

УДК 519.865.3:544.015.5:633.88:582.998



## ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЦВЕТКОВ БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО МЕЖДУ ФАЗАМИ ЭКСТРАКЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

Н.Н. Бойко<sup>1</sup>, Е.Т. Жилиякова<sup>1</sup>, А.Ю. Малютина<sup>1</sup>, Д.К. Наплеков<sup>1</sup>, Н.Н. Шестопалова<sup>1</sup>,  
Д.С. Марцева<sup>1</sup>, О.О. Новиков<sup>2</sup>, Д.И. Писарев<sup>2</sup>, П.Г. Мизина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>2</sup> Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр) «Центр контроля качества лекарств», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2

<sup>3</sup> ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, 7

E-mail: boykoniknik@gmail.com

Получено 16.09.2019

Рецензия (1) 10.10.2019

Рецензия (2) 15.10.2019

Принята к печати 21.10.2019

**Цель.** Проверка адекватности выдвигаемой рабочей гипотезы, которая объясняет и количественно описывает распределение БАВ в экстракционной системе из цветков бессмертника песчаного и растворителя, с помощью регрессионного анализа в предсказанных теорией координатах.

**Материалы и методы.** Для исследований использовали измельченное фармакопейное растительное сырье «Бессмертника песчаного цветки» (*Helichrysum arenarium* L. flores). Анализ извлечений проводили с помощью ОФ ВЭЖХ метода. В качестве стандартных веществ использовали изосалипурпозид, салипурпозид, хлорогеновую кислоту ФСО ФУ, содержание  $\geq 98,0\%$ . Аналитические длины волн 370, 290 и 325 нм.

**Результаты.** Экспериментальные данные хорошо аппроксимируются регрессионными линейными уравнениями в предсказанных теорией координатах  $1/C=f(V)$  и  $\ln(b/a)=f(1/T)$ . При этом коэффициент детерминации регрессионных уравнений, имеет значение  $R^2 \geq 0,998$ , что говорит о функциональной зависимости между изучаемыми параметрами и подтверждает адекватность разработанных уравнений. Эксперимент выявил необходимость введения в математическую модель дополнительной константы.

**Заключение.** Предложена рабочая гипотеза, которая объясняет и количественно описывает распределение БАВ в экстракционной системе из цветков бессмертника песчаного и этанола 80 % об. С помощью рабочей гипотезы разработаны математические модели, адекватность которых доказана с помощью регрессионного анализа в предсказанных теорией координатах. Полученные результаты не отвергают гипотезу, что механизм распределения БАВ между фазами в экстракционной системе объясняется и описывается классическим распределением Больцмана для дискретных значений энергии молекул (или квантовым распределением Ферми-Дирака).

**Ключевые слова:** цветки бессмертника песчаного; *Helichrysum arenarium*, изосалипурпозид; салипурпозид; хлорогеновая кислота; равновесие; классическое распределение Больцмана для дискретных значений энергии молекул

**Для цитирования:** Н.Н. Бойко, Е.Т. Жилиякова, А.Ю. Малютина, Д.К. Наплеков, Н.Н. Шестопалова, Д.С. Марцева, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, П.Г. Мизина. Изучение распределения биологически активных веществ из цветков бессмертника песчаного между фазами экстракционной системы. *Фармация и фармакология*. 2019;7(5): 271-278. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-271-278

© Н.Н. Бойко, Е.Т. Жилиякова, А.Ю. Малютина, Д.К. Наплеков, Н.Н. Шестопалова, Д.С. Марцева, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, П.Г. Мизина, 2019

**For citation:** N.N. Boyko, E.T. Zhilyakova, A.Yu. Malyutina, D.K. Naplekov, N.N. Shestopalova, D.S. Martceva, O.O. Novikov, D.I. Pisarev, P.G. Mizina. Study of distribution of biologically active substances from flowers of *helichrysum arenarium* between phases of the extraction system. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(5): 271-278. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-271-278

## STUDY OF DISTRIBUTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM FLOWERS OF HELICHRYSUM ARENARIUM BETWEEN PHASES OF THE EXTRACTION SYSTEM

