

Казахский Национальный университет им. аль-Фараби

УДК 58:633.8

Права на рукопись

КОРБОЗОВА НАЗЫМ КУРМАНБАЕВНА

Изучение воздействия абиотических стрессовых факторов на состав биологически активных веществ *Rhodiola semenovii* Boriss

8D0510 – Биология

Диссертация, подготовленная для получения степени доктора философии (PhD)

Научный руководитель:
к.б.н., асоц. профессор,
Терлецкая Нина Владимировна

Зарубежный научный руководитель:
д.б.н., профессор
Новосибирского института
органической химии
им.Н.Н. Ворожцова СО РАН
Толстикова Татьяна Генриховна

Республика Казахстан
Алматы, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ЗНАКИ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Биологическая характеристика <i>Rhodiola semenovii</i> (Regel&Herder) Boriss	12
1.1.2 Фитохимический состав <i>R. semenovii</i>	13
1.2 Стрессовые факторы влияющие на физиологию, анатомию и на состав БАВ в лекарственных растениях.....	15
1.3. Фармакологические свойства Crassulaceae и рода <i>Rhodiola</i>	21
1.3.1 Распространение болезней щитовидной железы.....	22
1.3.2 Значимость определения токсичности при разработке растительных препаратов.....	26
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Сбор и обработка растительного материала. Идентификация и определение вида <i>R. semenovii</i>	27
2.2 Методика определения фитохимического состава растения вида <i>R. semenovii</i>	28
2.3 Методика определения влияния стрессовых факторов на растение <i>R. semenovii ex situ</i> и содержания в них БАВ.....	30
2.4 Методика определения фотосинтетической активности.....	31
2.5 Методика определения токсичности экстракта <i>R. semenovii</i>	31
2.6 Методика создания экспериментальных моделей заболеваний животных для определения терапевтических свойств экстракта из корня растения <i>R. semenovii</i>	33
2.7 Методики определения антиаритмического и антигипертензивного эффекта экстракта из <i>R. semenovii</i>	34
2.7.1 Антиаритмическая активность.....	34
2.7.2 Антигипертензивный эффект.....	36
2.8 Методики определения гематологических и биохимических показателей.....	36
2.9 Методика статистического анализа.....	36
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ.....	38
3.1 Анализ накопления БАВ у <i>R. semenovii</i> в динамике вегетации <i>in situ</i>	38
3.2 Изучение влияния абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические параметры растения <i>R. semenovii</i>	51
3.2.1 Изучение химического состава и фитохимического содержания основных групп БАВ <i>R. semenovii</i> в зависимости от воздействия абиотических стрессоров.....	56
3.2.2 Анализ общей и специфической токсичности химических фракций из растения <i>R. semenovii</i>	64
3.3 Изучение фармакологических свойств экстракта из растения <i>R.</i>	

	<i>semenovii</i> , на модели экспериментального гипотиреоза.....	70
3.3.1	Влияние экстракта <i>R.semenovii</i> на уровень тиреоидных гормонов и ткани щитовидной железы крыс.....	70
3.3.2	Влияние экстракта <i>R. semenovii</i> на массу тела и массовые коэффициенты органов крыс на экспериментальной модели мерказалилового гипотиреоза.....	74
3.3.3	Влияние экстракта <i>R. semenovii</i> на показатели периферической крови крыс и функции печени.....	75
3.3.4	Влияние экстракта <i>R. semenovii</i> на показатели белкового и липидного обменов крыс.....	78
3.3.5	Антиаритмическая и антигипертензивная активность экстракта <i>R. semenovii</i>	81
3.3.6	Результаты гематологических и биохимических анализов после применения экстракта <i>R. semenovii</i>	82
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	88
	ПРИЛОЖЕНИЯ	103

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Закон Республики Казахстан «О науке» от 18.02.2011 г. №407-IVЗРК;

ГОСО РК 5.04.034-2011. Государственный общеобразовательный стандарт образования Республики Казахстан. Послевузовское образование. Докторантура. Основные положения (изменения от 23 августа 2012 г. №1080);

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В данной диссертации использовались следующие соответствующие термины определения:

Метаболизм – химические реакции, поддерживающие жизнь в живом организме.

Метаболиты – продукты метаболизма каких-либо соединений.

Абиотический стресс – совокупность неспецифических адаптационных реакций растительного организма на негативное воздействие неживых факторов, нарушающих его гомеостаз.

Стрессор – неблагоприятный фактор, вызывающий стресс.

