

УДК 615.32: 547.97



Фенилпропаноиды как класс природных биологически активных соединений – органопротекторов

В.А. Куркин¹, Н.Р. Варина¹, Е.В. Авдеева¹, И.В. Рузаева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», 443000, Россия, г. Самара, Московское шоссе, д. 34

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Получена 25.10.2023

После рецензирования 24.11.2023

Принята к печати 15.12.2023

Цель. Анализ современного состояния исследований фенилпропаноидов как самостоятельного класса биологически активных соединений и перспектив их использования для разработки лекарственных средств и биологически активных добавок.

Материалы и методы. Были изучены работы за период с 1968 по 2023 гг. в базах данных Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, e-library.ru, научно-информационной сети ResearchGate. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: «фенилпропаноиды», «антиоксиданты», «гепатопротекторы», «иммуномодуляторы», «органопротекторы», «анксиолитики», «адаптогены», «профилактическая медицина», «саногенез», «лекарственные препараты», «биологически активные добавки к пище», «спортивная медицина» и их англоязычные аналоги.

Результаты. В работе рассмотрены ключевые этапы и результаты изучения класса фенилпропаноидов в следующих аспектах: химическая структура и классификация, биосинтез и роль в биогенезе других классов фенольных соединений, распространение в растительном мире, биологическая и фармакологическая активность, поиск растительных источников и их использование в медицине и фармации. Обсуждены существующие и потенциальные возможности применения фенилпропаноидов в профилактических и терапевтических целях.

Заключение. Анализ научных публикаций по фармакогностическому и медико-биологическому изучению лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды, обосновывает целесообразность их рассмотрения как самостоятельного класса биологически активных соединений. Органопротекторный профиль действия и широкий спектр специфической фармакологической активности фенилпропаноидов связан общими звеньями саногенеза системы «прооксидант – антиоксидант». С позиции зависимости: «химический состав – структура соединений – спектр активности» обоснован выбор перспективных растительных источников для разработки лекарственных средств и биологически активных соединений с заданными свойствами.

Ключевые слова: фенилпропаноиды; антиоксиданты; гепатопротекторы; иммуномодуляторы; органопротекторы; анксиолитики; адаптогены; профилактическая медицина; саногенез; лекарственные препараты; биологически активные добавки к пище; спортивная медицина

Список сокращений: АФК – активные формы кислорода; БАД – биологически активная добавка к пище; БАС – биологически активное соединение(я); ЛП – лекарственный препарат; ЛРС – лекарственное растительное сырье; ЛС – лекарственное средство; ЦНС – центральная нервная система.

Для цитирования: В.А. Куркин, Н.Р. Варина, Е.В. Авдеева, И.В. Рузаева. Фенилпропаноиды как класс природных биологически активных соединений – органопротекторов. *Фармация и фармакология*. 2023;11(5):399-411. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-399-411

© В.А. Куркин, Н.Р. Варина, Е.В. Авдеева, И.В. Рузаева, 2023

For citation: V.A. Kurkin, N.R. Varina, E.V. Avdeeva, I.V. Ruzaeva. Phenylpropanoids as a class of natural biologically active organo-protective compounds. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(5):399-411. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-399-411

Phenylpropanoids as a class of natural biologically active organo-protective compounds

V.A. Kurkin¹, N.R. Varina¹, E.V. Avdeeva¹, I.V. Ruzaeva²

¹ Samara State Medical University
89, Chapaevskaya Str., Samara, Russia, 443099

² Samara University,
34 Moskovskoe Hwy, Samara, Russia, 443000

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Received 25 Oct 2023

After peer review 24 Nov 2023

Accepted 15 Dec 2023

The aim of the work was to analyze the current research state of phenylpropanoids as a special specific class of biologically active compounds and the prospects for their use for the development of medicines and biologically active food additives.

Materials and methods. The scientific data for the period from 1968 to 2023 were studied in the databases of Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, e-library.ru, ResearchGate – a scientific information network. Herewith, the following keywords were used: “phenylpropanoids”, “antioxidants”, “hepatoprotectors”, “immunomodulators”, “organoprotectors”, “anxiolytics”, “adaptogens”, “preventive medicine”, “sanogenesis”, “medicines”, “biologically active food additives”, “sports medicine” and their English-language analogues.

Results. This scientific research examines the main stages and results of studying the class of phenylpropanoids in the following aspects: a chemical structure and classification, biosynthesis and its role in the biogenesis of other classes of phenolic compounds, their distribution, biological and pharmacological activity in the plant world, the search for plant sources and their use in medicine and pharmacy. The existing and potential applications of phenylpropanoids for preventive and therapeutic purposes are discussed.

Conclusion. The analysis of the scientific publications on the pharmacognostic and biomedical studies of the medicinal plants containing phenylpropanoids, substantiates the expediency of considering them as an autonomous specific class of biologically active compounds. The organoprotective profile of their action and a wide range of specific pharmacological activities of phenylpropanoids are connected by common links of the sanogenesis in the “prooxidant–antioxidant” system. The choosing of promising plant sources for the development of medicines and biologically active compounds with specified properties is justified from the dependence position of “chemical composition – structure of compounds – spectrum of activity”.

Keywords: phenylpropanoids; antioxidants; hepatoprotectors; immunomodulators; organoprotectors; anxiolytics; adaptogens; preventive medicine; sanogenesis; medicines; biologically active food additives; sports medicine

Abbreviations: ROS – reactive oxygen species; BAFA – biologically active food additives; BAC(s) – biologically active compound(s); MPRMs – medicinal plant raw materials; MR – medicinal remedy; CNS – central nervous system.

ВВЕДЕНИЕ

Процессы биосинтеза в растениях приводят к накоплению первичных и вторичных метаболитов, многие из которых представляют высокую ценность для применения в медицинских целях. К таковым относятся фенилпропаноиды, которые представляют собой ароматические, в основном, фенольные соединения, содержащие в структуре один или несколько фрагментов фенилпропана (C_6-C_3) [1].

К настоящему времени усилиями отечественных и зарубежных ученых накоплен значительный объем данных по обсуждаемым биологически активным соединениям (БАС), в том числе ранее обобщенных и систематизированных в ряде монографий и обзорных работ. Они преимущественно посвящены рассмотрению фенилпропаноидов как класса химических соединений природного происхождения [2]. Текущий запрос научного сообщества состоит в том, чтобы на основе имеющихся знаний о химической структуре, физико-химическим свойствам, сведений о химическом

составе видов лекарственного растительного сырья (ЛРС), накопленного опыта медицинского применения перейти к оценке текущего состояния фармакогностических и медико-биологических данных, а также перспективам реализации лечебно-профилактического потенциала фенилпропаноидов.

Данный обзор с позиций преемственности в накоплении научного знания на основе принципов доказательной фармации и медицины должен послужить ориентиром для создания органопротекторных лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) на основе фенилпропаноидов и их производных для терапии и профилактики широкого нозологического спектра, в т.ч. в области спортивной медицины.

ЦЕЛЬ. Анализ современного состояния исследований фенилпропаноидов как самостоятельного класса природных соединений и перспектив их использования для разработки лекарственных средств и биологически активных добавок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ и систематизация материала осуществлялись с помощью научных баз данных Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, e-library.ru, а также научно-информационной сети ResearchGate (из более 350 статей отобраны как наиболее значимые 56 публикаций). Временной период охвата опубликованных научных данных составил интервал с 1968 по 2023 годы. Информационный поиск проводился по следующим ключевым словам: «фенилпропаноиды», «антиоксиданты», «гепатопротекторы», «иммуномодуляторы», «органопротекторы», «анксиолитики», «адаптогены», «профилактическая медицина», «саногенез», «лекарственные препараты», «биологически активные добавки к пище», «спортивная медицина» и их англоязычные аналоги.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Историческая справка

Разноплановое изучение фенилпропаноидов и их производных профессиональным научным сообществом проводится на протяжении последних 70–80 лет [1, 3–5].

