод не дает представления о составе действующего комплекса гликозидов, получаемых из растительного сырья. В гликоидсодержащих растениях помимо сердечных гликозидов находятся и соединения других классов, которые могут реагировать с реактивами, применяемыми для количественной оценки гликозидов. Также мало удовлетворителен чисто химический метод, который позволяет оценить только сумму сердечных гликозидов. И лишь раздельное определение отдельных гликозидов дает возможность с достаточной точностью и надежностью оценить сырье и его препараты. Для идентификации сердечных гликозидов в последнее время нашли применение методы хроматографии на колонках, бумаге и на тонком слое носителя.

Большое внимание при анализе гликозидов в растительном сырье, лекарственных формах заслуживает применение хроматографического разделения сердечных гликозидов с последующим колориметрическим определением их в индивидуальном виде.

Н. Erbring и P. Patt [348], применив круговую хроматографию, разделили семь гликозидов ландыша майского. Для установления процентного содержания отдельных гликозидов в общей смеси был предложен денситометрический метод [348].

А. Elbanowska [345] разработала хроматографический способ разделения на бумаге карденолидов ландыша (цветочная кисть, лист, цветоножка) для сырья и для получения из него галеновых препаратов. Хорошее разделение карденолидов достигнуто в двух системах нисходящим способом на бумаге Шлейхер-Шюль 2045 с применением подвижной фазы этилацетат — хлороформ — метиловый спирт — 0,9 %-й хлористый натрий (10 ; 5 ; 3,5 ; 1,5) и с применением подвижной

фазы хлороформ — диоксан — бутиловый спирт — формамид (70 : 20 : 5 : 5). В обоих случаях на хроматограммах получили по восемь пятен для сырья, по семь — для настойки, по шесть — для стабилизированного экстракта и по пять — для настоя.

Хорошее деление достигнуто при использовании бумаги ватман № 3 нисходящим способом в системе Питри: хлороформ—диоксан — бутиловый спирт — формамид (70 : 20 : 5 : 5). Бумагу пропитывали в системе формамид — метанол (1 : 4), при этом получено шесть пятен [345].

При количественном определении после бумажно-хроматографического разделения сердечных гликозидов, как правило, используют две параллельные хроматограммы. Первая — служит для обнаружения карденолидных пятен с помощью вышеназванных цветных реакций. Вторая — служит для определения пятен и элюирования их с дальнейшим количественным определением.

В процессе хроматографического разделения неизбежны потери (до 10 % при элюировании) [331]. Величина этой потери зависит от распределительных свойств бумаги. Но так как контрольную полосу подвергают бумажно-хроматографическому разделению и при этом получают воспроизводимые результаты, то потерями можно пренебречь.

J. Lutomski [423] с помощью хроматографии в тонком слое испытывал устойчивость гельветикозида в различных формах (ампулах и драже). Хроматографирование проводили в системах: хлороформ — этанол (3 : 1) и ацетон — бензол (5 : 3). При оценке устойчивости К-строфантина-β в инъекционных растворах они применили систему хлороформ — этанол (3 : 2) [423]. Количественное определение проводили спектрофотометрически с 3,5-динитробензойной кислотой.

Хроматография в тонком слое как аналитический метод представляет большой интерес не только для идентификации, разделения и определения чистоты препаратов, но и для количественного анализа. Сочетание этого метода с другими физико-химическими методами, например денситометрией, спектрофотометрией, флуориметрией, позволяет повысить эффективность фармацевтического анализа сложных многокомпонентных лекарственных смесей.

Количественное определение веществ после разделения с помощью хроматографии в тонком слое осуществляется двумя способами: непосредственно на хроматограммах и после элюирования с хроматограмм. По первому способу содержание веществ устанавливают по площади пятен [350, 471], измеренных планиметром, или алгебраически (вы-

числяют по радиусам пятен) с последующим построением графиков зависимости площади пятна от количества нанесенного вещества, или же денситометрически [305]. Определение веществ непосредственно на хроматограмме возможно на пластинках со стандартным слоем сорбента.

Может быть широко использовано и определение веществ после элюирования с хроматограмм. При этом для количественной оценки используют методы объективной фотометрии, полярографии, неводного титрования и др. Однако следует учитывать, что данный способ может быть эффективно использован в том случае, если полностью извлекаются вещества из сорбента хроматограммы.

При количественном анализе разделение веществ на пластине можно локализовать с помощью так называемой направляющей хроматограммы [311]. При этом рядом с пятном анализируемой смеси наносят пятно эталонной смеси веществ. После разделения смеси закрывают анализируемую хроматограмму, а «направляющую» хроматограмму проявляют. На высоте пятен окрашенных эталонных веществ в хроматограмме отмечают соответствующие площади и после экстракции проводят количественное определение. Этот метод может быть использован в том случае, если качественный состав анализируемого раствора и эталонной смеси одинаков, поскольку находящиеся в исследуемом растворе сопутствующие вещества могут при определенных условиях значительно изменить значение R_f определяемых веществ.

Отдавая дань простоте и быстроте хроматографирования в тонком слое, следует подчеркнуть и возможность разделения большого количества веществ. Такое преимущество позволяет применить метод хроматографии в тонком слое в сочетании со спектро- или фотометрическими методами. Для этого необходимо подобрать условия, при которых вещество могло бы полностью десорбироваться. С этой целью J. Lutomski и др. [424] при разработке метода оценки устойчивости гельветикозида десорбировали вещества в пробирках, извлекая 3 раза смесью хлороформ — этанол (4:1). Эти же авторы при разработке хроматоколориметрического метода оценки стабильности конваллятоксина в различных фармацевтических препаратах извлекали анализируемые вещества тоже 3 раза, но уже смесью хлороформ — метанол (1:1).

T. Visan и др. [327] предложили пятна с веществами сорбировать количественно в центрифужные стаканы. После добавления смеси хлороформ — метанол (1:1) содержимое стакана перемешивали и центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 5000 об/мин. Отбирали аликвотную часть жид-

кости над осадком и проводили спектрофотометрирование.

Количественное определение гликозидов после элюирования осуществляют при помощи различных реактивов: ксантоидрола [320, 502], 3,5-динитробензойной кислоты [423], пикриновой кислоты [338], 2,4-динитродифенилсульфона, 2,4,2',4'-тетранитродифенила (ТНДФ) [66].

При разработке методик количественного определения сердечных гликозидов в растительном сырье основную роль играет подготовка раствора для хроматографирования. Это отбор средней пробы, экстрагирование и очистка экстракта.

Так как сердечные гликозиды могут находиться во всех частях растений [3], то для их извлечения используют сухие, свежие, ферментированные листья, цветки и всю надземную часть растений. По данным А. И. Ермакова [103], в корнях ландыша 0,11 % сердечных гликозидов, в листьях 0,38 %.

Из сырья гликозиды чаще всего извлекают водой [345], 70 %-м этиловым спиртом [68], метиловым спиртом [422, 490], 50 %-м метиловым спиртом [345] или же смесями: хлороформ — этанол (1 : 1) [414], хлороформ — метанол (1 : 1) [411] и хлороформ — изопропиловый спирт (1 : 1) [414].

Дальнейшая обработка экстракта заключается в различных методах его очистки, в применении в основном растворителей, избирательно извлекающих либо гликозиды, либо сопутствующие вещества [407].

Сапонины и некоторые вещества фенольного характера можно осадить из раствора как этиловым эфиром [422], так и добавлением основной соли свинца [101, 414]. Установлено, что при этом основной акцент свинца в процессе осаждения переходит в ацетат свинца. Избыток свинца удаляют с помощью сульфата натрия.

Возможно также относительное отделение сопутствующих веществ при использовании адсорбции гликозидов на угле [328]. Однако такой способ очистки не нашел широкого применения, так как при этом имеет место сильная адсорбция гликозидов.

Таким образом, из приведенного литературного обзора видно, что для анализа растительного сырья и суммарных очищенных препаратов, содержащих кардиостероиды, как и для производных α - и γ -пирона, наиболее перспективны те методы, с помощью которых возможно идентифицировать и количественно определить все действующие вещества. Таким требованиям удовлетворяют только комбинированные методы, а именно: метод бумажной хроматографии и метод хроматографии в тонком слое с последующим спектрофотометрическим определением.

ГЕОГРАФИЯ НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Принцип распределения на Земле ландшафтно-климатических зон, почв, растительности и фауны давно известен, понятен и привычен. В последние 20—25 лет ученые обратили внимание на широтный географизм листорасположения, структуры колоний некоторых микроорганизмов, а также анатомическое строение растений. К примеру, из 204 видов цветковых растений, исследованных на территории СССР, 190 (92,2 %) имеют левый ход утолщений, 11 (5,4 %) отнесены к рацемическому типу и три растения имели правый ход спирали [9]. Пытаясь разрешить загадку филотаксиса как явления экологически и соларно обусловленного, Л. А. Смирнов [252] на значительном количестве тропических растений выявил наличие только рацемических форм, т. е. одинаково частое проявление правой и левой спирали в листорасположении. Наконец, распространение левозавитых форм *Vaccyllus mycoides* Flugge на территории СССР и появление правозавитых форм в Закавказье, Средней Азии и Уссурийском крае [8, 59] позволяют сделать вывод о связи трех приведенных примеров с проблемой правизны — левизны, все случаи которой могут быть сведены к явлению молекулярной диссимметрии.

Крайне ограничены наши сведения о зональном распространении различных классов природных веществ, производимых живыми организмами, о наличии которых имеются убедительные свидетельства. Приведем несколько примеров.

Широко известно, что масла растений северных и средних широт содержат больше двойных связей, чем жирные масла растений южных широт [113].

Зональный характер распространения имеет гипо- и авитаминоз D, характерный для северных широт и обусловленный нарушением биогенеза витамина D из стернов вследствие дефицита ультрафиолетовых лучей [31].

Исследуя кумарины растений, Г. К. Никонов [203] заметил, что в видах растений южных широт наиболее часто встречаются производные кумарина, содержащие в качестве заместителя изопреновые цепи и их производные. В растениях стран умеренного климата и северных широт наблюдается накопление кумаринов, обогащенных кислородом, со-

державших в своей молекуле сахарные остатки, сложноэфирные, метокси-, окси- и окисные группировки.

В процессе изучения кислородсодержащих гетероциклических соединений, таких как стероидные лактоны карденолидной природы бензо- α -пироны (кумарины) и 2-фенилбензо- γ -пироны (флавоноиды), мы на примере высокоактивных веществ — сердечных гликозидов и фурукумарина псоралена — попытались выяснить возможность существования закономерности географического распространения их по лику Земли. Особое внимание привлекает группа сердечных гликозидов [110], которая по заместителю в положении 17 стероидного скелета разделяется на две подгруппы: карденолиды (с пятичленным ненасыщенным лактонным кольцом) и буфадиенолиды (с дважды ненасыщенным шестичленным лактонным кольцом). По структуре стероидного скелета и карденолиды, и буфадиенолиды разделяются на *цис*-A/B (5 β), *транс*-A/B (5 α), Δ^5 и Δ^4 ряды. Сочленение остальных колец у карденолидов и буфадиенолидов одинаковое; *транс*-B/C и *цис*-C/D.

Благодаря избирательному действию на сердечную мышцу, этот класс стероидных соединений и растения, их содержащие, сравнительно хорошо изучены на всех континентах.

Носителями сердечных гликозидов являются высшие цветковые растения. Подсчитано, что эти соединения обнаружены в 15 семействах и почти в 200 видах. Само собой разумеется, что структура этих веществ неразрывно связана как с физиологическими процессами, протекающими в растениях, так и с распространением самих растений на Земле, с их ареалами.

Биохимические процессы в растениях чаще всего направлены на синтез гликозидов, относящихся к одному из рядов стероидного скелета, но имеются виды, которые синтезируют гликозиды двух, трех или даже всех рядов, с преобладанием одного из них. Такие виды встречаются реже, в основном в тропиках и субтропиках. До настоящего времени не известны растения, содержащие одновременно карденолиды и буфадиенолиды. Такое сочетание пока найдено в животном мире [382, 383], в частности в кожных железах жаб, в *цис*-форме колец A и B.

У некоторых насекомых Африки и Малой Азии были обнаружены карденолиды [454]. Примечателен тот факт, что они относятся только к *транс*-A/B ряду и близки по структуре к экистеронам — гормональным веществам насекомых. Как установлено, организм насекомых не синтезирует эти вещества. Питаясь растениями, содержащими определенику

группу карденолидов, они накапливают их в своем организме в специальных железах, используя как защитное оружие.

Буфадиенолидсодержащие растения малочисленны. Они обнаружены в семействе Лилейные — в двух видах рода *Bowiea* Harv. ex Hook. f., пяти видах рода *Urginea* Steinhil.; в семействе Лютиковые — в четырех-пяти видах рода *Helleborus* L.; в сем. Касатиковые в одном виде рода *Homeria* Vent, одном виде рода *Moraea* Mill. ex L., в сем. Медовиковые — в одном виде рода *Bersama* Frides и одном виде рода *Melianthus* L.

Род *Helleborus* L. распространен от Атлантической Европы до Центральной Азии, от 35° ю. ш. до 54° с. ш. Из субтропической зоны некоторые виды рода заходят в умеренную зону до линии: Северный Кавказ, Саврань на Южном Буге, Рашков, Жванец на Днепре, до 54° с. ш. на западе Европы. Виды рода содержат буфадиенолиды *цис*-А/В ряда (рис. 1).

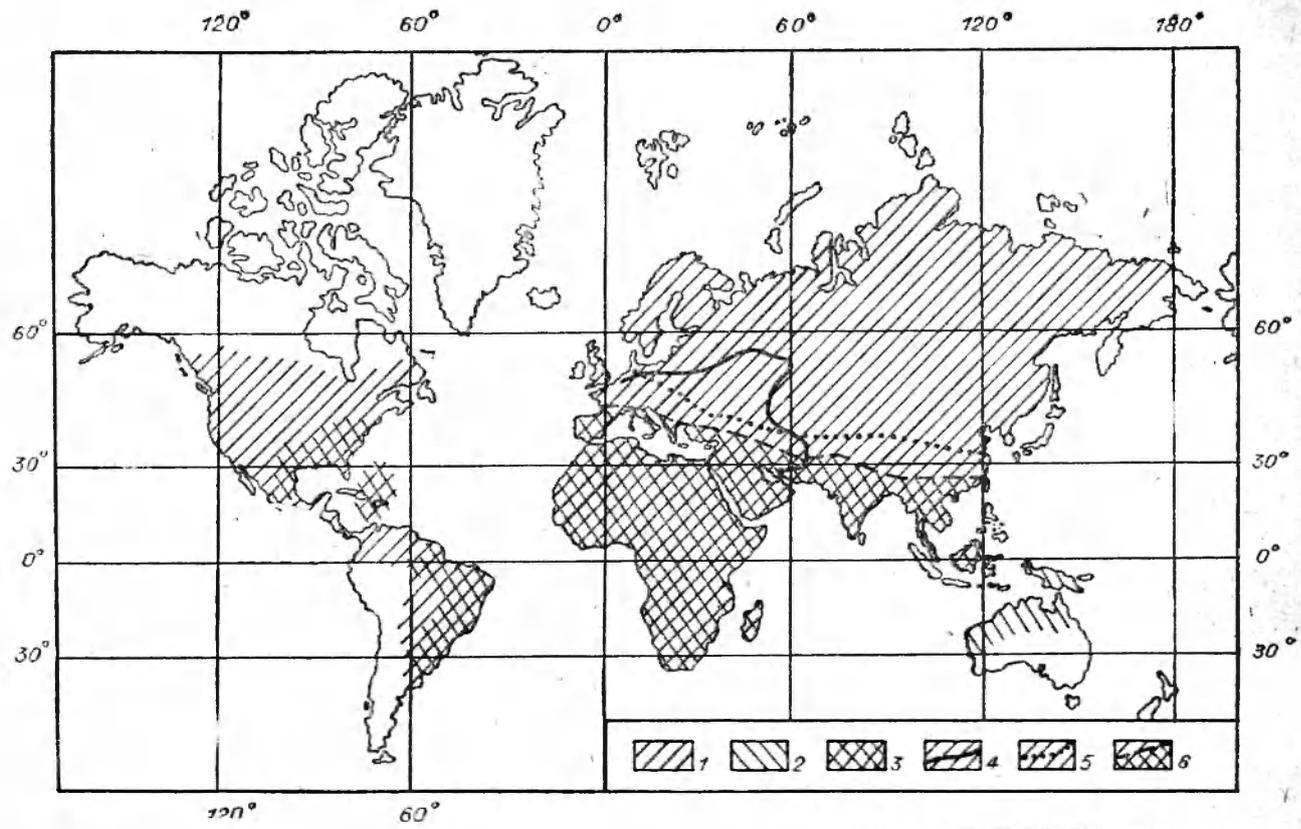
Наиболее северный представитель рода — *Urginea maritima* Baker — распространен между 27 и 42° с. ш. и содержит буфадиенолиды с двойной связью в положении 4:5 (Δ^4). Другие виды — *U. altissima* Baker, *U. burkei* Baker, *U. rubella* Baker — распространены южнее. В некоторых из них обнаружены буфадиенолиды *цис*-А/В ряда.

Бовиэя вьющаяся — *B. volubilis* Harv. ex Hook. f. — распространена на юге Африки, между 17 и 35° ю. ш. Растение содержит буфадиенолиды трех изомеров стероидного скелета: *транс*-А/В ряда (основное количество), меньше *цис*-А/В ряда и соединения с Δ^4 связью. Как и бовиэя, растения родов *Homeria*, *Moraea*, *Bersama* и *Melianthus* растут на Африканском континенте. В них обнаружены буфадиенолиды Δ^4 ряда, *транс*- и *цис*-А/В ряда.

Таким образом, часть буфадиенолидсодержащих растений с циссочленением колец А и В распространена в умеренной зоне, а другая часть с буфадиенолидами *транс*-А/В и Δ^4 рядов — в тропиках и субтропиках.

Эти интересные выводы, полученные на небольшом материале, находят основательное подтверждение на большой группе карденолидсодержащих растений. К этой группе относится подавляющее количество растений, продуцирующих карденолиды *цис*-, *транс*-А/В, Δ^4 и Δ^5 рядов.

Назовем роды с количеством видов, содержащих только карденолиды *цис*-А/В ряда. В сем. Лилейные — *Convallaria* (2 вида), *Ornithogalum* (6), *Rhodea* (1); в сем. Тутовые — *Antiaris* (1), *Costilla* (1), *Streblus* (1); в сем. Лютиковые — *Adonis* (10); в сем. Крестоцветные — *Erysimum* (21), *Hesperis* (1), *Sirenia* (4); в сем. Бересклетовые — *Euonymus* (3);



в сем. Лишайники — *Corchorus* (2); в сем. Кутровые — *Trachomitum* (1), *Apocynum* (3), *Acocanthera* (8), *Carissa* (2), *Cerbera* (2), *Thevetia* (2), *Adenium* (4), *Urechites* (2), *Beaumontia* (1), *Strophanthus* (27); в сем. Ластовневые — *Periploca* (2), *Cryptostegia* (1), *Pentopetia* (1 вид). Виды перечисленных родов содержат карденолиды с циклопентановым ядром А и В и распространены на всех континентах — от Арктики до Мадагаскара, Цейлона, Суматры, Явы, Борнео, Бразилии, кроме Австралии (см. рис. 1).

Особо следует отметить, что почти на всей площади Голарктики распространены растения с карденолидами и буфадиенолидами *цис*-А/В ряда и только в южной половине Европы встречаются виды из рода *Coronilla*, содержащие гликозиды с Δ^4 -стероидным скелетом.

В средиземноморской подобласти, в субтропиках и тропиках (между тропиком Рака на севере и тропиком Козерога на юге), наряду с карденолидами *цис*-А/В и Δ^4 рядов, распространены соединения с трансочленением колец А/В и с двойными связями в положении 5:6. Перечислим сначала роды и количество видов, содержащих только карденолиды *транс*-А/В ряда. В сем. Ластовневые — *Asclepias* (4 вида), *Colotropis* (2), *Gomphocarpus* (2), *Pergularia* (= *Doema*) (1); в сем. Молочайные — *Mallotus* (= *Pottlera*) (2 вида).

Ниже перечисляем роды и число видов в них, продуцирующих различные формы стероидного скелета. В сем. Крестоцветные — *Cheriantus* (2 вида), *цис*- и *транс*-А/В; в сем. Норичниковые — *Digitalis D. canariensis* (1), все формы стероидного скелета; в сем. Кутровые — *Herium* (2); *цис*- и *транс*-А/В, *Strophanthus* (*S. speciosus* и *S. boiwinii*), *цис*- и *транс*-А/В; в сем. Ластовневые — *Glossostelma* (1); *цис*- и *транс*-А/В, *Xysmalobium* (1), *транс*-А/В и Δ^5 , *Pashycarpus* (4), *цис*-А/В и Δ^5 ; в сем. Бобовые — *Coronilla* (5), *цис*-, *транс*-А/В и Δ^4 .

Распространение растений перечисленных родов и содержащихся в них карденолидов хорошо очерчивается площадью между северными и южными тропиками и средиземноморской подобластью. Некоторые виды этих родов в культуре далеко продвинулись к северу за пределы своих природных ареалов,

Рис. 1. Карта распространения карденолидов и буфадиенолидов по лику Земли.

Область распространения: 1 — карденолидов и буфадиенолидов *цис*-А/В ряда, 2 — карденолидов и буфадиенолидов *транс*-А/В ряда, 3 — карденолидов и буфадиенолидов *цис*-А/В, *транс*-А/В, Δ^4 и Δ^5 рядов. Северные границы распространения: 4 — карденолидов Δ^4 ряда, 5 — буфадиенолидов *цис*-А/В ряда, 6 — карденолидов Δ^4 ряда.

например, *Urginea maritima* Baker, *Cheiranthus cheiri* L., *Nerium oleander* L., *Asclepias Syriaca* L., *Coronilla varia* L.

Из частных особенностей следует отметить отсутствие карденолидов и буфадиенолидов *гис-А/В* ряда в Австралии и меньшее количество растений, содержащих «сердечные яды» в Северной и Южной Америке.

Приведенный материал позволяет судить не только о географии карденолид- и буфадиенолидсодержащих растений, но также и о зависимости структуры стероидного скелета от широты произрастания перечисленных растений.

Изучение распространения сердечных гликозидов, содержащихся примерно в 160 видах, относящихся к 48 родам, позволяет говорить о закономерном географическом распространении этих веществ по лику Земли.

Богатство тропиков и субтропиков карденолидами и буфадиенолидами, относящимися к различным рядам стероидного скелета, и наличие карденолидов одного ряда в Голарктике может быть объяснено понятием гипотезы тропического происхождения флоры цветковых растений. Зародившись в мелу, эта флора в последующие эпохи достигла наивысшего расцвета в тропиках, откуда мигрировала на север. Процесс миграции не ограничивался освоением новых пространств, но сопровождался также видообразованием в новых условиях [264]. Конкретные пути миграции флоры на север хорошо показаны на территории Западной Сибири в мелу [268].

Вторым объектом для выяснения вопроса существования географизма в распространении природных веществ мы избрали фурукумарин псорален [149] — вещество с самой высокой фотосенсибилизирующей активностью среди природных соединений. Нанесенный на кожу в количестве 5 мг и облученный ультрафиолетовыми лучами лампы Philips HP 3655 Å с расстояния 15 см, он вызывает воспаление кожи через 6 мин после облучения. В этих же условиях ксантоксин и бергаптен вызывают фотодерматоз через 16 и 22 мин соответственно. Фоточувствительное действие псоралена лежит в УФ-области с длиной волн 270 и 360 нм.

В настоящее время выпускается одноименный препарат псорален, состоящий из фурукумаринов псоралена и слабоактивного изопсоралепа (ангелицина). Применяется он при лечении депигментации кожи (лейкодермии) и гнездовой плешивости [192]. Его действие основано на свойстве сенсibilизировать кожу к воздействию света и стимулировать образование в пей пигмента меланина при облучении УФ-лучами. Псорален обладает фитотоксическим действием, ингибируя прорастание семян и рост корней [152].

Собственные исследования и литературные сведения показали, что псоралеи содержится в четырех семействах, 14 родах и 61 виде:

Семейство, вид	Литературный источник
Moraceae Link	
<i>Ficus carica</i> L.	[154]
<i>F. salicifolia</i> Vahl,	[316]
<i>F. sycomorus</i> L.	[316]
Fabaceae Lindl.	
<i>Asphaltium acaule</i> (Steven) Hutch,	[148]
<i>Psoralea acaulis</i> Steven	[148]
<i>P. americana</i> L. var. <i>polystacha</i>	[387]
<i>P. bituminosa</i> L.	[387]
<i>P. carylifolia</i> L.	[387]
<i>P. drupacea</i> Bunge	[387]
<i>P. macrostachya</i> DC.	[240]
<i>P. subacaulis</i> Torr. et Gray	[407]
<i>Coronilla balansae</i> (Boiss.) Grossh,	[323]
<i>C. montana</i> Scop,	[147]
<i>C. coronata</i> L.	[147]
<i>C. glauca</i> L.	[147]
<i>C. juncea</i> L.	[147]
<i>C. minima</i> L.	[147]
<i>C. orientalis</i> Eill.	[147]
<i>C. repanda</i> Boiss.	[147]
<i>C. scorpioides</i> (L.) Koch	[147]
<i>C. vaginalis</i> Lam.	[147]
<i>C. valentina</i> L.	[147]
Rutaceae Juss.	
<i>Dictamnus albus</i> L.	[484]
<i>D. caucasicus</i> Fisch. ex Grossh	[148]
<i>D. dasycarpus</i> Turcz.	[143]
<i>D. gymnostylus</i> Stev	[143]
<i>Zanthorylum flavum</i> Vahl.	[402]
<i>Phebalium argenteum</i> Smith	[330]
<i>Ptelea aptera</i> Parry	[443]
<i>P. crenulata</i> Greene	[443]
<i>Ruta graveolens</i> L.	[443]
<i>R. pinuati</i> L.	[450]
<i>R. chalepensis</i> L.	[344]
<i>R. oreojasme</i> Webb. et Benth.	[451]
Apiaceae Lindl.	
<i>Angelica hirsutiflora</i> Liu. Chao et Chung.	[370]
<i>A. polymorpha</i> Maxim.	[369]
<i>A. japonica</i> A. Gray	[354]
<i>A. keiskei</i> (Miq.)	[354]
<i>Heraclium antasiaticum</i> Manden,	[41]
<i>H. aconitifolium</i> Woronow	[86]
<i>H. asperum</i> Bieb.	[86]
<i>H. cyclocarpum</i> C. Koch.	[86]
<i>H. ponicum</i> (Lipsky) Schischk, ex Grossh.	[86]

Семейство, вид	Литературный источник
<i>H. somneri</i> Manden. ex Grossh.	[86]
<i>H. wilhelmstii</i> Fisch. et Ave-Lall.	[96]
<i>H. candicans</i> Wall.	[425]
<i>H. grandiflorum</i> Steven ex Bieb.	[148]
<i>H. leucocarpum</i> Aitch.	[434]
<i>H. lanatum</i> Michaux var. <i>nipponicum</i> (Kitag) Hara	[355]
<i>H. lehmannianum</i> Bunge	[153]
<i>H. mantegazzianum</i> Somm, et Levier	[395]
<i>H. panaces</i> L.	[148]
<i>H. scabrum</i> Alhov.	[148]
<i>H. sosnovskyi</i> Manden,	[148]
<i>H. sphondylium</i> L.	[148]
<i>H. sibiricum</i> L.	[148]
<i>H. stevenii</i> Manden ex Grossh.	[148]
<i>Levisticum officinale</i> Koch	[396]
<i>L. montana</i> Cratz syn. <i>Libanotis intermedia</i> Rupr.	[148]
<i>Pastinaca sativa</i> L.	[148]
<i>Prangos pabularia</i> Lindl.	[165]
<i>P. serawschanica</i> (Regel et Schmalh.) Korov.	[165]

Анализ распространения псораленсодержащих растений показал, что в направлении к северу псорален встречается в растениях реже и полностью отсутствует с определенной широты. Уточнение этой границы и составляет предмет наших исследований.

Наибольший интерес представили виды родов *Coronilla* L., *Distamnus* L. и *Angelica* L., по северным границам ареалов которых проведена граница псоралена (рис. 2).

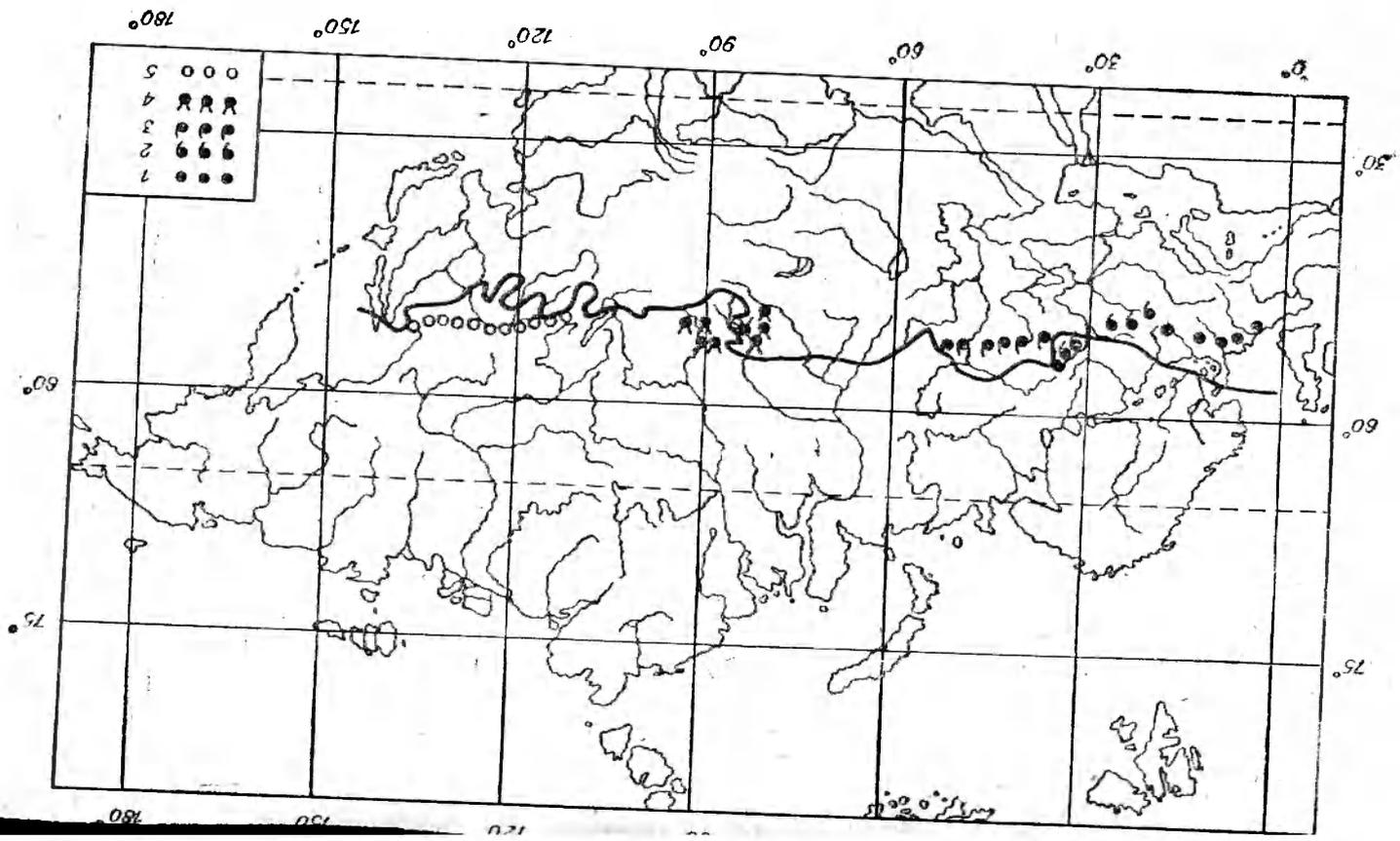
Сем. М о г а с е а е. Широко распространено в тропических и субтропических странах. Немногие виды встречаются в умеренном поясе. Псорален обнаружен в трех видах рода *Ficus* L., который включает около 1000 видов [266]. Ареал рода не выходит за пределы субтропиков.

Сем. F а b а с е а е. Большое прогрессивное семейство, объединяющее около 12000 видов, распространено во всех климатических зонах Земли [266]. Псорален найден в двух родах — *Coronilla* L. и *Psoralea* L.

Род *Psoralea* L. содержит около 150 видов, из которых в семи обнаружен псорален (см. табл. 19). Виды этого рода не поднимаются севернее Крыма и Средней Азии. Сравнительное изучение четырех видов псорален — *P. acaulis* Steven., *P. americana* L. var. *polistachia*, *P. bituminosa* L., *P. drupacea* Bunge — показало наличие псоралена во всех

Рис. 2. Северная граница распространения растений, содержащих псорален.

1 — *Coronilla minima* L., *C. coronata* L.; 2 — *Distamnus albus* L.; 3 — *D. gymnostylus* Stev.; 4 — *D. angustifolius* G. Don.; 5 — *D. dasycarpus* Turcz.



видах и ангелицина в трех видах (кроме *P. acaulis* Steven). Отсутствие этого вещества является хорошим таксономическим признаком для данного вида флоры СССР. Результаты наших исследований подтверждают данные И. А. Самылиной по отечественным видам рода *Psoralea* [131].

Род *Coronilla* включает 22 вида, распространенных в средиземноморских странах [109]. Псорален найден в 11 видах, северная граница которых достигает 55—56° с. ш.

К видам, содержащим псорален, Штоль [479] и другие относят *C. cretica* L. и *C. viminalis* Salisb. Нами в этих видах обнаружены только оксикумарины [147].

Сем. R u t a с е а е. Широко распространено в тропических, субтропических и умеренных странах, особенно в Южной Африке и Австралии, включает около 150 родов и 1600 видов [343]. Псорален обнаружен в родах *Dictamnus* L., *Fragara* Krug et Urb., *Phebalium* Smith и *Ptelea* L. (см. табл. 19).

Род *Dictamnus* распространен от Атлантики до Тихого океана. В настоящее время он включает шесть видов, в которых наряду с другими кумаринами обнаружен псорален (см. табл. 19): *D. albus* L. (Западная Европа, западная часть УкрССР), *D. caucasicus* Fisch. et Crossh. (Кавказ), *D. dasy-carpus* Turcz. (Даурия, Дальний Восток, Восточная Монголия, Манчжурия, Корея, Северный Китай), *D. gymnostylus* Steven (УкрССР, Крым, Кавказ). Встречается на огромном протяжении, северная граница рода колеблется между 45 и 54° с. ш., поднимаясь несколько выше при приближении к Атлантике и Тихому океану. Сравнительно с другими псораленсодержащими родами, виды этого рода наиболее далеко уходят на север и хорошо характеризуют границу распространения псоралена к северу.

Из 50 видов рода *Ruta*, распространенных в Средиземноморье и Передней Азии [358], псорален найден в четырех видах.

Псорален получен также из представителей тропических и субтропических родов *Fagara* (*F. flava* Krug et Urb.), *Phebalium* (*P. argenteum* Smith.), *Ptelea* (*P. aptera* Parry, *P. crenulata* Greene).

Сем. A p r i а с е а е. Большое семейство, включающее около 300 родов и 3000 видов, распространено повсеместно, преимущественно в северных и умеренных зонах [358]. Псорален содержится в некоторых видах *Angelica* L., *Heracleum* L., *Levisticum* Hell., *Libanotis* L., *Pastinaca* L., *Prangos* Lindl.

Род *Angelica* объединяет около 60 видов и широко распространен в Евразии, Из них 14 видов произрастает на Дальне

Востоке и 27 — на Японских островах [404]. Псорален выделен только из корней дудников с Японских островов и, возможно, будет найден также в других южных дальневосточных видах.

В роде *Heracleum*, включающем около 70 видов [191], псорален найден в 15, которые обитают в основном в субтропической зоне. В довольно распространенном и наиболее северном виде *H. sibiricum* L. псорален обнаружен нами в листьях и в незначительном количестве на широте Харькова. В зрелых плодах и корнях это вещество не найдено [138]. Значительный интерес представляли северные виды Дальнего Востока — *H. dulce* Fisch, листья и плоды которого собраны на Камчатке, и *H. moellendorffii* Hance (= *H. dissectum*) из южных районов Хабаровского края. При изучении кумаринового состава в них также не обнаружен псорален. В листьях и плодах *H. dulce* из веществ, обладающих высокой фотосенсибилизирующей активностью, имеются ксантотоксин и бергаптен, а в листьях и корнях *H. moellendorffii* содержится в основном сфондин [155].

Род *Levisticum* включает три вида, распространенные в Западной Европе, Иране и Малой Азии [306]. Псорален обнаружен в *Levisticum officinale* Koch. Исследованные нами листья и корни этого вида, выращенного в Харькове, не содержат псоралена.

В роде *Pastinaca* псорален определен хроматографически в *P. sativa* L. (сорт «Студент») [144].

Из 25 видов рода *Prangos*, распространенных в Средиземноморье и до Восточной Индии [282], псорален пока выделен из двух видов [165]: *P. pabularia* Lindl. и *P. seravschanica* (Regel. et Schmalh) Korov. (см. табл. 20).

Псорален обнаружен также в *Libanotis montana* Crantz, syn. *L. intermedia* Rupr. [419], северная граница ареала которого поднимается выше 60° с. ш. При анализе семян этого растения из различных мест произрастания мы не определили псоралена, что подтверждается исследованиями А. П. Прокопенко [224]. Возможно, что только растения из южной части ареала продуцируют псорален, как это наблюдается для кумаринов *L. condensata* [419].

Из рассмотренного материала видно, что граница псораленсодержащих растений в Евразии намечается между 45 и 55° с. ш. с некоторым превышением к северу при приближении к океанам. К сожалению, данных о границах распространения растений, содержащих псорален, в Северной Америке мы не могли представить из-за отсутствия достаточного

материала. По всей вероятности, она будет в тех же широтных пределах.

Пока трудно определить все многообразие причин, лежащих в основе географичности природных веществ. Лишь одну из них можно назвать, с большей вероятностью — это количество поступающей солнечной энергии на поверхность Земли, т. е. то, что определяет ее солярные зоны. В связи с этим большой интерес представляют наблюдения М. Г. Попова [221], который писал: «...я пришел к глубокому убеждению, что границы солярных зон, — казалось бы, совершенно воображаемые линии — в частности между холодной и субтропической (45—43° северной широты) и между субтропической и тропической зонами (около 30° северной широты) — являются линиями глубоких географических изменений, на этих линиях необычайно быстро сменяются и флоры и сообщества (формации растений). Можно сказать, что по этим линиям меняются органические миры».

Из изложенного вытекает, что за географичностью внешнего проявления всего живого скрывается широкий географизм биохимических процессов.

В таком случае при перенесении растений в другие климатические зоны должны наблюдаться изменения и в биосинтезе кумаринов. Об этом свидетельствуют наблюдения ряда исследователей. Г. К. Никонов и М. Е. Перельсон [203] отмечают, что климатические условия существенно влияют на направленный биосинтез кумаринов. Так, в плодах жгун-корня Монье (*Chidium monnieri* (L.) Guss.), выращенного в Китае и Вьетнаме, основным продуктом является остол. После трехлетнего выращивания на Украине содержание остола в нем уменьшилось с 1,5—2 до 0,6—0,3 %. При этом наблюдается появление значительных количеств изопимпинеллина и ацетилкумарина книдимина. Большая изменчивость фурукумаринового состава в амми большой (*Ammi majus* L.). В плодах египетского происхождения основными фурукумаринами являются ксантотоксин, императорин, бергаптен и мармезин, а в плодах, выращенных в Предкавказье, обнаружены значительные количества изопимпинеллина, мармезина, небольшие количества ксантотоксина и бергаптена. Императорин не был найден даже в незначительном количестве [203].

Амми большая, выращенная в Ленинградской области, содержит малый процент кумаринов [243]. Таким образом, с продвижением этого растения на север изменяется не только качественный кумариновый состав, но и его количественное содержание,

Ниже мы используем данные В. А. Белинского и соавторов [31] по зональному распределению ультрафиолетовой радиации на территории СССР. Ими были установлены три основные широтные зоны: ультрафиолетового дефицита (от 57,5° с. ш. и дальше к северу), ультрафиолетового комфорта (от 42,5 до 57,5° с. ш.) и избыточного ультрафиолетового облучения (от 42,5° с. ш. и дальше к югу).

Мы сравнили границы широтных зон биологически активного УФ-излучения с географическим распространением псоралена, фотодинамическая активность которого зависит от количества УФ-радиации. Северная граница псораленсодержащих растений (50—55° с. ш.) не выходит за пределы северной зоны ультрафиолетового комфорта (57,5° с. ш.) (см. рис. 2). В южной части зоны ультрафиолетового комфорта (42,5—47,5° с. ш.), а также в зоне избытка ультрафиолетового излучения (южнее 42,5° с. ш.) обитают растения с высоким содержанием псоралена. Это разные виды родов *Psoralea* L., *Coronilla* L., *Ficus* L. и др. В более северных районах зоны ультрафиолетового комфорта произрастают растения с малым содержанием псоралена (*H. sibiricum* L. и виды рода *Dictamnus* L.).

Интересно отметить, что северная граница оптимума распространения псораленсодержащих растений в общем совпадает с важными ботанико-географическими границами: во-первых, с южной границей распространения хвойной (таежной) области в Сибири и примерно с северной границей широколиственных лесов в Европе, по Е. М. Лавренко [170], и, во-вторых, с южной границей тайги и северной границей зоны островных лесов, по А. Семенову-Тянь-Шанскому [244].

В настоящее время положено лишь начало работам по выяснению вопросов, изложенных в данной главе.

С теоретической точки зрения изучение географии природных веществ и причин их возникновения даст возможность выявить некоторые вопросы широтного географизма биохимических процессов и неразрывно с ними связанного географизма патологических нарушений, подобно тому как в свое время были установлены причины нарушения процессов образования в организмах витамина D.

Для химиков и ресурсоведов откроются перспективы целенаправленного поиска в определенных географических поясах тех или иных групп природных веществ, необходимых народному хозяйству или здравоохранению.

ХЕМОТАКСОНОМИЯ И ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Кратко касаясь истории хемотаксономии, можно отметить, что идея о возможности различать растения не только по морфологическим, но и по химическим признакам возникла гораздо раньше, чем система К. Линнея. Так, в 1699 г. Д. Петивер в докладе Королевскому обществу в Лондоне сообщил, что растения, одинаковые в морфологическом отношении, обладают одинаковым биологическим действием, вкусом и запахом (цит. по Хегнауэру [373, 374]).

После появления системы К. Линнея (1751 г.) Е. А. Шацкий в 1889 г. одним из первых показал на примере изучения алкалоидов по отдельным таксонам связь между систематическим положением растений и их способностью вырабатывать определенные химические вещества [303].

Изучением биологических признаков для целей систематики в прошлом веке занимались А. П. Декандоль, Ф. Рохледер, Е. Аббот, А. Я. Данилевский. В начале XX столетия этому вопросу посвящали свои исследования Г. Галир, С. А. Иванов, Ф. Витштейн, А. В. Благовещенский, Г. Молиш, Т. Виверс и др.

Несомненный интерес представляют высказывания некоторых из упомянутых ученых о роли химических веществ для систематики растений. Ф. Рохледер высказал мысль, что придет время, когда название растения можно будет выразить химической формулой. Это время, как правильно отмечает Р. Негнауер [374], в какой-то мере уже настало. Название таких таксонов, как строфант, наперстянка, раувольфия, мы связываем с определенной группой веществ. Г. Галир считал, что фитохимия может быть поставлена на службу систематики. В качестве химических признаков, по его мнению, лучше использовать вторичные растительные вещества. Широко распространенные и редко встречающиеся соединения мало пригодны для этих целей. С. А. Иванов [113] пришел к следующим важным для хемотаксономии выводам:

каждый вид при постоянстве внешних условий существования сохраняет постоянную способность вырабатывать свойственные ему вещества с физиолого-химическими признаками;

каждый вид разделяет свои физиолого-химические признаки с видами, связанными с ним генетически;

с удалением родства появляются новые вещества, которые находятся в простых химических отношениях к исходным признакам, из которых они произошли;

физиолого-химические признаки эволюционируют, что говорит о постоянной эволюции растительного вещества.

А. В. Благовещенский [32] высказывал убеждение о том, что «...настанет время, может быть, не такое далекое, когда идеи и методы молекулярной биологии растений дадут прочные основы для строгого определения отдельных таксонов и для построения истинной филогении растений».

Крупнейший систематик нашего времени В. Л. Комаров рассматривал вид как биохимическую единицу. Он писал, что морфология является своеобразным и притом неизбежным спутником биохимических процессов.

Таким образом, к середине XX столетия был накоплен достаточный фактический материал и доказательства того, что каждому виду растений присущ определенный, генетически обусловленный тип обмена веществ, в результате которого растение синтезирует свойственные ему соединения, являющиеся его биохимическим признаком.

Хемосистематика как область знаний возникла в 50-е годы XX в. вследствие бурного развития фитохимии. Успехи в этой области обобщены в ряде монографий и обзорных статей [102, 264, 281, 375, 482]. Проведены два всесоюзных и ряд международных симпозиумов и конференций во Франции, США, Голландии, Японии.

Наши исследования в области хемотаксономии были начаты в конце 50-х годов [151]. Они вызваны необходимостью поисков новых биологически активных веществ растений для создания лекарственных препаратов.

Ниже приведены результаты хемотаксономических исследований растений, имеющих кислородсодержащие гетероциклические соединения (стероидные лактоны, бензо- α -пироны и 2-фенилбензо- γ -пироны), с целью показать тот вклад, который вносит изучение этих классов природных веществ в ресурсоведение и систематику.

Хемотаксономические исследования проведены нами в комплексе с морфолого-анатомическими работами, которые выполнены И. Г. Зозом и Н. А. Черных.

РОД БОРЩЕВИК

Как мы уже упоминали, род Борщевик объединяет до 70 видов, из которых 37 произрастает на территории Советского Союза [191].

Секция Euharacleum				Секция Pubescensia					Секция Villosa		Секция Wendia		Секция Arifolia		Кумарин
<i>H. sibiricum</i>	<i>H. aegyrium</i>	<i>H. sphondylium</i>	<i>H. diacetylium</i>	<i>H. sinuatum</i>	<i>H. fruticosum</i>	<i>H. mirticoides</i>	<i>H. uliginosum</i>	<i>H. lemniscatum</i>	<i>H. steineri</i>	<i>H. antiscorbuticum</i>	<i>H. parlatii</i>	<i>H. franciscana</i>	<i>H. odora</i>	№ в списке	
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	14	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	14	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	13	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	11	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	8	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	7	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	6	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	5	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	3	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2	
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1	

○1 ○2

Рис. 3. Схема хроматограмм на бумаге кумаринов плодов борщевиков.

Система: петролейный эфир — формамид, бумага «Ленинградская Б», 1 — пятна, 2 — следы.

Методом хроматографии на бумаге изучен [151] качественный состав кумаринов плодов 14 видов борщевиков флоры СССР (рис. 3). В результате установлено, что для большинства видов характерно наличие кумаринов псораленового, ангелицинового и кумаринового рядов: бергаптена, изопимпинеллина, ангелицина, сфондина, изобергаптена и пимпнеллина. Все они близки по структуре и отличаются местом присоединения метоксильных групп и количеством их в псораленовом или ангелициновом ядре.

В то же время эти виды имеют и свою специфику. У андемичного вида борщевика Ольги (см. рис. 3, вид XIV) на хроматограмме отсутствуют изобергаптен и пимпнеллин. Этим же кумаринов нет у борщевика закавказского (вид XIII) и пастернаколистного (вид XII). Только вид XII характеризуется заметным уменьшением содержания изопимпинеллина. В борщевике Ольги не обнаружен сфондин и выявлены два новых вещества — 8 и 10. Замечательное сходство показывают хроматограммы у борщевиков Сосновского, шероховатого-окаймленного, Лемана, пушистого и Мантегашина (рис. 3, V—IX), входящих в секцию Pubescensia Manden. Хроматограммы этих веществ отличаются от остальных наличием вещества 13.

Борщевики Стивена и переднеазиатский (X, XI) по общему кумариновому составу весьма напоминают виды секции *Rubestentia Manden*, но резко отличаются отсутствием на хроматограммах пятен вещества 13 и наличием пятен вещества 12. Группа видов — борщевики сибирский, жесткий, обыкновенный и рассеченный (I—IV), входящие в секцию *Euhedrastrum DC.*, менее однородны, отличающиеся от других секций веществами 1 и 2. Представляет несомненный интерес хроматографическое изучение этой секции на большем числе видов.

Следует отметить, что объектом нашего изучения явились плоды борщевиков, собранные в разные годы. Это в какой-то мере могло сказаться на результатах исследований. Тем не менее полученные результаты наглядно иллюстрируют (см. рис. 3) корреляцию данных хроматографического исследования определенной группы кумариновых веществ с таксономическими данными [191].

В дальнейшем совместно с И. Ф. Сацыперовой выполнены углубленные хемотаксономические исследования всего родового комплекса борщевиков флоры СССР [242].

РОД КАХРИС

Род Кахрис насчитывает 22 вида, из числа которых пять произрастают на территории СССР, причем четыре из них являются эндемичными. По системе Б. К. Шишкина [308] эти виды объединены в три серии, для чего имеются не только морфологические, но и достаточные эколого-географические основания.

Сравнительное изучение качественного состава плодов четырех видов кахрис [4] позволило выявить до 11 веществ кумариновой природы, из которых выделены соединения, относящиеся к трем группам: кумарина (остол), псоралена (бергаптен, оксипейцеданин, изоимператорин, прангенин, императорин) и дигидропсоралена (пранчимгин) (рис. 4). Состав и соотношение кумаринов оказались специфическими для каждого из исследуемых видов. Эту биологическую особенность рода следует рассматривать в связи с морфологическими и эколого-географическими характеристиками.

Среднеазиатские узкоэндемичные горные виды кахрис крупноплодный и кахрис Гердера, объединенные в серию *Macsocarpae Schischk*, резко отличаются от остальных видов отсутствием производных 8-оксипсоралена (императорина, прангенина), а также веществ 3 и 8 (см. рис. 4). Между собой

Род Cachrys		Род Prangos	Род Prangos						№ вещества	Кумарин					
			Секция Intacta	Секция Prangos											
				Etmamil-Laria		Mamil-Laria									
<i>C. alpina</i>	<i>C. odontalgicea</i>	<i>C. macrocarpa</i>	<i>C. sanderi</i>	<i>C. dalyma</i>	<i>P. buchatica</i>	<i>P. assauis</i>	<i>P. prangos-grinange</i>	<i>P. penicillata</i>	<i>P. schimnatica</i>	<i>P. leptoptera</i>	<i>P. papularia ssp. schimn</i>	<i>P. papularia</i>	<i>P. latiloba</i>	<i>P. peitschen-kol</i>	
○	○	○													Неизвестный
○	○	○													»
○	○	○													»
○	○	○		⊗											Прингения
○	○	○		⊗											Неизвестный
○	○	○		⊗											Оксипейцеданин
○	○	○		⊗											Неизвестный
○	○	○		⊗											Бергаптен
○	○	○		⊗											Неизвестный
○	○	○		⊗											Императорин
○	○	○		⊗											Неизвестный
○	○	○		⊗											Пранчигин
○	○	○		⊗											Изоимператорин
○	○	○		⊗											Пейцеданин
○	○	○		⊗											Неизвестный
○	○	○		⊗											Остол

Рис. 4. Схема хроматограмм кумаринов плодов некоторых видов родов прангос, кахрис и скрытоплодник. Система: петролейный эфир — формаид, бумага «Ленинградская Б», 1 — пятна, 2 — следы, 3 — максимальное содержание.

эти близкие виды различаются наличием бергаптена у первого и оксипейцеданина — у второго.

Для более мезофильного вида кахрис альпийский, относящегося к серии *Alpinae Schischk*, характерно отсутствие остола, вещества 2 и наличие вещества 3 (см. рис. 4).

Широко распространенный степно-пустынный вид кахрис противозубная занимает промежуточное положение между сериями *Alpinae* и *Macrocarpa*. Он выделен Б. К. Шишкиным в серию *Odontalgice Schischk*. От кахриса альпийского он отличается отсутствием вещества 3 и наличием остола, от видов серии *Macrocarpa* он хорошо дифференцируется наличием прингенина, императорина и вещества 14 (см. рис. 4).

Сопоставление кумаринового состава с таксономическими и эколого-географическими признаками этих видов позволяет отметить тесную согласованность данных, полученных общими методами.

РОД ПРАНГОС

Из 25 видов рода, произрастающих в Средиземноморье, Передней и Средней Азии, а также в Восточной Индии, в СССР встречается 14 видов [307], которые согласно системе

Л. В. Кузьминой [169] делятся на две секции: *Prangos Kuzm.*, *Intacta Kuzm.*

Нами хроматографически изучался и сопоставлялся кумариновый состав плодов 11 видов рода *Прангос* (см. рис. 4) [111]. Полученные данные позволили по кумариновому составу разделить каждую секцию на ряды. В секции *Intacta Kuzm.* можно выделить два ряда — *Bucharicae* с видами *прангос бухарский* и *бесстебельный* и *Ferulaceae* с видами *прангос феруловидный* и *крепостной*. Ряд *Bucharicae* не содержит изоимператорина, пейседанина и вещества 18. Кумариновый состав ряда *Ferulaceae* более разнообразен, чем у ряда *Bucharicae* (sect. *Intacta*). Секцию *Prangos Kuzm.* по кумариновому составу плодов также можно разделить на ряд групп. В подсекции *Mamillaria* выделяется группа из двух видов (*прангос широкодольчатый* и *Федченко*), которая бедна кумаринами. В ней отсутствуют изоимператорин, пейседанин, бергаптен, и она близка к ряду *Bucharicae*. В морфологическом отношении характерной чертой этих двух видов является чрезмерное разрастание сосочков плода, которые полностью заполняют промежутки между крыльями. Учитывая химические и морфологические особенности этих видов, их следовало бы выделить в отдельный ряд.

Вторую группу в подсекции *Mamillaria* можно выделить в составе: *прангос кормовой* и *складчатокрылый*. Их качественный кумариновый состав разнообразнее, чем у описанных выше видов. Для них характерно присутствие пейседанина, изоимператорина, пранчимгина, оксипейседанина и прангенина. Нами эти три вида объединены в ряд *Rabulariae*. Морфологически они характеризуются сосочками на крыльях плода.

Подсекция *Emamillaria Kuzm.* с видами *прангос чимганский* и *курчавокрылый* образуют ряд *Tschimganicae*. По кумариновому составу он сравнительно близок к ряду *Rabulariae*, но не содержит в отличие от него сосочков на крыльях плода.

РОД СКРЫТОПЛОДНИК

В связи с изучением кумаринового состава *кахрис* и *прангос* был исследован один из видов близкого к ним рода *Скрытоплодник* [303] — *скрытоплодник двойчатый* [311]. По составу кумаринов (см. рис. 4) этот вид занимает как бы промежуточное положение между видами рода *Кахрис* и видами рода *Прангос* (секция *Intacta*). Эти выводы подтвер-

ждаются анатомическим строением эндосперма плода [111].

Таким образом, сравнение кумаринового состава плодов родов Кахрис, Прангос и Скрытоплодник подтвердило их близость. Они включают 5- и 8-замещенные псоралена (оксипейдеданин, бергаптен, изоимператорин, императорин, прангенин), производные дигидропсоралена (пранчимгин и др.) и кумарина (остол и др.).

По качественному составу кумаринов, морфологическим и анатомическим признакам виды рода Кахрис ближе к секции *Intacta*, чем к секции *Prangos* [111]. Все это дает основание предположить вероятность пересмотра таксономических групп при параллельном изучении этих родов.

РОД ВЯЗЕЛЬ

Средиземноморский род Вязель (сем. *Fabaceae*) насчитывает до 20 видов, из которых на территории СССР встречается лишь девять [83]. В настоящее время принята система рода, предложенная А. Угровой [491]. Эта система делит род на четыре секции. Наиболее многочисленна по видовому составу секция *Eucoronilla*, которая объединяет 16 видов и разделена на пять серий. Приведем систему рода Вязель, по А. Угровой [490]:

- Sect. *Emeris* (Mill.) Desv.
- C. emerus* L.
- C. emeroides* Uhr.
 - Sect. *Eucoronilla*
 - Benth. et. Hook. f.
 - Ser. *Fruticosae* Uhr.
- C. juncea* L.
- C. ramosissima* Ball.
- C. glauca* L.
- C. valentina* L.
- C. spectiosa* Uhr.
 - Ser. *Sufriticoseae*
- C. minima* L.
- C. vagtinalis* Lam.
 - Ser. *Luteae* Uhr.
- C. coronata* L.
- C. orientalis* Mill.
 - Ser. *Roseae* Uhr.
- C. elegans* Panc.
- C. globosa* Lam.
- C. varia* L.
 - Ser. *Annuae* Uhr.
- C. cretica* L.
- C. atlantica* Boiss et Reut
- C. parviflora* Willd.
- C. grandiflora* Boiss.

Sect. *Ballia* Uhr.
C. vimtinalis Salisb.
Sect. *Scorpioides*
Benth. et Hook. f.
C. scorpioides (L.) Koch.
C. repanda Guss.

Изучение карденолидного и кумаринового состава семян 17 видов вязеля [144, 146, 147, 150] наряду с морфолого-систематическими исследованиями [109] позволило внести некоторые существенные поправки и предложить более естественную систему рода. Хемотаксономическое сопоставление большинства представителей рода подтвердило правильность выделения двух древних, хорошо отличающихся в морфологическом отношении видов рода в отдельную секцию *Emerus* — *C. emerus*, *C. emeroides*. В химическом отношении эта секция характеризуется отсутствием карденолидов и кумаринов.

Секция *Ballia* содержит единственный полукустарниковый эндемичный для Марокко вид вязель прутовидный. В семенах его обнаружено два вещества карденолидной природы, отличающихся по величине R_f от карденолидов других видов, и небольшое количество оксикумаринов скополетина и умбеллиферона.

По ряду морфологических признаков [109, 149] этот вид стоит также изолировано в системе. Однако химические данные (небольшое содержание карденолидов и кумаринов в семенах) и такие признаки, как полукустарниковая жизненная форма, величина цветка и чашечки, географическая обособленность, показывают, что сближение этой секции с однолетними видами рода не оправдано. Ее следует помещать между секциями *Emerus* и *Coronilla*.

Семнадцать видов типовой секции рода *Coronilla* отличаются как в химическом, так и в морфологическом отношении значительным разнообразием и сложностью. На основании сравнительного исследования, проведенного И. Г. Зозом [109], были найдены дополнительные признаки, позволяющие сгруппировать их в две подсекции: западно-средиземноморскую *Occidentales* и восточно-средиземноморскую *Orientalis*, намеченные еще А. Угровой.

В подсекцию *Occidentales* включены виды, относимые А. Угровой к сериям *Fruticosae* и *Sufruticosae*, а также один вид из серии *Lutea* (см. табл. 21). В пределах подсекции И. Г. Зозом выделены две серии [109]: *Junciformis* с двумя видами и *Fruticosae* с шестью видами (табл. 20).

Предлагаемая система рода Вязель и результаты хроматографического анализа на бумаге карденолидов и кумаринов семян исследованных видов

Секция Eimerus (Mill.) Desv.	Секция Coronilla				Секция Scorpioides Benlh. et Hoch
	Подсекция Occidentales Uhr. et Zoz		Подсекция Orientales Uhr. et Zoz		
	Серия Fruticosae emend. Zoz	Серия Molanae Zoz	Серия Roseae Uhr.	Серия Annuae Uhr.	
<i>C. emerus</i> L.*					
<i>C. emroides</i> Boiss et Sprun*					
<i>C. viminalis</i> Salisb					
<i>C. juncea</i> L.*					
<i>C. ramosissima</i> Ball*					
<i>C. glauca</i> L.	○ ○ ○ ○				
<i>C. spectiosa</i> Uhr.*					
<i>C. valentina</i> L.	○ ○ ○ ○				
<i>C. vaginalis</i> Lam.	○ ○ ○ ○				
<i>C. minima</i> L.	○ ○ ○ ○				
<i>C. coronata</i> L.	○ ○ ○ ○				
<i>C. orientalis</i> Mill.	○				
<i>C. balansae</i> Boiss.	○				
<i>C. grandiflora</i> Boiss.*					
<i>C. elegans</i> Pans					
<i>C. varia</i> L.					
<i>C. globosa</i> Lam.*					
<i>C. cretica</i> L.					
<i>C. parviflora</i> Willd.*					
<i>C. atlantica</i> Boiss et Reut					
<i>C. scorpioides</i> Koch	○				
<i>C. repanda</i> Guss	○				

Вещество

Система растворителей бензол — н-бутанол (1 : 1) — вода (35 %)

Неизвестное
Вещество 1
Неизвестное
»
Корониллобозид

В химическом отношении подсекция характеризуется наличием в семенах оксикумаринов умбеллиферона, скополетина, дафноретина и фурукумарина псоралена. При этом следует отметить, что вязель ситниковый, сизый и Валентина (см. табл. 20, виды 4, 6, 8) имеют больший набор карденолидов, чем вязели влагилицный, малый и увенчатый (виды 9—11), у которых обнаружено только два карденолида — корониллобиозид и вещество 1.

Подсекция *Orientalis*, объединяющая три серии (см. табл. 20), в химическом отношении в целом характеризуется наличием в семенах оксикумаринов и сердечного гликозида гирканозид (относящегося к Δ^4 ряду), углеводная часть которого включает D-глюкозу, характерную для всех групп гликозидов, и редко встречающуюся в карденолидах D-ксилозу.

Серия *Montanae* Zoz, включающая три желтоцветковых кавказско-среднеазиатских вида, отличается по химическому составу от других серий подсекции присутствием наряду с гирканозидом вещества 1, а также фурукумарина псоралена, которого нет в других видах этой подсекции.

Из серии *Roseae*, которая объединяет три розовоцветковых многолетних вида, выделяется вязель изящный, редкий и интересный в морфологическом отношении вид, отличающийся также кумариновым и карденолидным составом от других видов этой серии (см. табл. 20).

Секция *Scorpioides* Benth et Hook. включает два близких терофитных вида (см. табл. 22). Оба вида близки в морфологическом отношении и имеют довольно близкий состав кумаринов и карденолидов, образуя естественную секцию. В семенах этих видов обнаруживается не менее шести-семи карденолидов, из которых выделены коротоксигенин, фругозид, глюкокоротоксигенин, скорпиозид, корониллобиозид и узаригенин [144, 147, 150]. Сахарная часть карденолидных гликозидов представлена D-глюкозой и D-аллометилозой, а их агликоны по сочленению колец А и В относятся к *цис*-А/В ряду (скорпиозид) и к *транс*-А/В ряду (узаригенин, коротоксигенин, фругозид, глюкокоротоксигенин и корониллобиозид).

Таким образом, хемотаксономическое изучение рода Вязель путем хроматографического и химического исследования семян 17 видов наряду со сравнительно-морфологическим анализом цветков 21 вида позволило предложить более естественную систему рода.

РОД ЛАНДЫШ

Монотипный линнеевский род, представленный *C. majalis* L., был расчленен на несколько видов, хорошо обособленных географически: ландыш майский, ареал которого охватывает почти всю Европу; ландыш закавказский, обитающий в горах Крыма и Кавказа [274]; ландыш Кейске — дальневосточный вид [139].

Значительные разногласия систематиков в трактовке отдельных таксономических единиц послужили основанием для критического пересмотра систематики рода, который был проведен Н. А. Черных [295].

Для решения вопросов видовой самостоятельности отдельных таксонов ландыша, наряду со сравнительным изучением морфологических и анатомических признаков, были привлечены и данные хемотаксономических исследований, проведенных под нашим руководством [294] или с нашим участием [298].

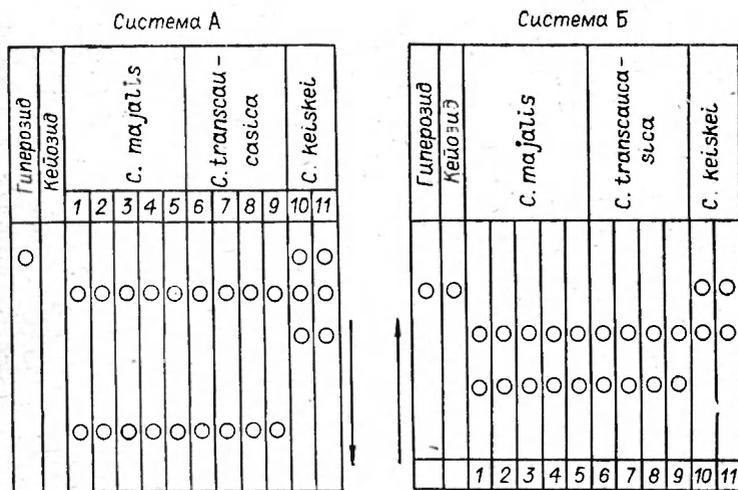


Рис. 5. Схема хроматограмм на бумаге флавоноидов, обнаруженных в листьях исследованных видов *Convallaria* L., собранных в различных частях ареалов.

C. majalis L. : 1 — Ленинградская обл., 2 — Харьковская обл., пойменная дубрава, 3 — Харьковская обл., нагорная дубрава, 4 — Харьковская обл., подборовая дубрава, 5 — г. Харьков, в культуре, растения перенесены из пойменной дубравы Харьковской обл. *C. transcaucasica* Utkin : 6 — Крым, 7 — Предкавказье, 8 — Абхазия, 9 — г. Харьков, в культуре, растения перенесены из Абхазии. *C. Keiskei* Mig. : 10 — Хабаровский край, 11 — г. Харьков, в культуре, растения перенесены из Хабаровского края.

Система: А — 0,1 н. раствор соляной кислоты, Б — этилацетат — муравьиная кислота — вода (10 : 2 : 3), Бумага марки «Гознак» (система Б) и марки «Ленинградская М» (система А).

Химическими исследованиями установлено, что карденолидный состав листьев [142] и семян [140] упомянутых трех видов одинаков. Из ландыша дальневосточного были выделены флавоноиды кверцетин, гиперозид и кейозид [298]. Сравнительное хроматографическое изучение ландышей показало, что они распадаются на две группы: европейскую, включая Крым и Кавказ, и дальневосточную [298]. В пределах этих групп все популяции независимо от их географической и экологической принадлежности сохраняют постоянный флавоноидный состав. В листьях европейских видов ландыша — майского и закавказского в отличие от дальневосточного вида ландыша Кейске отсутствуют гиперозид и кейозид (рис. 5). Четкое разделение на аналогичные две группы наблюдается по химическому составу воскового налета листьев [94]. Состав воскового налета листьев ландышей майского и закавказского также одинаков и отличается от такового ландыша Кейске.

Таким образом, различия в составе флавоноидных веществ и воскового налета ландыша Кейске, наряду с отмечавшимся рядом авторов морфологическими отличиями, подтверждают его видовую самостоятельность. Полная тождественность химических, морфологических и анатомических признаков у ландышей майского и закавказского позволяет сделать вывод о необоснованности выделения ландыша закавказского в самостоятельный вид.

РОД ГРЫЖИНИК

Род включает около 47 видов, из которых 39 видов, обитающих в Европе, Азии и Северной Америке, относятся к подроду *Herniaria*, и восемь видов, распространенных в тропиках и субтропиках, — к подроду *Heterochiton* [112].

Хемотаксономическим изучением охвачено девять видов грыжника, принадлежащих флоре СССР: голый (включая г. приятный), Бессера, седоватый, кавказский, пепельный, волосистый, Котова, многобрачный и черноморский. Исследован кумариновый состав надземной части перечисленных видов [112]. Анализ полученных данных (табл. 21) позволил выявить связь между химическим составом и положением видов в системе рода. По содержанию кумаринов исследованные виды разделяются на две группы — виды, имеющие кумарины (умбеллиферон, герниарин, скополетин), куда относятся все виды секции *Ragonichiella* с 4-лепестковым околоцветником, и три однолетних вида из секции *Hernia-*

Таблица 21

Качественный кумариновый состав некоторых видов грыжника

Вещество	Виды секции <i>Herniaria</i> L.						Виды секции <i>Patonicchiella</i> Williams		
	г. голыш	г. приятный	г. кавказский	г. Бессера	г. пещельный	г. волосистый	г. Котова	г. многообразный	г. черноморский
Умбеллиферон	—	—	—	—	+	+	+	+	+
Скополетин	—	—	—	—	++	++	++	++	++
Герниарин	—	—	—	—	+	+	+	+	+

Примечание. Знаком «+» обозначено, что кумарины в растении содержатся; «—» — нет.

ria, характеризующиеся редукцией числа тычинок. Многолетние виды секции *Herniaria* с пятью тычинками в цветке лишены кумаринов. Четкая корреляция химического состава с морфологическими признаками и жизненной формой растений дает основание для разделения этой секции на две группы (см. табл. 21).

Для хемотаксономических целей используются флавоноидные соединения и другие фенольные вещества, которые обладают широким спектром биологического действия и входят в состав ряда лекарственных препаратов. Об этом свидетельствуют многие статьи и материалы двух симпозиумов по хемосистематике [289].

Для иллюстрации приведем несколько примеров. При хемосистематическом изучении родов Подмаренник и Ясменник [37, 38] было установлено, что наиболее специфическим биохимическим признаком для них являются флавонолы. Они более характерны для родов и секций, а флавоны позволяют разделить роды на группы (подроды).

Установлена согласованность между положением видов в роде Валериана и содержанием в них флавоноидов и фенолкарбоновых кислот [283]. Для рода Колокольчик и других близких родов характерны флавоноловые гликозиды кверцетина, рамнетина, изорамнетина, кемпферола и флавоновые гликозиды — гликозиды лютеолина [219].

В заключение главы можно отметить, что на примере хемотаксономических исследований изученных семи родов подтверждается теоретическая и практическая перспективность развивающегося направления. Хемотаксономическое

изучение представителей сем. Сельдереевые (Зонтичные) позволило установить филогенетическую близость родов Кахрис, Прангос и Скрытоплодник. Хемотаксономия рода Борщевик показала его естественность и подтвердила классификацию И. П. Манденовой [151, 191].

Используя данные химической структуры карденолидов и кумаринов в качестве биохимических признаков различных видов вязеля, нами пересмотрена существовавшая система рода и предложена более естественная, которая согласуется с результатами сравнительно-морфологического исследования цветков этих видов.

Хемотаксономическое изучение ландышей СССР показало, что ландыш дальневосточный по химическому составу воскового налета листьев и флавоноидов четко отличается от ландышей майского и закавказского. Последние два вида не различаются ни по химическим, ни по морфологическим и анатомическим признакам, что позволяет сделать вывод об их идентичности.

Хемотаксономические работы имеют непосредственное отношение к поискам новых полезных растений и биологически активных веществ. Так, изучение представителей сем. Сельдереевые (Зонтичные) дало возможность выявить перспективные кумаринсодержащие растения. Хемотаксономические исследования рода Вязель позволили найти виды, богатые стероидными гликозидами карденолидной природы с различным строением стероидного скелета, которые перспективны для создания сердечных препаратов кратковременного действия. Обнаружены растения, богатые наиболее активным веществом фотосенсибилизирующего действия — исораленом. Хемотаксономия рода Ландыш позволила установить, что карденолидный состав ландышей СССР одинаков и это решает важный практический вопрос мобилизации сырьевых ресурсов других районов страны, расширения сырьевой базы для препаратов, получаемых из ландыша майского. Однако по флавоноидному составу ландыш Кейске отличается от майского, в связи с чем получение желчегонного препарата конвафлавина возможно только из дальневосточного сырья.

Хемотаксономические исследования привлекательны и тем, что они могут быть выполнены с малыми материальными затратами.

Глава 5

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КУМАРИНОВ, ФЛАВОНОИДОВ, АНТРАХИНОНОВ, КАРДИОСТЕРОИДОВ, ФЕНОЛОКСЛОТ И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

ФЛАВОНОИДЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ КУМАРИНА И АНТРАХИНОНА

Большое внимание, уделяемое в последние годы ряду природных соединений — производных α - и γ -пирона, а также антрахинонам, объясняется широким спектром их биологического и фармакологического действия. Работами отечественных [18, 20, 21, 115, 117, 163, 206, 255, 258, 284, 285] и зарубежных [329, 374, 379, 387, 401, 412, 443, 444, 475, 495] исследователей показано наличие у них общих и специфических видов фармакологического действия.

Я. И. Хаджай [284], систематизируя выполненные под его руководством исследования и литературные данные, показал многосторонность биологического действия производных α - и γ -пиранов на гладкую мускулатуру внутренних органов, а также на коронарное кровообращение и сосудистую систему, желчеотделение, обезвреживающую функцию печени и диурез, отметил их капилляроукрепляющее и противоязвенное действие.

Для всех трех групп соединений общим фармакологическим действием является спазмолитическое. Исследования сотрудников ВНИИХТЛС, а также литературные данные свидетельствуют о том, что флавоноиды, кумарины и фурукумарины обладают примерно одинаковым действием на гладкую мускулатуру кишечника, а также на матку и бронхи. Длительность спазмолитического эффекта флавоноидов и кумаринов около 20 мин, несколько дольше действует келлин. Сила спазмолитического действия сравнима с эффектом папаверина. Данные, полученные группой исследователей под руководством Я. И. Хаджая [21, 285], позволяют говорить о преимущественном папавериноподобном механизме действия α - и γ -пиранов на гладкомышечные волокна. Высказано предположение об общебиологическом значении этих соединений, принимающих участие в регуляции тонической функции гладкой мускулатуры, оказывающих противодействие влиянию экзо- и эндогенных стимуляторов гладкой мускулатуры.

В то же время спазмолитическая активность флавоноидов, кумаринов в ряду каждой из групп соединений различна и зависит от характера радикалов, их числа, местоположения в молекуле. Однако четко объяснить изменение спазмолитической активности соединений только наличием определенных радикалов во многих случаях не представляется возможным [20, 21, 285].

Влияние на коронарные сосуды и сосуды внутренних органов наиболее выражено в α -пироне; флавоноиды уступают кумаринам и келлину. Из флавоноидов наиболее активен, по данным [20], гиперин. Установлено, что на увеличение коронарорасширяющей активности флавоноидов оказывает влияние количество гидроксильных групп, метоксилирование в положении 4'. В то же время влияние природы сахарных компонентов и их количества неоднозначно.

В группе фуранохромонов основной вклад в повышение активности вносит гликозилирование по второму положению, а также метоксилирование в 8-м положении. Такое же влияние, но при введении метоксильных групп в 5-м и 7-м положениях оказывают кумарины.

Укрепление сосудистой стенки и снижение ломкости капилляров выражено наиболее сильно у генинов и гликозидов флавоноидов при незначительном влиянии фурокумаринов и фуранохромонов. Существенно сказывается на капилляроукрепляющей активности отсутствие в флавоноидных генинах оксигруппы в положениях 3 и 3' [20]. Усиление действия наблюдается при переходе от агликонов к монозидам, а снижение — в ряду биозидов и триозидов [20].

Желчегонное действие свойственно как флавоноидам, так и производным кумарина, однако если у последних оно практически незначительно, то у флавоноидов возрастает в ряду флавонолы < флавоны < халкопы < флаваноны. Флавонолы в основном оказывают влияние на обезвреживающую функцию печени. Механизм действия, по данным [20, 21], довольно сложный, связанный с изменением окислительно-восстановительных процессов в митохондриях клеток печени.

Силу желчегонного действия и обезвреживающей функции печени определяют, как и в рассмотренных ранее видах фармакологического действия, количество и местоположение гидроксильных в агликонах в кольце В, а также природа сахарного компонента.

Умеренным диуретическим эффектом, в механизме которого основная роль принадлежит расширяющему действию на сосуды почек, обладает большинство флавоноидов и производных кумарина [285, 284].

Противоязвенное действие флавоноидов и производных кумарина неравнозначно. В ряду флавоноидов, по данным Г. В. Оболенцевой [206], наибольшей активностью обладают гликозиды флавонола, халкона и наименьшей — флаваноны. Можно предположить, что противоязвенное действие флавоноидов, келлина и кумаринов осуществляется путем включения их в специфические биохимические реакции, происходящие в стенке желудка. Хотя, как отмечает Я. И. Хаджай, расслабление спазма и уменьшение моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, капилляроукрепляющий эффект флавоноидов, а для келлинов и кумаринов — действие, опосредствованное через нервную систему, могут сыграть немаловажную роль в механизме противоязвенного эффекта [284].

