

Применение метода ВЭЖХ для экспертизы и стандартизации лекарственного растительного сырья «Боярышника цветки»

Н. П. Антонова, Е. П. Шефер*, Н. Е. Семенова, А. М. Калинин,
С. С. Прохвятилова, И. М. Моргунов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. В рамках гармонизации отечественных и зарубежных подходов и требований к обеспечению качества лекарственных препаратов является актуальным пересмотр внесенных в нормативные и руководящие документы методик контроля качества лекарственных средств. В фармакопейную статью ФС.2.5.0062.18 «Боярышника цветки» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания включена методика количественного определения флавоноидов хроматоспектрофотометрическим методом. Данная методика не отвечает современным возможностям науки, имеет ряд недостатков, поэтому возникла необходимость пересмотра существующей методики и разработки нового подхода к стандартизации лекарственного растительного сырья «Боярышника цветки». **Цель работы:** разработка методики для стандартизации и экспертизы лекарственного растительного сырья «Боярышника цветки» с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). **Материалы и методы:** объектами исследования служили образцы цветков боярышника отечественных производителей. В качестве стандартных образцов использовали кверцетин (USP RS) и гиперозид (HWI, первичный стандарт). Исследование проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Infinity II 1260 DAD (Agilent), регистрацию УФ-спектров — на спектрофотометре Cary 100 Varian. Для получения цифровых снимков пластин тонкослойной хроматографии использовали TLC Visualizer (CAMAG). **Результаты:** разработана методика количественной оценки суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид методом ВЭЖХ в цветках боярышника. Разработанная методика позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты, является высокочувствительной и селективной. На основе полученных результатов количественной оценки суммы флавоноидов боярышника цветков предложены нормы содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид — «не менее 0,5 %». **Выводы:** разработанная методика количественного определения действующих веществ препарата «Боярышника цветки» методом ВЭЖХ может быть рекомендована для включения в раздел «Количественное определение» фармакопейной статьи «Боярышника цветки» Государственной фармакопеи Российской Федерации. **Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье; боярышника цветки; флавоноиды; гиперозид; кверцетин; ВЭЖХ; фармакопейные методы анализа; стандартизация; количественное определение

Для цитирования: Антонова НП, Шефер ЕП, Семенова НЕ, Калинин АМ, Прохвятилова СС, Моргунов ИМ. Применение метода ВЭЖХ для экспертизы и стандартизации лекарственного растительного сырья — боярышника цветки. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):177–183. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-177-183>

***Контактное лицо:** Шефер Елена Павловна; shefer@expmed.ru

Application of HPLC for Evaluation and Standardisation of Hawthorn Flower Herbal Substance

N. P. Antonova, E. P. Shefer*, N. E. Semenova, A. M. Kalinin,
S. S. Prokhvatilova, I. M. Morgunov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The process of harmonisation of Russian and foreign approaches and requirements in the field of medicines quality assurance calls for revision of quality control procedures included in various regulations and guidelines. The monograph FS.2.5.0062.18 «Hawthorn flowers» of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition includes a test procedure for determination of flavonoids by a chromatospetrofotometric method. This procedure does not take into account current scientific capabilities and has a number of shortcomings, therefore it was necessary to revise the existing test procedure and develop a new approach to the standardisation of the hawthorn flower herbal substance. **The objective of the study** was to develop an assay method for standardisation and evaluation of hawthorn flower using high performance liquid chromatography (HPLC). **Materials and methods:** the study was performed using samples of hawthorn flowers by Russian manufacturers. Quercetin (USP RS) and Hyperoside (HWI, primary standard) were used as the reference standards. The HPLC analysis was performed using an Infinity II 1260 DAD LC system (Agilent), and the UV spectra were recorded on a Cary 100 Varian spectrophotometer. A TLC Visualizer (CAMAG) was used to obtain digital images of thin layer chromatography plates. **Results:** the authors developed an HPLC test procedure for quantitative determination of total flavonoids, expressed as hyperoside, in hawthorn flowers. The developed procedure gives reliable and reproducible results and is characterised by high sensitivity and selectivity. The results of quantitative determination of the total flavonoid content in hawthorn flowers were used to propose the standard for the total content of

flavonoids, expressed as hyperoside, of «not less than 0.5 %». **Conclusions:** the developed assay method for determination of active pharmaceutical ingredients in hawthorn flower products by HPLC can be recommended for inclusion into the Assay part of the «Hawthorn Flowers» monograph of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: herbal substance; hawthorn flower; flavonoids; hyperoside; quercetin; HPLC; pharmacopoeial test methods; standardisation; assay