Само название «фенилпропаноиды», также как и такие понятия как «фенилэтаноиды» и их производные (гидроксифенилпропаноидные и фенилэтаноидные гликозиды), «простые фенольные соединения», «фенолкарбоновые кислоты», «конъюгаты кофейной кислоты» и ряд других обозначений использовались широко в научной литературе, начиная с 1950-х годов прошлого столетия и часто накладывались по смыслу (иногда с подменой понятий: например, гидроксикоричные кислоты назывались карбоновыми кислотами), что требовало стройной химической систематизации с позиций структурных особенностей названных групп соединений. Химическая классификация соединений фенольной природы с учетом органической связи между соединениями и последовательности их биосинтеза появилась только на рубеже веков и в настоящее время является основополагающей в современной фармакогнозии [1]. Принципиальной позицией является собственно классификация самих фенилпропаноидов – соединений на основе фенилпропанового фрагмента, а также их положение в общей классификации соединений фенольной природы в логике биосинтеза и усложнения структуры углеродного скелета. Это стало возможным по мере накопления данных для широкого круга выделенных соединений фенольной природы с использованием структурных методов анализа [1].

В 2000-х годах в продолжение фундаментальных работ по изучению фенилпропаноидов на основе изучения медико-биологических свойств и установления характерного профиля активности понимание фенилпропаноидов расширилось до обозначения как самостоятельного класса природных

биологически активных соединений (БАС). В это же время получил развитие системный подход к изучению химического состава, стандартизации и поиску перспективных сырьевых источников с позиций выявленного спектра фармакологической активности лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды. Обнаружение новых свойств данного класса БАС, в том числе их роли для самих растений, например, в качестве УФ-протекторов (что пока не перенесено в медицинскую практику) [6, 7], данных по распространенности, а также перекрывание научных областей: данных по поддержанию системы гомеостаза, и, в частности, иммунного гомеостаза, понимания механизмов пато- и саногенеза и непосредственно фармакогностического знания существенно расширили спектр представлений о возможностях использования фенилпропаноидов, о чем свидетельствует мировой публикационный поток [8–11].

Речь идет о параллельном во времени с успехами в фармакогнозии изучении фундаментальных основ жизнедеятельности организма, системы гомеостаза, что, в свою очередь, послужило методологическим обоснованием для изучения медико-биологических свойств нового класса соединений БАС. Последние десятилетия прошлого века и первые десятилетия XXI века ознаменовались глубоким, на молекулярном уровне изучением системы «прооксидант – антиоксидант», иммунного гомеостаза, модуляции управляющих сигналов, белок-белкового взаимодействия и позволило углубить понимание организма как целостной системы. В частности, в широком смысле повреждающие факторы внешней и внутренней среды, инфекционной и неинфекционной природы вызывают совокупность ответных реакций на разных уровнях организации живого, формируя этиопатогенетические кластеры [12]. На эту совокупность патологических реакций (звенья патогенеза) организм отвечает активацией соответствующих звеньев саногенеза. Далеко не всегда организм может справиться сам, что приводит к формированию патологических состояний и болезней различных систем и органов, что диктует необходимость комплексного противостояния, в т.ч. медикаментозного органопротекторного воздействия. Оно призвано компенсировать недостаточность эндогенных факторов биорегуляции и защиты (специфической и неспецифической), истощение антиоксидантного потенциала организма, адаптационных возможностей [12–14]. Именно в этом направлении большинством исследовательских коллективов рассматривается лечебно-профилактический потенциал фенилпропаноидов, а также связанные через звенья саногенеза виды специфической фармакологической активности.

Работы в основном отечественных ученых последних десятилетий в отношении более 20 видов растений, содержащих преимущественно (в качестве ведущей группы БАС) фенилпропаноиды

и их производные, привели к получению ценных прикладных данных и линейки ЛП. Для выделенных индивидуальных соединений фенилпропаноидной природы и суммарных нативных комплексов действующих веществ было конкретизировано антиоксидантное, гепатопротекторное, нейротропное и иммуномодулирующее действие в зависимости от структуры действующих веществ [15–18]. Показано, что спектр указанной активности напрямую зависит от принадлежности соединений к классификационным группам фенилпропаноидов (производные коричных спиртов, кислот, неолигнаны, лигнаны, флаволигнаны и др.) и особенностей химического строения: антиоксидантная активность и иммуномодулирующее действие – общие характерные признаки класса БАС; адаптогенные свойства – в разных аспектах также присущи большинству выделенных и изученных соединений и суммарному нативному комплексу действующих веществ растений, но более выражены для производных коричных спиртов, для этой группы – как простых, так и сложных фенилпропаноидов, наиболее выражены стимулирующие ЦНС свойства, лидерами по гепатопротекторной активности являются флаволигнаны. Эти данные с позиции взаимосвязи: «химическая структура – фармакологическое действие – применение» по поводу воздействия фенилпропаноидов на звенья антиоксидантной защиты, модуляции иммунного ответа и в целом активации неспецифической сопротивляемости и систем адаптации организма позволили обосновать рациональное использование соответствующих растительных источников для получения разнообразных фитосубстанций для клинического применения и профилактики целого ряда заболеваний [19–22]. Это является, на наш взгляд, текущим итогом сегодняшнего дня, а также отправной точкой для дальнейших работ.

Рассмотрим различные аспекты современных представлений о фенилпропаноидах, как основание для реализации дальнейших перспектив их рационального использования в медицине и фармации.

Представление о классе фенилпропаноидов

Фенилпропаноиды широко распространены в растительном мире, но поскольку в качестве самостоятельного класса природных БАС были введены в фармакогнозию сравнительно недавно, данные соединения можно рассматривать, несмотря на длительную историю интереса к ним, как относительно молодой класс вторичных метаболитов [1, 2]. Для них усилиями отечественных и зарубежных ученых углубленно изучены структурные особенности и физико-химические свойства. В частности, для фенилпропаноидов показано, что наиболее значимыми для установления химического строения является спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), которая в совокупности

с данными масс-спектрометрии, УФ-спектрометрии и результатами химических реакций позволяют однозначно установить структуру. Так, на спектрах ^1H -ЯМР на шкале химических сдвигов в области 6,7–7,3 присутствуют сигналы резонанса ароматических протонов и в области 8,5 и 6,3 м.д. алифатических протонов [1, 5].

Предложена классификация фенилпропаноидов и их производных на основе данных о структуре соединений и биосинтезе, что в 1996 г. привело к пересмотру всей химической классификации фенольных соединений. В соответствии с данной классификацией фенилпропаноиды целесообразно не только выделять в отдельный класс БАС, но и внутри класса по продуктам биосинтеза делить на подгруппы по нескольким основаниям: по числу фенилпропановых фрагментов – на простые и сложные (лигнаны), в зависимости от функциональной группы пропанового фрагмента еще на несколько групп, из которых наибольшее медико-профилактическое значение имеют коричные спирты и коричные кислоты, а также выделяются органически связанные небольшие по количеству группы БАС, как правило, образованные путем окислительного сочетания фенилпропанового фрагмента с другими классами соединений (флаволигнаны, кумаринолигнаны, ксантонолигнаны, алкалоидолигнаны), есть и некоторые другие основания для классификации [1].