N.N. Boyko<sup>1</sup>, E.T. Zhilyakova<sup>1</sup>, A.Yu. Malyutina<sup>1</sup>, D.K. Naplekov<sup>1</sup>, N.N. Shestopalova<sup>1</sup>,  
D.S. Martceva<sup>1</sup>, O.O. Novikov<sup>2</sup>, D.I. Pisarev<sup>2</sup>, P.G. Mizina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Drugs Technology, <sup>b</sup>Department of Pharmaceutical Technology,  
Belgorod National Research University  
85, Pobeda Str., Belgorod, Russia 308015

<sup>2</sup>Test Department "Drugs quality control center" of the Shared Research and Education Center  
Peoples' Friendship University of Russia, 8/2, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia 117198

<sup>3</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants  
7, Grin Str., Moscow, Russia 117216

E-mail: boykoniknik@gmail.com

Received 6 September 2019 Review (1) 10 October 2019

Review (2) 15 October 2019

Accepted: 21 October 2019

**The aim** of this study is to confirm the adequacy of the proposed hypothesis, which explains and quantitatively describes the distribution of biologically active substances (BAS) within the extraction system consisting of *Helichrysum arenarium* flowers and the solvent using a regressive analysis for the theoretically predicted coordinates.

**Materials and methods.** For this research, milled officinal flowers of *Helichrysum arenarium* (*Helichrysum arenarium* L. flores) were used. The analysis of the extractions was carried out by RP HPLC method. Isosalipurposide, salipurposide, and chlorogenic acid of  $\geq 98.0\%$  purity were used as reference substances. The analytical wavelengths were 370, 290, and 325 nm.

**Results.** The obtained experimental data are well-approximated by regressive linear equations in the theoretically predicted coordinates  $1/C=f(V)$  and  $\ln(b/a)=f(1/T)$ . Wherein, the coefficient of determination of regressive equations was  $R^2 \geq 0.998$ , which indicates functional dependence between the studied parameters and confirms the adequacy of the developed mathematical model. The experimental work identified the necessity of implementation of additional constant values into the mathematical model.

**Conclusion.** A new hypothesis was proposed to explain and quantitatively describe the distribution of BAS in the extraction system of *Helichrysum arenarium* flowers and 80% ethanol. With this working hypothesis, mathematical models were developed and their adequacy was proved using a regressive analysis in the theoretically predicted coordinates. The results obtained could not deny that a mechanism of BAS distribution between the phases is explained and described by the classic Boltzmann distribution for discrete values of molecular energy (or quantum distribution according to Fermi and Dirac).

**Keywords:** flowers of *Helichrysum arenarium*; isosalipurposide; salipurposide; chlorogenic acid; equilibrium; classic Boltzmann distribution for discrete values of molecular energy

### ВВЕДЕНИЕ

Бессмертника песчаного цветки (*Helichrysum arenarium* flores) являются фармакопейным растительным сырьем на территории РФ, Республики Беларусь, Украины, Казахстана и др. Из данного вида сырья производится лекарственное средство «Фламин», которое выпускается в виде таблеток, гранул, субстанции и используется для лечения некоторых видов заболеваний печени и желчного пузыря. Помимо этого, биологически активные вещества (БАВ) из цветков бессмертника песчаного проявляют антиоксидантные, антибактериальные, противовирусные, антигиперлипидесические, цитотоксические эффекты [1–20].

В предыдущей работе [21], авторы обосновали механизм влияния диэлектрической постоянной растворителя на равновесную концентрацию изосалипурпозидов в извлечениях. Однако получен-

ная модель не объясняет и не описывает механизм распределения БАВ в экстракционной системе при наступлении в ней состояния равновесия. Поэтому исследования направленные на развитие теории равновесного состояния экстракционного процесса являются актуальными.

**ЦЕЛЬ** данной работы – проверка адекватности выдвигаемой рабочей гипотезы, которая объясняет и количественно описывает распределение БАВ в экстракционной системе из цветков бессмертника песчаного и растворителя, с помощью регрессионного анализа в предсказанных теорией координатах.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Сырье и химические реактивы

Для исследований использовали измельченное фармакопейное растительное сырье «Бессмертника песчаного цветки» (*Helichrysum arenarium* L. flores),

которое приобреталось в аптеке ООО «Лекарственные травы», г. Харьков, Украина, серия № 530617, срок годности до 07.2020 г. [22].