For citation: Antonova NP, Shefer EP, Semenova NE, Kalinin AM, Prokhvatilova SS, Morgunov IM. Application of HPLC for evaluation and standardization of hawthorn flower herbal substance. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):177–183. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-177-183>

*Corresponding author: Elena P. Shefer; shefer@expmed.ru

В настоящее время актуальным вопросом является обоснование и использование современных подходов к стандартизации фармакопейных видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных препаратов на их основе (ЛРП) [1, 2]. Во многих случаях методики анализа являются устаревшими и не предусматривают использование современных инструментальных методов. Так, в ряде фармакопейных статей на ЛРС, содержащее флавоноиды, для оценки подлинности используются лишь обобщенные качественные реакции, а раздел «Количественное определение» отсутствует или включает неспецифическую типовую методику, которая применяется для различных видов сырья, содержащих флавоноиды.

Лекарственное растительное сырье, содержащее флавоноиды, считается одним из перспективных источников фитопрепаратов, что привлекает к нему внимание исследователей в области фармации [3, 4]. Одной из таких групп препаратов являются препараты на основе боярышника.

Фармакологическая активность препаратов боярышника обусловлена комплексом биологически активных веществ: флавоноидов (гиперозид, кверцетин, витексин и др.), тритерпеновых соединений и антоцианов, дубильных веществ, витаминов, сахаров [5, 6]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что кардиотонический, антигипертензивный и антиаритмический эффекты препаратов боярышника определяются полифенольными соединениями, в частности флавоноидами. Также флавоноиды определяют антиоксидантные, ангиопротекторные, гепатопротекторные, желчегонные, нейротропные и другие важнейшие фармакологические свойства препаратов [7–9].

К фармакопейным видам боярышника относятся: Боярышник кроваво-красный, Боярышник сглаженный (колючий), Боярышник даурский, Боярышник отогнуточашелистикový и другие виды боярышников семейства Розоцветных. В качестве сырья используют собранные в начале цветения и высушенные соцветия дикорастущих и культиви-

руемых кустарников или небольших деревьев, а также собранные в фазу полного созревания высушенные плоды¹. Согласно данным литературы, цветки и плоды различных видов боярышника отличаются по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. Доминирующим флавоноидом цветков боярышника является гиперозид, в то время как листьев и плодов боярышника — витексин [10]. Содержание суммы флавоноидов в плодах значительно ниже, чем в цветках (~0,2 и ~2,4 % соответственно). Это позволяет считать именно цветки боярышника актуальным лекарственным растительным сырьем [11, 12].

Монографии на ЛРС боярышника включены в Государственные фармакопеи (далее ГФ СССР и ГФ РФ) XI² и XIV³ изданий, а также в зарубежные фармакопеи: Европейскую (Ph. Eur.), Фармакопею США (USP), Республики Беларусь (ГФ РБ).

В ГФ СССР XI изд., ГФ РФ XIV изд. и ГФ РБ⁴ описаны «Боярышника цветки». Для качественной и количественной оценки содержания флавоноидов в препаратах боярышника используется сочетание методов тонкослойной хроматографии со спектрофотометрией. Содержание гиперозида рассчитывается по сравнению со стандартным образцом гиперозида и должно составлять не менее 0,5 %.

Согласно Европейской фармакопее⁵, для препаратов боярышника («Боярышника листья и цветки цельные и измельченные») количественное определение также проводится методом спектрофотометрии с использованием удельного показателя поглощения стандартного образца гиперозида.