Производные α - и γ -пиронов, а также аптрахиноны потенциально обладают противолучевой эффективностью [18, 200]. При этом наиболее действенны кумарины и фурукумарины. Противоопухолевое и антимиимитическое влияние оказывают фенольные соединения, способные при окислении образовывать хинонную форму [9]. По мнению В. А. Барабой [18], действие фенольных соединений находится в зависимости от их окисления в аминоквинонную и хинонную форму, которые непосредственно взаимодействуют с ДНК и снижают антиокислительную активность липидов опухолевых тканей.

Наряду с общими видами фармакологического влияния каждому классу исследуемых соединений присуще свое специфическое действие. Для фурукумаринов это фотосенсибилизирующий эффект, обнаруженный в 1938 г. [412]. Его интенсивность определяется местом соединения фуранового кольца с кумариновым (6, 7-фурукумарины активнее 7, 8-фурукумаринов,) метоксильными группировками и их местоположением. Механизм фотосенсибилизирующего действия еще не установлен. Предполагают, что фурукумарины непосредственно включаются в биохимический механизм образования пигмента меланина [284].

Только производным оксикумарина присуще антикоагулярное влияние, которое основано на разрушении биосинтеза протромбина, проконвертина и других факторов, определяющих свертывание крови. Действие непрямых антикоагулянтов, из которых дикумарин является наиболее сильным, развивается медленно (через 12—72 ч после приема). При этом содержащийся в крови протромбин постепенно разрушается, а образованию нового препятствует угнетение соответствующих биохимических систем печени. Вместе со снижением

протромбина уменьшается содержание проконвертина, замедляется рекальцификация плазмы и ослабевает толерантность к гепарину [284].

Для флавоноидных соединений характерно гипоазотемическое действие, обусловленное в одних случаях стимуляцией мочеобразовательной функции [11], в других — стимуляцией диуреза и мочевыделительной функции почек [255] в связи с усилением процесса клубочковой фильтрации и снижением канальцевой резорбции [11, 255, 258]. В. Е. Соколовой [255] показано, что гипоазотемическая активность флавоноидов кемпферольной группы зависит от природы сахарного компонента гликозидов в положении 3.

Необходимо подчеркнуть, что для производных оксиметилантрахинона наиболее выраженным является стимулирующее действие на перистальтику кишечника.

Токсичность исследуемых соединений практически невелика и составляет следующий ряд: флавоноиды < антрахиноны < кумарины < фурукумарины. Первые два вещества практически нетоксичны [284]. Фурукумарины и кумарины вызывают токсические явления, причем в отличие от фотосенсибилизирующего действия соединения, имеющие в фурановом кольце остатки органических кислот, менее токсичны, чем метоксилированные производные. Введение окси- или изопентенилокси групп в положении 7 снижает токсичность, а наличие метоксильных групп и их увеличение ведут к повышению токсичности [284].

КАРДЕНОЛИДЫ

Заканчивая рассмотрение медико-биологических свойств кислородсодержащих гетероциклических соединений, остановимся на уникальном избирательном действии карденолидов на сердечную мышцу. Многие видные клиницисты называют кардиотонические вещества, к которым относятся карденолиды, «инсулином сердечных больных» [43, 56]. В терапевтических дозах эти вещества оказывают влияние на все функции миокарда, усиливая возбудимость и сократимость, понижая синусовый автоматизм и проводимость. Не затрагивая огромной фармакологической и клинической литературы, посвященной кардиотоническим веществам, остановимся на ряде монографий [56, 208], диссертаций [12, 184] и обзорных статей [110, 433, 459], в которых анализируется влияние различных структурных изменений в карденолидах на их биологическую активность.

Сравнительная биологическая активность гликозидов с различным сочленением А и В колец

Гликозид	Сочленение колец А и В	Агликон	Сахарный остаток	LD
Одорозид А	<i>Цис</i>	Дигитоксигенин	Д-дигиноза	0,186
Одорозид В	<i>Транс</i>	Узаригенин	»	2,102
Апоканнозид	<i>Цис</i>	Канногенин	Д-цимароза	0,160
Миллозид	<i>Транс</i>	Коротоксигенин	»	1,330

Большое значение для активности имеют следующие факторы: структурные изменения лактопа и его пространственная ориентация; конформация стероидного скелета, место присоединения, природа и пространственная ориентация заместителей, наличие двойных связей; природа сахарного компонента.

Изменение конфигурации лактонного кольца из 17 β - в 17 α -положение, восстановление его двойной связи или образование изокарденолидов приводят к резкому падению кардиотонической активности.

Существенное влияние на биологическую активность оказывает конформация стероидного ядра. Данные табл. 22 показывают, что карденолиды с циссочленением колец А и В более активны, чем карденолиды с транссочленением.

Инактивирует молекулу карденолидов переход циссочленения колец СD в транссочленение.

Большую роль в изменении активности играют число, природа и положение заместителей в стероидном ядре. К примеру, гидроксильная группа в 11 α - и 12 β -положении повышает биологическую активность, в то время как введение этой группы в положение 7 β или 16 β понижает ее. Изменение конфигурации гидроксила в положении 3 из β в α приводит к падению кардиотонической активности. Эпимеризация НО-группы у С-3 является одним из путей инактивации агликонов в организме животных. Введение карбоксильной группы по С-10 или двойных связей в положение 8 : 14, 14 : 15 или 16 : 17 карденолидов инактивирует молекулу.

При сравнении ряда гликозидов с одинаковыми агликонами, но разными сахарами видно, что природа углеводного остатка, как и природа агликона, влияет на биологическую активность. Особенно существенное различие активности можно наблюдать у гликозидов с сахарными остатками L-

Т а б л и ц а 23

Сравнительная биологическая активность гликозидов дигитоксигенина с сахарными остатками D- и L-рядов

Гликозид	Сахарный остаток	LD
Дигитоксигенин-D-рамнозид	D-рамноза	0,615
Эвомонозид	L-рамноза	0,278
Сомалин	D-цимароза	0,289
Валихозид	L-цимароза	0,200

ряда, которые значительно активнее гликозидов с сахарными остатками D-ряда (табл. 23).

Активность гликозидов зависит не только от природы углеводного остатка, но и от места присоединения его в стероидном ядре. Синтезированные В. Т. Чернобаем [292] строфантидол-19-O- α -L-рамнозид, строфантидол-3, 19-ди-O- α -L-рамнозид и И. Ф. Макаревичем с соавторами [186, 187] гитоксигенин-16-O- β -D-глюкозид и гитоксигенин-3, 16-ди-O- β -D-глюкозид не обладали кардиотонической активностью. Можно полагать, что в организме животных происходит не только восстановление альдегидной группы до спиртовой или гидроксилрование некоторых положений стероидного ядра, но и дальнейшая инактивация карденолидов путем образования глюкуронидов, а также сульфопроизводных по имеющимся или образовавшимся оксигруппам [458, 459].

Все структурные изменения, приводящие к снижению биологической активности, связаны в основном с принятием молекулой более энергетически устойчивого состояния, что подтверждает предположение, высказанное И. Ф. Макаревичем [186]. Изучая зависимость кардиотонической активности от структуры, он пришел к выводу, что среди изомерных и близких по структуре групп сердечных гликозидов и агликонов наибольшей кардиотонической активностью обладают те, которые имеют наименее стабильные конформации и, наоборот, карденолиды с устойчивыми конформациями биологически либо мало активны, либо совсем не проявляют активности.

Н. М. Мирсалихова и соавторы [197] предложили двухцентровую модель дигиталис-рецептора, которая удовлетворительно объясняет причину разной активности карденолидных гликозидов, отличающихся друг от друга структурными

элементами стероидной части молекулы или сахарного компонента.

Большой интерес представляют работы W. Forster [352] по выяснению зависимости механизма действия на сердце карденолидов от структуры агликона как носителя кардиотоксической активности, что имеет большие перспективы при лечении сердечных заболеваний.

АНТИГРИБКОВЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛОКИСЛОТ, ФЛАВОНОИДОВ, КУМАРИНОВ, ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

В последние десятилетия высшие растения постоянно привлекают внимание исследователей как перспективный источник получения антимикробных средств. Это внимание объясняется прежде всего тем, что антибиотики и синтетические препараты часто отличаются малым спектром действия, быстро наступающей адаптацией, токсичностью, индивидуальной непереносимостью [13]. В отличие от них растительные средства сочетают в себе этiotропное действие в отношении возбудителей заболеваний с благоприятным воздействием (противовоспалительным, регенерационным и т. д.) на организм больного.

Из большой группы инфекционных заболеваний трудную проблему представляет терапия больных дерматомикозами. Существующие средства и методы лечения, как правило, дают высокий процент побочных явлений и требуют стационарных условий [235]. Поэтому растения и средства, получаемые из них, выгодно отличаются в лучшую сторону. К сожалению, практическая медицина сегодня располагает очень ограниченным ассортиментом таких средств, хотя на антигрибковую активность изучались тысячи видов высших растений. Накопленный обширный материал в отечественной и зарубежной литературе свидетельствует о перспективности использования этого вида биологической активности в практике. При анализе данных литературы видно, что исследователи в качестве тест-микроорганизмов, как правило, выбирали возбудителей наиболее широко распространенных у человека и животных грибковых заболеваний — трихофитии, микроспории, аспергеллеза и кандидоза. При этом в качестве объектов исследования в условиях *in vitro* использовались соки растений, измельченные ткани подземных и надземных органов, различные экстракты (водные, спиртовые, эфирные и др.), различные группы биологически активных веществ и их отдельные компоненты. *In vivo* изучались только те сум-

марные комплексы и индивидуальные вещества, которые при первичном исследовании проявили антигрибковую активность на уровне используемых в медицине препаратов. Отдельными авторами предпринимались попытки установить взаимосвязь структуры природных химических соединений растительного происхождения с их антигрибковой активностью.

Анализ литературы и собственные исследования растений рода черноголовка, полынь, схизонепета, багульник и рододендрон показывают, что из суммарных комплексов, содержащих кумарины, терпеновые гликозиды, стероидные сапонины, иридоиды, флавоноиды, эфирное масло, оксикарбоновые и фенолкарбоновые кислоты, наиболее выраженной фунгистатической активностью обладают фенольные соединения (фенолокислоты, флавоноиды, кумарины) и эфирные масла. При этом отмечается четко выраженная избирательность микрообипгибирующего эффекта, т. е. с одной стороны, проявляется фунгистатическая активность указанных препаратов в отношении поверхностных дерматофитов (*Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*), с другой — отсутствие ярко выраженного ингибирующего действия в отношении таких возбудителей, как *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. Не имея возможности привести все данные по антигрибковой активности природных суммарных комплексов, представляем сведения именно для этих двух групп биологически активных веществ.

Фенолокислоты, флавоноиды и кумарины

Фенольные соединения широко распространены в высших растениях и представлены многими веществами. Их разнообразие иллюстрирует классификация, приводимая В. Л. Кретовичем [157]. Сведения об антигрибковой активности фенольных соединений встречаются в литературе уже много лет, но цельного представления об антифунгальных свойствах этой группы соединений пока получить нельзя. Кроме того, приводимые разными авторами сведения нередко трудно сравнимы между собою в связи с применением различных методов исследования и разных тест-микроорганизмов. Чаще других на этот вид биологической активности изучались оксисбензойные и оксикоричные кислоты, кумарины и флавоноиды.

С этой целью исследовались сотни видов растений, из которых получали фракции фенольных соединений или вы-

деляли отдельные их компоненты. И только единицы из них проявили высокую антигрибковую активность, способную конкурировать на уровне существующих препаратов. Примером таких растений, а соответственно и биологически активных веществ может служить подсолнечник линейнолистный, из которого выделена фракция фенольных веществ, подавляющая рост фитопатогенных и сапрофитных мицелиальных грибов [36]. Изолированный из этой фракции гелоргин в концентрации 10—50 мкг/мл задерживает рост возбудителей трихофитии и микроспории, а при увеличении содержания вещества до 200 мкг/мл авторы отмечали отсутствие роста и для *Candida albicans*. Примером избирательности микроингибирующего эффекта может служить суммарный комплекс аренарин, выделенный из бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* (L.) DC.). Присутствующие в нем наряду с другими группами биологически активных веществ фенольные соединения не оказывают ингибирующего действия на грибки, но проявляют антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий [100].

Обращает на себя внимание также избирательность антимикробного действия одного из наиболее распространенных в растениях представителя фенольных соединений — галловой кислоты. Как и аренарин, она весьма активна в отношении золотистого стафилококка и других бактерий, но не оказывает влияния на грибки [98]. Метилловый эфир галловой кислоты (метилгаллат), выделенный из *Caesalpinia brevifolia* Vaill. и других растений, подавляет рост некоторых видов бактерий и грибов в концентрации 500—1000 мкг/мл [498]. Примерно в таких же концентрациях подавляет рост патогенных грибов и этиловый эфир галловой кислоты (этилгаллат), выделенный из *Acacia adansonii* Juill. и других растений [499]. Превосходят галловую кислоту и ее эфиры по антигрибковой активности два других производных — пропилгаллат и галлотанип. В условиях нашего опыта они задерживали рост поверхностных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Tr. mentagrophytes*, *Microsporium canis*) в концентрации 3,9—34,2 мкг/мл. В пределах 1000 мкг/мл эти вещества не проявляли активности в отношении *Aspergillus niger* и *Candida albicans*.

Свойства фенольных соединений не ограничиваются способностью многих из них задерживать рост патогенных для человека и животных грибов. Им принадлежит также роль защиты самих растений от фитопатогенных микроорганизмов — возбудителей бактериальных, грибковых и вирусных заболеваний. Примером может служить хлорогеновая кисло-

та (деспид антибиотически активной кофейной и хинной кислот), которая широко распространена в растениях и принимает активное участие в фитоиммунитете, в частности в повышении устойчивости ряда растений к грибковым заболеваниям. Интересно отметить, что из этих трех представителей оксикоричных кислот хинная кислота не обладает антигрибковыми свойствами (в отношении *Phytophthora infestans*), кофейная кислота его угнетает, а влияние на данный вид фитопатогенного гриба хлорогеновой кислоты авторы объясняют присутствием в ней остатка кофейной кислоты [256]. Защитную роль в растениях выполняют также танины [162].

Оксибензойные и оксикоричные кислоты относятся к группе фенольных соединений, широко распространенных в растениях. Сведения о их антигрибковых свойствах в литературе весьма ограничены. Однако даже отдельные работы дают представление об относительно низком уровне этого вида биологической активности для указанного класса соединений. Этот вывод подтверждают результаты, полученные для протокатеховой кислоты, которая уже в разведении 1 : 1000 не оказывает антибиотического действия на *Trichophyton gypsum*, *Epidermophyton Kaufman Wolf* и *Candida albicans* [97]. За некоторым исключением отсутствие заметного фунгицистического действия отмечено нами при изучении *n*-оксибензойной кислоты, выделенной из травы черноголовки обыкновенной (*Prunella vulgaris* L.). Из пяти выбранных нами тест-микроорганизмов (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Tr. mentagrophytes*) только у *Tr. mentagrophytes* отсутствовал рост на питательной среде, содержащей *n*-оксибензойную кислоту в концентрации 125 мкг/мл. Остальные грибы реагировали на концентрации более 1000 мкг/мл.

Выраженную избирательность антигрибкового действия и некоторое усиление активности мы наблюдали при изучении оксикоричных кислот черноголовки. Как и в случае с протокатеховой и *n*-оксибензойной кислотой, наиболее устойчивыми к их воздействию были *Candida albicans* и *Aspergillus niger* (табл. 24). Выделяется из этой группы только *n*-кумаровая кислота, которая задерживала рост указанных грибов в концентрациях соответственно 1000 и 250 мкг/мл. *n*-Кумаровая кислота отличается по активности и в отношении к поверхностным дерматофитам.

Антигрибковые свойства доказаны и для биологически активных веществ зверобоя продырявленного. Выделенные из травы растения комплексы под названиями «иманин» и «новоиманин» рекомендованы в качестве антимикробных

Фунгистатическая активность оксикоричных кислот и флавоноидов черноголовки обыкновенной, мкг/мл

Кислота	Тест-микрорганизм				
	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Microsporum canis</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Оксикоричные кислоты</i>					
n-Кумаровая	31,2	125	31,2	250	1000
Кофейная	125	500	1000	Н/а	Н/а
Феруловая	500	62,5	500	Н/а	Н/а
Изоферуловая	1000	500	500	Н/а	Н/а
<i>Флавоноиды</i>					
Кверцетин	62,5	1000	31,2	Н/а	Н/а
Гиперозид	1000	1000	250	Н/а	Н/а
Авикулярин	250	1000	500	Н/а	Н/а
Кверцитрин	Н/а	1000	1000	Н/а	Н/а
Рутин	250	1000	500	Н/а	Н/а
Лютеолин	250	7,8	500	Н/а	Н/а
Лютеолин-7-гликозид	1000	1000	500	Н/а	Н/а

Примечание. Здесь и в следующих таблицах: Н/а — фунгистатического эффекта не наблюдалось при концентрации вещества 1000 мкг/мл.

средств, в том числе задерживающих рост пушистого микроспорона, красного трихофитона и трихофитона ментагрофитес. Однако как и в ряде других случаев, при воздействии данными препаратами на *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и других авторы наблюдали избирательность антимикробного действия, т. е. отсутствие положительного эффекта [105].

Высокой антимикробной активностью, в том числе в отношении возбудителей микроsporии и трихофитии (*Microsporum lanosum*, *Trichophyton rubrum*, *Tr. mentagrophytes*) обладает монотерпеновый фенол бакучиол. Его продуцентом является распространенное в Средней Азии дикорастущее растение псоралея костянковая (*Psoralea drupacea* Bung). Минимальные концентрации препарата, подавляющие рост указанных дерматофитов, находятся в пределах 2—20 мкг/мл [6]. Из семян этого же растения, а также из семян *Psoralea carylifolia* L. выделен кумарин псорален, для которого отмечается умеренное антигрибковое действие в отношении черного аспергилла и некоторых видов поверхностных дерматофитов [105, 174].

В практической медицине широкую известность в качестве противовирусного средства получил госсипол. Полифенол, выделенный из хлопчатника шерстистого (*Gossypium hirsu-*

tum L.), обладает также выраженным антигрибковым свойством. Его токсические дозы в отношении *Microsporium lanosum* и *Trichophyton mentagrophytes* находятся в пределах 7,8—15,6 мкг/мл [48, 105].

Фенольные соединения входят также в состав комплекса, известного в отечественной литературе как препарат К, выделенный из череды поникшей (*Bidens cernua* L.). Природный комплекс имеет своеобразный спектр антибиотического действия. В концентрациях 2—20 мкг/мл он подавляет рост грамположительных и кислотоустойчивых бактерий. Антигрибковая активность препарата К проявляется в отношении дерматофитов (4—50 мкг/мл) и отдельных видов фитопатогенных грибов [6]. Разделение препарата К на ряд фракций (индивидуальное вещество, моно- и сесквитерпеновые углеводороды, кислородсодержащие вещества) показало, что по отношению к индивидуальному веществу большинство изученных дерматофитов более чувствительно (10—20 мкг/мл), чем к другим фракциям препарата [217].

Интересные данные получены при изучении антимикробных свойств солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), спиртовой и эфирный экстракты которой задерживают рост *Candida albicans* (200—250 мкг/мл), *Trichophyton gypsum* (100—250 мкг/мл), *Microsporium lanosum* (10—100 мкг/мл). При этом эфирные экстракты по активности несколько превосходят спиртовые. Попытка разделить эфирный экстракт на фракции фенолов, кислот и нейтральных веществ, привела к тому, что наиболее активная фракция фенолов все же уступала по этому показателю исходному экстракту [223].

Выделенный в Ташкентском фармацевтическом институте полифенольный комплекс из зюзики европейского (*Lycopus europaeus* L.) при малой токсичности обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе и в отношении возбудителей грибковых заболеваний из рода *Trichophyton* и *Microsporium*. Полученный на основе полифенолов препарат Ф-2 показал хороший эффект при лечении гнойных ран и хронического гнойного отита [6].

Из группы фенольных соединений в природе очень широко распространены и содержатся в растениях в больших количествах флавоноиды. Отдельные из них обладают антибиотической активностью и используются в медицине. К их числу можно отнести кверцетин, рутин, лютеолин и др. Некоторые из них были выделены нами совместно с С. И. Дмитриком из надземной части черпоголовки обыкновенной и изучены на фунгистатическую активность (см. табл. 24). Флавоноиды слабоактивны в отношении поверхностных дермато-

Таблица 25

Фунгистатическая активность некоторых природных кумаринов и фуранокумаринов, мкг/мл

Вещество	Тест-микроорганизм				
	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Microsporum canis</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>
Умбеллиферон	Н/а	250	500	Н/а	Н/а
Герниарин	250	15,6	15,6	1000	500
Умбеллипренин	1000	250	1000	Н/а	Н/а
Псорален	125	15,6	62,5	500	Н/а
Императорин	7,8	7,8	31,2	1000	Н/а
Ангелицин	62,5	62,5	15,6	125	125
Келлин	250	62,5	250	1000	Н/а
5-Оксикеллин	3,8	7,8	3,8	Н/а	Н/а

фитов, а концентрация в 1000 мкг/мл не ингибирует рост *Aspergillus niger* и *Candida albicans*.

Как уже отмечалось, кумарины (псорален) обладают умеренной фунгистатической активностью. Правда, среди этого рода соединений встречаются кумарины и фуранохромоны с достаточно высокой активностью (табл. 25). В пределах эталонных препаратов (нитрофунгин, сангвиритрин) рост поверхностных дерматитов задерживают 5-оксикеллин и императорин. Не оказывают ингибирующего действия эти вещества (в концентрациях 1000 мкг/мл) на *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. С этой точки зрения заслуживает внимания ангелицин, фунгистатическое действие которого заметно проявляется на всех пяти штаммах возбудителей.

Таким образом, предложенные литературные сведения и результаты собственных исследований показывают, что среди фенольных соединений высших растений встречаются вещества с ярко выраженным фунгистатическим и фунгицидным действием. Довольно часто этот эффект достигается вследствие действия не отдельных компонентов, а их комплекса. Одним из примеров этого может служить фенольный комплекс черноголовки обыкновенной, антигрибковые свойства которого в значительной степени усиливают полисахариды растения.

Эфирные масла

В отличие от фенольных соединений эфирные масла с глубокой древности применяются с антисептической целью, однако пользовались ими эмпирически. И только после вы-

явления микроорганизмов в литературе стали появляться сообщения об их антимикробных свойствах. Исследования антимикробного действия эфирных масел получили дальнейшее развитие после открытия Б. П. Токиным в 1928 г. феномена фитонцидов. И в настоящее время подавляющее большинство эфирных масел в той или иной степени прошло через руки ученых. Чаще в литературе встречаются работы, где в качестве тест-микроорганизмов использовались патогенные бактерии и отдельные виды возбудителей грибковых заболеваний. Немногочисленной выглядит информация по антигрибковому действию отдельных компонентов эфирных масел, по влиянию внутри- и межвидовых факторов на этот вид активности и по некоторым другим вопросам, имеющим важное теоретическое и практическое значение. Анализ литературы показывает, что для изучения антигрибковых свойств использовались прежде всего растения с заметными количествами эфирных масел, а также хорошо зарекомендовавшие себя в народной медицине.

По данным С. А. Вичкаповой и соавторов [46], из 25 эфирных масел наибольшей антимикробной активностью *in vitro* обладали семь, в том числе санталовое, заманихи, сосновое и др. Из 30 присутствующих в них компонентов, как отмечают авторы, выделялись сесквиртемизол, липолилацетат и ветивариоацетат. Из них особый интерес для дальнейшего изучения при экспериментальной микроскопии животных, по мнению авторов, представляет сесквиртемизол — сесквитерпеновый спирт азуленового ряда, выделенный из *Artemisia cina* Berg. Авторы считают, что применение эфирных масел и веществ из них в качестве химиотерапевтических средств может быть перспективно лишь в отношении ограниченного ряда микроорганизмов и в первую очередь в отношении возбудителей поверхностных дерматомикозов [49]. В более поздних работах [46, 47] в числе эфирных масел с высокой степенью антимикробной и антигрибковой активностью отмечены эфирные масла *Phytolacca americana* L., *Tropeolum mator* L., *Achillea salicifolia* Bess. При этом исследователи указывают на избирательность действия эфирных масел в отношении различных патогенных микроорганизмов. По результатам их опытов почти все из 76 образцов эфирных масел обладают ингибирующим действием в отношении различных микроорганизмов, но степень активности биологически активных комплексов колеблется в достаточно широких пределах.

На более детальное изучение действия эфирных масел при грибковых заболеваниях указывает Ф. Ф. Протопопов [226].

При этом автор отмечает высокий терапевтический эффект при лечении дрожжевых эрозий рук и руброфитии ногтей мазью, в состав которой входят эфирные масла мяты перечной и тмина обыкновенного.

Сильно выраженные различия антигрибкового действия в зависимости от видовой принадлежности эфирных масел наблюдали в своих исследованиях Г. Н. Нилов и др. [204]. На примере 15 видов тысячелистника установлено, что только у двух видов из них эфирные масла обладали выраженным антигрибковым действием. Одним из главных компонентов, определяющих антифунгальный эффект этих эфирных масел, является туйон. Кроме него высокий антигрибковый эффект в отношении возбудителей рода *Candida* показали гераниол, цитраль, терпинеол, тимол и ацетат изоборнеол. Отрицательный результат получен для линалоола, линолилацетата, кумарина, фенилэтилового спирта. Выраженный антифунгальный эффект зарегистрирован для эфирного масла из череды попкишей [174]. При этом разделение его на фракции фенолов, кислот и основных или нейтральных веществ значительно снижало антигрибковую активность.

Нами совместно с М. В. Белоусовым, И. Н. Гуськовой, А. В. Румак, Е. А. Сальниковой, Е. А. Серых изучено более 60 образцов эфирных масел, полученных из дикорастущих и культивируемых растений сибирской флоры [95, 202]. Установлено, что все эти эфирные масла обладают фунгистатическим эффектом (табл. 26, 27). Однако, как уже отмечалось выше, степень антигрибковой активности у каждого эфирного масла различна по отношению к конкретному возбудителю грибковой патологии. Из семи основных семейств (Астровые, Вересковые, Зверобойные, Ароидные, Сельдегейные, Сосновые, Яснотковые), виды которых служили источником получения эфирных масел, наибольший фунгистатический эффект против *Aspergillus niger* проявили представители сем. Яснотковые (род тимьян, котовник, шандра, мята и др.). Эфирные масла этих растений задерживали рост гриба в концентрации от 250 до 500 мкг/мл. На *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes* наиболее ингибирующее влияние в концентрации 31,2—62,5 мкг/мл оказывали эфирные масла растений из родов полынь, багульник, сосна, базилик, черноголовка и др.

Нами совместно с Н. И. Белоусовой и Т. П. Березовской с целью выяснения ответственности компонентного состава за антигрибковое действие для четырех наиболее распространенных на территории Сибири и Дальнего Востока видов багульника было изучено эфирное масло (см, табл. 29) и 13

Таблица 23

Фунгистатическая активность эфирных масел, мкг/мл

Вид	Тест-микроорганизм				
	<i>Microsporum canis</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>
1	2	3	4	5	6
Аир обыкновенный — <i>Acorus calamus</i> L.	1000	1000	125	1000	1000
Анис обыкновенный — <i>Anisum vulgare</i> Gaerth.	1000	1000	125	500	1000
Багульник болотный — <i>Ledum palustre</i> L.	1000	250	500	Н/а	Н/а
Б. крупнолистный — <i>L. macrophyllum</i> Felm.	62,5	125	250	500	1000
Б. подбел — <i>L. hypoleucum</i> Kom.	1000	1000	500	1000	1000
Б. приземистый — <i>L. decumbens</i> Ait. Jodd ex Ytend	1000	250	125	1000	1000
Базилек эвгенольный — <i>Ocimum menthaefolium</i> Hochst.	500	1000	62,5	500	1000
Гаультерия микеля — <i>Gaufferia migueliana</i> Takeda	Н/а	Н/а	1000	Н/а	Н/а
Гвоздичное дерево — <i>Caryophyllus aromaticus</i> L.	500	500	250	1000	1000
Дягиль лекарственный — <i>Archangelica officinalis</i> Hoffm.	1000	1000	1000	1000	1000
Ель сибирская — <i>Picea obovata</i> Ledeb.	1000	1000	125	1000	500
Зверобой продырявленный — <i>Hypericum perforatum</i> L.	1000	1000	1000	1000	1000
Зизифора клиноподиовидная — <i>Ziziphora clinopodioides</i> Lam.	1000	1000	500	1000	1000
Змеголовник молдавский — <i>Dracopthalum moldavica</i> L.	125	250	250	500	500
Кассандра — <i>Chamaedaphne calyculata</i> L.	250	500	62,5	Н/а	Н/а
Кориандр посевной — <i>Coriandrum sativum</i> L.	1000	1000	500	1000	1000
Котовник закавказский — <i>Nepeta transcaucasica</i> Grossh.	125	500	500	250	500
К. крупноцветковый — <i>N. macrantha</i> Fisch.	500	1000	250	250	1000
Лопантус Крылова — <i>Lophantus krylovii</i> Lipsky.	1000	1000	125	1000	1000
Майоран — <i>Majorana hortensis</i> Moench.	Н/а	1000	500	1000	Н/а
Монарда лимонная — <i>Monarda citriodora</i> Cerv.	31,2	62,5	31,2	250	125
Мята длиннолистная — <i>Menta longifolia</i> (L.) L.	500	1000	1000	1000	500
М. курчавая — <i>M. crispata</i> L.	1000	1000	125	1000	1000
М. перечная — <i>M. piperita</i> L.	1000	1000	250	Н/а	1000

Продолжение табл. 26

1	2	3	4	5	6
Пихта сибирская — <i>Abies sibirica</i> Ledeb.	1000	1000	500	1000	1000
Полынь Гмелина — <i>A. gmelinii</i> Web. ex Stechn.	250	100	500	H/a	H/a
П. горькая — <i>Artemisia absinthium</i> L.	H/a	H/a	500	H/a	H/a
Полынь Мартьянова — <i>A. martjanovii</i> Krasch ex Poljak.	250	500	500	H/a	H/a
П. клейковатая — <i>A. glutinosa</i> Gay ex Bess. Soc. Nat.	250	250	125	H/a	H/a
П. обыкновенная — <i>Artemisia vulgaris</i> L.	250	125	62,5	H/a	H/a
П. плотная — <i>A. compacta</i> Fisch. ex DC.	500	250	1000	H/a	1000
П. поппийская — <i>A. pontica</i> L.	500	250	1000	H/a	H/a
П. рутолистная — <i>A. rutifolia</i> Steph. ex Spreng.	250	1000	250	1000	1000
П. сапторинолистная — <i>A. santolinifolia</i> Turcz.	250	250	500	H/a	1000
П. селитрянная — <i>A. nitrosa</i> Web.	500	500	1000	1000	1000
П. Сиверса — <i>A. sieversiana</i> Willd.	H/a	H/a	31,2	H/a	H/a
П. туподольковая — <i>A. obtusiloba</i> L.	62,5	1000	500	H/a	1000
П. укрополистная — <i>A. anethifolia</i> Web.	500	1000	250	H/a	1000
П. холодная — <i>A. frigida</i> Willd.	125	1000	250	H/a	1000
П. эстрагон — <i>A. dracuncululus</i> L.	250	125	250	1000	500
П. якутская — <i>A. jacutica</i> Drob.	125	500	31,2	H/a	H/a
Порезник сибирский — <i>Libanotis sibirica</i> (L.) C. A. Mey.	1000	1000	125	1000	1000
Рододендрон даурский — <i>Rhododendron dauricum</i> L.	1000	1000	62,5	H/a	H/a
Рододендрон золотистый — <i>R. aureum</i> Georgi.	1000	H/a	H/a	H/a	H/a
Сосна сибирская — <i>Pinus sibirica</i> Du Tour.	500	1000	62,5	1000	1000
С. обыкновенная — <i>P. sylvestris</i> L.	250	1000	125	1000	1000
Тимьян изящный — <i>Thymus elegans</i> Serg.	250	1000	250	1000	1000
Т. лимонный — <i>Th. elegans</i> Serg. 11	500	500	250	1000	1000
Т. маньчжурский — <i>Th. mandshuricus</i> Ronn.	500	1000	500	1000	1000
Т. Маршалла — <i>Th. Marshallianus</i> Willd.	250	500	125	500	500
Т. ползучий — <i>Th. serpyllum</i> L.	500	1000	250	1000	1000
Гминя обыкновенный — <i>Carum carvi</i> L.	1000	1000	590	1000	1000
Гополь душистый — <i>Populus suaveolens</i> Fischer	1000	1000	500	1000	1000
Гысячолестник азиатский — <i>Achillea asiatica</i> Serg.	1000	500	500	1000	1000
Г. обыкновенный — <i>A. millefolium</i> L.	500	500	500	1000	1000
Диллодоце алеутская — <i>Phyllodoce aleutica</i> (Spreng.) Heller	250	500	125	H/a	H/a

1	2	3	4	5	6
Ф. голубая — <i>Ph. caerulea</i> (L.) <i>Babingt.</i>	H/a	H/a	1000	H/a	H/a
Черноголовка обыкновенная — <i>Prunella vulgaris</i> L.	125	500	15,6	1000	1000
Шалфей лекарственный — <i>S. officinalis</i> L.	250	1000	250	H/a	H/a
Ш. мускатный — <i>S. sclarea</i> L.	1000	1000	250	500	1000
Шандра реснитчатая — <i>Elsholtzia ciliata</i> (Thunb.)	1000	1000	1000	500	250
Шизопенета многонадрезанная — <i>Schizonepeta multifida</i> (L.)	1000	H/a	500	H/a	1000
Ш. однолетняя — <i>Sch. annua</i> (Pall.) Schischk.	125	125	15,6	125	500
Эвкалипт париковый — <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	1000	1000	1000	1000	1000

его моно- и сесквитерпеноидов, в том числе: лимонен, *n*-цимол, *n*-мента-1(7), 8(9)-диен-2 α -ол, *n*-мента-1(7), 8(9)-диен-2 β -ол, аскаридол, гераниол, линалоол, камфора, линалилацетат, палюстрол, ледол, *ar*-турмерон, циклоколоренон. Полученные результаты показывают, что эфирные масла, выделенные из облиственных побегов багульников, собранных в Томской области (б. болотный), в Хабаровском крае (б.

Таблица 27

Фунгистатическая активность некоторых компонентов эфирных масел, мкг/мл

Вещество	Тест-микрорганизм				
	<i>Microsporum canis</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>
Анетол	500	125	1000	1000	1000
Гераниол	250	62,5	250	250	500
Корвакрол	3,8	3,8	15,6	250	1000
Ледол	H/a	H/a	H/a	H/a	H/a
Лимонен	250	250	500	H/a	H/a
Линалил ацетат	500	250	500	H/a	H/a
Линалоол	1000	1000	1000	H/a	H/a
Ментол	500	250	500	500	1000
Пулегон	31,2	125	62,5	1000	H/a
Тимол	31,2	31,2	31,2	125	250
Хамазулен	H/a	H/a	250	H/a	H/a
Цитраль	125	125	62,5	1000	1000
Эвгенол	31,2	62,5	31,2	125	250

крупнолистный и б. подбел), в Амурской области (б. стелющийся), обладают умеренным антифунгальным действием в отношении возбудителей поверхностных дерматомикозов. Малоэффективными они оказались в отношении дрожжеподобного гриба рода *Candida* и *Aspergillus niger*. Изолированные компоненты, как и цельные эфирные масла, обладают избирательностью микробиоингибирующего эффекта. Более чувствительны к действию кислородсодержащих моно- и сесквитерпеноидов поверхностные дерматофиты, малочувствительны — *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. По способности задерживать рост патогенных грибов *Trichophyton* и *Microsporum* из исследуемой группы веществ выделяются циклоколоренон и *ar*-турмерон. Сходство структуры палюстрола и ледола не отразилось на биологическом действии их в отношении *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum* и *Tr. mentagrophytes*. Палюстрол, один из макрокомпонентов эфирного масла багульника, ингибировал рост вышеуказанных грибов в концентрации 125—250 мкг/мл, в то время как другой сесквитерпеновый спирт — ледол — в предельных концентрациях (1000 мкг/мл) ни на один из выбранных тест-микроорганизмов фунгистатического действия не оказывал. При сравнении количественного содержания основных терпеноидов в эфирных маслах растений рода *Ledum* с их антигрибковым действием оказалось, что фунгистатический эффект исследуемых эфирных масел определяется суммарным действием присутствующих в определенном соотношении компонентов.

Более выраженную противогрибковую активность эфирного масла багульника крупнолистного можно объяснить наличием целого комплекса активных антифунгальных компонентов (*n*-менпта-1(7), 8(9)-диен-2 α -ола; *n*-менпта-1(7), 8(9)-диен-2 β -ола и др.).

Изложенные краткие сведения все же дают основание высказать мнение о целесообразности использования эфирных масел в качестве субстанции противогрибковых препаратов. По всей вероятности, исходя из экономичности производства эфирных масел, их физико-химических свойств, а также учитывая их раздражающее действие при нанесении на поврежденные участки кожи и слизистые, рекомендовать эфирные масла в виде антигрибковых препаратов нецелесообразно. Тем более, как показали ранее выполненные нами исследования (род черноголовка, шизонепета, род полынь и др.), используя правильную технологию, можно получить из эфиромасличного сырья экстракт или другой суммарный комплекс, по силе фунгистатического действия не уступаю-

щий, а иногда и превышающий эфирное масло. Результаты фармакологического изучения мази с экстрактом черноголовки обыкновенной и лечения экспериментальной микроспории подтверждают этот вывод.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ, ФЛАВОНОИДОВ И КУМАРИНОВ

Вопросы взаимосвязи строения и биологического действия природных соединений все чаще становятся предметом углубленных исследований. С одной стороны, они дают возможность приблизиться к механизму взаимодействия биологически активного вещества и, в данном случае, возбудителя грибковой патологии, с другой — знание зависимости в каждом конкретном случае «структуры — активности» дает возможность целенаправленно вести химический синтез с целью получения высокоэффективного фунгистатического средства. В литературе данный вопрос представлен достаточно хорошо. Практически все классы соединений в той или иной степени изучались на зависимость антимикробного, антивирусного и других видов действия от структуры вещества. Но особенно широко эти исследования поставлены в скрининге веществ, полученных химическим синтезом. Придерживаясь этих принципов, мы изучали антигрибковую активность двух больших групп биологически активных веществ — синтетических аналогов коричной кислоты и родственных соединений в ряду флавоноидов — кумаринов — антрахинонов. Для большинства из них нами впервые отмечен антифунгальный эффект, в том числе и для оксикоричных кислот (табл. 28).

Коричная кислота, как показали наши исследования, выполненные совместно с А. Л. Казаковым, В. А. Компанцевым и Н. Н. Гужва, малоактивна в отношении возбудителей микроспории, трихофитии, аспиргиллеза и кандидоза. А введение гидроксила в положение 2 дает оргокумаровую кислоту, которая в целом также малоактивна и по сравнению с коричной уступает по действию в отношении *Trichophyton mentagrophytes*. Введение гидроксила в паразоложение существенно усиливает активность коричной кислоты в отношении *Microsporium canis* и *Trichophyton rubrum*. Два гидроксила в положениях 2,4 и 3,4 снижают антифунгальный эффект исследуемой кислоты. Замена —ОН группы на

Фунгистатическая активность производных коричной кислоты, мкг/мл

Кислота	Тест-микроорганизм				
	<i>Microsporum canis</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Коричная	500	250	125	500	1000
2-Оксикоричная (ортокумаровая)	500	500	500	Н/а	Н/а
2-Метоксикоричная	500	500	500	Н/а	Н/а
4-Оксикоричная (<i>n</i> -кумаровая)	31,2	31,2	125	250	Н/а
4-Метоксикоричная	500	250	500	1000	1000
4-Ацетоксикоричная	250	250	250	Н/а	Н/а
2, 4-Диоксикоричная	1000	1000	1000	Н/а	Н/а
2, 4-Диметоксикоричная	500	250	500	1000	31,2
2, 4-Диацетоксикоричная	250	250	250	1000	31,2
3, 4-Оксикоричная (кофейная)	1000	125	500	Н/а	Н/а
3-Метоксикоричная (феруловая)	500	500	62,5	Н/а	Н/а
3-Окси-4-метоксикоричная (изоферуловая)	500	1000	500	Н/а	Н/а
3, 4-Диметоксикоричная	125	500	500	Н/а	Н/а
4-Ацетокси-3-метоксикоричная	500	500	1000	Н/а	Н/а
3-Ацетокси-4-метоксикоричная	1000	1000	1000	Н/а	Н/а
3, 4-Диацетоксикоричная	500	1000	Н/а	Н/а	Н/а
4-Бромкоричная	125	125	125	Н/а	Н/а
2-Нитрокоричная	500	1000	500	Н/а	Н/а
3-Нитрокоричная	250	250	250	Н/а	250
4-Нитрокоричная	1000	1000	31,2	Н/а	Н/а
2, 4-Динитрокоричная	125	62,5	15,6	250	31,2
2-Окси-5-хлоркоричная	15,6	31,2	15,6	1000	1000
2-Карбокси-метиленокси-5-хлоркоричная	7,8	7,8	7,8	1000	1000

— OCH_3 в положении 3 (феруловая кислота) усиливает антифунгальное действие веществ в отношении *Trichophyton mentagrophytes*. Резкое увеличение активности в отношении всех исследуемых штаммов отмечается после введения хлора в положение 5 ортокумаровой кислоты. Существенного изменения антигрибковой активности не наблюдается после введения двух метоксильных групп в положения 2,4 и 3,4, а также при замене одного из них или обоих на ацетоксильную группу.

Нитрогруппа в зависимости от положения ее в ароматическом кольце усиливает или уменьшает активность корич-

ной кислоты в отношении *Trichophyton rubrum*, *Tr. mentagrophytes* и *Microsporum canis*. Не реагируют в исследуемых концентрациях на нее *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. Введение двух нитрогрупп существенно повышает антифунгальную активность исследуемой кислоты, что также характерно для атома Br в положении 4. Еще более значительное увеличение противогрибкового действия наблюдали после введения в положение 2 карбоксиметеленокси группы и хлора в положении 5.

Таким образом, введение гидроксильных и метоксильных групп существенно не влияет на активность коричной кислоты. Это же можно констатировать и в отношении NO₂ группы. Выраженный антифунгальный эффект имеют соединения, содержащие две NO₂ группы и галоген, а также галоген в комбинации с гидроксилом и карбоксиметеленоксигруппой.

Для изучения указанного действия были взяты различные представители флавонолов и флавонов — агликоны и гликозиды.

Из флавонолов кемпферол проявляет слабую активность. Другой флавонол — кверцетин, имеющий на одну группу —ОН больше (в положении 3), более активен в отношении красного трихофитона и *Microsporum canis*. Гликозидирование положения 3 кверцетина в основном снижает противогрибковую активность остатка арабинозы. Введение остатка рамнозы в то же положение кверцетина еще больше снижает антифунгальный эффект препарата. Введение остатка галактозы в положение 3 кверцетина (гиперозид) значительно повышает активность препарата. Следует отметить, что все исследованные нами флавоноиды практически не задерживают рост (в концентрациях 1000 мкг/мл) черного аспергилла и кандиды альбикапс. Введение остатка биозы в положение 3 кверцетина (рутин) и двух остатков глюкозы 3' и 4' и метоксила в положение 3' кверцетина (дактилин) также снижает активность исходного препарата.

Умеренную антигрибковую активность в отношении возбудителей поверхностных дерматофитов проявили флавоны: лютеолин, лютеолин-7-гликозид, гомоориентин, сапонаретин. Ксангон (дибензопирон) активен к ментагрофитному трихофитону и неактивен по отношению к остальным видам грибов.

Из трех представителей антраценпроизводных наиболее активным является эмодин (табл. 29). Из числа изученных кумаринов низкую степень фунгистатической активности проявили умбеллиферон и умбел-

Таблица 29

Фунгистатическая активность некоторых флавоноидов, кумаринов и антрахинонов, мкг/мл

Соединение	Тест-микроорганизм				
	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Microsporum canis</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>
1	2	3	4	5	6
2, 6-Дикарбокси- γ -пирон (хелидоновая кислота)	Н/а	Н/а	Н/а	Н/а	Н/а
3, 5, 7, 4'-Тетраоксифлаво н (кемпферол)	500	125	500	Н/а	Н/а
5, 7, 4'-Триокси-3-(О- β -D-глюкопиранозил)-флаво н (астрагалин)	500	500	250	Н/а	Н/а
5, 4'-Диокси-3-(О- β -робинобиозил)-7-(О- α -L-рамнэпиранозил)-флаво н (робиинин)	500	250	250	Н/а	Н/а
3, 5, 7, 3', 4'-Пентаоксифлаво н (кверцитин)	62,5	1000	31,2	Н/а	Н/а
5, 7, 3', 4'-Тетраокси-3-(О- α -L-рамнопиранозил)-флаво н (кверцитрин)	Н/а	1000	1000	Н/а	Н/а
5, 7, 3', 4'-Тетраокси-3-(О- α -L-арабинофуранозил)-флаво н (авикулярин)	250	500	500	Н/а	Н/а
5, 7, 3', 4'-Тетраокси-3-(О- β -D-галактопиранозил)-флаво н (гиперозид)	31,2	3,8	62,5	Н/а	Н/а
5, 7, 3', 4'-Тетраокси-3-(О- β -рутинозил)-флаво н (рутин)	250	1000	500	Н/а	Н/а
5, 7-Диокси-3'-метокси-3, 4'-дио-(О- β -D-глюкопиранозил)-флаво н (дактилин)	Н/а	500	500	Н/а	Н/а
3, 5, 7, 3', 4', 5'-Гексаоксифлаво н (мирицетин)	62,5	62,5	125	Н/а	Н/а
5, 7, 3', 4'-Тетраоксифлаво н (лютеолин)	250	7,8	500	Н/а	Н/а
5, 3', 4'-Триокси-7-(О- β -D-глюкопиранозил)-флаво н (лютеолин-7-гликозид)	1000	1000	500	Н/а	Н/а
5, 7, 3', 4'-Тетраокси-6-(С- β -D-глюкопиранозил)-флаво н (гомоорентин)	500	125	250	Н/а	Н/а
5, 7, 4'-Триокси-6-(С- β -D-глюкопиранозил)-флаво н (сапонарегин)	500	125	250	Н/а	Н/а
5, 7, 8-Триокси-4-метоксифлаво н(4'-метоксиизоскутеллярин)	7,8	7,8	15,6	Н/а	Н/а
5, 8, 4'-Триокси-4'-метокси-7-(О- β -D-глюкопираноз-О-(2->1)- β -D-маннопиранозил-п-кумароил)-флаво н (стахинозид)	500	500	31,2	Н/а	Н/а
2, 4'-Диокси-трансхалкон-4-(О- β -D-глюкопираноз-2-1- β -апиофуранозид) (ликуразид)	Н/а	1000	1000	Н/а	Н/а

1	2	3	4	5	6
2-Метил-5, 8-диметокси-фууро-2', 3' : 6, 7-хромон (келлин)	250	62,5	250	1000	Н/а
2-Метил-5-окси-8-метокси-фууро-2', 3' : 6, 7-хромон (5-оксикеллин)	3,8	7,8	3,8	Н/а	Н/а
Дибензо-γ-пирон (ксантон)	1000	15,6	1000	Н/а	Н/а
1, 8-Двокси-3-метилантрахинон (хризофол)	250	500	500	Н/а	Н/а
1, 2-Двоксиантрахинон (ализарин)	250	125	31,2	Н/а	Н/а
1, 6, 8-Трвокси-3-метилантрахинон (эмодин)	31,2	7,8	7,8	Н/а	Н/а
7-Оксикумарин (умбеллиферон)	Н/а	250	500	Н/а	Н/а
7-Метоксикумарин (герниарин)	250	15,6	15,6	1000	500
7-Оксигеранилкумарин (умбеллипренин)	1000	250	1000	Н/а	Н/а
Фууро-2', 3' : 6, 7-кумарин (псорален)	125	15,6	62,5	500	Н/а
8-Метоксипсорален (ксантотоксин)	62,5	62,5	15,6	1000	500
8-Изофенилноксипсорален (императорин)	7,8	7,8	31,2	1000	Н/а
8-Оксипсорален (ксантотоксол)	31,2	31,2	31,2	1000	500
Фууро-2', 3' : 7, 8-кумарин (ангеллицин)	62,5	62,5	15,6	125	125
Бензойная кислота	125	500	500	Н/а	Н/а
3, 4, 5-Триметоксибензойная кислота (галловая кислота)	1000	1000	500	Н/а	Н/а
Пропиловый эфир 3, 4, 5-трвоксибензойной кислоты (пропилгаллат)	7,8	3,8	7,8	Н/а	1000
Пентагептагаллат-D-глюкопиранозы (галлотанин)	31,2	3,8	15,6	Н/а	1000

липренон. Более активными оказались фууро-2', 3' : 6, 7-хромон и фууро-2', 3' : 6, 7-кумарин. Из них самые активные — императорин ксантотоксол и фууро-2', 3' : 6, 7-кумарин 5-оксикеллин.

Галловая кислота проявила низкую фунгистатическую активность, но ее производные — галлотанин и особенно пропиловый эфир 3, 4, 5-трвоксибензойной кислоты оказались весьма активными в отношении возбудителей поверхностных дерматомикозов. Хелидоповая кислота в концентрации 1000 мкг/мл не показала задерживающего роста действия ни к одному виду патогенных грибов.

Исходя из изложенных данных можно сделать вывод, что наиболее перспективным является поиск фунгистатических средств среди фуурокумаринов.

Часть II

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДОВ, КУМАРИНОВ, АНТРАХИНОНОВ И КАРДИОСТЕРОИДОВ

Глава 6

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАХИНОНА

Из лекарственных растений, содержащих производные антрахинона, наибольшее распространение в отечественной медицине получили крушина ломкая и слабительная, ревень, сенна, марена красильная. Как уже отмечалось, антрахиноны первых четырех растений обладают специфическим действием — вызывают усиление перистальтики кишечника, оказывая при этом влияние преимущественно на толстый кишечник.

Препараты крушины, ревеня, сенны применяют в порошках, таблетках, отварах как самостоятельно, так и в сочетании с другими веществами в качестве слабительных средств при хронических запорах. Содержащиеся в растениях пектины и смолистые вещества могут оказать некоторое раздражающее влияние на кишечник.

Марена красильная и ее препараты проявляют наряду со спазмолитическим — мочегонное действие, а также разрушают мочевые инкременты, состоящие из фосфатов кальция и магния.

КРУШИНА ОЛЬХОВИДНАЯ (ЛОМКАЯ) — *FRANGULA ALNUS MILL.*

Относится к семейству Крушиновые — Rhamnaceae. Растет в лесной и лесостепной зонах европейской части СССР, на Кавказе, в Западной Сибири и в северных районах Казахстана. Кора крушины включена в Государственную фармакопею СССР X издания (с. 183). Заготавлива-

ют кору весной, в период от момента набухания почек до начала цветения. С этой целью на срубленных стволах и толстых ветвях делают кольцевые надрезы, соединяют их продольными надрезами и снимают кору в виде желобоватых кусков. Стандартное сырье содержит не менее 4,5 % производных антрацена, а также сапонины, дубильные вещества. Состав антрахинонов: глюкофрангулин, франгулин, франгулазмонин, хризофановая кислота.

Кора крушины. — *Cortex Frangulae*

Внешние признаки. Трубочатые или желобоватые куски коры различной длины, толщиной около 0,5—2 мм. Наружная поверхность коры более или менее гладкая, темно-бурая, серо-бурая, темно-серая или серая, часто с беловатыми поперечно вытянутыми чечевичками или серыми пятнами; при легком соскабливании наружной части пробки обнаруживается красный слой. Внутренняя поверхность гладкая, желтовато-оранжевого или красновато-бурого цвета. При десятикратном увеличении: излом светло-желтый, равномерно мелкоцетинистый. Запах слабый; вкус горьковатый. Резаное сырье — кусочки коры различной формы размером от 1 до 8 мм.

Возможные примеси. В виде примеси встречается кора ольхи серой — *Alnus incana* (L.) Moench, ольхи черной (или клейкой) — *Alnus glutinosa* (L.) Gaerth, жостера слабительного — *Phamnus catartica* L., черемухи — *Padus racemosa* (Lam.) Gilib, разных видов ивы — *Salix* sp. При легком соскабливании верхнего слоя пробки у этих кор обнаруживается зеленый или коричневый слой, но не красный (характерный для крушины ольховидной).

При смачивании внутренней поверхности этих кор каплей раствора железоаммониевых квасцов получается черносинее или черно-зеленое пятно (дубильные вещества). На внутренней поверхности коры крушины в тех же условиях постепенно появляется коричневатое-бурое пятно. Под микроскопом в давленных препаратах коры легко различаются по механическим элементам: каменные клетки имеются в коре ольхи и жостера, волокна без кристаллоносной обкладки — в коре черемухи. В коре ив нет друз.

Качественные реакции на содержание производных антрацена. При смачивании внутренней поверхности коры каплей известковой воды появляется кроваво-красное пятно. Водный отвар коры с раствором железоаммониевых квасцов окрашивания не дает.

При микровозгонке порошка коры крупинки образуются желтый кристаллический налет, принимающий при прибавлении спиртового раствора едкой щелочи кроваво-красную окраску (производные антрацена).

0,5 г порошка кипятят несколько минут с 10 мл 10%-го спиртового раствора едкого натра и фильтруют. Охлажденный фильтрат подкисляют разведенной соляной кислотой до слабокислой реакции, извлекают 10 мл эфира; при этом афир принимает желтое окрашивание. 5 мл эфирного извлечения взбалтывают с 5 мл раствора аммиака, последний принимает вишнево-красную окраску (эмодин), эфирный слой остается желтым (хризофанол).

Количественное определение производных антрацена. 10—15 г сырья из грубо измельченной средней пробы измельчают до мелкого порошка; 0,05 г (точная навеска) порошка помещают в колбу емкостью 100 мл, прибавляют 7,5 мл ледяной уксусной кислоты, смесь кипятят в течение 15 мин с обратным холодильником, избегая пригорания. После остывания в колбу добавляют через холодильник 30 мл эфира и кипятят на водяной бане 15 мин. Затем извлечение охлаждают, процеживают через вату в делительную воронку емкостью 300 мл. Вату промывают 20 мл эфира и переносят обратно в колбу, добавляют 30 мл эфира и кипятят 10 мин. Охлажденное эфирное извлечение процеживают через вату в ту же делительную воронку. Колбу дважды ополаскивают эфиром (по 10 мл) и процеживают через ту же вату. К объединенным эфирно-уксусным извлечениям осторожно по стенкам добавляют 100 мл 5%-го раствора едкого натра, содержащего 2%-й раствор аммиака, и осторожно покачивают 5—7 мин, охлаждая воронку. После полного расслоения прозрачный красный нижний слой, не фильтруя, сливают в мерную колбу емкостью 250 мл, а эфирный слой обрабатывают порциями по 20 мл щелочно-аммиачного раствора до прекращения окрашивания жидкости и доводят объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором. 25 мл полученной жидкости помещают в колбу и нагревают 15 мин на кипящей водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения измеряют оптическую плотность раствора на фотоэлектроколориметре ФЭК-М с зеленым светофильтром в кювете с толщиной слоя 10 мм (нулевую точку устанавливают по дистиллированной воде). При получении слишком интенсивной окраски раствор перед колориметрированием разбавляют щелочно-аммиачным раствором.

Концентрацию производных антрацена в колориметрируемом растворе, выраженных в истизине, определяют по

калибровочному графику, построенному по растворам хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Для этого аналогично испытуемому раствору измеряют оптическую плотность 10—12 растворов хлорида кобальта в пределах концентраций от 0,2 до 3,0 %. По оси ординат откладывают значения оптической плотности, а по оси абсцисс — концентрации производных антрацена в миллиграммах на 100 мл, исходя из того, что 1%-й раствор хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) по оптической плотности соответствует раствору 0,36 мг истинына в 100 мл щелочно-аммиачного раствора. Приготовление эталонных растворов и определение их оптической плотности повторяют не менее 3 раз.

Содержание производных антрацена в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot y \cdot K}{a \cdot 10 (100 - b)},$$

где C — концентрация производных антрацена, найденная по калибровочному графику, мг/100 мл; V — первоначальный объем щелочного извлечения, мл; a — навеска сырья, г; b — влага, %; K — коэффициент разбавления после нагревания. Содержание производных антрацена должно быть не менее 4,5 %.

Как отмечалось, метод Борптрегера не дает объективной оценки качества коры крушины по содержанию биологически активных антрахинонов — глюкофрангулина, франгулина, поэтому во ВНИИХТЛС разработана хроматоспектрофотометрическая методика, позволяющая контролировать наличие перечисленных антрагликозидов и их агликонов [51, 67].

Хроматоспектрофотометрическое определение антрахинонов в коре крушины ломкой: 10,0 г (точная навеска) измельченной коры крушины ломкой или 1,0 г (точная навеска) сухого экстракта крушины экстрагируют в аппарате Сокслета 70%-м этиловым спиртом с добавлением 1%-го ингибитора γ -лактона глюконовой кислоты. Полученные экстракты переносят 96%-м этиловым спиртом в мерные колбы вместимостью 100 мл (раствор А).

0,1 мл раствора А наносят полосой 0,2—0,3 см на хроматографические пластины 25×30 см с незакрепленным слоем силикагеля КСК, с толщиной слоя 0,5 мм, или на пластину «Силуфол» размером 15×15 см. Величина фронта растворителя на пластинах с незакрепленным слоем силикагеля 25 см, на пластинах «Силуфол» — 12 см. После окончания хроматографирования пластину вынимают, маркируют пят-

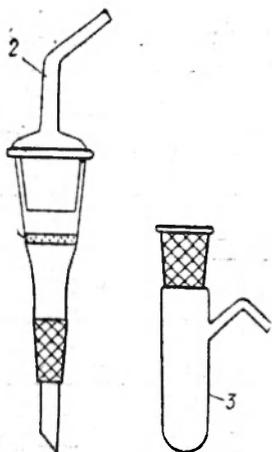


Рис. 6. Приспособление для снятия зоны с хроматограммы.

1 — стеклянный фильтр № 4 (шлиф № 14); 2 — Г-отводная трубка (шлиф № 29); 3 — пробирка с отводом (шлиф № 14).

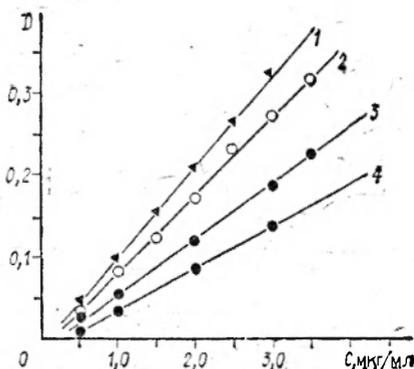


Рис. 7. Спектры поглощения антрахинонов в 95%-м спирте.

1 — франгулаэмодин; 2 — франгулин; 3 — глюкофрангулин; 4 — хризофановая кислота, D — оптическая плотность.

на в УФ-свете ($h\nu$, глюкофрангулина около 15, франгулина — 4, франгулаэмодина — 55, хризофановой кислоты — 70). Каждое пятно с помощью специального приспособления (рис. 6) отдельно переносят в колбу для элюирования.

Собранные в колбу для элюирования полосы сорбента с веществами элюируют 0,5 н. раствором едкого натра (3 раза по 10 мл), количественно переносят в мерные колбы вместимостью 50 мл и доводят объемы растворов 0,5 н. раствором едкого натра до меток. Через 20 мин измеряют оптическую плотность растворов при максимумах поглощения каждого из антрахинонов (483—515 нм) (рис. 7, 8). При измерении оптических плотностей в качестве эталонного раствора используют элюат из чистого слоя силикагеля, площадь которого равна величине площади пятен веществ.

Количество отдельных антрахинонов в процентах (X) вычисляют по соответствующим калибровочным кривым, построенным с учетом потерь на стадиях хроматографирования и элюирования по формуле: $X = \frac{C \cdot 100}{(a - b) \cdot 50}$, где C — количество вещества, найденное по калибровочному графику, г; a — навеска, г; b — влага, %.

Для расчета калибровочных кривых используют значения семи параллельных определений, обработанных методом наименьших квадратов для каждой концентрации (рис. 9).

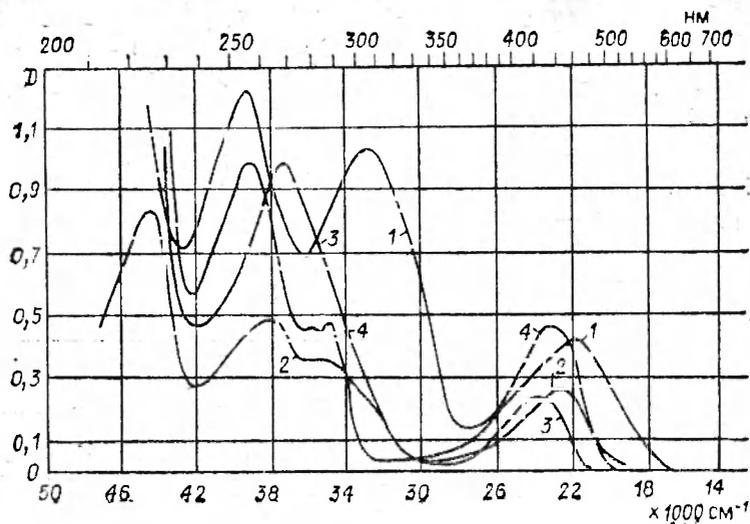


Рис. 8. Спектры поглощения антрахинонов в 0,5 н. растворе едкого натра.

Усл. обозн. см. на рис. 7.

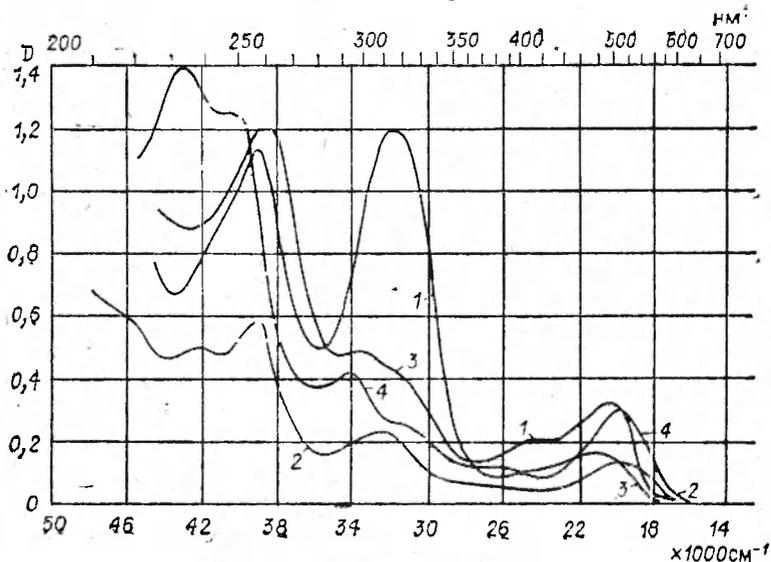


Рис. 9. Калибровочные графики антрахинонов в 0,5 н. растворе едкого натра.

1 — франгулаэмодина при 483 нм; 2 — кризофановой кислоты при 515 нм; 3 — глюкофрангулина при 475 нм; 4 — франгулина при 500 нм. С — концентрации раствора; D — оптическая плотность.

Содержание антрахинонов в исследуемых образцах составило: глюкофрангулина — 1,1—1,5 %, франгулина — 0,7—1,0 %; франгулаэмодин — 0,2—0,6 %.

Применяют кору крушины в виде отвара в качестве мягкодействующего слабительного средства. Отвар готовят следующим образом: 1 столовую ложку коры заливают стаканом кипяченой воды, кипятят 20 мин, процеживают, охлаждают. Принимают по полстакана (100 мл) на ночь и утром. Для приготовления отвара следует применять кору крушины, подвергнутую тепловой обработке при 100 °С в течение 1—1,5 ч или пролежавшую не менее 1—2 лет на складе. Применение свежей коры вызывает тошноту и рвоту в связи с содержанием в сырье антранолов, оказывающих сильное действие на слизистую оболочку желудка. При хранении или тепловой обработке эти соединения разрушаются.

Хранится кора крушины ломкой в аптеках — в ящиках, на складах — в тюках и кипах, резаное сырье — в мешках. Срок годности 5 лет.

Рамнил — *Rhamnilum*

Сухой стандартизованный препарат создан в Институте фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе АН Грузинской ССР. Представляет собой оранжево-коричневый порошок без запаха и вкуса. Сумма производных оксиметилантрахинона представлена в основном гликозидом, франгулином и антрахинонами — франгулаэмодином и хризофановой кислотой.

Количественное определение антрахинонов можно проводить как по методике, принятой для коры крушины, так и по более объективной хроматоспектрофотометрической методике, разработанной авторами препарата [110].

0,5 г порошка препарата (точная навеска) растворяют в 0,5—1,0 мл ацетона и полоской (в 25 мм) количественно наносят на пластину с силикагелем (25×180 мм). Хроматографируют в системе толуол — ацетон — 50%-я уксусная кислота (4 : 1 : 0,5). Величина фронта растворителя 120 мм. Хроматограмму после сушки просматривают в УФ-свете. Пятна маркируют и переносят, как было описано в хроматоспектрофотометрической методике анализа антрахинонов коры крушины, в мерные колбы. Растворитель — метанол. Полученные растворы спектрофотометрируют в кюветках с толщиной слоя 10 мм при длинах волн 260 нм для франгулаэмодина, 265 нм — для франгулина и 255 нм — для хризофановой кислоты. Раствором сравнения служит метанольный элюат сорбента. Количество антрахинонов расчи-

тывают по калибровочным графикам, построенным для каждого из трех перечисленных веществ.

Установлено, что содержание каждого из биологически активных веществ от общей суммы антрахинонов составляет: франгулина — 40—45 %, франгулаэмодина — 10—12 %, хризофановой кислоты — 6—9 %.

Хранится препарат в сухом, защищенном от света месте. Срок годности 3 года. Выпускается в таблетках, содержащих по 0,05 г препарата. Назначается как мягкое слабительное по 1—2 таблетки перед сном.

Экстракт крушины жидкий — Extractum Frangulae fluidum

Препарат включен в Государственную фармакопею СССР X издания (с. 258) и представляет собой жидкость темно-буро-красного цвета, горького вкуса, в тонком слое прозрачную, при добавлении воды образующую мутный раствор. Для изготовления экстракта крушины жидкого используется кора крушины ольховидной, но допускается также кора крушины имеретинской — *Rhamnus imeretina* Koehne. сем. Rhamnaceae.

Подлинность препарата. 0,5 мл экстракта смешивают с 1 мл спирта и 10 мл воды, кипятят в течение 1 мин и по охлаждении фильтруют. Фильтрат взбалтывают с 10 мл эфира, отстаивают и отделяют эфирный слой, окрашенный в интенсивно желтый цвет (хризофановая кислота). 5 мл эфирного раствора взбалтывают в течение 1 мин с 5 мл раствора аммиака. Раствор аммиака должен быть окрашен в интенсивный вишнево-красный цвет, цвет эфирного слоя не изменяется (оксиметилантрахиноны).

Количественное определение производных антрацена в жидком экстракте крушины проводят по методике, описанной для коры растения, используют точную навеску препарата около 0,15 г.

Содержание производных антрацена в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot V \cdot K}{1000 \cdot a},$$

где *a* — количество препарата, взятое для определения, мл.

Содержание производных антрацена в препарате должно быть не менее 1,2 %.

Хранится экстракт крушины жидкий в хорошо закупоренных сосудах, в защищенном от света месте, Срок годно-

сти 1 год, после переконтроля — 1 год 6 мес. Выпускается препарат во флаконах по 100 мл из оранжевого стекла. Назначается как мягкое слабительное перед сном по 20—40 капель на прием.

Экстракт крушины сухой — *Extractum Frangulae siccum*

Препарат включен в Государственную фармакопею СССР X издания (с. 259). Представляет собой небольшие комочки или порошок бурого цвета, слабого своеобразного запаха, горького вкуса.

Подлинность препарата. 0,1 г сухого экстракта крушины дает первую реакцию подлинности, указанную для экстракта крушины жидкого.

Количественное определение производных антрацена в сухом экстракте проводят по методике, описанной для коры растения, используя точную навеску около 0,02 г.

Содержание производных антрацена в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot V \cdot K}{1000 \cdot a}$$

Содержание производных антрацена в препарате должно быть не менее 6 %.

Хранится препарат в хорошо закупоренных сосудах, в защищенном от света месте. Срок годности 3 года. Выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,2 г, принимают по 1—2 таблетки перед сном в качестве мягкого слабительного средства.

Сироп крушины — *Sirupus Frangulae*

Препарат создан во ВНИИХТЛС и представляет собой темно-коричневую густоватую жидкость со специфическим запахом.

Подлинность. 1 мл сиропа смешивают с 1 мл 95%-го спирта и 10 мл воды, кипятят в течение 1 мин и по охлаждению фильтруют. Фильтрат взбалтывают с 10 мл эфира, отстаивают и отделяют эфирный слой, окрашенный в интенсивно-желтый цвет.

5 мл эфирного раствора взбалтывают в течение 1 мин с 5 мл раствора аммиака; раствор аммиака окрашивается в вишнево-красный цвет (оксиметилантрахиноны). Плотность и содержание тяжелых металлов в препарате определя-

ют методам, описанным в Государственной фармакопее СССР X издания (с. 253, 773).

Количественное определение производных антрацена в сиропе крушины проводят по методике, разработанной во ВНИИХТЛС Н. П. Бублик. Около 6 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл метилового спирта и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки (раствор А).

Через 20 мин 1 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 434 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют метиловый спирт.

Содержание антрахинонов в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100}{a},$$

где C — количество антрахинонов в 1 мл, найденное по калибровочному графику, построенному по франгулаэмодин-стандарту, г; a — навеска, г. Содержание суммы антрахинонов в препарате должно быть не менее 0,50 %.

Построение калибровочного графика. Точную навеску (0,05 г) франгулаэмодин-стандарт (ВФС 42-1270-82) растворяют в небольшом количестве метилового спирта в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки. Отбирают 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0 мл приготовленного раствора в мерные колбы вместимостью 50 мл и доводят объемы растворов метиловым спиртом до меток. Измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 434 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют метиловый спирт.

Для построения калибровочного графика на оси ординат откладывают величину оптической плотности, а на оси абсцисс — концентрацию вещества в 1 мл раствора, выраженную в микрограммах.

Раствор применяют свежеприготовленным. Для каждого прибора строят калибровочный график.

Применяется сироп крушины в качестве слабительного средства при хронических запорах, лучше натощак. Доза для взрослых — 1—2 чайные ложки, но не более столовой ложки на прием, 1—2 раза в день; детям — соответственно возрасту: 3—4 года — 1/4 чайной ложки, 5—8 лет — 0,5—

1 чайную ложку, 9—11 лет — 1—1,5 чайной ложки 1 раз в день. При применении препарата могут наблюдаться кожная сыпь, боли в животе. В этих случаях его прием следует прекратить. Возможно окрашивание мочи в желтый цвет (наличие хризофановой кислоты), не опасное для организма и не требующее отмены препарата.

Противопоказан сироп крушины при острых воспалительных заболеваниях кишечника, маточных кровотечениях, беременности. Выпускается во флаконах из оранжевого стекла по 50 и 100 мл.

Хранится препарат в защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С. Срок годности 2 года.

Помимо указанных препаратов коры крушины в медицинской практике применяют сбор желудочный (ФС 42-1043—75), в состав которого входит кора крушины, а в экстемпоральных прописях рекомендован слабительный чай.

Кроме описанных препаратов в медицинской практике используются сборы, в состав которых входит кора крушины.

Ч а й с л а б и т е л ь н ы й № 1. Состав: коры крушины 3 части, листьев крапивы 2 части, травы тысячелистника 1 часть. Одну столовую ложку чая заварить кипятком, настоять 20 мин, процедить. Доза на прием 1/2—1 стакан на ночь.

С б о р ж е л у д о ч н ы й № 3 (*Species stomachicae* N 3). Состав: коры крушины измельченной и листьев крапивы измельченных по 30 г, листьев мяты перечной измельченных — 10 г, корневищ с корнями валерианы — 10 г и корневищ аира измельченных по 10 г. Применяют в виде настоя (столовая ложка на стакан кипятка) по 1/2 стакана утром и вечером. Выпускается сбор в бумажных пакетах по 100 г, хранится в сухом, прохладном месте. Срок годности 1 год.

**КРУШИНА СЛАБИТЕЛЬНАЯ — *RHAMNUS CATHARTICA* L.
ПЛОД ЖОСТЕРА —
FRUCTUS RHAMNI CATHARTICAE**

Относится к семейству Крушиновые — *Rhamnaceae*. Произрастает в средних и южных районах европейской части СССР, главным образом на Украине и Башкирии, на Кавказе, в лесостепной зоне Западной Сибири.

В качестве лекарственного средства используют собранные поздней осенью в зрелом состоянии и высушенные плоды этого дикорастущего кустарника.

Внешние признаки. Округлые, сморщенные, блестящие плоды-костянки, 5—8 мм в диаметре, почти черные, с небольшим малозаметным остатком столбика и с сохранившейся цветоножкой или углублением на месте ее отрыва. В бурой мякоти находятся три-четыре темно-бурые косточки с твердой кожурой, разнообразной формы (от трехгранной до яйцевидной). Запах слабый, неприятный; вкус сладковато-горьковатый.

Качественные реакции. 1 г плодов кипятят в течение нескольких минут с 10 мл раствора едкого натра, разбавляют 10 мл воды и фильтруют. По охлаждении фильтрат подкисляют разведенной соляной кислотой до слабокислой реакции и взбалтывают с 10 мл эфира; при этом эфир принимает желтую окраску. 5 мл эфирного извлечения взбалтывают с равным объемом раствора аммиака; последний принимает устойчивое вишнево-красное окрашивание, а эфирный слой остается желтым.

Возможные примеси плодов других растений. Плоды крушины ольховидной — *Frangula alnus* M. U. — черные, неблестящие, шарообразные костянки, содержат 2 (3) чечевичеобразные косточки с клювовидным хрящеватым выростом.

Хранится сырье в аптеках — в ящиках; на складах — в мешках. В медицинской практике плоды жостера применяются в виде отвара и настоя. 1 столовую ложку плодов заваривают в стакане кипятка, настаивают 2 ч, процеживают. Доза приема — 1/2 стакана на ночь.

РЕВЕНЬ ТАНГУТСКИЙ —

RHEUM PALMATUM L. VAR. *TANGUTICUM* MAXIM.

Относится к семейству Гречишные — Polygonaceae. В СССР культивируется на Украине, Белоруссии, в Московской, Воронежской и Новосибирской областях. В медицинской практике применяют корень ревеня для приготовления порошка, таблеток и сухого экстракта. Сырье заготавливают осенью или ранней весной в возрасте не менее 3 лет. Корни и корневища ревеня содержат антрагликозиды, танногликозиды, хризофановую кислоту, смолистые, красящие вещества. Основными действующими веществами являются антрагликозиды, которые после отщепления сахара образуют реоэмодин и другие производные антрахинона. Слабительный эффект после приема препаратов ревеня наступает, как и при приеме препаратов крушины, через 8—10 ч.

Корень ревеня — *Radix Rhei*

Внешние признаки. Куски корней в небольшое количество кусков корневищ различной формы, толщиной до 3 см. Куски снаружи с темно-бурой пробкой, с внутренней стороны желто-бурого или оранжево-бурого цвета; свежий излом зернистый беловатый, с оранжевыми пятнами и полосками. Запах своеобразный, вкус горьковатый, вяжущий. Под лупой на поперечном разрезе видно беспучковое лучистое строение корней; реже попадаются корневища, имеющие большую сердцевину, где расположены добавочные проводящие пучки в виде звездочек, очень мелких, но заметных в лупу. Дробленое сырье — кусочки корней, реже корневищ, различной формы, размером от 1 до 8 мм.