В качестве экстрагента использовали водный раствор этанола 80±1% об. Качественный и количественный анализ проводили с помощью ОФ ВЭЖХ анализа по стандартным веществам.

В качестве стандартных веществ использовали изосалипурпозид, салипурпозид, хлорогеновую кислоту ФСО ГФУ, содержание ≥98,0%. Аналитические длины волн 370, 290 и 325 нм.

Основные параметры валидации метода анализа и пригодности ОФ ВЭЖХ системы для определения изосалипурпозиды, салипурпозиды, хлорогеновой кислоты представлены в табл. 1.

### Методика получения извлечений

Точную навеску растительного сырья (точная масса навески составляла 1 г), помещали в герметичный флакон, добавляли необходимый объем растворителя, который также взвешивали и ставили в холодильник/термостат с температурой 4, 20, 40 и 60±1°C. Соотношение ЛРС/растворитель при каждой температуре составляло 1:5 (1:10), 1:15, 1:20, 1:40 масс./об. Экстракционную смесь выдерживали в течение 24 ч, извлечение сливали и проводили количественный анализ с помощью ОФ ВЭЖХ метода. Среднее значение и ошибку среднего, рассчитывали при числе повторов  $n=3$  и доверительной вероятности  $P=0,95$ .

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{n_0} \cdot V + \exp\left(\frac{\Delta G}{kT}\right) \cdot \frac{1}{n_0} = \frac{M}{m_0} \cdot V + K_H \cdot \frac{M}{m_0} = a \cdot V + b \quad (2)$$

$$\ln K_H = \ln\left(\frac{b}{a}\right) = \frac{1}{T} \cdot \frac{\Delta G}{k} \quad (3)$$

где  $C$  – концентрация БАВ в экстрагенте, г/мл;  
 $m_0$  – общее (исходное) содержание БАВ в растительном сырье, г;

$V$  – объем экстрагента, мл;

$M$  – масса ЛРС в экстракционной системе, г;

$a$  – константа, равная обратной величине общего содержания БАВ в ЛРС ( $M/m_0$ );

$b$  – константа, равная произведению константы

### Методика анализа ОФ ВЭЖХ

Анализ извлечений проводили с помощью хроматографа фирмы «Agilent Technologies» серии «Agilent 1200 Infinity», производства США. Подробно методика анализа приведена в работе [21, 23].

### Теоретическая часть

Для объяснения механизма и количественного описания распределения БАВ между твердой фазой ЛРС и жидкой фазой растворителя, авторы выдвинули рабочую гипотезу – механизм равновесного распределения молекул БАВ, между фазами в экстракционной системе, объясняется и описывается классическим распределением Больцмана для дискретных значений энергии молекул (или квантовым распределением Ферми-Дирака), уравнение (1). Данная рабочая гипотеза позволяет разработать математическую модель, которая должна описывать экспериментальные данные в предсказанных теорией координатах, в виде уравнений (2) и (3):

$$\frac{n}{n_0} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{\Delta G}{kT}\right)} \quad (1)$$

где  $n$  – количество БАВ в растворителе с энергией  $\Delta G$ , моль;

$n_0$  – общее количество БАВ, моль;

$\Delta G$  – изменение энергии Гиббса для молекул БАВ в экстракционной системе, Дж;

$k$  – постоянная Больцмана,  $1,38 \cdot 10^{-23}$  Дж/К;

$T$  – абсолютная температура в кельвинах, К.

Генри ( $K_H$ ) и обратной величины общего содержания БАВ в ЛРС ( $M/m_0$ ), мл/г.

Для выявления степени адекватности выдвигаемой рабочей гипотезы, авторы использовали регрессионный анализ экспериментальных данных в координатах предсказанных теорией  $1/C=f(V)$  и  $\ln(b/a)=f(1/T)$ . Анализ данных проводили с помощью надстройки анализ данных в MS Excel 2010.