По Фармакопее США⁶ лекарственным растительным сырьем боярышника являются не только цветки, а смесь цветков с листьями, которые стандартизуют по содержанию С-гликозилированных флавонов в пересчете на витексин (не менее 0,6 %) и О-гликозилированных флавонов в пересчете на гиперозид (не менее 0,45 %). Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной

¹ Государственная фармакопея СССР. XI изд. М.: Медицина; 1990.

² Там же.

³ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018.

⁴ Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 2. Минск; 2008.

⁵ Hawthorn leaf and flower. Monograph (ref.: 01/2010:1432). European Pharmacopoeia. 9th ed.

⁶ Hawthorn leaf with flower. Monograph. United States Pharmacopoeia. 41th ed.

хроматографии (ВЭЖХ) с использованием в качестве стандартных образцов витексина и кверцетина соответственно (табл. 1). Содержание О-гликозилированных флавонов определяют после кислотного гидролиза с последующим расчетом по кверцетину и пересчетом на гиперозид.

В отечественных исследованиях А.В. Куркиной в методиках оценки подлинности и количественного определения флавонолов в ЛРС и ЛРП боярышника (цветки и плоды) обосновано использование стандартных образцов гиперозида и рутина [13, 14]. Возможность качественного и количественного определения флавоноидов в лекарственном растительном сырье и препаратах боярышника методом ВЭЖХ была показана рядом исследователей, однако данные методики не нашли отражения в действующей нормативной документации [15, 16].

В ФС.2.5.0062.18 «Боярышника цветки» ГФ РФ XIV изд. включена методика количественного определения гиперозида методом спектрофотометрии после разделения флавоноидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Данная методика не от-

вечает современным возможностям науки и имеет ряд недостатков:

- трудоемкая и многостадийная пробоподготовка;

- отсутствует четкое разделение зон флавоноидов на хроматограмме испытуемого раствора, на хроматограмме стандартного образца зона гиперозида широкая и имеет «шлейф», что затрудняет выбор области для вырезания и дальнейшую количественную оценку и может завышать результат определения;

- рекомендованный методикой для регистрации оптической плотности максимум поглощения при длине волны 365 нм не совпадает с максимумом поглощения испытуемого и стандартного растворов (358 нм);

- не представляется возможным проводить испытания качества с учетом параллельных определений на одной хроматографической пластинке, что увеличивает ошибку единичного определения: размер ТСХ-пластинки (15×15 см) не позволяет нанести испытуемый и стандартный растворы полосой

Таблица 1. Сравнительная таблица методов количественного определения препаратов боярышника в ведущих фармакопеях мира

Table 1. The comparison of assay methods used for hawthorn products testing as described in the leading world pharmacopoeias

Фармакопея Pharmacopoeia	Монография Monograph	Метод количественного определения Assay method	Действующее вещество Active ingredient	Норма Acceptance criteria
Государственная фармакопея СССР XI изд. State Pharmacopoeia of the Union of Soviet Socialist Republics, XI ed.	Боярышника цветки Hawthorn Flower	Тонкослойная хроматография и спектрофотометрия Thin-layer chromatography and spectrophotometry	Гиперозид Hyperoside	Не менее 0,5 % Not less than 0.5 %
Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed.	Боярышника цветки Hawthorn Flower	Фармакопейная статья не включена There is no monograph		
Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.	Боярышника цветки Hawthorn Flower	Тонкослойная хроматография и спектрофотометрия Thin-layer chromatography and spectrophotometry	Гиперозид Hyperoside	Не менее 0,5 % Not less than 0.5 %
Государственная фармакопея Республики Беларусь State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus	Боярышника цветки Hawthorn Flower	Тонкослойная хроматография и спектрофотометрия Thin-layer chromatography and spectrophotometry	Гиперозид Hyperoside	Не менее 0,5 % Not less than 0.5 %
Европейская фармакопея European Pharmacopoeia	Боярышника листья и цветки Hawthorn Leaf and Flower	Спектрофотометрия Spectrophotometry	Сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид Total flavonoids, expressed as hyperoside (dried drug)	Не менее 1,5 % Minimum 1.5 %
Фармакопея США United States Pharmacopoeia	Боярышника листья с цветками Hawthorn Leaf with Flower	Высокоэффективная жидкостная хроматография High-performance liquid chromatography	С-гликозилированные флавоны в пересчете на витексин C-glycosylated flavones, expressed as vitexin, calculated on the dried basis	Не менее 0,6 % Not less than 0.6 %
		Высокоэффективная жидкостная хроматография High-performance liquid chromatography	О-гликозилированные флавоны в пересчете на гиперозид O-glycosylated flavones, expressed as hyperoside, calculated on the dried basis	Не менее 0,45 % Not less than 0.45 %