Качественные реакции на производные антрацена. 0,1 г порошка ревеня кипятят в течение нескольких минут с 10 мл 10%-го спиртового раствора едкого натра и фильтруют. По охлаждении фильтрат подкисляют разведенной соляной кислотой до слабокислой реакции и взбалтывают с 10 мл эфира; эфирный слой окрашивается в желтый цвет. 5 мл эфирного извлечения взбалтывают с равным объемом раствора аммиака; последний приобретает вишнево-красную окраску, а эфирный слой остается желтым.

При микровозгонке получается желтый кристаллический налет, дающий с раствором едкого натра кроваво-красное окрашивание.

Испытание на чистоту. 10 г порошка сырья кипятят в течение 15 мин с 50 мл 70%-го спирта и затем фильтруют. Фильтрат выпаривают до объема 5—6 мл и по охлаждении взбалтывают с 10—15 мл эфира. Извлечение через 24 ч должно оставаться прозрачным.

Извлечение из ревеня черноморского — *Rheum rhaponticum* L., не имеющего лекарственного значения, дает кристаллический осадок, который под микроскопом имеет вид длинных призм; осадок этот со временем увеличивается. Его отфильтровывают, промывают на фильтре водой и высушивают. От прибавления концентрированной серной кислоты кристаллы окрашиваются в пурпурно-красный цвет, переходящий затем в оранжевый (рапонтидин).

Количественное определение производных антрацена в корне ревеня проводят по методике, описанной для коры крушины. Общее содержание производных антрацена должно быть не менее 3,4 %.

Хранятся сырье ревеня в аптеках — в банках, жестянках или ящичках; на складах — в мешках. Срок годности 5 лет.

Допускается к применению импортное сырье, относящееся к видам секции *Palmata* (проба на отсутствие рапонтицина) и отвечающее требованиям Государственной фармакопеи СССР по содержанию производных антрацена.

**Таблетки ревеня —
Tabulettae radicis Rhei**

Таблетки желто-бурого цвета. Содержат по 0,3 или 0,5 г мелко измельченного корня ревеня.

Подлинность. 0,1 г порошка растертых таблеток дает качественную реакцию, указанную для экстракта крушины жидкого.

Количественное определение производных антрацена. В порошке растертых таблеток в количестве около 0,05 г (точная навеска) проводят определение производных антрацена по методике, описанной для коры крушины. Содержание производных антрацена в таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot V \cdot b}{a \cdot 1000 \cdot 100} \%$$

где a — навеска препарата, г; b — средняя масса таблетки, г; C — концентрация производных антрацена, найденная по калибровочному графику, мг/100 мл; V — объем всего щелочного извлечения, мл.

Содержание производных антрацена должно быть не менее 0,009 или 0,015 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Хранятся таблетки ревеня в защищенном от света месте. Срок годности 10 лет. В качестве слабительного средства их назначают на прием взрослым по 0,5—2 г; детям 2 лет — 0,1 г.; 3—4 — 0,15; 5—6 — 0,2; г; 7—9 — 0,25—0,5 г; 10—14 лет — 0,5—1,0 г. Детям в возрасте до 1 года не назначают.

**Экстракт ревеня сухой —
Extractum Rhei siccum**

Внешние признаки. Крупный порошок желтовато-бурого цвета, своеобразного запаха, горьковатого вкуса. С водой (1 : 100) дает мутный раствор кислой реакции. С равным

объемом спирта указанный водный раствор становится прозрачным.

Подлинность. 0,1 г препарата смачивают 1 мл спирта и 10 мл 1%-го раствора едкого натра и кипятят 1 мин. К 5 мл фильтрата прибавляют разведенной соляной кислоты до слабокислой реакции и взбалтывают с 10 мл эфира. Эфирный слой окрашивается в желтый цвет, при взбалтывании отделенного эфирного слоя с 5 мл раствора аммиака водный слой окрашивается в вишнево-красный цвет. Цвет эфирного слоя не изменяется.

Количественное определение производных антрацена. Около 0,05 г препарата (точная навеска) помещают в колбу вместимостью 200 мл и проводят определение производных антрацена по методике, описанной для коры крушины. Содержание производных антрацена должно быть не менее 3 %.

Хранится экстракт ревеня в сухом прохладном, защищенном от света месте. Назначают препарат в качестве слабительного средства. Доза в зависимости от возраста от 0,1 до 2 г на прием.

КАССИЯ ОСТРОЛИСТНАЯ —

***CASSIA ACUTIFOLIA* DEL.**

КАССИЯ УЗКОЛИСТНАЯ —

***CASSIA ANGUSTIFOLIA* VANL.**

Относятся к семейству Бобовые — Fabaceae. В СССР культивируются в Средней Азии как однолетняя культура. В медицинской практике применяют листья сенны для приготовления сухого экстракта и настоя. Сырье заготавливают в период, когда большая часть листьев приобретает голубоватый оттенок (примерно в середине августа). Убирают листья кассии в два-три приема. Фармакологические свойства кассии определяют антрагликозиды, в том числе: глюкоалоземодин, глюкореин, сеннозиды А и Б и др. Кроме того, в листьях сенны содержатся флавонолы (изорафнетин, кемпферол и их гликозиды), смолистые вещества, вызывающие нежелательное действие (боли в кишечнике). Слабительный эффект препаратов сенны наблюдается на 2—3-й день приема.

Лист сенны — *Folium Sennae*

Внешние признаки. Удлиненно-ланцетовидные, заостренные к верхушке, у основания неравнобокие, тонкие, ломкие, цельнокрайние листочки с очень коротким череш-

ком. Вторичные жилки, ясно заметные с обеих сторон, отходят под острыми углами от главной жилки и анастомозируют между собой дугами параллельно краю листочка. Размеры в среднем: длина листочка кассии остролистной 1—3 см, ширина 0,4—1,2 см; кассии узколистной — длина 2—6 см, ширина 0,6—2 см. Цвет с обеих сторон серо-зеленый, матовый, запах слабый; вкус 10%-го настоя горький.

Качественные реакции на производные антрацена. 0,5 г порошка листьев кипятят в течение нескольких минут с 10 мл 10%-го спиртового раствора едкого натра и фильтруют. По охлаждении фильтрат подкисляют разведенной соляной кислотой до слабокислой реакции и взбалтывают с 10 мл эфира; при этом эфир принимает зеленовато-желтую окраску. 5 мл эфирного извлечения взбалтывают с равным объемом раствора аммиака; последний принимает устойчивое вишнево-красное окрашивание.

Количественное определение производных антрацена. 10—15 г сырья, взятого из средней пробы, измельчают до мелко-го порошка. В колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) этого порошка, приливают 7,5 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл концентрированной соляной кислоты, смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Во избежание пригорания смесь периодически помешивают, покачивая колбу. По истечении 30 мин колбу охлаждают, добавляют через холодильник 30 мл эфира и кипятят на водяной бане 15 мин. Затем извлечение охлаждают и процеживают через вату в делительную воронку вместимостью 300 мл и вату промывают 20 мл эфира. Вату переносят обратно в колбу, добавляют 25 мл эфира и кипятят 15 мин. Охлажденное эфирное извлечение фильтруют через вату в ту же делительную воронку. Колбу дважды ополаскивают эфиром (по 10 мл) и фильтруют через ту же вату. Объединенную эфирно-уксусную вытяжку для удаления избытка кислоты взбалтывают с 40 мл воды, водный слой отбрасывают. К извлечению, находящемуся в делительной воронке, приливают 100 мл щелочно-аммиачного раствора (5%-й раствор едкого натра, содержащий 2 % аммиака) и осторожно взбалтывают в течение 5 мин. После отстаивания слой сливают в мерную колбу вместимостью 250 мл и продолжают извлечение щелочно-аммиачным раствором по 25 мл до прекращения окрашивания водного слоя в красный цвет. Объединенные щелочные извлечения доводят щелочно-аммиачным раствором до метки. 25 мл полученного раствора в широкогорлой колбе нагревают на водяной бане 15 мин при периодическом перемешивании, затем охлаждают, коли-

чественно переносят жидкость в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора до метки. В зависимости от интенсивности окраски может быть взята мерная колба другой вместимости.

Оптическую плотность раствора измеряют на фотоэлектроколориметре ФЭК-М с зеленым светофильтром в кювете с толщиной слоя 10 мм. Нулевая точка устанавливается по дистиллированной воде.

Концентрацию производных антрацена в колориметрическом растворе, выраженных в истизине, определяют по калибровочному графику, построенному по растворам хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (построение калибровочного графика см. выше).

Содержание производных антрацена в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot V \cdot K}{a \cdot 10 \cdot (100 - b)},$$

где C — концентрация производных антрацена, найденная по калибровочному графику, мг/100 мл; V — первоначальный объем извлечения (250 мл); K — коэффициент разбавления после нагревания; a — навеска сырья, г; b — влага, %. Содержание производных антрацена должно быть не менее 1 %.

Хранится сырье сены в аптеках — в ящиках или жестянках, в сухом месте; на складах — в тюках или кипах. Порошок сохраняют в закупоренных банках, в защищенном от света месте. Срок годности 3 года.

Применяют лист сены в качестве слабительного средства при атонии толстого кишечника, привычных запорах. Водный настой из 5—10 г листьев на 100 мл воды назначают по 1 столовой ложке 1—2—3 раза в день. Измельченный лист сены выпускается также в виде брикетов массой по 75 г, разделенных на 10 долек (ВФС 42-1649—86). Две дольки заливают стаканом кипящей воды, кипятят 5 мин, настаивают в течение часа, процеживают, охлаждают. Принимают по столовой ложке 1—2—3 раза в день. Слабительное действие настоя листа сены обусловлено антрахинонами, производными 1,8-диоксиантрахинона. В связи с малым содержанием смолистых веществ препарат не оказывает раздражающего действия на кишечник и хорошо переносится.

Таблетки экстракта сенны сухого — Tabulettae Extracti Sennae siccum

Таблетки коричневатого-серого цвета (с вкраплениями), сладковато-горького вкуса. Содержат 0,3 г сухого экстракта, полученного из листьев сенны путем извлечения 70%-м спиртом. Выпускаются в банках по 25 таблеток, хранятся в сухом месте. Срок годности 2 года.

Назначают в качестве слабительного средства по 1—2 таблетки 2—3 раза в день перед едой или по 1—2 таблетки на ночь и утром натощак.

Кафиол — *Cafiolum*

Кафиол, созданный во Всесоюзном научно-исследовательском институте химии и технологии лекарственных средств, является комбинированным препаратом, содержащим измельченные листья (0,7 г) и плоды (0,3 г) сенны, плоды инжира (4,4 г), мякоть плодов сливы (2,2 г) и вазелиновое масло (0,84 г). В медицинской практике используется в виде темно-бурых с желтыми вкраплениями брикетов плотной консистенции, своеобразного фруктового запаха и вкуса.

Кафиол оказывает слабительное действие за счет раздражения химиорецепторов (антрахиноны листьев и плодов сенны) и механорецепторов кишечника (пектины плодов инжира и сливы), а также в результате облегчения продвижения содержимого кишечника (вазелиновое масло).

Под влиянием препарата у больных, страдающих запорами, скорость продвижения содержимого кишечника увеличивается в 2—3 раза и через 8—12 ч после приема препарата наступает его опорожнение. Он не раздражает слизистую оболочку прямой и дистальной части толстой кишки, не изменяет кишечной микрофлоры.

Назначают кафиол в качестве слабительного средства при запорах различного происхождения. Кафиол принимают внутрь, лучше в вечернее время. Брикет нужно разжевать. Дозу препарата следует подбирать индивидуально: в большинстве случаев достаточно 1/2—1 брикета на прием, при упорных длительных запорах и хорошей переносимости разовую дозу кафиола можно повысить до 1,5—2 брикетов, увеличив число приемов. Высшая суточная доза — 6 брикетов. В зависимости от характера заболевания препарат принимают 1 раз или курсами в течение 10—14 дней. Курсы лечения при необходимости можно повторить. После приема кафиола возможно появление схваткообразных болей в жи-

воте, частого жидкого стула. Эти явления проходят после отмены препарата или уменьшения дозы.

Кафиол выпускают в виде брикетов весом по 8,44 г, завернутых в парафинированную бумагу и фольгу. Хранится препарат в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

Сенадексин — Senadexinum

Таблетки коричневого цвета с вкраплениями и запахом ванилина. Содержат по 0,07 г кальциевых солей сеннозидов А и Б. Применяется в качестве слабительного средства.

Подлинность. 0,02 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 5 мл воды, подкисленной 1 мл разведенной соляной кислоты и нагревают в горячей водяной бане в течение 15 мин, охлаждают, прибавляют 5 мл эфира и встряхивают в делительной воронке в течение 3 мин. Эфирный слой отделяют и выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К охлажденному остатку прибавляют 2 мл раствора аммиака; раствор приобретает оранжево-красную окраску. Нагревают раствор на кипящей водяной бане в течение 5 мин; появляется красно-фиолетовое окрашивание (сеннозиды).

Количественное определение сеннозидов кальция. Три таблетки взбалтывают в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют. 10 мл фильтрата помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл воды, при необходимости устанавливают 1 н. раствором едкого натра рН в пределах 6,5—7,0 по универсальной индикаторной бумаге, прибавляют 20 мл воды и извлекают хлороформом 3 раза по 40 мл каждый раз. Хлороформные извлечения промывают 0,1 н. раствором соляной кислоты 2 раза по 5 мл. Хлороформный слой отделяют, водный слой и промывные воды объединяют, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 13,5 мл 10 н. раствора серной кислоты и помещают в кипящую водяную баню (с уровнем воды не ниже уровня содержимого в колбе) на 10 мин и тотчас охлаждают. Охлажденный раствор количественно переносят в делительную воронку с помощью 10 мл 1 н. раствора едкого натра и 5 мл воды, прибавляют 25 мл эфира и тщательно встряхивают. Водный слой отделяют, а эфирный сливают так, чтобы оставить нерастворимый коричневый осадок в делительной воронке. Осадок растворяют в 5 мл 1 н. раствора едкого натра, при-

бавляют предварительно отделенный водный раствор и повторяют экстракцию эфиром 3 раза порциями по 25 мл. Объединенные эфирные извлечения экстрагируют 1 н. раствором едкого натра порциями по 20, 10 и 5,5 мл. Извлечения собирают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 1 н. раствором едкого натра до метки.

10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,3 мл 3%-го раствора перекиси водорода, 5 мл 1 н. раствора едкого натра и тотчас нагревают в кипящей водяной бане с уровнем воды не ниже уровня жидкости в колбе в течение 6 мин. Жидкость тотчас охлаждают, доводят объем раствора 1 н. раствором едкого натра до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 515 и 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Отношение показаний при 515 и 440 нм должно быть не менее чем 1,25.

В качестве раствора сравнения используют 1 н. раствор едкого натра.

Содержание сеннозидов кальция А и Б в миллиграммах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100}{3 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 130} = \frac{D}{31,2'}$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 515 нм; 130 — удельный показатель поглощения $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ сеннозида кальция при длине волны 515 нм.

Содержание $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{CaO}_{22}$ (сеннозидов кальция А и Б) в одной таблетке должно быть от 12,15 до 14,85 мг.

Выпускается препарат по 25 штук в бапках или по 10 штук в безъячейковой контурной упаковке из ламинированной бумаги, срок годности 3 года. Хранить в сухом прохладном месте.

Применяют внутрь перед едой по таблетке, желателльно на ночь. При отсутствии эффекта увеличивают дозу через несколько дней до 2—3 таблеток на прием. Детям 1—5 лет назначают по 1/2 таблетки (при необходимости до таблетки), детям 4—12 лет — по таблетке (при необходимости до 1 1/2 — 2 таблеток). Стул нормализуется через несколько дней после начала приема препарата.

Кроме описанных препаратов сенны, в медицинской практике используются следующие.

Настой сенны сложной, или венское питье — *Infusum Sennae compositum*. Получают из листьев сенны — 10 частей, натрия-калия тартрата — 10 частей, меда очищенного — 10 частей, спирта 95%-го — 10 частей,

кипящей воды — 75 частей. На прием взрослым назначают 1—3 столовые ложки; детям 2—4 лет — 1 чайную ложку; 5—7 лет — 1 десертную ложку; 8—14 лет — до 1 столовой ложки.

Чай слабительный № 2: листьев сенны — 3 части, коры крушины и плодов жостера — по 2 части, плодов аниса и солодкового корня — по 1 части. Одну столовую ложку чая заварить стаканом кипятка, настоять 20 мин, процедить. Припимать на ночь по 1/2—1 стакану.

**МАРЕНА КРАСИЛЬНАЯ —
RUBIA TINCTORUM L.**

Относится к семейству Мареновые — Rubiaceae. В СССР культивируется в южных районах Украины, Средней Азии и в Краснодарском крае. В Дагестанской, Чечено-Ингушской АССР, в некоторых районах Грузинской, Армянской и в Азербайджанской ССР произрастает близкий к марене красильной вид — марена красильная грузинская (*Rubia tinctorum* L. var *iberica* Fisch. ex DC). В медицинской практике применяют корни и корневища марены красильной (ФС 42-1646—81) для приготовления сухого экстракта. Сырье заготавливают ранней весной или поздней осенью до наступления заморозков. Основными биологически активными веществами сырья являются антрагликозиды, производные ализарина, пурпурина, реина, муньестина. Препараты марены оказывают спазмолитическое и мочегонное действие, способствуют разрыхлению мочевых конкрементов, содержащих фосфаты кальция и магния.

Корневище и корни марены — Rhizoma et radix Rubiae

Внешние признаки. Корневище и корни продольноморщинистые, цилиндрические, различной длины, толщиной от 2 до 18 мм, обычно с отслаивающейся пробкой. Цвет корневищ и корней снаружи красновато-коричневый, на изломе видна красновато-коричневая кора и оранжево-красная древесина. У корневищ в центре обычно имеется полость, Запах слабый, специфический. Вкус сладковатый, ватем слегка вяжущий и горький. При жевании слюна окрашивается в красновато-коричневый цвет. Дробленое сырье — кусочки корневищ и корней различной формы — красновато-коричневого цвета, проходящие сквозь сито № 70 с отверстиями диаметром 7 мм.

Количественное определение. а) Определение суммы производных антрацена. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито № 250 с отверстиями размером 0,25 мм по ГОСТ 4403—87. Около 0,1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 150—200 мл, приливают 7,5 мл ледяной уксусной кислоты, 1 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают с обратным холодильником при слабом кипении в течение 15 мин; при этом колбу периодически встряхивают, вращательными движениями, смывая появляющийся на ее стенках осадок. Затем колбу охлаждают холодной водой и антраценпроизводные извлекают эфиром 3 раза по 30 мл при подогревании с обратным холодильником на водяной бане (температура бани не выше 35 °С) в течение 15 мин с момента закипания эфира. После охлаждения колбы объемное эфирное извлечение фильтруют через вату в делительную воронку вместимостью 200—250 мл.

Эфирный раствор промывают от кислоты 2 раза по 20 мл воды и при непрерывном охлаждении приливают малыми порциями сначала 15 мл 30%-го раствора едкого натра, затем 25 мл смешанного раствора щелочей. Затем, не переставая охлаждать, смесь встряхивают в течение 5 мин и окрашенный раствор, содержащий производные антрацена, собирают в мерную колбу вместимостью 500 мл. Извлечение повторяют несколько раз до прекращения окрашивания щелочного раствора.

К объединенному щелочному извлечению в мерной колбе приливают 3 капли пергидроля, тщательно перемешивают и объем раствора доводят смешанным раствором щелочей до метки. Полученный раствор через 10 мин колориметрируют на фотоэлектроколориметре при длине 530—540 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм, используя в качестве раствора сравнения смешанный раствор щелочей.

По калибровочному графику находят содержание производных антрацена в граммах в 1 мл колориметрируемого раствора.

Содержание суммы производных антрацена в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{b(100 - c)},$$

где *a* — содержание свободных производных антрацена в 1 мл колориметрируемого раствора, найденное по калибровочному графику; *b* — масса сырья, г; *c* — потеря в массе при

высушивании сырья, %; 500 — общий объем колориметрируемого раствора, мл.

б) Определение свободных производных антрацена. Около 1 г (точная навеска) измельченной в порошок аналитической пробы сырья помещают в колбу (как указано в п. «а») и свободные, не связанные с сахарами производные антрацена экстрагируют эфиром 3 раза по 50 мл в течение 10 мин с момента закипания эфира. Затем колбу охлаждают и эфирные извлечения фильтруют через уплотненную вату в делительную воронку вместимостью 200 мл. Воронку с эфирным извлечением охлаждают и производные антрацена извлекают 3—4 раза по 20 мл смешанным раствором щелочей, каждый раз встряхивая в течение 5 мин. Щелочной раствор производных антрацена сливают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 каплю пергидроли, объем раствора доводят смешанным раствором щелочей до метки и перемешивают. Полученный раствор колориметрируют, как указано в п. «а».

Содержание свободных производных антрацена в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X_1 = \frac{a \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{b(100 - c)},$$

где a — содержание свободных производных антрацена в 1 мл колориметрируемого раствора, найденное по калибровочному графику, г; b — масса сырья, г; c — потеря в массе при высушивании сырья, %; 100 — общий объем колориметрируемого раствора, мл.

По разнице $X - X_1$ находят процентное содержание связанных производных антрацена в сырье.

Построение калибровочного графика. 50 г хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 250 мл воды, прибавляют 1 мл соляной кислоты и объем раствора доводят водой до метки. Полученный раствор является исходным (№ 10) и содержит хлорида кобальта 100 мг в 1 мл. Из этого раствора готовят серию разбавленных растворов (№ 1—9), содержащих хлорида кобальта соответственно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90 мг в 1 мл, и измеряют их оптические плотности на фотоэлектроколориметре с зеленым светофильтром в кювете с толщиной слоя 0,5 см при длине волны 530—540 нм.

Для построения калибровочного графика на оси абсцисс откладывают концентрацию растворов, а на оси ординат — их оптическую плотность (табл. 30).

Таблица 30

Соотношение концентраций растворов хлорида кобальта и свободных производных антрацена

Номер раствора	Содержание хлорида кобальта $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, г/мл	Содержание свободных производных антрацена, г/мл	Номер раствора	Содержание хлорида кобальта $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, г/мл	Содержание свободных производных антрацена, г/мл
1	0,010	0,0000027	6	0,060	0,0000176
2	0,020	0,0000060	7	0,070	0,0000204
3	0,030	0,0000088	8	0,080	0,0000233
4	0,040	0,0000117	9	0,090	0,0000260
5	0,050	0,0000146	10	0,100	0,0000281

Сырье марены красильной хранится на стеллажах, в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок годности 3 года.

**Таблетки экстракта марены красильной —
Tablettae Extracti Rubiae tinctorum**

Таблетки экстракта марены красильной по 0,25 г предложены ВИЛР в качестве препарата для лечения мочекаменной болезни.

Подлинность. К 0,25 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл воды, подкисляют 1 мл разведенной соляной кислоты и нагревают на водяной бане в течение 30 мин, после чего раствор приобретает зеленую окраску, переходящую в желтую. После охлаждения раствор встряхивают с 10 мл эфира, эфирное извлечение отделяют и встряхивают с 10 мл раствора едкого натра, водный слой при этом приобретает интенсивную красную окраску (оксиантрахиноны). Распадаемость таблеток — 30 мин.

Количественное определение. а) Определение суммы антрахинонов. Около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в колбу вместимостью 200 мл со шлифом, прибавляют 7,5 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл концентрированной соляной кислоты; после чего нагревают с обратным холодильником при слабом кипении в течение 15 мин. Затем колбу охлаждают и сумму антрахинонов извлекают эфиром трижды по 30 мл при подогревании с обратным холодильником в течение 15 мин с момента закипания эфира; колбу периодически встряхивают, смывая появляющийся на ее стенках осадок. После охлаждения колбы объединенные эфирные извлечения фильтруют через вагу в делительную воронку вместимостью 200 мл и промывают

водой 2 раза по 20 мл. К эфирному извлечению при непрерывном охлаждении прибавляют 15 мл 30%-го раствора едкого натра, затем 25 мл смешанного раствора щелочей (1 часть раствора едкого натра и 1 часть раствора аммиака). Полученную смесь, не переставая охлаждать, встряхивают 5 мин; окрашенный щелочной раствор, содержащий антрапроизводные, сливают в мерную колбу вместимостью 500 мл. Экстракцию повторяют несколько раз до прекращения окрашивания щелочного раствора.

К объединенным щелочным извлечениям в мерной колбе прибавляют 3 капли пергидроля, и объем раствора доводят тем же смешанным раствором щелочей до метки. Полученный раствор спустя 10 мин колориметрируют на фотоэлектроколориметре с зеленым светофильтром в кювете с толщиной слоя 0,5 см при длине волны 530—540 нм, используя в качестве раствора сравнения смешанный раствор щелочей.

По калибровочному графику находят содержание суммы антрахинонов в граммах в 1 мл колориметрируемого раствора.

Содержание суммы антрапроизводных в граммах (X) в одной таблетке вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \cdot 500 \cdot c}{b \cdot x}$$

где a — содержание суммы антрапроизводных в 1 мл колориметрируемого раствора, найденное по калибровочному графику, г; b — навеска порошка растертых таблеток, г; c — средняя масса одной таблетки, г.

Построение калибровочного графика: 50 г хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 250 мл воды, прибавляют 1 мл соляной кислоты и объем раствора доводят до метки водой.

б) Определение свободных антрахинонов. Около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в колбу (как указано в п. «а») и свободные, не связанные с сахарами антраценпроизводные экстрагируют эфиром 3 раза по 50 мл в течение 10 мин с момента закипания эфира. Затем охлажденные эфирные извлечения фильтруют через уплотненную вату в делительную воронку вместимостью 200 мл и антрапроизводные извлекают смешанным раствором щелочей 3—4 раза по 20 мл, каждый раз встряхивая воронку в течение 5 мин.

Щелочной раствор антрахинонов сливают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют каплю пергидроля и объем раствора доводят смешанным раствором щелочей до

метки. Полученный раствор колориметрируют, как указано в п. «а».

Содержание свободных антрахинонов в граммах (X_1) в одной таблетке вычисляют по формуле

$$X_1 = \frac{a_1 \cdot 100 \cdot c_1}{b_1},$$

где a_1 — содержание свободных антрахинонов в 1 мл колориметрируемого раствора, найденное по калибровочному графику, г; b_1 — навеска порошка растертых таблеток, г; c_1 — средняя масса одной таблетки, г.

По разности $X - X_1$ находят содержание связанных антрахинонов, которых должно быть не менее 0,02 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Выпускают таблетки экстракта марены красильной по 100 штук в банках из бесцветного стекла. Хранятся в сухом прохладном месте. Срок годности 2 года. Применяют внутрь по 2—3 таблетки 3 раза в день. Таблетки перед приемом растворяют в 1/2 стакана теплой воды. Курс лечения 20—30 дней (по необходимости повторяют через 4—6 нед). Марена обладает красящими свойствами, при приеме препарата моча окрашивается в красноватый цвет. При резком окрашивании мочи (в буро-красный цвет) уменьшают дозу и временно прекращают прием таблеток.

Марелин — Marelinum

Комбинированный препарат, в состав которого входят экстракты марены красильной, золотарника канадского, хвоща полевого, келлин, коргликон, салициламид, фосфорно-кислый магний, создан во ВНИИХТЛС. Отечественная промышленность выпускает его в виде таблеток, покрытых оболочкой голубого цвета, со слегка блестящей поверхностью.

Марелин обладает комплексным фармакологическим эффектом, оказывая спазмолитическое, диуретическое и противовоспалительное действие, что позволяет воздействовать на различные звенья сложного этиопатогенеза почечно-каменной болезни. При двусторонних и множественных камнях почек, состоящих из кальций-оксалатов и фосфатов, а также при уретеролитназе марелин способствует перемещению или отхождению конкрементов. Препарат снимает болевой синдром при почечной колике. Марелин повышает диурез и подкисляет мочу при ее стойкой щелочной реакции. При нефролитназе, осложненном калькулезным шелонефригом лече-

ние марелином приводит к обильному отхождению кристаллов мочевых солей, слизи, гноя, снижению ложной фосфатурии и лейкоцитурии. Марелин нормализует солевой обмен, снижает гиперфосфатурию и гипероксалурию.

Применяют препарат для лечения и профилактики фосфатного и оксалатного нефроуретеролитиаза, в том числе нефролитиаза, осложненного калькулезным пиелонефритом. Показанием к применению препарата являются наличие конкрементов чашечки и почечной лоханки, камни мочеточника различной величины и локализации, а также состояния после оперативного удаления почечных камней, их самостоятельного отхождения. Марелин показан также при солевом диатезе (фосфатурии и оксалурии).

При наличии конкрементов марелин назначают внутрь по 2—4 таблетки 3 раза в день перед едой. Длительность лечения составляет 20—30 дней. Лечение проводят курсами, обычно через 1—1,5 мес, количество которых определяется лечащим врачом в зависимости от состояния больного. В целях профилактики рецидивообразования после оперативного удаления камней или их самопроизвольного отхождения марелин назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 мес. В случае необходимости курс лечения повторяют через 4—6 мес.

При длительном применении марелина у больных с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта возможны диспепсические явления и обострения язвенной болезни. В этих случаях препарат следует назначать после еды.

Противопоказан марелин при остром и хроническом гломерулонефрите. С осторожностью нужно применять его при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выпускается марелин в форме таблеток по 100 штук в банках оранжевого стекла. Одна таблетка содержит: экстракт марены красильной — 0,0325 г, экстракт золотарника канадского — 0,0250 г, экстракт хвоща полевого — 0,0150 г, келлин — 0,0025 г, коргликон — 0,000125 г, салициламид — 0,0350 г, фосфорно-кислый магний — 0,0100 г. Хранится препарат в сухом прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КУМАРИНА И ФУРАНОХРОМОНА

Лекарственные растения, содержащие производные кумарина — фурукумарины, — являются основными источниками получения препаратов фотосенсибилизирующего действия.

Работы по созданию этой группы лекарственных препаратов сконцентрированы в трех научно-исследовательских институтах страны: ВНИИХТЛС, ВИЛР и Институте химии растительных веществ АН УзССР. Так, школой харьковских фитохимиков из плодов пастернака посевного (*Pastinaca sativa* L.) был выделен суммарный фурукумариновый препарат бероксан, сотрудниками ВИЛР из семян амми большой (*Ammi majus* L.) — суммарный препарат амми-фурин, а в Ташкентском институте химии растительных веществ — суммарные препараты псорален (из плодов и корней псоралеи косянковой *Psoralea drupacea* Bg.) и псоберан (из листьев смоковницы обыкновенной — *Ficus carica* L.).

Применение перечисленных препаратов в медицинской практике основано на свойстве различных фурукумаринов — псоралена, ксантотоксина, бергаптена, изопимпинеллина — сенсибилизировать кожу к действию света и стимулировать образование пигмента меланина при облучении ее УФ-светом. Установлено, что наибольшим фотосенсибилизирующим действием обладает псорален, затем ксантотоксин и бергаптен (около 30—40 % активности псоралена). У остальных природных фурукумаринов указанная активность незначительна или практически отсутствует.

В настоящее время насчитывается значительное число растений, содержащих псорален [278]. Имеются сведения, что псорален в растениях находится в виде глюкозида псоралеовой кислоты [315, 479]. Гликозид легко расщепляется под действием глюкозидазы до псоралена и D-глюкозы [30], поэтому содержание псоралена в сырье можно увеличить, что имеет немаловажное значение в производстве препарата.

Исследования харьковских фитохимиков, проведенные на образцах плодов *Coronilla scorpioides* L. (Koch.), *Psoralea drupacea* L. и в листьях *Ficus carica* L., позволили установить следующее: наиболее богатыми по содержанию псорала-

лена как в свободном состоянии, так и в связанном в виде гликозида являются плоды коронилы, количество псоралена в которых после ферментации достигает 0,92 % от массы абсолютно сухого сырья. В плодах псорален костянковой 0,45 % псоралена, в листьях фикуса — 0,32 %; плоды псорален наряду с псораленом содержат ангелицин, количество которого после ферментации увеличивается в 3 раза и составляет 0,74 %. Эти исследования дали возможность правильно оценить источники получения псоралена с учетом необходимости введения ферментации сырья как крайне важной стадии [278].

Наиболее доступным и дешевым сырьевым источником для получения препаратов фотосенсибилизирующего действия является инжир, или смоковница обыкновенная,

СМОКОВНИЦА ОБЫКНОВЕННАЯ (ИНЖИР)— *FICUS CARICA L.*

Относится к семейству Тутовые — *Moracea*. В СССР в диком виде встречается в некоторых районах Средней Азии и Закавказья. Там же разводят и культивируемые сорта инжира. В медицинской практике применяют листья для производства препарата псоберана, применяемого при лечении витилиго и гнездовой плешивости. Заготовку сырья проводят в течение сентября — октября после снятия плодов. Фармакологические свойства листьев инжира обыкновенного определяет смесь фурукумаринов — псорален и бергаптен.

Лист смоковницы обыкновенной — *Folium Ficusі caricae*

Внешние признаки. Листья длинночерешковые, пальчато-трех-пятираздельные с яйцевидными или продолговатыми лопастями, реже округло- или широкояйцевидные; по краю неравномерно редкозубчатые. Пластинка листа от 13 до 25 см длины и от 13 до 30 см ширины; обычно жесткошероховатая. Цвет листьев сверху зеленый, снизу серовато-зеленый из-за обилия волосков. На нижней поверхности листа выдаются жилки. Запах слабоароматный. Резаное сырье — кусочки различной формы размером от 0,5 до 10 мм.

Качественная реакция на производные кумарина. Измельченные листья инжира (1 г) заливают 10 мл 95%-го спирта и кипятят на водяной бане в колбе с обратным холо-

дильником в течение 30 мин. Спиртовое извлечение фильтруют, из фильтра отбирают 2 мл раствора и прибавляют к нему 5 мл 0,1 н. спиртового раствора едкого кали. Колбу с раствором нагревают на водяной бане и приливают 1 мл свежеприготовленного диазореактива; появляется вишнево-красная окраска (производные кумарина). На хроматограмме в испытуемом извлечении (0,05 мл) при просматривании в УФ-свете должно проявиться пятно голубого свечения на уровне пятна стандартного образца псоралена.

Количественное определение фурукумаринов. Около 5 г (с погрешностью до 0,01 г) листьев инжира, измельченных и просеянных сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм (ГОСТ 214—77), помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, заливают 50 мл 60%-го водного ацетона*, интенсивно встряхивают в течение 3 ч на вибрационном встряхивателе и 15 ч настаивают. Извлечение отфильтровывают через складчатый бумажный фильтр.

Стеклянную пластинку размером 13 × 18 см с невакренненным слоем нейтральной окиси алюминия (ТУ 6—09—3916—75, II ст. акт., сито № 32 по ГОСТ 4403—67, 60 меш) делят на четыре части. На стартовую линию двух частей наносят в виде полосы по 0,1 мл полученного извлечения, на третью часть 0,1 мл (25 мкг) раствора стандартного образца псоралена (раствор А), четвертая часть служит фоном (контрольная проба) при спектрофотометрировании. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, а затем помещают в камеру с эфиром и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха эфира (1—2 ч) и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Псоберан проявляется в виде голубого пятна на уровне пятна стандартного образца псоралена. Отмеченную зону сорбента с псобераном переносят в колбу со шлифом вместимостью 50—100 мл, заливают 20 мл 95%-го спирта закрывают пробкой и элюируют в термостате при температуре 40—50 °С в течение 3 ч. После охлаждения элюат отфильтровывают через воронку со стеклянным фильтром № (элюат должен быть прозрачным) и измеряют его оптическую плотность на спектрофотометре при длинах волн 246, 26 и 298 нм в кювете с толщиной слоя 10 мл по отношению

* Здесь и далее звездочки отсылают читателя к соответствующим методикам приготовления растворов, которые приводятся в конце разделов «Количественное определение».

контрольной пробе (элюат — 95%-й спирт — с равной по площади окиси алюминия, хроматографированной в тех же условиях без вещества).

Параллельно при тех же длинах волн измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца псоралена.

1. Содержание суммы псоралена и бергаптена (псоберана) в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot (100 - b)}$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 298 нм; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца псоралена при длине волны 298 нм; C_0 — концентрация раствора стандартного образца псоралена, г/мл; a — масса сырья, г; V_1 — общий объем извлечения, мл; V_2 — объем извлечения, нанесенного на хроматограмму, мл; V_3 — объем элюата, мл; b — потеря в массе при высушивании сырья, %.

2. Содержание псоралена в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{(D_1^{246} - D_1^{268}) \cdot C_0 \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{(D_1^{246} - D_0^{268}) \cdot a \cdot V_2 \cdot (100 - b)}$$

где D_1^{246} и D_1^{268} — оптическая плотность испытуемого раствора при длинах волн 246 и 268 нм; D_0^{246} и D_0^{268} — оптическая плотность раствора стандартного образца псоралена при длинах волн 246 и 268 нм; C_0 — концентрация раствора стандартного образца псоралена, г/мл; a — масса сырья, г; V_1 — общий объем извлечения, мл; V_2 — объем извлечения, нанесенного на хроматограмму, мл; V_3 — объем элюата, мл; b — потеря в массе при высушивании сырья, %.

* Приготовление 60%-го раствора ацетона. Смешивают 600 мл ацетона (ТУ 6-09-3513—74) и 400 мл воды.

** Приготовление раствора стандартного образца псоралена. 0,05 г (точная навеска) стандартного образца псоралена (ВФС 45-532—76) растворяют при энергичном встряхивании в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 200 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки (раствор А). 0,6 мл раствора А вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки (раствор Б).

1 мл раствора содержит 9,000006 г псоралена.

Раствор хранят в колбе с притертой пробкой в защищенном от света месте в течение 6 мес.

Приведенная методика разработана в Институте химии растительных веществ АН УзССР. Сотрудниками этого же института предложена методика хроматоспектрофотометрического определения суммы фурукумаринов в листьях инжира [273, 313].

Хроматоспектрофотометрическое определение суммы фурукумаринов: 5 г измельченных и прссеянных сквозь сито (размер отверстия 5 мм) воздушно-сухих листьев заливают 50 мл 60%-го водного раствора ацетона в колбе вместимостью 100 мл и энергично встряхивают 1 ч, фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этим же растворителем до метки.

0,1 мл экстракта и стандартного раствора псоралена наносят на хроматографическую пластину (18×24 см) с незакрепленным слоем окиси алюминия и хроматографируют в серном эфире. Пластины сушат при 40—50 °С 1 ч. По голубому свечению в УФ-свете ($\lambda = 254$ нм) снимают зону сорбента, соответствующую фурукумаринам и равную по площади зоне окиси алюминия без них (фон). Собранные зоны заливают 10 мл 95%-го спирта и помещают в термостат при температуре 50—60 °С на 1 ч. После охлаждения колб до комнатной температуры растворы фильтруют и измеряют оптическую плотность элюатов исследуемых образцов, а также стандартного вещества при длине волны 298 нм относительно фона.

Содержание суммы фурукумаринов в процентах (X) авторы [319] предлагают рассчитывать по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot V \cdot V_1 \cdot 10000}{D_0 \cdot a \cdot b \cdot (100 - h)^2}$$

где D_1 и D_0 — оптические плотности испытуемого и стандартного растворов; C_0 — навески стандартного образца, г; V — объем экстракта, нанесенного на хроматограмму, мл; a — навеска сырья, г; V_1 — общий объем элюата, мл; h — влага растительного сырья, %; b — потеря в массе при высушивании, %.

Учитывая, что биологическая активность фурукумаринов различна, содержание псоралена и бергаптена в листьях инжира, по данным Г. Ф. Федорина [278], следует проводить по следующей методике.

4—5 г (точная навеска) измельченного сырья, прссеянного сквозь сито (размер отверстий 0,5 мм), экстрагируют в течение 5—7 мин по 30 мл смесью хлороформа со спиртом (7 : 3) на кипящей водяной бане. Операцию повторяют 5 раз. После охлаждения объединенные извлечения фильтруют че-

рез стеклянный фильтр № 3. Растворитель отгоняют до объема 10—15 мл, количественно перенося 95%-м спиртом в мерную колбу вместимостью 25 мл.

0,2 мл полученного раствора наносят в виде полосы на пластину с кислой окисью алюминия (окись алюминия, подкисленная 0,5%-м раствором соляной кислоты и активированная при 170—180 °С в течение 2 ч). Хроматографируют в системе растворителей: гексан — хлороформ — диэтиловый эфир — этилацетат (20 : 3 : 1 : 1). После высушивания хроматограмму просматривают в УФ-свете, зоны псоралена и бергаптена собирают приспособлением в колбы (см. рис. 6), в которые предварительно отмеривают по 20 мл 50%-го спирта. Элюирование при перемешивании проводят в течение 30 мин. Полученную взвесь центрифугируют при 4000—5000 об/мин в течение 10—15 мин. Параллельно проводят контрольный опыт с равным по площади слоем сорбента без кумаринов на хроматограмме. Полученные растворы спектрофотометрируют при следующих длинах волн: псоралена — 291 нм, бергаптена — 310 нм. Параллельно измеряют оптическую плотность 0,001%-х спиртовых растворов псоралена и бергаптена.

Содержание фурукумаринов в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле

$$X = \frac{K \cdot D_1 \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 0,2} \%$$

где K — коэффициент адсорбции (псоралена — 1,0426 или бергаптена — 1,0381) сорбентом; D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; C_0 — концентрация раствора стандартного образца в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, г; a — навеска сырья, г.

Примечание. Так как псорален находится в сырье в виде гликозида псоралевои кислоты, общую сумму его можно узнать после проведения ферментного расщепления или расщепления 70%-й серной кислотой в течение 1 ч в колбе с обратным холодильником. После гидролиза взвесь фильтруют через стеклянный фильтр № 3. Извлечение кумаринов и дальнейшее количественное определение проводят по приведенной выше методике.

Листья инжира обыкновенного, упакованные в двойные мешки по 15—20 кг, хранят по списку Б, в сухом, хорошо проветриваемом помещении, на стеллажах. Срок годности : года.

Псоберан — Psoberanum

Препарат псоберан (ВФС 42-889 — 79) создан в Ташкентском институте химии растительных веществ АН УзССР и содержит сумму псоралена и бергаптена. По внешним признакам он представляет собой кремовый с желтоватым или сероватым оттенком порошок с характерным запахом.

Контроль чистоты препарата (отсутствие посторонних фурукумаринов) можно осуществить по данным хроматографического анализа в системах, описанных выше для количественной оценки фурукумаринов в листьях фикуса.

В основу предложенной авторами [313] спектрофотометрической методики входит измерение оптической плотности раствора псоралена и бергаптена при трех длинах волн — 246, 268 и 298 нм. При длинах волн 246 и 268 нм наблюдается наибольшая разность в интенсивности поглощения компонентов смеси, а при 298 нм удельные показатели поглощения обоих веществ равны. Последнее позволяет определить их суммарное поглощение относительно стандартного образца одного из компонентов препарата.

В отличие от известного спектрофотометрического метода в предлагаемой модификации для определения содержания компонентов смеси вместо абсолютных величин их поглощения берется отношение абсорбции (A) при 246 нм к абсорбции при 268 нм ($A = D_{246}/D_{268}$) и строится калибровочный график зависимости отношения поглощения A (ось ординат) от процентного соотношения псоралена и бергаптена (ось абсцисс) (рис. 10). Такой подход к анализу смеси позволяет исключить влияние примеси, а величина A используется в фармакопейном анализе как критерий подлинности.

Количественное определение суммы фурукумаринов.

0,05 г (точная навеска) препарата растворяют в спирте при нагревании до 70—80 °С в течение 10 мин в мерной колбе вместимостью 200 мл и доводя объем раствора тем же спиртом до метки. 0,6 мл раствора переносят в колбу

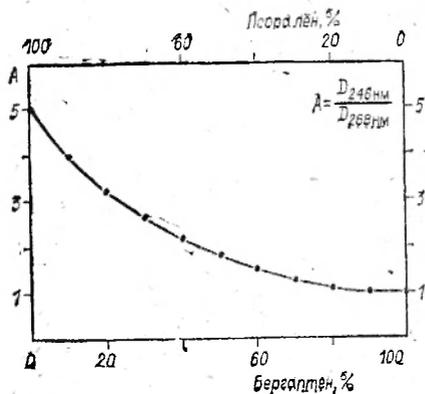


Рис. 10. Зависимость отношения поглощения A от процентного соотношения псоралена и бергаптена.

вместимостью 25 мл, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 246, 268 и 298 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца псоралена (ВФС 42-532 — 76) при $\lambda = 298$ нм и рассчитывают суммарное содержание (X , %) фурукумаринов в абсолютно сухом препарате по формуле

$$X = \frac{D \cdot b \cdot 100}{D_0 \cdot a}$$

где D , D_0 — оптические плотности испытуемого раствора (препарата) и раствора стандартного образца при $\lambda = 298$ нм; b — навеска стандартного образца, г; a — навеска препарата, г. Содержание суммы фурукумаринов в препарате должно быть не менее 95 % и не более 105 %.

Выпускается псоралан по 0,25—1 кг в банках из оранжевого стекла. Хранится по списку Б, в сухом защищенном от света месте. Срок годности 2 года. Препарат выпускается также в форме таблеток по 0,01 г по 50 штук во флаконах оранжевого стекла (ВФС 42-897 — 79) и 0,1 %-го раствора по 50 мл во флаконах оранжевого стекла (ВФС 42-899 — 79), которые хранятся также в сухом, защищенном от света месте и имеют срок годности 2 года.

Назначают псоралан по 0,1 г 2—3 раза в день; детям в возрасте от 5 до 10 лет в суточной дозе 0,01 г, 11—13 лет — 0,015 г, 14—16 лет — 0,02 г. Принимают за 30 мин до еды. При лечении витилиго смазывают депигментированные участки кожи, а при гнездовой плешивости — лишённые волос участки кожи — 0,1 %-м спиртовым раствором. Смазывают ежедневно или через день на ночь или за 2—3 ч до ультрафиолетового облучения, определяя до начала лечения биодозу. Продолжительность курса лечения 2—3 мес. При необходимости проводят повторные курсы с интервалом 1—1,5 мес.

Лечение должно осуществляться при тщательном врачебном наблюдении. При лечении препаратом возможны: головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, диспепсические явления. Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, острых желудочно-кишечных заболеваниях, гепатите, циррозе печени, остром и хроническом нефрите, диабете, гипертонической болезни, туберкулезе, заболеваниях крови, сердца, центральной нервной системы, злокачественных и доброкачественных опухолях, при беременности.

чения, полученного из навески сырья, мг; a — навеска сырья, г; b — потеря в массе при высушивании сырья, %.

* Приготовление раствора стандартного образца ксантотоксина. 0,05 г (точная навеска) ксантотоксина-стандарта (ФС 42-510—72) растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этим же спиртом до метки. 1 мл раствора содержит 0,0005 г ксантотоксина. Раствор хранят в защищенном от света месте в колбе с притертой пробкой 1 мес. Плоды пастернака посевного, упакованные в мешки по 30 кг, хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении, на стеллажах. Срок годности 4 года.

Препарат бероксан создан во ВНИИХТЛС и состоит из двух фурукумаринов — ксантотоксина и бергаптена, выделенных из плодов пастернака посевного. Применение бероксана в медицинской практике основано на свойстве фурукумаринов sensibilizировать кожу к действию света и стимулировать образование меланоцитами пигмента меланина при облучении ее ультрафиолетовыми лучами. Назначают препарат при витилиго, гнездом тотальном облысении, псориазе и других кожных заболеваниях.

Контроль качества препарата бероксана на наличие посторонних фурукумаринов осуществляется хроматографированием в системе петролейный эфир — диэтиловый эфир (2 : 1) на окиси алюминия, подкисленной 0,5%-й соляной кислотой и активированной при 170—180 °С в течение 2 ч. На хроматограмме должны быть обнаружены только два пятна — ксантотоксина желтого цвета с R_f около 0,18 и бергаптена голубовато-зеленого цвета с R_f около 0,22.

Хроматографирование можно проводить на бумаге в системе растворителей петролейный эфир — формамид.

Для оценки количественного содержания суммы фуранхромонв сотрудниками лаборатории аналитической химии ВНИИХТЛС предложена методика полярографического анализа. Следует подчеркнуть, что данная методика является первой полярографической методикой на лекарственные препараты растительного происхождения, внедренной в нормативно-технические документы у нас в стране.

Полярографическая методика количественного определения бероксана. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метиловом спирте и доводят объем раствора этим же спиртом до метки.

К 5 мл раствора прибавляют 3 мл 0,5 н. раствора гидроксида тетраэтиламмония в 50%-м метиловом спирте, тщательно перемешивают и помещают в электролизер. Затем через раствор пропускают водород в течение 15—20 м

и раствор полярографируют при катодной поляризации в интервале от $-1,4$ до $2,4$ В.

В тех же условиях полярографируют раствор стандартного образца ксантотоксина* (ФС 42-510 — 72), содержащий $0,0005$ г ксантотоксина в 1 мл раствора.

Содержание бероксана в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C_{ст} \cdot H_x \cdot 100 \cdot 100}{H_{ст} \cdot a} \%$$

где $C_{ст}$ — содержание ксантотоксина в 1 мл раствора стандартного образца, г; $H_{ст}$ — высота волны раствора стандартного образца, мм; H_x — высота волны испытуемого раствора, мм; a — навеска препарата, г. Содержание бероксана в препарате должно быть не менее $97,0$ %.

* Приготовление $0,5$ н. раствора тетраэтиламмоний гидроксида. 25 мл 30% -го раствора тетраэтиламмоний гидрат окиси (МРТУ 6-09-4992-68) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл воды и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки. Можно также применять в качестве фона 5% -й раствор тетраэтиламмоний иодида в 50% -м метиловом спирте.

В настоящее время, кроме методик полярографического анализа, сотрудниками лаборатории аналитической химии ВНИИХТЛС предложены хроматополярографические методики, сочетающие хроматографическое разделение ксантотоксина и бергаптена на бумаге с последующим полярографическим определением.

Наличие в структуре производных кумарина сопряженной π -электронной системы обуславливает сильное поглощение их в ультрафиолетовой и флуоресценцию в видимой областях спектра [275].

В отделе изучения качества лекарственных препаратов ВНИИХТЛС предложены спектрофотометрические методики раздельного и суммарного определения бергаптена и ксантотоксина в препарате бероксан, а также флуорометрическая методика раздельного определения данных соединений в указанном препарате.

В качестве стандартных образцов использованы ксантотоксин-стандарт и хроматографически чистый бергаптен. Расчет для спектрофотометрических методик проведен по удельным показателям поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$): для ксантотоксина 570 (301 нм), для бергаптена 650 (310 нм) и 570 (301 нм). Для раздельного определения, кроме того, учитывая 96 % десорбции веществ с сорбента, в формулу для расчета ввели коэффициент $1,04$. Расчет для флуорометрической ме-

тодики проводили по площади пика. Бергаптен и ксантотоксин были четко разделены в системе растворителей: петролейный эфир (2 : 1) на окиси алюминия, подкисленной 0,5%-й соляной кислотой и активированной при 170—180 °С в течение 2 ч.

Спектрофотометрические методики. Суммарное определение: измеряют оптическую плотность этанольного раствора препарата (концентрация 10^{-5} моль/л), используя в качестве раствора сравнения этанол. Расчет проводят по ксантотоксину. Относительная погрешность методики, найденная с надежностью $\alpha=0,95$, равна 1,4 %. Содержание суммы бергаптена и ксантотоксина в препарате колеблется в пределах 97,2—99,8 %.

Раздельное определение: 0,2 мл этанольного раствора препарата ($C = 5,10^{-3}$ моль/л) хроматографируют, зоны маркируют под УФ-светом, количественно переносят в колбы, в которые предварительно было отмерено по 20 мл 50%-го этанола. Элюирование при периодическом помешивании проводят на водяной бане при 50—60 °С в течение 10—15 мин. После охлаждения взвесь центрифугируют при 4000—5000 об/мин в течение 10 мин. Параллельно ставят контрольный опыт. Полученные растворы спектрофотометрируют. Относительная погрешность методики, найденная с надежностью $\alpha=0,95$, равна 2,9 %. Содержание бергаптена и ксантотоксина в препарате колеблется в пределах 29,3—31,1 % и 68,2—71,9 % соответственно.

Методика флуорометрического определения. На пластину наносят три точки этанольного раствора препарата ($C = 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л) по 0,01 мл. Параллельно наносят по 0,01 мл этанольные растворы стандартных образцов с концентрацией $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Проводят хроматографическое разделение. После высушивания хроматограмму помещают в приспособление для тонкослойной хроматографии флуоресцентного спектрофотометра МРГ-2А, сканируют при длине волны возбуждения 350 нм и флуоресценции 470 нм вдоль и поперек движения фронта растворителя. Расчет осуществляют по площади пика. Относительная погрешность методики, найденная с надежностью $\alpha=0,95$, равна 5,4 %. Содержание бергаптена и ксантотоксина в препарате колеблется в пределах 28,3—31,8 % и 66,4—73,6 % соответственно.

Сопоставление двух методик раздельного определения бергаптена и ксантотоксина в препарате бероксан показывает, что первая методика продолжительна по времени, но выше по точности, вторая, наоборот, экспресснее, но по точности уступает первой.

Таблетки по 0,02 г и 0,25—0,5%-е растворы бероксапа выпускаются во флаконах из оранжевого стекла. Хранится препарат по списку Б, в сухом прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

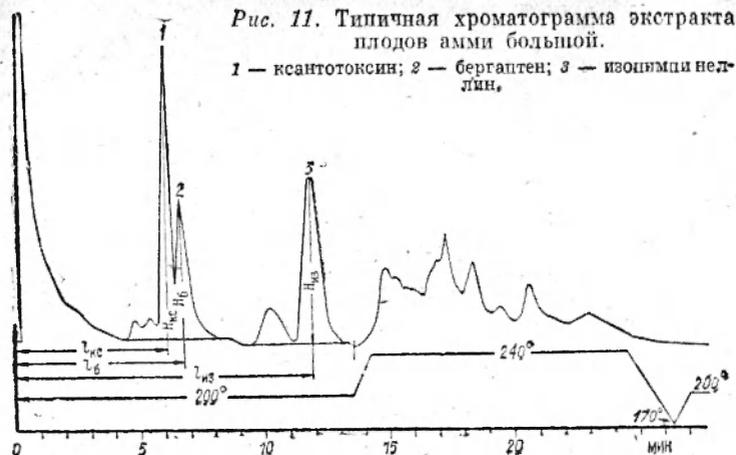
АММИ БОЛЬШАЯ — *AMMI MAJUS L.*
АММИФУРИН — *AMMIFURINUM*

Относится к семейству Сельдерейные — *Apiaceae*. В СССР культивируется в Краснодарском крае. В медицинской практике применяют зрелые плоды для получения препарата аммифурина, обладающего фотосенсибилизирующим действием. В плодах амми большой обнаружены фурукумарины (бергаптен, ксантотоксин и изопимпинеллин).

Внешние признаки. Сырье состоит из полуплодиков (мерикарпиев), образующихся при распадении созревшего плода — вислоплодика, имеющего продолговато-яйцевидную форму. Полуплодики выпуклые, со спинной стороны с пятью продольными, слабо выступающими ребрами и с ложбинкой на брюшной стороне, имеют длину 1,5—3,0 мм и ширину 1—2 мм, поверхность полуплодиков голая. Цвет зрелых полуплодиков красновато-бурый, ребра более светлые; цвет незрелых плодов — зеленовато-бурый. Запах специфический, вкус горьковатый, слегка жгучий.

Качественная реакция на фурукумарины. К 2 мл извлечения, полученного согласно методике, описанной в разделе «Количественное определение», прибавляют 1 мл 10%-го раствора едкого кали в 95%-м спирте, появляется желтая окраска, затем прибавляют 3 капли диазореактива, окраска приобретает вишнево-красный цвет (фурукумарины).

Количественное определение фуранохромонов [160]. Около 2 г (точная навеска) неизмельченных плодов, отобранных из аналитической пробы, помещают в колбу вместимостью 100 мл (с притертой пробкой), прибавляют 50 мл 95%-го спирта. Колбу закрывают пробкой и взвешивают (с погрешностью до 0,01 г), затем присоединяют к обратному холодильнику с водяным охлаждением и нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 ч. Колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры, взвешивают (с погрешностью до 0,01 г) и доводят массу колбы 95%-м спиртом до первоначальной. Полученное извлечение перемешивают, переносят пипеткой 25 мл в круглодонную колбу вместимостью 50 мл и отгоняют до объема 1—2 мл. Затем приливают 0,5 мл хлороформа, смывая со стенок колбы осадок,



прибавляют 2 мл 95%-го спирта, перемешивают и количественно переносят в пикнометр вместимостью 5 мл. Далее промывают еще раз колбу 95%-м спиртом, переносят в пикнометр, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А).

Далее анализ проводят одним из следующих методов.

1. 2—3 мкл раствора А вводят в хроматограф с пламенно-понижационным детектором и получают хроматограмму I. К 2 мл раствора А прибавляют 1 мл раствора стандартного образца ксантотоксина* (раствор Б). 2—3 мкл раствора Б хроматографируют при тех же условиях, получают хроматограмму II. Хроматографирование проводят на стеклянной колонке (длина 1200 мм, внутренний диаметр 3 мм), наполненной твердым носителем — хроматоном N-AM-НМ с размером частиц 0,16—0,20 (Сhemapol, ЧССР), содержащим в качестве жидкой фазы 10 % лукопрена G 1000 (от массы твердого носителя); при температуре испарителя 240 °С при скорости газа-носителя азота 40 мл/мин, водорода — 40, воздуха — 500 мл/мин, скорость протяжки диаграммной ленты самописца 1 см/мин; шкала усилителя 1:100. Температурный режим колонки при получении хроматограмм I, II вначале изотермический при 200 °С. После выхода пика изопиминеллина устанавливают температуру 240 °С и выдерживают примерно 12 мин, дожидаясь выхода из колонки высоколетучих веществ (рис. 11). После этого выключают обогрев термостата, открывают дверцу и охлаждают его до 170 °С. Вновь устанавливают начальный изотермиче-

ский режим (200 °С). Таким способом хроматографируют поочередно обе пробы не менее 3 раз каждую.

Вначале определяют относительное содержание ксантотоксина в процентах от общей суммы фурукумаринов в сырье. Для этого на хроматограммах с помощью линейки измеряют высоту пика (H) и время выхода (l) определяемых компонентов с погрешностью $\pm 0,5$ мм и находят произведения ($H \cdot l$) каждого компонента с учетом поправочного коэффициента. При этом за высоту каждого пика принимают расстояние от максимума пика до его базовой линии, а за время выхода принимают расстояние от точки ввода до максимума пика (см. типичную хроматограмму на рис. 11). Поправочные коэффициенты для ксантотоксина и бергаптена равны 1, а для изоимпинеллина 1,073. Используя параметры (H и l) хроматограммы I, находят относительное содержание ксантотоксина в процентах ($X_{\text{КС}}$) от суммы фурукумаринов по формуле

$$X_{\text{КС}} = \frac{(H \cdot l)_{\text{КС}} \cdot 100}{(H \cdot l)_{\text{КС}} + (H \cdot l)_{\text{б}} + 1,073 (H \cdot l)_{\text{из}}},$$

где H — высота пика компонента на хроматограмме, мм; l — время выхода компонента, мин; 1,073 — коэффициент пересчета для изоимпинеллина. Индексы «кс», «б», «из» относятся соответственно к величинам для ксантотоксина, бергаптена и изоимпинеллина.

Используя параметры пиков (H и l) ксантотоксина и изоимпинеллина на хроматограммах I и II также с учетом поправочных коэффициентов, находят содержание суммы фурукумаринов (изоимпинеллина, бергаптена и ксантотоксина) в сырье в процентах (X):

$$\begin{aligned} X &= \frac{m_{\text{КС}} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 5}{X_{\text{КС}} \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 2 \cdot 50 - \left(\frac{r_2}{r_1} - 1 \right) \cdot 100 - W} \cdot 100 \\ &= \frac{m \cdot 1000 \cdot 100}{X_{\text{КС}} \left(\frac{r_2}{r_1} - 1 \right) \cdot m_1 (100 - W)}, \end{aligned}$$

где m — масса стандартного образца ксантотоксина, взятая для приготовления раствора, г; m_1 — масса сырья, г; $X_{\text{КС}}$ — относительное содержание ксантотоксина от общей суммы фурукумаринов в сырье, %; r_1 — отношение $\frac{(H \cdot l)_{\text{КС}}}{1,073 (H \cdot l)_{\text{из}}}$, полученное по хроматограмме I; r_2 — отноше-

ние $\frac{(H \cdot l)_{\text{пр}}}{1,073 (H \cdot l)_{\text{ис}}}$, полученное по хроматограмме II; W — потеря в массе при высушивании, %.

* Приготовление раствора стандартного образца ксантотоксина. Около 0,04 г (точная навеска) ксантотоксина-стандарта, отвечающего требованиям ФС 42-510—72, растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Раствор хранят в колбе с притертой пробкой в защищенном от света месте в течение месяца.

2. На хроматографические пластинки** наносят микропипеткой три полосы длиной по 2 см полученного извлечения (по 0,1 мл), три полосы раствора стандартного образца аммифурина*** (по 0,03 мл) и одну полосу оставляют для контрольного опыта.

Пластинки высушивают на воздухе в течение 30 мин. Хроматографирование проводят при температуре 23—25 °С в предварительно насыщенной в течение 30 мин вертикальной камере вместимостью 360 мл. Подвижная фаза — петролейный эфир по ГОСТ 1192—66 (температура кипения 40—70 °С) — этилацетат (ГОСТ 22300—76, х. ч.) (1:1).

Когда фронт смеси растворителей пройдет 17 см, пластинки вынимают и сушат на воздухе в течение 40 мин, затем просматривают в УФ-свете при 360 нм и отмечают зоны, содержащие фурукумарины на уровне зон стандартного образца аммифурина. Спликагель с отмеченных зон и зоны контрольного опыта количественно переносят в колбы вместимостью 25—30 мл, прибавляют по 10 мл 95%-го спирта и содержимое колбы перемешивают в течение 1 ч.

Элюаты фильтруют через беззольные фильтры с синей полосой (Filtrak № 90) или через хроматографическую бумагу марки «С» по ГОСТ 1035—73. Оптическую плотность раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 352 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм на фоне контрольного опыта.

Содержание суммы фурукумаринов (изопимпинеллина, бергаптена и ксантотоксина) в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{m \cdot 0,03 \cdot D \cdot 5 \cdot 50 \cdot 100}{m_1 \cdot D_0 \cdot 25 \cdot 0,1 \cdot 25} \cdot \frac{100}{100 - W} - \frac{12 \cdot m \cdot D}{m_1 \cdot D_0} \cdot \frac{100}{100 - W},$$

где D — усредненное значение оптической плотности элюата зоны испытуемого раствора; D_0 — усредненное значение оптической плотности элюата зоны раствора стандартного образца аммифурина; m — масса стандартного образца амми

фурина, г; m_1 — масса сырья, г; W — потеря в массе при высушивании, %.

** Приготовление хроматографических пластинок. 6 г силикагеля марки ЛСЛ₂₅₄ 5/40 для тонкослойной хроматографии с люминесцентным индикатором +13 % гипса (ЧССР) перемешивают с 20 мл воды в фарфоровой ступке и ровным слоем наносят на стеклянную пластинку размером 18×20 см, которую после этого сушат на воздухе в течение суток.

*** Приготовление раствора стандартного образца аммифурина. Около 0,2 г аммифурина (точная навеска) (ВФС 42-1303—83) в пересчете на 100%-е вещество растворяют в 15 мл хлороформа в мерной колбе вместимостью 25 мл. Затем доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают. Раствор годен в течение месяца.

Плоды амми большой, упакованные в тканевые мешки по 40 кг, хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении, на стеллажах. Срок годности 5 лет.

Аммифурина — *Ammifurinum* представляет собой сумму фурукумаринов — изопмпинеллина, бергаптена и ксантотоксина (ВФС 42 — 1303—83). Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Контроль чистоты проводят методом хроматографии в тонком слое силикагеля или бумажной хроматографии при нанесении на хроматограмму 75 мкг препарата в системе петролейный эфир — бензол — метиловый спирт (5:4:1). Хроматограмму проявляют диазореактивом, при этом появляются два перекрывающихся пятна (ксантотоксин и бергаптен) — кирпично-красное с R_f 0,8 и сине-фиолетовое (изопмпинеллин).

Другие производные кумарина: 0,05 г препарата растворяют в 5 мл хлороформа в мерной колбе вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают (раствор А). 2,5 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают (раствор Б). На линию старта пластинки «Силуфол» (ЧССР) размером 20×20 см наносят микропипеткой 0,025 мл раствора А (50 мкг) и на расстоянии 3 см — 0,01 мл раствора Б (2 мкг). Пластинку сушат на воздухе в течение 10 мин и хроматографируют восходящим методом в системе растворителей петролейный эфир (температура кипения от 40 до 70 °С, ГОСТ 11992—66) — этилацетат (ГОСТ 22300—76, х. ч.) (1:1). Когда фронт смеси растворителей пройдет около 18 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин, затем опрыскивают 10%-м раствором едкого кали в 95%-м спирте*, сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 2 мин и опрыскивают диазореактивом.

На хроматограмме из точки А, кроме двух перекрывающихся пятен фурукумаринов; фиолетовое — изопимпинеллин, кирпично-красное — бергаптен, ксантотоксин, допускается наличие до двух пятен посторонних веществ. На хроматограмме из точки Б должны проявиться два перекрывающихся пятна основных веществ. Количество примесей оценивают путем сравнения пятен посторонних веществ на хроматограмме из точки А с пятнами основных веществ на хроматограмме из точки Б. Интенсивность окраски пятен посторонних веществ на хроматограмме из точки А не должна превышать интенсивности окраски пятен основных веществ на хроматограмме из точки Б.

* Приготовление 10%-го раствора едкого кали в 95%-м спирте. 10 г едкого кали растворяют в 95%-м спирте и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Раствор хранят в прохладном месте в течение месяца.

Количественное определение [160]. Около 0,04 г (точная навеска) препарата растворяют в 35 мл 95%-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор 1). 2 мл раствора 1 переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают (раствор 2). Оптическую плотность раствора 2 измеряют на спектрофотометре при длине волны 352 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 95%-спирт.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца ксантотоксина*.

Содержание фурукумаринов в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot a_0}{D_0 \cdot a} \cdot \frac{100}{100 - b}$$

где D — оптическая плотность раствора 2; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца ксантотоксина; a — навеска препарата, г; a_0 — навеска стандартного образца ксантотоксина, г; b — потеря в массе при высушивании, %. Содержание аммуфурнина в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 95 % и не более 103 %.

* Приготовление раствора стандартного образца ксантотоксина. 0,0400 г (точная навеска) ксантотоксина-стандарта (ФС 42-510—72) растворяют в 35 мл 95%-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Раствор хранят в защищенном от света месте в течение месяца.

Препарат по действию, показаниям к применению, возможным осложнениям и противопоказаниям аналогичен бероксану.

Выпускается в таблетках по 0,02 г в банках оранжевого стекла или в виде 0,2% -го раствора по 50 мл во флаконах оранжевого стекла. Хранится по списку Б в защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

Назначают аммифурин внутрь после еды, запивая молоком в дозе 0,8 мг/кг, но не более 4 таблеток на прием однократно за 2 ч до УФ-облучения. Наружно применяют спиртовой раствор на очаги поражения за 1 ч до облучения.

На курс лечения назначают 100—150 таблеток или два флакона раствора. При необходимости проводят повторное лечение через 1—1,5 мес.

ПСОРАЛЕЯ КОСТЯНКОВАЯ —
PSORALEA DRUPACEA BUNGE

Относится к семейству Бобовые — *Fabaceae*. Растет в республиках Средней Азии и в Южном Казахстане, главным образом на лесной подгорной равнине, в предгорьях и низкогорьях, где иногда образует почти чистые заросли. В медицинской практике используют плоды псоралеи для производства препарата псорален. Сырье заготавливают с конца июня до первой декады августа. Фармакологическое действие плодов псоралеи определяют фурукумарины псорален и изопсоралеп, стимулирующие образование в коже пигмента при облучении ультрафиолетовыми лучами.

Плод псорален костяниковой —
Fructus Psoraleae drupaceae

Внешние признаки. Плод — односемянный, нераскрывающийся, обратнояцевидный или почковидный боб длиной 4—9 мм, шириной 3—5 мм с чашечкой или без нее, густоопушенный, беловато-серый, иногда черно-бурый. Семена блестящие, почковидные, приросшие к оболочке боба. Запах ароматный, специфический.

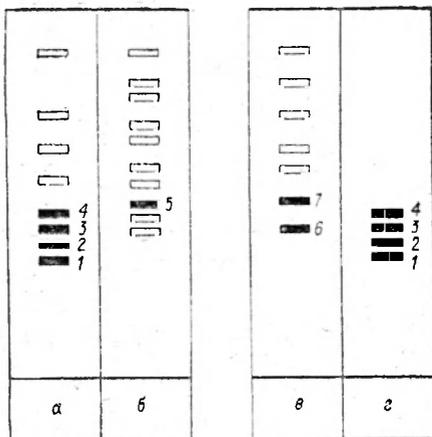
Качественная реакция на фурукумарины. К 2 мл извлечения (см. «Количественное определение») прибавляют 5 мл 0,1 н. спиртового раствора едкого кали. Колбу с раствором нагревают на водяной бане и приливают 1 мл свежеприготовленного диазореактива, постепенно появляется вишнево-красная окраска (фурукумарины).

Количественное определение псоралена. Аналитическую пробу плодов псорален измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито № 05 с размером отверстий 0,5 мм по ГОСТ 3924 — 74. Около 1 г (с погрешностью до 0,01 г) измельченных плодов помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл; заливают 25 мл петролейного эфира с температурой кипения 40—70 °С (ГОСТ 11992—66), встряхивают на механическом встряхивателе в течение 30 мин и дают отстояться в течение 1 ч. Петролейно-эфирное извлечение осторожно декантируют. Обработку петролейным эфиром повторяют до полного обезжиривания (проба 0,1 мл извлечения на фильтровальной бумаге). Колбу с содержимым оставляют в вытяжном шкафу в течение 4 ч до исчезновения запаха петролейного эфира. Затем к содержимому в колбе приливают 10 мл 60%-го водного ацетона*, закрывают колбу пробкой и непрерывно встряхивают в течение 4 ч и 15 ч настаивают. Извлечение отфильтровывают через складчатый бумажный фильтр. Пластинку Силуфол UV 254 (ЧССР) размером 150×150 мм делят на четыре части. На стартовую линию двух частей наносят в виде полосы размером 30 мм по 0,05 мл полученного извлечения, на третью часть — 0,1 мл (25 мкг) раствора А стандартного образца псоралена, четвертая часть пластинки служит контролем при спектрофотометрировании. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 20 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей петролейный эфир — этилацетат (2:1) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки (30 мин), ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха растворителей (1 ч), просматривают в УФ-свете при 254 нм и отмечают пятно фиолетового свечения псоралена на уровне пятна свидетеля (стандартного образца псоралена) и выше пятно изопсоралена такого же свечения (рис. 12, в). Отмечают также равную зону по площади чистого сорбента для контроля. Затем отмеченные зоны сорбента переносят в колбы со шлифом вместимостью 100 мл, заливают 20 мл 95%-го спирта, закрывают пробкой и элюируют в термостате при температуре 55—60 °С в течение 3 ч. После охлаждения элюат отфильтровывают через складчатый бумажный фильтр и измеряют его оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 246 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм и сравнивают с элюатом из контрольной зоны.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора Б стандартного образца псоралена**, В качестве раствора

Рис. 12. Хроматограммы экстрактов.

а — плодов пастернака посевного; б — плодов амми зубной; в — псоралеи костянковой; г — препарата пастинацин, 1 — бергаптен; 2 — фондин; 3 — ксантотоксин; 4 — изопимпинеллин; 5 — келлин; 6 — ангелицин; 7 — псорален.



сравнения используют 95%-й спирт.

Содержание псоралена (или изопсоралена) в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X_1 = \frac{D_1 \cdot 0,000005 \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot V_2 \cdot (100 - W)},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора Б стандартного образца псоралена; 0,000005 — концентрация раствора стандартного образца псоралена, г/мл; m — масса сырья, г; V_1 — объем ацетона, взятый для извлечения, мл; V_2 — объем извлечения, нанесенный на хроматограмму, мл; V_3 — объем спирта, взятый для элюирования, мл; W — потеря в массе при высушивании сырья, %. Суммарное содержание фурукумаринов (псоралена и изопсоралена) определяют арифметическим сложением.

* Приготовление 60%-го водного раствора ацетона. Смешивают 600 мл ацетона (ТУ-6-09-3513-74) и 400 мл воды.

** Приготовление раствора стандартного образца псоралена. 0,0500 г (точная навеска) стандартного образца псоралена (ВФС 42-532-76) растворяют при энергичном встряхивании в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 200 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки (раствор А). 0,5 мл раствора А вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки (раствор Б). 1 мл полученного раствора содержит 0,000005 г псоралена.

Растворы хранят в колбе с притертой пробкой в защищенном от света месте в течение 6 мес.

Хроматоспектрофотометрическое определение фурукумаринов. Около 4 г (точная навеска) измельченного сырья (размер частиц 0,5 мм) экстрагируют на кипящей водяной бане 5 раз по 5—7 мин по 30 мл смеси хлороформа со спиртом

(7 : 3). После охлаждения объединенные извлечения фильтруют через стеклянный фильтр № 3, растворитель отгоняют до объема 10—15 мл, затем количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл 95%-м спиртом. 0,2 мл полученного раствора наносят в виде полосы на пластину с кислотой окисью алюминия. Хроматографируют в системе растворителей петролейный эфир — хлороформ — этилацетат — диэтиловый эфир (20 : 3 : 1 : 1). После высушивания хроматограмму просматривают в УФ-свете, зоны псоралена и ангелицина собирают приспособлениями в колбы, в которые предварительно отмеривают по 20 мл 50%-го спирта. Элюирование при помешивании проводят в течение 30 мин. Полученную взвесь центрифугируют при 4000—5000 об/мин в течение 10 мин. Ставится контрольный опыт. Полученные растворы спектрофотометрируют при следующих длинах волн: псорален — 291 нм, ангелицин — 301 нм. Параллельно измеряют 0,001%-е спиртовые растворы псоралена и ангелицина.

Содержание фурукумаринов в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле

$$X = \frac{K \cdot D_1 \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 0,2}$$

где K — коэффициент адсорбции для псоралена 1,0426 и ангелицина — 1,0387; D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; C_0 — концентрация раствора стандартного образца в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, г; a — навеска сырья, г.

Содержание ангелицина и псоралена в исследуемых образцах сырья — плодах псоралеи находится в пределах от 0,19 до 0,22 % в пересчете на сухое сырье. Выход содержания указанных фурукумаринов может быть значительно увеличен, в 2 раза и более, при проведении гидролиза сырья 7%-м раствором серной кислоты в 95%-м этаноле и нагревании с обратным холодильником на кипящей водяной бане. После проведения гидролиза сырье экстрагируют 30 мл смеси спирта с хлороформом (7 : 3) и проводят анализ, как описано выше, в методике количественного определения. Установлено, что содержание псоралена увеличивается до 0,45 %, а ангелицина — до 0,74 %.

Сырье псоралеи, упакованное в мешки по 40 кг, хранят на стеллажах, в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок годности 3 года.

Псоралеп — Psoralenum

Созданный в Институте химии растительных веществ АН УзССР псоралеп представляет собой смесь двух изомеров фурукумаринов — псоралена и изопсоралена (ангелицина). По внешним признакам это белый, слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым ароматическим запахом. Согласно требованиям нормативно-технической документации сумма фурукумаринов должна составить 97—100 %. Учитывая, что ангелицин является биологически неактивным соединением, сотрудниками отдела изучения качества лекарственных препаратов ВНИИХТЛС предложены методики спектрофотометрического, хроматоспектрофотометрического и хроматофлуорометрического определения препарата, позволяющие оценивать качество препарата по наличию основного фотосенсибилизирующего вещества — псоралена [127, 280].

Спектрофотометрическое определение фурукумаринов. Около 0,02 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл 95%-го спирта и после растворения доводят объем раствора этим же растворителем до метки. 0,2 мл полученного раствора наносят в виде полосы на пластинку с кислой окисью алюминия, хроматографируют в системе растворителей: циклогексан — этилацетат (3 : 1). Далее анализ проводят, как указано в методике определения фурукумаринов, в плодах псоралеи костянковой.