**Таблица 1 – Основные параметры валидации метода анализа и пригодности ОФ ВЭЖХ системы для определения изосалипурпозид, салипурпозид, хлорогеновой кислоты**

Параметр	Фармакопейное условие [22]	Изосалипурпозид	Салипурпозид (сумма изомеров)	Хлорогеновая кислота
1. Время удерживания, мин*	-	20,1±0,2	11,9±0,2 и 12,8±0,2	6,3±0,3
2. Коэффициент разделения	≥1,5	3,0	3,1 и 3,2	11,0
3. Число теоретических тарелок	≥1000	103458	39541 и 29267	12282
4. Относительное стандартное отклонение, RSD, %	≤2,0	1,2	1,2	0,8
5. LOD, г/мл	-	4,1·10 <sup>-5</sup>	5,5·10 <sup>-6</sup>	2,2·10 <sup>-5</sup>
6. LOQ, г/мл	-	1,3·10 <sup>-4</sup>	1,7·10 <sup>-5</sup>	6,5·10 <sup>-5</sup>
7. Коэффициент детерминации, r <sup>2</sup>	≥0,98	0,9999	0,9999	0,9999
8. Линейное регрессионное уравнение, C(г/мл)=f(S(м·ПЕ·сек))	-	C=(2,79±0,06)·10 <sup>-7</sup> ·S	C=(3,94±0,01)·10 <sup>-7</sup> ·S	C=(2,92±0,04)·10 <sup>-7</sup> ·S

\* Примечание. Среднее значение и его ошибку (X±ΔX) вычисляли при числе повторов n=3 и уровне значимости P=0,95.

**Таблица 2 – Значения констант для БАВ из цветков бессмертника песчаного**

БАВ	Константа		
	ΔG, Дж/моль	g	m <sub>p</sub> , % масс.
1. Изосалипурпозид	5390±380	-1,5±0,2	22,0±3,0
2. Салипурпозид	19930±1030	-7,2±0,4	0,075±0,004
3. Хлорогеновая кислота	18640±2160	-5,4±0,9	0,45±0,08

Примечание. Наблюдений n=4, уровень доверительной вероятности P=0,95.

**Таблица 3 – Значения величины общего (исходного) содержания БАВ в ЛРС (m<sub>0</sub>), которые были найдены экспериментальным и теоретическим путем**

БАВ	Теоретически рассчитанное значение, m <sub>0</sub> /M, % масс.*	Экспериментальное значение, m <sub>0</sub> /M, % масс.**
1. Изосалипурпозид	1,58±0,06	1,46±0,07
2. Салипурпозид	0,47±0,02	0,43±0,02
3. Хлорогеновая кислота	0,19±0,04	0,19±0,01

Примечание. \* Наблюдений n=4, уровень доверительной вероятности P=0,95.

\*\* Количество повторов n=3, уровень доверительной вероятности P=0,95.

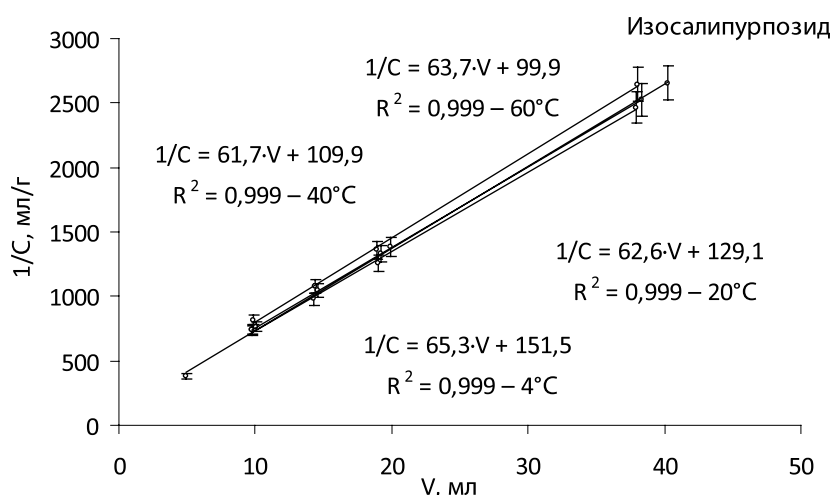


Рисунок 1 – Регрессионные уравнения зависимости концентрации изосалиципурпозид в извлечениях от объема экстрагента в координатах  $1/C=f(V)$