5 см в трех параллелях на расстоянии 1,5 см от края в соответствии с методикой испытания.

В мировой практике для стандартизации лекарственных средств все чаще используется метод ВЭЖХ как более точный и селективный. В этой связи появилась необходимость пересмотра существующих и разработки новых подходов к стандартизации и контролю качества ЛРС «Боярышника цветки».

Цель работы — разработка методики количественного определения флавоноидов лекарственного растительного сырья «Боярышника цветки» методом ВЭЖХ для дальнейшей рекомендации включения ее в Государственную фармакопею Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили образцы цветков боярышника отечественных производителей. Исследование осуществляли двумя методами: ВЭЖХ с УФ-детектированием на жидкостном хроматографе Infinity II 1260 DAD (Agilent) и спектрофотометрией с регистрацией УФ-спектров на спектрофотометре Cary 100 Varian. Для получения цифровых снимков пластин тонкослойной хроматографии использовали TLC Visualizer (CAMAG). Экстракцию флавоноидов проводили на аппарате Сокслета. В качестве стандартных образцов использовали кверцетин (USP RS) и гиперозид (HWI, первичный стандарт).

Статистическую обработку экспериментальных данных исследований (доверительная вероятность $P = 95\%$) проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 ГФ РФ XIV изд. с помощью валидированных программ статистической обработки экспериментальных данных (Microsoft Excel) с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения. Валидация предложенной методики выполнена согласно требованиям ОФС.1.1.0012.15 ГФ РФ XIV изд.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ количественного определения суммы флавоноидов методом ВЭЖХ и методом спектрофотометрии в сочетании с ТСХ-разделением.

Исследования методом спектрофотометрии в сочетании с ТСХ-разделением проводили в соответствии с методикой, включенной в ГФ СССР XI изд. (рис. 1, 2). Определенное по вышеуказанной методике содержание гиперозидов составило 1,6%; относительное стандартное отклонение (RSD) — 2,3%.

Во второй части исследования была проведена работа по разработке методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в цветках боярышника методом