Содержание каждого из фурукумаринов в процентах (X) рассчитывают по формуле (обозначения см. выше)

$$X = \frac{K \cdot D \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100}{D_u \cdot a \cdot 0,2}$$

Содержание псоралена в исследуемых образцах составляло 44,60—48,22 %, ангелицина — 50,27—53,12 %.

Флуороденситометрическое определение псоралена и ангелицина. Около 0,01 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл 95%-го спирта и после растворения доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 0,01 мл полученного раствора наносят в виде точки на пластинку с кислой окисью алюминия. Хроматографируют в системе растворителей: циклогексан-этилацетат (3 : 1). Параллельно в виде точек наносят по 0,01 мл 0,02%-го раствора псоралена и ангелицина и проводят анализ, как указано в методике определения псоралена в растительном сырье.

Содержание псоралена и ангелицина в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{P \cdot 50 \cdot 100}{a \cdot 0,01 \cdot x}$$

где P — содержание псоралена, найденное по площади под пиком, г; a — навеска сырья, г.

Относительная ошибка определения хроматоспектрофотометрического метода 2,98—3,57 %, а флуороденситометрического метода — 4,29—5,02 %.

Выпускается препарат в форме таблеток и 0,1%-го раствора. Хранится по списку Б в защищенном от света месте. Срок годности 3 года.

Контроль количественного содержания фурукумаринов в лекарственной форме можно проводить одним из описанных выше методов.

Показания к применению такие же, как у бероксана, аммифурина и псоберана. Назначают псорален 2—3 раза в день за 30 мин до еды. Суточные дозы: для взрослых 0,04—0,06 г, для детей в возрасте от 5 до 10 лет — 0,01, от 10 до 13 по — 0,015, от 13 до 16 лет — 0,02 г. Наряду с приемом внутрь смазывают депигментированные или лишенные волос участки кожи 0,1%-м раствором препарата ежедневно или через день на ночь или за 2—3 ч до облучения ртутно-кварцевой лампой. В летнее время возможна замена облучения ртутно-кварцевой лампой солнечным светом. Режим облучения такой же, как при псоберане и бероксане.

Продолжительность курса лечения 3—3,5 мес, при необходимости лечение повторяют с интервалом 1—1,5 мес за 2—3 раз.

АММИ ЗУБНАЯ — *AMMI VISNAGA* (L.) LAM.

Относится к семейству Сельдерейные — *Apiaceae*. Растет на Кавказе, культивируется на Украине, Северном Кавказе. В медицинской практике используют плоды растения для производства препарата келлин. Сырье заготавливают во время массового созревания плодов (конец сентября — первая половина октября).

Первые химические исследования настойки амми зубной, произрастающей в Египте, были проведены Ибрагимом Мустафой еще в 1879 г. Автор выделил кристаллическое вещество горького вкуса, назвав его «келлин». Однако в 1930—1931 гг. было выяснено, что названное вещество является смесью близких по строению фуранохромонов [351, 463].

Культивируемая амми зубная — однолетнее растение до 1 м высоты, с крупными, сжимающимися при созревании сложными зонтиками, число которых достигает 50—100 штук на одном растении [107, 108].

Выделенные из плодов вещества, в особенности келлин, показали способность расслаблять гладкую мускулатуру внутренних органов, повышать коронарное обращение в среднем в 3—4 раза без существенного изменения уровня артериального давления. Плоды амми зубной являются также источником получения другого препарата спазмолитического действия — ависана.

Плоды амми зубной — *Fructus Ammi visnagae*

Внешние признаки. Смесь зрелых плодов с незрелыми. Плод — вислоплодник яйцевидной формы, голый, гладкий, распадающийся на два полуплодика (мерикарпия), с брюшной стороны плоских, со спинной — выпуклых, с одного конца заостренных, с пятью продольными нитевидными ребрами. Длина зрелого полуплодика около 2 мм, толщина около 1 мм. Цвет зрелых плодов светло-коричневый или коричневый, ребра более светлые, незрелые плоды зеленоватые. Запах слабый. Вкус горьковатый, слегка жгучий.

Зрелый плод виснага морковидной (амми зубной) отличается от плода амми большой наличием реберных секреторных каналов, отсутствием друз в экзокарпии, более мелкими ложбиночными каналами, темно-бурой окраской семенной оболочки и наличием «зубчатых клеток» на границе с эндокарпием. У незрелых плодов два последних признака отсутствуют.

Количественное определение суммы хромонов. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито № 32 с отверстиями размером 0,2 мм по ГОСТ 4403 — 77. 0,25 г сырья (точная навеска) помещают в колбу вместимостью 150 мл, добавляют 50 мл дистиллированной воды и кипятят с обратным холодильником в течение 0 мин. К кипящей смеси добавляют 2 мл 10%-го раствора цетата свинца и продолжают кипятить еще 3 мин. Горячую смесь фильтруют на воронке Бюхнера при небольшом вакууме. Колбу и сырье на фильтре промывают трижды по 30 мл кипящей водой. Фильтрат количественно переносят в стакан вместимостью 250 мл, добавляют 1 г однозамещенного оксата натрия и кипятят еще 3 мин. Горячее извлечение

фильтруют непосредственно в делительную воронку, стакан и фильтр промывают трижды по 30 мл кипящей водой, охлаждают до комнатной температуры. Водное извлечение взбалтывают с хлороформом 4 раза по 25 мл, объединенные хлороформные извлечения промывают 5 мл дистиллированной воды, отделяя воду, и обезвоживают, фильтруя в колбу вместимостью 200 мл через предварительно смоченный хлороформом бумажный фильтр с 2 г безводного сульфата натрия, фильтр промывают трижды 10 мл хлороформа в ту же колбу. Хлороформ отгоняют на водяной бане досуха, к остатку добавляют 80 мл 10 н. раствора серной кислоты, растворяют его осторожным нагреванием и раствор охлаждают. Охлажденный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора дистиллированной водой до метки, перемешивают и оставляют на 5—10 мин.

Небольшую часть раствора фильтруют и колориметрируют на фотоэлектроколориметре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 465 нм с синим светофильтром. В качестве раствора сравнения применяют воду. Исходя из оптической плотности колориметрируемого раствора, по калибровочному графику * находят содержание суммы хромонов в миллиграммах на миллилитр в пересчете на келлин.

Содержание суммы хромонов в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$\bar{X} = \frac{a \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W) \cdot 1000^3}$$

где a — содержание суммы хромонов в 1 мл испытуемого раствора, мг; m — масса сырья, г; W — потеря в массе при высушивании сырья, %.

* Построение калибровочного графика. 0,0200 г келлина [ГФ Х. с. 367] помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и растворяют в 10 н. растворе серной кислоты. Доводят объем раствора тем же раствором кислоты до метки и перемешивают (раствор А, содержащий 0,04 мг келлина в 1 мл). Затем готовят ряд рабочих растворов, смешивая определенные объемы раствора А с 10 н. раствором серной кислоты:

Номер раствора	Объем раствора А, мл	Объем раствора 10 н. H_2SO_4 , мл	Концентрация келлина, мг/мл
1	5	45	0,004
2	10	40	0,008
3	15	35	0,012
4	20	30	0,016
5	25	25	0,020
6	30	20	0,024

Номер раствора	Объем раствора А, мл	Объем раствора 10 н. H ₂ SO ₄ , мл	Концентрация келлина, мг/мл
7	35	15	0,028
8	40	10	0,032
9	45	5	0,036
10	50	0	0,040

Измеряют оптическую плотность рабочих растворов, как указано выше, и строят калибровочный график, откладывая на оси абсцисс концентрацию вещества, а на оси ординат — оптические плотности растворов.

Кроме контроля суммы фуранохромонов Г. Ф. Федорпын предложена методика оценки сырья по содержанию в нем келлина [127].

Количественное определение келлина в плодах амми зубной хроматоспектрофотометрическим методом. Около 3 г (точная навеска) измельченного сырья (спто № 05) экстрагируют 25 мл 95%-го спирта на кипящей водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения экстракт фильтруют через стеклянный фильтр № 3, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки. 0,2 мл полученного раствора наносят в виде полосы длиной 2 см на пластину с кислой окисью алюминия; хроматографируют в системе растворителей циклогексан — этилацетат — метанол (12:4:1). Зону келлина обнаруживают в УФ-свете (см. рис. 12, б) и собирают приспособлением в колбу (см. рис. 6), в которую предварительно отмерено 20 мл 50%-го спирта. Элюирование проводят в течение 30 мин при периодическом помешивании. Полученную взвесь центрифугируют при 4000—5000 об/мин в течение 10 мин. Параллельно ставят контрольный опыт. Измеряют оптическую плотность полученного раствора келлина и 0,002%-го спиртового раствора келлина-стандарта.

Содержание келлина в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле

$$X = \frac{K \cdot D_1 \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 0,2},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; C_0 — концентрация раствора стандартного образца в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, г; a — навеска сырья, г; K — коэффициент адсорбции для келлина — 1,0191.

Флуороденситометрическая методика определения келлина в плодах амми зубной отличается от спектрофотометри-

ческой тем, что экстрагируют в 1 г сырья 50 мл спирта и на пластинку наносят в виде точки 0,01 мл экстракта. Параллельно в виде точки наносят 0,01 мл 0,02%-го спиртового раствора келлина-стандарта, хроматографируют, как указано выше. После высушивания хроматограмму помещают в приспособление для тонкослойной хроматографии флуоресцентного спектрофотометра МРФ-2А, сканируют при длине волны возбуждения 370 нм и флуоресценции 505 нм вдоль и поперек движения фронта растворителя. Расчет проводят по площади под пиком.

Содержание келлина в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$\bar{X} = \frac{P \cdot 50 \cdot 100}{a \cdot 0,01},$$

где P — содержание келлина, найденное по площади под пиком, г; a — навеска сырья, г.

Относительная погрешность флуороденситометрии не превышает 5,5 %, а хроматоспектрофотометрии — 3,9 %. Содержание келлина в исследуемых партиях сырья составило 0,76—0,93 %.

Сырье амми зубной, упакованное в мешки по 40 кг, хранят на стеллажах в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок годности 3 года.

Келлин — Khellinum

Является первым отечественным фитохимическим препаратом, рекомендованным при лечении хронической коронарной недостаточности, бронхиальной астмы. Представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Контроль чистоты препарата можно проводить методом ТСХ на кислой окиси алюминия в системе циклогексан — этилацетат — метанол (12 : 4 : 1).

Количественное определение осуществляется полярографическим или спектрофотометрическим методом.

Полярографическое определение келлина. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в стакан вместимостью 500 мл и растворяют в 350 мл горячей воды. Раствор после охлаждения переносят количественно в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Отбирают 5 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл 0,01 М раствора тетраэтиламмоний иодида и 0,5 г кристаллического сульфата натрия, раствор тщательно встряхивают

п через 10 мин полярографируют при катодной поляризации в интервале 1,2—2,0 В.

В тех же условиях полярографируют раствор стандартного образца келлина, содержащий 0,0001 г келлина в 1 мл раствора.

Содержание келлина в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C_{\text{ст}} \cdot H_x \cdot 500 \cdot 100}{H_{\text{ст}} \cdot a},$$

где $C_{\text{ст}}$ — содержание келлина в 1 мл раствора стандартного образца, г; H_x — высота волны испытуемого раствора, мм; $H_{\text{ст}}$ — высота волны раствора стандартного образца, мм; a — навеска препарата, г.

Содержание келлина в препарате должно быть не менее 97,0 %.

Спектрофотометрическое определение келлина. 0,0300 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 330 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца келлина *. В качестве раствора сравнения используют 95%-й спирт.

Содержание келлина в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot 1000 \cdot 0,00003 \cdot 100}{D_0 \cdot a},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; a — навеска препарата, г; 0,00003 — содержание келлина в 1 мл раствора стандартного образца, г. Содержание келлина в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0 %.

* **Приготовление раствора стандартного образца келлина.** Около 0,0300 г (точная навеска) стандартного образца келлина (ФС 42-956—75) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. 1 мл раствора содержит 0,00003 г келлина.

Раствор хранят во флаконах с притертой пробкой в течение 3 сут.

Относительная ошибка определения полярографического метода $\pm 2,1\%$, спектрофотометрического $\pm 1,2\%$.

Фармакологические свойства. Келлин оказывает общее спазмолитическое действие: расслабляет гладкую мускулатуру органов брюшной полости, бронхов, умеренно расширяет коронарные сосуды сердца. Оказывает некоторое седативное действие.

При лечении келлином хронической сердечной недостаточности исчезают неприятные ощущения в области сердца и загрудинные боли. При систематическом применении келлина у больных, страдающих частыми приступами стенокардии, последние значительно смягчаются или полностью проходят. После прекращения приема келлина загрудинные боли разной степени интенсивности могут возобновиться, но повторное лечение келлином оказывает терапевтический эффект. Применение келлина при лечении бронхиальной астмы смягчает приступы, делая их менее продолжительными и редкими.

В механизме снижения тонуса гладкой мускулатуры сосудов основную роль играет непосредственное влияние келлина на гладкую мускулатуру, что позволяет отнести его к группе миотонических веществ [284].

Длительность применения келлина и его максимальная суточная доза определяются индивидуально. Доза для взрослых 0,02 г (иногда 0,04) на прием 3—4 раза в день. При стенокардии курс лечения 2—3 нед. Терапевтический эффект начинается проявляться через 5—7 дней после начала применения келлина. При стойком улучшении, после 15—30-дневного лечения препаратом можно сделать перерыв и возобновить его при первых признаках болей в области сердца.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,04 г, суточная 0,12 г.

Противопоказаниями для применения келлина следует считать случаи коронарной недостаточности и бронхиальной астмы, которые протекают с выраженными явлениями сердечной слабости (недостаточность кровообращения II и III степени).

Выпускается препарат в таблетках по 0,02 г (упакованные в стеклянную пробирку по 20 штук), в свечах по 0,02 (в контурных упаковках по 5 штук). Хранится (как препарат, так и лекарственные формы) по списку Б, в сухом прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

Келлин входит в состав таблеток «Келлаверин» и «Келатрин», которые применяются как спазмолитическое и хлонилическое средство.

Ависан — Avisanum

Суммарный очищенный препарат, полученный из плодов амми зубной во ВНИИХТЛС. Представляет собой темно-бурый порошок горького вкуса, слегка ароматного запаха, трудно растворимый в холодной воде, лучше — в горячей. Содержит 8 % фухрохромонов, а также небольшие количества фурокумаринов и флавонов.

Стандартизация препарата проводится по количественному содержанию фуранохромонов спектрофотометрическим методом, предложенным А. П. Прокопенко по келлпну-стандарту [224].

Количественное определение суммы хромонов в препарате ависан. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в колбу вместимостью 100 мл и извлекают хлороформом 3 раза по 25 мл в течение 2 мин каждый раз. Хлороформные извлечения последовательно пропускают через фильтр, смоченный хлороформом, в колбу вместимостью 100 мл. Фильтр промывают 10 мл хлороформа. Хлороформ отгоняют на водяной бане досуха, удаляя остатки хлороформа продуванием воздуха. Остаток количественно переносят в три приема 80 мл 50%-го раствора серной кислоты в мерную колбу вместимостью 100 мл, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор, если необходимо, фильтруют: первую порцию фильтра отбрасывают; 10 мл полученного раствора разбавляют смесью из 8 мл 50%-го раствора серной кислоты и 2 мл воды, осторожно перемешивают и через 10 мин измеряют оптическую плотность на фотоэлектроколориметре при длине волны 440 ± 10 нм, в кювете с толщиной слоя 30 мм.

В качестве раствора сравнения используют 50%-й раствор серной кислоты.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца келлина*.

Содержание суммы хромонов в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \cdot c \cdot 100 \cdot 100 \cdot 20}{a_0 \cdot b \cdot 10 \cdot 1000}$$

где a — оптическая плотность испытуемого раствора; a_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; b — навеска, г; c — содержание келлина в 1 мл испытуемого раствора.

Содержание суммы хромонов в препарате должно быть не менее 8 %.

* Приготовление раствора стандартного образца келлина. 0,01 г (точная навеска) келлина-стандарта (ФС 42-956—75) растворяют в небольшом количестве 50%-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 50%-м спиртом до метки. К 2,5 мл раствора прибавляют 10 мл 50%-го раствора серной кислоты, осторожно перемешивают и через 10 мин измеряют оптическую плотность раствора. Раствор хранят не более 5 сут.

Фармакологические свойства. Ависан применяют для лечения почечно-каменных заболеваний и мочекислых диатезов, а также в качестве спазмолитического средства при катетеризации мочеточников. Назначают препарат внутрь по 1—2 таблетке 3—4 раза в сутки после еды. Длительность приема определяется врачом индивидуально для каждого больного и составляет обычно 1—3 нед. Препарат противопоказан в тех случаях, когда для удаления камней мочеточников требуется срочное оперативное вмешательство. Возможны побочные явления. В отдельных случаях, особенно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, могут наступать диспепсические явления в виде тошноты и рвоты. Как правило, нежелательные явления исчезают при уменьшении дозировки до 0,5—1 таблетки 2—3 раза в день.

Выпускают ависан в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,05 г, по 50 штук в упаковке. Хранится по списку Б в сухом месте. Срок годности 4 года.

Пастинацин — *Pastinacinum*

Вначале препарат отнесли к индивидуальному соединению, имеющему эмпирическую формулу $C_{12}H_8O_4$. Однако в дальнейшем было установлено, что он является суммой четырех фурукумаринов — сфондина, бергаштена, ксантотоксина, изоцимпицеллина.

Контроль количественного содержания суммы фурукумаринов проводят полярографическим методом в пересчете на ксантоксин-стандарт [209, 212].

Полярографическое определение суммы фурукумаринов. Около 0,05 г (точная навеска) растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки.

К 5 мл полученного раствора прибавляют 3 мл 5%-го раствора тетраэтиламмоний подида (ТУ 6-09-05-485—76) в 50%-м спирте *, тщательно перемешивают и помещают в электролизер. Затем через раствор пропускают азот в тече-

ние 15 мин и снимают полярограмму при катодной поляризации в интервале от $-1,0$ до $-2,0$ В (относительно донной гутти).

Параллельно полярографируют раствор стандартного образца ксантотоксина **.

Содержание суммы фурукумаринов в препарате в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{C_0 \cdot H_1 \cdot 100 \cdot 100}{H_0 \cdot a},$$

где C_0 — содержание ксантотоксина в 1 мл раствора стандартного образца, г; H_1 — высота волны испытуемого раствора, мм; H_0 — высота волны раствора стандартного образца ксантотоксина, мм; a — навеска препарата, г. Содержание суммы фурукумаринов в препарате должно быть от 97,0 до 102,0 %.

* В качестве фона допускается применять 5%-й раствор лития хлорида (ТУ 6-09-3751—74) в 50%-м спирте.

** Приготовление раствора стандартного образца ксантотоксина. 0,0500 г (точная навеска) ксантотоксина-стандарта (ФС 42-510—72) растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки. 1 мл раствора содержит 0,0005 г ксантотоксина.

Раствор годен в течение 7 дней.

Однако контроль качества препарата только по сумме фурукумаринов полярографическим методом недостаточен, учитывая их различную биологическую активность. Поэтому более объективна методика хроматоспектрофотометрического определения каждого фурукумарина, входящего в состав препарата пастенацин.

Хроматоспектрофотометрическое определение препарата пастинацин. 0,025 г (точная навеска) препарата растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем раствора этанолом до метки. 0,2 мл полученного раствора наносят на пластину с кислой окисью алюминия и хроматографируют трехступенчато в системе растворителей бензол — диэтиловый эфир (14 : 1). Хроматограмму просматривают в УФ-свете, зоны сфондина (голубая флуоресценция), ксантотоксина (зеленовато-желтая), бергаптена (зеленовато-желтая), изопмпинеллина (темно-желтая флуоресценция) (см. рис. 12, г) собирают в колбы, в которые предварительно отмеривают по 20 мл 50%-го спирта. Элюируют сфондин смесью этанола и хлороформа (7 : 3), остальные — 50%-м

этанолом. Элюирование проводят в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Полученную взвесь центрифугируют при 4000—5000 об/мин в течение 10—15 мин. Параллельно проводят контрольный опыт. Измеряют оптическую плотность при следующих длинах волн: бергаптен — 310 нм, ксантотоксин и сфондин — 301, изопимпинеллин — 312 нм. Аналогичные измерения проводят с 0,005%-ми спиртовыми растворами каждого из фурукумаринов.

Содержание каждого из фурукумаринов в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{K \cdot D_1 \cdot C_0 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 0,2}$$

Содержание бергаптена, ксантотоксина, сфондина и изопимпинеллина в препарате колеблется в пределах 24,3—25,7 %; 50,2—53,8; 7,7—8,3; 12,6—13,5 % соответственно.

Фармакологические свойства. Пастинацин по своим свойствам относится к препаратам спазмолитического действия, с преимущественным влиянием на вены и артерии.

Препарат является эффективным средством при лечении и предупреждении приступов грудной жабы. Субъективное улучшение у больных наступает спустя 2—5 дней после начала его применения. Пастинацин оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, снимает загрудинные боли и урежает периоды их возникновения. У некоторых больных с приступами стенокардии напряжения, коронароневрозом болевой синдром снимается или значительно ослабевает уже через 6—8 мин после однократного приема препарата. Систематическое применение пастинацина предупреждает дальнейшее развитие приступов стенокардии. Пастинацин в отличие от келлина не обладает отрицательным побочным действием и оказывает терапевтический эффект иногда в тех случаях, когда применение келлина и даукарина безуспешно. Назначают препарат внутрь по 1 таблетке 3 раза в день при различных формах коронарной недостаточности, в частности при коронарокардиосклерозе и коронароневрозе. Курс лечения 2—4 нед. Противопоказаний не установлено.

Выпускается пастинацин в таблетках, содержащих 0,02 г препарата, в стеклянных пробирках по 25 штук. Хранится по списку Б в сухом прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

ВЗДУТОПЛОДНИК СИБИРСКИЙ —
PHLOJODICARPUS SIBIRICUS
(FISCH. EX. SPRENG.) R.-POL.

Относится к семейству Сельдерейные — *Ariaceae*. Растет в Читинской, Амурской, Иркутской областях, реже в Красноярском крае и Якутской АССР. В медицинской практике используют корневища и корни вздутоплодника сибирского для производства препарата фловенин. Сырье заготавливают с июня по сентябрь. Фармакологическое действие корневищ и корней вздутоплодника сибирского определяют ппранокумарины — дигидросамидин и виснадпи, которые расширяют периферические сосуды и оказывают выраженное спазмолитическое действие при спазмах гладкой мускулатуры кишечника.

Корневища и корни вздутоплодника сибирского —
Rhizoma et radix Phlojodicarpi sibirici

Внешние признаки. Отдельные куски корневищ и корней, реже цельные корневища и корни до 10 см длины, до 3 см в диаметре. Корневище вертикальное, многоглавое; ответвления корневища на верхушке с остатками прикорневых листьев и стеблей длиной до 2 см, прикрытые остатками отмерших черешков листьев (до 1,0—1,5 см длиной). Корень стержневой, в базальной части имеет диаметр до 3 см. Поверхность корневища и корня покрыта морщинистой светло-серой или коричневатой-серой легко отслаивающейся пробкой, на которой заметны небольшие бугорки. Корень при изгибе ломкий, на изломе неровный, часто радиально расщепляющийся. Цвет корневища и корня на изломе желтовато-белый. Запах ароматный. Вкус вначале сладковатый, затем горьковато-пряный. Дробленое сырье — кусочки корневищ и корней различной формы, коричневатого-серого цвета; проходящие сквозь сито № 70 с отверстиями диаметром 7 мм по ГОСТ 214—77.

Качественная реакция на дигидросамидин и виснадпи.

1. 2,0 г сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито № 20 с отверстиями диаметром 2 мм по ГОСТ 214—77, помещают в колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 10 мл хлороформа, закупоривают пробкой, настаивают при периодическом взбалтывании в течение 2 ч. Извлечение пропускают через бумажный фильтр в колбу вместимостью 20 мл, фильтрат упаривают на кипящей водяной бане до удаления растворителя. К остатку прибавляют 0,2 мл

четырёххлористого углерода по ГОСТ 20288—74, затем после растворения остатка добавляют 0,4 мл петролейного эфира (температура кипения 70—100 °С) по ГОСТ 11992—66, ч. Колбу закупоривают пробкой и оставляют стоять в холодильнике при температуре +5 °С в течение 3 ч; должен образоваться кристаллический осадок. После добавления в колбу 2 мл 10%-го раствора едкого калия в 95%-м спирте * осадок растворяется, появляется желтая окраска, затем прибавляют 2—3 капли раствора диазореактива, окраска меняется до красной (дигидросамидин, виснадин).

* Приготовление 10%-го раствора едкого кали в этиловом спирте. 10 г едкого кали растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

2. Проводят экстракцию, хроматографирование при температуре колонки 150 °С согласно методике, описанной в разделе «Количественное определение суммы виснадина и дигидросамидина». На диаграммной ленте на месте выхода пика фловерина должен наблюдаться только один симметричный пик, без налагающихся на него дополнительных пиков (дигидросамидин, виснадин).

Количественное определение суммы виснадина и дигидросамидина [116]. Около 50 г сырья, взятого из грубо измельченной аналитической пробы, измельчают и просеивают сквозь сито № 20 с отверстиями диаметром 2 мм по ГОСТ 214—77.

Около 1 г (точная навеска) порошка сырья помещают в патрон из фильтровальной бумаги и экстрагируют в аппарате Сокслета (рабочий объем 200 мл) хлороформом в течение 1 ч (9—10 сливов). Хлороформное извлечение упаривают под вакуумом на водяной бане при температуре 60 °С в круглодонной колбе вместимостью 500 мл до объема 1—2 мл. К остатку добавляют 5 мл 95%-го спирта, содержимое колбы перемешивают и спиртовой раствор количественно переносят в мерную колбу емкостью 10 мл. Затем круглодонную колбу промывают несколькими порциями спирта по 1—2 мл, присоединяя их к спиртовому раствору, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают.

Точно измеренное количество (5—6 мкл) полученного раствора вводят в хроматограф с пламенно-ионизационным детектором.

В тех же условиях хроматографируют точно такое же количество эталонного раствора фловерина *.

Исследуемый и эталонный растворы хроматографируют поочередно не менее 3 раз каждый. Хроматографирование

проводят на стеклянной колонке (длина 1200 мм, внутренний диаметр 2 мм), наполненной твердым носителем — хроматоном N-AW-HMDS с размером частиц 0,16—0,20 мм (Chemapol, ЧССР), содержащим в качестве жидкой фазы 2%-го лукопрена G 1000 (от массы твердого носителя); при температуре колонки 220 °С, испарителя — 240 °С, при скорости газа-носителя (азота) — 50 мл/мин, водорода — 50 мл/мин, воздуха — 500 мл/мин. Скорость протяжки диаграммной ленты самописца 2 мм/мин. Содержание фловерина определяется по высоте пиков. Высота пика фловерина должна быть не менее 100 мм.

Содержание суммы виснадина и дигидросамидина в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{a_{\text{эт}} \cdot H \cdot V \cdot 10\,000}{a \cdot H_{\text{эт}} \cdot V_{\text{эт}} \cdot (100 - b)},$$

где $a_{\text{эт}}$ — масса фловерина в пересчете на 100%-е содержание, взятая для приготовления эталонного раствора, г; $H_{\text{эт}}$ — средняя высота пика фловерина на хроматограмме эталонного раствора, мм; H — средняя высота пика суммы виснадина и дигидросамидина на хроматограмме испытуемого извлечения, мм; a — масса сырья, г; $V_{\text{эт}}$ — объем эталонного раствора фловерина, мл; V — объем испытуемого извлечения, мл; b — потеря в массе при высушивании, %.

* Приготовление эталонного раствора фловерина. Около 0,05 г (точная навеска) в пересчете на 100%-е содержание фловерина (ВФС 42-1101—81) растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 10 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают. Раствор хранят в плотно закрытой емкости, не допуская испарения растворителя, в течение месяца.

Сырье вздутоплодника сибирского, упакованное в мешки по 15 кг, хранят в сухих, хорошо проветриваемых помещениях. Срок годности сырья 5 лет.

Фловерин — Phloverinum

Созданный во Всесоюзном институте лекарственных растений (ВИЛР) препарат фловерин представляет собой природную смесь пиранокумаринов дигидросамидина и виснадина. По внешним признакам это белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Для контроля чистоты препарата авторами-разработчиками предложена ТСХ на закрепленном слое силикагеля

в системе *n*-гексан — бензол — метанол (5 : 4 : 1). При проявлении диазореактивом на хроматограмме (при нанесении 50 мкг препарата) должно быть проявлено только одно пятно оранжевого цвета.

Контроль количественного содержания фловенина проводится спектрофотометрически в пересчете на фловенин-стандарт (ВФС 42-1101—81) по следующей методике.

Количественное определение фловенина [158]. Около 0,05 г (точная навеска) препарата растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе емкостью 100 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 323 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 95%-й спирт.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца фловенина*.

Содержание фловенина в процентах (*X*) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot a_1} \cdot \frac{100}{100 - b^2}$$

где a_0 — навеска стандартного образца фловенина, г; a_1 — навеска препарата, г; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; b — потеря в массе при высушивании препарата, %. Содержание $C_{21}H_{23}O_7$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 97,0 % и не более 102,0 %.

* Приготовление раствора стандартного образца фловенина. Около 0,05 г стандартного образца фловенина (ВФС 42-1101—81) растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 50 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки и перемешивают. Срок годности раствора 20 дней.

Для отдельного определения виснадина и дигидросамидина разработана [116] методика анализа, заключающаяся в том, что смесь веществ предварительно гидролизуют спиртовой щелочью, а затем гидролизат подкисляют для перевода солей, образовавшихся из ацильных групп, в свободные кислоты, которые экстрагируют эфиром, и часть эфирного экстракта вводят в базовый хроматограф.

Фармакологические свойства. Фловенин обладает спазмолитической активностью и предложен для применения при спазмах периферических сосудов, спастических формах эндартериита, болезни Рейно и при легких формах хронической коронарной недостаточности.

Назначают препарат внутрь по 50 мг (1—2 таблетки) 2—3 раза в день. Курс лечения 2—4 нед. При необходимости проводят 2—3 курса. При передозировке возможны тошнота, кратковременное головокружение.

Выпускается фловенин в таблетках по 0,025 г, упакованных в банки оранжевого стекла по 100 штук. Хранится в защищенном от света месте.

Глава 8

РАСТЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФЛАВОНОИДЫ

Несмотря на широкое распространение флавоноидов в растительном мире, для изготовления лекарственных препаратов круг наиболее ценных растений не слишком велик и его основу составляют солодка, бессмертник, зверобой, календула, скумпия, софора японская, каштан конский, стальник пашенный, рододендрон, ландыш дальневосточный, астрагал сердоплодный и некоторые другие. Эти растения служат сырьевой базой производимых медицинской промышленностью лекарственных препаратов желчегонного, противоязвенного, капилляроукрепляющего, гиповазотемического действия.

В настоящее время установлены многие стороны биологического действия флавоноидных веществ, что нашло отражение в вышедших в последние 15—20 лет монографиях [18, 104, 117, 194, 286, 358], статьях [197, 207, 307, 360] и диссертациях [20, 206, 284].

Давно известна их Р-витаминная активность [18, 117, 358]. Некоторые вещества применяются при лечении глаукомы и для профилактики кровоизлияния в сетчатке глаза. Вещества этой обширной группы природных соединений обладают свойством снижать тонус гладкой мускулатуры и оказывают спазмолитическое действие, которое, как показали исследования сотрудников ВНИИХТЛС [20, 284], зависит от структуры флавоноидного ядра, числа и расположения в нем заместителей,

Флавоноиды оказывают влияние на энзиматическую активность, угнетая гиалуронидазу, а также гистидиндекарбоксилазу и холинэстеразу [358]. Кроме того, они проявляют седативное действие [358], а также эстрогенную активность [358]. Отмечено их положительное влияние при лечении лучевой болезни и опухолей [18, 117], оказывают они и ингибирующее действие на транспортную АТФазу [197]. Некоторые из флавоноидов обладают антианафилактическим эффектом. Их с успехом применяют при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [206, 207]. Наряду с этим имеются сведения о положительном влиянии флавоноидных веществ на функцию почек [18, 255, 258], печени [18] и других органов.

Обладая разнообразным биологическим действием, флавоноиды практически нетоксичны. Так, кверцетин, кверцитрин, нарингин, гесперидин и рутин при скормливаниях их крысам ежедневно на протяжении 200—400 сут в количестве 1 % к массе пищи не приводят к каким-либо патологическим изменениям. Употребление рутина по 60 мг ежедневно в течение 5 лет не сопровождалось токсическими явлениями. Признаков токсикоза не вызывают даже более высокие дозы (500 мг/сут) [104]. Это и не удивительно, так как флавоноидные вещества находят широкое применение в пищевой промышленности [195].

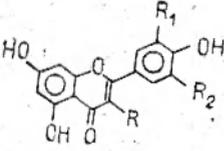
Во Всесоюзном научно-исследовательском институте химии и технологии лекарственных средств на протяжении последних 15 лет проводится комплексное изучение этого класса веществ с целью создания лекарственных препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, воспалительных процессов и др.

При фармакологическом изучении выделенных веществ установлено, что сила специфического действия их различна и зависит от строения. Для определения зависимости силы действия от природы и числа заместителей, входящих в ядро 2-фенилбензо- γ -пирона, были проведены исследования по выяснению влияния свободных оксигрупп бокового фенильного радикала в агликонах и природы сахарных компонентов на желчегонную и противовоспалительную активность (табл. 31), гипоазотемический и диуретический эффекты (табл. 32).

Как видно из табл. 31, исследуемые флавоноидные агликоны различаются между собой только количеством фенольных оксигрупп в боковом фенильном радикале (кольцо В). Остальная часть молекулы (кольцо А) у них одинакова,

Таблица 31

Влияние радикалов на желчегонную и противовоспалительную активность некоторых флавоноидов

Вещество	Структурная формула	Природа радикала			Отделение желчи, % к контролю *	Противовоспалительный эффект, ЕД ₅₀ , моль/кг *
		R	R ₁	R ₂		
Кемпферол		ОН	Н	Н	0	—
Кверцетин		ОН	ОН	Н	39,6±6,9	0,321
Авикулярпин		О-α-L-арабофураноза	ОН	Н	82,7±5,8	0,070
Ипероазид		О-β-D-галактопираноза	ОН	Н	98,6±10,5	0,093
Рутин		О-β-рутиноза	ОН	Н	48,8±9,4	0,155
Ирицетин		ОН	ОН	ОН	79,9±5,9	0,261
Кютеолин		Н	ОН	Н	—	0,180

* Данные П. И. Безрук [20], Э. А. Зборовской и Ж. А. Любецкой.

При выяснении влияния степени гидроксирования бокового фенильного радикала (кольцо В) на силу желчегонного действия были изучены кемпферол, кверцетин и мирицетин, отличающиеся количеством оксигрупп в кольце В.

Проведенные исследования позволили установить, что у животных, получавших кемпферол, который имеет в 4'-положении оксигруппу, желчеотделение не изменялось по сравнению с контролем. Увеличение числа вицинальных ОН-групп в кольце В приводит к усилению желчеотделения. Так, под влиянием кверцетина с ОН-группами в 3'- и 4'-положениях желчеотделение возрастает на 39,6 % (см. табл. 31). Мирицетин, в отличие от кверцетина, содержит три гидроксильных группы в 3'-, 4'- и 5'-положениях. Он обладает наибольшим желчегонным эффектом в ряду исследуемых агликонов и почти в 2 раза превосходит активность кверцетина (см. табл. 31).

Таблица 32

Гипоазотемическая и диуретическая активность флавоноидов

Вещество и характеристика строения	Активность *	
	гипоазотемическая, ЕД ₂₀ , мг/кг	диуретическая, ЕД ₁₀₀ , мг/кг
<i>Группа кемпферола</i>		
Кемпферол-3-рутинозид; 5, 7, 4'-триокси-3-(β -рутинозил)-флаво	25,0	—
Кемпферол-7-рамнозид; 3, 5, 4'-триокси-7-(α -L-рамнопиранозил)-флаво	13,0	—
<i>Группа кверцетина</i>		
Кверцетин; 3, 5, 7, 3', 4'-пентаокси-флаво	5,7	23,7
Авикулярин; 5, 7, 3', 4'-тетраокси-3-(α -L-арабинофуранозил)-флаво	7,1	24,0
Гиперозид; 5, 7, 3', 4'-тетраокси-3-(β -L-галактопиранозил)-флаво	8,5	30,5
Рутин; 5, 7, 3', 4'-тетраокси-3-(β -рутинозил)-флаво	20,0	63,0
<i>Группа изорамнетина</i>		
Нарциссин; 5, 7, 4'-триокси-3'-метокси-3-(β -рутинозил)-флаво	33,0	—
Кейозид; 5, 7, 4'-триокси-3'-метокси-3-(β -робинобиозил)-флаво	8,5	—
Изорамнетин-3, 7-диглюкозид; 5, 4'-диокси-3-метокси-3, 7-(β -L-глюкопиранозил)-флаво	3,7	7,6 **
Изорамнетин-3-глюко-7-рамнозид; 5, 4'-диокси-3'-метокси-3-(β -D-глюкопиранозил)-7-(α -L-рамнопиранозил)-флаво	10,0	—

* Данные В. Е. Соколовой и Е. А. Васильченко [255].

** ЕД₁₀₀.

При установлении влияния сахарного компонента на желчегонный эффект у гликозидов, имеющих одинаковые агликоны (кверцетин) и разные углеродные остатки по третьему положению (см. табл. 31: авикулярин, гиперозид и рутин), показано, что все гликозиды активнее их агликона и величина желчегонного эффекта зависит от природы сахарного компонента.

Галактопиранозид (гиперозид) оказался активнее других гликозидов. Сравнительно близок к нему арабофуранозид (авикулярин). Рутинозид (рутин) по холелетической

активности в 2 раза слабее гиперозида и лишь на 10 % превосходит свой агликон.

Таким образом, на желчегонную активность флавонолов существенное влияние оказывает как степень гидроксильирования кольца В, так и природа сахарного компонента. Гликозиды группы кверцетина более активны, чем их агликон. Действие флавоноидных соединений, по всей вероятности, обусловлено не только строением молекулы исходного вещества, но и продуктами ее метаболизма. Как показал анализ данных литературы, образующиеся в результате метаболизма вещества имеют различную активность, которая коррелирует с таковой исходных веществ.

В организме человека и животного флавоноиды как фенольные вещества имеют три основные области, способные подвергаться метаболическим изменениям: 1) фенольные гидроксильные группы; 2) ароматические кольца; 3) различные заместители, присоединенные к ароматическому кольцу [20, 286].

Характерная особенность метаболизма флавоноидных веществ — разрыв пропанового фрагмента с образованием фенолов и фенолкарбоновых кислот. Наиболее полно изучен метаболизм рутина и кверцетина. В моче крыс, кроликов, морских свинок и человека найдены три метаболита: 3, 4-диоксифенолуксусная, 4-окси-3-метоксифенилуксусная и метоксифенилуксусная кислоты. Образование этих кислот возможно при разрушении γ -пирона кверцетина по 1, 2- и 3, 4-связям. Образовавшаяся при этом 3, 4-диоксифенилуксусная кислота, как обычный фенол, метилируется в организме, превращаясь в 4-окси-3-метилоксифенилуксусную кислоту. При дегидроксилировании последней получается метоксифенилуксусная кислота. Эти вещества образуются при введении рутина или кверцетина перорально. Инъекционное введение исключает образование метоксифенилуксусной кислоты, что дает основание предположить возможность дегидроксилирования под действием кишечных бактерий.

Выявленные метаболиты кверцетина — различные фенолкарбоновые кислоты — обладают довольно высокой холелетической активностью. Этот механизм расщепления вероятен для кемпферола и миритетина.

В таком случае из кемпферола образуется не обладающая холелетической активностью параоксифенилуксусная кислота, а из миритетина — высокоактивная 3, 4, 5-триоксифенилуксусная кислота, которая превращается в не менее активную 3, 5-диокси-4-метоксифенилуксусную кислоту.

Аналогичная закономерность получена при выяснении противовоспалительного действия флавонолов (см. табл. 31). С увеличением в боковом фенильном радикале числа оксигруппы противовоспалительная эффективность повышается. Так, миррицин в 1,78 раза активнее кверцетина. При определении влияния сахарных компонентов на противовоспалительное действие кверцетиновых гликозидов установлено, что сахарный компонент увеличивает силу противовоспалительного эффекта: арабинофураноза — в 4,6 раза, галактопираноза — в 3,4 раза, рутиноза — в 2,1 раза (см. табл. 31). Выведение гидроксила их кверцетина (лютеолин) приводит к повышению противовоспалительной активности. Метилирование в нем 3'-положения (изорамнетин) также увеличивает эффект действия.

Если флавоноидные гликозиды активнее агликона (см. табл. 31), то для флаванонов наблюдается обратная зависимость. Агликоны нарингенин и ликвиритигенин более активны, чем гликозиды нарингин и ликвиритин [284].

Результаты сравнения противовоспалительного действия ряда флавоноидов показали, что сила проявляемого эффекта зависит от числа оксигрупп в кольце В, природы и места присоединения заместителей. В зависимости от класса флавоноидных веществ гликозидирование увеличивает или уменьшает силу действия.

Известно, что флавоноидные вещества влияют на функцию почек, повышая диурез и уменьшая количество азотистых веществ в крови [18, 44, 255].

При фармакологическом изучении ряда веществ было установлено, что они обладают диуретическим или гипоазотемическим действием (см. табл. 32). При сопоставлении структуры этих веществ с полученными фармакологическими результатами видно (см. табл. 32), что сила проявляемого эффекта также зависит от природы сахарного компонента и структуры функциональных групп, места их присоединения к флавоноидному ядру. К примеру, рутин, в отличие от кемпферол-3-рутинозида, имеет оксигруппу в 3'-положении, и его активность на 20% выше. Введение метоксила в это же положение (нарциссин) снижает гипоазотемическую активность на такую же величину.

Существенное влияние оказывает природа углеводного компонента. Нарциссин и кейозид отличаются между собой природой гексозы в углеводном остатке — D-глюкоза и D-галактоза соответственно. Эта особенность в строении делает молекулу кейозида почти в 4 раза активнее молекулы нарциссина.

В группе кемпферола робинин обладает наиболее выраженным действием [44]. Его молекула содержит, как и кейозид, в качестве одного из сахарных компонентов по третьему положению робинобиозу.

Кверцетин-3-монозиды (авикулярин, гиперозид) имеют сравнительно высокую гиоазотемическую активность и незначительно отличаются по проявляемому эффекту от своего агликона кверцетина (см. табл. 32). По диуретической активности они значительно уступают робинину.

Таким образом, флавоноиды в зависимости от строения проявляют различный фармакологический эффект.

Источником получения противоязвенных препаратов ликвиритона и флакарбина являются солодка голая и уральская, корни и корневища которых служат лекарственным средством и сырьем для получения фитохимических препаратов.

Солодковый корень относится к наиболее распространенным и древнейшим лекарственным средствам, применяемым в китайской медицине за 2800 лет до н. э. Он был известен суммарийцам, индийцам и является классическим средством тибетской медицины [58]. Греческие ученые назвали его «скифским сладким корнем» [58]. Великий Ибн Сина рекомендовал применять корни солодки при язвах почек, воспалении желудка, лихорадке, легочных заболеваниях [1].

Из арабской медицины солодка в XVII в. проникла в Европу, где в настоящее время входит в большинство фармакопей. Солодка издавна применяется народами нашей страны и описана во всех травниках, включена во все отечественные фармакопеи. Ценность солодки как лекарственного средства определяется наличием глицирризиновой (отвечающей за антидотное и антиаллергическое действие), глицирритониновой кислот (противовоспалительное и антибиотическое действие) [198] и флаванон-халконового комплекса, обуславливающего как спазмолитическое, так и противоязвенное действие [207].

СОЛОДКА ГОЛАЯ —

GLYCYRRIZA GLABRA L.

СОЛОДКА УРАЛЬСКАЯ —

***GLYCYRRIZA URALENSIS* Fisch.**

Относятся к семейству Бобовые — Fabaceae. Солодка голая растет в Средней Азии, Казахстане, Закавказье, на Северном Кавказе и на юге европейской части СССР. Солодка уральская встречается в Казахстане, Киргизии, на Южном

Урале и на юге Сибири. В медицинской практике используют солодковый корень в качестве отхаркивающего средства и для получения флавоноидных препаратов ликвиритона, ликуразида и флакарбина. Сырье заготавливают почти круглый год. Фармакологическое действие солодкового корня обеспечивают ликуразид, глицирризиновая кислота, флавоноиды (ликвиритон, ликвиритозид, изоликвиритрин и др.), сапонины.

Корень солодки — *Radix Glycyrrizae*

Внешние признаки. Куски корней и подземных побегов цилиндрической формы различной длины, толщиной от 0,5 до 5 см и более. Встречаются куски корней, переходящие в сильно разросшееся корневище толщиной до 15 см. Поверхность неочищенных корней и побегов слегка продольно-морщинистая, покрытая бурой пробкой; очищенное сырье снаружи от светло-желтого до буровато-желтого цвета с незначительными остатками пробки; излом светло-желтый, волокнистый. Запах отсутствует; вкус сладкий, приторный, слегка раздражающий.

Строение корней и подземных побегов беспучковое. На поперечном разрезе под лупой видны многочисленные широкие сердцевидные лучи, придающие корням лучистое строение, в центре широкие просветы сосудов. Вдоль сердцевидных лучей часто образуются радиальные трещины. У побегов имеется небольшая сердцевина, у корней сердцевины нет. Резаное сырье — кусочки различной формы, размером: для неочищенного корня — от 1 до 10 мм, для очищенного — от 3 до 6 мм. При смачивании 80%-й серной кислотой порошок солодки окрашивается в оранжево-желтый цвет (глицирризин).

Для стандартизации сырья по флаванон-халконовому комплексу А. Л. Литвиненко предложены спектрофотометрические методики анализа общей суммы флавоноидов в пересчете на ликвиритигенин.

Количественное определение общей суммы флавоноидов в корнях и корневищах солодки. Около 1 г (точная навеска) мелко измельченных корней солодки, просеянных через сито диаметром 0,2 мм, помещают в конусную колбу вместимостью 100 мл и обрабатывают 5 раз по 50 мл 50%-м спиртом при нагревании на водяной бане в течение 30 мин при температуре 55—60 °С, затем охлаждают под проточной водой. Спиртовые извлечения фильтруют в мерную колбу вместимостью 250 мл через бумажный фильтр, предварительно смоченный

50%-м спиртом. Объем раствора доводят 50%-м спиртом до метки (раствор А).

По 2,5 мл раствора А переносят в мерные колбы вместимостью 50 мл, объем раствора первой колбы доводят 95%-м спиртом до метки и измеряют оптическую плотность на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длинах волн 295 и 375 нм, применяя в качестве контрольного раствора 95%-й спирт.

Содержание суммы флавоноидов (халконов, флаванонов и димерных халконовых производных) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{250 \cdot 50 \cdot C \cdot 100 \%}{a \cdot 2,5},$$

где a — навеска, г; C — количество суммы флавоноидов, найденное по калибровочному графику, построенному по ликвиритигенину при длине волны 295 нм, г. Содержание суммы флавоноидов (халконов, флаванонов и димерных халконовых производных) в пересчете на ликвиритигенин не менее 5,3 %.

Ликвиритон — Liquiritonum

Созданный во ВНИИХТЛС ликвиритон является суммарным флавоноидным препаратом и представляет собой желто-бурый аморфный порошок горького вкуса без запаха.

Подлинность препарата контролируют хроматографически. На круг медленнофильтрующей хроматографической бумаги радиусом 10 см наносят 0,1 мл (100 мкг) 0,1%-го раствора препарата в 95%-м спирте. Хроматографируют в камере в системе 3%-го раствора хлорида натрия в течение 30 мин при температуре 20 °С. Хроматограмму сушат на воздухе 40 мин, после чего опрыскивают 10%-м спиртоводным раствором едкого натра *, при этом постепенно на хроматограмме обнаруживается желтое пятно с R_f около 0,2 (халконовые производные); желто-зеленое с R_f около 0,6 (глаброзид) и оранжевое пятно с R_f около 0,7 (уралозид). Допускается наличие других флавоноидных пятен желто-оранжевого цвета.

* Приготовление 10%-го спиртоводного раствора едкого натра. 10,0 г едкого натра (ГОСТ 6309—73) растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки.

Так как препарат представляет сумму флаванон-халконовых соединений, то стандартизацию препарата проводят

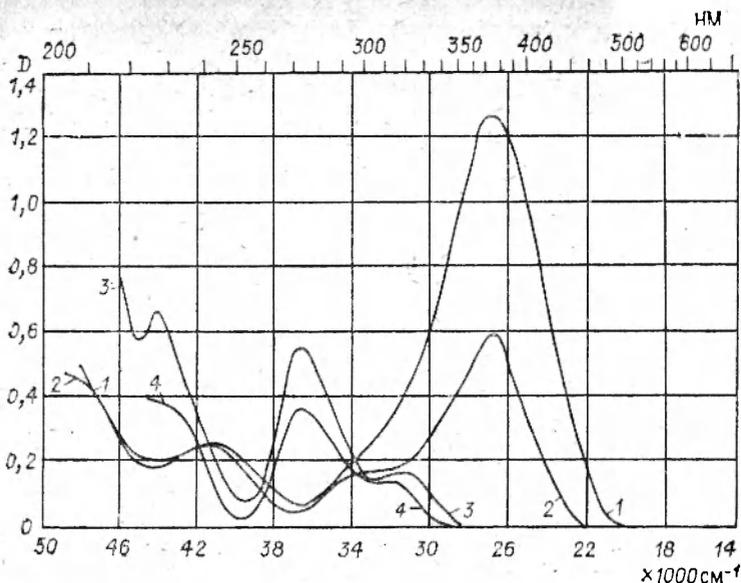


Рис. 13. УФ-спектры флавоноидов солодки в 95%-м спирте.
 1 — изоликвиритигенин; 2 — ликуразид; 3 — ликвиритигенин; 4 — ликвиритин.

по сумме флавоноидов в пересчете на ликуразид-стандарт с ограничением содержания халконовых соединений.

Количественное определение. Около 0,025 г препарата (точная навеска), высушенного при 100—105 °С до постоянной массы, растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 295 и 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя в качестве контрольного раствора 95%-й спирт (рис. 13).

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца ликуразида*.

Содержание суммы флавоноидов в процентах (X_1) рассчитывают по формуле

$$X_1 = \frac{D_1 \cdot a \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 2},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 295 нм; D_0 — оптическая плотность раствора

стандартного образца ликуразида при длине волны 295 нм; a_1 — навеска испытуемого образца, г; a — навеска стандартного образца ликуразида, г; содержание суммы флавоноидов в препарате в расчете на ликуразид должно быть не менее 70,0 %.

Содержание суммы халконовых соединений (X_2) вычисляют по формуле

$$X_2 = \frac{D_2 \cdot a \cdot 100}{D \cdot a_1 \cdot 2},$$

где D_2 — оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 375 нм; D — оптическая плотность раствора стандартного образца ликуразида при длине волны 375 нм; a_1 — навеска испытуемого образца, г; a — навеска стандартного образца ликуразида, г. Содержание суммы халконовых соединений в препарате в расчете на ликуразид должно быть не более 15,0 %.

* Приготовление раствора стандартного образца ликуразида. 0,025 г (точная навеска) стандартного образца ликуразида, высушенного до постоянной массы при 100—105 °С (ВФС 42-786—78), растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. Пригоден к употреблению в течение 5 дней.

Оптическую плотность определяют тотчас по приготовлении раствора препарата.

Раздельное определение основных флавоноидов ликвирптона осуществляется хроматоспектрофотометрическим методом по приведенной ниже методике.

На хроматограмму наносят 0,1%-е растворы исследуемых соединений в 95%-м спирте в количестве от 10 до 100 мкг каждого вещества и 400 мкг ликвирптона. Хроматографирование проводят на маркированных в форме клина пластинках с силикагелем КСК или на пластинах «Силуфол» в системе бензол — метиловый спирт (8:2). При прохождении фронта растворителя до половины пластины хроматограмму вынимают, сушат под вытяжным шкафом в течение 30 мин и снова помещают для хроматографирования до прохождения фронта растворителя до конца пластины. Пластины вынимают, сушат под вытяжным шкафом и маркируют зоны пятен под УФ-светом. Отмеченные зоны веществ количественно с помощью специального приспособления переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл с помощью 0,5 н, раствора щелочи, доводят объем раствора указанным раствором до метки. Через 20 мин измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны

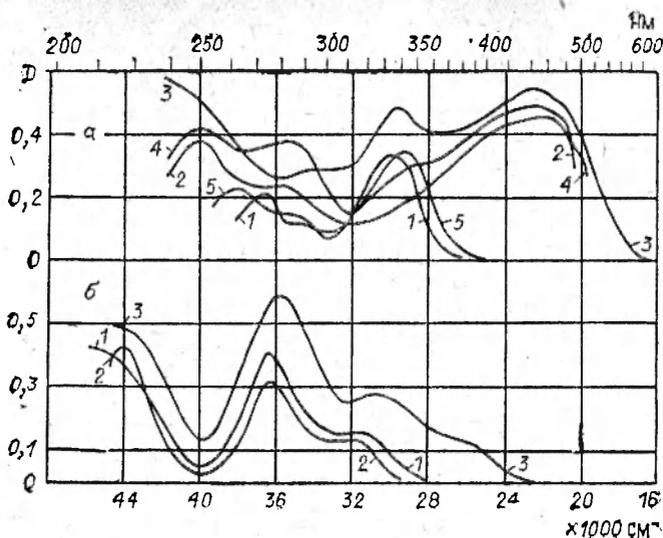


Рис. 14. УФ-спектры флавоноидов солодки в 0,5 н. растворе едкого натра (а) и 95%-м спирте (б).

1 — глабровизид; 2 — уралозид; 3 — препарат ликвиритин; 4 — ликуразид; 5 — ликвиритин.

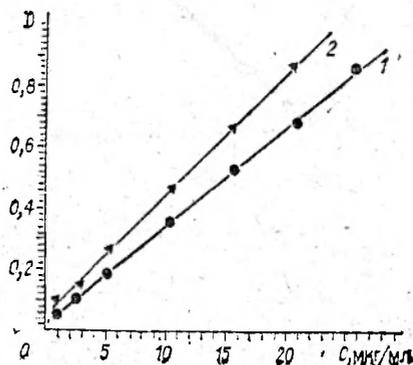
425 нм для ликуразида и уралозида и при 340 нм — для ликвиритина и глабровида в кювете с толщиной слоя 10 мм (рис. 14).

В качестве раствора сравнения применяют элюат из равной по площади пятна зоны чистого сорбента. В связи с незначительным содержанием ликвиритина и ликуразида определение этих веществ осуществляют в элюатах из трех хроматограмм.

Содержание халконов и халконизирующего в щелочи флавона уралозида определяют по калибровочному графику, построенному по ликуразиду, нехалконизирующихся флавонов — по ликвиритину. Оба калибровочных графика построены с учетом потерь при десорбции веществ с хроматограммы (рис. 15). Несмотря на имеющееся различие в наклоне кривых зависимость оптической плотности от концентрации для ликуразида лежит в пределах от 1 до 25 мкг вещества, а ликвиритина — от 2 до 20 мкг в 1 мл 0,5 н. раствора щелочи. Относительная ошибка определения лежит в пределах $\pm 2,6-3,5\%$.

По данной методике был проанализирован ряд серий препарата ликвиритон. Для этого на хроматографические

Рис. 15. Калибровочные графики флавоноидов в 0,5 % растворе гидроксида натрия. 1 — ликуразида при 425 нм; 2 — ликвиритина при 340 нм.



пластины было нанесено полосой по 0,4 мл (400 мкг) 0,1 %-го раствора ликвиритона. Анализ различных серий ликвиритона показал, что содержание суммы основных гликозидов находится в пределах 60,5 — 77,6 %, при содержании в основном флавановых гликозидов уралозида — 35,57 — 40,73 %, глаброзида — 14,0—17,9 %. Содержание ликвиритина, как и халкона ликкуразида, не превышает 10 %.

Сопоставление результатов отдельного определения четырех основных гликозидов препарата ликвиритон с результатами, полученными по методике спектрофотометрического определения, показывает, что последнее позволяет правильно оценить наличие флаванов как со свободным 4'-положением, так и с замещенным. Различие в 10 % между суммарным содержанием флавоноидов, определенное при 295 нм, и суммой основных четырех флавоноидов, найденных хроматоспектрофотометрическим методом, можно отнести к остальным флавоноидным соединениям, и в первую очередь — к неучтенному содержанию агликонов — ликвиритигенина и изоликвиритигенина.

Фармакологические свойства и применение. Ликвиритон обладает антацидным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Рекомендуется для лечения гиперацидных гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Он вызывает заживление деструкций слизистой желудка. В основе этого эффекта лежат противовоспалительные свойства, спазмолитическое действие, а также способность уменьшать агрессивное действие желудочного сока на слизистую желудка.

Назначают ликвиритон внутрь по 1—2 таблетки 3—4 раза в день перед едой. Курс лечения составляет месяц. В случае необходимости лечение следует продолжить или повторить.

Препарат можно использовать для профилактики сезонных обострений язвенной болезни, назначая 2—3 раза в

день. Он хорошо переносится больными и не вызывает побочных явлений.

Выпускается ликвиритон в виде таблеток по 0,1 г в банках по 25 штук. Хранится в сухом прохладном месте. Срок годности препарата 3 года, таблеток 2 года.

Ликкуразид — Licurasidum

Выделен из корней и подземных побегов солодки голой и уральской. Ликкуразид (2,4'-диокси-4-О-β-D-глюкопиранозид-2-О-β-D-апиофуранозид халкона) применяют в качестве составной части препарата флакарбин. Чистота препарата контролируется хроматографически.

Обнаружение посторонних флавоноидов. 0,01 г препарата растворяют в 10 мл ацетона. 0,05 мл полученного раствора (50 мкг) микропипеткой наносят полосой длиной 1,5—2 см на пластину «Силуфол» размером 15×50 мм на расстоянии 2 см от нижнего края. Пластинку с нанесенной пробой высушивают в токе теплого воздуха в течение 5 мин, затем помещают в камеру с 15%-й уксусной кислотой и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя поднимается почти до верхнего края пластинки, ее вынимают из камеры и сушат на воздухе 40 мин. Затем пластинку опрыскивают 0,5 н. раствором едкого натра. На хроматограмме должно появиться только одно пятно желто-оранжевого цвета с R_f около 0,8.

При просматривании хроматограммы в ультрафиолетовом свете при длине волны 366 нм дополнительно у линии старта может обнаруживаться пятно сине-фиолетового цвета со светлым ореолом.

Количественное определение ликкуразида. Около 0,025 г (точная навеска) препарата, высушенного при 100—105 °С до постоянной массы, растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и объем раствора доводят 95%-м спиртом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм (см. рис. 13). В качестве контрольного раствора применяют 95%-й спирт.

Параллельно проводят измерение оптической плотности раствора стандартного образца ликкуразида*.

Содержание ликкуразида в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot a \cdot 100}{D_0 \cdot a_1}$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца ликуразида; a_1 — навеска испытуемого образца, г; a — навеска стандартного образца ликуразида, г. Содержание ликуразида в высушенном препарате должно быть не менее 97,0 %.

* **Приготовление раствора стандартного образца ликуразида.** 0,025 г (точная навеска) стандартного образца ликуразида (ВФС 42-786—78), высушенного при 100—105 °С до постоянной массы, растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. Пригоден к употреблению в течение 5 дней.

Ликурозид выпускается по 200—300 г в банках из оранжевого стекла. Хранится препарат в сухом, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

Флакарбин — Flacarbinum

Созданный во ВНИИХТЛС комбинированный препарат, состоящий из флавоноидов кверцетина и ликуразида, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и пектина.

Подлинность контролируют хроматографически и по цветным реакциям на натрий и пектины по приведенным ниже методикам [28, 29].

0,1 мл фильтрата наносят на круг медленнофильтрующей хроматографической бумаги диаметром 10 см вокруг расположенного в центре круга отверстия диаметром 0,5—0,8 см. В отверстие вставляют трубку из той же хроматографической бумаги, свернутую в четыре слоя. Конец трубки опускают в помещенную в стеклянную камеру чашку Петри с 15%-м раствором уксусной кислоты и хроматографируют до прохождения фронта растворителя к концу круга. Хроматограмму высушивают на воздухе 30 мин и рассматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 360 нм. На хроматограмме обнаруживается два пятна: желтое пятно на линии старта (кверцетин) и темное — с R_f около 0,5 (ликурозид).

Крупинка порошка растертых гранул, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет (натрий).

1 мл раствора А, приготовленного для количественного определения, разбавляют водой до 10 мл, 1 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 6 мл концентрированной серной кислоты и нагревают на кипящей водяной бане 20 мин, затем прибавляют 0,2 мл

0,15%-го спиртового раствора карбазола; постепенно появляется красное окрашивание (пектин).

К 10 мл раствора А прибавляют 10 мл жидкости Фелинга и нагревают до кипения; выпадает оранжево-красный осадок (глюкоза).

Количественное определение ликуразида. Около 1 г порошка растертых гранул (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл 95%-го спирта и нагревают на водяной бане при перемешивании до кипения. После отстаивания в течение 5 мин раствор осторожно сливают через стеклянный фильтр ПОР 40, добываясь, чтобы на фильтр попало небольшое количество частиц. Операцию извлечения повторяют еще 2 раза.

Спиртовые извлечения отбрасывают, а частицы вещества на стеклянном фильтре растворяют в 15 мл горячей воды, фильтруя в мерную колбу, содержащую промытую навеску препарата. Затем в эту же колбу прибавляют 20 мл воды, взбалтывают 20 мин. Раствор охлаждают в течение 1 ч при периодическом взбалтывании, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор А).

10 мл раствора А помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 2,5 мл разведенной уксусной кислоты, 5 мл реактива осаждения *, жидкость перемешивают стеклянной палочкой, которую затем промывают 5 мл воды и оставляют на 30 мин. Взвесь центрифугируют 7 мин со скоростью 5—6 тыс. об/мин.

Раствор над осадком полностью сливают, а осадок взмучивают той же палочкой с 15 мл воды и палочку промывают 5 мл воды. Взвесь центрифугируют, как указано выше, промывную жидкость отбрасывают и промывание осадка повторяют еще раз. Затем в центрифужную пробирку, промывая стенки, прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты, взмучивают той же палочкой до полного растворения осадка. Взвесь центрифугируют, как указано выше, промывную жидкость отбрасывают и промывание осадка повторяют еще раз. Затем в центрифужную пробирку, промывая стенки, прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты, взмучивают этой же палочкой до полного растворения осадка.

Содержание центрифужной пробирки последовательно с помощью 30 мл воды количественно переносят в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл 10%-го раствора ацетата натрия, перемешивают, прибавляют 0,5 мл 0,1%-го раствора ксиленолового оранжевого и титруют (из микробюретки вместимостью 5 мл) 0,01 М раствором трилона Б ** до изменения красно-фиолетового окрашивания в желтое.

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,006 г безводной натрий-карбоксиметилцеллюлозы, которой должно быть от 8,0 до 12 % в пересчете на сухие гранулы.

Около 0,5 г порошка растертых гранул (точная навеска) помещают на высушенный до постоянной массы стеклянный фильтр ПОР 40 и промывают нагретым до кипения метиловым спиртом 4 раза по 10 мл, перемешивая стеклянной палочкой остаток на фильтре. Извлечение собирают в мерную колбу вместимостью 50 мл, после охлаждения доводят объем раствора метиловым спиртом до метки (раствор Б).

Остаток на фильтре промывают кипящим 80%-м раствором ацетона в воде по 20 мл 7 раз. Первые три порции отфильтровывают без вакуума, остальные — под вакуумом. Ацетоновый раствор отбрасывают, а остаток на фильтре сушат при $102,5 \pm 2,5$ °С до постоянной массы. Полученная масса остатка представляет собой сумму пектина и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, которой должно быть от 18,0 до 22 % в пересчете на сухие гранулы.

15 мл раствора Б помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 4 мл реактива осаждения и 5 мл воды, жидкость перемешивают стеклянной палочкой, которую затем промывают 5 мл метилового спирта и оставляют на 30 мин. Взвесь центрифугируют 7 мин со скоростью 5—6 тыс. об/мин.

Раствор над осадком полностью сливают в мерную колбу вместимостью 100 мл, а осадок взмучивают той же палочкой с 15 мл 0,1%-го раствора ацетата натрия в метиловом спирте *** и палочку промывают 5 мл такого же раствора. Взвесь центрифугируют, как указано выше, и промывание осадка повторяют еще раз. Промывные растворы помещают в ту же мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты и доводят объем раствора водой до метки (раствор В). В центрифужную пробирку с осадком после получения раствора В, промывая стенки пробирки, прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты. Взмучивают осадок стеклянной палочкой до полного растворения, оставляют на 10 мин до образования осадка желтого цвета. Затем в центрифужную пробирку прибавляют 20 мл воды и количественно переносят в колбу вместимостью 250 мл, фильтруя через вату, смоченную водой. Пробирку и вату промывают водой 2 раза по 25 мл, присоединяя к первоначальному фильтрату. Фильтрат нейтрализуют 20 мл 10%-го раствора ацетата натрия, прибавляют 0,5 мл 0,1%-го раствора ксиленолового оранжевого и титруют 0,01 М раствором трилона Б (из микробюретки вместимостью 5 мл) до изменения красно-фиолетового окрашивания в лимонно-желтое.

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,001209 г $C_{15}H_{10}O_7$ (безводного кварцетина), которого должно быть от 1,8 до 2,2 % в пересчете на сухие гранулы.

* Приготовление реактива осаждения. 1,5 г ацетата свинца (ТУ 6-09-3429—73, х. ч.) растворяют в 50 мл метилового спирта. Полученный раствор фильтруют через двойной фильтр (предварительно промытый таким же раствором ацетата свинца) в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 г триэтанолamina (ТУ 6-02-916—73) и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки. Раствор годен в течение месяца.

** 0,01 М раствор трилона Б. а) Приготовление: 3,9 г трилона Б (ГОСТ 10652—73, х. ч.) растворяют в 250 мл воды, фильтруют в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. Раствор годен в течение месяца. б) Установка титра: около 0,3 г (точная навеска) цинка (ГОСТ 3640—79) растворяют 5 мл разведенной серной кислоты в мерной колбе вместимостью 500 мл и после растворения доводят объем раствора водой до метки.

5 мл полученного раствора отмеривают микробюреткой в колбу, содержащую 100 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора ксиленолового оранжевого и нейтрализуют по каплям 5%-м раствором гидрокарбоната натрия до красно-фиолетового окрашивания, затем прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора *** и титруют (из микробюретки вместимостью 5 мл) 0,01 М раствором трилона Б до изменения красно-фиолетовой окраски на желтую. Раствор годен в течение месяца.

*** Приготовление 0,1%-го раствора ацетата натрия в метиловом спирте. 1 г ацетата натрия (ГОСТ 199—78, х. ч.) растворяют в метиловом спирте в мерной колбе вместимостью 1 л и доводят объем раствора этим же спиртом до метки.

**** Приготовление ацетатного буферного раствора pH 5,5. 60 г ацетата натрия (ГОСТ 199—78, х. ч.) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л, прибавляют 10 мл разведенной уксусной кислоты и доводят объем раствора водой до метки.

Поправочный коэффициент вычисляют по первому способу [ГФ X, с. 831]:

$$K = \frac{5 \cdot a \cdot V}{0,0006538 \cdot 500}$$

где a — навеска цинка, г; V — объем израсходованного на титрование трилона Б, мл.

Вода должна выдерживать кроме пробы, указанной в ГФ X, следующую пробу: к 100 мл воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора и 10 капель 0,1%-го раствора ксиленолового оранжевого, окраска раствора должна быть желтая. Если вода данную пробу не выдерживает, ее перегоняют в стеклянном аппарате или пропускают через колонку с катионитом, согласно указаниям ГФ X (с. 846).

Все реактивы готовят на воде, удовлетворяющей указанным требованиям, 25 мл раствора В помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность раствора на

спектрофотометре при длине волны 370 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца ликуразида*.

Содержание ликуразида в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X_1 = \frac{D_1 \cdot a \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 3 \cdot (100 - b)} \%$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца ликуразида; a — навеска стандартного образца ликуразида, г; a_1 — навеска гранул, взятых для получения раствора Б, г; b — потеря в массе гранул при высушивании, %. Содержание $C_{26}H_{30}O_{13}$ (ликуразида) в пересчете на сухие гранулы должно быть от 1,8 до 2,2 %.

* Приготовление раствора стандартного образца ликуразида. 0,0300 г (точная навеска) высушенного при $102,5 \pm 2,5$ °С до постоянной массы стандартного образца ликуразида (ВФС 42-786—78) растворяют в метиловом спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки (основной раствор).

5 мл основного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл метилового спирта, 4 мл реактива осаждения, 1 мл разведенной азотной кислоты, 40 мл 0,1%-го раствора ацетата натрия в метиловом спирте и доводят объем раствора водой до метки. 25 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Четкость пятен и достаточная величина R_f в системе бензол — метиловый спирт — ацетон (8 : 2 : 10) позволили провести количественную оценку ликуразида хроматоспектрофотометрическим и денситофлуорометрическим методами [80, 83]. В первом случае методика аналогична методике анализа препарата ликвиритон.

Во втором случае использованы исследования по флуоресцентным свойствам комплексов флавоноидов с хлористым алюминием [80, 236], в результате которых установлено наличие максимума флуоресценции комплекса ликуразида с хлористым алюминием при длине волны 485 нм, а для кверцетина — при 493 нм.

Денситофлуорометрическое определение ликуразида и кверцетина в гранулах «Флакарбин». На пластины «Силуфол» наносят микропипеткой по 0,02 мл спиртового раствора препарата таким образом, чтобы диаметр стартовых пятен не превышал 2 мм, и хроматографируют в системе бензол —

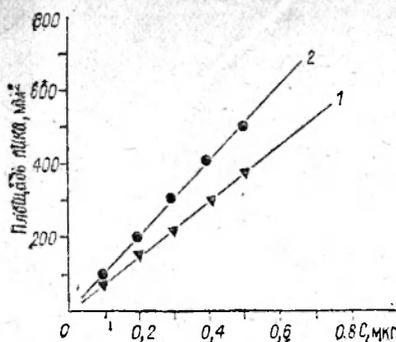


Рис. 16. Калибровочные графики для денситофлуорометрического определения ликуразида и кверцетина.

1 — кверцетин, 2 — ликуразид.

метанол — ацетил — ацетон (40 : 16 : 3 : 1). Величина фронта растворителя 100 мм. Пластины сушат под вытяжным шкафом, опрыскивают спиртовым раствором хлористого алюминия и высушивают в потоке теплого воздуха. Денситометрическое измерение проводят через 30 мин, устанавливая монохроматоры возбуждения и эмиссии прибора соответственно максимуму возбуждения и флуоресценции ликуразида — 422 и 485 нм, кверцетина — 450 и 493 нм. Сканирование хроматограммы проводят в направлении, перпендикулярном продвижению фронта растворителей. Каждую пластину сканируют 5 раз, рассчитывая среднее значение показателей.

Содержание веществ рассчитывают по калибровочным графикам, построенным по ликуразиду- и кверцетину-стандарту (рис. 16). Для построения калибровочных графиков на пластины «Силуфол» наносят кратные количества веществ-стандартов (0,1—0,5 мкг) и проводят определение, как и при анализе препарата.

Сравнение хроматоспектрофотометрического и денситофлуорометрического определения показывает наличие меньшей относительной ошибки при проведении анализа по первой методике. Однако следует учесть, что денситофлуорометрическая методика имеет на порядок более высокую чувствительность, что позволяет количественно определять вещества до 0,1 мкг, в то время как хроматоспектрометрическим методом определение вещества возможно от 2 мкг и более в 1 мл раствора. Кроме того, при денситофлуорометрической методике сокращается время анализа с 3,5 до 2 ч. Высокая чувствительность денситофлуорометрии может служить основанием для рекомендации применения ее при хемотаксопомических исследованиях.

Приведенные характеристики позволяют рекомендовать к применению хроматоспектрофотометрическую методику в тех случаях, когда анализ требует более высокой точности (в пределах 3—3,5 %), а денситофлуорометрическую мето-

дику — для анализа микроконцентраций ликуразида (0,1—0,5 мкг) с относительной ошибкой определения 4,2—5,1 %.

Фармакологические свойства и применение. Ликсуразид обладает противовоспалительной и спазмолитической активностью; кверцетин оказывает капилляроукрепляющее действие; пектин и натрий-карбоксиметилцеллюлоза обладают послабляющей активностью. Перечисленные свойства компонентов позволяют гранулам «Флакарбин» оказывать спазмолитическое, капилляроукрепляющее и противовоспалительное действие, способствовать заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, снижать кислотность желудочного сока и нормализовать работу кишечника, устраняя запоры. Флакарбин малотоксичен и в отличие от викалина оказывает более «мягкое» действие на организм.

Назначают флакарбин больным с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по 1/2 чайной ложки 3 раза в день до еды. Препарат следует запивать теплой водой (1/3—1/2 стакана). Срок лечения обычно составляет 3—4 нед. При необходимости курс лечения можно продолжить или повторить.

Препарат выпускается по 100 г в виде гранул во флаконах. В 1 г гранул содержится 0,02 кверцетина, 0,02 г ликсуразида, 0,1 г натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 0,1 г пектина. Флакарбин следует хранить в сухом, защищенном от света месте. Срок годности 3 года.

НОГОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ (КАЛЕНДУЛА) — *CALENDULA OFFICINALIS* L.

Относится к семейству Астровые — Asteraceae. В СССР культивируется на Украине, в Белоруссии, на Северном Кавказе и в других районах. В медицинской практике применяют цветки календулы для получения настойки, настоя, препаратов калэфлон и карофилен. Сырье заготавливают в начале распускания трубчатых цветков. Препараты календулы применяют в качестве бактерицидных и противовоспалительных средств. Фармакологические свойства сырья обеспечивают каротиноиды, флавоноиды, сапонины и другие биологически активные вещества.

Цветки ноготков — Flores Calendulae

Внешние признаки. Сырье состоит из цельных или частично осыпавшихся корзинок диаметром до 5 см, без цветоносов или с остатками цветоносов длиной не более 3 см.

Обертка серо-зеленая, одно-двурядная; листочки ее линейные, заостренные, густоопушенные. Цветоложе слегка выпуклое, голое. Краевые цветки язычковые, длиной 15—28 мм, шириной 3—5 мм, с изогнутой короткоопушенной трубкой, трехзубчатым отгибом, вдвое превышающим обертку, и с четырьмя-пятью жилками. Цветки расположены в два-три ряда у немахровых и от 10 до 15 рядов у махровых форм и окрашены в красновато-оранжевый, оранжевый, ярко- или бледно-желтый цвет. Пестик с изогнутой нижней одногнездной завязью, тонким столбиком и двулопастным рыльцем. Средние цветки трубчатые, с пятизубчатым венчиком; цвет их оранжевый, желтовато-коричневый или желтый. Запах слабый. Вкус солоновато-горький.

Количественное определение экстрактивных веществ. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито № 10 с отверстиями диаметром 1 мм по ГОСТ 214—77. Экстрактивные вещества из сырья извлекают 70%-м спиртом [ГФ X, с. 815].

Содержание экстрактивных веществ в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{b \cdot 200 \cdot 100}{a(100 - c)},$$

где a — масса сырья, г; b — сухой остаток, г; c — потеря в массе при высушивании сырья, %.

Упакованное по 20 кг в ящики из гофрированного картона или в двойные мешки сырье календулы хранится на стеллажах, в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок годности 2 года.

Настойка календулы — Tinctura Calendulae

Прозрачная жидкость желтовато-бурого цвета со специфическим запахом, горького вкуса. Противовоспалительное действие обусловлено флавонолгликозидами кверцетинового ряда. Поэтому количественное определение проводится спектрофотометрически в пересчете на кверцетин [157].

Спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов в настойке календулы. В колбу со шлифом вместимостью 100 мл помещают 5 мл препарата, прибавляют 10 мл 10%-го раствора серной кислоты, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают 30 мин в кипящей водяной бане. Затем раствор упаривают до половины первоначального объема, охлаждают 15 мин в сосуде со льдом и фильтруют через

фильтр с диаметром около 5 см. Колбу, в которой проводят гидролиз, и осадок на фильтре промывают водой 4 раза по 10 мл. В колбу порциями прибавляют 50 мл 95%-го этанола, подогретого до 50 °С, и растворяют осадок на фильтре. Раствор собирают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят 95%-м этанолом до метки и перемешивают. 5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, объем раствора доводят 50%-м этанолом до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 370 нм. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин рассчитывают по раствору стандартного образца. В качестве раствора сравнения используют 50%-й этанол.

Приготовление раствора стандартного образца кверцетина. Растворяют 0,04 г (точная навеска) стандартного образца кверцетина (ФС 42-1290—79), высушенного до постоянной массы при 130 °С, в 95%-м этаноле в колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 95%-м этанолом до метки и перемешивают. Помещают 1 мл раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 50%-м этанолом до метки и перемешивают. 1 мл раствора стандартного образца содержит 0,000008 г кверцетина.

Содержание суммы флавоноидов в процентах (X) в пересчете на кверцетин в препарате рассчитывают по формуле

$$X = \frac{0,000008 \cdot D_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{D_1 \cdot 5 \cdot 5} = \frac{0,08 \cdot D_1}{D_0},$$

где D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца кверцетина; D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора.

Количественное содержание суммы флавоноидов в настое календулы в процентах (X) в пересчете на кверцетин по удельному показателю поглощения при длине волны 370 нм ($E_{1\text{ см}}^{1\%}$ 646) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 25}{646 \cdot 5 \cdot 5} = \frac{D_1 \cdot 100}{6 \cdot 6}.$$

Относительная ошибка определения 3,7 %.

Фармакологические свойства и применение. При порезах и гнойных ранах, ожогах. Для полоскания при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, ангине и др. (чайная ложка на стакан воды). Как желчегонное средство (по 10—20 капель на прием).

Выпускается препарат во флаконах по 40 мл. Хранится в защищенном от света месте, Срок годности 3 года.

Калефлон — Caleflonum

Представляет собой очищенный экстракт, получаемый из цветков календулы. Стандартизацию препарата согласно созданной Л. Я. Спренко методике проводят по сумме флавоноидов в пересчете на кверцетин-стандарт.

Количественное определение суммы флавоноидов. Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл в 20 мл 70%-го спирта при нагревании на водяной бане. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора 70%-м спиртом до метки. В колбу со шлифом вместимостью 100 мл помещают 5 мл раствора препарата, 10 мл 1 н. раствора соляной кислоты, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают 1 ч при 170 °С. Затем раствор упаривают до половины первоначального объема, охлаждают 15 мин в сосуде со льдом и фильтруют через фильтр диаметром 5 см. Колбу, в которой проводили гидролиз, и осадок на фильтре промывают водой 4 раза по 10 мл. В ту же колбу помещают 50 мл 95%-го спирта, подогретого до 50 °С, и растворяют осадок на фильтре. Раствор, полученный после растворения осадка, собирают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл отбирают пипеткой 5 мл полученного раствора, прибавляют 2,5 мл 0,01 М раствора уранила ацетата ***, доводят объем раствора 50%-м спиртом до метки и через 10 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют смесь, состоящую из 0,5 мл 0,01 М раствора уранила ацетата и 4,5 мл 50%-го спирта.

Содержание суммы флавоноидов определяют с помощью раствора стандартного образца * или с помощью калибровочного графика **.

1. В случае определения с помощью раствора стандартного образца содержание суммы флавоноидов в процентах (X) в пересчете на кверцетин вычисляют по формуле

$$X = \frac{0,0250 \cdot 1 \cdot D_1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{25 \cdot 25 \cdot D_0 \cdot n \cdot 5}$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; n — навеска препарата, г.

2. В случае определения по калибровочному графику содержание суммы флавоноидов в процентах (X) в пересчете

на кверцетин вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \cdot 25 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{5 \cdot 5 \cdot n},$$

где a — содержание кверцетина в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, найденного по калибровочному графику, г. Содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин должно быть не менее 12,0 %.

* Приготовление раствора стандартного образца. 0,0250 г (точная навеска) стандартного образца кверцетина (ФС 42-1290—79), высушенного до постоянной массы при 130 °С, растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки (раствор А).

1 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствором 95%-го спирта до метки и используют для количественного определения. 1 мл полученного раствора стандартного образца содержит 0,00004 г кверцетина. Срок годности раствора А 1 год.

** Построение калибровочного графика. 2 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки.

В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл (0,00010 г), 7,5 мл (0,00015 г), 10,0 мл (0,00020 г), 12,5 мл (0,00025 г), 15,0 мл (0,00030 г), 17,5 мл (0,00035 г) 20,0 мл (0,00040 г) полученного раствора, 2,5 мл 0,01 М раствора уранила ацетата, доводят объем 50%-м спиртом до метки и измеряют оптическую плотность, как описано выше.

При построении калибровочного графика на оси ординат откладывают оптическую плотность, на оси абсцисс — содержание кверцетина в 1 мл спектрофотометрируемого раствора в граммах.

*** Приготовление 0,01 М раствора уранила ацетата. 0,84 г уранила ацетата растворяют в 150 мл воды, фильтруют в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора водой до метки. Срок годности полученного раствора 1 год.

Фармакологические свойства и применение. Калефлон оказывает противовоспалительное и стимулирующее репаративные процессы действие при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. По действию он отличается от лквпритона более выраженным ингибирующим влиянием на секрецию желудочного сока, а также положительным действием на слизистый барьер желудка. Калефлон применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических гастритах в фазе обострения, в том числе с сопутствующими воспалительными заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Препарат назначают после еды по 0,1—0,2 г 3 раза в сутки. Обычно курс лечения продолжается 3—4 нед, в случае медленного рубцевания язв курс лечения можно prolongить до 6 нед.

Большим язвенной болезнью и гастритами с повышенной кислотностью калефлон следует принимать в комплексе с антацидами, спазмолитиками и другими препаратами, назначаемыми в этих случаях. В целях профилактики сезонных обострений язвенной болезни рекомендуется провести 2—3-недельный курс лечения калефлоном.

При применении препарата у отдельных больных могут наблюдаться кожный зуд и диспепсические расстройства (горечь во рту, ощущения жжения в эпигастрии, усиление болей в животе). В этом случае следует прекратить прием препарата.

Калефлон выпускают в таблетках по 0,1 г в банках по 25 штук и в ячеистой конгурной упаковке по 10 штук. Хранится препарат в сухом, защищенном от света месте. Срок годности препарата 3 года, таблеток 4 года.

БЕССМЕРТНИК ПЕСЧАНЫЙ (ЦМИН ПЕСЧАНЫЙ)— *HELICHRYSUM ARENARIUM* (L.) MOENCH

Относится к семейству Астровые — Asteraceae. Растет в средней и южной полосе европейской части СССР, реже — в степной части Западной Сибири и Казахстана. Промысловые заготовки проводятся на Украине, в Белоруссии и в прилегающих к ним областях РСФСР. В медицинской практике применяют соцветия бессмертника песчаного для получения препаратов желчегонного действия. Сырье заготавливают в начале цветения бессмертника, до раскрытия боковых корзинок. Фармакологическое действие соцветий определяют флавоны, горечи, дубильные вещества, эфирное масло и другие биологически активные вещества.

Данные народной медицины о желчегонном действии соцветий бессмертника песчаного у нас в стране были проверены и подтверждены в лаборатории академика И. П. Павлова [106], а затем во ВНИИХТЛС, где в 1947—1948 гг. был создан препарат фламин [225].

Цветки бессмертника песчаного — *Flores Helichrysi arenarii*

Внешние признаки. Корзинки шаровидные, одиночные или по несколько вместе на коротких шерстисто-войлочных цветоносах длиной до 1 см, в диаметре около 7 мм. Корзинки состоят из многочисленных цветков, расположенных на

голом цветоложе, окруженных многочисленными неплотно прижатыми листочками обертки. Все цветки трубчатые, пятизубчатые, обоеполые, снабженные хохолком. Листочки обертки вогнутые, сухие, пленчатые, блестящие, наружные — яйцевидные, средние — лопатчатые, удлинненные, внутренние — узкие, линейные. Цвет обертки лимонно-желтый; окраска цветков также лимонно-желтая или оранжевая. Запах слабый ароматный, вкус пряно-горький.

Количественное определение суммы флавоноидов проводится спектрофотометрическим методом по следующей методике [78, 79].

Из аналитической пробы сырья берут около 1,0 г (точная навеска) воздушно-сухих цветков бессмертника и помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, обрабатывают 5 раз по 50 мл 50%-м спиртом при нагревании на водяной бане 30 мин при температуре 60 °С. Спиртовые извлечения фильтруют через бумажный фильтр, предварительно смоченный 50%-м спиртом, в мерную колбу вместимостью 250 мл. Объем раствора доводят 50%-м спиртом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 2 мл полученного раствора и доводят объем 95%-м спиртом до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 315 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 95%-й спирт.

Содержание суммы флавоноидов в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье (считая на изосалипурпозид) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot 250 \cdot 50 \cdot 100}{a \cdot 2} \cdot \frac{100}{100 - b},$$

где a — масса сырья, г; C — количество суммы флавоноидов, найденное по калибровочному графику, построенному по изосалипурпозиду-стандарту, г; b — потеря в массе при сушивании сырья, %. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на абсолютно сухое сырье (считая на изосалипурпозид) должно быть не менее 8,0 %.

Построение калибровочного графика. 0,025 г (точная навеска) изосалипурпозид-стандарта (ВФС 42-37—72) растворяют 95%-м спиртом в мерной колбе вместимостью 250 мл, объем доводят 95%-м спиртом до метки. Отбирают 0,25; 0,50; 1,25; 2,5; 5,0; 6,25 мл приготовленного раствора и помещают в мерные колбы вместимостью 25 мл. Доводят объемы растворов 95%-м спиртом до меток. Оптическую плотность растворов измеряют на спектрофотометре при длине

волны 315 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 95%-й спирт.

Для построения калибровочного графика на оси ординат откладывают оптическую плотность растворов, а на оси абсцисс — концентрации изосалипурпозид-стандарта в граммах в 1 мл спектрофотометрируемых растворов.

Хранится сырье бессмертника песчаного в аптеках в ящиках или жестянках, на складах — в мешках. Срок годности 3 года.

Для получения препаратов применяют также цветки бессмертника песчаного резано-прессованные (*Flores Helichrysi arenarii concisocompressi*).

Фламин — Flaminum

Созданный во ВНИИХТЛС суммарный препарат из цветков бессмертника песчаного, содержащий не менее 70 % флавоноидов. Представляет собой желтый порошок со слабым специфическим запахом, горьким на вкус.

Идентификацию препарата проводят по цветным реакциям или хроматографически по следующей методике. 0,1 мл (100 мкг) спиртового раствора препарата наносят на круг медленнофильтрующей хроматографической бумаги радиусом 10 см. Параллельно наносят 0,05 мл (50 мкг) раствора стандартного образца изосалипурпозид. Хроматографируют в камере в системе 15%-го раствора уксусной кислоты при температуре 20 ± 2 °C до тех пор, пока фронт растворителя не дойдет до конца бумаги. Хроматограмму вынимают из камеры, сушат на воздухе 40 мин и опрыскивают 10%-м спиртоводным раствором едкого натра *. На хроматограмме постепенно на уровне пятна стандартного образца изосалипурпозид обнаруживается желтое пятно. Допускается наличие других пятен.

* Приготовление 10%-го спиртоводного раствора едкого натра. 10,0 г едкого натра растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем 95%-м спиртом до метки. Раствор годен в течение 6 мес.

Идентификация флавоноидных соединений фламينا может быть проведена и хроматографией на пластинках «Силуфол» в системе растворителей бензол — метанол — ацетон (8 : 2 : 10). При просмотривании хроматограмм в УФ-свете наблюдается не менее пяти пятен, из которых первые два имеют бурый цвет, переходящий в ярко-желтый при обработке 0,5 н. раствором едкого натра (изосалипурпозид и (\pm)-наригенин-5-глюкозид).

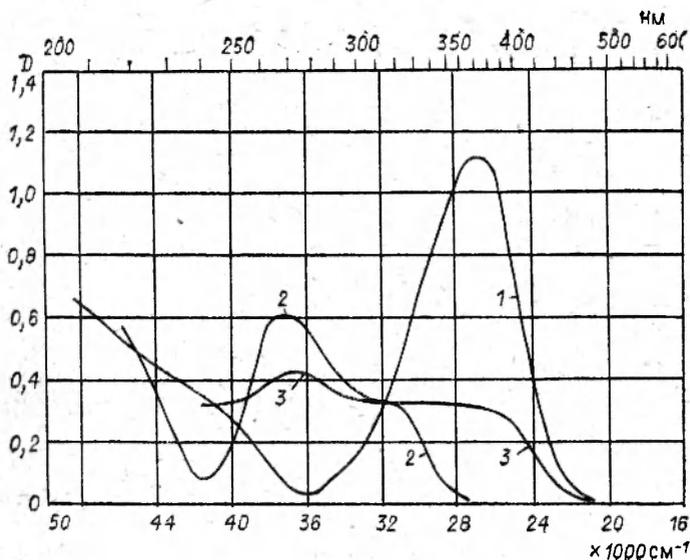


Рис. 17. Спектры поглощения флавоноидов бессмертника в 95%-м спирте.

1 — изосаллиурпозид; 2 — (±) нарингенин-5-О-глюкозид; 3 — препарат фламин.

Количественное определение суммы флавоноидов. Около 0,05 г тщательно растертого препарата (точная навеска) растворяют в небольшом количестве 95%-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем 95%-м спиртом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 2 мл этого раствора и доводят объем 95%-м спиртом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 315 нм (рис. 17) в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя в качестве контрольного раствора 95%-й спирт.

Содержание флавоноидов в препарате рассчитывают по формуле

$$X = \frac{C \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 2 \cdot (100 - b)^2}$$

где C — количество флавоноидов в 1 мл, найденное по калибровочному графику *, г; a — навеска, г; b — содержание влаги. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 70,0 %.

* Построение калибровочного графика. 0,01000 г (точная навеска) стандартного образца изосаллиурпозиды (ВФС 42-36—72), высушенного

до постоянной массы при 100—105 °С, растворяют в небольшом количестве 95%-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем 95%-м спиртом до метки. Отбирают 0,2; 0,5; 1,0; 2,0 и 2,5 мл приготовленного раствора в мерные колбы вместимостью 10 мл и доводят объемы 95%-м спиртом до меток. Измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 315 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя в качестве контрольного раствора 95 %-й спирт.

Для построения калибровочного графика на оси ординат откладывают оптическую плотность, а на оси абсцисс — концентрацию стандартного образца изосалипурпозиды в граммах в 1 мл спектрофотометрируемого раствора.

Так как основной эффект желчегонного действия обусловлен наличием во флавине изосалипурпозиды и суммы (+) и (—) нарингенин-5-гликозидов для количественного определения предложена хроматоспектрофотометрическая методика [79].

0,1 мл (100 мкг) спиртового раствора препарата наносят на пластину «Силуфол» и хроматографируют в системе растворителей бензол — метиловый спирт — ацетон (8 : 2 : 10). Когда фронт растворителя поднимется до края пластинки, ее вынимают и сушат на воздухе. Просматривают в УФ-свете, маркируют зоны пятен 1 и 2. Первое пятно количественно переносят с помощью специального приспособления 95%-м спиртом в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем этим же растворителем до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 370 нм (см. рис. 17). Второе пятно переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл с помощью 95%-го спирта и измеряют оптическую плотность при длине волны 275 нм (см. рис. 17). В качестве раствора сравнения применяют элюат из равного по площади пятна зоны чистого сорбента.

Содержание изосалипурпозиды и суммы (+) и (—) нарингенин-5-гликозидов определяли по калибровочным графикам, построенным по изосалипурпозиду-стандарту и сумме (+) и (—) нарингенин-5-гликозидов. При построении калибровочных графиков в условиях опыта учитываются потери за счет неполной десорбции веществ с хроматограмм.

Зависимость оптической плотности от концентрации для изосалипурпозиды и суммы (+) и (—) нарингенин-5-гликозидов лежит в пределах от 2 до 20 мкг в 1 мл 95%-го спирта.

Полученные результаты анализа показали наличие во флавине изосалипурпозиды от 37,2 до 46,75 %, а нарингенин-5-О-гликозида — 22,39—28,26 %. Эти же соединения составляют в экстракте бессмертника 2,40—4,26 и 1,13—2,40 % соответственно. Таким образом, основные биологически активные вещества, обуславливающие действие фла-

мина, составляют более 55 % от взятой навески вещества.

Фармакологические свойства и применение. Фламин применяется для лечения хронических воспалительных заболеваний, печени, желчного пузыря и желчных путей — холедистита, холангита и гепатохолецистита. Назначают препарат внутрь в дозе 0,05 г. В процессе лечения эта доза может быть увеличена. Фламин принимается 3 раза в день за 30 мин до еды с небольшим количеством теплой воды (1/2 — 1 стакан).

Курс лечения препаратом продолжается 2—3 нед и более в зависимости от течения заболеваний. Лечение фламином не исключает применения других терапевтических мероприятий. В случае необходимости курс лечения может быть повторен. Побочные явления и противопоказания для применения препарата не установлены.

Выпускается фламин в таблетках по 0,05 г в упаковке по 20 таблеток. Хранится препарат в сухом, защищенном от света месте. Срок годности 4 года.

Экстракт цветков бессмертника сухой — Extractum florum Helichrysi arenarii siccum

Медицинская промышленность выпускает экстракт цветков бессмертника сухой в виде гранулированного порошка, который назначается в качестве желчегонного средства по 1 г 3 раза в день.

Цветки бессмертника входят также в состав желчегонных сборов. № 1: цветки бессмертника песчаного — 40 г, листья трилистника водяного — 30 г, листья мяты перечной — 20 г, плоды кориандра — 20 г. № 2: цветки бессмертника, отделенные от остатков стеблей, — 40 г, трава тысячелистника, измельченная, — 20 г, листья мяты перечной, измельченные, — 20 г, плоды кориандра — 20 г.

Приготовление обоих сборов к применению: столовую ложку заварить двумя стаканами кипятка, настоять 20 мин, процедить. Принимать по 0,5 стакана 3 раза в день за полчаса до еды.

СКУМПИЯ КОЖЕВЕННАЯ — *COTINUS COGGYGRIA* SCOP.

Относится к семейству Сумаховые — Anacardiaceae. Растет на Северном Кавказе, в Крыму, в Грузинской ССР и Азербайджанской ССР. Культивируется на Кавказе, в Крымской области и на юге европейской части РСФСР.

Листья скумпии кожевенной применяются в качестве сырья для получения медицинского танина, галловой кислоты и флакумпна. Заготавливают сырье с начала цветения скумпии до созревания плодов. В листьях большое количество дубильных веществ, присутствуют флавоноиды (мирцитрин, фустин), эфирное масло и другие биологически активные вещества.

Лист скумпии —
Folium Cotini coggygiae

Внешние признаки. Изломанные или реже цельные хрупкие листья с длинными черешками и перисто-нервным жилкованием. Длина цельных листьев от 3 до 12 см, ширина от 2 до 6 см. Листовые пластинки округлые или овальные, реже обратнойцевидные, у вершины тупые или слегка выемчатые, у основания округлые, реже клиновидные. Край листа цельный, иногда с несколькими неглубокими волнистыми выемками; поверхность сверху голая, снизу (под лупой) слабоопушенная. На нижней стороне листа жилки сильно выдаются. Боковые жилки второго порядка в количестве 7—14 отходят от главной жилки под углом 50—90°. Жилки третьего порядка тонкие, отходят почти под прямым углом.

Пластинки листьев сверху зеленые, снизу — сизовато-зеленые, иногда с красновато-фиолетовым или желтоватым оттенком; черешки и главные жилки светло-зеленые или чаще с буровато-фиолетовым оттенком.

Количественное определение суммы флавонолов [25]. Около 1 г сырья, измельченного и просеянного сквозь сито с размером отверстий 1 мм по ГОСТ 214—77, взвешивают с погрешностью не более 0,0002 г, помещают в плоскодонную колбу вместимостью 150—250 мл, прибавляют 100 мл 30 %-го этилового спирта, колбу присоединяют к обратному водяному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане 30 мин, периодически смывая частицы сырья со стенок встряхиванием смеси. Затем смесь отстаивают 10—15 мин и жидкость сливают через стеклянный фильтр ПОР 160 в мерную колбу вместимостью 200 мл. Извлечение повторяют еще раз указанным выше способом, предварительно смыв частицы сырья с фильтра 30 %-м этиловым спиртом. После охлаждения полученного извлечения доводят объем раствора 30 %-м этиловым спиртом до метки (раствор А).

2 мл извлечения (раствор А) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл 2 %-го водного раст-

вора хлорида алюминия и доводят объем дистиллированной водой до метки; через 30—40 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 451 мμ в кювете с толщиной слоя 10 мл. Для сравнения применяют раствор, состоящий из 2 мл извлечения, 1 мл 3 %-го раствора уксусной кислоты и до 25 мл 30 %-го спирта.

Содержание суммы флавонолов в процентах (X_1) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X_1 = \frac{D \cdot 250\,000}{380 \cdot a \cdot (100 - b)},$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; 380 — удельный показатель поглощения $\bar{E}_{1\%}^{1\text{см}}$ продукта взаимодействия мприцетина-3-рамнозида с хлоридом алюминия в дистиллированной воде при длине волны 415 мμ; a — масса навески сырья, г; b — влажность, %.

Флакумин — Flacuminum

Созданный во ВНИИХТЛС препарат содержит сумму флавоноловых агликонов. Представляет собой зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок со слабым специфическим запахом, слегка горького вкуса.

Контроль чистоты проводят хроматографическим методом, контролируя отсутствие флавоноидных гликозидов галловой кислоты и танина.

Флавоноидные гликозиды. 0,05 мл (50 мкг) 0,1 %-го раствора препарата в 95 %-м спирте наносят микропипеткой на круг хроматографической бумаги марки «Ленинградская медленная» диаметром 10 см вокруг отверстия диаметром 0,5 см, расположенного в центре круга. В отверстие вставляют трубочку из той же хроматографической бумаги, свернутую в четыре слоя. Конец трубки опускают в помещенную в стеклянную камеру чашку Петри с 2 %-м раствором уксусной кислоты и хроматографируют до прохождения фронта растворителя к концу круга. Хроматограмму сушат в сушильном шкафу при 100 °С в течение 15 мин, опрыскивают 10 %-м раствором сульфида алюминия (ГОСТ 3758—75), снова сушат в тех же условиях и рассматривают в УФ-свете при длине волны 360 мμ. На хроматограмме должны отсутствовать другие зоны, кроме зоны препарата на линии старта.

Галловая кислота. Круг хроматографической бумаги марки «Ленинградская медленная» диаметром 10 см расчерчивают на четыре сектора. В центре круга вырезают

отверстие диаметром 0,5 см. 0,01 мл (150 мкг) 1,5%-го раствора препарата в метиловом спирте наносят микропипеткой на один из секторов в точку, расположенную на расстоянии 1 см от центра круга. В сектор, расположенный рядом, наносят указанным выше способом 0,01 мл (10 мкг) 0,1%-го раствора галловой кислоты в метиловом спирте. В отверстие вставляют трубочку из той же хроматографической бумаги, свернутую в четыре слоя. Конец трубки опускают в помещенную в стеклянную камеру чашку Петри с 2%-м раствором уксусной кислоты и хроматографируют до прохождения фронта растворителя к концу круга. Хроматограмму сушат в сушильном шкафу при 100 °С в течение 15 мин, опрыскивают 10 %-м водным раствором молибдата натрия и рассматривают при дневном свете. Не должно быть зоны, расположенной на уровне галловой кислоты.

Т а н и н. 0,03 мл (300 мкг) 1%-го раствора препарата в 95 %-м спирте микропипеткой наносят на линию старта стеклянной пластинки размером 10×20 см с незакрепленным слоем силикагеля КСК *. Пластинку с нанесенной пробой высушивают на воздухе 10 мин, помещают в камеру с системой растворителей бензол — метиловый спирт (8:2) и хроматографируют восходящим методом. После прохождения фронта растворителя к концу пластинки ее вынимают из камеры и опрыскивают 1 %-м раствором железозаммониевых квасцов. Не должно быть голубого или синего пятна вблизи линии старта.

* Приготовление пластинки с тонким слоем сорбента по ГФ X (с. 807).

Количественное определение суммы флавоноидов [23]. Около 0,05 г препарата (точная навеска) растворяют при нагревании на водяной бане в 80 мл 95 %-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл и после охлаждения доводят объем 95 %-м спиртом до метки. 10 мл полученного раствора помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 4 мл реактива осаждения *, жидкость перемешивают стеклянной палочкой, которую затем промывают 5 мл 95 %-го спирта. Пробирку выдерживают 30 мин в термостате или водяной бане при температуре 80 ± 5 °С, взвесь центрифугируют 7 мин с частотой вращения 6 тыс. об/мин. Раствор над осадком полностью сливают, а осадок взмучивают с помощью той же палочки с 5 мл 4 %-го раствора ацетата калия в 70 %-м спирте ** и палочку промывают 15 мл этого же раствора. Взвесь центрифугируют, как указано выше, и промывную жидкость отбрасывают. Затем в центрифужную

пробирку, промывая стенки пробирки, прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты, взмучивают той же палочкой до полного растворения осадка, прибавляют 5 мл воды и оставляют на 10 мин для кристаллизации препарата. Содержимое центрифужной пробирки последовательно с помощью 80 мл воды количественно переносят в колбу вместимостью 250 мл, фильтруя через вату, смоченную водой. К фильтрату прибавляют 20 мл 10 %-го раствора ацетата калия, перемешивают, прибавляют 0,5 мл раствора ксиленолового оранжевого и титруют 0,01 М раствором трилона Б *** (из микробюретки вместимостью 5 мл) до изменения красно-фиолетовой окраски на лимонно-желтую.

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,001061 г суммы флавоноидов, которых в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 90,0 %.

* Реактив осаждения. 1,5 г ацетата свинца растворяют в смеси 50 мл 95 %-го спирта с 10 г триэтанолamina (ТУ 6-02-916—74), раствор фильтруют через двойной фильтр (предварительно промытый таким же раствором ацетата свинца) в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем 95 %-м спиртом до метки.

** 4 %-й раствор ацетата калия в 70 %-м спирте. 40 г ацетата калия, ч. д. а. (ГОСТ 5820—68), растворяют в 70 %-м спирте в мерной колбе вместимостью 1 л и доводят объем раствора 70 %-м спиртом до метки.

*** 0,01 М раствор трилона Б. а) Приготовление: 3,9 г трилона Б, ч. д. а., растворяют в 250 мл воды, фильтруют в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. б) Установка титра: около 0,3 г (точная навеска) металлического цинка (ГОСТ 3640—75) растворяют в 5 мл разведенной серной кислоты в мерной колбе вместимостью 500 мл и после растворения доводят объем водой до метки, 5 мл полученного раствора цинка отмеривают микробюреткой в колбу, содержащую 100 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора ксиленолового оранжевого и нейтрализуют по каплям 5 %-м раствором гидрокарбоната натрия до появления красно-фиолетовой окраски. Затем прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора **** и титруют (из микробюретки вместимостью 5 мл) 0,01 М раствором трилона Б до изменения красно-фиолетовой окраски на желтую.

Поправочный коэффициент K вычисляют по первому способу [ГФ X, с. 831]:

$$K = \frac{5 \cdot a}{0,0006538 \cdot 500 \cdot V}$$

где a — навеска цинка, г; V — объем израсходованного на титрование трилона Б, мл.

**** Ацетатный буферный раствор (рН 5,5). 60 г ацетата натрия растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л, прибавляют 10 мл разведенной уксусной кислоты и доводят объем раствора водой до метки.

Вода должна выдерживать, кроме пробы, указанной в ГФ X, следующую пробу: к 100 мл воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора и 0,5 мл раствора ксиленолового оранжевого. Окраска раст-

вора должна быть желтая, но не розовая. Если вода давшую пробу не выдерживает, ее перегоняют в стеклянном аппарате или катионируют согласно указаниям ГФ X (с. 846). Все реактивы готовят на воде, удовлетворяющей указанным требованиям. Срок хранения реактивов 1 мес.

Фармакологические свойства и применение. Флакумин обладает желчегонными свойствами (оказывает холеспазмолитическое действие). По желчегонному эффекту он не уступает аллохолу и холензиму. Препарат применяют внутрь за 30 мин до еды, 2—3 раза в день (взрослые по 0.02—0,04 г) в качестве желчегонного средства при заболеваниях печени и желчевыводящих путей, особенно при их дискинезии. Курс лечения продолжается 3—4 нед.

Флакумин выпускают по 0,02 г в таблетках, покрытых оболочкой, по 30 штук в банках. Препарат хранят в сухом, защищенном от света месте по списку Б. Срок годности препарата и таблеток 3 года.

СТАЛЬНИК ПОЛЕВОЙ (ПАШЕННЫЙ)— *ONONIS ARVENSIS* L.

Относится к семейству Бобовые — Fabaceae. Растет на Украине, Северном Кавказе и в Закавказье, в средней и южной частях РСФСР. Часто встречается в Восточной Грузии и Азербайджане. Культивируется на Украине. В медицинской практике используют корни стальника полевого для получения настойки. Сырье заготавливают осенью — с конца цветения до полного отмирания его надземных частей. Фармакологическое действие корней стальника обеспечивают изофлавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины и тритерпеновый спирт оноцерин [133].

Применение стальника пашенного в народной медицине известно с глубокой древности. Диоскорид и Гален в I—II вв. до н. э. [410] применяли его как мочегонное и камнерастворяющее средство. Греческий ученый Плиний рекомендовал корни стальника для выведения камней из мочевого пузыря, а свежие листья — для прижигания язв ротовой полости и лечения заболеваний кожи [427].

В народной медицине стальник рекомендуют применять при воспалении почек, мочевого пузыря, почечно-каменной болезни, ревматизме, подагре, эпилепсии, экземе и других кожных заболеваниях [288].

В научной медицине он начал использоваться с начала XX в. как мочегонное средство. У нас в стране начиная с 50-х годов стальник пашенный стал предметом изучения в

Институте фармакохимии АН ГССР, ВИЛРе, Ленинградском химико-фармацевтическом институте.

Проведенные исследования позволили установить диуретическое действие настойки, отвара корней стальника [269].

Корень стальника — *Radix Ononidis*

Внешние признаки. Сырье состоит из цельных или резаных вдоль кусков корней длиной до 40 см, толщиной от 0,5 до 2,5 см. Корни цилиндрические, иногда угловатые или слегка сплюснутые, прямые или изогнутые, очень твердые, деревянистые. Поверхность корней продольно-бороздчатая; пробка местами отслаивается; излом волокнистый. Цвет корня с поверхности светло-коричневый, на изломе желтовато-белый. Запах слабый, своеобразный; вкус сладковато-горьковатый, слегка вяжущий. Дробленое сырье — кусочки корней различной формы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм по ГОСТ 214—77.

Качественные реакции на изофлавоноиды. Одну каплю извлечения, приготовленного для количественного определения, наносят капилляром на полоску хроматографической бумаги и просматривают в УФ-свете; наблюдается голубая флуоресценция, усиливающаяся при обработке пятна парами аммиака (изофлавоноиды).

Количественное определение изофлавоноидов [133]. От аналитической пробы, измельченной до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 10 мм по ГОСТ 214—77, отбирают около 20 г сырья и измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм по ГОСТ 214—77.

Около 2 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в коническую круглодонную колбу вместимостью 100 мл с притертой пробкой, приливают 40 мл 70%-го спирта, закрывают колбу пробкой и взвешивают (с точностью до 0,01 г.). Затем колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают содержимое колбы на водяной бане до кипения и поддерживают слабое кипение в течение 2 ч. После охлаждения колбу вновь закрывают пробкой, взвешивают, убыль в массе восполняют 70%-м спиртом и настаивают при периодическом взбалтывании в течение 1 ч. Затем извлечение фильтруют через сухой бумажный фильтр в сухую колбу вместимостью 50 мл. Отбирают пипеткой 0,5 мл фильтрата, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 70%-м спиртом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофото-

метре при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 70%-й спирт.

Соответственно оптической плотности находят по калибровочному графику количество изофлавоноидов в 1 мл испытуемого раствора.

Содержание изофлавоноидов в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot 40 \cdot 100}{m \cdot 0,5 \cdot (100 - w)},$$

где C — количество изофлавоноидов в 1 мл испытуемого раствора, найденное по калибровочному графику, мг; 40 — объем 70%-го спирта, взятый для извлечения изофлавоноидов, мл; m — масса сырья, г; 0,5 — объем фильтрата, взятый для получения испытуемого раствора, мл; w — потеря в массе при высушивании сырья, %.

Построение калибровочного графика. 0,02 г (точная навеска) олонина-стандарта (ВФС 42-1238—82) растворяют в 70%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл (исходный раствор). Отбирают по 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45; 0,5; 0,55; 0,6 мл приготовленного раствора в мерные колбы вместимостью 10 мл и доводят объемы растворов 70%-м спиртом до метки. Оптическую плотность растворов измеряют на спектрофотометре при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 70%-й спирт.

Для построения калибровочного графика по оси абсцисс откладывают количество олонина-стандарта в 1 мл спектрофотометрируемого раствора в миллиграммах, а по оси ординат — соответствующие значения оптической плотности:

Количество исходного раствора, мл	Количество олонина-стандарта в 1 мл испытуемого раствора, мг
0,05	0,001
0,10	0,002
0,15	0,003
0,20	0,004
0,25	0,005
0,30	0,006
0,35	0,007
0,40	0,008
0,45	0,009
0,50	0,010
0,55	0,011
0,60	0,012

Сырье стальника, упакованное в тюки по 50 кг и в мешки по 25—30 кг, хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок годности 2 года.

Настойка стальника — *Tinctura Ononidis*

Прозрачная жидкость красно-бурого цвета, горького вкуса, своеобразного запаха.

Подлинность определяют по розовому окрашиванию препарата с одной каплей концентрированной серной кислоты (тритерпеновый спирт оноцерин) и по голубой флуоресценции капли препарата в УФ-свете на бумаге (изофлавоноиды).

Количественное определение изофлавоноидов [133]. 2 мл (точная навеска) настойки помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 70 %-м спиртом до метки (раствор А). 10 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 70 %-й спирт. Соответственно оптической плотности по калибровочному графику * находят количество изофлавоноидов в 1 мл раствора.

Содержание изофлавоноидов в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot 100}{a},$$

где C — количество изофлавоноидов в 1 мл, найденное по калибровочному графику, мг; a — навеска, г.

Содержание суммы изофлавоноидов в препарате должно быть не менее 0,2 %.

* Построение калибровочного графика — см. раздел «Количественное определение изофлавоноидов в корне стальника».

Применяют настойку стальника при геморрое для нормализации стула (ослабление) и уменьшения болей. Применяют препарат по чайной ложке 2—3 раза в день.

Выпускается во флаконах из оранжевого стекла по 100 мл и хранится в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 3 года.

В условиях аптек из корня стальника готовят водный отвар, для чего 30 г измельченных корней заливают 1 л воды, кипятят до получения 0,5 л отвара, фильтруют; принимают по 50 мл 3 раза в день перед едой в течение 2—4 нед.

СОФОРА ЯПОНСКАЯ —
SOPHORA JAPONICA L.

Относится к семейству Бобовые — Fabaceae. В СССР культивируется на юге европейской части СССР, в Закавказье и Средней Азии. В медицинской практике используют плоды и бутоны софоры японской в качестве сырья для получения настойки, рутина и кверцетина. Бутоны софоры японской заготавливают в конце бутонизации, когда на метелках развиваются крупные бутоны, а часть из них уже начинает распускаться. Плоды софоры собирают в недозрелом состоянии. Для получения антисептического препарата — настойки используют плоды, а для получения капилляротверждающих препаратов — бутоны софоры японской.

Плоды софоры японской —
Fructus Sophorae japonicae

Внешние признаки. Плоды бобов нераскрывающиеся, приплюснuto-цилиндрические, четковидные, многосемянные, до 10 см длины, 0,5—1,0 см ширины, зеленовато-коричневые, с хорошо заметным желтоватым швом. Семена темно-коричневые или почти черные, до 1 см длины, 0,4—0,7 см ширины, большая часть семян недоразвита. Запаха отсутствует, вкус горький.

Подлинность проверяют по цианидиновой реакции на флавоноиды, а также хроматографически. Для этого в бумажный патрон из фильтровальной бумаги лабораторной по ГОСТ 12026—76 помещают 15 г сырья, измельченного до размера 0,3 мм, патрон с сырьем заключают в аппарат Сокслета, заливают 200 мл 96%-го спирта. Ведут исчерпывающую экстракцию на кипящей водяной бане в течение 10 ч (пять-шесть сливов). Вытяжку фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора 96%-м спиртом до метки (раствор А).

1 мл полученного извлечения и 9 мл 96%-го спирта перемешивают. С помощью микропипетки наносят 0,002—0,004 мл раствора на стеклянную пластинку размером 4,5 × 12 см с закрепленным слоем силикагеля марки КСК * или на пластинку типа «Силуфол» и хроматографируют в системе хлороформ — 96%-й спирт — вода (65:35:2). После прохождения растворителя около 10 см хроматограмму вынимают и высушивают на воздухе 15 мин. В УФ-свете обнаруживаются три пятна, наиболее темное интенсивное среднее пятно с R_f 0,23 ± 0,01 (дигликозид 7, 5, 3, 4'-тетраоксифла-

вон) для силикагеля КСК или R, $0,20 \pm 0,01$ для пластинки «Силуфол». При нагревании пластинок в течение 1—2 мин в сушильном шкафу темное пятно становится желтым.

К 1 мл раствора А прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты, 0,1 г цинковой пыли. Смесь нагревают, появляется красное окрашивание (флавоны).

* Приготовление хроматографической пластинки. 0,1 г силикагеля марки КСК (с 5 % $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) [ГФ X, с. 807] размешивают с 3 мл воды, полученную массу равномерно наносят на пластинку размером $4,5 \times 12$ см и высушивают на воздухе в течение 20 ч (без активации).

Сотрудники Ташкентского фармацевтического института Х. Х. Халматов и И. М. Ахмедходжаева предлагают оценивать качество сырья по дигликозиду тетраоксифлавона по следующей хроматоспектрофотометрической методике.

Количественное определение дигликозида тетраоксифлавона. На хроматографическую бумагу марки «С» по ГОСТ 10395—75 наносят с помощью микропипетки вместимостью 0,1 мл 0,02 мл испытуемого раствора А в угол хроматографического листа размером 15×25 см на расстоянии 2—3 см от каждой стороны. Проводят двумерное хроматографирование сначала в системе бензол — метанол (8:2), подсушивают до удаления запахов растворителей, затем — в 10%-м водном растворе хлористого натрия.

Хроматограмму просматривают в УФ-свете, отмечают первое от старта пятно, вырезают площадью на 1 см больше границ пятна, разрезают на мелкие полосы, помещают в склянки с притертыми пробками, прибавляют 5 мл диметилформамида и экстрагируют при постоянном встряхивании в течение часа, затем фильтруют и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 352,5 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют элюат хроматографической бумаги такого же размера.

Содержание дигликозида 7,5,3,4'-тетраоксифлавона в процентах (X) на абсолютно сухую массу плодов софоры японской рассчитывают по формуле

$$X = \frac{k \cdot D_x \cdot 250 \cdot 5 \cdot 100}{240 \cdot V \cdot a \cdot (100 - b)},$$

где D_x — оптическая плотность испытуемого раствора; V — объем испытуемого раствора, нанесенный на хроматограмму, мл; 250 — объем полученной настойки, мл; 5 — объем элюата, мл; a — навеска сырья; г; 240 — удельный показатель

поглощения дигликозида тетраоксифлавона; k — инструментальная поправка на используемые кюветы и спектрофотометр по бихромату калия*; b — потеря в массе при высушивании, %.

Содержание дигликозида тетраоксифлавона в плодах софоры японской должно быть не менее 3,0 %.

* **Приготовление раствора бихромата калия.** Около 0,5000 г (точная навеска) бихромата калия [ГФ X, с. 882] растворяют в 30 мл 0,005 М раствора серной кислоты** в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же раствором до метки и перемешивают. К 2 мл полученного раствора прибавляют 8 мл 0,005 М раствора серной кислоты, перемешивают.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 352,5 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм на фоне 0,005 М раствора серной кислоты. Вычисляют экспериментальный показатель поглощения бихромата калия по формуле

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot V \cdot D}{p \cdot l} \cdot k$$

где p — навеска бихромата калия, г; V — объем 0,005 М раствора серной кислоты, мл; D — оптическая плотность раствора бихромата калия при длине волны 352,5 нм; l — толщина слоя, равная 10 мм. Инструментальную поправку k вычисляют по формуле

$$k = \frac{107}{E_{1\text{см}}^{1\%}},$$

где 107 — удельный показатель поглощения бихромата калия при длине волны 352,5 нм. Раствор используют свежеприготовленным.

** **Приготовление 0,005 М раствора серной кислоты.** К 1 л воды прибавляют 0,20 мл концентрированной серной кислоты и перемешивают. Срок годности раствора месяц.

Плоды софоры японской, упакованные в двойные бумажные мешки по 30—40 кг, хранят на стеллажах в сухом проветриваемом помещении, тщательно оберегая от моли и других вредителей. Срок годности сырья 1 год.

Бутоны софоры японской — *Alabastra Sophorae japonicae*

Внешние признаки. Бутоны продолговато-яйцевидные, от 3 до 7 мм длины (обычно 4—5 мм) и от 1,5 до 3 мм ширины; цветоножки от 0,5 до 4 мм длины, тонкие, легко обламывающиеся. Чашечка трубчатая с пятью короткими тупыми или слегка заостренными зубчиками, желтовато-зеленого цвета, опушенная (под лупой), на отгибах опушение более выраже-

но. Вевчик находится на уровне чашечки или несколько выступает над ней, бледно-желтого цвета. Запах слабый.

Качественные реакции на флавоноиды. 1 г измельченных бутонов софоры заливают 10 мл 95%-го спирта, нагревают на водяной бане до кипения и настаивают 3—4 ч. Спиртовое извлечение фильтруют, упаривают до 2 мл, делят пополам и переносят в две пробирки. В каждую пробирку прибавляют по три капли концентрированной соляной кислоты, в одну из пробирок прибавляют 0,03—0,05 г цинковой пыли и нагревают на водяной бане до кипения. При этом в пробирке с цинковой пылью жидкость окрашивается в вишнево-красный цвет (флавоноиды). Окрашивание отчетливо заметно при сравнении испытуемого раствора с контрольным, т. е. без цинковой пыли.

Количественное определение рутина (методика разработана в Институте химии растительных веществ АН УзССР). 2 г (точная навеска) измельченного сырья (сито с размером отверстий 0,5 мм по ГОСТ 3924—47) помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 750—1000 мл, затем прибавляют 5 г кварцевого песка (песок нормальный для испытаний цементов по ГОСТ 6139—52, размер частиц 0,5—1,0 мм), 15 стеклянных шариков размером 5—10 мм, 150 мл метилового спирта и встряхивают 6 ч на вибрационном встряхивателе, затем настаивают в течение 18 ч. Метанольное извлечение отфильтровывают через складчатый фильтр.

На стартовую линию хроматографической бумаги (марки «С», ГОСТ 10395—63) размером 14 × 55 см наносят микропипеткой 0,20 мл метанольного извлечения. Хроматограмму подсушивают на воздухе в течение 5 мин и проводят хроматографирование нисходящим способом в системе 15%-й уксусной кислоты до тех пор, пока слой растворителя на бумаге не пройдет 30 см (3,5 ч). Хроматограмму подсушивают на воздухе до исчезновения запаха уксусной кислоты (3—4 ч) и просматривают в УФ-свете при 254 нм. Рутин проявляется в виде желто-коричневого пятна с R_f около 0,70. Бумагу с пятном рутина вырезают, разрезают на мелкие кусочки, помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, заливают 30 мл 60%-го метилового спирта и встряхивают 4 ч на вибрационном встряхивателе. Элюат отфильтровывают и измеряют его оптическую плотность на спектрофотометре при 358 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм по отношению к элюату (60%-й метиловый спирт)* с равной по площади бумаги, хроматографированной в тех же условиях без вещества.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца рутина**.

Содержание рутина в сырье в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot (100 - b)},$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; C_0 — навеска стандартного образца рутина, г; a — навеска сырья, г; V_1 — общий объем извлечения, мл; V_2 — объем извлечения, нанесенного на хроматограмму, мл; V_3 — объем элюата, мл; b — содержание влаги в сырье, %.

Содержание рутина в пересчете на абсолютно сухое сырье должно быть не менее 16 %.

* Приготовление 60%-го метилового спирта. Смешивают 600 мл метилового спирта по ГОСТ 6995—67 и 400 мл воды.

** Приготовление раствора стандартного образца рутина. 0,0500 г (точная навеска) стандартного образца рутина (МРТУ 42-3976—71) растворяют в метиловом спирте (ГОСТ 6995—67) в мерной колбе вместимостью 25 мл, объем раствора доводят метиловым спиртом до метки. 1 мл этого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 60%-м метиловым спиртом до метки. 1 мл раствора содержит 0,00002 г рутина.

Бутоны софоры японской, упакованные в двойные бумажные мешки по 30—40 кг, хранятся на стеллажах в сухом проветриваемом помещении. Срок годности 1 год.

Рутин — Rutinum

Рутин — (3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пептаоксифлавоон) — зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса. Получают из соцветий софоры японской или цветков гречихи. Контроль чистоты проводят по нерастворимым в спирте примесям, отсутствию хлорофилла и пигментов, растворимых в эфире, алкалоидов — по реакции с пикриновой кислотой.

Количественное определение кверцетина и рутина осуществляют спектрофотометрическим методом.

Подлинность. 0,02 г препарата растворяют в 5 мл горячего 95%-го спирта, добавляют несколько капель концентрированной соляной кислоты и 0,05 г порошка магния или магниевой стружки; постепенно раствор окрашивается в красный цвет.

Количественное определение кверцетина осуществляют по оптической плотности раствора спектрофотометрическим методом при длинах волн 375 нм (D_1) и 362,5 нм (D_2). Если от-

ношение D_1/D_2 не превышает 0,879, то препарат не содержит кверцетина, если оно превышает 0,879, то содержание кверцетина в процентах (X) рассчитывается по формуле

$$X = \frac{5,943 \cdot D_1 - 5,200 \cdot D_2}{a}$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 375 нм; D_2 — оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 362,5 нм; a — навеска, г.

Содержание кверцетина в пересчете на сухое вещество должно быть не более 5,0 %.

Потеря в массе (0,5 г препарата сушат при 135 °С до постоянной массы) должна быть не менее 6 % и не более 9 %. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1 %.

Количественное определение рутина. Около 0,025 г (точная навеска) препарата растворяют в 10 мл горячего абсолютного спирта и фильтруют через стеклянный фильтр № 4 при слабом разрежении. Фильтр промывают горячим абсолютным спиртом 2 раза по 10 мл. Объединенные фильтраты переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, охлаждают и доводят объем раствора тем же спиртом до метки. 5 мл спиртового раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора абсолютным спиртом до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 375 нм (D_1) и 362,5 нм (D_2) в кювете с толщиной слоя 10 мм. Если отношение D_1/D_2 находится в пределах $0,875 \pm 0,004$, то содержание рутина в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_2 \cdot 1000}{325,5 \cdot a}$$

где 325,5 — удельный показатель поглощения $E_{1\%}^{1\text{см}}$ чистого рутина (безводного) в абсолютном спирте при длине волны 362,5 нм; a — навеска, г.

Если отношение D_1/D_2 превышает 0,879, то содержание рутина в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{14,00 \cdot D_2 - 13,18 \cdot D_1}{a}$$

Содержание $C_{27}H_{30}O_{16}$ в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 95,0 %.

Фармакологические свойства и применение. Препарат, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров. Применяется для

профилактики и лечения гипо- и авитаминоза Р и при заболеваниях, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов. Назначается взрослым по 0,02—0,05 г 2—3 раза в сутки.

Выпускается в таблетках по 0,02 г в стеклянных флаконах по 20 штук. Хранится в защищенном от света месте. Срок годности препарата и таблеток 3 года.

Рутин входит в состав таблеток «Аскорутин», содержащих по 0,05 г рутина и аскорбиновой кислоты и 0,2 г глюкозы. Выпускается по 50 или 100 штук в банках из оранжевого стекла.

Кверцетин — Quercetinum

Желтый кристаллический порошок без запаха, не растворим в воде и хлороформе, очень мало — в эфире, малорастворим в 95%-м спирте. Получают из рутина путем гидролиза 2%-серной кислотой. Качество препарата контролируют реакциями подлинности: по цианидиновой реакции, реакцией с хлоридом окисного железа, УФ-спектру, имеющему максимум поглощения при 255 ± 2 и 383 ± 3 нм. Отсутствие посторонних флавоноидов проверяется хроматографически в системе 2%-й уксусной кислоты. На хроматограмме 100 мкг кверцетина должны давать одно пятно при просмотре в УФ-свете ($\lambda = 360$ нм).

Количественное определение кверцетина [28]. Около 0,1 г (точная навеска) препарата растворяют в горячем метиловом спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл, после охлаждения доводят объем раствора метиловым спиртом до метки.

5 мл полученного раствора помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 4 мл реактива осаждения*, 5 мл воды, взвесь перемешивают стеклянной палочкой, которую затем промывают 5 мл метилового спирта. После 30-минутного отстаивания взвесь центрифугируют со скоростью 5—6 тыс. об/мин в течение 7 мин. Раствор над осадком полностью сливают, а осадок взмучивают с помощью той же палочки с 15 мл 0,1%-го раствора ацетата натрия в метиловом спирте и палочку промывают 5 мл такого же раствора. Взвесь центрифугируют, как указано выше, промывную жидкость отбрасывают и операцию промывания осадка повторяют еще раз. Затем в центрифужную пробирку, промывая стенки, прибавляют 3 мл разведенной уксусной кислоты, взмучивают с помощью той же палочки до полного растворения осадка красного цвета, после чего прибавляют 5 мл воды и оставляют на 10 мин для кристаллизации кверцетина. Со-

держимое центрифужной пробирки последовательно с помощью 80 мл воды количественно переносят в колбу для титрования, фильтруя через вату, смоченную водой. Фильтрат нейтрализуют 25 мл 5%-го раствора гидрокарбоната натрия, тщательно перемешивая, прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора **, 15 капель 0,1%-го раствора ксиленолового оранжевого и титруют из микропипетки вместимостью 5 мл 0,01 М раствором трилона Б *** до перехода красно-фиолетового окрашивания раствора в лимонно-желтое.

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,001209 г $C_{15}H_{10}O_7$, которого в препарате должно быть не менее 97,5 %.

* Приготовление реактива осаждения. 1,5 г ацетата свинца (ГОСТ 1027—67) растворяют в 50 мл метилового спирта, раствор пропускают через двойной фильтр (предварительно промытый таким же раствором ацетата свинца) в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 г триэтиноламина по ТУ 6-02-916—74, и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки.

** Приготовление ацетатного буферного раствора с pH 5,5. 60 г ацетата натрия (ГОСТ 199—78) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л, прибавляют 10 мл разведенной уксусной кислоты и доводят объем раствора водой до метки.

*** Приготовление 0,01 М раствора трилона Б. а) Приготовление: 3,9 г трилона Б, ч. д. а., растворяют в 250 мл воды, фильтруют в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. б) Установка титра: около 0,3 г (точная навеска) цинка (ГОСТ 3640—76) растворяют в 5 мл разведенной серной кислоты в мерной колбе вместимостью 400 мл, объем раствора доводят водой до метки.

В колбу, содержащую 100 мл воды, отмеривают микробюреткой 5 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл ксиленолового оранжевого и нейтрализуют по каплям 5%-м раствором гидрокарбоната натрия до появления красно-фиолетового окрашивания, затем прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора и титруют из микробюретки вместимостью 5 мл 0,01 М раствором трилона Б до перехода красно-фиолетового окрашивания в желтое.

Поправочный коэффициент вычисляют по первому способу [ГФ X, с. 831].

$$X = \frac{5 \cdot a}{0,0006538 \cdot 500 \cdot V}$$

где a — навеска пипка, г; V — объем трилона Б, израсходованного на титрование, мл.

Вода должна выдерживать, кроме пробы, указанной в ГФ X, следующую пробу: к 100 мл воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора и 0,5 мл 0,1%-го раствора ксиленолового оранжевого; окраска раствора должна быть желтая, но не розовая.

Фармакологические свойства и применение. Препарат применяют при повышенной проницаемости и хрупкости капилляров при гипертонической болезни, атеросклерозе, ревма-

тизме, гематологических, инфекционных и других заболеваниях.

Используют его при повреждении капилляров в лечении антикоагулянтами, мышьяком, висмутом, тиоцианатами, а также как вспомогательное и профилактическое средство при сосудистых осложнениях атеросклероза (инфаркт миокарда, инсульт, ретинопатии), при лучевой терапии и радиохирургическом методе лечения злокачественных новообразований. Противопоказания не установлены.

Принимают внутрь в таблетках по 0,02 г 3—5 раз в день. Дозы и продолжительность лечения индивидуализируются в зависимости от клинической картины. Курс лечения до 5—6 нед. Одновременно с кверцетином рекомендуется назначать аскорбиновую кислоту.

Выпускается кверцетин в таблетках по 0,02 г в стеклянных трубках по 20 штук. Хранится в герметически закупоренных склянках в защищенном от света месте. Срок годности препарата и таблеток 3 года.

Кверцетин входит также в состав разработанных во ВНИИХТЛС таблеток «Кверсалин» (Quersalinum), состоящих из кверцетина (0,02 г) и ацетилсалициловой кислоты (0,3 г). Применяются при остром ревматизме, полиартритах. Выпускается по 20 таблеток в стеклянных флаконах. Храниться препарат в сухом прохладном месте. Срок годности 2 года.

ЗВЕРОБОЙ ПРОДЫРЯВЛЕННЫЙ — *HYPERICUM PERFORATUM L.*

Относится к семейству Зверобойные — Hypericaceae. Растет в европейской части СССР, на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, Средней Азии. В медицинской практике используют траву зверобоя в качестве вяжущего и антисептического средства, а также для производства настойки и антибактериального препарата новоиманин. Сырье заготавливают в фазу цветения растения.

Зверобой имеет сложный химический состав, включающий флавоноиды, производные антрахинона, оксикумарины, эфирные масла, жиры, аскорбиновую и никотиновую кислоты, холин, катехины, следы алкалоидов, оксикоричные кислоты и др. [5]. Очевидно, наличие перечисленных ценных биологически активных веществ обеспечивает широкое применение этого растения в народной медицине в качестве противовоспалительного средства при лечении гнойных ран, ожогов,

заболеваниях печени, почек. В старинной литературе зверобой называли «ивановой кровью», так как при растирании его семян и цветов на пальцах остается красный сок. Немцы называли его «чертогином», полагая что он изгоняет чертей и домовых, или «божественной травой от ран», а в Италии — «спуточной травой». В России в 1770 г. А. Т. Болотовым [33] было описано ботаническое строение зверобоя продырявленного, его географическое распространение и способы приготовления лекарств: зверобойного масла, отваров, настоек. Автор указывает, что «...при случае всех свежих ран, уязвлений, конвульсий, ожогов и тому подобных повреждений ничто не может быть полезнее как для внутреннего, так и наружного употребления сей травы и лекарств, из ней составленных... потому и употребляется она в числе знаменитнейших веществ при составлении многих бальзамов от ран».

По данным сотрудников Института ботаники АН ТССР и ВНИИХТЛС [125], в Узбекистане, наряду со зверобоем обыкновенным, два вида этого рода — зверобой шероховатый (*Hypericum schabrum*) и зверобой удлиненный (*H. elongatum* L.) — имеют один и тот же состав биологически активных веществ. По результатам проведенных исследований, зверобой шероховатый и зверобой удлиненный, запасы которых значительны в Узбекистане и Туркмении, рекомендованы для применения в медицинской практике наряду со зверобоем обыкновенным.

Трава зверобоя — *Herba Hyperici*

Внешние признаки. Стебли облиственные с цветками, бутонами и отчасти с недозрелыми плодами. Стебли супротивно ветвистые, цилиндрические с двумя продольными ребрами, голые, до 30 см длины. Листья сидячие, супротивные, 0,7—3,5 см длины, до 1,4 см ширины, голые, цельнокрайние, продолговатые с притупленной верхушкой, с многочисленными вместилищами, просвечивающими в виде светлых точек. Стебли и листья матово-зеленого цвета. Цветки собраны в щитковидную метелку. Чашечка сростнолистная, глубокопятираздельная, лопасти ланцетовидные, тонкозаостренные. Венчик раздельнолепестной, в 2—3 раза длиннее чашечки, пять золотисто-желтых лепестков с бурыми пятнами, с неровным краем. Много тычинок, сросшихся у основания нитями в три пучка. Пестик один с верхней яйцевидной трехгнездной завязью и тремя отогнутыми кнаружи столбиками. Плод — трехгнездная многосемянная коробочка, при созревании буреющая. Семена мелкие,

цилиндрические, темно-коричневые, мелкочаеистые. Запах слабый, ароматный; вкус горьковатый, слегка вяжущий. Резаное сырье — кусочки листьев, стеблей, цветков и незрелых плодов размером от 0,5 до 8 мм.

К сырью зверобоя продырявленного возможны примеси других растений. Зверобой пятнистый — *Hypericum maculatum* Crantz. Стебель четырехгранный, полый. Чашелистики тупые. Зверобой жестковолосый (шершавый) — *Hypericum hirsutum* L. Стебли без продольных ребер; чашелистики (под лупой) с железистыми ресничками. Зверобой изящный — *Hypericum elegans* Steph. Стебли с двумя тонкими продольными ребрами, чашелистики лопастевидные, по краю топкодлиннозубчатые с черными железками на концах зубчиков.

Л. Я. Сиренко и И. Г. Левашова предлагают стандартизировать сырье по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид-стандарт спектрофотометрическим методом по следующей методике.

10 г сырья помещают в круглодонную колбу вместимостью 500 мл с обратным холодильником, добавляют 200 мл 80%-го этанола и нагревают в течение часа на водяной бане. Спиртовый экстракт отфильтровывают и упаривают под вакуумом до 10—15 мл, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 80%-м этанолом до метки (раствор А), предварительно обработав водный остаток хлороформом.

0,1 мл раствора А переносят в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 3 мл 2%-го раствора хлорида алюминия и доводят объем раствора 96%-м этанолом до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения состоит из 0,1 мл раствора А, помещенного в колбу вместимостью 25 мл и доведенного 96%-м этанолом до метки.

Содержание флавоноидов в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{a \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot 100}{b_1 \cdot b_2} \%$$

где a — количество гиперозида-стандарт, найденное по калибровочному графику, г; b_1 — навеска сырья; V_1 — объем экстракта, мл; b_2 — количество миллилитров, взятых для определения; V_2 — объем, в котором проводят спектрофотометрическое определение. Содержание суммы флавоноидов в исследуемых образцах составляет 3,5—3,9 %.

Построение калибровочного графика. 0,25 г (точная навеска) гиперозида-стандарта (ВФС 42-1088—81), предварительно высушенного до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 96%-м этаноле. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 96%-м этанолом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора содержит 0,0025 г гиперозида-стандарта.

В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 мл раствора гиперозида-стандарта, 15 мл 0,5%-го раствора хлорида алюминия и доводят объем раствора 96%-м этанолом до метки. Измеряют оптическую плотность приготовленных растворов на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствором сравнения служит 0,5%-й раствор хлорида с 96%-м этанолом. Проводят пять параллельных определений, результаты обрабатывают методом наименьших квадратов. При построении калибровочного графика на оси ординат откладывают величину оптической плотности, а на оси абсцисс — содержание гиперозида-стандарта в 1 мл спектрофотометрируемого раствора.

Сырье зверобоя, упакованное в тюки по 50 кг, хранится на стеллажах, в сухих хорошо проветриваемых помещениях. Срок годности 3 года.

Новоиманин — Novoimaninum

Разработанный в Институте микробиологии и вирусологии АН УССР новоиманин представляет собой смолистую красновато-желтую массу с приятным специфическим запахом. Антимикробное действие проверяют биологическим методом на культуре золотистого стафилококка. Антибактериальным титром препарата считается то последнее разведение новоиманина, при котором через 18 ч мясо-пептонный бульон остается прозрачным. Минимальным допустимым титром активности является разведение 1:1 000 000 (1 мкг/мл).

Фармакологическое действие и применение. Действует преимущественно на грамположительные микробы, в том числе на стафилококки, устойчивые к пенициллину. Применяется наружно при лечении абсцессов, флегмон, инфицированных ран, ожогов. При абсцедирующих пневмониях и пиопневмотораксе используют ингаляции в виде аэрозолей 0,1%-го раствора новоиманина на 10%-м растворе глюкозы.

В отоларингологии при гнойных отитах, гайморитах применяют 0,01—0,1%-е растворы, полученные путем разведения спиртового раствора стерильной дистиллированной водой.

Выпускается 1%-й спиртовый раствор во флаконах из оранжевого стекла по 10 мл. Хранится по списку Б, в защищенном от света месте при температуре не выше 10 °С.

Срок годности препарата 3 года, 1%-го спиртового раствора — 2 года. Растворы, полученные путем разведения 1%-го спиртового раствора новоиманина, пригодны для применения в течение 24 ч.

Настойка зверобоя — Tinctura Hyperici

Прозрачная жидкость красновато-бурого цвета.

Количественное определение дубильных веществ. 5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл 40%-го спирта и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 1 л, прибавляют 750 мл воды, перемешивают и титруют 0,1 н. раствором перманганата калия до перехода окраски от синей через сине-зеленую в желтую (индикатор — индигокармин). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора перманганата калия соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин, которых в препарате должно быть не менее 1 %.

Применяется как вяжущее и противовоспалительное средство в стоматологии. Внутрь назначают по 40—50 капель 3—4 раза в день, для полосканий — по 30—40 капель на полстакана воды.

Выпускается во флаконах по 25 и 50 мл. Хранится в защищенном от света месте. Срок годности 4 года.

Г л а в а 9

РАСТЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРДИОСТЕРОИДЫ

Несмотря на то, что арсенал лекарственных препаратов, применяемых при сердечной недостаточности, велик, лишь кардиостероидные препараты способны оказывать благоприятный и более длительный эффект. Очевидно, поэтому

кардиостероидные препараты не теряют своего значения на протяжении почти двух столетий и остаются незаменимыми.

В СССР работами коллективов ВНИИХТЛС (г. Харьков), Института химии растительных веществ АН УзССР (г. Ташкент), Всесоюзного института лекарственных растений (г. Москва), Института фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе (г. Тбилиси) проведены глубокие исследования карденолидов и буфадииенолидов, которые легли в основу технологических методов производства лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды.

Химиками, фармакологами и аналитиками перечисленных школ проведены фундаментальные исследования кардиостероидов различных видов наперстянки (*Digitalis purpurea* L., *D. lanata* Ehrh., *D. ferruginea* L.), желтушника (*Erysimum canescens* Roth, *E. cheiranthoides* L. и др.), ландыша (*Convallaria majalis* L., *C. transcaucasica* Utkin, *C. Keiskei* Mig.), горицвета (*Adonis amurensis* Regel, *A. sibiricus* Patrinx Ledeb., *A. turcestanica* (Korsh.) Adolf. и др.), вязеля (*Coronilla viminalis* L., *C. juncea* L., *C. scorpioides* (L.) Koch.), строфанта (*Strophanthus gratus*, *S. Kombe* Oliver), олеандра (*Nerium oleander* L.), джута длинноплодного (*Corchorum olitorius* L.), харга кустарникового (*Comphoraepus fruticosus* L.) R.), морозника (*Helleborus purpurascens* Waldst. et Kit.) и др.

Из перечисленных растений в настоящее время выделено и установлено строение свыше 400 сердечных гликозидов [186, 187]. Как отмечалось в гл. 1, все сердечные гликозиды являются сложными органическими соединениями, расщепляющимися при гидролизе на агликоны (генины) и сахара.

Выбор сердечного гликозида для терапии обусловлен не только его активностью, но и быстротой наступления эффекта и продолжительностью действия, что, в свою очередь, связано с физико-химическими свойствами гликозида и способом его введения.

Сердечные гликозиды по физико-химическим свойствам разделяют на две группы: полярные (гидрофильные) и неполярные (гидрофобные).

В организме человека сердечные гликозиды претерпевают различные превращения. Полярные гликозиды (строфантин, конваллятоксин, препарат коргликон) малорастворимы в липидах и плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, не связываются с альбуминами крови. Это способствует быстрому выделению их с мочой.

Применяют эти гликозиды парентерально (внутривенно). Эффект действия при этом развивается через 5—10 мин и

достигает максимума через 25—30 мин. Период биологического полувыделения из плазмы крови составляет 23 ч. Полностью действие прекращается через 2—3 дня.

Неполярные гликозиды (дигитоксин) легко растворимы в липидах, быстро связываются с белками крови. Дигитоксин прочно фиксируется в печени, подвергается при этом гидроксигированию и ферментативному отщеплению сахарного компонента. Выделение дигитоксина из организма происходит под влиянием ферментов печени, где свободные агликоны взаимодействуют с глюкуроновой и серной кислотами с образованием малоактивных соединений [186]. Медленное протекание этих процессов является основной причиной длительной циркуляции дигитоксина и его метаболитов в крови. Другая причина медленного выделения неполярных гликозидов из организма — образование прочных химических связей с сывороточными альбуминами, что препятствует фильтрации гликозидов через почечные клубочки и выделению с мочой [56].

Так как неполярные гликозиды всасываются и не разрушаются в желудочно-кишечном тракте, они достаточно эффективны при приеме внутрь. Действие начинает проявляться через 2—4 ч и достигает максимума через 8—12 ч. Период полувыделения в среднем 5 дней, действие прекращается полностью через 14—21 день.

Некоторые гликозиды, например дигитоксин, занимают промежуточное положение между наиболее полярным (строфантин) и неполярным (дигитоксин), хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и относительно мало связываются с белками плазмы, поэтому, подобно строфантину, оказывают быстрый эффект при внутривенном введении — через 5—20 мин, а при приеме внутрь — через 20—30 мин.

Все сердечные гликозиды после всасывания и поступления в кровь фиксируются в тканях, в том числе в сердечной мышце, что приводит к накоплению препарата в организме. Наиболее кумулятивным эффектом за счет образования прочных связей с белками обладают дигитоксин, затем ацетилдигитоксин, целанид, дигитоксин. Относительно малый кумулятивный эффект у препаратов группы строфантина (строфантин К, строфантин ацетат, коргликон, адонизид).

Выбор препарата и способа введения обусловлен показаниями. На вопрос, какой из препаратов сердечных гликозидов является лучшим, авторы монографии «Сердечные гликозиды» Б. Е. Вотчал и М. Е. Слущкий [56] отвечают: «Лучшим является тот сердечный гликозид, свойства которого (и положительные и отрицательные) хорошо известны врачу и

которыми врач может оперировать достаточно осторожно и без излишней боязни. Это, однако, не означает, что все виды сердечной недостаточности можно лечить одним и тем же препаратом. Большое разнообразие клинических форм сердечной недостаточности и индивидуальная реактивность, с одной стороны, различные терапевтические свойства сердечных гликозидов — с другой, должны учитываться при выборе препарата».

Поэтому при острой сердечно-сосудистой недостаточности и внезапно возникшей декомпенсации, когда необходима немедленная помощь, показаны препараты строфангина (строфантин К, коргликон), а при сердечной недостаточности с выраженной синусовой тахикардией или мерцательной аритмией — инъекции целанида. При хронической сердечной недостаточности, а также для поддерживающей терапии после устранения явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности применяют дигитоксин, гитоксин, дигоксин, ацетилдигоксин, а при недостаточной сердечной деятельности (умеренной степени) и при вегетативно-сосудистых неврозах — препараты горичвета (адонизид, кардиовален).

«Для успешного лечения вполне достаточно иметь небольшое количество (по одному-два из каждой группы) препаратов сердечных гликозидов. Остальное зависит от искусства врача. Применяя достаточно смелую и не шаблонную тактику, можно добиться не только лучших результатов, но и более быстрого эффекта в неотложных случаях сердечной недостаточности» [56].

Очевидно, исходя из этой фразы можно в какой-то мере объяснить тот факт, что за последнее десятилетие из Государственного реестра лекарственных средств СССР исключены многие препараты: адонизид, гитален, гомфотин, конваллятоксин, корезид, корельборин, корнерин, строфанта настойка, К-строфантин-β, таблетки листьев наперстянки (0,05 г), цимарин, нериолин, олиторизид, экстракт ландыша сухой (1 : 2), экстракт наперстянки сухой, эризимин, эризимозид.

На январь 1986 г. Государственным реестром лекарственных средств СССР разрешены к применению в стране препараты разных видов наперстянок — дигитоксин, гитоксин, кордигит, дигоксин, целанид, ацетилдигоксин, лантозид, дигален-нео; травы горичвета — адонизид сухой, экстракт горичвета, кардиовален, таблетки «Адонис-бром»; строфанта — строфантин К, строфантина ацетат; ландыша — коргликон, настойка ландыша, капли ландышево-пустырниковые; желтушника — кардиовален,

Активность кардиотонических препаратов, содержащих сердечные гликозиды, оценивается биологическим методом на лягушках, кошках и голубях. По требованию Государственной фармакопеи СССР, одна лягушиная единица действия (ЛЕД) соответствует дозе стандартного препарата, вызывающего в определенных условиях опыта систолическую остановку сердца у большинства подопытных стандартных лягушек. Под одной кошачьей (КЕД) или голубиной (ГЕД) единицей действия подразумевают дозу стандартного препарата из расчета на 1 кг массы тела, вызывающую остановку сердца кошки или голубя.

На характеристике некоторых лекарственных препаратов, лекарственных растений — сырья для их создания, контроле стандартизации и применении остановимся подробнее.

НАПЕРСТЯНКА ПУРПУРОВАЯ — *DIGITALIS PURPUREA* L.

Относится к семейству Норичниковые — Scrophulariaceae. В СССР культивируется на Северном Кавказе, Украине и в Молдавии. В медицинской практике используют лист наперстянки пурпуровой в качестве сырья для получения порошка, пасты, сухого экстракта, препаратов дигитоксин, гитоксин, кордигит, которые показаны при хронической сердечной недостаточности. Сырье заготавливают в период от начала цветения до плодоношения (июль — сентябрь). Фармакологические свойства наперстянки пурпуровой определяют сердечные гликозиды (дигитоксин, дигитонин, гитоксин, пурпуреагликозиды А и В и др.), стероидные сапонины, флавоноиды и другие биологически активные вещества.

Интересна история введения этого растения в медицинскую практику. В народной медицине оно применялось в 500—1200 гг. как рвотное средство. Впервые описал наперстянку, дав ей латинское название *Digitalis purpurea*, Леонард Фуш в 1542 г. в своем учебнике по ботанике «De historia spirium». Началом введения наперстянки в медицинскую практику можно считать 1785 г., когда английский ботаник, физиолог и врач Уайтеринг опубликовал брошюру «Сообщение о наперстянке и о некоторых лечебных сторонах ее действия: заметки из практики при лечении отеков и некоторых других заболеваний». Характеризуя действие наперстянки, он писал: «Эта трава имеет также действие на

сердце, какое не свойственно ни одному из существующих у нас средств. И это действие может быть обращено к пользе больного». Не менее важная заслуга автора — стандартизация приготовленных листьев наперстянки, что позволило рекомендовать ему определенную схему дигитализации.

У нас в стране применение наперстянки описано в рукописи С. А. Рейха «О пользе *Digitalis purpurea* при водянке», из которой стало известно, что изучение лечебного эффекта наперстянки в России датируется 80-ми годами XVIII столетия.

Лечение «наперстяночной травой» с большим количеством наблюдений над дозировками проведено С. П. Боткиным [40], который считал ее ценнейшим из имеющихся в нашем распоряжении лекарственных средств.

Попытки изолировать активное начало наперстянки в чистом виде предпринимались в начале XIX столетия, однако лишь в 1869 г. Нативеллем выделен первый кристаллический гликозид, названный «дигиталином», а в 1875 г. Шмидебергом был приготовлен из листьев наперстянки пурпурной гликозидный препарат, названный дигитоксином.

В настоящее время установлено, что первичные (или генуинные) гликозиды, присутствующие в листьях наперстянки, в результате аутоферментативного гидролиза, т. е. посредством ферментов гликозидаз, содержащихся в самом растении, переходят во вторичные гликозиды, являющиеся действующими веществами препаратов наперстянки.

Лист наперстянки — *Folium Digitalis*

Внешние признаки. Листья продолговато-яйцевидной или яйцевидно-ланцетной формы, край неравномерногородчатый. Прикорневые листья с длинными крылатыми черешками, стеблевые — от короткочерешковых до сидячих. Листья ломкие, морщинистые, сверху темно-зеленые, снизу сероватые от обилия волосков, имеющих по всей пластинке, с характерной густой сеткой сильно выступающих мелких разветвлений жилок. Длина от 10 до 30 мм и более, ширина до 11 см. Запах сухих листьев слабый, резко усиливается при настаивании в горячей воде. Резаное сырье — кусочки листьев различной формы размером от 1 до 8 мм.

Государственная фармакопея СССР разрешает к применению наравне с наперстянкой пурпуровой наперстянку крупноцветковую (*Digitalis grandiflora* Mill.) того же семейства, произрастающую в лесах Урала, прилегающих к нему райо-

нах Западной Сибири, на Северном Кавказе, в Карпатах, предгорьях Алтая.

Внешние признаки. Листья ланцетовидные или удлиненоланцетовидные, с острой верхушкой с редкомелкопильчатым краем; прикорневые и нижние стеблевые листья суживаются постепенно в короткий широкий крылатый черешок, верхние — сидячие. Только центральная и боковые жилки первого порядка выступают с нижней поверхности (не образуя сетки) и только эти жилки опушены. Длина листа до 30 см, ширина до 6 см. Цвет зеленый с обеих сторон. Запах слабый, нередко усиливается при настаивании в горячей воде.

Фармакологическая активность сырья определяется биологическим методом. 1 г листа наперстянки должен содержать 50—66 ЛЕД или 10,3—12,6 КЕД.

Количественное содержание дигитоксина и гитоксипа в листьях наперстянки пурпуровой можно определить хроматоспектрофотометрическим методом по следующей методике.

Количественное определение дигитоксина и гитоксина в ферментированных листьях наперстянки [91]. Около 3 г (точная навеска) порошка листьев наперстянки (0,25—0,5 мм) помещают в колбу вместимостью 150 мл, приливают 30 мл воды, 3 капли толуола и оставляют на 2 сут для ферментации. Затем в колбу приливают 70 мл этилового спирта, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают 15 мин на кипящей водяной бане. Далее выдерживают при комнатной температуре 15 мин, охлаждают и фильтруют через двойной слой марли. Процесс экстрагирования повторяют еще раз с 30 мл 70%-го этилового спирта. Сырье в колбе и на марле промывают 70%-м спиртом 2 раза по 15 мл. Объединенные извлечения упаривают под вакуумом (до 80—90 мл). Затем к извлечению приливают 25 мл 15%-го раствора ацетата свинца и центрифугируют в течение 5 мин при 5000 об/мин, осадок промывают 15 мл воды с последующим центрифугированием.

Из очищенного экстракта гликозиды извлекают хлороформом (4 раза по 40 мл) при взбалтывании в течение 3 мин и 1 раз смесью хлороформа с этиловым спиртом (3 : 1). Извлечения последовательно фильтруют через бумажный фильтр с безводным сульфатом натрия (5 г). Объединенные извлечения отгоняют досуха. Остаток растворяют в 4 мл смеси метанол — хлороформ (1 : 1) и используют для хроматографического разделения.