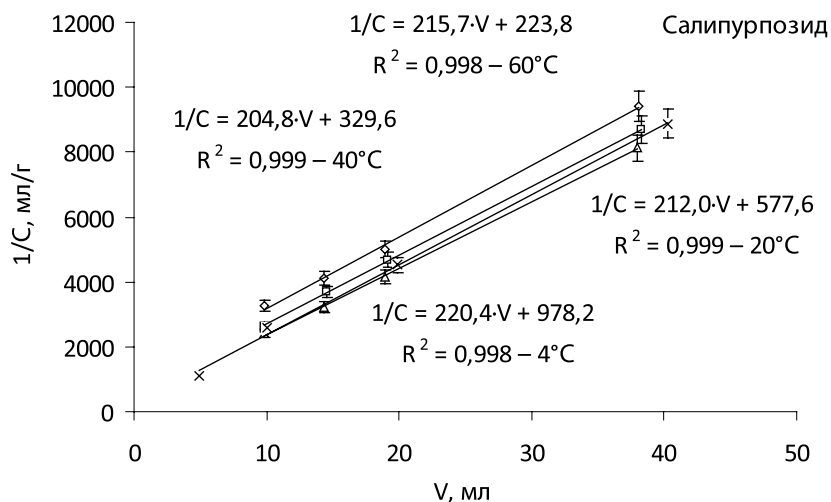


Рисунок 2 – Регрессионные уравнения зависимости концентрации салиципурпозид в извлечениях от объема экстрагента в координатах  $1/C=f(V)$

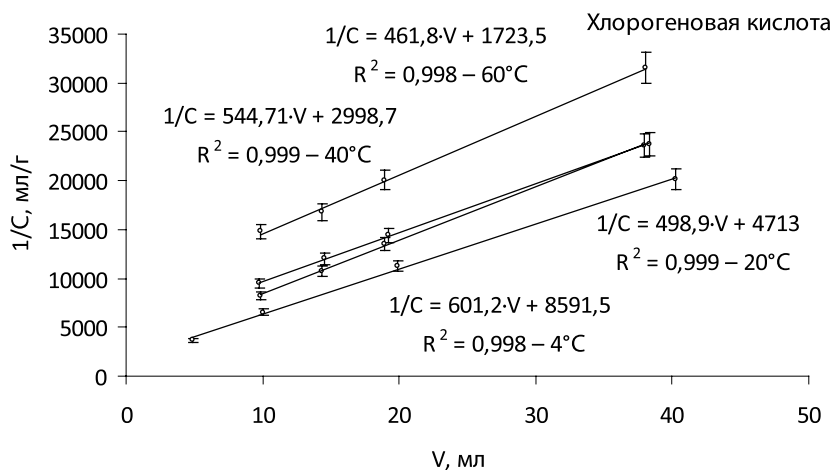


Рисунок 3 – Регрессионные уравнения зависимости концентрации хлорогеновой кислоты в извлечениях от объема экстрагента в координатах  $1/C=f(V)$