Все это принципиально важно с позиции установления зависимости: «структура – активность», в т.ч. биологическая активность и фармакологические эффекты как исходных соединений, так и их производных. Исследования зарубежных ученых показывают, что высокой метаболической активностью обладают гликозиды п-кумаровой, кофейной и феруловой кислот, являющихся важнейшими метаболитами природных БАС. Если же рассматривать коричные спирты, то по результатам наших исследований установлено, что реакционная способность растет в ряду: коричный спирт – п-кумаровый спирт – канифериловый спирт – синаповый спирт, поскольку в данном ряду растет число функциональных групп, участвующих в реакциях окислительного сочетания, результатом чего является образование молекул лигноидов и лигнанов. Указанное выше объясняет тот факт, что в природе чаще всего встречаются указанные сложные фенилпропаноиды на основе каниферилового или синапового спиртов [1, 11, 21].

Биосинтез фенилпропаноидов и их биогенетическая роль в синтезе других фенольных соединений, распространение в растительном мире

Простые фенилпропаноиды, прежде всего, п-кумаровая (гидроксикоричная) кислота образуются шикиматным путем из фенилаланина и тирозина, а также из промежуточных соединений на пути их образования (хинная и шикимовая кислоты).

Из гидроксикоричной кислоты под влиянием гидроксилирующих (гидроксилаза коричной кислоты и полифенолоксидаза) и метилирующих ферментов образуются с соответствующими функциональными группами представители данного класса БАС [1, 4].

Биосинтез простых фенилпропаноидов можно рассматривать как первую ступень синтеза целого ряда фенольных соединений, относящихся к другим самостоятельным классам фенольных соединений. Так, в структуре ряда простых фенольных соединений, кумаринов, флавоноидов, дубильных веществ конденсированной природы обнаруживаются фенилпропановые фрагменты, что указывает на роль фенилпропаноидов как биогенетического предшественника. При этом, в образовании углеродных скелетов указанных самостоятельных классов и групп фенольных соединений процессы биосинтеза идут по ацетатно-шикиматному пути в результате халкон-синтетазной реакции, реакций гидроксилирования и изомеризации, конденсации и др. В отношении сочетаний фенилпропаноидов между собой и с веществами иной природы (не только фенольной), выделяются, соответственно, лигнаны и лигноиды, объединенные общим понятием сложных фенилпропаноидов. В основе их биосинтеза, как отмечалось ранее, реализуется окислительное сочетание, преимущественно по пропановому фрагменту молекулы со стороны фенилпропаноида [4, 5, 11].

На сегодняшний день литературные данные и собственные исследования показывают, что фенилпропаноиды наиболее широко распространены и в значительных количествах до 3–4% накапливаются в растениях следующих семейств: сложноцветных, или астровых (*Asteraceae*), аралиевых (*Araliaceae*), толстянковых (*Crassulaceae*), ивовых (*Salicaceae*), подорожниковых (*Plantaginaceae*), губоцветных, или яснотковых (*Lamiaceae*), маслинных (*Oleaceae*) и др. [2, 5, 23]. При этом, связь между таксономическими единицами и классификационными подгруппами фенилпропаноидов не выявлена. Вероятно, фенилпропаноиды как биогенетические предшественники, особенно родоначальники рядов коричных кислот и спиртов, уже выявлены и ожидаемы во всех растениях, содержащих разнообразный спектр соединений фенольной природы. Открытым остается только вопрос о конечном накоплении вторичных метаболитов в ЛРС. Есть примеры нахождения одного и того же фенилпропаноида в представителях далеких в таксономическом отношении семейств: гликозид синапового спирта под названиями сирингин и элеутерозид В в разное время выделен и независимо назван исследователями созвучно сырьевым источникам – кора сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.) и корневища элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. Et Maxim.) Maxim.), соответственно. Есть примеры только единичного нахождения сложных фенилпропаноидов в конкретных растениях – например, флаволигнаны

расторопши; единичны случаи обнаружения алкалоидолигнанов и ксантонолигнанов. Однако в этом вопросе точку ставить рано с учетом биогенетической роли фенилпропаноидов [2].

Из всего разнообразия достаточно глубоко на сегодняшний день изучены растения, на наш взгляд, представленные следующими видами сырья: плоды расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn., корневища с корнями левзеи сафлоровидной (рапонтикум сафлоровидный) – *Rhaponticum carthamoides* (Willd) DS, трава эхинацеи пурпурной – *Echinacea purpurea* (L.) Moench., сем. сложноцветные, или астровые (*Asteraceae*); корневища с корнями элеутерококка колючего – *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. Et Maxim.) Maxim., сем. аралиевые (*Araliaceae*); корневища и корни родиолы розовой – *Rhodiola rosea* L., сем. толстянковые (*Crassulaceae*); кора видов ивы – *Salix species*, сем. ивовые (*Salicaceae*); мелисса лекарственная – *Melissa officinalis* L., сем. губоцветные (*Lamiaceae*); сирень обыкновенная – *Syringa vulgaris* L., сем. маслинные (*Oleaceae*); лимонник китайский – *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill., сем. лимонниковые (*Schizandraceae*) [23–25].

Остановимся на данной выборке растительных источников с позиции научного обоснования для разработки ЛП и БАД в аспектах: химический состав, подходы к выделению и анализу действующих веществ (целевых групп БАС и ведущей группы – аналитов), решение проблемы стандартизации, обоснование применения в медицинской практике [26].

Фитохимические аспекты изучения и решения вопросов стандартизации избранных видов

К числу наукоемких этапов исследований, но совершенно необходимых с позиции понимания потенциала ЛРС, его стандартизации, получения различных фитосубстанций относится изучение химического состава. В случае с выделением в индивидуальном виде фенилпропаноидных соединений и их производных задача представляется сложной и многостадийной: не все соединения кристаллические, много сопутствующих по полярности и хроматографическому поведению; вещества вступают в реакции с этиловым спиртом, есть и ряд других сложностей. Однако к настоящему времени учеными выработаны принципиальные схемы для выделения группы коричных спиртов и коричных кислот. Установлен диапазон концентраций этилового спирта – 40–70% (по нашим наблюдениям, предпочтительнее 70% спирт этиловый, особенно если стоит задача максимально извлечь большинство соединений фенольной природы). Для разделения исходного извлечения используется адсорбционная колоночная хроматография. В качестве сорбента используют силикагель и полиамид (по нашим наблюдениям, достаточно невысоких слоев сорбента, в приоритете – диаметр слоя сорбента), в качестве системы элюентов –

растворители и их смеси по возрастанию полярности в ряду: *n*-гексан, хлороформ, спирт этиловый, вода. Полученные целевые фракции (контроль методом ТСХ) подвергаются рехроматографии, кристаллизации и перекристаллизации из соответствующих растворителей. В случае с производным гидроксикоричных кислот (некристаллические соединения) дополнительно используется сефадекс (молекулярные сита). Таким образом, получены государственные стандартные образцы (ГСО) коричных спиртов кристаллической природы – розавин, триандрин, сиригин, силибина, тогда как индивидуальные соединения являются представителями группы коричных кислот (кофейная, розмариновая, цикориевая и другие кислоты) имеют статус только рабочих стандартных образцов [1, 2].

Современные инструментальные возможности значительно упрощают рутинную практику выделения и очистки соединений – большинство фенилпропаноидных гликозидов получены к настоящему времени с использованием препаративной ВЭЖХ. Однако тонкие моменты изучения полного спектра БАС растений, а также получения веществ-стандартов по-прежнему требуют тонкой работы по разделению веществ путем рехроматографии и перекристаллизации веществ из разных растворителей [1].