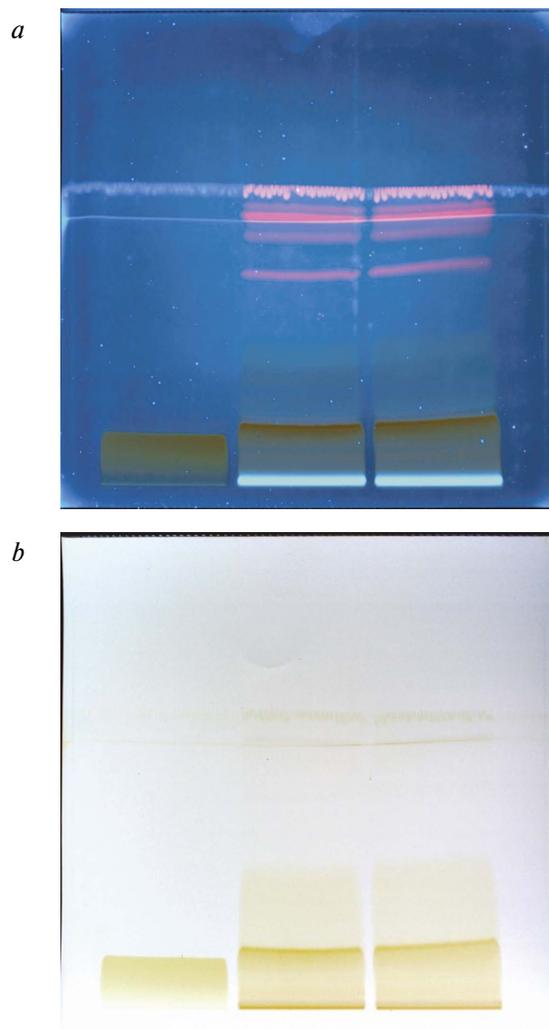


Рис. 1. Хроматограмма испытуемого раствора цветков боярышника и стандартного образца гиперозидов при просмотре в УФ-свете (длина волны 360 нм) (а) и в видимом свете (б)

Fig. 1. The TLC chromatogram of the hawthorn flower test solution and the hyperoside reference standard viewed under UV light (at 360 nm) (a) and in visible light (b)

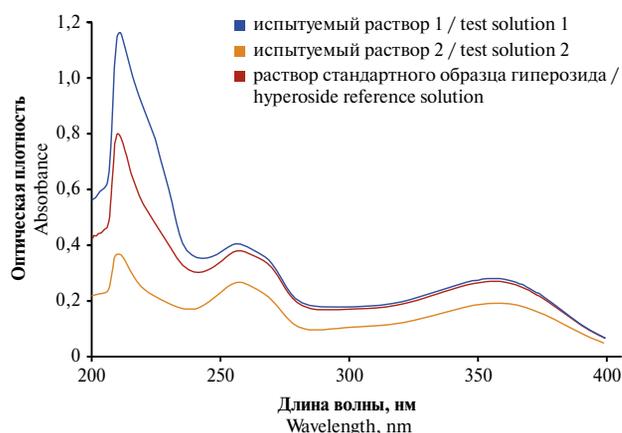


Рис. 2. УФ-спектр испытуемого раствора цветков боярышника и стандартного образца гиперозидов

Fig. 2. The UV spectrum of the hawthorn flower test solution and the hyperoside reference standard

ВЭЖХ с использованием описанных в монографии «Боярышника листья с цветками» Фармакопеи США подходов, применяемых для определения О-гликозилированных флавонов⁷.

Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Около 4 г (точная навеска) измельченного сырья переносили в аппарат Сокслета, соединенный с колбой, содержащей 80 мл метанола, экстрагировали флавоноиды из испытуемого образца в течение 5 ч. Экстракт охлаждали и упаривали под вакуумом до объема 40 мл. Упаренный экстракт переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили метанолом до метки. 10 мл полученного раствора переносили в колбу с обратным холодильником, добавляли 1 мл 25 % HCl и нагревали на водяной бане при температуре 65 °С в течение 60 мин. Содержимое колбы охлаждали, переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили метанолом до метки и перемешивали.

Хроматографирование проводили на обращенно-фазовой колонке Gemini C18, размер колонки 250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм. Детектирование осуществляли с помощью спектрофотометрического детектора при длине волны 370 нм. Скорость потока составляла 1,5 мл/мин, температура колонки 25 °С, объем вводимой пробы — 10 мкл. Подвижная фаза состояла из смеси метанола, воды и кислоты фосфорной в объемном соотношении 100:100:1.

Использовали метод внешнего стандарта. Время удерживания пика кверцетина в описанных условиях составляло около 10 мин. Расчет проводили по агликону флавоноидов (кверцетину), образовавшемуся после кислотного гидролиза (типичная хроматограмма испытуемого раствора представлена на рисунке 3). В качестве стандартного раствора использовали 0,005 % раствор кверцетина в метаноле. В формуле расчета учитывали коэффициент для пересчета кверцетина на гиперозид, равный

отношению молекулярных масс гиперозида и кверцетина (1,536).

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1,536 \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100 \cdot (100 - w)}, \quad (1)$$

где X — содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в сырье, %; S_0 — площадь пика кверцетина на хроматограмме раствора стандартного образца; S — площадь пика кверцетина на хроматограмме испытуемого раствора; a_0 — навеска стандартного образца кверцетина, г; m — навеска сырья, г; w — влажность сырья, %.