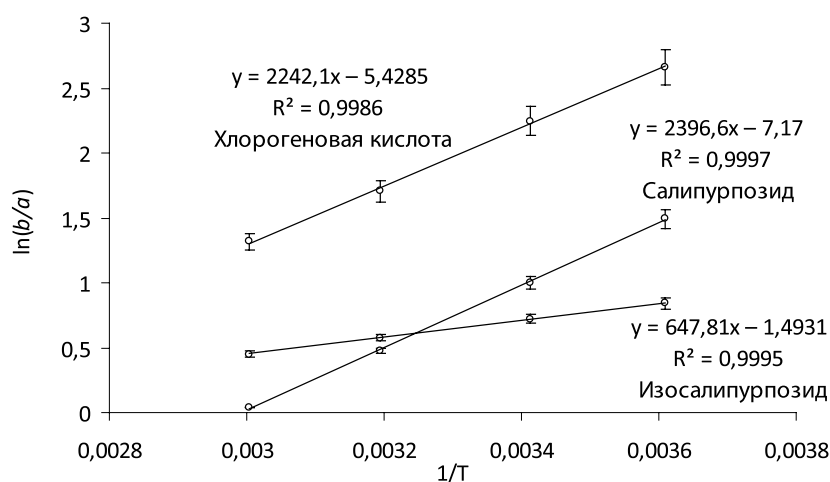


Рисунок 4 – Регрессионные уравнения зависимости эмпирических констант ( $a$ ,  $b$ ) от температуры в координатах  $\ln(b/a)=f(1/T)$  для БАВ из цветков бессмертника

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные данные и регрессионные линейные уравнения зависимости концентрации изосалипурпозида, салипурпозида и хлорогеновой кислоты в извлечениях от объема экстрагента в координатах, предсказанных теорией, представлены на рис.1, 2 и 3.

Как видно из представленных данных на рис. 1, 2 и 3 экспериментальные точки очень хорошо аппроксимируются регрессионными линейными уравнениями в предсказанных теорией координатах  $1/C=f(V)$ . При этом коэффициент детерминации, имеет значение  $R^2 \geq 0,998$ , что говорит о функциональной зависимости между изучаемыми параметрами и подтверждает адекватность уравнения (2).

Далее, полученные результаты использовали для построения регрессионных линейных уравнений зависимости константы Генри для изосалипурпозида, салипурпозида и хлорогеновой кислоты от температуры в координатах, предсказанных теорией, которые представлены на рис.4.

Как видно из представленных данных на рис.4, зависимость константы Генри от температуры для изосалипурпозида, салипурпозида и хлорогеновой кислоты, очень хорошо аппроксимируются регрессионными линейными уравнениями в предсказанных теорией координатах  $\ln(b/a)=f(1/T)$ . При этом коэффициент детерминации, также имеет высокое значение  $R^2 \geq 0,998$ , что говорит о функциональной зависимости между изучаемыми параметрами и подтверждает адекватность уравнения (3). Однако полученные результаты выявили дополнительную константу ( $g$ ) в уравнении (3), которая не предсказывалась теорией, что требует внесения экспериментально найденной константы ( $g=\ln(m_p/100)$ ) в исходное уравнение (1).

Значения констант ( $\Delta G$ ,  $g$  и  $m_p$ ) для БАВ из цветков бессмертника песчаного, которые были найдены согласно теоретически предложенных уравнений (2) и (3), а также эксперимента, представлены в табл.2.

Как видно из табл. 2, константа  $\Delta G$ , которая выражает энергетику процесса распределения БАВ между фазами находится на уровне 5–20 кДж/моль, что хорошо согласуется со значениями физической адсорбции веществ на адсорбентах [24]. Данный факт говорит о том, что БАВ в ЛРС находятся в связанном, вероятнее всего адсорбционном состоянии, как это обнаружил еще в начале XX века Цвет М.С. [25].

Заключительную проверку выдвигаемой рабочей гипотезы проводили с помощью сравнения экспериментально найденных и теоретически рассчитанных значений общего (исходного) содержания БАВ в ЛРС ( $m_o/M$ ), которые представлены в табл. 3.

Как видно из табл.3, экспериментально найденные и теоретически рассчитанные значения общего (исходного) содержания БАВ в цветках бессмертника песчаного ( $m_o/M$ ), достоверно не отличаются, друг от друга. Это дополнительно подтверждает адекватность уравнения (2).

Таким образом, полученные экспериментальные результаты хорошо согласуются с теоретически разработанными математическими моделями в виде уравнений (2) и (3). Однако эксперимент выявил необходимость введения в математическую модель дополнительной константы ( $g$ ), при этом уравнение (1), примет следующий вид:

$$\frac{n}{n_o} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{\Delta G}{kT} - g\right)} \quad (4)$$

Следовательно, выдвигаемая рабочая гипотеза относительно того, что механизм распределения БАВ между фазами в экстракционной системе объясняется и описывается классическим распределением Больцмана для дискретных значений энергии молекул (или квантовым распределением Ферми-Дирака), не отвергается.