Для обнаружения фенилпропаноидов в сырье и экстракционных (галеновых) препаратах хорошо себя зарекомендовал ТСХ-анализ с использованием системы: «хлороформ–метанол–вода» (26:14:3) или «хлороформ–этанол–вода» (26:13:4), при этом показатель R_f находится в диапазоне 0,4–0,5. Последующий просмотр хроматографических пластин проводится в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 и 254 нм. Фенилпропаноиды имеют голубовато-фиолетовую флуоресценцию (облучение при 365 нм) или при наличии свободных фенольных гидроксильных групп обнаруживаются в виде фиолетово-малиновых пятен (облучение при 254 нм). Для соединений с низкой полярностью, в частности, флаволигнанов, эффективное разделение достигается в системе: «циклогексан–ацетонитрил» (6:4). Просмотр в УФ-свете при 254 нм позволяет выявить фиолетовые пятна в аналитической области хроматограммы. Помимо ТСХ-анализа для целей качественного анализа сырья и препаратов активно используется УФ-спектр. Он является характерным для производных коричных спиртов – наблюдается единственный максимум поглощения в диапазоне 250–270 нм, точное значение зависит в основном от наличия количества свободных гидроксильных радикалов в фенольном фрагменте; для производных коричных кислот характерно несколько максимумов поглощения – при 235, 242, 325–330 нм (основной) [2, 27].

Описанные характеристики хроматографического поведения, в том числе реализованные и в ВЭЖХ-анализе [28, 29], и данные электронных

спектров фенилпропаноидов служат основой для разработки унифицированных методик анализа для лекарственного растительного сырья и препаратов, находят отражение в т.ч. в нормативной документации (соответствующие разделы Государственной фармакопеи Российской Федерации последних изданий) и при поиске перспективных сырьевых источников для разработки ЛС и БАД, подтверждается многочисленными публикациями по определению суммы гидроксикоричных кислот и производных коричных спиртов [30–32].

При этом в предложенных методиках качественного и количественного анализа используются вещества-стандарты (их разработка традиционно считается одной из наиболее наукоемких задач в фармакогнозии). На сегодняшний день предложены способы получения веществ-стандартов. Последовательность следующая:

- Определение в ходе фитохимических исследований сырья доминирующих и диагностически значимых веществ – потенциальные кандидаты на статус стандартных веществ;
- Оценка возможности их выделения в индивидуальном виде – задача существенно облегчается в случае кристаллической природы вещества (как для очистки соединения с минимизацией потерь, так и последующего изучения физико-химических характеристик, можно использовать температуру плавления в качестве одного из критериев чистоты соединения и ряд других преимуществ);
- Определение физико-химических констант соединений, разработка методик оценки показателей их качества.

Далее следует этап использования веществ-стандартов в аналитических целях – выбор аналитических методов и разработка методик качественного и количественного анализа по ведущей группе соединений [1, 2].

В частности, для обсуждаемой приоритетной группы растительных источников обоснованы следующие подходы: ведущей группой БАС для сырья и препаратов родиолы розовой, элеутерококка колючего и сирени обыкновенной являются гликозиды коричных спиртов. Соответственно, веществами стандартами для них являются ГСО розавин и сиригин; оценка качества сырья и препаратов расторопши пятнистой должна проводиться по сумме флаволигнанов – предложен ГСО силибин, и определение суммы флаволигнанов ведется в пересчете на силибин; в отношении сырья и препаратов Melissa лекарственной и эхинацеи пурпурной – аналитами являются гидроксикоричные кислоты, поэтому с использованием соответствующих РСО ведется пересчет на розмариновую или цикориевую кислоту, но возможна замена на кофейную кислоту – ведущая и анализируемая группа для эхинацеи и анализируемая для Melissa (эфирные масла) [2, 33, 34].

**Медико-биологические свойства
фенилпропаноидов и теоретические
предпосылки их использования
в медицинской практике**

При выборе потенциального круга лекарственных растений, которые могли бы служить источником получения лечебных и профилактических средств для применения при широком нозологическом спектре заболеваний, а также при повышенных физических и интеллектуальных нагрузках, связанных со стрессовым фактором, в т.ч. при хронической усталости, истощении внутренних резервов антиоксидантой защиты, механизмов адаптации важно привлекать БАС, активирующие или модулирующие звенья саногенеза [14, 26].

Изучение антиоксидантных, гепатопротекторных, адаптогенных, иммуномодулирующих и нейротропных свойств различных фитосубстанций и индивидуальных фенилпропаноидных соединений и их производных, а также подтвержденная безопасность (класс малотоксичных соединений) позволяют отнести их к ценным органопротекторам. При этом, для конкретных назначений важно учесть профиль специфической фармакологической активности и с опорой на знание химического состава изучить зависимость «структура соединения – биологическая активность» и «химический состав – фармакологическое действие». Такие работы велись многими отечественными и зарубежными учеными, что на сегодняшний день позволяет сгруппировать растительные источники, содержащие фенилпропаноиды и их производные по перспективам использования в лечебно-профилактических целях [2, 23].

Антиоксидантная активность ярче всего проявляется (по влиянию на АФК и процессы ПОЛ, негативные последствия данных процессов – ловушки свободных радикалов, активаторы ряда антиоксидантных ферментов) у веществ с наибольшим числом фенольных –ОН и –ОСН₃ групп, а также при наличии системы сопряженных двойных связей. Какие-либо особенности и трансформации пропанового фрагмента в эффект не вносят. Другими словами, антиоксидантную активность можно считать характерным свойством всех фенилпропаноидов. Приоритетной группой веществ являются флаволигнаны расторопши, причем в природном комплексе флаволигнаны+флавоноиды фитосубстанции растения активнее. Для них отмечена и самая высокая гепатопротекторная активность [35].

Иммуномодулирующая активность отмечена у всех фенилпропаноидов, что можно объяснить, как минимум, общим благотворным антиокислительным эффектом, в т.ч. на иммунную систему. Исходя из этого, следует от всех обсуждаемых объектов ожидать в той или иной мере иммунокоррекции (описаны влияние на клеточное и гуморальное звено иммунитета, активизация фагоцитоза). Четкой зависимости «структура – активность» пока

не выявлено. При этом признанным лидером в иммуномодулирующем действии являются препараты эхинацеи пурпурной, в траве которой накапливаются цикориевая кислота и другие конъюгаты кофейной кислоты. Определенный вклад в иммунотропное действие вносят гетерополисахариды растений с иммуностимулирующими свойствами [22, 36, 37].

Тонизирующие и адаптогенные свойства наиболее присущи группе коричных спиртов, которые являются основными действующими веществами сырья родиолы розовой, лимонника китайского, элеутерококка колючего, сирени обыкновенной. В данной группе прослеживается связь: гликозиды активнее соответствующих агликонов [38–41]. Самый широкий спектр нейротропной активности присущ препаратам родиолы розовой (за счет содержания розавина и других простых и сложных фенилпропаноидов). Определенный вклад вносит фенилэтанол салидрозид (актопротекторная активность) [38, 42].

Анаболические и общестимулирующие свойства связывают с содержанием экидистероидов в левзее сафлоровидной, что представляет интерес для подготовки спортсменов и лиц, ведущих активный образ жизни [43–45].

У коричных кислот активизирующего действия на ЦНС нет, но есть другое ценное свойство – они являются анксиолитиками (в частности, мелисса лекарственная и мята перечная) [46–48].

Для получения лекарственных препаратов из ЛРС, содержащего фенилпропаноиды, ученые идут разными путями. Традиционный и при этом современный подход – экстрагирование нативной гаммы действующих веществ [2, 49, 50]. При этом, исследователи принимают во внимание биосинтетическую обусловленность совместного присутствия фенилпропаноидов и других групп взаимосвязанных с ними фенольных соединений (кумаринов, флавоноидов, дубильных веществ и др. классов) в лекарственных растениях, что также является немаловажным фактором при выборе того или иного растительного объекта в качестве источника получения БАС для создания новых ЛС и БАД. Основание: нативные гаммы БАС различных классов в качестве целевых групп действующих веществ имеют преимущество комплексное воздействие, т.е. поддерживают нормальное состояние и работу функциональных систем организма при воздействии различных негативных факторов внешней и внутренней среды, инфекционной и неинфекционной природы, так как во многих случаях отмечается синергетическое влияние различных видов биологической активности, присущих одному виду ЛРС и сонаправлено действующих на организм (нежели их алгебраическая сумма), и, соответственно, ведущая к усилению основного фармакологического эффекта [22–25].