Экстракт – концентрированное извлечение из вещества.

Химическая фракция – количество, полученное из партии вещества в процессе фракционирования. Группа химических веществ, имеющих одинаковые точки кипения.

Экспериментальная модель – воспроизведение патологического состояния у животных в экспериментальных условиях.

Острая токсичность – токсичность, вызываемая лекарственным препаратом при введении одной или нескольких доз в срок, не превышающий 24 часа.

Хроническая токсичность – совокупность функциональных и/или морфологических нарушений органов и систем подопытного животного после повторного введения.

Гипотериоз – эндокринологическое заболевание, проявляющееся недостаточностью выработки гормонов щитовидной железы.

Антиаритмическая активность – воздействие на организм, способное нейтрализовать такие нарушения сердечного ритма, как экстрасистолия, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков.

Антигипертензивная активность - воздействие на организм, способное снижать повышенное системное артериальное давление.

ЗНАКИ И СОКРАЩЕНИЯ

БАВ – биологически активные вещества

WBC – white blood cells – белые кровяные тельца, лейкоциты, абсолютное содержание

RBC – red blood cells – красные кровяные тельца, абсолютное содержание эритроцитов

HGB – Hb, hemoglobin – концентрация гемоглобина в цельной крови

HCT – hematocrit – гематокрит

PLT – platelets, кровяные пластинки, абсолютное содержание тромбоцитов

MCV – средний объём эритроцита

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе

MPV – mean platelet volume, средний объём тромбоцитов

PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму, показатель гетерогенности тромбоцитов

PCT – platelet crit, тромбоцит

LYM – lymphocyte, содержание лимфоцитов

NEUT – neutrophils, содержание нейтрофилов

MON – monocyte, содержание моноцитов

ЭО – содержание эозинофилов

БА – содержание базофилов

ЭРС – экстракт *Rhodiola semenovii*

KI – калия йодид

MCV – средний объём эритроцитов

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW – Red cell Distribution Width – ширина распределения эритроцитов

RDW-SD – относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, стандартное отклонение

RDW-CV – относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Применение целебного потенциала растений известно человечеству с давних времен. В последнее время вырос ассортимент биологически активных веществ на основе растений, используемых в медицинской практике, пищевой промышленности, сельском хозяйстве.

Высшие растения являются уникальным источником соединений, используемых в фармацевтической промышленности как в чистом виде, так и после различной химической трансформации [1].

Биологические активные добавки относятся к классу естественных компонентов микронутриентов, обладающих выраженным физиологическим и оздоровительным влиянием на организм и его основные регуляторные и метаболические процессы [2,3].

Терапевтические свойства лекарственных растений связаны с наличием большого количества разнообразных биоактивных веществ таких как гликозиды, флавоноиды, витамины и др., которые синтезируются в тканях растений в качестве вторичных метаболитов, обладают антиоксидантной активностью и модулируют гормональный баланс. Структурное многообразие и широкий спектр биологической активности вторичных метаболитов делает их незаменимой основой многих фармацевтических препаратов [1, с.230].

Фитохимический состав растений может варьировать в зависимости от типа органа и стадии развития, а также при изменении таких условий окружающей среды, как солнечная инсоляция, температура воздуха, плодородие, влажность и засоленность почвы.

Вторичные метаболиты синтезируются в ответ на стрессы окружающей среды как элемент защитных механизмов растений, который способствует их выживанию и адаптации в течение всей жизни [4]. К преобладающим абиотическим стрессорам относятся засуха, низкая и высокая температура, соленость и закисление почв, интенсивный свет, дефицит воздуха и недостаток питательных веществ [5]. Помимо природно-климатических, на химический состав растений оказывают влияние и антропогенные факторы [6,7].

Растения семейства толстянковых (*Crassulaceae*) являются устойчивыми ко многим экстремальным факторам среды суккулентами, что делает их особенно важными в современном быстро меняющемся климате. Жизненные циклы этих видов обусловлены значительными перепадами температур в течение дня, интенсивной солнечной радиацией, летними снегопадами и, наоборот, оголением почвы зимой и ее глубоким промерзанием [6-8]. Представители толстянковых являются природными аккумуляторами ценных БАВ. Так, широко известный представитель *Crassulaceae Rhodiola rosea* L., веками использовался народной медициной как в Европе, так и в Азии как высокоэффективный природный адаптоген и иммуностимулятор [4, с.3, 8], но в настоящее время из-за высокого коммерческого спроса является вымирающим видом и потому внесен в Красные книги многих стран [2,

с.314.с.331,5]. В связи с этим требуется полное изучение других представителей этого семейства как с точки зрения их биологической, так и фармакологической активности, а также многочисленных способов адаптации к абиотическим стрессовым факторам.