В целом выдвигаемая рабочая гипотеза и раз-



работанная на ее основе математическая модель: объясняет механизм распределения БАВ в экстракционной системе между фазами; позволяет найти необходимые константы; прогнозировать равновесную (предельную) концентрацию БАВ в извлечении; и подобрать/рассчитать оптимальные значения объема и температуры экстрагента для достижения заданной степени истощения ЛРС по БАВ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена рабочая гипотеза, которая объясняет и количественно описывает распределение БАВ в экстракционной системе из цветков бессмертника песчаного и этанола 80% об.

С помощью рабочей гипотезы разработаны математические модели, адекватность которых доказана с помощью регрессионного анализа в предсказанных теорией координатах.

Найдены значения констант, которые входят в математическую модель. Экспериментально обнаружена необходимость введения в модель дополнительной константы.

Полученные результаты не отвергают гипотезу, что механизм распределения БАВ между фазами в экстракционной системе объясняется и описывается классическим распределением Больцмана для дискретных значений энергии молекул (или квантовым распределением Ферми-Дирака).

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают свою искреннюю благодарность Литвиненко Василию Ивановичу, д.хим.н., проф., заведующему лабораторией фитохимии и технологии готовых лекарственных форм государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков, Украина за предоставление стандартных веществ.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 12.6429.2017/БЧ «Комплексные исследования объектов растительного происхождения в процессе создания ряда целевых лекарственных форм для проктологии».

### АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Helichrysum arenarium subsp. arenarium: phenolic composition and antibacterial activity against lower respiratory tract pathogens / A.C. Gradinaru [et al.] // Natural Product Research. 2014. Vol. 28, Is. 22. P. 2076–2080. DOI: 10.1080/14786419.2014.924931.
2. Sandy Everlasting (Helichrysum arenarium (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological Properties / D. Pljevljakušić [et al.] // Front. Plant. Sci. 2018. Vol. 9. P. 1123. DOI: 10.3389/fpls.2018.01123.
3. Phytochemical analysis, antioxidant and antimicrobial activities of Helichrysum arenarium (L.) Moench. and Antennaria dioica (L.) Gaertn. Flowers / M. Babotă [et al.] // Molecules. 2018. Vol. 23, Is. 2. P. 409. DOI: 10.3390/molecules23020409.
4. Anti-atherosclerotic activities of flavonoids from the flowers of Helichrysum arenarium L. Moench through the pathway of anti-inflammation / Z. Mao [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. P. 2812–2817. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.076.
5. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: World Health Organization, 2010. 441 p.
6. Effect of flavone fractions of Helichrysum arenarium on liver lesions / J. Jelinek [et al.] // Cesk Fysiol. 1960. Vol. 9. P. 289–290. (in Czech)
7. Rashba E., Mostovova G. Relation of the antibacterial properties of Arenarin to the time of harvesting of Helichrysum arenarium and other factors // Mikrobiol Zh. 1962. Vol. 24, Is. 2. P. 48–55. (in Ukr)
8. Szadowska A. Pharmacological action of the galenicals and flavonoids isolated from Helichrysum arenarium // Acta Pol Pharm. 1962. Vol. 19. P. 465–479. (in Polish)
9. In vitro antioxidant properties of Helichrysum arenarium (L.) Moench. / E. Czinner [et al.] // J Ethnopharmacol. 2000. Vol. 73, Is. 3. P. 437–43. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00304-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00304-4).
10. Противотуберкулезная активность экстракта бессмертника песчаного (Helichrysum arenarium) in vitro / В.В. Скворцова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, N 2. С.30–33.
11. Anti-atherosclerotic activities of flavonoids from the flowers of Helichrysum arenarium L. Moench. through the pathway of anti-inflammation / Z. Mao [et al.] // Bioorg Med Chem Lett. 2017. Vol.27, Is. 12. P. 2812–2817. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.076.
12. Гудзенко А.В., Цуркан А.А. Разработка подходов к стандартизации цветков бессмертника песчаного (Helichrysum arenarium (L.) Moench) в растительных смесях // Фармация и фармакология. 2014. Т. 2, N 1(2). С. 29–34. DOI: [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-1\(2\)-29-34](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-1(2)-29-34).
13. Cytogenetic effects of Helichrysum arenarium in human lymphocytes cultures / H.E. Eroğlu [et al.] // Turk J Biol. 2010. Vol. 34. P. 253–259. DOI: 10.3906/biy-0906-31.
14. Helichrysum italicum: From traditional use to scientific