Лист хроматографической бумаги размером 18×50 см, разделенный прорезями на семь полос по 2,5 см шириной, пропитывают 20%-м раствором формамида в этиловом спир-

те в течение 5 мин, отжимают между листами фильтровальной бумаги и оставляют на воздухе 30 мин. Затем на линию старта пята полос при помощи микропипетки наносят по 0,03—0,04 мл анализируемого раствора в виде сплошной линии на протяжении 2 см, на шестую полосу наносят по 0,05 мл 1%-го раствора дигитоксина и гитоксина (1 : 1), а седьмую полосу оставляют для контроля. Место нанесения извлечения осторожно при помощи капилляра смачивают 20%-м раствором формамида в этиловом спирте. Хроматографирование проводят восходящим способом в смеси метилэтилкетон — ксилол (1 : 1), насыщенной формамидом, в течение 2,5 ч.

После того как фронт растворителей пройдет 30 см, хроматограмму вынимают из камеры, сушат 20 мин на воздухе. Затем от нее отрезают две полосы, на одну из которых наносят анализируемый раствор, а на вторую — сумму дигитоксина и гитоксина. Полосы высушивают над электроплиткой до прекращения выделения паров формамида, опрыскивают смесью из 15 мл 25%-го раствора трихлоруксусной кислоты в этиловом спирте и 1 мл свежеприготовленного 3%-го водного раствора хлорамина. Полоски снова нагревают при 80 °С в течение 5 мин, просматривают в УФ-свете и отмечают границы пятен дигитоксина и гитоксина на обеих полосах. Пятно дигитоксина имеет желтую флуоресценцию, R_f около $0,6 \pm 0,07$, пятно гитоксина обнаруживает голубую флуоресценцию, R_f $0,26 \pm 0,07$. Из непроявленных полос хроматограммы вырезают участки, лежащие против пятен дигитоксина и гитоксина на проявленных полосах. Вырезанные участки сушат при температуре 105 °С в течение 10 мин, помещают в сухие пробирки, заливают 10 мл свежеприготовленного ксантгидролового реактива (10—15 мг ксантгидрола в 100 мл смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот, 99 : 1), пробирки закрывают тампоном из гигроскопической ваты и помещают в термостат на 20 мин при температуре 60 °С. Затем пробирки помещают в ледяную воду на 5 мин, выдерживают 10 мин при комнатной температуре и определяют оптическую плотность при 535 нм на спектрофотометре в кюветах с толщиной слоя 1 см. Нулевую точку прибора устанавливают по элюатам из участков контрольной полосы, соответствующих по размерам участкам, содержащим дигитоксин и гитоксин. По калибровочному графику определяют содержание дигитоксина и гитоксина.

Методика количественного определения дигитоксина и гитоксина в сухих листьях наперстянки отличается тем, что

опускается стадия ферментации. При обработке полученных результатов методом математической статистики найдено, что относительная погрешность метода не превышает 5 %. По разработанной методике проанализировано несколько образцов сырья и установлено, что в листьях отечественной наперстянки содержится дигитоксина от 0,015 до 0,040 %, гитоксина — от 0,015 до 0,035 %. После ферментации количество дигитоксина увеличивается от 0,080 до 0,140 % и гитоксина — от 0,070 до 0,130 %. Это объясняется ферментативным гидролизом пурпуреагликозида А до дигитоксина и пурпуреагликозида В до гитоксина.

Хранится в аптеках цельное и резаное сырье по списку Б в жестянках или банках, порошок — в маленьких, предварительно высушенных при 60—70 °С, доверху наполненных, плотно закупоренных и залитых парафином банках или в запаянных ампулах из оранжевого стекла. Каждая банка или ампула должна быть снабжена этикеткой, указывающей число единиц действия в 1 г и массу в граммах, которая по активности эквивалентна 1 г стандартизованного порошка наперстянки. На складах цельное сырье хранят в тюках, резаное — в мешках, порошок — в двойных бумажных пакетах (внутренний пергаментный). Биологическая активность листьев наперстянки контролируется ежегодно.

Дигитоксин — Digitoxinum

Гликозид, получаемый из различных видов наперстянки. Представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, мало растворимый в спирте, трудно растворимый в хлороформе, очень мало растворимый в эфире. Технология получения препарата разработана во ВНИИХТЛС.

Подлинность. К раствору 1—2 мг препарата в 1 мл 95%-го спирта прибавляют 1 мл раствора нитропруссид натрия и 1—2 капли раствора едкого натра; появляется постепенно исчезающее красное окрашивание.

К раствору 1—2 мг препарата в 1 мл 95%-го спирта прибавляют 1 мл 1%-го спиртового раствора *m*-динитробензола и 2 капли раствора едкого натра; появляется постепенно исчезающее красно-фиолетовое окрашивание.

1—2 мг препарата растворяют в 2 мл ледяной уксусной кислоты, содержащей 0,05 % хлорида окисного железа. Полученный раствор осторожно по стенке вливают в пробирку с 2 мл концентрированной серной кислоты; на границе двух

слоев появляется бурое окрашивание. Верхний слой постепенно окрашивается в сине-зеленый или синий цвет.

Примеси других гликозидов контролируют хроматографией в тонком слое силикагеля — пластины «Силуфол» в смеси 96 %-й этанол — хлороформ (1 : 1).

Количественное определение дигитоксина можно осуществить хроматоспектрофотометрическим методом [220]: около 0,02 г (точная навеска) дигитоксина растворяют в смеси 96 %-й этанол — хлороформ (1 : 1) в мерной колбе вместимостью 100 мл и после полного растворения доводят объем раствора той же смесью до метки.

В четыре точки на пластинке «Силуфол» размером 15 × 15 см наносят полученный раствор по 0,12 мл. В пятую точку наносят 0,12 мл 0,02 %-го раствора дигитоксина-стандарта и хроматографируют восходящим способом в системе растворителей хлороформ — ацетон (1 : 1) до прохождения растворителей до края пластинки. Полоску со стандартом дигитоксина отрезают и проявляют 1 %-м раствором ванилина в 10 %-м растворе хлорной кислоты, подогревая 5—10 мин в сушильном шкафу при температуре 70—80 °С. Проявленную полоску соединяют с пластинкой и отмечают зоны с дигитоксином. Затем отмеченные зоны соскабливают и элюируют 5 мл 70 %-го этанола в течение 30 мин.

К 3 мл полученного элюата прибавляют 2,5 мл нейтрального раствора пикриновой кислоты и 0,5 мл 2 %-го раствора едкого натра. Через 15 мин измеряют оптическую плотность испытуемого раствора дигитоксина-стандарта с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны около 490 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Раствором сравнения служит смесь, состоящая из 3 мл 70 %-го спирта, 2,5 мл нейтрального раствора пикриновой кислоты и 0,5 мл 2 %-го раствора едкого натра.

Содержание дигитоксина в порошке в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D \cdot 0,0002 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a},$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора дигитоксина-стандарта; a — навеска препарата, г. Содержание дигитоксина в препарате должно быть не менее 97 %. Относительная ошибка определения при доверительной вероятности 0,95 не превышает $\pm 4,5$ %.

Приготовление раствора дигитоксина-стандарта: 0,0200 г (точная навеска) дигитоксина-стандарта (ВОЗ) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 90 мл

смеси 96 % -й этанол — хлороформ (1 : 1). После полного растворения доводят объем раствора той же смесью до метки. 1 мл раствора содержит 0,0002 г дигитоксина-стандарта.

Фармакологические свойства и применение. Дигитоксин является наиболее активным гликозидом наперстянки, обладающим сильным кардиотоническим действием. Он значительно увеличивает силу сокращения мышцы сердца и замедляет частоту сердечных сокращений; препарат действует длительно, обладает выраженными кумулятивными свойствами, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Под влиянием дигитоксина у больных отмечается значительное уменьшение признаков недостаточности кровообращения или полное их исчезновение и улучшение общего самочувствия. Препарат применяется при хронической сердечной недостаточности с нарушением кровообращения II и III степени во всех случаях, показанных для лечения наперстянкой.

Дигитоксин принимают внутрь по 1—2 таблетки 2—3 раза в день, с уменьшением в последующие 3—5 дней до 1—1/2 таблетки 1—2 раза в день. Применение больших доз (5—6 таблеток в день) допустимо только у больных, не принимавших в течение ближайшей недели препараты группы наперстянки.

Длительность приема препарата и его оптимальная поддерживающая доза определяются врачом в каждом отдельном случае.

При проявлении побочных явлений (боли в области сердца, резкое замедление пульса, бигеминия, тошнота) необходимо временно прекратить прием препарата или уменьшить его дозу.

Механизм действия дигитоксина и всех сердечных гликозидов проявляется в их сниженном влиянии на биоэнергетику миокарда [60]. Малые дозы препаратов повышают содержание катехоламинов в миокарде, стимулируют Na^+ - и K^+ -насос и оказывают положительный монотропный эффект. При увеличении дозы гликозидов угнетаются $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФаза сарколеммы и Na^+ - и K^+ -насос, активируется транссарколемная система обмена $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$. В связи с чем повышается поступление в клетки ионов Ca , что приводит к дальнейшему положительному иотропному эффекту.

Дигитоксин выпускается в таблетках по 0,1 мг (0,0001 г) и в виде свечей по 0,00015 г гликозида (для больных с явлениями диспепсии или застоя в системе воротной вены). Хранится препарат по списку А в сухом, защищенном от света месте. Срок годности таблеток 3 года, свечей — 1,5 года.

Кордигит — *Cordigitum*

Препарат, созданный по ВНИИХТЛС, представляет собой сумму гликозидов наперстянки пурпуровой. По внешнему виду это слегка желтоватый аморфный порошок, трудно растворимый в воде, легко — в спирте.

Подлинность. Полосу хроматографической бумаги марки «Ленинградская С» по ГОСТ 10395—75 (15×45 см), нарезанной поперек волокна, пропитывают в течение 5 мин 20%-м раствором формамида в метиловом спирте, отжимают между листами фильтровальной бумаги и сушат на воздухе 15 мин при комнатной температуре.

На линию старта наносят 0,04 мл (40 мкг) 0,1%-го спиртохлороформного раствора (1 : 9) препарата. Хроматографируют восходящим методом в камере со смесью растворителей ксилол — метилэтил — кетон (1 : 1), насыщенной формамидом, до тех пор, пока расстояние от фронта растворителя до верхнего края бумаги не будет составлять 15 см. Хроматограмму вынимают из камеры, сушат в сушильном шкафу при 120 °С в течение часа. Высушенную хроматограмму опрыскивают смесью растворителей, состоящей из 15 объемов 25%-го раствора трихлоруксусной кислоты в спирте * и одного объема свежеприготовленного 3%-го раствора хлорамина **.

Хроматограмму высушивают в течение 5 мин при 80 °С и просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 360 нм. При этом обнаруживают пять пятен, соответствующих дигитоксину с R_f 0,6±0,04; гиталлоксину с R_f 0,46±0,04; гитоксину с R_f 0,25±0,04; веродоксину с R_f 0,15±0,04 и отроспезиду с R_f 0,06±0,04.

На хроматограмме могут обнаруживаться дополнительные пятна с R_f 0,65±0,04 (дигитоксигенин) и 0,3±0,04 (гитоксигенин).

* Приготовление 25%-го раствора трихлоруксусной кислоты в спирте. 25 г трихлоруксусной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют при взбалтывании в 70 мл 95%-го спирта, после растворения доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки.

** Приготовление 3%-го раствора хлорамина Б. 3 г хлорамина Б растворяют в 100 мл воды. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Количественное определение суммы гликозидов. Около 0,01 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 95%-м спирте и доводят объем раствора 90%-м спиртом до метки (раствор А).

15 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки (раствор Б). К 5 мл раствора Б прибавляют 5 мл раствора пикрата натрия* и через 10 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 495 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 5 мл 95%-го спирта и 5 мл раствора пикрата натрия.

Содержание суммы гликозидов в пересчете на дигитоксин в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{C \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{V_2 \cdot V_4 \cdot H \cdot 1\,000\,000 (100 - a)} \%$$

где C — количество дигитоксина, найденное по калибровочному графику, мкг; V_1 — объем раствора Б, мл; V_2 — объем раствора Б, взятый для определения, мл; V_3 — объем раствора А, мл; V_4 — объем раствора А, взятый для приготовления раствора Б, мл; H — навеска препарата, г; a — потеря массы при высушивании, %.

Содержание суммы гликозидов в пересчете на сухое вещество должно быть 70,0—85,0 %.

* Приготовление раствора пикрата натрия. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл раствора едкого натра и доводят объем раствора 1%-м раствором пикриновой кислоты** до метки. Раствор пикрата натрия применяют свежеприготовленным.

** Приготовление 1%-го раствора пикриновой кислоты. 10,0 г пикриновой кислоты (точная навеска) в пересчете на сухое вещество помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 900 мл воды, растворяют при частом взбалтывании и нагревают на кипящей водяной бане, доводят объем раствора водой до метки. Сохраняют в защищенном от света месте. Срок годности раствора 6 мес.

Построение калибровочного графика. 0,02 г (точная навеска) дигитоксина [ГФ X, с. 221], высушенного при 100—105 °С до постоянной массы, растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 95%-м спирте и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки (раствор А). В мерные колбы вместимостью 50 мл отмеривают 2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 12,5; 15,0; 17,5; 20,0; 22,5 мл раствора А и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки.

В колбы вместимостью 50 мл отмеривают по 5 мл каждого раствора и по 5 мл раствора пикрата натрия. Спустя 10 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 495 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм. В ка-

честве раствора сравнения применяют раствор, состоящий из 5 мл 95%-го спирта и 5 мл раствора пикрата натрия.

По полученным данным строят калибровочный график откладывая на оси ординат оптическую плотность и на оси абсцисс концентрацию растворов, выраженную в микрограммах дигитоксина.

Биологическую активность препарата определяют биологическим методом [ГФ X, с. 917].

Для биологической оценки препарата на кошках 0,02 г препарата растворяют в 10 мл 95%-го спирта и доводят объем раствора 0,9%-м раствором хлорида натрия до 200 мл (1 : 15 000). Для биологической оценки препарата на лягушках 0,01 г препарата растворяют в 1 мл 95%-го спирта и доводят объем раствора водой до 20 мл (1 : 2000).

1 г препарата должен содержать 6000—8000 ЛЕД или 800—1200 КЕД.

Фармакологические свойства и применение. Клинические наблюдения показали, что применение кордигита больными с нарушенным кровообращением способствует урежению пульса, уменьшению частоты дыхания, уменьшению отеков, повышению диуреза, сокращению границ сердца и печени, ослаблению других симптомов декомпенсации. Он показан во всех случаях применения наперстянки, особенно при митральных пороках и мерцательной аритмии.

Кроме того, кордигит дает прекрасные результаты при сердечных заболеваниях, осложненных инфарктом в легком, при заболеваниях миокарда, различных формах пневмонии с явлениями сердечной недостаточности, при *astma mixta*, базедовой болезни с явлениями сердечной декомпенсации.

Противопоказан препарат в случаях острых эндокардитов. Применение его должно быть ограничено у больных с аортальными пороками и аневризмой аорты.

При правильной дозировке (2—4 раза в день по 0,0004) ни кумулятивного, ни токсического действия не оказывает. Ввиду отсутствия кумулятивных свойств препарат может применяться длительно, по потребности, установленной врачом. Большие дозы могут перейти во вторую или третью степень токсического действия дигиталиса. Выпускается кордигит в виде таблеток с содержанием гликозида по 0,0008 г, что по своей активности соответствует 0,1 г стандартных листьев наперстянки. Биологическая активность каждой серии кордигита ежегодно проверяется на кошках и лягушках. Хранится препарат по списку А в защищенном от света месте. Срок годности 3 года.

Свечи с кордигитом — *Suppositoria cum Cordigito*

Каждая свеча содержит 0,008 или 0,0012 г кордигита. Применяют свечи с кордигитом при лечении хронической недостаточности кровообращения, преимущественно у больных с явлениями диспепсии или застоя в системе воротной вены. Свечу с кордигитом вводят в прямую кишку 1—2 раза в день.

После получения терапевтического эффекта в качестве поддерживающей дозы назначают по одной свече в день. Ввиду небольших кумулятивных свойств препарат может применяться длительно. Выбор дозировки определяется врачом в зависимости от возраста и состояния больного. Противопоказания в применении данной лекарственной формы кордигита такие же, как для других препаратов наперстянки. Хранятся свечи с кордигитом по списку Б, в сухом, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

НАПЕРСТЯНКА ШЕРСТИСТАЯ — *DIGITALIS LANATA* ENRH.

Относится к семейству Норичниковые — *Scrophulariaceae*. В СССР культивируется на Украине, Северном Кавказе, в Молдавии. В медицинской практике используются листья в качестве сырья для получения препаратов дигоксина, целанида, ацетилдигоксипа и лантозида. Сырье заготавливают в фазе развитой розетки. Фармакологические свойства сырья обеспечивают сердечные гликозиды — дигиланиды (ланатозиды) А, В, С, D, Е; дигитоксин, дигоксин; стероидные гликозиды — дигитонин, тигонин, а также холин, ацетилхолин. В процессе высушивания и хранения листьев наперстянки шерстистой происходит гидролитическое расщепление первичных гликозидов. Дигиланид (лантозид) А и В переходит соответственно в дигитоксин и гитоксин, а дигиланид (лантозид) С переходит в новый гликозид — дигоксин. Препараты наперстянки шерстистой применяются при острой и хронической недостаточности кровообращения I—III степени, вызванной атеросклеротическим кардиосклерозом, гипертонической болезнью, при тахисистолической и тахикардической формах мерцания предсердий.

**Лист наперстянки шерстистой —
Folium Digitalis lanati**

Внешние признаки. Листья плотные, слегка кожистые, продолговато-ланцетные, туповатые или заостренные, обычно цельнокрайние, реже по краю листа слегка волнистые или с несколькими мелкими зубчиками, с ясно заметной главной и тремя-четырьмя боковыми жилками, длиной 6—12 (20) см, шириной 1,5—3,5 см. Поверхность листьев голая, с верхней стороны блестящая. Цвет — сверху зеленый, снизу — светло-зеленый, жилки желтовато-бурые, у основания листа часто красновато-лиловые. Запах слабый, своеобразный. Вкус не определяется — ядовито. Резаное сырье — кусочки листьев различной формы, размером от 1 до 8 мм.

Биологическая активность сырья, предназначенного для получения лантозида, определяется биологическим методом. 1 г листьев должен содержать не менее 100 ЛЕД [ГФ X, с. 918].

Сырье, предназначенное для получения целанида, анализируется химическим методом.

Количественное определение суммы дигланидов А, В, С. 5 г (с точностью до 0,01 г) измельченных до размера частиц 1—3 мм (сито № 30 ГОСТ 214—57) листьев заливают 50 мл 80%-го (по объему) метилового спирта и встряхивают в течение часа. Извлечение отфильтровывают и отбирают 40 мл фильтрата, что соответствует 4 г сырья. Полученное извлечение упаривают до удаления метилового спирта на водяной бане при 50 °С под вакуумом (по начала вскипания раствора) и обрабатывают в делительной воронке четыреххлористым углеродом по 10 мл 4 раза. Из обработанного таким образом раствора гликозиды извлекают смесью хлороформа с изопропиловым спиртом (в соотношении 3 : 1 по объему) по 10 мл 3 раза, взбалтывая по 5 мин. Извлечение собирают в коническую колбу вместимостью 50 мл, обезвоживают 2 г безводного сульфата натрия и фильтруют; сульфат натрия на фильтре промывают 5 мл такой же смеси с изопропиловым спиртом, которые присоединяют к фильтрату.

Извлечение отгоняют досуха под вакуумом на водяной бане при температуре не более 50 °С. Сухой остаток количественно переносят в калиброванную колбу вместимостью 1 мл с помощью смеси хлороформа и метилового спирта в соотношении 1 : 1 (по объему) и полученный раствор хроматографируют на бумаге нисходящим способом, как описано ниже.

Лист хроматографической бумаги марки «Ленинградская С» размером 16×50 см размечают вдоль на четыре равные полосы по 4 см шириной; на расстоянии 10 см от верхнего края бумаги отмечают стартовую линию. Затем бумагу протягивают 10 раз через 30%-й раствор (по объему) формамида в метиловом спирте, отжимают между листами фильтровальной бумаги и подсушивают на воздухе 15—20 мин. На линии старта в точки, расположенные в центрах полос, наносят: на первую полосу — 0,01 мл раствора со «свидетелями» (см. ниже), на две другие — исследуемый раствор по 0,01—0,02 мл в каждую точку (50—100 мг суммы дигиланидов); четвертую полосу оставляют чистой (контроль). Затем бумагу помещают в камеру и хроматографируют нисходящим способом в течение 4—6 ч, не давая фронту растворителей дойти до конца полосы. В качестве подвижной фазы растворителей используют смесь хлороформ — диоксан — *n*-бутиловый спирт (7 : 2 : 0,5), насыщенную формамидом. Хроматографирование проводят при постоянной температуре в темном месте. По истечении указанного времени хроматограмму вынимают из камеры, карандашом отмечают линию фронта, сушат на воздухе 15—20 мин, затем в сушильном или вакуум-сушильном шкафу при 120°C в течение 30 мин.

Сухую хроматограмму разрезают на отдельные полосы по линиям, обозначенным ранее карандашом. Контрольную полосу со «свидетелями» и одну полосу с исследуемым раствором опрыскивают или смачивают свежеприготовленным 25%-м раствором трихлоруксусной кислоты в хлороформе, содержащем хлорамин Т (0,2 г хлорамина Т в 100 мл раствора трихлоруксусной кислоты). После этого полосу сушат 1—2 мин на воздухе, затем 5 мин при 120°C (лучше в вакуум-сушильном шкафу) и наблюдают свечение пятен в ультрафиолетовом свете, отмечая границы пятен на полосе карандашом. Дигиланид А имеет значение R_f около 0,79 и желто-зеленую флуоресценцию, дигиланид В — R_f около 0,55 и голубовато-зеленую флуоресценцию и дигиланид С — R_f около 0,39 и голубую флуоресценцию.

Проявленную полосу с исследуемым веществом прикладывают к непроявленным полосам с исследуемым веществом так, чтобы линии старта совпали. Затем из непроявленных полос вырезают участки, расположенные против зон каждого из дигиланидов А, В и С, измеряют каждый участок и обозначают карандашом номер анализа и букву дигиланида. Недостающую до 4×8 см площадь каждого участка дополняют обрезками бумаги от контрольной полосы.

Полученные с дигиланпдами участки бумаги помещают по отдельности в пробирки (2×20 см) и заливают каждую 10 мл свежеприготовленного ксантгидролового реактива. Параллельно вырезают из контрольной полосы участок бумаги такого же размера и заливают 10 мл того же реактива. Пробирки закрывают ватными тампонами, выдерживают при 60 °С в течение 1 ч в водяной бане или в сушильном шкафу, затем охлаждают холодной водой 5 мин и оставляют стоять на 30 мин при комнатной температуре. После этого растворы колориметрируют на ФЭК-М против воды в кюветках с толщиной слоя 10 мм, обязательно закрытых крышками с зеленым светофильтром (максимум около 512 нм). Отсчеты проводят по правому барабану. Нулевую точку находят по раствору с контрольной бумажкой (правый светофильтр) против воды (левый светофильтр). По калибровочному графику определяют концентрацию дигиланида в миллиграммах в 1 мл колориметрируемого раствора. Содержание каждого дигиланида в сырье в процентах (\bar{X}) вычисляют по формуле

$$\bar{X} = \frac{a \cdot c \cdot b}{e \cdot d \cdot 10\,000}$$

где a — количество дигиланида в 1 мл колориметрируемого раствора, найденного по калибровочному графику, мг; b — общий объем колориметрируемого раствора, мл; c — общий объем раствора, приготовленного для хроматографирования, мл; d — количество раствора, наносимого на хроматограмму, мл; e — навеска в пересчете на абсолютно сухое сырье, г.

Содержание суммы дигиланидов А, В и С в абсолютно сухом сырье должно быть не менее 0,1 %.

Построение калибровочного графика. 0,025 г (точная навеска) целанида-стандарта помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в смеси * (1 : 1) метилового спирта и хлороформа (стандартный раствор). Хроматографическую бумагу марки «Ленинградская С» размером 16×50 см готовят, как указано в разделе «Количественное определение», помещают ее в хроматографическую камеру и дают пройти растворителям до момента их стекания с бумаги. После этого бумагу вынимают из камеры, сушат сначала на воздухе 20 мин, затем 30 мин при 120 °С (лучше в вакуум-сушильном шкафу)**. После просушки бумагу разрезают на полосы размером 4×8 см, на которые по отдельности наносят раствор стандарта *** в количествах 0,01, 0,05, 0,10, 0,12 мл, что соответствует содержанию 1, 5, 10 и 12 мкг в 1 мл колориметрируемого раствора целанида-стандарта (ФС 42-990—75). Полосы бумаги просушивают на воздухе, по-

мещают по отдельности в пробирки (2 × 20 см) и заливают каждую 10 мл свежеприготовленного ксантгидролового реактива. Одновременно заливают полосу бумаги такого же размера, но без вещества (контрольный опыт)***. Далее поступают, как описано в «Количественном определении». Полученные значения оптических плотностей откладывают по оси ординат, а на оси абсцисс — концентрацию целанида-стандарта в микрограммах в 1 мл колориметрируемого раствора.

* Приготовление реактивов и растворов. Смесь растворителей для хроматографирования готовят по ГФ X (с. 800).

** Особое внимание следует обратить на удаление паров формамида при сушке хроматограммы, так как присутствие следов формамида в колориметрируемых растворах приводит к ослаблению интенсивности их окраски.

*** Приготовление раствора диглианидов («свидетелей») для хроматографии. Около 0,005 г абицина (диглианидов А, В, С) растворяют в 1 мл смеси хлороформа и метанола в соотношении 1 : 1 (по объему) в мерном цилиндре с притертой пробкой и хранят в темном месте при комнатной температуре.

**** Контрольный раствор для установления нулевой точки фотоэлектрочелюмера следует делать для каждой хроматограммы.

Листья наперстянки шерстистой, упакованные в мешки по 20—25 кг или в тюки по 50 кг, хранятся по списку Б, в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Активность листьев наперстянки шерстистой, используемых для получения лантозида, контролируется ежегодно.

Дигоксин — Digoxinum

Созданный во ВНИИХТЛС на основе гликозида, содержащегося в листьях наперстянки шерстистой, препарат дигоксин представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, малорастворимый в спирте.

Качество контролируется следующими основными показателями. Удельный показатель поглощения с пикратом натрия — $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 215 до 230 при длине 495 нм.

Удельный показатель поглощения с ксантгидроловым реактивом — $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 680 до 740 при длине волны 535 нм [ГФ X, с. 779]. Удельное вращение — от 10,5 до 13,5° (2 %-го раствора в пиридине). Пиридин перед приготовлением раствора перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 115 °С.

Примеси других гликозидов: 0,01 г препарата растворяют в 100 мл смеси хлороформа и 95 %-го спирта (1 : 1). 0,03 мл полученного раствора (3 мкг) микропипеткой наносят на линию старта полоски среднефильтрующей бумаги для хро-

матографии размером 15×45 см, нарезанной поперек волокон. После нанесения основного вещества, данное пятно смачивают 20%-м раствором формамида в метиловом спирте. Бумагу предварительно пропитывают 20%-м раствором формамида в метиловом спирте в течение 5 мин, отжимают между листами фильтровальной бумаги и сушат на воздухе 15 мин при комнатной температуре.

Хроматографируют восходящим методом в камере со смесью растворителей ксилол — метилэтилкетон (1 : 1), насыщеннóй формамидом, до тех пор, пока фронт растворителей пройдет до 30 см. Хроматограмму вынимают из камеры, сушат при температуре 120 °С в течение 1 ч.

Высушенную хроматограмму опрыскивают смесью из 15 объемов 25%-го раствора трихлоруксусной кислоты в 95 %-м спирте и одного объема свежеприготовленного 3%-го водного раствора хлорамина В. Затем хроматограмму снова высушивают при температуре 120 °С в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 360 нм. Должно появиться одно пятно, флуоресцирующее голубым цветом с величиной R_f около 0,17.

Количественное определение дигоксина. Препарат должен иметь активность, установленную биологическим методом и выраженную в единицах действия (КЕД, ГЕД). Биологическую активность препарата определяют на кошках и голубях по методу Государственной фармакопеи СССР X издания (с. 921, 924).

Для биологического испытания 0,01 г препарата растворяют в 10 мл 95%-го спирта, получая исходный раствор 1 : 1000.

Для испытания на кошках исходный раствор дигоксина доводят изотоническим 0,9%-м раствором хлорида натрия до концентрации 1 : 100 000. Длительность наблюдения 60—120 мин. Количество КЕД в 1 г препарата определяют по формуле

$$A = \frac{K \cdot m}{a},$$

где K — разведение испытуемого препарата; m — масса животного, кг; a — доза разведенного препарата, мл.

Для испытания на голубях исходный раствор дигитоксина разводят изотоническим 0,9%-м раствором хлорида натрия до концентрации 1 : 30 000.

Длительность наблюдения 65—95 мин. Количество ГЕД в 1 г препарата определяют по той же формуле.

1 г препарата должен соответствовать 3277—4347 КЕД и 1950—2600 ГЕД.

Фармакологическое действие и применение. Обладает значительным систолическим действием, относительно сильно замедляет сердечный ритм. По сравнению с дигитоксином имеет меньшую способность к кумуляции в организме, оказывая также сильный диуретический эффект. За счет меньшего, чем у дигитоксина, связывания с белками сыворотки крови приближается в этом отношении к строфантину [88].

Хорошая всасываемость при приеме внутрь позволяет проявить кардиотонический эффект через 1—2 ч и достичь максимума в течение 8 ч. Назначают препарат при хронической недостаточности кровообращения I—II А и II Б степени, а также при трихияритмической форме мерцания предсердий, пароксизмальной мерцательной аритмии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Противопоказан дигоксин при блокадах сердца и интоксикозе ранее применявшимся препаратом наперстянки.

Выпускается препарат в таблетках по 0,00025 г (таблетки для детей по 0,0001 г) и ампулах по 10 мл 0,025 %. Хранится препарат и лекарственные формы по списку А, в защищенном от света месте. Срок годности препарата и таблеток для взрослых — 5 лет, таблеток для детей — 4 года, ампульного раствора — 3 года.

Лантозид — Lantosidum

Новогаленовый препарат, содержащий сумму гликозидов наперстянки шерстистой. Представляет собой прозрачную жидкость от желто-зеленого до зеленого цвета.

Активность препарата определяют биологическим методом. 1 мл препарата должен содержать 9—12 ЛЕД или 1,5—1,6 КЕД.

Применяется при хронической недостаточности кровообращения I—III степени, сопровождающейся тахикардией, тахияритмией и мерцанием предсердий.

Выпускается в банках из оранжевого стекла по 15 мл. Хранится препарат по списку Б в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности контролируется ежегодно.

Целанид — Celanidum

Препарат создан во Всесоюзном научно-исследовательском институте лекарственных растений из наперстянки шерстистой и представляет собой бесцветный или белый кристаллический порошок без запаха.

Контроль чистоты препарата проводят хроматографией на бумаге по следующей методике. 5 мг препарата растворяют в 1 мл смеси хлороформа и метилового спирта (1 : 1). С помощью микропипетки 0,025 мл полученного раствора наносят на линию старта на полосе быстрофильтрующей бумаги для хроматографии (16×50 см), предварительно пропитанной 30%-м раствором формамида в метиловом спирте, отжатой между листами фильтровальной бумаги и подсушенной на воздухе в течение 15—20 мин. Бумагу помещают в камеру и хроматографируют нисходящим способом 3—4 ч, не давая фронту растворителей дойти до конца полосы. В качестве подвижной фазы растворителей используют смесь хлороформ — диоксан — *n*-бутиловый спирт (7 : 2 : 0,5), насыщенную формамидом. Хроматограмму вынимают из камеры, подсушивают на воздухе 15—20 мин, затем сушат в сушильном или вакуум-сушильном шкафу 30 мин при 120 °С. Сухую хроматограмму опрыскивают или смачивают свежеприготовленным 25%-м раствором трихлоруксусной кислоты в хлороформе, содержащим хлорамина Б (0,2 г хлорамина Б в 100 мл раствора трихлоруксусной кислоты). Затем хроматограмму вновь выдерживают 5 мин в сушильном шкафу при 120 °С, вынимают из шкафа и просматривают в ультрафиолетовом свете.

На хроматограмме должно быть отчетливо видно синее пятно целанида с R_f около 0,39. Допускается сине-голубое пятно лантозида D с R_f около 0,17; не должны обнаруживаться пятна других гликозидов.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,2 г препарата (точная навеска) сушат в вакуум-эксикаторе над пятиоксидом фосфора в течение 24 ч. Потеря в массе не должна превышать 7,5 %. Сульфатная зола из 0,2 г препарата должна быть несомой.

Количественное определение целанида. Около 0,025 г препарата (точная навеска) растворяют в смеси хлороформа и метилового спирта (1 : 1) в мерной колбе вместимостью 5 мл.

Полосу быстрофильтрующей бумаги для хроматографии (16×50 см) размечают вдоль на четыре равные полосы по 4 см шириной каждая, хорошо пропитывают в 30 %-м (по объему) растворе формамида в метиловом спирте, отжимают между листами фильтровальной бумаги и подсушивают на воздухе 15—20 мин. На линию старта, отстоящую на 10—12 см узкого края полосы бумаги, в три точки, расположенные в центрах полос, наносят по 0,02 мл испытуемого раствора; четвертую полосу оставляют как контрольную. Хромато-

грамму помещают в камеру* и хроматографируют, как указано выше (см. «Посторонние гликозиды»). Высушенную хроматограмму разрезают вдоль на отдельные полосы по линиям, обозначенным заранее. Первую из исследуемых полос протягивают в фарфоровой чашке через описанный выше раствор проявителя. После этого полосу сушат 1—2 мин на воздухе, затем в сушильном или в вакуум-сушильном шкафу** при температуре 120 °С и наблюдают свечение пятен в ультрафиолетовом свете, отмечая на полосе карандашом границы пятен.

Проявленную полосу с исследуемым веществом прикладывают к другим (непроявленным) полосам так, чтобы линии старта совпали. Затем вырезают из полос с исследуемым веществом отмеченные участки размером 8×4 см, расположенные против зоны целанида. При необходимости недостающую площадь участка дополняют обрезками бумаги от контрольной полосы. Участки бумаги с целанидом помещают в пробирки 2×20 см и заливают 10 мл свежеприготовленного ксантгидролового реактива. Одновременно вырезают из контрольной*** полосы участок бумаги такого же размера и заливают 10 мл того же реактива. Пробирки помещают в водяную баню (или сушильный шкаф) при 60 °С на 1 ч, затем охлаждают холодной водой 5 мин и оставляют на 30 мин при комнатной температуре, после чего растворы колориметрируют против воды с зеленым светофильтром (максимум около 512 нм) в кюветах с толщиной слоя 1 см, обязательно закрытых крышками. Нулевую точку находят по раствору с контрольной бумажкой против воды. По калибровочному графику определяют концентрацию целанида в микрограммах в 1 мл колориметрируемого раствора.

Содержание целанида в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \cdot b \cdot e}{c \cdot d \cdot 10000}$$

где *a* — количество целанида в 1 мл колориметрируемого раствора, найденного по калибровочному графику, мкг; *b* — объем колориметрируемого раствора, мл; *c* — количество раствора, нанесенного на хроматограмму, мл; *d* — навеска целанида в пересчете на сухое вещество, г; *e* — объем испытуемого раствора, мл. Содержание $C_{19}H_{70}O_{20}$ должно быть 95,0—105,0 % в пересчете на сухое вещество.

Для построения калибровочного графика готовят стандартный раствор, для чего 0,025 г (точная навеска) специально приготовленного стандартного образца целанида помеща-

ют в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в смеси хлороформа и метилового спирта (1 : 1).

Описанным выше способом, но без нанесения вещества, готовят контрольную хроматограмму, помещают в камеру, прогоняют растворители и высушивают. Высушенную хроматограмму разрезают на полосы размером 8×4 см, переносят образец стандартного образца в количестве 0,01; 0,05, 0,10, 0,12 мл, что соответствует 1; 5; 10 и 12 мкг целанида в 1 мл колориметрируемого раствора. Полосы бумаги просушивают на воздухе, помещают по отдельности в пробирки и заливают каждую 10 мл свежеприготовленного ксантогидролового реактива. Далее постушают, как описано в ходе количественного определения.

При построении калибровочного графика на оси ординат откладывают оптическую плотность, а на оси абсцисс — концентрацию целанида в микрограммах в 1 мл колориметрируемого раствора.

* Смесь растворителей для хроматографирования. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 70 мл хлороформа, 20 мл диоксиана, 5 мл *n*-бутилового спирта и около 10 мл формамида. Смесь тщательно встряхивают 10 мин и оставляют расслаиваться на 18—20 ч. Нижний слой (подвижная фаза) отделяют и помещают в кювету для нисходящей хроматографии.

** Особое внимание нужно обратить на удаление паров формамида при сушке хроматограммы, так как присутствие следов формамида в колориметрируемых растворах приводит к ослаблению интенсивности их окраски.

*** Контрольный раствор установления нулевой точки фотоконтрольного электроколориметра делать для каждой хроматограммы.

Небольшое количество подвижной фазы наливают в стаканчик и помещают на дно камеры для насыщения парами смеси растворителей в течение 20—24 ч. Хроматографирование проводят при постоянной температуре в темном месте.

Биологическую активность препарата определяют биологическим методом. 1 г препарата должен содержать 14 000—16 000 ЛЕД или 3200—3800 КЕД.

Фармакологическое действие и применение. Действует аналогично другим препаратам наперстянки. Обладает относительно небольшим кумулятивным эффектом. При внутреннем введении по скорости действия близок к строфантину, оказывая более сильное брадикардическое действие. Назначают целанид при острой и хронической недостаточности кровообращения II и III степени, тахисистолической форме мерцания предсердий, суправентрикулярной форме пароксизмальной тахикардии. Противопоказан, как и для других гликозидов наперстянки.

Выпускается в таблетках по 0,0002 г, 0,05%-й раствор во флаконах по 10 мл, 0,02%-й раствор в ампулах по 1 мл. Хранится препарат и его лекарственные формы по списку А, в защищенном от света месте. Срок годности препарата — 3 года, таблеток и раствора — 2 года, ампульного раствора — 1 год.

СТРОФАНТ КОМБЕ —
STROPHANTUS KOMBE OLIV.

Относится к семейству Кутровые — Аросупасеae. Растет в Африке, культивируется в Камеруне, Нигерии. В медицинской практике используются семена в качестве сырья для получения настоек и препарата строфантин К. Фармакологическое действие семян строфанта обеспечивают сердечные гликозиды и в частности гликозид строфантин.

Семена строфанта —
Semen strophanthi

Внешние признаки. Семена продолговато-вытянутые, сплюснутые, с закругленным нижним концом и заостренным верхним, переходящим в ость летучки, обычно обломанной у основания. Длина семян 12—18 мм, ширина 3—6 мм, толщина 2—3 мм, они покрыты шелковистыми волосами, прижатыми в направлении от основания к заостренному концу. Цвет серебристо-серый или зеленовато-серый; после стирания волосков семена становятся от желтовато-бурых до светлорыжих. На плоской стороне семени заметен семяшов, тянущийся от основания ости на протяжении примерно 2/3 семени. Семена сравнительно мягкие, растираются между пальцами. У размоченного в горячей воде семени при надавливании кожура вместе с тонким эндоспермом легко отделяется от крупного зародыша, состоящего из двух овальных удлиненных семядолей, почечки и корешка. Запах слабый, усиливается при растирании семени.

Биологическую активность семян строфанта определяют биологическим методом. 1 г семян строфанта должен содержать не менее 2000 ЛЕД или 240 КФД.

Количественное определение основных сердечных гликозидов в семенах строфанта. В колбу вместимостью 150 мл вносят 1 г измельченных до 0,25 мм и обезжиренных хлороформом семян строфанта, заливают 20 мл смеси хлороформ — этанол (2 : 1) и экстрагируют в течение 1 ч на вибрационном

встряхивателе. По истечении указанного времени жидкость фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу на 100 мл, семена промывают 10 мл смеси растворителей, перенося промывную смесь в эту же мерную колбу. Операцию извлечения повторяют еще раз, после чего семена промывают 2 раза 10 мл смеси. Содержимое фильтра промывают 10 мл смеси растворителей и доводят этой же смесью до метки. Затем отбирают 20 мл экстракта, отгоняют растворители на водяной бане при пониженном давлении и сухой остаток растворяют в 1 мл смеси хлороформ — метанол (1 : 1).

0,04 мл полученного экстракта микропипеткой наносят на линию старта стеклянной пластины размером 20 × 20 см с закрепленным слоем силикагеля. Рядом в качестве «свидетелей» наносят этот же раствор экстракта и растворы стандартных образцов основных гликозидов: К-строфантозида, эризимозида и К-строфантипа-β. Затем проводят двухступенчатое хроматографирование восходящим способом в системе растворителей: хлороформ — этиловый спирт (3 : 1). После того как фронт растворителя пройдет 12 см пластины, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе 10 мин и затем снова хроматографируют 17 см (до конца пластины). Полосы «свидетелей» проявляют щелочным раствором м-динитробензола в бензоле. По положению пятен гликозидов на контрольных полосах отмечают положение этих гликозидов на основной испытуемой полосе. Количественно переносят пятна гликозидов в стаканы для центрифугирования 10 мл смеси: хлороформ — метанол (1 : 4). Центрифугируют со скоростью 8 тыс. об./мин в течение 5 мин. Отбирают 5 мл надосадочной жидкости, переносят в круглодонную колбу вместимостью 100 мл. Растворители отгоняют при пониженном давлении на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 5 мл метанола и 5 мл пикрата натрия. Раствор перемешивают и через 15 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре СФ-16 при длине волны 494 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Измерения проводят против контроля, который получают путем перенесения чистого участка силикагеля, соответствующего своим размером участку с испытуемым гликозидом, в центрифужную пробирку с помощью смеси растворителей хлороформ — метанол (1 : 1) с последующим центрифугированием, отбором надосадочной жидкости и ее последующей отгонкой. Сухой остаток растворяют в 5 мл метанола и затем прибавляют 5 мл пикрата натрия.

Содержание гликозида в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{a \cdot 10 \cdot b \cdot 100 \cdot 10}{c \cdot d \cdot 6}$$

где a — количество гликозида в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, г; b — объем исходного раствора экстракта, г; c — навеска сырья, г; d — количество раствора экстракта, нанесенного на хроматограмму, мл.

В анализируемых образцах семян содержится К-строфантозида от 2,5 до 3,0 %; эризимозида — до 1,5 % и К-строфантин- β — в среднем от 0,2 до 0,7 %. Общее содержание гликозидов также колеблется.

Методика дает возможность проводить количественное определение главных гликозидов в семенах строфанта. Относительная ошибка хроматоспектрофотометрического определения в сырье, рассчитанная с доверительной вероятностью 0,95, не превышает 6 %.

Семена строфанта хранятся по списку А. В аптеках — в хорошо закупоренных банках; на складах — в ящиках. Срок годности конгрозлируется ежегодно.

Строфантин К — Strophantium K

Отечественный препарат, получаемый из семян строфанта Комбе по технологии ВНИИХТЛС. Основные компоненты препарата — К-строфантозид, эризимозид, К-строфантин- β и в следовых количествах цимарин и строфантиндин.

Подлинность определяется на основе хроматографических данных в тонком слое силикагеля в системе хлороформ — метанол (3 : 1). При нанесении 100 мкг препарата на хроматограмме должны наблюдаться три четкие пятна. Биологическую активность препарата устанавливают биологическим методом. 1 г препарата должен содержать 43 000—58 000 ЛЕД или 5800—7100 КЕД или 3827—4773 ГЕД.

Количественное определение основных сердечных гликозидов в препарате строфантин К: 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 5 мл метанола (мерная колба). Из полученного раствора (800 мкг) микропипеткой наносят 0,04 мл на линию старта стеклянной пластины размером 20×20 см с закрепленным слоем силикагеля. Рядом в качестве «свидетелей» наносят этот же раствор строфантина К и растворы стандартных образцов основных гликозидов: К-строфантозида, эризимозида и К-строфантина- β . Затем проводят двухступенчатое хроматографирование восходящим способом в системе растворителей хлороформ — этиловый спирт (3 : 1). После того как фронт растворителя пройдет 12 см пластины, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе 10 мин и затем снова хроматографируют до конца пластины.

Полосы «свидетелей» проявляют щелочным раствором м-динитробензола в бензоле. По положению пятен гликозидов на контрольных полосах отмечают положение этих гликозидов на основной испытуемой полосе. Количественно переносят пятна гликозидов в стаканы для центрифугирования 10 мл смеси хлороформ — метанол (1 : 1). Центрифугируют со скоростью 8 тыс. об/мин в течение 5 мин. Отбирают 5 мл надосадочной жидкости, переносят в круглодонную колбу вместимостью 100 мл. Растворители отгоняют при пониженном давлении при температуре водяной бани 55—60 °С. К сухому остатку прибавляют 5 мл метанола и 5 мл пикрата натрия. Раствор перемешивают и через 15 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре СФ-16 при длине волн 494 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Измерения проводят против контроля, который получают путем перенесения чистого участка силикагеля, соответствующего своими размерами участку с испытуемым гликозидом в центрифужную пробирку с помощью смеси растворителей хлороформ — метанол (1 : 1) с последующим центрифугированием, отбором надосадочной жидкости и ее последующей отгонкой. Сухой остаток растворяют в 5 мл метанола и затем прибавляют 5 мл пикрата натрия.

Содержание гликозидов в процентах (X) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{a \cdot 10 \cdot b \cdot 100 \cdot 10}{c \cdot d \cdot 5},$$

где a — количество гликозидов в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, г; b — объем исходного раствора строфантина К, г; c — навеска строфантина К, г; d — количество раствора строфантина К, нанесенного на хроматограмму, мл.

В случае, когда содержание гликозида определяют с помощью калибровочной кривой цимарина, вводятся коэффициенты пересчета для К-строфантозида — 1,50; для эризимозида — 1,20 и для К-строфантина-β — 1,22.

При обработке полученных результатов методом математической статистики найдено, что относительная погрешность метода определения К-строфантозида — 3 %, эризимозида и К-строфантина-β — 1,5 %. По разработанной методике проанализировано несколько серий препарата и показано, что содержание К-строфантозида в препарате от 40 до 50 %; эризимозида от 25 до 36 % и К-строфантина-β от 7 до 20 %.

В связи с тем, что в препарате основную часть составляет К-строфантозид с коэффициентом пересчета 1,5 относительно

Таблица 33

Содержание суммы гликозидов в строфантине К, %

Серия	После хроматографического разделения	Без хроматографического разделения	Серия	После хроматографического разделения	Без хроматографического разделения
1	83,89	84,58	6	91,29	87,83
2	82,61	84,48	7	82,70	82,33
3	82,63	90,54	8	94,20	90,02
4	88,84	89,82	9	84,58	79,42
5	90,68	89,42			

цимарина, экспериментально было установлено, что при определении суммы гликозидов без хроматографического разделения нужно брать коэффициент пересчета 1,5.

В табл. 33 представлены результаты количественного содержания суммы гликозидов, полученные после хроматографического разделения и без него, но с введением коэффициента пересчета 1,5.

Результаты, полученные двумя методами, в основном совпадают. Содержание суммы главных гликозидов в препарате колеблется от 80 до 95 %.

Количественное определение суммы сердечных гликозидов в препарате строфантин К. 50 мг строфантина К (точная навеска) растворяют в 5 мл метанола (мерная колба). В пробирки или колбы отбирают 0,02 мл полученного раствора и нагревают на водяной бане до удаления растворителей. Сухой остаток растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 5 мл пикрата натрия. Раствор перемешивают и через 15 мин измеряют оптическую плотность на СФ-16 при длине волны 494 нм против контроля, состоящего из 5 мл метанола и 5 мл пикрата натрия. Количество гликозидов рассчитывают по калибровочной кривой цимарина.

Содержания гликозидов в процентах (X) определяют по формуле

$$X = \frac{k \cdot a \cdot b \cdot 10 \cdot 100}{c \cdot d},$$

где k — коэффициент пересчета, равный 1,5; a — количество гликозидов в 1 мл раствора, найденное по калибровочной кривой, мл; b — объем раствора, в котором находится строфантин К, мл; c — навеска строфантина К, г; d — объем раствора строфантина К, взятого к анализу, мл.

Фармакологические свойства и применение. Препараты строфанта получили признание быстрее, чем препараты на-

перстянки. В научную медицину он был введен после экспедиции Лингвингстона вглубь Африки (1859 г.). Экспедицией было обнаружено, что стрельный яд, который африканцы получают из всех видов строфанта, обладает брадикардическим действием. Первые физиологические исследования стрельного яда были проведены в 1865 г. в Медико-хирургической академии в Петербурге. С начала 1900-х годов начинается широкое применение строфангина [261].

Применение строфангина обусловлено высокой эффективностью, быстротой и малой продолжительностью действия. Эффект при внутривенном введении проявляется через 5—10 мин и достигает максимума через 15—30 мин. Практически не обладает кумулятивным действием. Назначают препарат при острой сердечно-сосудистой недостаточности на почве острого инфаркта миокарда, при тяжелых формах хронической недостаточности кровообращения II и III степени, при сердечной декомпенсации с нормальной частотой сердечного ритма или брадисистолической форме мерцания предсердий.

Противопоказаниями являются различные органические изменения сердца и сосудов, острый миокардит, эндокардит, далеко зашедшие случаи кардиосклероза.

Выпускается строфантин К в виде 0,05 и 0,0025%-х растворов для инъекций в ампулах по 1 мл. Срок годности препарата 3 года, инъекционного раствора — 2 года, после указанного срока годности — контролируется ежегодно.

ГОРИЦВЕТ ВЕСЕННИЙ (АДОНИС ВЕСЕННИЙ)— *ADONIS VERNALIS L.*

Относится к семейству Лютиковые — Ranunculaceae. Растет на Украине, Северном Кавказе, в Молдавии, в центральных черноземных областях РСФСР, Поволжье, на Южном Урале, в предгорной части Алтая. В медицинской практике используют траву горлицвета весеннего в качестве сырья для получения настоев, экстракта, а также препарата адонизида и таблеток «Адонис-бром». Применяют препараты горлицвета при сравнительно легких формах хронической недостаточности кровообращения. Сырье заготавливают с начала цветения растений до начала плодоношения. Фармакологическое действие травы горлицвета весеннего обеспечивают содержащиеся в ней сердечные гликозиды, в том числе димарин, адонитоксин, адонивернит, К-строфантин-β; сапонины, фитостерин и другие биологически активные вещества.

**Трава горцивета —
Herba Adonidis vernalis**

Внешние признаки. Стебли облиственные, с цветками или без них, иногда с бутонами или с плодами разной степени развития, иногда частично осыпавшимися. Стебли, срезаемые выше бурых низовых чешуевидных листьев, длиной 10—35 см, толщиной до 0,4 см, простые или маловетвистые, зеленые. Листья очередные, сидячие, полустеблеобъемлющие, в общем очертании округлые или широкоовальные, пальчато-рассеченные на пять долей, из которых две нижние — перисто-рассеченные, три верхние — дваждыперисто-рассеченные; доли листьев линейные, у верхушки шиловидно заостренные, цельнокрайные, 0,5—2 см длины, 0,5—1 мм ширины. Листья голые, зеленые, по отцветении жестковатые. Цветки одиночные на верхушке стеблей и ветвей, золотисто-желтые, правильные, около 3,5 см в поперечнике, свободноплепестные, с 5—8 чашелистиками, 15—20 лепестками, с многочисленными тычинками и пестиками. Чашелистики яйцевидные, вверху притупленные с редкими зубцами, зеленоватые, опушенные, 12—20 мм длины, около 12 мм ширины, легко опадающие. Лепестки продолговато-эллиптические, на верхушке суженные, зазубренные. Плод сборный, овальный, состоит из многочисленных сухих серо-зеленоватых семян, сидящих на цилиндрическом буроватом цветоложе. Семянки 3,5—5,5 мм длины и около 3 мм ширины, овальные, с коротким крючкообразно загнутым книзу столбиком, морщинисто-ячеистые, опушенные. Запах слабый.

Резаное сырье — кусочки стеблей, ветвей и листьев, а также частей цветков и плодов размером до 10 мм.

Биологическую активность травы горцивета определяют биологическим методом. 1 г травы горцивета должен содержать 50—66 ЛЕД или 6,3—8 КЕД. Хранится сырье по списку Б, в аптеках — в хорошо закупоренных банках или жестянках; на складах — в тюках. Срок годности контролируют ежегодно.

Адонизид — Adonisidum

Адонизид — новогалеповый препарат, представляет собой прозрачную жидкость своеобразного запаха, горького вкуса. В 1 мл содержится 23—27 ЛЕД или 2,7—3,5 КЕД.

Применяется при недостаточной сердечной деятельности (умеренной степени) и при вегетативно-сосудистых неврозах. Назначается внутрь: взрослым по 20—40 капель 2—3 раза в

день, детям количество капель соответствует количеству лет.

Выпускается по 15 мл во флаконах-капельницах. Хранится препарат по списку Б, в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности контролируется ежегодно.

Адонизид сухой — Adonisidum siccum

Адонизид сухой — суммарный препарат горлицвета, в котором содержатся все гликозиды растения — димарин, адонитоксин, строфантин К — в таких же количественных соотношениях, как и в жидком адонизиде. Препарат представляет собой аморфный порошок желтоватого цвета, горького вкуса, хорошо растворимый в воде и спирте.

Фармакологические свойства и применение. Сухой адонизид обладает кардиотоническим действием, 1 г препарата соответствует 2083 КЕД и 670 мл фармакопейного адонизиде. Он улучшает самочувствие и способствует нормализации частоты пульса и дыхания у больных с вегетодистонией и органическими пороками сердца. Кроме того, совместное применение сухого адонизиде с резерпином у больных гипертонической болезнью способствует исчезновению неприятных субъективных ощущений со стороны сердца; улучшению сна и уменьшению раздражительности.

Применяют препарат при недостаточности кровообращения I и II А степени, осложненной вегетодистонией, при органических пороках сердца, а также вместе с резерпином при гипертонической болезни. Адонизид сухой назначают внутрь по 1 таблетке 2—4 раза в день. В отдельных случаях доза может быть увеличена до 4—5 таблеток в сутки. Курс лечения 10—20 дней. При необходимости лечение можно повторить с перерывами в 3—4 дня.

Препарат не показан при тяжелых органических поражениях сердца и сосудов. Не рекомендуется его назначать также больным, страдающим гастритами и энтеритами в период обострения.

Сухой адонизид выпускается в таблетках (ФС 42-1418—80), с содержанием в 1 таблетке 0,00075 г препарата. Препарат сохраняется в хорошо закупоренных флаконах в сухом прохладном месте с предосторожностью (список Б). Срок годности препарата и таблеток 2 года.

Отечественная промышленность выпускает таблетки «Адонис-бром», покрытые оболочкой, содержащие экстракт горлицвета сухого и калий бромид.

Количественное определение гликозидов проводят следующими фотометрическим или биологическим методами:

Четыре таблетки помещают в склянку вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл 20%-го спирта и извлекают на вибрационном аппарате в течение 30 мин. Затем фильтруют в выпарительную чашку. Склянку и осадок на фильтре промывают 5 мл 20%-го спирта, фильтрат упаривают на кипящей водяной бане до 6 мл и сливают в делительную воронку. Выпарительную чашку промывают 2 мл воды и сливают в делительную воронку, прибавляют 30 мл смеси хлороформ — спирт (5 : 1) и взбалтывают 5 мин. Отстаивают и спиртохлороформный слой сливают в мерную колбу вместимостью 100 мл, фильтруя через 4 г безводного сульфата натрия предварительно смоченного смесью хлороформ — 96%-й спирт (5 : 1). Извлечение повторяют еще 2 раза, собирая спиртохлороформные извлечения в ту же мерную колбу, и доводят объем раствора смесью хлороформ — 96%-й спирт (5 : 1) до метки (раствор А).

50 мл раствора А пропускают через колонку диаметром 1 см с 3 г окиси алюминия для хроматографии [ГФ X, с. 867] II степени активности и выпаривают на кипящей водяной бане до 2 мл. Оставшийся растворитель удаляют с помощью груши или продуванием воздуха. Осадок количественно переносят 70%-м спиртом в мерную колбу вместимостью 25 мл, промывая выпарительную чашку 70%-м спиртом 3 раза по 8 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки.

К 3 мл полученного раствора и к 3 мл раствора цимарина-стандарта* прибавляют по 1,5 мл нейтрального раствора пикрата натрия** и по 0,5 мл 2%-го раствора едкого натрия и тщательно перемешивают. Через 15 мин измеряют оптическую плотность обоих растворов на фотоэлектроколориметре при длине волны 520 нм (светофильтр № 4) в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют смесь, состоящую из 6 мл 70%-го спирта, 3 мл нейтрального раствора пикрата натрия и 1 мл 2%-го раствора едкого натра.

Содержание сердечных гликозидов в одной таблетке в граммах (X) в пересчете на цимарин вычисляют по формуле

$$X = \frac{D \cdot 0,00002 \cdot 100 \cdot 25}{D_0 \cdot 4 \cdot 50}$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность раствора цимарина-стандарта; 4 — количество таблеток, взятых для анализа; 0,00002 г цимари-

на-стандарта в 1 мл раствора. Одна таблетка должна содержать от 0,0002 до 0,0003 г сердечных гликозидов.

* Приготовление раствора стандартного образца цимарина. 0,0100 г (точная навеска) цимарина-стандарта (ФС 42-633—72) растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 70%-м спирте. После полного растворения доводят объем раствора тем же спиртом до метки. Раствор стабилен в течение года.

20 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 70%-м спиртом до метки. Раствор стабилен в течение года. 1 мл раствора содержит 0,00002 г цимарина.

** Приготовление нейтрального раствора пикрата натрия. 1 г пикриновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл воды, 4,86 мл 1 н. раствора едкого натра (точно эквивалентное количество) и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора титруют 0,1 н. раствором едкого натра или 0,1 н. раствором соляной кислоты (индикатор — фенолфталеин).

В случае получения щелочного раствора или кислого раствора пикрата натрия к нему прибавляют по расчету 0,1 н. раствор едкого натра или 0,1 н. раствор соляной кислоты.

Раствор стабилен в течение 1 мес.

Биологическую активность препарата определяют на травяных лягушках (*Rana temporaria*) и озерных лягушках (*Rana radibinda*) по методам ГФ X (с. 917).

Оставшийся раствор А выпаривают на кипящей водяной бане до 2 мл. Остаток растворителя отгоняют с помощью груши. Осадок растворяют в 1,5 мл 95 %-го спирта и прибавляют 6 мл воды. Полученный раствор вводят подкожно травяным лягушкам, внутривенно или внутрисердечно озерным лягушкам и определяют наименьшую дозу в миллилитрах испытуемого раствора и раствора стандартного образца цимарина, вызывающую систолическую остановку сердца у большинства (трех или четырех) из пяти лягушек данной группы в течение 1 ч при подкожном введении или 15 мин при внутривенном или внутрисердечном введении.

Содержание ЛЕД в одной таблетке вычисляют по формуле

$$X = \frac{b \cdot 7.5}{0.3 \cdot a \cdot 2},$$

где a — наименьшая доза, установленная для испытуемого раствора, при подкожном и внутрисердечном способах введения, мл. При внутривенном способе введения наименьшая доза испытуемого раствора дается в миллиметрах на 1 г массы лягушки; b — наименьшая доза, установленная для раствора цимарина-стандарта, при подкожном и внутрисердечном способах введения, мл. При внутривенном способе введения наименьшая доза раствора цимарина-стандарта дается в миллиметрах на 1 г массы лягушки; 0,3 — доза,

соответствующая 1 ЛЕД, мл. Одна таблетка должна содержать от 8,3 до 13,3 ЛЕД.

* Приготовление раствора цимарпина-стандарта. 0,0300 г (точная навеска) цимарпина-стандарта (ФС 42-633—72) растворяют в 90 мл 25%-го спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл и после полного растворения доводят объем тем же спиртом до метки. Раствор стабилен в течение 1 года. В день опыта полученный раствор разводят водой в 4 раза, т. е. к 1 мл раствора прибавляют 3 мл воды.

Таблетки «Адонис-бром», покрытые оболочкой, применяются как успокоительное средство при неврозах и для лечения легких форм недостаточности кровообращения. Выпускается препарат во флаконах по 25 таблеток, Хранится в сухом месте. Срок годности 2 года.

ЖЕЛТУШНИК РАСКИДИСТЫЙ (СЕРЫЙ)— *ERYSIMUM DIFFUSUM* ENRH.

Относится к семейству Капустные — Brassicaceae. Растет в Средней Азии, в европейской части до Южного Урала, в Сибири, Крыму и на Северном Кавказе. Культивируется на Украине, в Краснодарском крае. В медицинской практике используют траву желтушника раскидистого в качестве сырья для получения сока, который входит в состав препарата кардиовален. Фармакологические свойства сырья определяют сердечные гликозиды, в том числе эризимин, эризимовид, близкие по действию к гликозидам группы наперстянки.

Трава желтушника раскидистого свежая — *Herba Erysimi diffusi recens*

Внешние признаки. Стебли ветвистые, с тонкими, направленными вверх веточками, облиственные, с цветками и незрелыми плодами разной степени развития. Длина стеблей около 30 см. Листья очередные, сидячие, линейно-ланцетные или линейные, резкозубчатые или цельнокрайные, около 3—6 см длины и до 0,5 см ширины. Стебли и листья серовато-зеленые от обилия прижатых волосков, хорошо заметных под лупой. Соцветия — рыхлая кисть. Чашечка состоит из четырех продолговатых или ланцетных чашелистиков 5—7 мм длины; венчик четырехлепестный; лепестки бледно-желтые, обычно вдвое длиннее чашечки, с обратнойцевидным или округло-эллиптическим отгибом и длинным узким ноготком, немного превышающим чашечку. Тычинок шесть, из них

две короткие, пестик с верхней двугнездной завязью, коротким столбиком и головчатым двухлопастным рыльцем. Плод — четырехгранный стручок длиной до 7 см, шириной около 1 мм, отклоненный от стебля, беловатого цвета с зелеными гранями; семена мелкие, продолговатые, зеленые. Запах слабый, своеобразный.

Кардиовален — Cardiovalenum

Кардиовален — комплексный препарат, в состав которого входит сок желтушника раскидистого — 17,2 мл, адонизид концентрированный (активность 85 ЛЕД в 1 мл) — 30 мл, настойка свежих корневищ валерианы — 48,6 мл, экстракт боярышника жидкого — 2,2 мл, камфора — 0,4 г, натрий бромид — 2 г, спирт 95%-й — 1,6 мл, хлорбутанол-гидрат — 0,25 г.

Препарат представляет собой жидкость светло-бурого цвета, солоновато-горького вкуса, с запахом камфоры и валерианы. Биологическая активность контролируется на лягушках. В 1 мл раствора содержится 45—55 ЛЕД.

Применяется кардиовален по 15—20 капель 1—2 раза в день при ревматических пороках сердца, кардиосклерозе с явлениями сердечной недостаточности и нарушениями кровообращения I, II А степени, а также при стенокардии (без органических изменений сосудов сердца), вегетативных неврозах.

Выпускается препарат по 15—25 мл во флаконах-капельницах. Хранится по списку Б, в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 1 год, в случае соответствия всем требованиям — срок годности продлевается еще на 1 год.

ЛАНДЫШ МАЙСКИЙ — *CONVALLARIA MAJALIS* L.

Относится к семейству Лилейные — Liliaceae. По данным «Флоры СССР», на территории Советского Союза растет единственный вид *Convallaria majalis* L., представленный тремя географическими расами, которые рассматриваются некоторыми авторами как самостоятельные виды: *C. majalis* L., *C. transcaucasica* Utkin ex Grossh. и *C. keiskei* Miq. [110, 139, 274].

Растет ландыш майский в европейской части СССР. Наряду с типичной формой используют закавказскую разновидность, распространенную на Северном Кавказе, в Закавказье.

казье и Крыму, и дальневосточную разновидность, произрастающую в Забайкалье, Приамурье, Приморье, на Сахалине и Южных Курилах. В медицинской практике используют траву, листья и цветки ландыша в качестве сырья для получения разнообразных лечебных препаратов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Траву и цветки заготавливают в период цветения, листья — до цветения и в начале цветения ландыша. Фармакологические свойства сырья ландыша обеспечивают сердечные гликозиды, в том числе конваллятоксин, конваллятоксол, конваллозид и др.

Путь применения ландыша в научной медицине для лечения больных с заболеваниями сердца был открыт великим русским терапевтом С. П. Боткиным. В дальнейшем почти вековая практика лечения сердечно-сосудистых заболеваний показала, что из ландыша могут быть получены препараты, которые по своему действию близки к строфантину.

В настоящее время известно, что в ландыше насчитывается свыше 22 видов карденолидной природы. Во ВНИИХТЛС были проведены исследования по выявлению основных гликозидов трех видов ландыша, произрастающих на территории СССР — ландыша майского, закавказского и дальневосточного, изучены их фармакологические свойства [184].

В результате проведенных исследований было установлено, что качественный состав всех трех видов одинаков, а конваллятоксин, конваллозид, дезглюкохейротоксин, конваллятоксол и локундъезид составляют половину всего гликозидного состава ландышей. Отмечено, что в ландыше дальневосточном количественное содержание больше, чем в других видах [14].

Трава ландыша — *Herba Convallariae*

Внешние признаки. Различают три вида сырья: цветки (соцветия), листья и траву (смесь листьев и цветочных стрелок с цветками). Листья с длинными влагалищами отдельные и попарно соединенные, реже по три, овально-ланцетовидные или продолговато-эллиптические, к верхушке заостренные, цельнокрайние, голые с обеих сторон, с дуговидным жилкованием, зеленые, черешки часто желтоватые. Длина листа 10—20 см, ширина 3—8 см. Цветоносные стебли голые, светло-зеленые, в поперечном сечении трехгранные или полукруглые, заканчиваются односторонней рыхлой кистью из 5—10 (20) пониклых желтовато-белых цветков

(иногда с буроватым оттенком). Цветки с простым околоцветником на изогнутых цветоножках, выходящих из пазух пленчатых ланцетовидных или линейных прицветников; околоцветник венчиковидный, колокольчатый, сростнолепестный, с шестью зубцами, диаметром 6—14 мм, тычинок шесть на коротких нитях, прикрепленных к основанию околоцветника. Завязь верхняя, шаровидная, трехгнездная; столбик с расширенным рыльцем. Запах слабый. Резаное сырье — кусочки цветоносов, листьев и цельных цветков размером от 1 до 10 мм.

Биологическую активность сырья определяют биологическим методом. 1 г травы ландыша должен содержать не менее 120 ЛЕД или 20 КЕД; 1 г цветков — не менее 200 ЛЕД или 33 КЕД; 1 г листьев — не менее 90 ЛЕД или 15 КЕД.

Количественное определение основных сердечных гликозидов ландыша хроматоспектрофотометрическим методом [121—124].

В круглодонную колбу, снабженную шлифом, вместимостью 250 мл отвешивают 50,0 г 70%-го этанола. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на водяной бане до кипения. После этого колбу быстро отсоединяют, вносят 5,0 г измельченных (0,25 мм) воздушно-сухих листьев ландыша, вновь присоединяют к холодильнику и кипятят 30 мин. По истечении указанного времени раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят 70 % м этанолом до первоначальной массы. Полученный экстракт отцеживают через марлю, отбирают 27,5 г (соответствует 2,5 г сырья) и отгоняют спирт при пониженном давлении при температуре бани 55—60 °С до объема 10 мл. К горячему экстракту прибавляют 5 мл раствора основного ацетата свинца, перемешивают в течение 10 мин, затем переносят количественно в стакан для центрифугирования с помощью дистиллированной воды. Центрифугируют со скоростью 5 тыс. об/мин в течение 5 мин. Жидкость над осадком переносят в делительную воронку вместимостью 250 мл. Стаканы промывают водой по 10 мл и еще 2 раза центрифугируют.

Из очищенного водного экстракта сердечные гликозиды извлекают смесью хлороформ — этанол (4 : 1) 1 раз 60 мл и 5 раз по 40 мл каждый раз в течение 5 мин. Извлечения фильтруют через фильтр с 15,0 г высушенного сульфата натрия. Седьмой раз фильтр промывают 40 мл смеси растворителей. Извлечения собирают в круглодонную колбу вместимостью 500 мл и отгоняют растворители при пониженном давлении на водяной бане до объема 3—4 мл, количественно

Содержание основных сердечных гликозидов и их суммы в

Ландыш	Серия	Конваллозид	Локундьзит	Конваллятоксол
Майский	I	0,0715±0,0005	0,0105±0,0006	0,0384±0,0005
	II	0,0728±0,0003	0,0125±0,0003	0,0395±0,0004
	III	0,0707±0,0004	0,0134±0,0003	0,0378±0,0003
Дальневосточный	I	0,0357±0,0016	0,0133±0,0016	0,357±0,0011
	II	0,0462±0,0019	0,0162±0,0017	0,0237±0,0014
	III	0,0226±0,0013	0,0166±0,0018	0,014±0,0017
Закавказский	I	0,0375±0,0003	0,0303±0,0026	0,0250±0,0021

переносят раствор гликозидов в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, отгоняют растворители до объема 1 мл, остаток высушивают продуванием воздуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл смеси хлороформ — метанол (1 : 1).

На лист хроматографической бумаги марки «среднепропускающая», нарезанной полосами и импрегнированной водной фазой системы растворителей *n*-амиловый спирт — бензол — вода (1 : 1 : 1), наносят на одну полосу по 0,05 мл 0,1 %-х растворов конваллозида, локундьзида, конваллятоксола, конваллятоксина и дезглюкохейротоксина в метиловом спирте; на последующие шесть полос — по 0,05 мл экстракта. Хроматографирование ведут в органической фазе системы *n*-амиловый спирт — бензол — вода (1 : 1 : 1) восходящим способом в течение 20—24 ч. После этого бумагу вынимают из камеры, высушивают на воздухе или в сушильном шкафу при 50 °С на протяжении 10 мин. Две контрольные полосы (одну — с экстрактом, вторую — со «свидетелями» гликозидами) протягивают через раствор хлорида сурьмы в хлороформе. Полосы высушивают 1 мин на воздухе, затем нагревают в сушильном шкафу при 105 °С в течение 3 мин. Хроматограмму просматривают в УФ-свете. С помощью пятен на контрольных полосах отмечают расположение гликозидов на других полосах. Участок бумаги с пятном гликозида вырезают, разрезают на кусочки (размером около 1 см), помещают в круглодонную колбу вместимостью 50—100 мл, заливают 30 мл метанола и элюируют 30 мин на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Элюаты переносят в колбы вместимостью 250 мл, оставшиеся в элюате кусочки бумаги промывают 20 и 15 мл метанола. Метанол отгоняют при пониженном давлении, сухой остаток растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 5 мл раствора цикрата

различных видах ландыша ($n = 5, \alpha = 0,95$), %

Конваллятоксин	Дезглюкохейротоксин	Сумма сердечных гликозидов
0,0195±0,0005	0,0182±0,0005	0,155±0,003
0,0204±0,0004	0,0133±0,0008	0,156±0,0047
0,0246±0,0003	0,0139±0,00027	0,160±0,0008
0,0371±0,0015	0,0356±0,0016	0,169±0,012
0,0291±0,0022	0,0176±0,0008	0,164±0,014
0,0336±0,0015	0,0314±0,0012	0,166±0,013
0,0250±0,0021	0,0234±0,0024	0,177±0,0052

натрия, перемешивают, через 15 мин отфильтровывают через бензольный фильтр и измеряют оптическую плотность на СФ-4А при длине 494 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. С помощью калибровочной кривой стандартного конваллятоксина определяют количество гликозидов в 1 мл элюата.

Содержание гликозида в процентах (X) в сырье рассчитывают по формуле

$$X = \frac{a \cdot 10 \cdot b \cdot 100}{(c - d) \cdot k},$$

где a — концентрация гликозида в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, найденная по калибровочной кривой, г; b — объем раствора, в котором растворен экстракт гликозидов, мл; c — сухая навеска листьев, г; d — количество влаги, содержащееся в навеске, г; k — количество раствора, нанесенного на хроматограмму, мл.

Результаты анализа основных сердечных гликозидов и их суммы в растительном сырье в различных видах ландыша приведены в табл. 34. Как видно из приведенных данных, в сырье ландыша майского конваллозид находится в наибольшем количестве, меньшее содержание локундьевида, конваллятоксола и конваллятоксина, еще меньше дезглюкохейротоксина.

По качественному составу гликозидов исследованные серии примерно одинаковы, однако по содержанию как суммы, так и отдельных гликозидов они отличаются друг от друга, поэтому необходимо проводить количественную оценку растительного сырья при получении из него лекарственного препарата.

Ошибка проведенных определений, как правило, не превышает 14,0 %.

Хранится сырье ландыша по списку Б, в аптеках — в жестянках, на складах: цветки — в ящиках, листья и трава — в мешках, тюках или кипах. Биологическая активность травы ландыша контролируется ежегодно.

Коргликон — *Conglyconum*

Созданный во ВНИИХТЛС препарат содержит сумму гликозидов ландыша и представляет собой порошок от светло-желтого до буровато-желтого цвета, легко растворим в 95%-м спирте, трудно растворим в воде.

Подлинность препарата контролируется хроматографически по следующей методике [70, 77]. 0,4 г препарата растворяют в 10 мл метилового спирта. Микропипеткой 0,05 мл полученного раствора наносят на линию старта стеклянной пластинки с закрепленным слоем силикагеля *. На расстоянии 2 см от первой точки на линию старта наносят микропипеткой 0,05 мл (150 мкг) 0,3%-го раствора конваллятоксина в метиловом спирте [ГФ X, с. 176]. Пластины с нанесенными пробами высушивают на воздухе 40 мин, а затем помещают в камеру со смесью бензол — бутанол (1 : 1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до конца пластины, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе 30 мин в вытяжном шкафу. Затем пластину опрыскивают сначала 10%-м раствором *m*-динитробензола в бензоле, затем водно-метанольным раствором едкого натра **. Должно появиться не менее пяти пятен синего цвета, имеющих следующие значения R_f по отношению к конваллятоксину: конваллозид — от 0,15 до 0,27; локундъезид — от 0,5 до 0,7; конваллятоксол — от 0,8 до 0,9; конваллятоксин — 1,0; дезглюкохейротоксин — от 1,1 до 1,2.

* Приготовление пластины. Смесь 3 г силикагеля марки КСК (3-минутная фракция — 0,1 мм), 0,45 г кальция сульфата $\text{CaSO}_4 \times 1/2 \text{H}_2\text{O}$ и 9 мл воды тщательно перемешивают в колбе, наносят на пластину размером 10×20 см катком, обеспечивающим толщину слоя 0,25 мм. Через 10 мин после этого наносят пробы.

** Приготовление водно-метанольного раствора едкого натра. 6 г едкого натра растворяют в смеси 25 мл воды и 45 мл метилового спирта. Раствор применяют свежеприготовленным.

Для количественного определения предложен ряд методов спектрофотометрического, хроматоспектрофотометрического и денситометрического анализа.

Количественное определение суммы гликозидов. Около 0,01 г препарата (точная навеска) растворяют в метиловом спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводят объем

метиловым спиртом до метки. 2 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 3 мл метилового спирта и 5 мл раствора пикрата натрия *. Через 15 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 494 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствором сравнения служит смесь, состоящая из 5 мл метилового спирта и 5 мл раствора пикрата натрия.

По калибровочному графику ** находят концентрацию гликозидов в 1 мл спектрофотометрируемого раствора.

Содержание общей суммы гликозидов в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \cdot b \cdot 10 \cdot 100}{c \cdot d},$$

где *a* — количество гликозидов в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, найденное по калибровочному графику, г; *b* — объем раствора, взятый для растворения навески коргликона, мл; *c* — навеска препарата, г; *d* — объем испытуемого раствора, взятый для определения, мл. Содержание суммы гликозидов в препарате должно быть 30—50 % в пересчете на конваллятоксин.

* Приготовление раствора пикрата натрия. 1 г пикриновой кислоты растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл раствора едкого натра и доводят объем раствора водой до метки. Раствор применяют свежеприготовленным.

** Построение калибровочного графика. 0,0100 г конваллятоксина [ГФ X, с. 176] растворяют в метиловом спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метиловым спиртом до метки. Из полученного раствора отбирают 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,50; 1,75; 2,0 мл и доводят объем каждого раствора до 5,0 мл метиловым спиртом. В каждую колбу прибавляют по 5 мл раствора пикрата натрия. Далее поступают, как описано в количественном определении. Строят калибровочный график, откладывая по оси абсцисс соответствующие концентрации конваллятоксина в миллиграммах в 1 мл спектрофотометрируемого раствора, по оси ординат — оптическую плотность.