Кроме того, представляется перспективным

создание комплексных фитосубстанций на основе комбинации видов ЛРС – их суммарных извлечений и очищенных сумм соединений, а также индивидуальных веществ растительного и иного происхождения. Это витамины и витаминоподобные вещества, аминокислоты, макро- и микроэлементы, металлорганические соединения и ряд других ценных ингредиентов и условно-вспомогательных веществ. Данный подход, отталкиваясь от традиционного получения экстракционных препаратов, сейчас наиболее активно развивается в профилактическом направлении, в секторе БАД [20, 26, 49].

Наряду с экстракционными способами получения ЛП используется и биотехнологический подход, особенно если есть цель повысить выход конкретных действующих веществ в суммарных извлечениях или получить их в индивидуальном виде. Подход представляется актуальным, например, для такого редкого и ценного растения, как родиола розовая («золотой корень»), а также близкородственных видов (ввиду высокой стоимости, трудоемкости процесса препаративного разделения нативной гаммы или выделения индивидуальных природных соединений) [33, 42, 51, 52]. Также есть попытки получения дериватов и иных продуктов превращения соединений фенилпропаноидной природы методами синтеза и полусинтеза [23, 31]. Как например, получение водорастворимой соли – гемисукцината силибина, оказавшего при инъекционном введении мощный антитоксический эффект в отношении выделенных ядов бледной поганки в опытах на животных [2].

Разработка лекарственных препаратов и БАД на основе фенилпропаноидов

Как показано в работе многочисленных авторов, лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды, являются ценным источником для получения ЛП и БАД для профилактики и лечения широкого нозологического спектра заболеваний, причиной или следствием которых является нарушение системы «прооксидант – антиоксидант», наблюдается смещение равновесия в сторону прооксиданта при истощении внутренних звеньев ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты. Одним из общих звеньев патогенеза широкого нозологического спектра является свободнорадикальный механизм повреждения клеточных мембран. При этом, в организме образуется избыточное количество свободных радикалов, в частности АФК, организм утрачивает способность поддерживать баланс свободных радикалов, что приводит к поражению клетки, формированию патологических процессов, окислительному стрессу и различным клиническим проявлениям (нарушениям нормальной работы нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, снижению специфической и неспецифической сопротивляемости организма, ускорению

процесса старения и возрастанию угрозы развития онкопатологии). В данном случае фенилпропаноиды и их производные, выступая в роли «ловушки свободных радикалов», предотвращая при этом негативное воздействие свободных радикалов, АФК и других повреждающих агентов на клетки организма, усиливают собственную антиоксидантную защиту организма и создают благоприятные условия для формирования эффективного иммунного ответа [12–14, 17].

Для всех рассматриваемых в настоящем обзоре видов ЛРС характерно антиоксидантное действие, что нами рассматривается как ключевой фактор обеспечения органопротекторного действия ЛП и БАД на их основе.

Ряд из далее приведенных примеров в зависимости от ранее рассмотренных структурных особенностей фенилпропаноидов и их производных имеют наряду с общим антиоксидантным звеном воздействия и более узкие сферы применения. Рассмотрим данный спектр с указанием основных действующих веществ (они, соответственно, предложены в качестве СО для решения вопросов стандартизации ЛРС и соответствующих препаратов):

- Родиола розовая – нейротропная и тонизирующая активность (розавин), актопротекторная активность (салидрозид); противоонкологическое действие (лигнан ларицирезинол) [38].
- Лимонник китайский – стимулирующее ЦНС и общетонизирующее действие (γ-схизандрин) [41, 53].
- Элеутерококк колючий – нейротропная активность (элеутерозид В), в т.ч. обладает стимулирующим ЦНС действием, иммуномодулятор [39, 50].
- Сирень обыкновенная – нейротропная активность (элеутерозид В, сирингин); иммуномодулятор [40, 54, 55].
- Расторопша пятнистая – мощный гепатопротектор (силибин, силидианин, силикрестин, дегидросилибин и др. флаволигнаны); иммуномодулятор [35].
- Эхинацея пурпурная – преимущественно иммуномодулирующее действие (цикориевая кислота и эхинакозид) [36, 37].
- Левзея сафлоровидная – общетонизирующее, стимулирующее ЦНС средство с анаболической активностью, противораковое в отношении некоторых видов лейкозов и аденокаркомы (экидистероиды, лигнаны) [43, 56].
- Мелисса лекарственная – анксиолитическое действие и менее выраженное седативное; иммуномодулятор (розмариновая, кофейная и другие гидроксикоричные кислоты); антигистаминное и спазмолитическое действие (эфирные масла) [46, 48].

В частности, при изучении гепатопротекторных свойств флаволигнанов расторопши пятнистой, терапевтическое действие которых основано на антиоксидантном и антиокислительном действии, было конкретизировано действие БАС на разные звенья патогенеза и уровни повреждения [35], что для удобства восприятия отражено нами на схеме (Рис. 1) гепатопротекторного воздействия фенилпропаноидов, реализуемого за счет антиокислительного (доноры Н), антиоксидантного, антифиброзного (интерфероногенность), репаративного (стимуляция синтеза РНК) механизмов действия на некоторые патологические звенья окислительного стресса, описанные в ряде работ [12, 18, 23].

Направленный поиск и создание безопасных ЛС и БАД с антиоксидантным действием, предотвращающих гиперлипопероксидацию, деструкцию мембран клеток, и одновременно повышающих собственные ферментативные и неферментативные антиоксидантные системы организма, привел к созданию серии эффективных препаратов на основе флаволигнанов расторопши. Наши данные показывают, что в сравнении с традиционным подходом использования очищенной силимариновой смеси трех доминирующих флаволигнанов, преимущества имеет вся нативная гамма соединений. Это достигается за счет увеличения биодоступности и наиболее полного использования антиоксидантного потенциала БАС, поскольку все флаволигнаны (их более 20) обладают гепатопротекторной активностью. Это показано и в опытах на животных, и при последующем клиническом применении: статистически значимое повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы и уменьшение уровня накопления малонового диальдегида под влиянием суммарного экстракта – нативного комплекса, полученного на 80% спирте этиловом, превышающие таковые показатели под действием препаратов сравнения «Карсил» и «Легалон» [35].

В отношении сочетания антиоксидантной и иммуномодулирующей активности можно проследить синергетическую связь в антиокислительном действии фенилпропаноидов и их модулирующем влиянии на иммунную систему: фенилпропаноиды активизируют интерфероногенез, фагоцитоз, в т.ч. кислородозависимый, и приводят параметры специфической защиты к нормальному иммунному гомеостазу [22]. Модулируют фенилпропаноиды и иммунный надзор в части антибластомной защиты – это преимущественно производные коричневого и синапового спирта. Однако, с учетом не до конца изученного влияния антиоксидантного воздействия на опухолевый рост, еще предстоит подвергнуть дополнительному изучению вопрос применения в онкологии по лечебным схемам. Пока не вызывает сомнения профилактический потенциал фенилпропаноидов [2, 23].

В плане вторичных иммунодефицитных состояний хорошо себя зарекомендовала эхинацея пурпурная, но условием ее эффективности служит получение всей нативной гаммы, в частности, фенилпропаноидов, представленных конъюгатами кофейной кислоты с сахарами, хинной и винной кислотами. Особо ценной является цикориевая (2,3-О-дикофеилвинная) кислота, которая обладает иммуномодулирующими свойствами, а также служит рабочим стандартным образцом в аналитических целях. Заслуживает внимание и эхинакозид, который совместно с цикориевой кислотой также проявляет антибактериальные свойства по отношению к кокковой микрофлоре (золотистый стафилококк и стрептококк). Вклад алкиламинов усиливает указанные виды активности, а также противовоспалительное действие препаратов растения [2, 36, 37].