Растения *Rhodiola semenovii* (Regel & Herder) Boriss. также исторически используются в народной медицине Средней Азии как источник адаптогенных, желчегонных, тонизирующих, противовоспалительных, гипогликемических и антиоксидантных свойств [1–9, с.231]. Анализ влияния стрессовых факторов на морфофизиологические параметры и состав биологически активных веществ органов казахстанского растения *R. semenovii* может позволить выявить как новые теоретические аспекты адаптации растения к неблагоприятным условиям, так и новые альтернативные возможности получения ценных отечественных фитопрепаратов. Кроме влияния на работу щитовидной железы БАВ в растении *R. semenovii* по данным некоторых авторов [10] обладает антиаритмическими, антигипертензивными свойствами. В наших экспериментах мы также провели такие исследования по определению антиаритмического и антигипертензивного свойства растения *R. semenovii*.

Объект исследования – *Rhodiola semenovii* (Regel & Herder) Boriss.

Методы исследования – во время проведения исследовательской работы по теме диссертаций были использованы следующие методы: ботанические, анатомические, физиологические, фитохимические, гистологические, фармакологические, гематологические.

Цель работы: Изучить влияние стрессовых факторов на фармакологические свойства биологически активных компонентов растения *R. semenovii*.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить химический состав и фитохимическое содержание основных групп биологически активных веществ (БАВ) различных органов *R. semenovii* в зависимости от фазы вегетации растения *in situ*;

2. Изучить влияние стрессовых факторов на морфофизиологические параметры и фитохимическое содержание БАВ различных органов растения *R. semenovii*.

3. Провести анализ острой и хронической токсичности химических фракций из растения *R. semenovii*.

4. Исследовать антигипотиреоидный, антиаритмический и антигипертензивный потенциал экстракта растения *R. semenovii*.

5. Дать рекомендации по использованию растения *R. semenovii* для создания отечественного фитопрепарата.

Теоретико-методологическая база исследования:

Сбор экспериментальных растений был произведен в горах Заилийского Алатау, в районе Большого Алматинского озера.

Гербарный материал был идентифицирован в Институте ботаники и фитоинтродукции КН МНВО РК.

Исследования анатомического строения органов растений проводились по общепринятым методикам [11-13]

Анализ органических соединений проводили методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 6890N/5973N) и жидкостной хроматографии (Milichrom-A-02 liquid chromatograph “EcoNova” JSC).

Личный вклад автора в научные результаты определение цели и задач диссертационной работы, проведение экспериментов, обработка результатов исследования, статистический анализ полученных данных. Литературный обзор, подготовка тезисов и статей к публикации, изложение основных результатов в диссертации осуществлялись с участием совместных авторов.

Экспериментальные исследования на токсичность, разработка экспериментальной модели и эксперименты по коррекции экстрактом *R. semenovii* проводились согласно руководству по принципам проведения исследований на животных, утвержденным Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 г. № РК ДСМ-255/2020. Зарегистрировано в Министерстве юстиции Республики Казахстан 15 декабря 2020 года № 21794. Во время эксперимента использовались такие методы как тест «открытое поле», экспериментальная модель гипотиреоза, тесты «адреналиновая аритмия», «формалиновый отек» [14].

Параметры фотосинтетической активности оценивали с использованием флуориметра Junior-PAM [15-18].

Научная новизна и значимость диссертационной работы.

Новизна исследований заключается в том, что впервые с применением хроматомасс-спектрометрии изучен метаболический профиль *R. semenovii* в контексте донорно-акцепторных взаимодействий в динамике вегетации *in situ* в предгорьях Заилийского Алатау.

Впервые изучено влияние абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические параметры и фитохимический состав растения *R. semenovii*.

Впервые на модели мерказолилового гипотериоза оценен антигипотиреодный, антиаритмический и гипотензивный потенциал экстракта корня растения *R. semenovii*.

Теоретическая значимость научно-исследовательской работы. заключается в том, что с достаточно высокой степенью корреляции выявлены некоторые закономерности синтеза и перераспределения метаболитов как в корне, так и в побегах у растений *R. semenovii* в течение вегетационного периода, на которые влияют донорно-акцепторные взаимодействия, а также показано, что антиоксидантная система в тканях растений является многокомпонентной и включает вторичные метаболиты, имеющие фармацевтическую ценность; функциональное взаимодействие антиоксидантных компонентов обусловлено адаптивными стрессовыми реакциями организма.