Количественное определение основных гликозидов препарата коргликон. На стартовую линию пластины (18×26), покрытую тонким слоем силикагеля, закрепленного гипсом (методику приготовления пластины см. выше), наносят от 0,05—0,075 мл (4%-го) раствора коргликона в метаноле. Рядом в качестве «свидетелей» наносят тот же раствор коргликона и растворы гликозидов: конваллозида, локундыевида, конваллятоксола, конваллятоксина и дезглюкохейротоксина. Хроматографирование ведут восходящим способом в системе растворителей бензол — бутанол (1 : 1) — вода 50 %. После этого пластинку вынимают из камеры,

высушивают до удаления растворителей. Полосы «свидетелей» проявляют щелочным раствором *m*-динитробензола в бензоле или раствором хлорида сурьмы в хлороформе. По положению пятен гликозидов на контрольных полосах отмечают положение этих пятен на основной испытуемой полосе. Количественно переносят пятна гликозидов в стаканы для центрифугирования 10 мл смеси хлороформ — метанол (1 : 1). Центрифугируют со скоростью 7000 об/мин в течение 15 мин. Отбирают 5 мл надосадочной жидкости, переносят в круглодонную колбу вместимостью 100 мл. Растворители отгоняют при пониженном давлении при температуре водяной бани 55-60 °С. К сухому остатку прибавляют 5 мл метанола и 5 мл пикрата натрия. Раствор перемешивают, через 15 мин измеряют оптическую плотность при помощи спектрофотомера СФ-4А при длине волны 494 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Измерения проводят против контроля, который получают путем перенесения чистого участка силикагеля, соответствующего своими размерами участку с испытуемым гликозидом, в центрифужную пробирку с помощью смеси растворителей хлороформ — метанол (1 : 1) и с последующим центрифугированием, отбором надосадочной жидкости и ее последующей отгонкой. Сухой остаток растворяют в 5 мл раствора пикрата натрия.

С помощью калибровочной кривой стандартного конваллятоксина определяют количество гликозидов в одном миллилитре элюата.

Содержание гликозида в процентах (*X*) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{a \cdot 10 \cdot b \cdot 10 \cdot 100}{c \cdot d \cdot 5},$$

где *a* — количество гликозидов в 1 мл колориметрируемого раствора, г; *b* — объем исходного раствора коргликона, мл; *c* — навеска коргликона, г; *d* — объем раствора коргликона, нанесенного на хроматограмму, мл.

По разработанной методике проведено количественное определение основных гликозидов в различных сериях препарата коргликон. Результаты анализов представлены в табл. 35. Из полученных данных следует, что как по содержанию суммы гликозидов, так и по содержанию индивидуальных гликозидов все серии различаются. Содержание общей суммы колеблется от 30 до 50 % в пересчете на конваллятоксин.

Количественное определение общей суммы сердечных гликозидов в препарате коргликон, без предварительного

Результаты анализа основных сердечных гликозидов и их суммы в

Серия	Конваллозид	Локундъезид	Конваллятоксол
210470	$8,81 \pm 0,147$	$4,02 \pm 0,186$	$6,09 \pm 0,014$
230470	$11,17 \pm 0,31$	$5,11 \pm 0,33$	$6,56 \pm 0,24$
260470	$11,44 \pm 0,18$	$4,05 \pm 0,30$	$6,02 \pm 0,175$
400670	$10,85 \pm 0,66$	$8,69 \pm 0,27$	$7,41 \pm 0,38$
400472	$6,06 \pm 0,182$	$6,38 \pm 0,06$	$10,49 \pm 0,09$

разделения на тонком слое силикагеля, проводят по методике, описанной ниже.

Денситометрическое определение сердечных гликозидов в препарате коргликон [77]. На линию старта стеклянной пластины размером 4×19 см наносили 0,01 мл (0,5 %) раствора препарата коргликон и хроматографировали. Затем обрабатывали реактивом вапилин — серная кислота. Измерения проводили через 10 мин на денситометре ERi-65 т, светофильтр с длиной волны 510 нм. Общий вид хроматограммы и денситограммы препарата коргликон представлены на рис. 19.

Каждый пик кривой поглощения свидетельствует о наличии пятен. Оценка должна проводиться с симметричного дополнения этого пика в отношении перпендикуляра к основной линии. При этом будут получены кривые Гаусса. Для определения процентного содержания каждого пятна из точек пересечения кривых Гаусса проводят перпендикулярные линии от базиса кривой поглощения до интегральной кривой. Через точки пересечения этих перпендикуляров с интегральной кривой проводят горизонтальные линии. Линейку длиной 100 мм кладут концом (100 мм) на

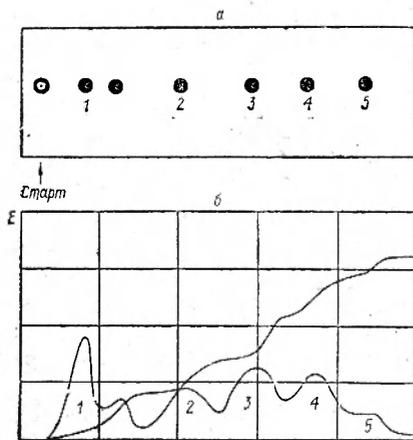


Рис. 19. Хроматограмма (а) и денситограмма (б) препарата коргликон.

1 — конваллозид; 2 — локундъезид; 3 — конваллятоксол; 4 — конваллятоксин; 5 — дезглюкохейротоксин.

Таблица 35

коргликоне после ТСХ ($n = 5$; $t_{\infty} = 2,78$; $\alpha = 0,95$), %

Конваллятоксин	Дезглюкохейротоксин	Сумма сердечных гликозидов	Общая сумма сердечных гликозидов
5,99±0,22	1,95±0,15	34,71±0,046	37,25
7,44±0,16	2,89±0,14	38,85±0,25	37,70
6,02±0,161	2,06±0,11	37,59±0,358	42,10
2,72±0,27	3,26±0,28	41,50±0,004	42,5
9,76±0,111	3,72±0,130	41,50±0,028	42,2

интегральную кривую в той точке, которая расположена перпендикулярно над концом кривой, а началом (0 мм) — на базис. По линейке отсчитываются наклонные расстояния между горизонтальными линиями, которые указывают на процентное значение отдельных пятен. Спектрофотометрическим методом установлено, что препарат коргликон в своем составе содержит до 40 % сердечных гликозидов, поэтому при расчете денситометрическим методом по интегральной кривой мы учитываем это, проводя расчет не от 100 %, а от 40 %.

Результаты количественного определения основных гликозидов в препарате коргликон представлены ниже (%):

Гликозид	Метод	
	хроматоспектрофотометрический	денситометрический
Конваллозид	8,81	8,90
Локундьезид	4,02	4,05
Конваллятоксол	6,03	6,27
Конваллятоксин	5,99	6,18
Дезглюкохейротоксин	1,97	2,09
	$E_{отн} = \pm 0,36-2,29$	$E_{отн} = \pm 0,5-2,20$

Денситометрический метод позволяет сократить время проведения хроматоспектрофотометрического анализа с 3 до 1 ч и может быть рекомендован для постадийного метода контроля.

Биологическую активность препарата определяют биологическим методом [ГФ X, с. 931] по сравнению со стандартным экстрактом ландыша, разведенным в 4 раза. 1 г препарата должен содержать 19 000—27 000 ЛЕД или 3030—3700 КЕД.

Для биологического испытания 10 мг препарата растворяют в 10 мл 70 %-го спирта и получают исходный раствор (1 : 1000). Для испытания на лягушках применяют раствор

1 : 6600. 3 мл исходного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки. Длительность наблюдений 1 ч.

Для испытания на кошках применяют раствор 1 : 50 000. 5 мл исходного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят изотоническим 0,9%-м раствором натрия хлорида до метки.

Фармакологические свойства и применение. Коргликол обладает весьма значительной биологической активностью и по скорости действия и слабой способности кумулировать близок к строфанту. При внутривенном введении действие препарата проявляется через 20—30 мин и длится 8—15 час. Под влиянием лечения коргликоном наблюдается увеличение силы и замедление ритма сердечных сокращений, уменьшение дефицита пульса, усиление диуреза, уменьшение застойных явлений в большом и малом круге кровообращения, увеличение скорости кровотока. У больных с экстрасистолической аритмией, наряду с улучшением гемодинамики, под влиянием коргликона в ряде случаев наблюдается восстановление нормального ритма сердечной деятельности. Коргликон оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, улучшает сон и общее самочувствие.

Коргликон высокоэффективен при лечении острой и хронической недостаточности кровообращения у больных с клапанными пороками сердца и хроническими заболеваниями сердечной мышцы различного происхождения. Отмечено благоприятное действие этого препарата на больных с явлениями недостаточности коронарного кровообращения, в том числе со свежими инфарктами миокарда и с рубцовыми изменениями мышцы сердца после перенесенных ранее инфарктов миокарда.

Препарат показан при острой и хронической сердечной недостаточности, пароксизмальной тахикардии. Противопоказания к применению коргликона такие же, как для строфантина.

Коргликон выпускается в ампулах — 0,6 мг в 1 мл раствора. Хранится по списку А, в защищенном от света месте, при температуре не выше 5 °С. Срок годности препарата 3 года, ампульного раствора — 2 года.

Настойка ландыша — *Tinctura Convallariae*

Прозрачная жидкость зеленовато-бурого цвета, со слабым своеобразным запахом и горьким вкусом. Стандартизуется настойка биологическим методом; в 1 мл содер-

жится 10,4—13,3 ЛЕД или 2—2,5 КЕД. Пазначается впутры врослым по 15—20 капель, детям — от 1 до 12 капель 2—3 раза в день при неврозах сердца, а также при нарушении сердечной деятельности без нарушения компенсации сердечно-сосудистой системы.

Выпускается во флаконах-капельницах по 25 мл. Хранится в защищенном от света месте. Срок годности контролируется ежегодно.

Настойка ландыша входит в состав готовых лекарственных средств: капли ландышево-валериановые — срок годности 2 года; капли ландышево-валериановые с адонизидом и натрием бромидом — 2 года; капли ландышево-пустырниковые — 1 год; валокормид — срок годности 2 года, а также капли, содержащие настойку красавки, ландыша, валерианы и ментола — срок годности 2 года.

Конвафлавин — *Convallavinum*

Суммарный флавоноидный препарат, созданный во ВНИИХТЛС из травы ландыша дальневосточного. В состав конвафлавина входят в основном флавоноиды кейозид, гиперазид, кверцетин робипобозида и незначительное количество кверцетина.

Так как в траве ландыша дальневосточного содержатся сердечные гликозиды, в контроле чистоты препарата Л. Я. Сиренко предусмотрен хроматографический тест на отсутствие кардиогликозидов.

Обнаружение сердечных гликозидов. К 0,02 г препарата прибавляют 20 мл смеси хлороформ — 95%-й спирт (75 : 25), взбалтывают в течение 5 мин и фильтруют через колонку диаметром 10 мм, содержащую 5 г окиси алюминия «для хромаграфии». Фильтрат упаривают до остатка около 0,2 мл и наносят на круг бумаги «для хромаграфии» среднефильтрующей диаметром 200 мм с отверстием в центре диаметром 10 мм. В центр круга вставляют фитиль из бумаги «для хромаграфии» и помещают в эксикатор, где находится стаканчик с 3%-м раствором уксусной кислоты, и хроматографируют при комнатной температуре до тех пор, пока расстояние от фронта растворителей до края бумаги не будет составлять 20 мм. Хроматограмму вынимают из эксикатора и сушат на воздухе в течение 40 мин, после чего опрыскивают 5%-м раствором метадинитробензола *, после просушивания обрабатывают спиртоводным раствором едкого калия **. Не должно появляться кольцо голубого цвета.

* Приготовление 5%-го раствора метаднитробензола. 5 г метаднитробензола в мерной колбе вместимостью 100 мл растворяют в 80 мл хлороформа и доводят объем раствора хлороформом до метки. Раствор годен в течение недели.

** Приготовление спиртового раствора едкого кали. 6 г едкого кали (ГОСТ 4203—65) растворяют в 45 мл воды и прибавляют 25 мл 95%-го спирта. Раствор годен в течение месяца.

Количественное определение суммы флавоноидов [250]. 0,2 г препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл 50%-го спирта и доводят объем раствора 50%-м спиртом до метки. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 1%-го раствора тетраэтиламмония иодида *. 0,1 г сульфита натрия тщательно перемешивают и помещают в электролизер. Затем в течение 15 мин пропускают водород или другой инертный газ (аргон или азот) и раствор полярографируют при катодной поляризации в интервале — 1,0—1,7 В при дифференциальной записи. В тех же условиях полярографируют 5 мл 0,05 %-го раствора гиперозида-стандарта **.

Содержание суммы флавоноидов в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{0,0500 \cdot 5 \cdot 100 \cdot H_x \cdot 100}{100 \cdot a \cdot 5 \cdot H_{ст}} = \frac{5 \cdot H_x}{a \cdot H_{ст}}$$

где H_x — высота волны испытуемого раствора, мм; $H_{ст}$ — высота волны гиперозида-стандарта, мм; a — навеска препарата, г.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид-стандарт ** должно быть не менее 17,0 %.

* Приготовление 1%-го раствора тетраэтиламмония иодида. 1 г тетраэтиламмония иодида растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор годен в течение месяца. Хранят в защищенном от света месте.

** Приготовление 0,05 %-го раствора гиперозида-стандарта. 0,0500 г (точная навеска) предварительно высушенного при температуре 135 ± 1 °С в течение 3 ч гиперозид-стандарта (ВФС 42-1088—81) растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в 50 %-м спирте, доводят объем раствора 50%-м спиртом до метки и перемешивают. Раствор годен 1 год. Хранят в защищенном от света месте.

Фармакологические свойства и применение. Конвафлавин оказывает желчегонное действие и обладает спазмолитическими свойствами. Препарат малотоксичен. В отличие от аллохола нормализует вязкость желчи и содержание билирубина. Применяют препарат в качестве желчегонного средства при острых и хронических заболеваниях печени и желчных путей (холециститы, холангиты, хронические холециститы и т. д.).

Конвафлавин назначают внутрь по 0,02 г 3 раза в день до еды ежедневно в течение 3—4 нед. При необходимости курс лечения конвафлавином повторяют. При передозировке препарата у отдельных больных иногда могут наблюдаться головокружение, расстройство стула, аллергическая сыпь. В этом случае прием конвафлавина следует прекратить.

Конвафлавин выпускают по 0,01 г в таблетках, покрытых оболочкой, в банках из оранжевого стекла по 50 штук. Препарат следует хранить в плотно закрытых банках, в сухом, защищенном от света месте. Срок годности препарата 6 лет, таблеток — 3 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Богата и разнообразна флора нашей страны. Ее ресурсы для нужд народного хозяйства и здравоохранения далеко не исчерпаны. Основная причина этого заключается в недостаточной изученности химического состава растений и биологической активности выделенных веществ.

В предложенной монографии на примере таких природных классов соединений, как кумарины, бензо- γ -пироны, производные дибензопирона, аптрахиноны, кардиостероиды и терпеноиды, входящие в эфирные масла, предпринята попытка показать, какие широкие перспективы открываются перед исследователями биологически активных веществ растений для создания на их основе новых лекарственных препаратов разной направленности действия.

Фармакологическое действие и сила проявляемого эффекта химических веществ и, в частности, рассматриваемых классов растительных соединений зависят от многообразия их структур, а сравнительный анализ в системе «структура — действие» позволяет установить некоторые закономерности. Так, из всех природных кумаринов, которых известно около тысячи, наиболее высокой фотосенсибилизирующей активностью обладает фурукумарин псорален. Введение же заместителей в положение 5 или 8 понижает его активность, а одновременное присутствие их в этих же положениях инактивирует молекулу. Фурукумарины ангулярного строения фотосенсибилизирующей активностью не обладают. Спазмолитическая активность незамещенных фурукумаринов ниже, чем у замещенных, и ее увеличение зависит от структуры заместителя. Кроме фотосенсибилизирующей и спазмолитической активности производные кумарина обладают более чем 30 видами биологического действия.

Для флавоноидов, как и для кумаринов, установлены многие виды фармакологической активности. Известно около 200 природных флавоноидных веществ и выявлено свыше 40 видов их биологического действия. Последнее обусловлено в основном тремя причинами: антиоксидантным действием, мембраностабилизирующей способностью и многообразием влияния на ферментные системы. Учитывая многосторонность воздействия веществ флавоноидной природы на человека и животных и широкую распространенность

их в растениях, можно предположить, что они являются регуляторами биохимических процессов в организме. Они влияют на азотистый обмен, обладают гепатопротективным, желчегонным, сердечно-сосудистым и другими видами действия. При изучении влияния флавоноидов на функцию печени и противовоспалительную активность установлено, что большое значение здесь имеют структура агликона и природа сахара в гликозидах. Аналогичная зависимость отмечена при определении диуретической и гипотензивной активности. Обладая разнообразным биологическим действием, флавоноиды практически нетоксичны.

Существенное научное и практическое значение имеют производные антрацена — антрахиноны. Растения флоры СССР, содержащие этот класс соединений, немногочисленны. К ним относятся виды некоторых родов семейств бобовых, гречишных, крушиновых, лилейных и мареновых. Они находят применение в медицине в основном как слабительные, при лечении почечно-каменной болезни и некоторых кожных заболеваний.

Немногочисленна и группа растений флоры нашей страны, содержащая сердечные гликозиды карденолидной и буфадиенолидной природы. Лишь в 9 семействах и 20 родах имеются растения, продуцирующие эти кардиостероиды. Синтетические заменители этих уникальных по фармакотерапевтическому действию веществ пока не найдены, и растения служат единственными источниками их получения для медицинских целей. В связи с этим дальнейший поиск сырьевых источников получения сердечных гликозидов актуален как в плане теоретической химии природных соединений, так и для решения сугубо практических задач.

Важное теоретическое и практическое значение имеют целенаправленные микробиологические исследования антигрибковых свойств флавоноидов, кумаринов, фенолокислот, антрахинонов и эфирных масел, которые, с одной стороны, дополняют сведения о биологической активности этих соединений, с другой — дают возможность использовать эти свойства в практической медицине. Полученные результаты и имеющиеся литературные данные показывают, что наиболее выраженная фунгистатическая активность среди указанных классов природных соединений характерна для фенолокислот, фурукумаринов и эфирных масел. На примере синтетических аналогов коричной кислоты видно, что антигрибковое действие можно повысить путем введения в молекулу фенолокислоты галогена, нитро- или карбокси-метилгруппы.

Обращает на себя внимание четко выраженная избирательность антигрибкового действия как суммарных комплексов, так и их компонентов, что в конечном итоге показывает высокую устойчивость к природным соединениям возбудителей аспергилеза и кандидоза.

На примере эфирных масел достаточно убедительно выглядит и то, что по силе антигрибкового действия отдельные терпеноиды, как правило, не превосходят суммарные комплексы. При этом нередко макрокомпонент не определяет фунгистатическую активность эфирного масла (ледол, ментол и др.).

Нельзя не отметить, что хемотаксономия приобретает все большее значение в ресурсоведении и целенаправленном поиске нужных для практических целей биологически активных веществ.

Заслуживает дальнейшего внимания исследование распространения природных веществ. Из обобщенного материала вытекает, что география растений тесно связана с географией определенных групп биологически активных веществ, что наглядно подтверждено на примере широтного распространения таких высокоактивных соединений, как псоралеп, карденолиды и буфадиенолиды. Развитие этого направления даст возможность выяснить причины широтного географизма биохимических процессов, позволит проводить направленный поиск в определенных географических поясах тех или иных групп природных веществ, нужных для народного хозяйства или здравоохранения.

Выделить индивидуальные природные соединения различного строения и осуществить контроль степени их очистки невозможно без методов качественного и количественного анализа. В данной монографии уделено большое внимание хроматографическим методам обнаружения растительных веществ на бумаге, в тонком слое и газожидкостной хроматографии как наиболее доступным для исследователей. Представлены различные химические, физико-химические и физические методы анализа флавоноидов, фуранохромонов, кумаринов, антрахинонов, сердечных гликозидов карденолидной природы, которые лежат в основе контроля качества растительного сырья, индивидуальных веществ и лекарственных препаратов.

Огромные резервы биологически активных веществ лекарственных растений далеко не исчерпаны, и особенно это касается флоры Сибири, Алтая и Дальнего Востока, которая изучена относительно мало по сравнению с флорами других регионов страны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки. Книга II.— Ташкент: Фан, 1982.— 832 с.
2. Абубакиров Н. К. Химия сердечных гликозидов в Советском Союзе // Химия природ. соединений.— 1971.— № 5.— С. 553—571.
3. Абубакиров Н. К., Никонович С. Д. Спектрофотометрическое определение карденолидов // Хим.-фармацевт. журн.— 1967.— № 1.— С. 40—41.
4. Абубакиров Н. К. К вопросу о колориметрическом определении сердечных гликозидов // Мед. пром-сть СССР.— 1961.— № 8.— С. 14—17.
5. Айзенман Б. Е., Дербенцева Н. А. Антимикробные препараты из зверобоя.— Киев: Наук. думка, 1976.— 172 с.
6. Айзенман Б. Е., Смирнов В. В., Бондаренко А. С. Фитонциды и антибиотики высших растений.— Киев: Наук. думка, 1984.— 280 с.
7. Алания М. Д., Иосебидзе Н. П., Кемертелидзе Э. П. Динамика содержания робинина в *Astragalus falcatus* Lam. // Раст. ресурсы.— 1976.— Т. 12, вып. 2.— С. 242—243.
8. Алпатов В. В. О встречаемости левых и правых винтообразных утолщений в сосудах растений // Докл. АН СССР.— 1952.— Т. 84, № 5.— С. 1065—1067.
9. Алпатов В. В. Направленные изменения формы колоний *Bacillus mycoides* Fludde после длительного воспитания их на оптических изомерах // Успехи соврем. биологии.— 1953.— Т. 35.— С. 300—304.
10. Ананичев А. В., Баньковский А. И., Лошкарев П. М. Хроматография некоторых фурукумаринов в тонких слоях // Лекарственные растения.— М.: Колос, 1969.— С. 596—617.— (Сб. науч. тр./ВИЛР; Т. 15: Химия).
11. Ангарская М. А., Васильченко Е. А., Соколова В. Е. Гипоазотемическое и диуретическое действие некоторых видов леспедецы // Раст. ресурсы.— 1965.— Т. 1, вып. 4.— С. 544—548.
12. Ангарская М. А. Сравнительная фармакологическая характеристика некоторых сердечных гликозидов: Дис. ...докт. мед. наук.— Харьков, 1968.— 306 с.
13. Бабаянц Р. С., Тищенко Л. Д., Венедиктова П. Д. О перспективах применения лекарственных растений в практике дерматолога // Вести, дерматологии и венерологии.— 1973.— № 12.— С. 13—16.

14. Бабилев Ф. В., Крохмалюк В. В. Газохроматографическое исследование некоторых природных кумаринов // Тез. докл. Первого съезда фармацевтов Молдавии.— Кишинев: Тимпул, 1976.— С. 75—77.
15. Бабилев Ф. В., Трянница Т. П. Газожидкостная хроматография в фармацевтическом анализе.— Кишинев: Штиинца, 1978.— 133 с.
16. Бабилев Ф. В. Применение люминесценции в фармацевтическом анализе.— Кишинев: Штиинца, 1977.— 118 с.
17. Бандюкова В. А. Распространение флавоноидов в некоторых семействах высших растений // Раст. ресурсы.— 1968.— Т. 4, вып. 1.— С. 97—109; вып. 3.— С. 429—441; 1969.— Т. 5, вып. 4.— С. 590—600; 1970.— Т. 6, вып. 2.— С. 284—290.
18. Барабои В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.— Киев: Наук. думка, 1976.— 162 с.
19. Барковский В. Ф., Ганюпольский В. П. Дифференциальный спектрофотометрический анализ.— М.: Химия, 1969.— 168 с.
20. Безрук П. И. Фармакологические данные о некоторых α - и γ -пировых веществах желчного и сердечно-сосудистого действия: Автореф. дис. ...докт. мед. наук.— Харьков, 1970.— 32 с.
21. Безрук П. И., Хаджай Я. П., Королев В. Ф. К фармакологии гиперицида и кверцетина // Материалы 9-й Всесоюзной конференции фармакологов.— Свердловск, 1961.— С. 22—23.
22. Безуглый В. Д., Шаповалова В. А. Полярография и внутримолекулярная водородная связь // Новости полярографии: Тез. докл. 6-го Всесоюз. совещ. по полярографии.— Рига: Зинадио, 1975.— С. 108.
23. Безуглый В. Д., Шаповалов В. А., Файн В. Я. Исследование полярографической активности производных антрахинона с замостителями, образующими внутримолекулярную водородную связь // Журн. общ. химии.— 1976.— Т. 46 (108), вып. 3.— С. 696—699.
24. Белецкий Б. Г., Нестеров В. В., Смирнов М. М. Теория тонкослойной хроматографии: дифференциальное уравнение тонкослойной хроматографии и его решение // Журн. физ. химии.— 1968.— Т. 8, вып. 6.— С. 1484—1489.
25. Беликов В. В. Исследование фенольных соединений растений методом комплексометрического титрования // Тез. 3-го Всесоюз. симпозиума по фенольным соединениям.— Тбилиси: Мецниереба, 1975.— С. 69.
26. Беликов В. В. Комплексометрическое определение кверцетина в лекарственных смесях // Фармация.— 1971.— Т. 20, № 6.— С. 42—45.
27. Беликов В. Г. Исследования в области дифференциальной фотометрии некоторых фармацевтических препаратов: Автореф. дис. ...докт. фарм. наук.— М., 1970.— 27 с.
28. Беликов В. В., Точкова Т. В. Спектрофотометрическое определение кверцетина в лекарственных формах // Фармацевт. журн.— 1973.— № 5.— С. 40—44.
29. Беликов В. В., Точкова Т. В. Реакции комплексообразования в анализе флавоноидов // Фенольные соединения и их физиологические свойства.— Алма-Ата: Наука КазССР, 1970.— С. 168—171.
30. А. с. № 370947. Способ получения псоралена/Белосцкий Ю. И., Комиссаренко Н. Ф., Колесников Д. Г. и др.— Опубл. в БИ., 1973, № 12, с. 13.

31. Белинский В. А., Гаранжа М. П., Меженая Л. М., Пезвай Е. И. Ультрафиолетовая радиация солнца и неба.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1969.— 214 с.
32. Благовещенский А. В. Биохимическая эволюция цветковых растений.— М.: Наука, 1966.— 327 с.
33. Болотов А. Т. Экономический магазин.— 1780.— № 15.— С. 54—56.
34. Бондаренко А. С., Айзенман Б. Е., Бакина Л. А. и др. Изучение антимикробной и антивирусной активности эфирного масла из *Psoralea drupacea* Vunge и его компонентов // Раст. ресурсы.— 1974.— Т. 10, вып. 4.— С. 583—588.
35. Бондаренко А. С., Айзенман Б. Е., Затула Д. Г. и др. Получение из *Psoralea drupacea* Vunge бакципола и его антимикробная активность // Тр. IV съезда микробиологов Украины (Киев, 19—21 мая 1975 г.).— Киев: Наук. думка, 1975.— С. 208—209.
36. Бондаренко А. С., Мовчан С. Д., Скоробогатко Т. П. К изучению фракции фенолов подсолнечника ливейнолистного (*Helianthus orgyallis* DC.) // Фитонциды — Киев: Наук. думка, 1967.— С. 155—156.
37. Борисов М. И., Зоз И. Г. К хемотаксономии видов *Asperula* L. // Раст. ресурсы.— 1975.— Т. 11, вып. 1.— С. 52—59.
38. Борисов М. И., Зоз И. Г. Хемосистематическое исследование рода *Gallium* L. // Там же.— Т. 11, вып. 2.— С. 175—184.
39. Бородин И. П. О распространении гесперидина в растительном царстве // Тр. Сиб. об-ва естествоиспытателей.— 1883.— Т. 14, вып. 2.— С. 65—87.
40. Боткин С. П. Клинические лекции.— М., 1950.— Т. 2.— 189 с.
41. Бузиашвили Н. Ш., Комиссаренко Н. Ф. Кумарины корней *He-racleum antastaticum* Manden. // Химия природ. соединений.— 1967.— № 1.— С. 56.
42. Буленков Т. П. О выборе состава подвижной фазы для тонко-слойной хроматографии на окиси алюминия // Загод. лаб.— 1967.— Т. 33, № 4.— С. 418—421.
43. Варивцев Е. А. *Adonis turkestanica* — новое лекарственное растение среднеазиатской флоры // Изв. АН ТаджССР.— 1944.— № 3.— С. 29.
44. Васильченко Е. А. Деякі дані про механізм гіпоазотемічної дії ряду рослин // Тез. доп. I конф. Укр. фармакол. тов-ва.— Тер-нополь, 1966.— С. 36—37.
45. Вичканова С. А. Ингибиторы микроорганизмов среди природных веществ растительного происхождения // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1981.— С. 210—216.
46. Вичканова С. А., Адгина В. В., Изосимова С. Б. Эфирные масла как источник новых противогрибковых препаратов // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1972.— С. 162—166.
47. Вичканова С. А., Макарова Л. В., Рубинчик М. А., Адгина В. В. К вопросу об изучении антимикробных свойств эфирных масел // Лекарственные растения.— М.: Колос, 1971.— С. 221—230.— (Сб. науч. тр./ВИЛР; Т. 14).
48. Вичканова С. А., Рубинчик М. А., Федорченко Т. С. Антимикробные препараты растительного происхождения // Фитонциды в народном хозяйстве.— Киев: Наук. думка, 1964.— С. 228—231.
49. Вичканова С. А., Кузнецова С. М. Противогрибковая активность эфирного масла из семян настурции большой // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1967.— С. 177—180.
50. Воденичаров Р., Колушева А. Методы за количествен анализ на природни кумарини от *Peucedanum arenarium*. 1: Полярно-

- графско определяне на общие кумарини // Фармация (НРБ).— 1971.— № 5.— С. 1—6.
51. Воробйов М. С., Дзюба Н. П. Полярнографічний метод кількісного визначення серцевих глікозидів // Фармацевт. журн.— 1964.— № 1.— С. 18—22.
 52. Воробйов М. С., Дзюба Н. П. Кількісне визначення корельборнну в коренях та коренищах чемерника червонуватого // Там же.— 1966.— № 1.— С. 37—40.
 53. Воробьев П. Е., Дзюба Н. П. Определение эрихрозидов в траве желтушника левкойного // Фармация.— 1971.— № 3.— С. 22.
 54. Воробйов М. С., Дзюба Н. П. Полярнографічне визначення бовоaidu А // Фармацевт. журн.— 1971.— № 5.— С. 57—60.
 55. Воробьев П. Е. Исследования в области анализа сердечных гликозидов физико-химическими методами: Дис. ...канд. фармацевт. наук.— Харьков, 1971.— 29 с.
 56. Вотчал Б. Е., Слущкий М. Е. Сердечные гликозиды.— М.: Медицина, 1973.— 200 с.
 57. Гаевский А. В., Иванова Р. М. Применение различных методов определения морфина для сухих сортов масличного мака // Результаты научных исследований в области лекарственного растениеводства.— М.: ЦБНТИмедиром, 1975.— С. 147—148.— (Сб. науч. работ/ВИЛР; Вып. 8).
 58. Гаммерман А. Ф. Применение солодки в медицине народов Востока // Вопросы изучения и использование солодки в СССР.— М.: Наука, 1966.— С. 15—18.
 59. Гаузе Г. Ф. О географическом распространении микробов-антагонистов // Успехи соврем. биологии.— 1977.— Т. 43, вып. 1.— С. 46.
 60. Гацура В. В. Сердечные гликозиды как регуляторы биоэнергетики и функции контрактильных белков миокарда // Фармакология и токсикология.— 1980.— № 3.— С. 265—273.
 61. Гвоздяк П. И., Георгиевский В. П., Литвиненко А. Л. Улучшение технологии получения сухого экстракта крушины ломкой // Материалы Всесоюз. науч. конф. по совершенствованию производства лекарственных и галеновых препаратов.— Ташкент: Медицина, 1969.— С. 209—211.
 62. Генкина Г. Л. Хроматофотокolorиметрическое определение Кстрофантина-β, авообиазида и цимарина // Химия природ. соединений.— 1972.— № 3.— С. 317—321.
 63. Генкина Г. Л., Абубакиров Н. К. Раздельное определение основных групп гликозидов в препаратах *Strophanthus Kombe* // Хим.-фармацевт. журн.— 1967.— № 6.— С. 47—49.
 64. Генкина Г. Л., Абубакиров Н. К. Фотометрическое определение сердечных гликозидов группы строфантина // Мед. пром-сть СССР.— 1963.— № 11.— С. 52—54.
 65. Генкина Г. Л., Абубакиров П. К., Шакиров Т. Т. Методы определения сердечных гликозидов.— Ташкент: Фан, 1985.— 160 с.
 66. Генкина Г. Л., Эйдлер Я. И. Спектрофотометрический метод анализа карденолидов группы с 2, 4, 2', 4'-тетрагидродифенилом // Химия природ. соединений.— 1974.— № 1.— С. 35.
 67. Генкина Г. Л., Ходжаев К. Х., Шакиров Т. Т., Абубакиров П. К. Исследование корней *Arosunum androsalmitfolium* L. и *Arosunum cannabinum* на содержание карденолидов // Там же.— 1972.— № 3.— С. 321—324.
 68. Генкина Г. Л., Эйдлер Я. И., Шакиров Т. Т., Яматова Р. Ш. Спектрофотометрическое определение карденолидов в надземной

- части *Adonis chrysocyanthus* // Там же.— № 6.— С. 747—749.
69. Георгієвський В. П. Контроль качества фітохімічних препаратів и растительного сырья фізико-хімічними методами // Тр. 2-го съезда фармацевтов УССР.— Киев: Здоров'я, 1974.— С. 122—130.
 70. Георгієвський В. П. Применение хроматографии в тонких слоях сорбента для идентификации и количественного определения биологически активных веществ растительного происхождения.— М.: ЦБНТИмедпром, 1975.— 64 с.— (Обзор. информ. ЦБНТИмедпром. Сер. Хим.-фармацевт. пром-сть).
 71. Георгієвський В. П. Фізико-хімічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і в рослинній сировині. Повід. IV: Комбіновані методи аналізу // Фармацевт. журн.— 1978.— № 5.— С. 28—41.
 72. Георгієвський В. П. Фізико-хімічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і в рослинній сировині. Повід. III: Хроматографічні методи // Там же.— 1977.— № 5.— С. 45—54.
 73. Георгієвський В. П. Фізико-хімічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і в рослинній сировині. Повід. II: Електрохімічні методи // Там же.— № 2.— С. 64—68.
 74. Георгієвський В. П. Фізико-хімічні методи в аналізі фітохімічних препаратів і в рослинній сировині. Повід. I: Оптичні методи // Там же.— № 1.— С. 36—44.
 75. Георгієвський В. П., Казарінов М. О., Пучкова С. І. Застосування хроматографії в тонких шарах сорбентів для контролю якості фітохімічних препаратів та рослинної сировини. Повід. I: Деякі закономірності зв'язку будови з хроматографічною поведінкою генів серцевих глікозидів // Там же.— 1972.— № 3.— С. 54—59.
 76. Георгієвський В. П., Казарінов М. О., Пучкова С. І. Вплив структури цукрового компонента на величину R_f при хроматографуванні в тонкому шарі. Повід. II // Там же.— 1973.— № 2.— С. 52—55.
 77. Георгієвський В. П., Пучкова С. І. Застосування денситометрії для кількісного визначення серцевих глікозидів в препаратах коргликон та К-строфантин // Там же.— 1975.— № 5.— С. 84—87.
 78. Георгієвський В. П., Казарінов П. А., Каррыев М. О. Фізико-хімічні методи аналізу біологічески активних веществ растительного происхождения.— Ашхабад: Їльым, 1976.— 240 с.
 79. Георгієвський В. П., Казарінов П. А., Литвиненко А. Л. и др. Хроматооптические методы в анализе фитохимических препаратов и растительного сырья // Материали 2-го Всесоюз. съезда фармацевтов.— Рига, 1974.— С. 163—165.
 80. Георгієвський В. П., Рыбаченко А. І. Флуороденситометричне визначення лікурадизу та кверцетину у препараті флакарбін // Фармацевт. журн.— 1974.— № 4.— С. 51—53.
 81. Георгієвський В. П., Рыбаченко А. П. Фосфоресцентные свойства оксизамещенных флавонов // Журн. прикл. спектроскопии.— 1975.— Т. 22, вып. 4.— С. 763—765.
 82. Георгієвський В. П., Рыбаченко А. П. Флуороденситометрическое определение полифенольных соединений при их совместном присутствии // Укр. хим. журн.— 1975.— Т. 41, вып. 3.— С. 289—291.
 83. Георгієвський В. П., Рыбаченко А. І. Сучасний стан фотолюмінесцентного методу аналізу у фармації // Фармацевт. журн.— 1979.— № 3.— С. 8—12.

84. Георгиевский В. П., Федорин Г. Ф. Связь между строением кумаринов и их хроматографическим поведением в тонких слоях сорбентов // Раст. ресурсы.— 1972.— Т. 8, вып. 2.— С. 275—279.
85. Георгиевский В. П., Федорин Г. Ф., Ковалев И. П. и др. Связь между строениями кумаринов и их хроматографическим поведением в тонких слоях сорбентов // Тез. докл. 2-го симпозиума по изучению природных кумаринов.— Л.: Наука. Ленингр. отделение, 1972.— С. 21—23.
86. Гиоргобиани Э. Д., Комиссаренко Н. Ф., Кемертелидзе Э. И. Исследование кумаринов рода Борщевика флоры Грузии // Сообщ. АН СССР.— 1969.— Т. 53, № 2.— С. 265—268.
87. Горовой П. Г., Улапов К. П. Накопление флавонолов в различных органах *Bupleurum longiradiatum* Turcz. и *B. Komarovianum* Lincz. в течение вегетативного периода // Раст. ресурсы.— 1974.— Т. 10, вып. 2.— С. 244—248.
88. Горчакова Н. А., Голота Л. Г. Клиническая фармакология дигтоксина (обзор) // Врач. дело.— 1978.— № 2.— С. 76—80.
89. Горшков С. Г. Род Вязель — *Coronilla* L. // Флора СССР.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1948.— Т. 13.— С. 247—255.
90. Дзюба Н. П., Воробьев П. Е., Казаринов Н. А. и др. // Хромато-спектрофотометрический метод контроля фитохимических препаратов и растительного сырья, содержащих сердечные гликозиды // Дополнение к «Herba Polonica».— Познань, 1972.— С. 53—56.
91. Дзюба Н. П., Воробьев П. Е., Соколова А. Н. О количественном определении дигитоксина и гитоксина в наперстянке пурпурной // Хим.-фармацевт. журн.— 1971.— № 1.— С. 55—58.
92. Дзюба Н. П., Орлов Ю. Е., Сиренко Л. Я., Дорфесова Р. П. Применение полиэрографии в сочетании с хроматографией на бумаге для анализа лекарственного сырья и препаратов, содержащих кумарины, производные хинона и алкалоиды // Herba Polonica.— 1971.— № 1-2, ч. 17.— С. 72—80.
93. Дзюба Н. П., Хаит Х. Я., Шрайбер М. С. и др. Использование полиэрографического метода в контроле качества лекарственных препаратов // Материалы 2-го Всесоюз. съезда фармацевтов.— Рига, 1974.— С. 135.
94. Дмитриев А. Б., Попомарев В. Д., Литвиненко В. П. Количественное определение изосалипурпозида и нарингенин-5-глюкозида в фламине методом осциллополиэрографии // Хим.-фармацевт. журн.— 1977.— Т. 11, № 5.— С. 137—141.
95. Дмитрук С. Е., Гуськова П. П., Дмитрук С. И. и др. Исследование антигрибковых свойств эфирных масел из растений сибирской флоры // Материалы IV Всесоюз. съезда фармацевтов.— Казань, 1986.— С. 435—436.
96. Докунихин Н. С., Колоколов Б. П. Хроматография на бумаге производных антрахинона // Химия антрахинона.— М.: Химия, 1980.— С. 122—163.
97. Драбкин Б. С., Костомарова Л. П. Антибиотические свойства протокатеховой кислоты // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1967.— С. 207—209.
98. Дроботько В. Г., Айзенман Б. Е., Швайгер М. О. та ін. Антимікробні властивості галової кислоти // Мікробіол. журн.— 1952.— Т. 14, № 3.— С. 18—21.
99. Дроботько В. Г., Айзенман Б. Е., Швайгер М. О. и др. Антимікробні речовини вищих рослин.— Київ: Изд-во УССР, 1958.— 336 с.

100. Дроботко В. Г., Рашба Е. Я., Айзенман Б. Е. и др. Антимикробная активность веществ, выделенных из растений по методу получения алкалоидов // Антибиотики.— Киев: Изд-во АН УССР, 1958.— С. 14—21.
101. Дьякова Л. П. Химическое исследование володушки золотистой и володушки козелецелистной // Новые лекарственные растения Сибири.— Томск, 1953.— Вып. IV.— С. 116.
102. Еляков Г. Б., Оводов Ю. С. Гликозиды Аралиевых // Химия природ. соединений.— 1972.— № 6.— С. 697—709.
103. Ермаков А. И. Метод определения гликозидов сердечного действия в растениях // Труды ВИЛР.— 1950.— Вып. X.— С. 127—137.
104. Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений.— М.: Высш. шк., 1974.— 214 с.
105. Зеленуха С. И. Антимикробные свойства новоиманина // Новоиманин и его лечебные свойства.— Киев: Наук. думка, 1968.— С. 26—35.
106. Землинский С. Е. Лекарственные растения СССР.— М.: Медгиз, 1958.— 84 с.
107. Зоз И. Г. Новое лекарственное растение амми зубная (*Ammi visnaga* L.) // Ботан. журн.— 1953.— Т. 38, № 6.— С. 910—914.
108. Зоз И. Г. Введение в культуру амми зубной // Тр. ботанического института им. В. Л. Комарова АН СССР. Сер. VI.— 1959.— Т. 6, вып. 7.— С. 303—307.
109. Зоз И. Г. К систематике рода *Coronilla* L. // Ботан. журн.— 1970.— Т. 55, № 7.— С. 982.
110. Зоз И. Г., Комиссаренко П. Ф., Черных П. А. Буфадиенолидкарденолидсодержащие растения флоры СССР // Раст. ресурсы.— 1968.— Т. 4, вып. 1.— С. 112—125.
111. Зоз И. Г., Комиссаренко М. Ф. До хемотаксономії деяких видів роду *Prangos* Lindl. // суміжних родів *Sachrus* L., emend Koch., *Cryptodiscus* Schrenk // Фармацевт. журн.— 1969.— № 1.— С. 44—49.
112. Зоз И. Г., Комиссаренко П. Ф., Черных П. А. Хемотаксономическое изучение видов рода *Herniaria* L. флоры СССР // Раст. ресурсы.— 1976.— Т. 12, вып. 3.— С. 411—413.
113. Иванов С. А. Климатическая теория образования органических веществ.— М.: Изд-во АН СССР, 1961.— 280 с.
114. Измайлов Н. А., Шрайбер М. С. Капельно-хроматографический метод анализа и его применение в фармации // Фармация.— 1938.— Т. 1, № 3.— С. 1—7.
115. Исеев Х. В. Результаты применения витамина Р (рутина) при комплексном лечении поздних токсикозов беременности // Материалы Четвертой конференции молодых ученых Молдавии.— Кишинев: Штиинца, 1967.— С. 19—20.
116. Кабанов В. С., Вандышев В. В. Газохроматографическое определение соотношения виснадина и дигидросамидина в их смесях // Химия природ. соединений.— 1974.— № 6.— С. 712—714.
117. Каблев О. К., Балмуханов С. Б. Природные фенолы — перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений.— М.: Медицина, 1975.— 189 с.
118. Казаков А. Л., Бацдюкова В. А., Шинкаренко А. Л. Бифлавоноиды. Строение бифлавоноидов и распространение их в растениях // Раст. ресурсы.— 1972.— Т. 8, вып. 1.— С. 140—149.
119. Казаринов П. А., Дзюба П. П. Определение лекарственных препаратов, содержащих карбонильную группу, методом титрования в неводных растворителях, Сообщение 3: Анализ сердечных

- гликозидов // Мед. пром-сть СССР.— 1965.— № 7.— С. 57—60.
120. Казаринов Н. А., Дзюба Н. П. Определение карбонилсодержащих соединений методом титрования в безводной уксусной кислоте // Мед. пром-сть СССР.— 1966.— № 5.— С. 50—52.
 121. Казаринов Н. А., Пучкова Е. И., Дзюба Н. П. Количественное определение сердечных гликозидов ландыша. Анализ конваллятоксина в листьях ландыша майского (*Convallaria majalis* L.), закавказского (*Convallaria transcaucasica* Utkin), дальневосточного (*Convallaria Keiskei* Mid.) // Хим.-фармацевт. журн.— 1969.— № 6.— С. 42—44.
 122. Казаринов М. О., Пучкова С. И., Дзюба Н. П. Кількісне визначення серцевих глікозидів конваллі. Повід. II: Роздільне визначення глікозидів в коргліконі // Фармацевт. журн.— 1970.— № 3.— С. 14—16.
 123. Казаринов М. О., Чернишова А. Г., Дзюба Н. П., Пучкова С. И. Кількісне визначення серцевих глікозидів конваллі. Аналіз глікозидів в коргліконі // Фармацевт. журн.— 1971.— № 2.— С. 35—39.
 124. Казаринов М. О., Пучкова С. И., Дзюба Н. П. Роздільне визначення серцевих глікозидів в настійці конваллі // Фармацевт. журн.— 1972.— № 4.— С. 42—45.
 125. Кармыев М. О., Компсаренко П. Ф. Фитохимические исследования растений рода *Hypericum* L. флоры Туркмении // Изв. АП ГССР. Сер. биол. наук.— 1980.— № 3.— С. 52—57.
 126. Касымов А. У., Генкина Г. Л., Кондратенко Е. С., Абубакиров П. К. Спектрофотометрическое определение аморфина // Фармация.— 1971.— Т. 20, № 3.— С. 25—27.
 127. Кемергелидзе Э. П., Георгиевский В. П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения.— Тбилиси: Мецниереба, 1977.— 219 с.
 128. Книжник А. З. Некоторые закономерности количественного анализа ряда фармацевтических препаратов методом тонкослойной хроматографии в тонких слоях пористого носителя: Автореф. дис. ...докт. фарм. наук.— М., 1970.— 29 с.
 129. Ковалев А. Ф., Тропи М. Я., Колесников Д. Г. Антрагликозиды и агликоны коры крушины ломкой (*Rhamnus Frangula* L.) // Мед. пром-сть СССР.— 1962.— № 3.— С. 7—13.
 130. Ковальов О. Ф. Виділення та хімічне вивчення антраглікозидів кори крушини ломкої (*Rhamnus Frangula* L.) // Фармацевт. журн.— 1964.— № 2.— С. 25—28.
 131. Ковалев А. Ф., Георгиевский В. П. Антрагликозиды и агликоны коры крушины ломкой. Сообщение 3: Количественное определение производных оксиметилантрахинона в препарате кофранал // Мед. пром-сть СССР.— 1965.— № 4.— С. 48—51.
 132. Ковалев А. Ф., Литвиненко В. И. Спектральные исследования антрахинонов // Хим.-фармацевт. журн.— 1969.— Т. 3, № 2.— С. 22—25.
 133. Ковалев В. П. Фармакогностическое изучение некоторых видов стальника: Автореф. дис. ...канд. фарм. наук.— Харьков, 1979.— 23 с.
 134. Коваленко В. П. О биологической активности некоторых видов наперстянки // Фармакология и токсикология.— 1954.— № 3.— С. 18—22.
 135. Коваленко В. П. Оценка активности препаратов строфантина и наперстянки методом двойной колориметрии // Аптечное дело.— 1958.— № 2.— С. 50—55.

136. Коваленко В. П. Колориметрический метод определения активности препаратов сердечного действия // Актуальные вопросы переливания крови.— 1958.— № 6.— С. 312—315.
137. Когет Т. А. К определению содержания кверцетина в *Hyperticum perforatum* L. // Химия природ. соединений.— 1972.— № 2.— С. 242—243.
138. Колесников Д. Г., Комиссаренко П. Ф., Чернобай В. Т. Кумарины борщевика сибирского (*Heracleum sibirticum* L.) // Мед. пром-сть СССР.— 1961.— № 6.— С. 32—35.
139. Комаров В. А. Учение о виде растений.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1940.— 241 с.
140. Комиссаренко П. Ф. Карденолиды *Convallaria keiskei* Mid. // Химия природ. соединений.— 1968.— № 4.— С. 256.
141. Комиссаренко П. Ф. Ковваллятоксоллозид — новый сердечный гликозид семян ландыша майского (*Convallaria majalis* L.) // Докл. АН СССР.— 1962.— Т. 147, № 3.— С. 625—627.
142. Комиссаренко П. Ф. Выделение и химическое исследование сердечных гликозидов ландышей СССР: Дис. ...канд. хим. наук.— Харьков, 1963.— 12 с.
143. Комиссаренко П. Ф. Фурукумарины *Dictamnus dasycarpus* Turcz. // Химия природ. соединений.— 1968.— № 6.— С. 377.
144. Комиссаренко П. Ф., Белецкий Ю. П. Карденолиды семян *Coronilla scorpioides* L. // Там же.— № 1.— С. 56.
145. Комиссаренко П. Ф., Белецкий Ю. П. Карденолиды *Coronilla scorpioides* L. // Там же.— 1970.— № 5.— С. 632.
146. Комиссаренко П. Ф., Белецкий Ю. П., Ковалев И. П., Колесников Д. Г. Скорпиозид — новый карденолидный гликозид из *Coronilla scorpioides* L. // Там же.— 1969.— № 5.— С. 381—386.
147. Комиссаренко П. Ф., Зоз И. Г. Химическое исследование *Coronilla varia* L. и некоторых близких видов // Раст. ресурсы.— 1969.— Т. 5, вып. 2.— С. 178—181.
148. Комиссаренко П. Ф., Зоз И. Г. Хемотаксономическое изучение рода *Coronilla* L. // Там же.— 1970.— Т. 6, вып. 4.— С. 562—567.
149. Комиссаренко П. Ф., Зоз И. Г. Географическое распространение растений, содержащих псорален // Там же.— 1976.— Т. 12, вып. 3.— С. 339—347.
150. Комиссаренко П. Ф., Зоз И. Г., Белецкий Ю. П., Соколов В. С. Zur Chemotaxonomischen charakterisierung von *Coronilla scorpioides* und *C. repanda* // *Planta medica*.— 1969.— Bd 17, № 2.— S. 170—176.
151. Комиссаренко П. Ф., Зоз И. Г., Чернобай В. Т., Колесников Д. Г. Кумарины плодов борщевиков и таксономия // Биохимия.— 1961.— Т. 26, вып. 6.— С. 980—983.
152. Комиссаренко П. Ф., Жамба Г. Е., Гарштя Л. Я., Буколова Т. П. Фитотоксические свойства некоторых кумаринов и фурукумаринов // Физиолого-биохимические основы взаимодействия растений в фитоценозах.— Киев: Наук. думка, 1971.— Вып. 2.— С. 69—73.
153. Комиссаренко П. Ф., Корзенникова Э. П. Флавоноиды и кумарины листьев *Heracleum lehmannianum* // Химия природ. соединений.— 1971.— № 4.— С. 523.
154. Комиссаренко П. Ф., Орлов Ю. Е., Колесников Д. Г., Багров Р. Б. Опавшие листья инжира (*Ficus carica* L.) как источник фурукумаринов и кумаринов // Азерб. мед. журн.— 1972.— № 2.— С. 82—84.

155. Гомиссаренко П. Ф., Чернобай В. Т., Колесников Д. Г. Выделение фондина из борщевика рассеченного (*Heracleum dissectum Ledeb.*) // Мед. пром-сть СССР.— 1962.— № 10.— С. 25—26.
156. Костеникова З. П., Панова Г. А., Дамбраускене Р. Количественное определение флавоноидов в настойке календулы методом УФ-спектрофотометрии // Фармацзя.— 1984.— № 6.— С. 33—35.
- ✓ 157. Кретович В. Л. Биохимия растений.— М.: Высш. шк., 1980.— 445 с.
158. Кривут Б. А., Кирьянов А. А., Федюнина Н. А. Хроматоспектрофотометрическое определение феллавина // Материалы 3-го Всерос. съезда фармацевтов.— Свердловск, 1975.— С. 227—228.
159. Кривут Б. А., Перельсон М. Е. Спектрофотометрическое определение пепеданина // Химия природ. соединений.— 1970.— № 1.— С. 3—5.
160. Кривут Б. А., Перельсон М. Е. Спектрофотометрическое определение фурукумаринов в семенах *Ammi majus* L. // Хим.-фармацевт. журн.— 1967.— Т. 1, № 2.— С. 46—48.
161. Кривут Б. А., Федюнина Н. А., Кочерга С. П., Русакова С. В. Спектрофотометрическое определение маягиферина // Химия природ. соединений.— 1976.— № 1.— С. 44—46.
162. Кружнанк И. А., Перрип Д. П. Роль фенольных соединений в патологии растений // Биохимия фенольных соединений.— М.: Мир, 1968.— С. 393—415.
163. Кузин А. М. Молекулярные механизмы биологического действия радиации высоких энергий // XIII Баховские чтения.— М.: Наука, 1968.— С. 49—54.
164. Кузнецова Г. А. Газожидкостная хроматография некоторых природных кумаринов и кумариновых фракций из растений // Химия природ. соединений.— 1970.— № 4.— С. 406—412.
165. Кузнецова Г. А. Кумарины и фурукумарины плодов *Prangos Lindl.* // Раст. ресурсы.— 1970.— Т. 6, вып. 4.— С. 534—541.
166. Кузнецова Г. А. Природные кумарины и фурукумарины.— Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1967.— 248 с.
167. Кузнецова Г. А., Кузьмина Л. В. Применение тонкослойной хроматографии для идентификации природных кумаринов и фурукумаринов // Раст. ресурсы.— 1965.— Т. 1, вып. 1.— С. 149—151.
168. Кузнецова Г. А., Маматов Г. З. Интегральные интенсивности полос поглощения скелетных колебаний замещенных фурукумаринов // Химия природ. соединений.— 1969.— № 5.— С. 355—359.
169. Кузьмина Л. В. Использование анатомических признаков для классификации видов рода *Prangos Lindl.* // Ботан. журн.— 1962.— Т. 47, № 2.— С. 25.
170. Лавренко Е. М. Основные черты ботанико-географического разделения СССР и сопредельных стран // Проблемы ботаники.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1950.— Т. 1.— С. 1050.
171. Ладыгина Е. Я. Микроспектрофлуориметрия в изучении локализации биологически активных веществ в тканях растений // Материалы 3-го Всерос. съезда фармацевтов.— Свердловск, 1975.— С. 275—276.
172. Ладыгина Е. Я. Методика приготовления препаратов для люминесцентной микроскопии лекарственного растительного сырья // Фармацзя.— 1976.— Т. 25, № 2.— С. 59—61.
173. Ладыгина Е. Я., Белова Т. А. Локализация флавоноидов в тканях подземных органов солодки уральской // Материалы 3-го

- Всерос. съезда фармацевтов.— Свердловск, 1975.— С. 296—297.
174. Лесников Е. П. Антифунгальные свойства высших растений.— Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1969.— 252 с.
 175. Липковский А. С., Казаринов П. А., Пучкова Е. И. Постадийный контроль производства препарата коргликон на Львовском ХФЗ // Хим.-фармацевт. журн.— 1974.— № 3.— С. 49.
 176. Литвиненко А. Л., Георгиевский В. П., Пиотровская А. Г. Применение потенциометрического, спектрофотометрического, хроматоспектрофотометрического метода анализа флавоноидного препарата байкалин // Тез. докл. 3-й Всесоюз. конф. по аналитической химии органических соединений (24—25 мая 1976 г.).— М.: Наука, 1976.— С. 174—175.
 177. Литвиненко В. И., Максюткина Н. П., Колесников Д. Г. Химическое исследование промышленных видов солодки // Вопросы изучения и использования солодки в СССР.— М.; Л.: Наука, 1966.— С. 145—153.
 178. Литвиненко В. И., Мецнерякова А. А., Попова Т. П., Аммосов А. С. Шлемник Литвинова (*Scutellaria litwinowii* Borzka et Sint.) ценное флавоноидное сырье // Изв. АН ГССР. Отд-ние биол. наук.— 1971.— № 4.— С. 40—45.
 179. Литвиненко В. И. Халконовые гликозиды солодки голой — *Glycyrrhiza glabra* L. // Докл. АН СССР.— 1964.— Т. 155, № 3.— С. 600—602.
 180. Литвиненко В. И. Химическое исследование флавоноидов солодки: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— Харьков, 1964.— 17 с.
 181. Ломадзе И. А., Аразаивили И. И., Турабелидзе Д. Г. Количественное определение некоторых кумаринов в растениях полярографическим методом // Сообщ. АН ГССР.— 1976.— Т. 81, № 1.— С. 93—95.
 182. Лошкарев П. М. К вопросу о методе количественного определения сердечных гликозидов // Труды ВИЛР.— 1959.— Вып. 2, № 11.— С. 267.
 183. Луцкий В. И., Тюкавкина П. А. Использование ГЖХ — анализа в области природных фенольных соединений // Тез. докл. 3-го Всесоюз. симпозиума по фенольным соединениям.— Тбилиси: Мецниереба, 1975.— С. 101—102.
 184. Любарцева Л. А. Экспериментальные исследования новых сердечных гликозидов ляддыма дальневосточного на организм животных: Дис. ... канд. фарм. наук.— Харьков, 1967.— 14 с.
 185. Лянде Ю. В., Савенкова В. В., Черкасский А. А. Редуктометрический анализ растворимых в воде производных антрахинона // Журн. аналит. химии.— 1975.— Т. 30, вып. 8.— С. 1602—1606.
 186. Макаревич И. Ф., Кемертелидзе Э. П. Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность.— Тбилиси: Мецниереба, 1984.— 252 с.
 187. Макаревич И. Ф., Кемертелидзе Э. П. и др. Карденолиды и буфаденолиды.— Тбилиси: Мецниереба, 1975.— 227 с.
 188. Максимова Т. В. Титрование некоторых тритерпеновых и флавоноидных гликозидов в неводных средах // Результаты научных исследований в области лекарственного растениеводства.— М.: ЦБНТИмедпром, 1975.— С. 157—158.— (Сб. науч. работ/ВИЛР; Вып. 8).
 189. Максюткина Н. П., Когет Т. А. Полифенолы травы *Hypericum perforatum* L. и препарата новималин // Химия природ. соединений.— 1971.— № 3.— С. 363—367.

190. Максютин П. П., Литвиненко В. И. Методы выделения и исследования флавоноидных соединений // Фенольные соединения и их биологические функции.— М., 1968.— С. 7.
191. Манденова И. П. Род Борщевик — *Heracleum* L. // Флора СССР.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1957.— Т. 17.— С. 223.
192. Майковский Д. М. Лекарственные средства: В 2 т.— М.: Медицина, 1984.— Т. 1.— 624 с.; Т. 2.— 576 с.
193. Мельчапова Т. П., Харитонова И. К. Содержание рутина и гиперозида в *Menyanthes trifoliata* L. // Химия природ. соединений.— 1976.— № 1.— С. 106.
194. Минаева В. Г. // Флавоноиды в онтогенезе растений и их практическое использование.— Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1978.— 178 с.
195. Минаева В. Г. Об активности препаратов сердечных гликозидов из сирени стручковой // Новые лекарственные средства Сибири.— Томск, 1949.— Вып. 3.— С. 89.
196. Минина С. А., Ефимова Л. С., Блинова М. Г., Розенцвейг П. Э. Разработка рациональной технологии и метода количественного определения оксиметилантрахинонов в таблетках ревеня // Фармация.— 1971.— Т. 20, № 2.— С. 19—24.
197. Мирсалихова П. М., Пальниц П. М., Абубакиров П. К. Особенности ингибирования транспортной Na^+ , K^+ -АТФазы карденолидными биогликозидами // Химия природ. соединений.— 1978.— № 1.— С. 44.
198. Муравьев И. А., Соголов В. С. Состояние и перспективы изучения и использование солодки в народном хозяйстве СССР // Вопросы изучения и использования солодки в СССР.— М.: Наука, 1966.— С. 5—14.
199. Мусличенко А. П., Сивичкая О. К., Пигулевская П. П. Фотоколориметрическое определение суммы гликозидов цветов ландыша // Фармация.— 1969.— № 3.— С. 64.
200. Назаренко В. А., Бирюк Е. А., Антонович В. Л., Равичкая Р. В. Взаимодействие галлия с кварцином // Укр. хим. журн.— 1968.— Т. 34, вып. 3.— С. 504—508.
201. Невская Е. П., Назаренко В. А. Оксифлавоны как аналитические реагенты // Журн. аналит. химии.— 1972.— Т. 27, вып. 9.— С. 1699—1713.
202. Некувака А. К., Дмитрук С. Е., Дмитрук С. И., Сальникова Е. П. Антигрибковые свойства эфирных масел сибирских растений // Вoen.-мед. журн.— 1987.— № 8.— С. 64—65.
203. Никонов Г. К., Нерельсон М. С. К вопросу изучения кумаринов флоры СССР // Лекарственные растения.— М.: Колос, 1969.— С. 87—125.— (Сб. науч. тр./ВИЛР; Т. 15).
204. Нилов Г. П., Чиркина П. П., Сокол В. А. и др. Антимикробные свойства некоторых эфирных масел // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1967.— С. 171—174.
205. Носовська Т. Д., Привалова Е. Г., Жуков Г. О., Прокопенко О. П. Динаміка нагромадження виснадину в амі зубни протягом вегетаційного періоду // Фармацевт. журн.— 1978.— № 1.— С. 81—83.
206. Оболенцева Г. В. Фармакологическое исследование противоязвенного действия некоторых флавоноидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1963.— 23 с.
207. Оболенцева Г. В., Хаджай Я. И. Фармакологические данные о некоторых сторонах действия флавоноидов солодки // Вопросы изучения и использования солодки в СССР.— М.: Наука, 1966.— С. 163—166.

208. Овинцев П. И. Сердечные гликозиды.— М.: Медгиз, 1960.— 117 с.
209. Орлов Ю. Е. Применение полярографии в анализе готовых лекарственных форм // Материалы 2-го Всесоюз. съезда фармацевтов.— Рига, 1974.— С. 137—138.
210. Орлов Ю. Е. Полярография кумаринов // Успехи химии.— 1977.— Т. 46, вып. 7.— С. 1302—1333.
211. Орлов Ю. Е. Возможности классической полярографии в анализе производных кумарина // Журн. аналит. химии.— 1977.— Т. 32, вып. 3.— С. 575—582.
212. Орлов Ю. Е., Резниченко А. А., Дорофеева Р. Н. и др. Установление качественного и количественного состава многокомпонентных фурукумариновых препаратов физико-химическими методами // Тез. докл. 2-го симпозиума по изучению природных кумаринов.— Л., 1970.— С. 24—26.
213. Орлов Ю. Е., Тониллина Н. И., Бурая П. И. Новые методы идентификации природных оксикумаринов // Химия природ. соединений.— 1976.— № 1.— С. 92—93.
214. Отряшенкова В. Э., Глызин В. И. Определение содержания феллавина в растениях рода *Phellodendron* // Тез. докл. межобл. конф. по изучению препаратов растительного и синтетического происхождения.— Томск, 1978.— Ч. 2.— С. 4—5.
215. Павлович С. Д., Кузнецова Г. А. Некоторые сведения о кумаринах из плодов *Sesell rigidum* Waldst et Kit. // Раст. ресурсы.— 1971.— Т. 7, вып. 3.— С. 400—402.
216. Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. П., Савина А. А. Спектры и строение кумаринов, хромонов и ксантопенов.— М.: Медицина, 1975.— 232 с.
217. Петренко Г. Т. Изучение антифунгальных свойств компонентов препарата К // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1975.— С. 186—189.
218. Пименов М. Г. Перечень растений — источников кумариновых соединений.— Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1971.— 200 с.
219. Пономарчук Г. И., Уланова К. П. Хемотаксономическое исследование дальневосточных видов сем. *Samraulaceae* // Раст. ресурсы.— 1977.— Т. 13, вып. 1.— С. 3—10.
220. Попов Д. М., Коваленко Л. И., Трофимов А. Р. Оценка некоторых физико-химических методов анализа дигитоксина // Актуальные проблемы фармации. Биологическая доступность лекарственных препаратов.— М., 1981.— С. 75—77.
221. Попов М. Г. Очерки растительности флоры Карпат.— М.: МОИП, 1949.
222. Попова Т. П., Литвиненко В. И., Ковалев Н. П. Флавоны корней *Scutellaria baicalensis* // Химия природ. соединений.— 1973.— № 6.— С. 729—733.
223. Приходько В. А., Мищенко Е. Л., Мещеряков А. А. Изучение антибиотической активности солодки голой (*Glcyrrhiza glabra* L.) // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1975.— С. 126—131.
224. Прокопенко А. П., Колесников Д. Г. Исследование кумаринов некоторых растений сем. Зонтичных // Терпеноиды и кумарины.— М.; Л.: Наука, 1965.— С. 66—70.
225. Прокопенко О. П., Спірідонов В. П., Литвиненко В. І. та ін. Фенольні сполуки дмипу та їх біологічна активність // Фармацевт. журн.— 1972.— № 4.— С. 3—7.
226. Протопопова Ф. Ф. Изучение антимикробного действия эфирных масел // Фитонциды.— Киев: Наук. думка, 1967.— С. 175—176.

227. Прохазка Ж. Фенолы и ароматические кислоты // Хроматография на бумаге.— М.: Иностран. лит., 1962.— С. 329.
228. Рахимова Д. А., Добронравова Е. К., Шакиров Т. Т. О количественном определении фетидина // Химия природ. соединений.— 1972.— № 6.— С. 752—755.
229. Рахимова Л. А., Добронравова Е. К., Шакиров Т. Т. Исследования в области полярграфического поведения тальсимина // Химия природ. соединений.— 1975.— № 3.— С. 387—389.
230. Рахимова Д. А., Добронравова Е. К., Шакиров Т. Т. Методы контроля производства препарата фетидина дигидрохлорида // Материалы 1-го съезда фармацевтов Узбекистана.— Ташкент: Медицина, 1975.— С. 251—252.
231. Рахманкулов У., Короткова Е. Е. Динамика содержания фурукумаринов в разных органах псоралеи костянковой // Раст. ресурсы.— 1975.— Т. 11, вып. 1.— С. 98—104.
232. Романова А. С. Природные антрахиноны // Лекарственные растения.— М.: Колос, 1969.— С. 538—555.— (Сб. науч. тр./ВИЛР; Т. 15).
233. Романова А. С., Банковский А. П., Семакина П. Д., Мещеряков А. А. О производных антрацена кассии остролистной (*Cassia acutifolia* Del.) // Лекарственные растения.— М.: Колос, 1969.— С. 524—527.— (Сб. науч. тр./ВИЛР; Т. 15).
234. Романова А. С., Тареева Н. В., Семакина П. Д., Банковский А. П. Хроматография на бумаге антрахинонов и их гликозидов // Лекарственные растения.— М.: Колос, 1969.— С. 556—565.— (Сб. науч. тр./ВИЛР; Т. 15).
235. Русланов Д. В. Комплексное лечение больных микозами стоп и кистей: Дис. ... канд. мед. наук, 1983.— 156 с.
236. Рыбаченко А. И., Георгиевский В. П. Люминесцентные свойства флавоноидов // Тез. докл. 3-й Всесоюз. конф. по аналитической химии органических соединений (Москва. 24—26 мая 1976 г.).— М.: Наука, 1976.— С. 153—154.
237. Рыбаченко А. И., Георгиевский В. П., Литвиненко В. И. Флуоресцентные свойства алюминиевых хелатов флавоноидов // Тез. докл. 4-го Всесоюз. симпозиума по фенольным соединениям.— Ташкент: Фан, 1982.— С. 19—20.
238. Рыбаченко А. И., Кривут Б. А., Георгиевский В. П. Флуороденситометрическое определение мангиферина и изомангиферина в *Hedysarum flavescens* и *H. alpinum* // Химия природ. соединений.— 1976.— № 4.— С. 448—450.
239. Рягузов А. И., Панасенко А. П. Потенциометрическое титрование фенолов ряда халкона, флавона и их смесей // Методы анализа и контроля качества продукции в химической промышленности.— М.: НИИТЭХИМ, 1978.— С. 44—47.
240. Самылина И. А. Изучение кумаринов некоторых отдельных представителей семейства Бобовых: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.— М., 1968.— 12 с.
241. Саратиков А. С. Колориметрическое определение активности настойки строфанта // Мед. пром-сть СССР.— 1959.— № 9.— С. 28.
242. Сацыперова И. Ф., Комиссаренко Н. Ф. Хемосистематика рода *Heraclium* L. флоры СССР // Раст. ресурсы.— 1977.— Т. 13, вып. 4.— С. 586—604; 1978.— Т. 14, вып. 3.— С. 333—347; 1978.— Т. 14, вып. 4.— С. 482—491.
243. Сацыперова И. Ф. О выращивании амми большой в Ленинградской области // Тр. БИН АН СССР.— 1968.— Сер. V.— С. 15.
244. Семенов-Тянь-Шанский А. Л. Перспективы и зоогеографическое

- подразделение Палеарктической области для наземных и сухопутных животных на основании географического распределения жесткокрылых насекомых.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1936.— 148 с.
245. Сенчило В. И. Биохимические различия морфологических форм брусники // Материалы 3-го съезда фармацевтов БССР.— Минск, 1977.— С. 157—158.
 246. Сердюк Л. С., Силч У. Ф. Исследование реакции борной кислоты с ализарином // Укр. хим. журн.— 1962.— Т. 28, вып. 2.— С. 226—232.
 247. Сивницкая О. К. Колориметрическое определение настойки строфанта // Аптечное дело.— 1961.— № 2.— С. 50.
 248. Сивницкая О. К. Колориметрическое определение суммы гликозидов в настойке ландыша // Там же.— 1962.— № 3.— С. 38.
 249. Сивницкая О. К., Муханова Л. И., Пигулевская Н. П. Фотоколориметрическое определение строфантина К // Фармация.— 1974.— № 4.— С. 41—43.
 250. Сиренко Л. Я., Дзюба П. П. Полярографическое определение полифенольных соединений в лекарственных препаратах растительного происхождения // Тез. докл. Всесоюз. совещ. по аналитическому контролю производства лекарственных и фармацевтических препаратов.— Пермь, 1974.— С. 201—202.
 251. Сиренко Л. Я., Чушенко В. П., Федорина Л. В., Дзюба Н. П. Полярографический анализ полифенольных и полисахаридных препаратов // Новости полярографии: (Тез. докл. VI Всесоюз. совещ. по полярографии).— Рига: Зинатне, 1975.— С. 120.
 252. Смирнов Л. И. Спираль листорасположения и проблема диссиметрии // Ботан. журн.— 1950.— Т. 35, № 4.— С. 394.
 253. Смолянская П. Г., Коган Т. М. Фотоколориметрический метод определения активности адонизида // Мед. пром-сть СССР.— 1955.— № 1.— С. 16.
 254. Смолянская П. Г., Коган Т. М. Фотоколориметрический метод определения активности экстракта адониса // Мед. пром-сть СССР.— 1960.— № 3.— С. 42.
 255. Соколова В. Е. О гипоазотемическом действии флавоноидов // Фармакология и токсикология.— Киев, 1975.— Вып. 10.— С. 62—66.
 256. Соколова В. Е. О роли хлорогеновой кислоты и ее компонентов — кофейной и хинной кислот — в защитных реакциях клубней картофеля против *Phytophthora infestans* // Биохимия плодов и овощей: Иммуитет и покой картофеля, плодов и овощей.— М.: Наука, 1964.— С. 36—55.
 257. Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям.— М.: Медицина, 1985.— 464 с.
 258. Соколова В. Е., Васильченко Е. А., Любарцева Л. А. Влияние препаратов из видов леспедецы на азотистый обмен у кроликов // Раст. ресурсы.— 1975.— Т. 11, вып. 1.— С. 90—94.
 259. Стихин В. А., Баньковский А. И. Природные антрахиноны и их физико-химические свойства // Поиск и химическое изучение биологически активных веществ.— М.: ЦБНТИмедпром, 1973.— С. 124—233.— (Сб. науч. работ/ВИЛР; Вып. 6).
 260. Стихин В. А., Баньковский А. И. Химическое изучение антраценпроизводных, содержащихся в препарате «Экстракт марены» // Поиск и химическое изучение биологически активных веществ.— М.: ЦБНТИмедпром, 1973.— С. 96—109.— (Сб. науч. работ/ВИЛР; Вып. 6).

261. Стражеско П. Д. Строфантин как сердечное средство.— Киев, 1910.— 89 с.
262. Сырчина А. И., Воронков М. Г., Тюкавкина Н. А. Нарингевин, дигидрокемпферол, дигидрокверцетин // Химия природ. соединений.— 1975.— № 3.— С. 424—425.
263. Тарасова М. Г. Сравнение результатов биологического и фотокolorиметрического метода оценки изолированных сердечных гликозидов // Тр. Ленингр. химфарминститута, 1962.— Вып. 14.— С. 51—59.
264. Толмачев А. И. Вопросы таксономии растений в освещении коллоквиума по хемотаксономии, проведенного в октябре 1968 г. в Париже // Ботан. журн.— 1969.— Т. 54, № 6.— С. 948.
265. Тахтаджян Л. А. К вопросу о происхождении умеренной флоры Евразии // Там же.— 1957.— Т. 42, № 11.— С. 1635.
266. Тахтаджян Л. А. Систематика и физиология цветковых растений.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1966.— 382 с.
267. Терешин Г. С. Точность спектрофотометрии. Сообщение 2: Дифференциальный метод и оптимальные условия спектрофотометрических измерений // Журн. аналит. химии.— 1959.— Т. 14, № 5.— С. 516—522.
268. Тесленко Ю. В., Гольдберг А. В., Полякова И. Д. Пути расселения древнейших покрытосемянных в Западной Сибири // Ботан. журн.— 1966.— Т. 51, № 6.— С. 801.
269. Турова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение.— М.: Медицина, 1974.— 328 с.
270. Тюкавкина Н. А., Лаптева К. П., Ларина В. А., Девятко Н. Г. Экстрактивные вещества *Larix dahurica*. II: Количественное содержание кверцетина и дигидрокверцетина // Химия природ. соединений.— 1967.— № 5.— С. 298—301.
271. Тюкавкина Н. А., Литвиненко В. П., Шостаковский М. Ф. Хроматография на полиамидных сорбентах в органической химии.— Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1973.— С. 65—68.
272. Усманов Б. З., Абубакиров Н. К. Количественное определение фурукумаринов // Тез. докл. 2-го симпозиума по изучению природных кумаринов.— Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1970.— С. 23—24.
273. Усманов Б. З., Абубакиров П. К. Раздельное определение фурукумаринов *Ficus carica* L. // Химия природ. соединений.— 1965.— № 5.— С. 295—297.
274. Уткин Л. А. *Convallaria transcaucasica* Utkin nov. sp. // Журн. рус. бот. общества.— 1929.— Т. 14, № 2.— С. 187—190.
275. Федорин Г. Ф., Георгиевский В. П. Спектрофотометрическое определение фурукумаринов в препарате пастиначин после разделения их в тонком слое сорбента // Журн. прикл. спектроскопии.— 1975.— Т. 22, вып. 1.— С. 143—144.
276. Федорин Г. Ф., Георгиевский В. П. Применение хроматоспектрофотометрии в анализе некоторых фурукумаринов в растительном сырье // Раст. ресурсы.— 1975.— Т. 11, вып. 2.— С. 266—268.
277. Федорин Г. Ф., Георгиевский В. П. Спектрофотометрическое и флуориметрическое определение бергаптена и ксантоксина в препарате бероксан // Журн. прикл. спектроскопии.— 1975.— Т. 22, вып. 6.— С. 1120—1121.
278. Федорин Г. Ф., Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Белецкий Ю. Н. Сравнительное содержание исоралена и других фурукумаринов в сырье *Coronilla scorpioides* (L.) Koch, *Psoralea drupacea* Vge. и *Ficus carica* L. // Раст. ресурсы.— 1975.— Т. 11, вып. 3.— С. 372—373.