В контексте создания ЛП и БАД адаптогенного действия оправдали себя и имеют потенциал дальнейшего раскрытия полезных свойств родиола розовая, элеутерококк колючий, сирень обыкновенная, лимонник китайский, левзея сафлоровидная, позволяющие организму быстрее приспособиться за счет активации нейрогормональной регуляции. Показаниями к применению ЛП и БАД на их основе являются: астеновегетативный синдром, усталость, явления гипоксии, профилактика и терапия инфекционно-воспалительных заболеваний [38, 40, 41].

В отношении тонизирующих свойств растений адаптогенов принято считать, что оно связано с активирующим воздействием на восходящую ретикулярную формацию головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. За счет ингибирования фермента катехол-О-метилтрансферазы (разрушает адреналин и норадреналин) усиливается доминирование симпатической нервной системы. В этой связи использование адаптогенов желательно ограничивать и исключить вечерний прием [12, 23]. Тем не менее, для достижения высоких спортивных результатов в период активных тренировок потенциальная польза при рациональном применении не вызывает сомнения [8, 19, 44, 45].

В ряду растений-адаптогенов выделяется родиола розовая своим широким спектром нейротропной активности (положительное влияние на когнитивные способности, антигипногенные свойства), а также редким свойством нормализовывать артериальное давление; как отмечалось, описаны и противораковые свойства. Причина такого диапазона эффектов в уникальном химическом составе – простые фенилпропаноиды розавин, розин и розиридин, как и содержащийся фенилэтаноид салидрозид, вместе формируют адаптогенные свойства, в т.ч. повышение умственной и физической активности, выносливости; несколько меньшая активность отмечена у розарина и коричневого спирта [24, 38].



Рисунок 1 – Схема действия фенилпропаноидов-гепатопротекторов на некоторые патологические звенья окислительного стресса

Примечание: АФК – активные формы кислорода; ПОЛ – перекисное окисление липидов; РНК – рибонуклеиновая кислота; СОД – супероксиддисмутаза; Доноры Н – доноры протонов водорода. Материал для схемы адаптирован из [12, 18, 23, 35].

Для фитопрепаратов на основе элеутерококка колючего характерен целый спектр ценных свойств (адаптоген, тоник и иммуномодулятор), что достигается сочетанием содержащегося глюкозида синапового спирта сирингином (элеутерозид В) и диглюкозида лигнана сирингарезинола (элеутерозид D) [39, 50].

Также следует отметить перспективность разработки фитопрепаратов на основе коры сирени обыкновенной, в которой также содержится сирингин, причем на порядок выше, чем в корневищах элеутерококка. Кроме того, обнаружен и салидрозид, вклад которого в действие препаратов родиолы розовой уже упоминался, что в итоге усиливает адаптогенную и тонизирующую активность. Ряд авторов полагает кору сирени очень перспективным источником для получения фармацевтических субстанций [34, 40, 54].

Возвращаясь к вопросу противоопухолевых свойств фенилпропаноидов, необходимо отметить, что фитосубстанциям элеутерококка колючего и сирени обыкновенной, также как и родиолы розовой и левзеи сафлоровидной, присущи противораковые свойства. Основание для этого – выделенный из указанных видов элеутерококка, сирени и родиолы лигнан – ларицирезинол, для которого и были выявлены противоопухолевые свойства. Фитопрепараты, полученные из этих растений, могут служить целям профилактики онкологических заболеваний, особенно для людей старших возрастных категорий [25, 56].

Лимонник китайский содержит фенилпропаноиды, представленные лигнанами, наиболее характерными являются схизандрин и γ-схизандрин. Наряду с типовым профилем адаптогенной активности, препараты данного растения (плодов и семян) повышают артериальное давление, усиливают амплитуду сердечных сокращений и уменьшают их частоту, а также возбуждают дыхательный центр, обладают выраженными гепатопротекторными свойствами [41, 53].

Левзея сафлоровидная, для которой за счет содержания лигнанов характерно общетонизирующее и стимулирующее ЦНС действие, а вследствие наличия экидистероидов свойственна анаболическая активность. Препараты левзеи сафлоровидной рекомендуются не только пациентам, но также здоровым людям при астении, пониженной работоспособности и скорости белок-синтезирующих процессов, а также и для людей, чья профессиональная деятельность требует повышенной физической выносливости. Очевидны перспективы для разработки ЛП и БАД левзеи для спортивной медицины, особенно для тех видов спорта, где требуется быстрая адаптация к физическим нагрузкам, ускорение белкового обмена, быстрый набор мышечной массы [43–45].

Мелисса лекарственная служит источником получения ЛС с противоположным влиянием на ЦНС – анксиолитическим и в меньшей степени – седативным действием, однако, и в

плане иммуномодулирующего и антиоксидантного влияния растение, видимо, является недооцененным. Широкий спектр активности сырья и препаратов Melissa лекарственной реализуется за счет разнообразного химического состава: кофейная кислота и неолignan на ее основе – розмариновая кислота обуславливают иммуномодулирующее и антиоксидантное действие, а также анксиолитическое; эфирное масло, основными компонентами которого являются цитраль, цитронеллаль, линалоол, гераниол, нерол и др., в основном ответственны за седативное и спазмолитическое действие [46, 47].

Таким образом, уникальность по профилю биологической и фармакологической активности класса фенилпропаноидов позволяет рассматривать ЛРС соответствующих растений в качестве перспективных сырьевых источников для получения органопротекторов, актуальных для применения в медицинских и профилактических целях, эффективно воздействующих не только на основные патогенетические звенья при развитии заболевания, но и, что немаловажно, через механизмы саногенеза запускающих активацию собственных защитных систем организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научной литературы показал высокую изученность фенилпропаноидов, рассматриваемых

в качестве самостоятельного класса природных соединений, в плане особенностей их химического строения, биосинтеза, классификации, распространения в мире растений, использования в медицинской практике.

Раскрыт характерный профиль медико-биологических свойств класса фенилпропаноидов – показана целесообразность их рассмотрения в качестве органопротекторов, действие которых на организм реализуется через механизмы антиоксидантной защиты, поддержания специфической и неспецифической резистентности организма, системы гомеостаза, в т.ч. в условиях повышенных умственных и физических нагрузок.

К наиболее характерным видам специфической фармакологической активности отнесены: гепатопротекторное, иммуномодулирующее, тонизирующее (для производных коричневых спиртов) действие; показаны преимущества в использовании нативного комплекса соединений при разработке лекарственных средств.