Была проведена оценка пригодности хроматографической системы по хроматограмме стандартного образца по следующим параметрам:

- значение асимметрии пика кверцетина — 0,95;
- эффективность колонки по пику кверцетина — 4670 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение площади пика кверцетина для 6 определений — 0,2 %.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид составило 0,53 % ($RSD = 0,23$ %).

В рамках валидационных исследований была проведена оценка линейности методом добавок. Испытания проводили в условиях повторяемости для следующих уровней диапозона методики: 80, 100, 120, 140 и 160 % от нормируемого нижнего значения. Был приготовлен стандартный раствор кверцетина в концентрации 0,5 %. Модельные смеси готовили из испытуемого раствора с добавлением 5 % раствора кверцетина (табл. 2).

Условия регистрации хроматограмм приведены выше. Полученные данные статистически обрабатывали и строили график зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики. Зависимость содержания действующих веществ в испытуемом образце (мг/мл) от площади пика кверцетина описывается уравне-

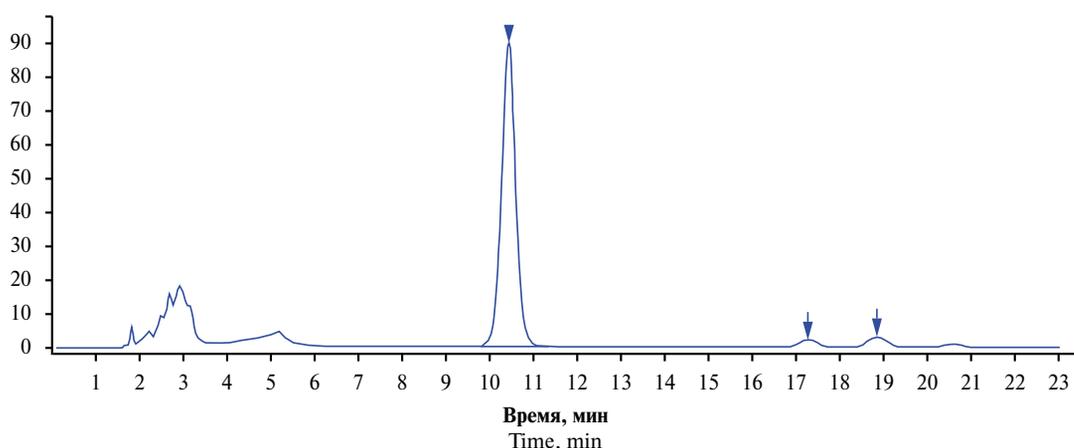


Рис. 3. Типичная хроматограмма испытуемого раствора препарата

Fig 3. A typical chromatogram of a test solution

⁷ Hawthorn leaf with flower. Monograph. United States Pharmacopeia. 41th ed.

Таблица 2. Результаты оценки правильности определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид методом ВЭЖХ**Table 2.** The assessment of the trueness of determination of total flavonoids, expressed as hyperoside, by HPLC

Уровень диапазона методики от номинала, % Method range, percent of the nominal value, %	Количество кверцетина в испытуемом растворе, мг/мл Amount of quercetin in the test solution, mg/mL	Аликвота стандартного раствора кверцетина, мл Aliquot of the quercetin reference solution, mL	Теоретическое содержание кверцетина в испытуемом растворе (с добавкой), мг/мл Predicted content of quercetin in the test solution (standard addition method), mg/mL	Площадь пика кверцетина на хроматограмме испытуемого раствора Area of the peak due to quercetin in the chromatogram obtained with the test solution	Найдено, мг/мл Results, mg/mL	Правильность, % Trueness, %
80	0,212	2,5	0,337	1065	0,338	100,14
				1062	0,337	
100		4,2	0,422	1339	0,425	100,82
				1336	0,424	
120		5,9	0,507	1604	0,506	99,70
				1607	0,505	
140		7,6	0,592	1872	0,594	100,50
				1878	0,596	
160		9,3	0,677	2137	0,685	101,03
				2127	0,683	

нием $y = 3092 \times x + 26,933$. Квадрат коэффициента корреляции (r^2) составил 0,9994 (критерий линейности $\geq 0,995$), что подтверждает линейность в рассматриваемом диапазоне.