- data. Review / D.A. Viegas [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. 2014. Vol. 151, Is. 1. P. 54–65. DOI: 10.1016/j.jep.2013.11.005.
15. Phytochemical Analysis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. and *Antennaria dioica* (L.) Gaertn. Flowers / M. Babotă [et al.] // *Molecules*. 2018. Vol. 23, Is. 2. P. 409. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23020409>.
  16. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Куцян А.С. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник. Харьков: Діса плюс, 2016. 540 с.
  17. Куркина А.В., Рыжов В.М., Авдеева Е.В. Определение содержания изосалипурпоза в сырье и препаратах бессмертника песчаного // *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. Т. 46, N 3. С.28–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0753-9>.
  18. Літвіненко В.И., Попова Н.В., Волькович О.О. Цмини – ботанічна характеристика, хімічний склад та застосування // *Фармаком*. 2001. N 9. С. 9–15. (на Укр.)
  19. *Helichrysum arenarium* subsp. *arenarium*: phenolic composition and antibacterial activity against lower respiratory tract pathogens / A.C. Gradinaru [et al.] // *Natural Product Research*. 2014. Vol. 28, Is. 22. P. 2076–2080. DOI: 10.1080/14786419.2014.924931.
  20. Biologically active compounds of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. Eur / E. Czinner [et al.] // *J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999. Vol. 24, Is. 4. P. 309–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03190038>.
  21. Изучение и моделирование влияния растворителя на экстракцию изосалипурпоза из *Helichrysi arenarii* flores / Н.Н. Бойко [и др.] // *Фармация и фармакология*. 2018. Т. 6, N 4. С. 340–350. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-340-350
  22. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том I и IV. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
  23. Studying the polyphenolic structure of *Laurus Nobilis* L. leaves / E.T. Zhilyakova [et al.] // *Indo Am. J. Pharm. Sci*. 2017. Vol. 4, Is. 9. P. 3066–3074.
  24. Макаревич Н.А. Богданович Н.И. Теоретические основы адсорбции: учебное пособие. Архангельск: САФУ, 2015. 362 с.
  25. Цвет М. С. Хроматографический адсорбционный анализ. М.: Издательство Юрайт, 2017. 206 с.

## АВТОРЫ:

**Бойко Николай Николаевич** – кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарств, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0001-9222-2935. E-mail: boykoniknik@gmail.com,

**Жиликова Елена Теодоровна** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

**Малютина Анастасия Юрьевна** – кандидат фармацевтических наук, без звания, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. ORCID: 0000-0001-6170-2151. E-mail: malyutina\_a@bsu.edu.ru.

**Наплеков Денис Константинович** – аспирант 2-го года обучения кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: 783767@bsu.edu.ru.

**Шестопалова Наталья Николаевна** – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО НИУ «Бел-

ГУ» Минобрнауки России. E-mail: shestopalova@bsu.edu.ru.

**Марцева Диана Сергеевна** – аспирант 3-го года обучения кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: martseva@bsu.edu.ru.

**Новиков Олег Олегович** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий Центра коллективного пользования (научно-образовательный центр) «Центр контроля качества лекарств», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: 0000-0003-3145-6783. E-mail: ole9222@yandex.ru

**Писарев Дмитрий Иванович** – доктор фармацевтических наук, доцент, Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр) «Центр контроля качества лекарств», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: 0000-0002-2996-7712. E-mail: juniper05@mail.ru

**Мизина Прасковья Георгиевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». ORCID: 0000-0001-6510-9603. E-mail: mizina-pg@yandex.ru