На основании анализа данных литературы и собственных опубликованных экспериментальных материалов в обзоре сформулированы предпосылки для дальнейшей разработки ЛП и БАДов на основе ЛРС, содержащих фенилпропаноиды, с позиции взаимосвязи «химическая структура – фармакологическое действие – применение».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). В.А. Куркин – методология и научное руководство ходом работы, систематизация данных мирового публикационного потока, написание и редактирование рукописи; Н.Р. Варина – поиск научной литературы, отбор и критический анализ материала, его изложение, написание рукописи; Е.В. Авдеева – ответственная за концепцию обзора и блок данных по препаративному изучению, биологической и фармакологической активности фенилпропаноидов, составитель указанных разделов, написание текста рукописи; И.В. Рузаева – написание раздела по распространению фенилпропаноидов в растительном мире.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kurkin V.A. Phenylpropanoids from medicinal plants: Distribution, classification, structural analysis, and biological activity // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2003. – Vol. 39, No. 2. – P. 123–153. DOI: 10.1023/A:1024876810579
2. Kurkin V.A. Phenylpropanoids as the biologically active compounds of the medicinal plants and phytopharmaceuticals // *Advances in Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 3, No. 1. – P. 26–28. DOI: 10.4236/ABC.2013.31004
3. Biala W., Jasitnski M. The Phenylpropanoid case – it is transport that matters // *Front Plant Sci*. – 2018. – Vol. 9, Art. ID: 1610. DOI: 10.3389/fpls.2018.01610
4. Ferreira S.S., Antunes M.S. Re-engineering plant phenylpropanoid metabolism with the aid of synthetic biosensors // *Front Plant Sci*. – 2021. No. 12. – Art. ID: 701385. DOI: 10.3389/fpls.2021.701385
5. Yang C., Jiang H., Mao H., Zhang Y., Cao Y., Zhang Y., Dong X., Tao L. Phenylpropanoids from *Strophoblachia fimbriicalyx* and their chemotaxonomical significance // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 2023. – Vol. 110. – Art. ID: 104705. DOI: 10.1016/j.bse.2023.104705
6. Singh P., Singh A., Kumar Choudhary K. Revisiting the

- role of phenylpropanoids in plant defense against UV-B stress // *Plant Stress*. – 2023. – Vol. 7. – Art. ID: 100143. DOI: 10.1016/j.stress.2023.100143
7. Немайх О.Д., Тернинко И.И., Сабитов А.С., Ляшко А.И., Сакипова З.Б. Оценка потенциала растительных UV-фильтров в свете современной концепции фотозащиты кожи // *Фармация и фармакология*. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 308–319. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-308-319
8. Hyskova V., Ryslava H. Antioxidant properties of phenylpropanoids // *Biochem Anal Biochem*. – 2019. – Vol. 8, No. 3. – Art. ID: e171. DOI: 10.35248/2161-1009.19.8.e171
9. Abdelmohsen U.R., Bayoumi S.A.L., Mohamed N.M., Mostafa Y.A., Ngwa C.J., Pradel G., Farag S.F. Naturally occurring phenylethanoids and phenylpropanoids: antimalarial potential // *RSC Adv*. – 2023. – Vol. 13, No. 38. – P. 26804–26811. DOI: 10.1039/d3ra04242a
10. Nguyen T.V.A., Nguyen T.M.H., Le H.L., Bui D.H. Potential antithrombotic effect of two new phenylpropanoid sucrose esters and other secondary metabolites of *Canna indica* L. rhizome // *Nat Prod Res*. – 2023. – P. 1–9. DOI: 10.1080/14786419.2023.2262712
11. Мирович В.М., Оленников Д.Н., Петухова С.А., Посохина А.А. Флавоноиды и фенилпропаноиды надземных органов володушки многожилковой (*Bupleurum multinerve* DC.) флоры Прибайкалья // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 4. – С. 121–128. DOI: 10.14258/jcprm.2020047530
12. Kovač Z. Pathophysiological Body Reactivity and Interactions in Comorbidities. Synergism Versus Antagonism of Disease Pathways and Etiopathogenetic Clusters in Comorbidity Conditions // *Psychiatr Danub*. – 2021. – Vol. 33, Suppl. 4. – P. 414–426.
13. Panossian A.G., Efferth T., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Kuchta K., Mukherjee P.K., Banerjee S., Heinrich M., Wu W., Guo D.A., Wagner H. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress-and aging-related diseases // *Medicinal Research Reviews*. – 2021. – Vol. 41, No. 1. – P. 630–703. DOI: 10.1002/med.21743
14. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // *Успехи геронтологии*. – 1998. – Вып. 2. – С. 273.
15. Другова Е.С., Кушнерова Н.Ф., Мерзляков В.Ю., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Растительные фенольные соединения в профилактике метаболических нарушений при интоксикации оксидами азота в эксперименте // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2020. – № 1. – С. 44–54. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-44-54
16. Гунина Л.М. Механизмы влияния антиоксидантов при физических нагрузках // *Наука в Олимпийском спорте*. – 2016. – № 1. – С. 25–32.
17. Калинин Л.А., Стаценко Е.А., Пономарева А.Г., Морозов В.Н., Кутняхова Л.В., Кривошапов М.В., Руммо Д.В., Костюк З.М. Окислительный стресс при занятиях физической культурой: методы диагностики и коррекции антиоксидантного статуса // *Вестник спортивной науки*. – 2014. – № 1. – С. 31–35.
18. Корнякова В.В., Конвай В.Д., Ашвиц И.В., Муратов В.А. Фармакологическая регуляция окислительного стресса при физическом утомлении в эксперименте // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 1-2. – С. 270–272.
19. Касьянов Г.И., Гринченко В.С., Фомин С.В. Пути повышения стрессоустойчивости организма спортсменов игровых команд // *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. – 2022. – № 9. – С. 188–192. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2022.9.p188-193
20. Жуковская Е.В., Петрушкина Н.П., Звягина Е.В., Симонова Н.А. Экологические аспекты выбора растительных препаратов в системе восстановления спортсменов и адаптивной физической культуры // *International Journal of Medicine and Psychology*. – 2023. – № 3. – С. 43–50. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13035
21. Богдашев Н.Н., Туховская Н.А., Погребняк А.В. Физико-химическое изучение производных коричной кислоты. Взаимосвязь антиоксидантной активности с физико-химическими свойствами // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1998. – № 2. – С. 31–33.
22. Harmatha J., Zidek Z., Kmonickova E., Smidral J. Immunobiological properties of selected natural and chemically modified phenylpropanoids // *Interdisciplinary toxicology*. – 2011. – Vol. 4. – P. 5–10. DOI: 10.2478/v10102-011-0002-1
23. Neelam, Khatkar A., Sharma K.K. Phenylpropanoids and its derivatives: biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2020. – Vol. 60, No. 16. – P. 2655–2675. DOI: 10.1080/10408398.2019.1653822
24. Бальхаев И.М., Шантанова Л.Н., Тулесонова А.С. Актопротекторная активность адаптогенов природного происхождения // *Сибирский медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 100–102.
25. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Вершинская А.А., Барышникова М.А., Казеев И.В., Кучеряну В.Г., Киселевский М.В. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (Часть 1) // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13–21. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21
26. Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Киселева М.А., Саркисян В.А. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины // *Вопросы питания*. – 2016. – № 4. – С. 46–60.
27. Компанцева Е.В., Саушкина А.С. Бумажная и тонкослойная хроматография в идентификации гидроксикоричных кислот в растительном сырье (обзор). Сообщение 1 // *Химия растительного сырья*. – 2023. – № 3. – С. 27–45. DOI: 10.14258/jcprm.20230312090
28. Bladt S., Wagner H., Woo W.S. HPLC fingerprint analysis and standardisation of *Eleutherococcus* (Acanthopanax) Extracts // *Planta Med*. – 1990. – Vol. 56, No. 6. – Art. ID: 566. DOI: 10.1055/s-2006-961157
29. Wagner H., Heur Y.H., Obermeier A., Tittel G., Bladt S. Die DC- and HPLC-Analyse der *Eleutherococcus* Droge [DC- and HPLC-Analysis of *Eleutherococcus*.] // *Planta Med*. – 1982. – Vol. 44, No. 4. – P. 193–198. DOI: 10.1055/s-2007-971445
30. Нестерова Н.В., Самылина И.А., Бобкова Н.В., Кузьменко А.Н., Краснико И.И., Евграфов А.А. Количественное определение гидроксикоричных кислот и анализ динамики их накопления в листьях яблони лесной // *Вестник Московского университета*. – 2019. – Т. 60, – № 1. – С. 60–64.
31. Tuncay A.O., Tatli I. Analysis of phenylethanoids and their glycosidic derivatives // *Recent Advances in Natural Products Analysis*. – 2020. – P. 221–254. DOI: 10.1016/B978-0-12-816455-6.00005-6
32. Курдюков Е.Е., Водопьянова О.А., Митишев А.В., Моисеев Я.П., Семенова Е.Ф. Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье стевии // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 3. – С. 115–121. DOI: 10.14258/jcprm.2020037141
33. Vardanyan A., Ghalachyan L., Tadevosyan A., Baghdasaryan V., Stepanyan A., Daryadar M. The phytochemical study of *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim) leaves in hydroponics and soil culture // *Functional Foods in Health and Disease*. – 2023. – Vol. 13, No. 11. – P. 574–583. DOI: 10.31989/ffhd.v13i11.1183