Для оценки правильности определяли степень соответствия между известным истинным значением и значением, полученным по данной методике. Правильность методики оценивали величиной отношения найденного количества кверцетина к количеству кверцетина в модельной смеси с добавкой (табл. 2). Правильность составила 99,7–101,0 %, что не выходит за пределы допустимого диапазона (критерий приемлемости 97–103 %).

В ходе проведения валидации методики получены результаты, соответствующие критериям приемлемости. Разработанная методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в боярышника цветках позволяет получать достоверные, воспроизводимые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с целью гармонизации подходов к стандартизации лекарственного растительного

сырья «Боярышника цветки» разработана ВЭЖХ-методика количественной оценки суммы флавоноидов боярышника цветков, предложены нормы содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид — «не менее 0,5 %». Разработанная методика может быть рекомендована для включения в раздел «Количественное определение» фармакопейной статьи «Боярышника цветки» Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Саканян ЕИ, Ковалева ЕЛ, Фролова ЛН, Шелестова ВВ. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(3):170–8. [Sakanyan EI, Kovaleva EL, Frolova LN, Shelestova VV. Current requirements for the quality of herbal medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):170–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>
- Куркина АВ. Актуальные вопросы химической стандартизации лекарственных растений, содержащих флавоноиды. *Фармация*. 2012;(7):44–8. [Kurkina AV. Chemical standardization of medicinal plants containing flavonoids: topical issues. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2012;(7):44–8 (In Russ.)]
- Куркин ВА, Авдеева ЕВ, Куркина АВ, Правдивцева ОЕ, Браславский ВБ, Егоров МВ, Рыжов ВМ. Фенольные соединения как критерий подлинности и качества лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов. *Традиционная медицина*. 2014;(4):39–42а. [Kurkin VA, Avdeeva EV, Kurkina AV, Pravdivtseva OE, Braslavskiy VB, Egorov MV, Ryzhov VM. The phenolic compounds as the criteria of identity and quality of the herbal drugs and phytopharmaceuticals. *Traditsionnaya meditsina = Traditional Medicine*. 2014;(4):39–42а (In Russ.)]