279. Федорин Г. Ф. Применение ТСХ и объективной фотометрии в анализе лекарственных средств, производных кумарина и фуранохромона // Тез. докл. межобл. конф. по изучению препаратов растительного и синтетического происхождения. — Томск, 1978. — Ч. 2. — С. 108.
280. Федорин Г. Ф. Спектрофотометричне визначення фурокумаринів у препараті псорален // Фармацевт. журн. — 1976. — № 4. — С. 45—48.
281. Федоров А. А., Пименов М. П. Хемосистематика, ее проблемы и практическое значение. Сообщения 1 и 2 // Раст. ресурсы. — 1967. — Т. 3, вып. 1. — С. 3—16; 1970. — Т. 4, вып. 1. — С. 17.
282. Федченко Б. А. Род *Prangos* Lindl. // Флора СССР. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1950. — С. 263—275.
283. Фурса П. С., Горбунов Ю. Н. Хемосистематическое изучение видов рода *Valeriana* L. // Раст. ресурсы. — 1979. — Т. 15, вып. 4. — С. 500—506.
284. Хаджай Я. И. Фармакологическое исследование флавоноидов, фурохромопов и кумаринов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков, 1968. — 24 с.
285. Хаджай Я. И., Кузнецова В. Ф., Оболенцева Г. В. Фармакологическое исследование некоторых производных кумарина // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Современное состояние и перспективы поиска препаратов для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы». — М.: ВНИХФИ, 1963. — С. 43—44.
286. Харборн Д. К. Биохимия фенольных соединений. — М.: Мир, 1968. — 587 с.
287. Харборн Д. Флавоноидные пигменты // Биохимия растений. — М.: Мир, 1968. — 201 с.
288. Харченко М. С., Сила В. И., Володарський Л. П. Лікарські рослини і їх застосування в народній медицині. — Київ: Здоров'я, 1971. — С. 64—66.
289. Хемосистематика и эволюционная биохимия высших растений. — М., 1979. — 204 с.
290. Цвет М. С. Хлорофиллы в растительном и животном мире. — Типография Варшавского учебного округа, 1910. 96 с.
291. Цейтлина А. Я., Дубинкина З. С., Котова И. А., Петрова Э. Л. Экстракционно-фотометрическое определение гесперидина // Материалы Первого съезда фармацевтов Грузии. — Тбилиси: Мецниереба, 1978. — С. 39—41.
292. Чернобай В. Т. Исследование в области природных и синтетических карденолидов: Дис. ... докт. фарм. наук. — Харьков, 1971. — 39 с.
293. Чернобровая Н. В., Сиренко Л. Я. Производные 2-фенил-бензо-γ-пирона // Тез. докл. межобл. конф. по изучению препаратов растительного и синтетического происхождения. — Томск, 1978. — С. 23—24.
294. Черных П. А. К таксономии рода *Convallaria* L. // Ботан. журн. — 1968. — Т. 53, № 10. — С. 1475—1479.
295. Черных П. А. Сравнительное анатомо-морфологическое и хемотаксономическое изучение ландышей СССР: Дис. ... канд. фарм. наук. — Харьков, 1974. — 25 с.
296. Черных П. А. Ландыш и вопросы, связанные с его изучением // Раст. ресурсы. — 1968. — Т. 1, вып. 2. — С. 278.
297. Черных П. А. Частота и распределение устьиц у *Convallaria* L. в связи с системой рода // Ботан. журн. — 1972. — Т. 57, вып. 8. — С. 971.

298. Черных Н. А., Комиссаренко Н. Ф., Зоя И. Г. К хемотаксономии рода ландыш // Раст. ресурсы.— 1970.— Т. 6, вып. 3.— С. 407—410.
299. Чичиро В. Е. Исследования в области изыскания оптимальных условий анализа лекарственных средств, содержащих алкалоиды: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук.— М., 1974.— 42 с.
300. Чичиро В. Е. Количественное определение азотсодержащих органических веществ методом хроматографии в тонком слое сорбента // Материалы 3-го Всерос. съезда фармацевтов.— Свердловск, 1975.— С. 182—183.
301. Шагова Л. И., Кузнецова Г. А., Кузьмина Л. В. Кумарины из корней и плодов *Prangos hissarica* Korov. // Раст. ресурсы.— 1975.— Т. 11, № 4.— С. 499—503.
302. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клипической биохимии.— М.: Мир, 1980.— Ч. 2.— 443 с.
303. Шацкий Е. А. Учение о растительных алкалоидах, гликозидах и птоманнах // Уч. зап. Казан. ветеринар. ин-та.— Казань, 1889.— Т. 6, вып. 1.— С. 81—110.
304. Шилов Ю. М., Авдюкевич И. В., Соколовская С. М. и др. Методики количественного спектрофотометрического анализа лекарственных препаратов // Науч.-метод. материалы ЦАНИИ.— 1969.— Вып. 2.— С. 232—237.
305. Шипалов М. С., Шилов Ю. М., Мехтиханов С. Д. О деяситометрическом способе количественного определения алкалоидов белладонны, разделенные методом хроматографии на бумаге // Прикладная биохимия и микробиология АН СССР.— 1966.— Т. 6.— С. 707.
306. Шишкин Б. К. Род Любисток — *Levisticum* Hill // Флора СССР.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1951.— Т. 17.— С. 40.
307. Шишкин Б. К. Род Прангос — *Prangos* Lindl // Там же.— С. 263.
308. Шишкин Б. К. Род Кахрис — *Cachrys* L. // Там же.— 1950.— Т. 16.— С. 254.
309. Шишкин Б. К. Род Скрытоплодник — *Cryptodiscus* Schrenk // Там же.— 1950.— Т. 16.— С. 260.
310. Шостенко Ю. В., Уралова Н. Я. Полярографическое исследование некоторых сердечных гликозидов // Журн. орган. химии.— 1951.— № 1.— С. 143.
311. Шгаль Э. Хроматография в тонких слоях.— М.: Мир, 1965.— 508 с.
312. Эйдлер Я. И., Генкина Г. Л., Шакиров Т. Т. Спектрофотометрический анализ препарата псоберан // Химия природ. соединений.— 1974.— № 2.— С. 155—157.
313. Эйдлер Я. И., Генкина Г. Л., Шакиров Т. Т. Количественное определение фурукумарипов в листьях *Ficus carica* L. // Там же.— 1975.— № 3.— С. 349—350.
314. Эрдман Х. Химия и таксономия хвойных // Перспективы развития органической химии.— М.: Иностран. лит., 1959.— 217 с.
315. Ярош Э. А., Пиконов Г. К. Глюкозид фурукумариновой кислоты — новый компонент *Ficus carica* L. // Химия природ. соединений.— 1971.— № 4.— С. 521—522.
316. Abu-Mustafa E. A., El-Tawil B. A., Fayer M. B. E. Constituents of local plants // *Ficus* L., *F. sycamorys* L. and *F. salicifolia* L. leaves. *Phytochemistry*.— 1964.— Vol. 3, N 6.— P. 701.
317. Alios H., Karting T. Zur Isolierung von Flavonoiden mit Hilfe der Oxide und Salze zweiwertiger Kationen, 2: Mit.: Die Bindung von

- Flavonoiden on CaO, MgO und ZnO // Arch. Pharm.— 1978.— Bd 311, H. 7.— S. 609—615.
318. Baldaa S. I., Zaki A. Y., El Shamy A. M. Qualitative and quantitative study of the flavonoid content of different organs of *Sophora Japonica* at different stages of development // *Planta med.*— 1974.— Bd 25, H. 4.— S. 325—330.
 319. Baljet H. Les glucosides Digitaliques: Une nouvelle reaction d'identite // Schweiz. Apotheker. Ztg.— 1918.— Bd 56.— S. 71—76.
 320. Banes D., Carol J. The analyst of Digitoxin Tablets // *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*— 1953.— N 12.— P. 674—678.
 321. Bandopadhyay M., Melik S. B., Seshadri T. R. Coumarins from the roots and seeds of *Heracleum candicans* // *Indian J. Chem.*— 1973.— Vol. 11, N 5.— P. 410.
 322. Barton G. M., Gardner J. A. P. Determination of dihydroguercetin in Bouglas fir and Western Larch Wood // *Anal. Chem.*, 1958.— Vol. 30, N 2.— P. 279—281.
 323. Baskin J. M., Lundlow C. J., Harris T. M. Psoralen an inhibitor in the seeds of *Psoralea subcaulis* (Leguminosae) // *Phytochemistry.*— 1967.— Vol. 6, N 9.— P. 1209.
 324. Besker H., Wilking G., Hostettmann K. Separation of isomeric glucoflavones by high-pressure liquid chromatography // *J. Chromatogr.*— 1977.— Vol. 136, N 1.— P. 174—175.
 325. Bell F., Krants J. Digitalis IX. A spectroscopic study of the Balleit reaction for Digitoxin and Digitoxigenin // *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*— 1950.— Vol. 39.— P. 319—322.
 326. Bhatia J. S., Singh J., Bajaj K. Z. A sensitive colorimetric method for the microdetermination of flavanols // *Mikrochim. acta.*— 1974.— N 5.— P. 909—913.
 327. Bican T., Merkas J. Colorimetric assay of digitoxin and digitoxin in mixtures after thin-layer chromatographic separation // *J. Chromatogr.*— 1969.— Vol. 41.— P. 91—95.
 328. Boltze K., Zaufke R. Isolation of convallotoxin // *Arch. der Pharmazie.*— 1957.— Bd 290.— S. 412—421.
 329. Borkowski B., Szpurnar K. Die spasmolytische Wirkung einiger natürlicher Flavonoide // *Pharm. Sentr.-halle.*— 1960.— Jg. 99, H. 6.— S. 280—284.
 330. Bose P. K., Finlayson H. H. Occurrence of psoralen in *Pheballium argenteum* Smith. // *J. Ind. Chem. Soc.*— 1938.— Vol. 15.— P. 516.
 331. Brocklet G. Vergleichende Untersuchungen zur Mikrobestimmung von Cardenoliden // *Pharmazie.*— 1963.— N 10.— S. 673—677.
 332. Brooker R. M., Edle J. H., Atarkovsky N. A. Chalepinin, chalepin and chalepin acetate, three novel furcoumarins from *Ruta chalepensis* // *Lloydia.*— 1967.— Vol. 30, N 1.— P. 73.
 333. Bylka W., Ellnain-Wojtaszek M., Kowalewski Z. Porownaweze badania chromatograficzne flavanoidow owocach wybranych gatunkow rodzaju Sorbus uprawianych polsce // *Pr. Komis farm. PTPN.*— 1977.— N 2.— P. 129—134.
 334. Canback T. Chemical evaluation of preparations containing uzara // *Svensk. farmac. Tidskr.*— 1947.— Vol. 51.— P. 401—403.
 335. Canback T. Chemical assay of digitalis and strophanthus glycosides // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1949.— N 1.— P. 204—210.
 336. Carlson H. I., Olunyk P., Duncan H., Smolin A. The chemical, physical and antibiotic properties of methylgallate isolated from *Koelerteria paniculata* // *Antibiot. Chemother.*— 1951.— Vol. 1, N 7.— P. 451—482.

337. Cinc M., Podbej T., Lomovsek K. Denzimetrično določanje rutinn in kvercetina v zmeseh // *Farm. Vesth.*— 1977.— Vol. 28, N 1.— P. 23—27.
338. Corona G. L., Raiteri M. Separation and quantitative determination of K-strophanthin glycosides by thin-layer chromatography // *J. Chromatogr.*— 1965.— N 2.— P. 435—437.
339. Cowan K. D., Ausell L. L., Eisenbreun Ed. J. Separation of anthracene-hydrogenation products on a picric acid column // *Chem. Inds.* 1976.— Vol. 21.— P. 957—958.
340. Drawert F., Leupold G. Gas-liquid chromatographic analysis of the trimethylsilyl derivatives of phenolic compounds // *Chromatogr.*— 1976.— Vol. 2, N 12.— P. 605—610.
341. Drever D. L. Chemataxonomy of the Rutaceae. V: Coumarins and alkaloids of the genus *Ptelea* // *Phytochemistry.*— 1969.— Vol. 8, N 6.— P. 1013.
342. Drozd M., Szyja L. Spectrofluorometric method for arylsulphatase activity determination in biological material using 4-methylumbelliferone sulphate // *Diagn. lab.*— 1977.— Vol. 13, N 1.— P. 35—40.
343. Duenges W., Seiler N. Highperformance liquid-chromatographic separation of esters of 4-hydroxymethyl-7-methoxycoumarins: Method for determination of acids compounds in the picomole range // *J. Chromatogr.*— 1978.— Vol. 145, N 3.— P. 483—485.
344. Elbanowska A. Ocena kwiatostanow, lisci i przetworow galenowych z konwalii. Cz. I: Analiza chromatograficzna ziela konwalii // *Biul. Inst. Roslin. Leczn.*— 1963.— N 3.— P. 102—113.
345. Elbanowska A. Ocena kwiatostanow lisci przetworom galenowich z konwalii. Cz. II: Metoda ilosciowego oznaczania kardenolidow w surowcu // *Ibid.*— N 4.— P. 175—190.
346. Elbanowska A. Ocena kwiatostanow, lisci i przetworow galenowych z konwalii. Cz. III: Ilosciowe oznaczenie kardenolidow w surowcu i przetworach galenowych // *Ibid.*— 1964.— N 1.— P. 15—25.
347. Elbanowska A. Metoda ilosciowego oznaczania zespolu kardenosidow i konwalatoksyny w kwiatostanach, lisciach i przetworach galenowych konwalii // *Herba pol.*— 1969.— N 3.— P. 211—215.
348. Erbring H., Patt P., Frey N. Eine neue Methode zur quantitativen Auswertung von Rundfilter — chromatogrammer durch indirekt Densitometric // *Arzneimittel-Forsch.*— 1958.— N 5.— P. 289—292.
349. Eijk G. W., Roeymans B. J. Gas liquid chromatography of trimethylsilyl ethers of naturally occurring anthraquinones // *J. Chromatogr.*— 1976.— Vol. 124, N 1.— P. 66—68.
350. Evans F. J., Flemons P. A., Duignan C. F. A new thin-layer densitometric technique for the assay of cardenolides from *Digitalis purpurea* // *Ibid.*— 1974.— N 2.— P. 341—346.
351. Fante P., Salem S. Chellol-glucocid Kellin // *Biochem. Z.*— 1930.— Bd 226.— S. 166—179.
352. Forster W. Über Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Cardenoliden und Bufadienoliden // *Acta biol. med. Germ.*— 1962.— Bd 9.— S. 341—359.
353. Fuchs L., Wichtl M., Peithner G. Vergleichende chemische und biologische Untersuchung verschiedener Drogenmuster von *Convallaria majalis* // *Arzneimittel-Forsch.*— 1963.— N 3.— S. 220.
354. Fujita Y. *Angelica japonica* and *A. Keiskei* viewed from the chemical constituents // *J. Japan Bot.*— 1964.— Vol. 39, N 9.— P. 274.

355. Furuya T., Kojima H. Gas-liquid chromatography of coumarins // J. Chromatogr.—1967.— Vol. 29, N 3.— P. 382—388.
356. Furuya T., Shibata S., Iizuka H. Gas-Liquid chromatography of anthraquinones // Ibid.—1966.— Vol. 21, N 1.— P. 116—118.
357. Furuya T. Gas-liquid chromatography of trimethylsilyl ethers of some flavonoids and compounds // Ibid.—1965.— Vol. 19, N 3.— P. 607—610.
358. Gabor M., Szent-Gyorgyi A. The Anti-inflammatory Action of Flavonoids — Budapest: Akademia Kiado, 1972.
359. Gasjtai M. Hazai természetes Rheum-es Rumex-Fajakkol nyert drogok antraglikozid tartalmának összehasonlítása // Gyogyszereszet.—1975.— Vol. 19.— P. 333—335.
360. Geisman T. A. The Chemistry of Flavonoid Compounds.— Oxford, London; New-York: Pergamon press, 1962.
361. Georgievskij V. P., Belikov V. V., Litvinenko A. L. et al. Kontrole fitochimicznych preparatov i surovcov roclinnych zawierajacych zwiaki polifenoleve i kumaryny // Herba pol.—1971.— Vol. 27, N 1-2, P. 81—91.
362. Gracza L. Standardization and stability of coumarin-containing tinctures // Dtsch. Apoth. Ztg.—1977.— Jg. 117.— S. 1865—1868.
363. Grisebach H. Biosynthetic patterns in microorganisms and higher plants.— N. Y.; L.; Sydney: J. Wiley and sons, 1967.
364. Hackett A. M., Niebes F., Griffiths L. A. Determination of individual hydroxyethyl rutenoides in various animal body fluids by thin-layer chromatography and scanning densitometry // J. Chromatogr.—1978.— Vol. 148, N 2.— P. 469—475.
365. Hammouda F. M., Pizk A. M., Seif El-Nasr M. M. Quantitative determination and seasonal variation of the anthraquinones of certain Egyptian Asphodelus species // Pharmazie.—1974.— Vol. 29, N 9.— P. 609—610.
366. Hammouda E. M., Rizk A. M., Seif-El-Nasr M. M. Anthraquinones of certain Egyptian Asphodelus species // Z. Naturforsch.—1974.— Bd 29, C, N 7-8.— S. 351—354.
367. Hanna S., Rosen M., Eisenberger P. Gas-liquid chromatographic determination of the warfarin in human plasma // J. Pharm. Sci.—1978.— Vol. 67, N 1.— P. 84—86.
368. Harborn J. B. Phytochemical Method.— L.: Charman and Hall, 1973.
369. Hata K., Kazawa M., Ikoshiro J. On the coumarins of the root of *Angelica Polymorpha Maxim* // Pharm. Soc. Japan.—1967.— Vol. 84, N 4.— P. 464.
370. Hata K., Kazawa M., Ikoshiro J., Yen K. Y. Coumarins of the roots *Angelica hersuttifolia*. L. // J. Pharm. Soc. Japan.—1965.— Vol. 85, N 7.— P. 656.
371. Hava M., Janku J. Vpliv apigeninu na permeabilitu kapilar // C. S. fysiolo.—1958.— Vol. 7, N 5.— P. 464—465.
372. Haznagy An. Felmicromodszer a *Frangulae cortex* glikofrangulin: A+B tartalmának Spektrofotometriás meghatározására // Gyogyszereszet.—1977.— Vol. 21, N 7.— P. 247—250.
373. Hegnauer R. Chemotaxonomische Betrachtung // Pharm. Acta. Helv.—1958.— Bd 33.— S. 287.
374. Hegnauer R. Pflanzenstoffe und Pflanzen-systematik // Naturwiss.—1971.— Bd 58, N 12.— S. 585.
375. Hegnauer R. Chemotaxonomik der Pflanzen: Eine Übersicht über die Vorbereitung und die Systematische Bedeutung der Pflanzenstoffe: I—V.— Basel; Stuttgart, 1963.— 169 p.

376. Herkstroef W. G., Lamola A. A., Hammond G. S. Mechanisms of Photochemical reactions in solution. XXVIII: Values of triplet excitation energies of selected sensitizers // J. Amer. Chem. Soc.—1964.— Vol. 86, N 21.— P. 4537—4540.
377. Herschberg E., Wolfe J., Fiser L. Polarographic determination of gerthrin Natural Products // Ibid.—1940.— Vol. 62.— P. 3516—3518.
378. Ililal S. II., Ilaggag M. Y. Thin-layer chromatography colorimetric assay of furocoumarins // Egypt. J. Pharm. Sci.—1977.— Vol. 16, N 4.— P. 495—499.
379. Horhammer L., Wagner H., Probst W. Über das Diuretische Prinzip von *Herniaria glabra* L. // Naturwiss.—1960.— Bd 47, N 3.— S. 63—64.
380. Horhammer L., Wagner H., Bittner G. Dünnschichtchromatographie von Anthrachinon-derivaten und ihre Zubereitungen // Pharm. Ztg.—1963.— Bd 108, N 9.— S. 259.
381. Horhammer L., Wagner H., Bittner G. Vergleichende Untersuchungen an südafrikanischen Aloe-Sorten // Arzneimittel-Forsch.—1963.— Bd 13, H. 7 — S. 537—541.
382. Höriger N., Zivanov D., Linde H. A., Meyer K. Cardenolidkorksaurehalbestoffe und weitere Bufadienolidkorksaurehalbestoffe in *Cl' an Su* // Helv. Chim. Acta.—1970.— Bd 53.— S. 1993.
383. Höriger N., Zivanov D., Linde H. A., Meyer K. Weitere Cardenolide aus *Cl' an Su* // Ibid.— S. 2051.
384. Jablonowski W. Oznaczanie rutyny metodą kolorometryczną po rozdzielnej chromatograficznej w preparatach Rutyna i Rutinoscorbin // Acta pol. pharm.—1975.— Vol. 32, N 2.— P. 251—254.
385. Jalavert M., Mesnard P. Analytical control of decapsaicinated capsaicin extract // Ann. Patisif. et Expert. Chim.—1977.— Vol. 70.— P. 573—578.
386. Jois H. S., Manjunath B. L. Chemische Untersuchung der Samen von *Psoralea carylifolia* Linn. // J. Ind. Chem. Soc.—1933.— Vol. 10, N 1.— P. 45.
387. Jongebreur G. Relation between the chem. constitution and the pharmacol. action, especially on the coronary vessels of the heart, of some synthesized pyrones and knellin // Arch. int. pharmacodyn. et thir.—1952.— Vol. 90, N 4.— P. 384—411.
388. Jung Z., Jungova M. Hodnocení K-strofantinu v substanci a v lekových chemických metodami // Ceskoslov. farm.—1966.— N 15.— P. 341—348.
389. Kachioka M., Takino Y. Studies on the evolution of crude drugs. I: Quantitative estimation of antraginone in *Cassia seeds* // Chem. Pharm. Bull.—1978.— Vol. 26, N 5.— P. 1343—1347.
390. Kaiser F. Die paperchromatographische Trennung von Herzgiftglykosiden // Chem. Ber.—1955.— Bd 88.— S. 556—563.
391. Kakas B., Viedelek Z. Anthraglycoside and Anthraquinone // Handbuch der Kolorimetrie.— Jena, 1962.— Bd 1.— S. 392—411.
392. Kaminski B., Grzesink W. Badanie Zawartosci antraponodnych w kruszynie // Farm. pol.—1977.— Vol. 33, N 3.— P. 157—159.
393. Karawya M. S., Chourab M. G. Estimation of rutin in pharmaceutical preparation // J. Pharm. Sci.—1974.— Vol. 15, N 3.— P. 341—344.
394. Karawya M. S., Khayyal S. M., Youssel G. F. Estimation of xanthotoxin, imperatorin and bergapten in *Ammi majus* fruits and formulations // Planta med.—1970.— Vol. 18, N 3.— P. 195—200.

395. Karlsen J., Hagen P., Svendsen A. B. The Furanocoumarins of *Heiacleum mantegazzianum* Somm. et Lev. // Medd. Norsk. Pharm. Selskap.—1967.— Vol. 29, N 12.— P. 153.
396. Karlsen J., Boosma E. J., Svendsen A. B. The furocoumarins of *Levisticum officinale*: Isolation of psoralen and Bergapten // Medd. Norsk. Farm. Sels. Kap.—1967.— Vol. 30, N 11.— P. 169.
397. Katyal M., Prakash Sh. Analytical Reactions of Hydroxyflavones // Talante.—1977.— Vol. 24, N 6.— P. 367—375.
398. Kedde D. L. The chemical investigation of digitalis preparations // Pharmac. weekbl.—1947.— Vol. 82.— P. 741—745.
399. Kedde D. L. Wertbestimmung der Herzglykosiden in Folic Digitalis // Schweiz. Apoth. Ztg.—1947.— Jg. 85.— S. 1008—1011.
400. Killiani H. Über den Nachweis der Digitalis glykoside und ihrer Spaltungs-produkte durch eisenhaltige Schwefelsäure // Arch. Pharm.—1896.— S. 234—238, 273—278.
401. Kikuchi K., Hirata H., Kamatsu M. Pharmacological studies methylhesperidin. Report 4: Effect on blood pressure isolated perfused heart and othersmooth muscles // Folia pharmacol. Jap.—1960.— Vol. 56.— P. 1387—1402.
402. King F. E., Housley J. K., King T. J. The chemistry of extractives from hardwoods. XVI: Coumarin constituents of *Fagara macrophylla*, *Zahthoxylum flavum* and *Chloroxylon Swietenia* // J. Chem. Soc.—1951.— P. 1329.
403. Kirchner J. G. Thin-layer chromatographic quantitative analysis // J. Chromatogr.—1973.— Vol. 82, N 1.— P. 101—115.
404. Kitagawa M. Synoptical review of Umbelliferae from Japan, Korea and Manchuria // Bull. Nat. Sci. Mus.—1960.— N 5.
405. Knudson A., Dresbach M. Eine chemische Methode zur Prüfung der aktiven Bestandteile von Digitalis // J. Pharmac. exp. therapeut.—1922.— N 20.— P. 205—211.
406. Knudson A., Dresbach M. Eine chemische Methode zur Prüfung der aktiven Bestandteile von Digitalis // Analyst.—1923.— Bd 48.— S. 76—82.
407. Köhlmunzer St. Izolovanje psoralenu z lisci *Psoralea macrostachya* Dc. // Diss. Pharmac. PAN.—1965.— Vol. 17, N 2.— P. 201.
408. Konimtzis T. S., Pspadoyannis I. M. Densitometric microdetermination of anthracene and some anthraquinone derivatives after separation by thin-layer chromatography // Anal. Chem. Acta.—1978.— Vol. 96, N 1.— P. 203—205.
409. Krays L. Ilosciowe oznaczenie w Aloe Capensis. Cz. II: Oznaczenie kolorymetruce // Acta pol. pharm.—1959.— Vol. 16.— P. 223—229.
410. Kroeber L. D. Das Neuzeitliche Kräuterbuch.—Leipzig, 1934.— 153 s.
411. Kubiak M. Determination of main active compounds in bark of buckkorn (*Rhamnuss frangula* L.) // Herba pol.—1977.— Vol. 23, N 3.— P. 217—224.
412. Kuske H. Experimentelle Untersuchungen zur Photosensibilisierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe; Lichtsensibilisierung durch Purocoumarine als Ursache verschiedener phyto gener Dermatosen // Arch. Dermatol. Syphil.—1938.— Bd 178.— S. 112—123.
413. Lane A. S. Spectrofluorometric method for the determination of Hydroxylated anthracene derivatives and its application to the assay of Senna derivatives in biological tissues // Anal. Chem.—1973.— Vol. 45, N 11.— P. 1911—1914.

414. Laufke R. A. F. 1. Mitt. Ein neues Lösungsmittelsystem zur Auftrennung des glycosidkomplexes von *Convallaria majalis* L. // Pharmazie.— 1957.— N 11.— S. 745—747.
415. Laufke R. A. F. 2. Mitt. Prüfung galenoscher Zubereitungen von *Convallaria majalis* L. // Ibid.— S. 747—748.
416. Lawrence J. E., Frei R. W. A quantitative assay for sennosides by fluorogenic derivatation on thin-layer chromatograms // J. Chromatogr.— 1973.— Vol. 79, N 2.— P. 223—228.
417. Lemmens L. Determination of dihydroxydienthrens by densitometry after thin-layer chromatographic separation // J. Chromatogr.— 1977.— Vol. 132, N 2.— P. 363—365.
418. Lemil J., Cuveele J. Recherches sur les drugues a principes anthraquinoniques. XII: Isolement des sennosides C et D a partir des feuilles de sene // Pharm. Acta Helv.— 1965.— Vol. 40, N 12.— P. 667—670.
419. Lemmich J., Nielsen B. E. Constituents of Umbelliferous plants VIII: Coumarins from the roots of *Seseli libanotis* // Acta Chem. Scand.— 1966.— Vol. 20, N 9.— P. 2497.
420. Little I. F., Foote W., Johnstone D. Ethyl galate a mycobacterospecific antibiotic isolated from.— N. Y., 1980.
421. Haemotoxylon campechianum. 1: Isolation and chemical studies // Antibiot. Chemother.— 1953.— N 3.— P. 183.
422. Longo R., Meinardi G., Korte F. Uber die Konstitution von Frangilin und Glycofrangilin // Arch. Pharm.— 1964.— Bd 297, H. 4.— S. 248—253.
423. Lukaszewski M., Kroszczyński W., Koneska M. Glikozydy kardenolidowe. XVII: Otrzymywanie zespolu ciał czynnych z ziela konwalii // Acta Polon. Pharm.— 1966.— N 5.— P. 459—463.
424. Lutomski J. Zmiany trwalosci i stabilizacja from specyfikawych wazniejszych heterozydy kardenolidowych. Cz. II: K-strofantyna- β // Herba polon.— 1965.— N 3.— P. 112.
425. Lutomski J., Kowalewski L. Kortus Zastosowanie chromatografii cienkowarstwowej do oceny trwalosci heterozydyw strofantyny w formach specyfikowych. Cz. 1: Helwetykozyd // Dissert. pharmac et pharmacol.— 1966.— N 4.— P. 409—414.
426. Madry T. J., Markham K. R., Thomas M. B. The systematic identification of flavonoids.— Berlin; Heidelberg; New York; Springer-Verlag, 1970.— 355 p.
427. Macek N., Heis I. M. Pokroky v tenkovzstve chromatografii // Farm. obzor.— 1975.— Vol. 44, N 11.— P. 497—503; N 12.— P. 553.
428. Madaus G. Lehrbuch der biologischen Heilmittel.— Leipzig, 1938.— Bd 1.— S. 2021.
429. Mani R. Electron-capture gas-chromatographie determination of residues of anthraquinone bird repellent // J. Chromatograph.— 1976.— Vol. 128, N 1.— P. 174—177.
430. Masse J., Paris R. De l' utilization de la chromatographie en couche mince pour la controle des medicaments: Application aux preparation con tanant des huiles essentielles, des resines, des derives antracenicques et des antibiotiques // Ann. pharm. franc.— 1964.— Vol. 22, N 5.— P. 349—360.
431. Mccarty T. Y., Mapp R. K. A comparative investigation of methods used to estimate Aloin and related compounds in Aloes // Planta med.— 1970.— Vol. 16, N 1.— P. 36—43.
432. Meinhard J. E., Hall N. F. Surface chromatography // Anal. Chem.— 1949.— N 21.— P. 185—188.
433. Merat E., Vogel J. Considerations on spectrometric methods for

- determination of constituents, of e. g. vanilla essences // Mitt. Gen. Lebensmitteluntersuch. und Hyg.—1976.—Bd 67, N 4.—P. 438—447.
434. Meyer K. Über neue natürliche vorkommende und partialsynthetische herzaktive Steroide // Planta med.—1971.—Suppl.—S. 2.
435. Molho D., Lossaug P., Jarreon M. C., Carbonnier J. Derives furanocoumariniques du genre *Heracleum*: The biology and chemistry of the Umbelliferae // J. of the Linn. Soc.—1971.—Vol. 24, Suppl. 1.
436. Muller H. Fluorescence determination of the phytoalexin 3, 4-dihydro-8-hydroxy-6-methoxy-3-methylcoumarin after separation by gel filtration // J. Chromatogr.—1978.—Vol. 151, N 2.—P. 241—244.
437. Muller R., Pohl R. Die Flavanolglykoside von *Euphorbia amygdaloides* und ihre quantitative Bestimmung in verschiedenen Entwicklungsstadien der Pflanze. 5: Mitt. Über die Flavonoide einheimischer Euphorbiaceen // Planta med.—1970.—Bd 18, N 2.—S. 114—128.
438. Marasimhachari N., Rudloff E. Von. Gas-liquid chromatography of some flavonoid compounds and hydroxydiphenyls // Canad. J. Chem.—1962.—Vol. 40, N 6.—P. 1123—1129.
439. Natherova L., Leiferova I., Kunetkova M. Hodnotenie flavonoidov v domacich druhoch rodu *Pragaria* L. // Cs. Farm.—1973.—Vol. 22, N 10.—P. 441—443.
440. Neumann W. Colorimetric determination and molecular weight determination of digitalis substances // Z. Physiol. Chem.—1936.—N 5-6.—P. 241—248.
441. Nielsen B. E. Coumarins of Umbelliferous plants // Dansk. Tidsskr. Farm.—1970.—Vol. 44.—P. 111.
442. Novak J., Buzas G., Minker E. Active principles of *Ruta* // Planta med.—1965.—Vol. 13, N 2.—P. 266.
443. Oka M. Pharmacological studies of flavonoids // Folia farmacol. Jap.—1961.—Vol. 57, N 5.—P. 33—34.
444. Paris P., Manry J. Action sur la permeabilite capillaire de divers types de flavanoides // Ann. pharm. franc.—1964.—Vol. 22, N 8-9.—P. 489—493.
445. Poethke W., Behrendt H. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen von Extrakten aus Sprossteilen von *Orecherzogia fallax* (Bioss) W. Vent // Pharm. Zenter-halle.—1965.—Bd 104, N 8.—S. 549—533.
446. Proske C. Wertbestimmung von succus *Liquiritiae* in Arzneien. Zur Analytik von Bisac // Arch. Pharm.—1975.—Bd 308, H. 11.—S. 382—389.
- 446a. Puchalski Z., Kala E. Kliniczne znaczenie lespenefrylu we wspolczesnej terapii // Wlad. Lek.—1966.—Vol. 19, N 17.—P. 1335—1336.
447. Rabitz G., Tambor U. Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Herzglykoside und Genuine von Cardenolidtyp mit 2, 4-Tetra-nitrodiphenyl // Pharmazie.—1969.—N 5.—S. 262—269.
448. Rai P. P., Turner T. D., Matlin S. A. High-pressure liquid chromatography of naturally occurring anthraquinones // J. Chromatogr.—1975.—Vol. 110, N 2.—P. 401—402.

449. **Rayes R. E., Gonzales A. C.** Quimica de les Rutaceae. IV. Cumarines de les hojas de las *Ruta pinata* L. fil.: estructura de und nueva furocumarina // An. Real. Soc. esp. fis.— (J. guim., Ser. B).— 1965.— Vol. 65, N 6.— P. 803.
450. **Rayes R. E., Gonzales A. C., Luis F. R.** Quimica e les Rutaceae: Y. Cumarines de las hojas de la *Ruta oreojasme* Webb. // Ibid.— 1966.— Vol. 62, N 2.— P. 775.
451. **Raymond W. D.** Die Zusammensetzung und Prufung von Pfeilgiften aus Tanganjika/Analyst.— 1936.— Bd 61.— S. 100—103.
452. **Raymond W. D.** The detertion and estimation of guabain and stophanthin // Ibid.— 1938.— Bd 63.— S. 478—482.
453. **Reichstein T.** Cardenolide (Herzwirksame Glykoside) aus Abwehrstoffe bei Insekten // Naturwissenschaft. Rundschau.— 1977.— Bd 20, N 12.— S. 499.
454. **Reichelt J., Pitta J.** Methoden zur Trennung von naturstoffen. VI // Dunnschichtchromatographio der Cardelide Collection.— 1962.— N 7.— P. 1709—1711.
455. **Reichel J., Pitra J.** Nekolik novych poznatka pri aplikaci chromatografie na tenkych vrstvach // Ceskoslov. farm.— 1963.— N 8.— P. 416—417.
456. **Reichstein T., Shopper C.** Chromatography of steroids and other colourless substances by the method of fractionalelution // Discuss. Faraday.— Sos.— 1949.— N 7.— P. 305—311.
457. **Repke K., Portius II. J.** Analisis of structure activity relationships in cardioactive compounds on the Molecular level // Sci. Pharmac.— 1968.— P. 39.
458. **Repke K. R. H., Portius II. J.** Molekularbiologische wertbestimmung von Verbindungen des Digitalistyps // Planta med.— 1971.— Suppl.— S. 66.
459. **Rheiner A., Hunger A., Reichstein T.** Die Glykoside von Nerium odorun sol., 3 Mitt. Die Konstitution von Odorosid: Glykoside und Aglykone // Helv. Chim. Acta.— Jg. 35.— S. 687—716.
460. **Rittich B., Simek M.** Seperation of hydroxyanthraguiones by chromatography // Chem. Zvesti.— 1976.— Vol. 30, N 2.— P. 202—207.
461. **Rudowska I.** Badania nad mechanizmen dzialania psoralenow w leczeniu bielactwa nabytego // Prz. dermatol.— 1965.— Vol. 52, N 4.— P. 391—396.
462. **Samaan K.** Isolation and properties of vissammiv, visamidin, vissagin, khellinin, khellidin and visnagin Quart // J. Pharmac. and Pharmacol.— 1931.— N 4.— P. 14.
463. **Schenker E., Hunger A., Reichstein T.** Zur papierchromatographie von stark polaren herzwirksamen Glikosiden und Aglykonen // Helv. Chim. Acta.— 1954.— Bd 34.— S. 680—685.
464. **Schindler H., Reichstein T.** Hachweis und trennung digitalis der Glykoside und Aglykone durch chromatographie auf impraguirtem Filter-papier // Ibid.— 1951.— Bd 34.— S. 108—116.
465. **Schindler H.** Die Chemische Wertbestimmung von Convallaria und deren Zubereitungen // Planta Med.— 1958.— N 6.— S. 108—116.
466. **Schlicher H., Winkler W., Lo L. G.** Evaluation of Radix Rubiae

- (madder root). XV: Quality control of commercial drugs and drugs // Dtsch. Apoth.—Ztg.—1977.—Bd 117.—P. 1206—1208.
467. Schmidlein H., Herrmann K. Quantitative analysis of flavonones and 3-hydroxyflavonones by thin-layer chromatography // J. Chromatogr.—1976.—Vol. 123, N 2.—P. 385—390.
468. Schmid W., Angliner E. Senosid ein neues Glucosid aus *Cassia angustifolia* (senna) // Helv. Chim. Acta.—1965.—Bd 40, N 8.—S. 1911—1917.
469. Schnelle F. J., Schratz E. Unterschiede im Vorkommen von Anthrechinoglyka und Rhapontizin in Theum-Arten // Planta Med.—1966.—Bd 14, N 2.—S. 194—199.
470. Seher A. Eine neue Methode zur qualitativen und quantitativen Analyse synthetische Antioxydation // Mikrochim. Acta.—1961.—N 2.—S. 308—313.
471. Seschadri T. R., Vischwapau I. Recent advances in naturally occurring coumarins // J. Sci. Ind. Res.—1974.—Vol. 32, N 5.—P. 227.
472. Shawl A. S., Vischwapaul I. Thin-layer chromatographic-spectrophotometric determination of methoxsalen (xanthotoxin) in *Ammi majum* seed // Analyst.—1977.—Vol. 102.—P. 779—782.
473. Shibata S., Takito M., Tanaka O. Paper chromatography of anthraquinone pigments // J. Amer. Chem. Soc.—1950.—Vol. 72, N 6.—P. 2789—2790.
474. Shibata S., Harada M., Budinarmo W. Studies on the constituents of Japanese: Chinese crude drugs // J. Pharm. Soc. Jap.—1960.—Vol. 80, N 5.—P. 620—623.
475. Soine T. O. Naturally Occurring Coumarins and Related Physiological Activities // J. Pharm. Sci.—1964.—Vol. 53.—P. 231.
476. Sonanini D. Beitrag zur Dunnschichtchromatographie von Digitaliscardenoliden // Pharm. Acta. Helv.—1964.—N 11.—S. 673—678.
477. Steidle W. Quantitative Bestimmung von Scillaglykosiden // Planta Med.—1961.—N 4.—S. 435—441.
478. Stoll A., Pereira A., Renz J. Das Furocumarin und B-D-Glucosido-furocumarinssaure aus Samen von *Coronilla*-Arten // Helv. Chim. Acta.—1950.—Bd 33.—S. 1637.
479. Stolk A. Therapeutic effect of ulcerpax-70D and licorice on experimental gastric ulcer of the albino rat // Proc. Kon. ned. akad. wetensch.—1963.—Vol. 66, N 4.—P. 390; 1962.—Vol. 65, N 4.—P. 313—321.
480. Sumere C. P. van, Wolf G., Teuchy H., Kint J. A new thin-layer method for phenolic substances and coumarins // J. Chromatogr.—1965.—Vol. 20.—P. 48—60.
481. Swain T. Chemical Plant Taxonomy.—London; New York: Acad. Press, 1963.
482. Szasz G. A retegkromatografia néhány elemeleti kerdeserol // Gyogyszereszet.—1971.—Vol. 15, N 1.—P. 10—16.
483. Szendrei K., Novak J., Vorga E., Buzas G. Über die Wirkstoffe von *Dictamnus albus* L. 1: Photodynamische Stoff // Pharmazie.—1968.—Bd 23, H. 2.—S. 76.
484. Tan S. J., Mowery Pat J., Ritschel A. Neu Spectrophotofluoromet-

- ric analysis of 3, 4, 7-trihydroxyethylrdutose in urine // J. Pharm. Sci.—1978.— Vol. 67, N 8.— P. 1142—1144.
485. **Tattje D. H. E.** Gehalteschommelingen in het blad van *Digitalis Purpurea*. III: Het gehalte in de bladeren gedurende // Pharm weekbl.—1957.— N 21.— P. 734—737.
486. **Thieme H., Dies V.** Vergleich verschiedener Methoden zur spektrophotometrischen Bestimmung von Aloin in Aloe DAB-7DDR // Pharmazie.—1973.— Jg. 28, H. 5.— S. 331—335.
487. **Thielmann H.** Thin-layer chromatographic limits of detection (and semi-quantitative determination) for anthraquinone on di different sorption layers and with use of various reagents // Z. Chemie.—1976.— Bd 16, N 6.— S. 234.
488. **Thomas W., Dutcher R.** The colorimetric determination of carbohydrates in plants by the picric acid reduction method. 1: The estimation of reducing and sucrose // Amer. Chem. Soc.—1924.— Vol. 46.— P. 1662—1669.
489. **Tschesche R., Seefofer F.** Über pflanzliche Herzgifte. XXVI: Mitt. Die Cardenolid-glycoside der blatter von *Convallaria majalis* // Chem. Ber.—1954.— N 8.— S. 1108—1118.
490. **Uhrova A.** Revision der Gattung *Coronilla* // C. R. Acad. Sci. (Paris)—1935.— Bd 198.— S. 1637.
491. **Vanhaeln-Festre R., Vanhaeln M.** High-performance liquid and thin-layer chromatography of coumarin on ticoagulants and their degradation products // J. Chromatogr.—1976.— Vol. 129.— P. 397—402.
492. **Vogin E., Rossi G. V.** Bioflavonoids in experimental ulceration // J. Pharm. Sci.—1961.— Vol. 50, N 1.— P. 14—17.
493. **Wagner H.** Flavanoid — Glycoside // Fortschritte der Chemische organischer Naturstoffe.—1974.— Bd 31.— S. 153.
494. **Ward R. S., Pelter A.** The analysis of mixtures of closely related naturally-occurring organic compounds using high performance liquid chromatography // J. Chromatogr.—1974.— Vol. 12, N 10.— P. 570—574.
495. **Wasicky R., Zasz F., Schonovski K.** Zur Wertbestimmung der *Digitalis* // Archiv der Pharmazie.—1926.— N 1.— S. 92—98.
496. **Wichtl M., Peither G., Fuchs L.** Papierchromatographische Trennung und Quantitative Bestimmung der Cardenolid-glykoside von *Herba Tinctura Convollaria*. 1: Mitting uber *Convallaglykoside* // Planta Med.—1963.— N 10.— S. 304.
497. **Wildager W., Herrmann K.** Qualitative und quantitative Bestimmung von Flavonolen und Flavonen // J. Chromatogr.—1973.— Vol. 76, N 2.— P. 433—440.
498. **Wulf Z. W., Nagel C.** Analysis of phenolic acids and flavonoids by high-pressure liquid chromatography // J. Chromatogr.—1976.— Vol. 116, N 2.— P. 271—279.
499. **Zapřjanova A., Anfelova M.** Quantitative determination of robinin // 2-nd Nat. Conf. on Anal. Chem. with Int. Participation.—Varna, 1976.— Vol. 1.— P. 46.
500. **Zapřjanova A.** Spektrophotometrische und fluorometrische Bestimmung von Myricetin (3, 3', 4', 5, 5', 7-hexahydroxyflavon) // Mik-rochim. Acta.—1976.— Bd 1, N 6.— S. 561—564.

501. Zurkowska J., Lukaszewski M., Ozarowski A. Glykozydy kardenolidowe. III: Zakosciowa i ilosciowa chromatografia cienkowarstwowa glicosydow naparstniconych // Acta Polon. Pharmac.—1963.— N 2.— P. 115—120.
502. Zurkowska J., Ozarowski A. Quantitative Dünnschichtchromatographie eines demisches der Lanotoside A, B, C und D anf Talk // Planta Med.—1964.— N 2.— S. 222—227.
503. Zwaving J. H., Elemé E. T. Comparative investigation of two methods for determination of 1,8-dihydroxyanracene derivatives in vegetable drugs // Pharm. Weekbl.—1976.— Vol. 111, N 52-53.— P. 1315—1320.

УКАЗАТЕЛЬ ЛАТИНСКИХ НАЗВАНИЙ РАСТЕНИЙ

- Abies sibirica* Ledeb. 117
Acacia adansonii Juill. 109
Achillea millefolium L. 117
A. asiatica Serg. 117
A. salticifolia Bess. 114
Acorus calamus L. 116
Adonis anurensis Regel et Radde 243
A. sibiricus Partin ex Ledeb. 243
A. turcestanica (Korsh.) Adolf. 243
A. vernalis L. 271
Alhus glutinosa (L.) Gaertn. 126
A. incana (L.) Moench 126
Ammi majus L. 84, 152, 165
A. visnaga (L.) Lam. 176
Angelica hirsutiflora Liu. Chao et Chung. 79
A. japonica A. Gray 79
A. keiskei (Miq.) Koidz. 79
A. polymorpha Maxim. 79
Anisum vulgare Gaertn. 116
Archangelica officinalis Hoffm. 116
Artemisia absinthium L. 117
A. anethifolia Web. ex Stechm. 117
A. cina Berg. ex Poljak. 114
A. compacta Fisch. ex DC. 117
A. dracunculus L. 117
A. glutinosa Gay ex Bess. Soc. Nat. 117
A. gmelinii Web. ex Stechm. 117
A. jacutica Drob. 117
A. frigida Willd. 117
A. nitrosa Web. ex Stechm. 117
A. obtusiloba Ledeb. 117
A. pontica L. 117
A. rutilifolia Steph. ex Spreng. 117
A. santolinifolia (Pamp.) Turcz. ex Krasch. 117
A. sieversiana Willd. 117

- A. vulgarts* L. 117
Asclepias syriaca L. 78
Asphaltitum acaule (Stev.) Hutch. 79

Bidens cernua L. 112
Bowtea volubilis Harv. et Hook. 75

Calendula officinalis L. 211
Cassia acutifolia Del. 139
C. angustifolia Vahl. 139
Chamaedaphne calyculata (L.) Moench 116
Cheirantus cheiri L. 78
Chidium monnerti (L.) Guss. 84
Comphoraepus fruticosus (L.) R. BR. 243
Convallaria ketsket Miq. 277
C. majalis L. 97, 243, 277
C. transcaucasica Utkin ex Grossh. 243, 277
Corchorus olitorius L. 243
Cortandrum sativum L. 116
Coronilla balansae (Boiss.) Grossh. 79
C. coronata L. 79, 92, 94
C. glauca L. 79, 92, 94
C. cretica L. 79, 82, 94
C. juncea L. 79, 92, 94, 243
C. minima L. 79, 92, 94
C. montana Scop. 79
C. orientalis Mill. 79, 92
C. repanda Guss. 79, 93, 94
C. scorpioides (L.) Koch 79, 93, 94, 152, 243
C. vaginatis Lam. 79, 92, 94
C. valentina L. 79, 92, 94
C. varia L. 78, 92, 94
C. viminatis (L.) Salisb. 82, 93, 94, 243
Caesalpinia brevifolia Baill. 109
Cotinus cogglyria Scop. 221

Dictamnus albus L. 79, 82
D. caucasicus (Fisch. et Mey.) Grossh. 79, 82
D. dasycarpus Turcz. 79, 82
D. gymnostylus Stev. 79, 82
D. ferruginea L. 243
D. grandiflora Mill. 247
D. lanata Ehrh. 243, 256
D. purpurea L. 243, 246
Dracocephalum moldavica L. 116

Elsholtzia ciliata (Thunb.) Hyl. 118
Erysimum canescens Roth 243
E. cheiranthoides L. 243
E. diffusum Ehrh. 276
Eucalyptus globulus Labill. 118

Frangula alnus Mill. 125
Ficus carica L. 79, 152
F. salicifolia Vahl. 79
F. sycomorus L. 79

Gaultheria mtquelliana Takeda 116
Glycyrrhiza glabra L. 112, 197
G. uralensis Fisch. 197
Gossypium hirsutum L. 111

Helichrysum arenarium (L.) Moench 109, 216
Hellebopus purpurascens Waldst et Kit. 243
Heracleum aconitifolium Woronow 79
H. antasiaticum Manden. 79
H. asperum (Hoffm.) Bieb. 79
H. candicana Wall. 80
H. cyclocarpum C. Koch 79
H. grandiflorum Stev. ex Bieb. 80
H. dissectum Ledeb. 83
H. dulce Fisch. 83
H. lanatum Michx. 80
H. leucocarpum Aitch. 80
H. lehmannianum Bunge 80
H. mantegazzianum Som m. et Levier 80
H. moellendorffii Hance 83
H. panaces L. 80
H. ponticum (Lipsky) Schischk. ex Grossh. 79
H. scabrum Albov 80
H. sibiricum L. 80, 83, 85
H. sommierii Manden. 80
H. sosnowskii Manden. 80
H. sphondylium L. 80
H. stevenii Manden. 80
H. wilhelmstii Fisch. et Ave-Lall. 80
Hypericum elegans Steph. 240
H. elongatum Ledeb. 239
H. hirsutum L. 240
H. maculatum Crantz 240
H. perforatum L. 116, 238
H. scabrum L. 239

Ledum palustre L. 116
L. macrophyllum Tolm. 116
L. hypoleucum Kom. 116
L. decumbens (Ait.) Lodd. ex Steud. 116
Levisticum officinale Koch 80, 83
Libanotis condensata (L.) Crantz 83
L. intermedia Rupr. 80, 83
L. montana Crantz. 80, 83
Lophanthus Krylovit Lipsky 116
Lycopus europaeus L. 112

Majorana hortensis Moench 116
Mentha piperita L. 116
M. crispa L. 116
M. longifolia (L.) L. 116
Monarda citriodora Cerv. 116

Nepeta transcaucasica Grossh. 116
N. macrantha Fisch. 116
Nertum oleander L. 78, 243

Ocimum menthefolium Hochst. 116
Ononis arvensis L. 226

Padus racemosa (Lam.) Gilib. 126
Pastinaca sativa L. 80, 83, 152; 160
Phebalium argenteum Smith. 79, 82
Phlojodicarpus sibiricus (Steph. ex Spreng.) K.-
 Pol. 187
Phyllodoce aleutica (Spreng.) Heller 117
P. caerulea (L.) Bab. 118
Phytolacae americana L. 114
Picea obovata Ledeb. 116
Pinus sibirica Du Tour 117
P. sylvestris L. 117
Prangos pabularia Lindl. 80, 83
P. serawschanica (Regel et Schmalh.) Korov.
 80, 83
Prunella vulgaris L. 110, 118
Psoralea acaulis Stev. 79, 80, 82
P. americana L. 79, 80
P. bituminosa L. 79, 80
P. carylifolia L. 79, 111
P. drupacea Bunge 79, 80, 111, 152, 171
P. macrostachya DC. 79
P. subacaulis Torr. et Gray 79
Ptelea aptera Parry. 79, 82
P. crenulata Greene 79, 82

Rheum palmatum L. 136
Rhododendron dauricum L. 117
R. aureum Georgi 117
Rubia tinctorum L. 145
Rhamnus cathartica L. 135
Ruta chalepensis L. 79
R. graveolens L. 79
R. oreojasme Webb. et Benth. 79
R. pinnata L. 79

Salvia sclarea L. 118
S. officinalis L. 118
Schizonepeta annua (Pall.) Schischk. 118
S. multifida (L.) Briq. 118
Sophora japonica L. 230
Strophanthus botwintii Franch. 77
S. gratus (Wallr. et Hool) Franch. 243
S. kombe Oliv. 243; 266
S. spectosus DC 77

Thymus serpyllum L. 117
T. elegans Serg. 117
T. marschallianus Willd. 117
Tropaeolum majus L. 114

Urtica martiana Baker. 75, 78
U. burkei Baker. 75
U. rubella Baker. 75

Ziziphora clinopodioides Lam. 116

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Часть I. ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ . . .	5
Глава 1. Распространение в растениях и классификация кумаринов, флавоноидов, антрахинонов, карденолидов, буфадиенолидов	—
Распространение в растениях	—
Классификация	6
Флавоноиды	—
Производные кумарина	9
Производные аптрахинона	11
Карденолиды и буфадиенолиды	12
Глава 2. Методы анализа кумаринов, флавоноидов, антрахинонов и кардиостероидов	14
Хроматографические методы идентификации производных антрахинона, кумарина и флавоноидов	—
Хроматография на бумаге	—
Хроматография в тонких слоях сорбента	24
Газожидкостная хроматография	34
Идентификация кардиостероидов по данным хроматографии на бумаге и в тонком слое	38
Хроматография на бумаге	—
Хроматография в тонком слое	39
Методы анализа флавоноидов, производных кумарина и аптрахинона	48
Оптические методы	49
Объемные методы	52
Полярографические методы	53
Комбинированные методы	54
Методы анализа карденолидов и буфадиенолидов	61
Биологические методы	—
Физико-химические методы	62
Комбинированные методы	69
Глава 3. География некоторых природных веществ	73

Глава 4. Хемотаксономия и поиск биологически активных веществ	86
Род Борщевик	87
Род Кахрис	89
Род Прангос	90
Род Скрытоплодник	91
Род Вязель	92
Род Ландыш	97
Род Грыжник	98
Глава 5. Медико-биологические свойства кумаринов, флавоноидов, антрахинонов, кардиостероидов, фенолокислот и эфирных масел	101
Флавоноиды, производные кумарина и антрахинона	—
Карденолиды	104
Антигрибковые свойства фенолокислот, флавоноидов, кумаринов, эфирных масел	107
Фенолокислоты, флавоноиды и кумарины	108
Эфирные масла	113
Взаимосвязь между структурой и фунгистатической активностью в ряду оксикоричных кислот, флавоноидов и кумаринов	120
Часть II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДОВ, КУМАРИНОВ, АНТРАХИНОНОВ И КАРДИОСТЕРОИДОВ	125
Глава 6. Лекарственные растения и препараты, содержащие производные антрахинона	—
Крушина ольховидная (ломкая) — <i>Frangula alnus</i> Mill.	—
Кора крушины — <i>Cortex Frangulae</i>	126
Рамнил — <i>Rhamnilum</i>	131
Экстракт крушины жидкий — <i>Extractum Frangulae fluidum</i>	132
Экстракт крушины сухой — <i>Extractum Frangulae siccum</i>	133
Сироп крушины — <i>Sirupus Frangulae</i>	—
Крушина слабительная — <i>Rhamnus cathartica</i> L.	—
Плод жостера — <i>Fructus Rhamni catharticae</i>	135
Ревень тангутский — <i>Rheum palmatum</i> L. var. <i>tanguticum</i> Maxim.	136
Корень ревеня — <i>Radix Rhei</i>	137
Таблетки ревеня — <i>Tabulettae radices Rhei</i>	138
Экстракт ревеня сухой — <i>Extractum Rhei siccum</i>	—
Кассия остролистная — <i>Cassia acutifolia</i> Del.	—
Кассия узколистная — <i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	139
Лист сенны — <i>Folium Sennae</i>	—
Таблетки экстракта сенны сухого — <i>Tabulettae extracti Sennae siccum</i>	142
Кафиол — <i>Cafiolium</i>	—
Сенадексин — <i>Senadexinum</i>	143
Марена красильная — <i>Rubia tinctorum</i> L.	145
Корневище и корни марены — <i>Rhizoma et radix Rubiae</i>	—

Таблетки экстракта марены красильной — Та- bulettae Extracti Rubiae tinctorum	148
Марелин — Marelinum	150
Глава 7. Лекарственные растения и препараты, содержащие производные кумарина и фуранохромона	152
Смоковница обыкновенная (инжир) — <i>Ficus cari-</i> <i>ca</i> L.	153
Лист смоковницы обыкновенной — <i>Folium Fi-</i> <i>cusi caricae</i>	—
Псоберан — <i>Psoberanum</i>	158
Пастернак посевной — <i>Pastinaca sativa</i> L. Берок- сан — <i>Vegohanum</i>	160
Амми большая — <i>Ammi majus</i> L. Аммифурин — <i>Ammifurinum</i>	165
Псоралея костянковая — <i>Psoralea drupacea</i> Bunge. Плод псоралеи костянской — <i>Fructus Psoraleae</i> <i>drupaceae</i>	171
Псорален — <i>Psoralenum</i>	—
Псорален — <i>Psoralenum</i>	175
Амми зубная — <i>Ammi visnaga</i> (L.) Lam.	176
Плоды амми зубной — <i>Fructus Ammi visnagae</i>	177
Келлин — <i>Khellinum</i>	180
Ависан — <i>Avisanum</i>	183
Пастинацин — <i>Pastinacinum</i>	184
Вадутоплодник сибирский — <i>Phlojodicarpus sibi-</i> <i>ricus</i> (Fisch. ex Spreng.) R.-Pol.	187
Корневища и корни вадутоплодника сибирско- го — <i>Rhizoma et radix Phlojodicarpi sibirici</i>	—
Фловерин — <i>Phloverinum</i>	189
Глава 8. Растения и препараты, содержащие флавоноиды	191
Солодка голая — <i>Glycyrriza glabra</i> L. Солодка уральская — <i>Glycyrriza uralensis</i> Fisch.	197
Корень солодки — <i>Radix Glycyrrizae</i>	198
Ликвиритон — <i>Liquiritonum</i>	199
Ликуразид — <i>Licurasidum</i>	204
Флакарбин — <i>Flacarbonum</i>	205
Ноготки лекарственные (календула) — <i>Calendula</i> <i>officinalis</i> L.	211
Цветки ноготков — <i>Flores Calendulae</i>	—
Настойка календулы — <i>Tinctura Calendulae</i>	212
Калефлон — <i>Caleflonum</i>	214
Бессмертник песчаный (цмин песчаный) — <i>Helich-</i> <i>rysum arenarium</i> (L.) Moench	216
Цветки бессмертника песчаного — <i>Flores Helich-</i> <i>rysi arenarii</i>	—
Фламин — <i>Flaminum</i>	218
Экстракт цветков бессмертника сухой — <i>Extrac-</i> <i>tum Florum Helichrysi arenarii siccum</i>	221
Скумпия кожевенная — <i>Cotinus coggygria</i> Scop. Лист скумпии — <i>Folium Cotini coggygriae</i>	—
Флакумин — <i>Flacuminum</i>	222
Флакумин — <i>Flacuminum</i>	223
Стальник полевой (пашенный) — <i>Ononis arvensis</i> L. Корень стальника — <i>Radix Ononidis</i>	226
Настойка стальника — <i>Tinctura Ononidis</i>	227
Настойка стальника — <i>Tinctura Ononidis</i>	229
Софора японская — <i>Sophora japonica</i> L.	230

Плоды софоры японской — <i>Fructus Sophorae japonicae</i>	230
Бутоны софоры японской — <i>Alabastra Sophorae japonicae</i>	232
Рутин — <i>Rutinum</i>	234
Кверцетин — <i>Quercetinum</i>	236
Зверобой продырявленный — <i>Hypericum perforatum</i> L.	238
Трава зверобоя — <i>Herba Hyperici</i>	239
Новоиманин — <i>Novoimaninum</i>	241
Настойка зверобоя — <i>Tinctura Hyperici</i>	242
Глава 9. Растения и препараты, содержащие кардиостероиды	242
Наперстянка пурпуровая — <i>Digitalis purpurea</i> L.	246
Лист наперстянки — <i>Folium Digitalis</i>	247
Дигитоксин — <i>Digitoxinum</i>	250
Кордигит — <i>Cordigitum</i>	253
Свечи с кордигитом — <i>Suppositoria cum Cordigito</i>	256
Наперстянка шерстистая — <i>Digitalis lanata</i> Ehrh.	—
Лист наперстянки шерстистой — <i>Folium Digitalis lanati</i>	257
Дигоксин — <i>Digoxinum</i>	260
Лантозид — <i>Lantosidum</i>	262
Целанид — <i>Celanidum</i>	—
Строфант Комбе — <i>Strophanthus Kombe</i> Oliv.	266
Семена строфанта — <i>Seenen strophanthi</i>	—
Строфантин К — <i>Strophanthinum K.</i>	268
Горицвет весенний (адонис весенний) — <i>Adonis vernalis</i> L.	271
Трава горицвета — <i>Herba Adonidis vernalis</i>	272
Адонизид — <i>Adonisidum</i>	—
Адонизид сухой — <i>Adonisidum siccum</i>	273
Желтушник раскидистый (серый) — <i>Erusimum diffusum</i> Ehrh.	276
Трава желтушника раскидистого свежая — <i>Herba Erysimi diffusi recens</i>	—
Кардиовален — <i>Cardiovalenum</i>	277
Ландыш майский — <i>Convallaria majalis</i> L.	—
Трава ландыша — <i>Herba Convallariae</i>	278
Коргликон — <i>Corglyconum</i>	283
Настойка ландыша — <i>Tinctura Convallariae</i>	288
Конвафлавин — <i>Convafavinum</i>	289
Заключение	292
Список литературы	295
Указатель латинских названий растений	324

Научное издание

Георгиевский Виктор Петрович
Комиссаренко Николай Федотович
Дмитрук Степан Евгеньевич

**БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫЕ
ВЕЩЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
РАСТЕНИЙ**

Редактор издательства Л. В. Комарова
Художественный редактор С. В. Марковская
Художник Н. А. Пискун
Технический редактор Л. П. Минеева
Корректоры Л. Л. Михайлова, В. В. Борисова

ИБ № 34794

Сдано в набор 04.10.89. Подписано к печати 22.05.90.
МН-01444. Формат 84×108¹/₂. Бумага офсетная.
Обыкновенная гарнитура. Высокая печать. Усл.
печ. л. 17,6. Усл. кр.-отт. 17,6. Уч.-изд. л. 21. Ти-
раж 34 400 экз. Заказ № 864. Цена 3 р. 60 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство
«Наука», Сибирское отделение. 630099 Новосибирск,
ул. Советская, 18.

4-я типография издательства «Наука», 630077 Ново-
сибирск, ул. Станиславского, 25.

Вниманию читателей!

**В СИБИРСКОМ ОТДЕЛЕНИИ
ИЗДАТЕЛЬСТВА «НАУКА»**

готовятся к печати следующие книги:

Киселева А. В., Волхонская Т. А., Киселев В. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений Южной Сибири. 10 л.

Монография посвящена некоторым представителям родов Астрагал, Вика, Володушка, Медуница. Приведена ботанико-экологическая характеристика видов, указаны особенности их сезонного развития и распространения, народно-хозяйственное значение, качественный состав и количественное содержание флавоноидов, сапонинов, полисахаридов, кумаринов, а также некоторые аспекты применения растений в качестве лекарственных средств. Выделены перспективные для практического использования виды.

Книга предназначена для фармакогностов, ботаников, врачей и всех интересующихся лекарственными растениями.

Соболевская К. А. Интродукция растений в Сибири. 15 л.

В монографии впервые подведены итоги интродукционных исследований в ботанических учреждениях Сибири. Рассмотрены интродукционный потенциал флоры региона и методы его изучения, а также вопросы охраны генофонда растений.

Книга представляет интерес для ботаников, интродукторов, работников заповедников, преподавателей и студентов вузов, учителей.

Книги высылаются наложенным платежом. Заказы направляйте по адресу: 630090 Новосибирск, Морской проспект, 22, Магазин «Наука».

Вниманию заказчиков!

Книги можно предварительно заказать в магазинах Центральной конторы «Академкнига», в местных магазинах книготоргов или потребительской кооперации.

Для получения книг почтой заказы просим направлять по адресу: 117393 Москва, ул. Академика Пилюгина, 14, корп. 2, магазин «Книга — почтой» Центральной конторы «Академкнига»; 197345 Ленинград, Петрозаводская ул., 7, магазин «Книга — почтой» Северо-Западной конторы «Академкнига» или в ближайший магазин «Академкнига», имеющий отдел «Книга — почтой».

480091 Алма-Ата, ул. Фурманова, 91/97 («Книга — почтой»);

370001 Баку, ул. Коммунистическая, 51 («Книга — почтой»);

232600 Вильнюс, ул. Университето, 4;

690088 Владивосток, Океанский проспект, 140 («Книга — почтой»);

320093 Днепропетровск, проспект Гагарина, 24 («Книга — почтой»);

734001 Душанбе, проспект Ленина, 95 («Книга — почтой»);

375002 Ереван, ул. Туманяна, 31;

664033 Иркутск, ул. Лермонтова, 289 («Книга — почтой»);

420043 Казань, ул. Достоевского, 53 («Книга — почтой»);

252030 Киев, ул. Ленина, 42;

252142 Киев, проспект Вернадского, 79;

252025 Киев, ул. Осипенко, 17;

252107 Киев, ул. Татарская, 6 («Книга — почтой»);

- 277012 Кишинев, проспект Ленина, 148 («Книга — почтой»);
- 343900 Краматорск Донецкой обл., ул. Марата, 1 («Книга — почтой»);
- 660049 Красноярск, проспект Мира, 84;
- 443002 Куйбышев, проспект Ленина, 2 («Книга — почтой»);
- 191104 Ленинград, Литейный проспект, 57;
- 199164 Ленинград, Таможенный пер., 2;
- 194064 Ленинград, Тихорецкий проспект, 4;
- 220012 Минск, Ленинский проспект, 72 («Книга — почтой»);
- 103009 Москва, ул. Горького, 19а;
- 117312 Москва, ул. Вавилова, 55/7;
- 630076 Новосибирск, Красный проспект, 51;
- 630090 Новосибирск, Морской проспект, 22 («Книга — почтой»);
- 142284 Протвино Московской обл., ул. Победы, 8;
- 142292 Пушкино Московской обл., МР «В», 1 («Книга — почтой»);
- 620151 Свердловск, ул. Мамина-Сибиряка, 137 («Книга — почтой»);
- 700000 Ташкент, ул. Ю. Фучика, 1;
- 700029 Ташкент, ул. Ленина, 73;
- 700070 Ташкент, ул. Шота Руставели, 43;
- 700185 Ташкент, ул. Дружбы народов, 6 («Книга — почтой»);
- 634050 Томск, наб. реки Ушайки, 18;
- 450059 Уфа, ул. Р. Зорге, 10 («Книга — почтой»);
- 450025 Уфа, ул. Коммунистическая, 49;
- 720001 Фрунзе, бульвар Дзержинского, 42 («Книга — почтой»);
- 310078 Харьков, ул. Чернышевского, 87 («Книга — почтой»);

вместимостью 25 мл, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 246, 268 и 298 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца псоралена (ВФС 42-532 — 76) при $\lambda = 298$ нм и рассчитывают суммарное содержание (X , %) фурукумаринов в абсолютно сухом препарате по формуле

$$X = \frac{D \cdot b \cdot 100}{D_0 \cdot a}$$

где D , D_0 — оптические плотности испытуемого раствора (препарата) и раствора стандартного образца при $\lambda = 298$ нм; b — навеска стандартного образца, г; a — навеска препарата, г. Содержание суммы фурукумаринов в препарате должно быть не менее 95 % и не более 105 %.

Выпускается псоралан по 0,25—1 кг в банках из оранжевого стекла. Хранится по списку Б, в сухом защищенном от света месте. Срок годности 2 года. Препарат выпускается также в форме таблеток по 0,01 г по 50 штук во флаконах оранжевого стекла (ВФС 42-897 — 79) и 0,1%-го раствора по 50 мл во флаконах оранжевого стекла (ВФС 42-899 — 79), которые хранятся также в сухом, защищенном от света месте и имеют срок годности 2 года.

Назначают псоралан по 0,1 г 2—3 раза в день; детям в возрасте от 5 до 10 лет в суточной дозе 0,01 г, 11—13 лет — 0,015 г, 14—16 лет — 0,02 г. Принимают за 30 мин до еды. При лечении витилиго смазывают депигментированные участки кожи, а при гнездовой плешивости — лишенные волос участки кожи — 0,1%-м спиртовым раствором. Смазывают ежедневно или через день на ночь или за 2—3 ч до ультрафиолетового облучения, определяя до начала лечения биодозу. Продолжительность курса лечения 2—3 мес. При необходимости проводят повторные курсы с интервалом 1—1,5 мес.

Лечение должно осуществляться при тщательном врачебном наблюдении. При лечении препаратом возможны: головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, диспепсические явления. Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, острых желудочно-кишечных заболеваниях, гепатите, циррозе печени, остром и хроническом нефрите, диабете, гипертонической болезни, туберкулезе, заболеваниях крови, сердца, центральной нервной системы, злокачественных и доброкачественных опухолях, при беременности.

Внимание! Работу с фотосенсибилизирующими препаратами и экстрактами из растений необходимо проводить аккуратно, остерегаясь попадания их на кожу и слизистые оболочки. В случае попадания препаратов или экстрактов на кожу их следует смыть водой, а кожу протереть спиртом.

ПАСТЕРНАК ПОСЕВНОЙ —
PASTINACA SATIVA L.
БЕРОКСАН — BEROXANUM

Относится к семейству Сельдерейные — *Apiaceae*. В СССР культивируется на Украине и Кавказе. В медицинской практике применяют зрелые плоды для получения препарата бероксан, обладающего фотосенсибилизирующим действием. Плоды пастернака посевного содержат фурукумарины — ксантотоксин, бергаптен, императорин, изопимпинеллин, ксантотоксол; кумарин остхол; флавоноидные глукосиды (гиперин, рутин, пастернозид); эфирное масло.

Внешние признаки. Плод округло-эллиптический, сплюснутый со спинки вислоплодник, обычно распадающийся на два мерикарпия. Спинная сторона мерикарпия слабовыпуклая, с тремя спициными нитевидными и двумя краевыми крыловидными ребрами. В ложбинах между ребрами проходят четыре секреторных канала. На обратной стороне имеются два комиссуральных секреторных канала, достигающих $\frac{3}{4}$ длины мерикарпия. Длина зрелого мерикарпия 4—8 мм, ширина 3—6 мм. Цвет мерикарпия от зеленовато-соломенного до темно-бурого, секреторные каналы — темно-коричневые. Запах ароматный, своеобразный. Вкус пряный, слегка жгучий.

Качественные реакции на фурукумарины. К 3 мл извлечения (см. ниже раздел «Количественное определение») прибавляют 5 мл 0,1 н. раствора едкого натра и нагревают на водяной бане (температура 60—70 °С) в течение 5 мин. Раствор быстро охлаждают на льду и прибавляют к нему 2 мл свежеприготовленного раствора диазотированной сульфаниловой кислоты; появляется красная окраска (фурукумарины).

10 мл извлечения (см. ниже раздел «Количественное определение») упаривают на водяной бане досуха, к остатку прибавляют 1 мл 95%-го спирта. Полосу бумаги для хроматографии «Ленинградская С» или ГИ-1 (ГДР) размером 60×11 см нарезают поперек волокна, промывают смесью диметилформамида и 95%-го спирта (1 : 3), обжимают лп-

стами фильтровальной бумаги и сушат на воздухе 15 мин при комнатной температуре. На линию старта узкой полосой наносят 0,05 мл полученного раствора. Хроматографируют нисходящим методом в камере с циклогексаном в течение 18 ч. Хроматограмму вынимают из камеры, подсушивают па воздухе в течение 15 мин. Затем просматривают в УФ-свете при длине волны 360 нм. Должны появиться четыре пятна: сфондин (R_f около 0,3) — голубого цвета, ксантотоксин (R_f 0,1) — желтого, изопимпинеллин (R_f около 0,14) — желто-бурого, бергаптен (R_f около 0,25) — желто-зеленого цвета.

Количественное определение суммы фурукумаринов. Аналитическую пробу сырья измельчают до частиц размером 0,5 мм. Около 2 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл 95%-го спирта, кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником. Спиртовое извлечение охлаждают струей холодной воды до температуры 20 ± 3 °С и фильтруют через бумажный фильтр (ГОСТ 12026 — 76) в колбу для отгона. Извлечение повторяют с 50 мл 95%-го спирта в течение 10 мин. Из объединенных спиртовых извлечений под вакуумом на водяной бане (температура 70—80 °С) отгоняют спирт, остаток переносят количественно в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 95%-м спиртом до метки.

К 3 мл полученного раствора прибавляют 2 мл 95%-го спирта, 3 мл 5%-го раствора тетраэтиламмоний иодида в 50%-м спирте, тщательно перемешивают и помещают в электролизер. Затем через раствор пропускают азот (ГОСТ 9293 — 74) в виде тонкой струи газа в течение 10—15 мин и полярографируют при катодной поляризации от —1,0 до 1,6 В (относительно внутреннего анода). В тех же условиях хроматографируют 5 мл раствора стандартного образца ксантотоксипа*.

Содержание фурукумаринов в процентах (X) в пересчете на ксантотоксин-стандарт в абсолютно сухом сырье вычисляют по формуле

$$X = \frac{C_{ст} \cdot H_x \cdot V_2 \cdot 100 \cdot 100}{H_{ст} \cdot V_1 \cdot a \cdot (100 - b)^2}$$

где $C_{ст}$ — содержание ксантотоксина в полярографируемом растворе стандартного образца, $H_{ст}$ — высота волны раствора стандартного образца ксантотоксина, мм; H_x — высота волны исследуемого раствора, мм; V_1 — объем извлечения, взятого для полярографирования, мл; V_2 — объем извле-

чения, полученного из навески сырья, мг; a — навеска сырья, г; b — потеря в массе при высушивании сырья, %.

* **Приготовление раствора стандартного образца ксантотоксина.** 0,05 г (точная навеска) ксантотоксина-стандарта (ФС 42-510—72) растворяют в 95%-м спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этим же спиртом до метки. 1 мл раствора содержит 0,0005 г ксантотоксина. Раствор хранят в защищенном от света месте в колбе с притертой пробкой 1 мес. Плоды пастернака посевного, упакованные в мешки по 30 кг, хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении, на стеллажах. Срок годности 4 года.

Препарат бероксан создан во ВНИИХТЛС и состоит из двух фурукумаринов — ксантотоксина и бергаптена, выделенных из плодов пастернака посевного. Применение бероксана в медицинской практике основано на свойстве фурукумаринов сенсibilизировать кожу к действию света и стимулировать образование меланоцитами пигмента меланина при облучении ее ультрафиолетовыми лучами. Назначают препарат при витилиго, гнездном тотальном облысении, псориазе и других кожных заболеваниях.

Контроль качества препарата бероксана на наличие посторонних фурукумаринов осуществляется хроматографированием в системе петролейный эфир — диэтиловый эфир (2 : 1) на окиси алюминия, подкисленной 0,5%-й соляной кислотой и активированной при 170—180 °С в течение 2 ч. На хроматограмме должны быть обнаружены только два пятна — ксантотоксина желтого цвета с R_f около 0,18 и бергаптена голубовато-зеленого цвета с R_f около 0,22.

Хроматографирование можно проводить на бумаге в системе растворителей петролейный эфир — формамид.

Для оценки количественного содержания суммы фуранхромонов сотрудниками лаборатории аналитической химии ВНИИХТЛС предложена методика полярографического анализа. Следует подчеркнуть, что данная методика является первой полярографической методикой на лекарственные препараты растительного происхождения, внедренной в нормативно-технические документы у нас в стране.

Полярографическая методика количественного определения бероксана. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метиловом спирте и доводят объем раствора этим же спиртом до метки.

К 5 мл раствора прибавляют 3 мл 0,5 н. раствора гидроксила тетраэтиламмония в 50%-м метиловом спирте, раствор тщательно перемешивают и помещают в электролизер. Затем через раствор пропускают водород в течение 15—20 мин