34. Machida K., Kaneko A., Hosogai T., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M. Studies on the Constituents of *Syringa* Species. X. Five New Iridoid Glycosides from the Leaves of *Syringa reticulata* (BLUME) HARA // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2002. – Vol. 50, No. 4. – P. 493–497 DOI: 10.1248/cpb.50.493
35. Куркин В.А., Авдеева Е.В., Правдивцева О.Е., Куркина А.В., Рыжов В.М., Росихин Д.В., Арапов А.И. Кулагин О.Л. Сравнительное исследование антиоксидантной активности некоторых флавоноидов и гепатопротекторных лекарственных препаратов на основе плодов расторопши пятнистой // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.
36. Cheminat A., Zawatzky R., Becker H. Caffeoil conjugates from *Echinacea* species: structures and biological activity // Phytochemistry. – 1988. – Vol. 27, No. 9. – P. 2787–2794. DOI: 10.1016/0031-9422(88)80664-2
37. Burlou-Nagy C., Bănică F., Jurca T., Vicaș L.G., Marian E., Muresan M.E., Băcskay I., Kiss R., Fehér P., Pallag A. *Echinacea purpurea* (L.) Moench: Biological and pharmacological properties. A review // Plants. – 2022. – Vol. 11, No. 9. – Art. ID: 1244. DOI: 10.3390/plants11091244
38. Zapesochnaya G.G., Kurkin V.A. Glycosides of cinnamyl alcohol from the rhizomes of *Rhodiola rosea* // Chemistry of Natural Compounds. – 1982. – Vol. 18, No. 6. – P. 685–688. DOI: 10.1007/BF00579423
39. Bohn B. Nebe C.T., Birr C. Flow-cytometric studies with *Eleutherococcus senticosus* extract as an immunostimulatory agent // Arzneimittel-Forschung (Drug Research). – 1987. – Vol. 37, No. 10. – P. 1193–1196.
40. Su. G., Cao. Y., Li. C., Yu X., Gao X., Tu P., Chai X. Phytochemical and pharmacological progress on the genus *Syringa* // Chemistry Central Journal. – 2015. – Vol. 9, No. 2. – P. 1–12. DOI: 10.1186/s13065-015-0079-2
41. Sowndhararajan K., Deepa P., Kim M., Kim S. An overview of neuroprotective and cognitive enhancement properties of lignans from *Schisandra chinensis* // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – No. 97. – P. 958–968. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.145
42. Rattan S., Warghat R.A. Integration of biotechnological approaches for the production of phenylethanoids and phenylpropanoids *in vitro* cultures of *Rhodiola* sp. a comprehensive review // Industrial Crops and Products. – 2023. – Vol. 206. – Art. ID: 117625. DOI: 10.1016/j.indcrop.2023.117625
43. Шантанова Л.Н., Матханов И.Э., Николаев С.М., Николаева И.Г., Хитрихеев В.Е. Стресспротективная активность экстрактов сухих из корневищ и надземной части *Rhaponticum uniflorum* L. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – № 2. – С. 4–10. DOI: 10.34907/JPQAI.2020.25.88.001.
44. Халикова Д.А., Аньков С.В., Мешкова Ю.В., Толстикова Т.Г. Анаболическая активность растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – № 6. – С. 45–50. DOI: 10.18699/SSMJ20210604.
45. Хабибуллин Р.М., Миронова И.В., Хабибуллин И.М., Дашкин А.Х., Ягафаров Р.Р., Алексеев О.В., Юрьева М.Н. Влияние левзеи сафлоровидной и физических нагрузок на организм // Наука и спорт: современные тенденции. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 55. DOI: 10.36028/2308-8826-2022-10-1-55-61
46. Koch-Heitzmann I., Schultze W. *Melissa officinalis* // Phytotherapie. – 1988. – Vol. 9, No. 3. – P. 77–85.
47. Koch-Heitzmann I., Schultze W. Eine alte Arzneipflanze mit neuen therapeutischen Wirkungen // Deutsche Apotheker Zeitung. – 1984. – Vol. 124, No. 11. – P. 2137–2145.
48. Petrisor G., Motelica L., Craciun L.N., Oprea O.C., Fica D., Fica A. *Melissa officinalis*: Composition, pharmacological effects and derived release systems-A Review // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, No. 7. – Art. ID: 3591. DOI: 10.3390/ijms23073591
49. Имамалиев Б.А., Арипова Н.Б., Ганиев У.Х. Изучение ноотропной активности комплексной фармацевтической субстанции растительного происхождения на основе настоек гинкго билоба, боярышника, валерианы, мелиссы, пустырника // Фармация. – 2022. – Т. 71, № 3. – С. 48–51. DOI: 10/29296/25419218-2022-03-08
50. Позняковский В.М., Толмачев О.А. Разработка спортивного напитка с элеутерококком и пантогематогеном для повышения физической работоспособности и сохранения здоровья // Вестник Восточно-Сибирского государственного университета. – 2020. – № 2 (77). – С. 18–24.
51. Davydov M., Krikorian A.D. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – Vol. 72, No. 3. – P. 345–393. DOI: 10.1016/S0378-8741(00)00181-1
52. Ellis B.E. Production of hydroxyphenylethanol glycosides in suspension cultures of *Syringa vulgaris* // Phytochemistry. – 1983. – Vol. 22, No. 9. – P. 1941–1943. DOI: 10.1016/0031-9422(83)80018-1
53. Сатдарова Ф.Ш., Куркин В.А. Лигнаны CO₂-экстракта плодов лимонника китайского // Химия растительного сырья. – 2008. – № 3. – С. 59–63.
54. Birkofer L., Kaiser C., Thomas U. Acteosid und Neoacteosid; Zuckerester aus *Syringa vulgaris* L. // Z. Naturforschung. – 1968. – Vol. 23, No. 7/8. – P. 1051–1058. DOI: 10.1515/znb-1968-0806
55. Пупыкина К.А., Полякова Н.В., Кудашкина Н.В., Красюк Е.В. Сравнительный анализ компонентного состава цветков некоторых представителей рода *Syringa* (*Oleaceae*) // Растительные ресурсы. – 2023. – Т. 59, № 2. – С. 152–163. DOI: 10.31857/S0033994623020103.
56. Kała E., Synowiec E., Kowalczyk T., Śliwiński T., Sitarek P. *Rhaponticum carthamoides* transfoliated root extract has potent anticancer activity in human leukemia and lung adenocarcinoma cell lines // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Vol. 2018. – Art. ID: 8198652. DOI: 10.1155/2018/8198652

АВТОРЫ

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Варина Наталья Рашидовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1183-7044. E-mail: n.r.varina@samsmu.ru

Авдеева Елена Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3425-7157. E-mail: e.v.avdeeva@samsmu.ru

Рузаева Ирина Васильевна – кандидат биологических наук, начальник отдела флоры Ботанического сада ФГАОУ ВО «Самарский университет им. Королева». ORCID ID: 0000-0001-7710-6098. E-mail: ruzaeva.iv@ssau.ru