4. Куркин ВА, Куркина АВ, Авдеева ЕВ. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений. *Фундаментальные исследования*. 2013;(11):1897–901. [Kurkin VA, Kurkina AV, Avdeeva EV. The flavonoids as biologically active compounds of medical plants. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2013;(11):1897–901 (In Russ.)]
5. Куркина АВ. Определение содержания суммы флавоноидов в плодах боярышника. *Химико-фармацевтический журнал*. 2014;48(12):27–30. [Kurkina AV. Determination of total flavonoids in hawthorn fruits. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014;48(12):27–30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2014-48-12-27-30>
6. Куркин ВА, Правдивцева ОЕ, Морозова ТВ, Жавкина ТМ, Розно СА, Рузаева ИВ, Помогайбин АВ. Содержание суммы флавоноидов в цветках и плодах различных видов рода боярышник. В кн.: *Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы. II Межвузовская научно-практическая конференция (7 октября 2017 г.). Сборник материалов*. Самара: Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; 2017. С. 52–6. [Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Morozova TV, Zhavkina TM, Rozno SA, Ruzaeva IV, Pomogaybin AV. The content of total flavonoids in flowers and fruits of different species of the hawthorn genus. In: *Pharmaceutical botany: present state and future prospects. II Interuniversity scientific and practical conference (7 October 2017). Materials*. Samara: Samara State Medical University; 2017. P. 52–6 (In Russ.)]
7. Ляхова НС, Арлыт АВ, Ивашев МН. Влияние фракций из плодов боярышника на мозговой кровоток. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия; 2005. С. 378–9. [Lyakhova NS, Arlyt AV, Ivashchev MN. The effect of fractions from hawthorn fruit on cerebral blood flow. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy; 2005. P. 378–9 (In Russ.)]
8. Самылина ИА, Сорокина АА, Пятигорская НВ. Боярышник (*Crataegus*): возможности медицинского применения. *Фарматека*. 2010;(8):83–5. [Samylyina IA, Sorokina AA, Pyatigorskaya NV. Hawthorn (*Crataegus*): options for medical use. *Farmateka = Pharmateca*. 2010;(8):83–5 (In Russ.)]
9. Кожанова КК, Лесова ЖТ, Мухтарова А, Багдат А. Боярышник — состав, лечебные свойства и применение (обзор). *Интернаука*. 2018;(21-1):25–7. [Kozhanova KK, Lesova ZhT, Mukhtarova A, Bagdat A. Hawthorn — composition, medicinal properties and application (review). *Internauka = Interscience*. 2018;(21-1):25–7 (In Russ.)]
10. Морозова ТВ, Куркин ВА, Правдивцева ОЕ. Актуальные проблемы химической стандартизации сырья лекарственных растений рода боярышник (*Crataegus* L.). *Фармация и фармакология*. 2018;6(2):104–20. [Morozova TV, Kurkin VA, Pravdivtseva OE. Actual problems of raw materials chemical standardization of medicinal plants of the genus hawthorn (*Crataegus* L.). *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(2):104–20 (In Russ.)]
11. Куркина АВ. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(5):150–4. [Kurkina AV. Actual aspects of standardization of medicinal vegetative raw materials containing flavonoids. *Bulleten sibirskoy meditsiny = The Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(5):150–4 (In Russ.)]
12. Куркина АВ. Современная стандартизация как методологическая основа рационального использования ресурсов лекарственных растений, содержащих флавоноиды. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012;14(1-9):2253–6. [Kurkina AV. Modern standardization as the methodological basis of rational use the medical plants, containing flavonoids. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2012;14(1-9):2253–6 (In Russ.)]
13. Куркина АВ. Новые подходы к стандартизации цветков боярышника. *Химия растительного сырья*. 2013;(2):171–6. [Kurkina AV. The new approaches to the standardization of *Crataegus* flowers. *Khimiya rastitel'nogo syriya = Chemistry of Plant Raw Materials*. 2013;(2):171–6 (In Russ.)]
14. Родионова ТВ, Хишова ОМ. Стандартизация листьев боярышника. *Вестник фармации*. 2008;(2):70–9. [Rodionova TV, Khishova OM. Standardization of hawthorn leaves. *Vestnik farmatsii = The Bulletin of Pharmacy*. 2008;(2):70–9 (In Russ.)]
15. Сагарадзе ВА, Бабаева ЕЮ, Каленикова ЕИ. Определение флавоноидов в цветках с листьями боярышника методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(4):30–3. [Sagaradze VA, Babaeva EYu, Kalenikova EI. HPLC-UV method for determining flavonoids in hawthorn flowers and leaves. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(4):30–3 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-4-30-33>
16. Салахов ИА, Гармонов СЮ. Определение флавоноидов боярышника в лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Вестник Казанского технологического университета* 2017;(6):22–7. [Salakhov IA, Garmonov SYu. Determination of hawthorn flavonoids in medicinal forms by high-performance liquid chromatography. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta = The Bulletin of Kazan Technological University*. 2017;(6):22–7 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Антонова Наталья Петровна, канд. биол. наук. *Natalia P. Antonova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7818-5303>

Шефер Елена Павловна, канд. фарм. наук. *Elena P. Shefer*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8389-4799>

Семенова Наталья Евгеньевна. *Natalia E. Semenova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6787-0647>

Прохватилова Светлана Степановна, канд. фарм. наук. *Svetlana S. Prokhvatilova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3278-1994>

Калинин Артем Михайлович. *Artem M. Kalinin*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4980-3248>

Моргунов Игорь Михайлович. *Igor M. Morgunov*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3907-3456>

Статья поступила 17.01.2019

После доработки 27.05.2019

Принята к печати 16.08.2019

Article was received 17 January 2019

Revised 27 May 2019

Accepted for publication 16 August 2019