Практическая значимость заключается в том, что выявлена положительная динамика накопления салидрозида в побегах *R. semenovii* в течение

вегетационного периода с максимумом в период созревания семян, что может служить основанием для рекомендации сбора растительного материала в этот период без уничтожения корневой системы растения. Выявлены морфофизиологические показатели, которые могут служить индикаторами адаптивного потенциала *R. semenovii* в стрессовых условиях. Разработаны рекомендации по коррекции экспериментального субклинического гипотиреоза с помощью экстракта *R. semenovii* как самостоятельно, в концентрации 2,5 мг на 100 г массы тела животного, так и в сочетании с калием йодида в концентрациях 2,5 мг экстракта + 1 мкг КJ на 100 г массы тела животного.

В целом, полученные результаты могут быть использованы как для понимания механизмов защиты от неблагоприятных условий, так и для подходов к целенаправленному синтезу ценных БАВ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Увеличение содержания салидрозида в надземных органах в динамике вегетации с максимальным его значением в период созревания семян позволяет рекомендовать сбор наземной части *R. semenovii* для фармацевтических целей без повреждения корневой системы.

2. Изменения морфофизиологических реакций и фитохимического состава корней и побегов *R. semenovii* в условиях действия абиотических стрессов могут служить индикаторами адаптивного потенциала растений и подходом к направленному синтезу вторичных метаболитов, ценных для фармацевтического применения.

3. Экстракт *R. semenovii* как самостоятельно, так и в сочетании с йодидом калия является безопасным и эффективным средством коррекции и стабилизации гипотиреоидных состояний.

Личный вклад докторанта в подготовку каждой публикации заключался в сборе данных о предмете исследования, сборе растений, выполнении лабораторных исследований на растениях и животных, включая анализ, интерпретацию и оформление полученных результатов, подготовке рукописей публикаций.

Связь с планом основных научных работ. Диссертационная работа выполнена в рамках проекта AP08855699 «Влияние абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические и фитохимические аспекты адаптации и биологическую активность казахстанского растения *Rhodiola semenovii* Voriss.» МОН РК на 2020-2022 годы. Научный руководитель проекта к.б.н, ассоц. профессор Н.В. Терлецкая.

Рассмотрение и утверждение результатов работы. Результаты диссертационной работы доложены и опубликованы в сборниках Материалов международных научно-практических конференций: Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биоразнообразия и биотехнологии», посвященной Году молодежи в Республике Казахстан. Нұр-Сұлтан (20.10.2019); XVI міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів присвячена 75 річниці створення біологічного факультету та 90 річниці від дня народження М. Деркача (Львів, 27 – 29 квітня 2020);

Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии и природопользования», Москва, 22-24 апреля 2021 г. Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021 4-9 июля 2021, Новосибирск, Россия; XI Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 11-15 апреля 2022г.).

Основные результаты диссертации ежегодно заслушивались на научно-техническом совете факультета «Биология и биотехнология», на заседаниях кафедры «Биоразнообразие и биоресурсов» КазНУ им. аль-Фараби и Ученом Совете РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии». Результаты диссертационной работы включены в Отчет о научно-исследовательской работе по проекту AP08855699.

Публикация результатов исследования. Основное содержание диссертации опубликовано в 11 печатных работах, в том числе 4 статьи в международных рецензируемых журналах с импакт-фактором, входящих в базы данных Scopus и Web of Science; 3 статьи в журналах из перечня изданий, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки (КОКСОН) Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности, 5 тезисов в сборниках Материалов международных и республиканских конференций, из которых 3 зарубежные.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из 116 страниц текста и введения, обзоров литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения, 209 библиографии, 3 приложений, 21 таблиц, 23 рисунков.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биологическая характеристика *Rhodiola semenovii* (Regel&Herder)

Boriss

Rhodiola semenovii (Regel&Herder) Boriss – это многолетние дикорастущие травянистые растения семейства толстянковых (*Crassulaceae*), вегетативно неподвижные стержнекорневые короткокорневищные многолетники [19] высотой до 60 см, соцветие – длинная, густая колосовидная кисть. Цвет лепестков от светло-зеленого до белого [20]. В верхней части растение покрыто чешуйчатыми, треугольными листьями около 5 мм длиной и 4 мм шириной, постепенно переходящими в зеленые стеблевые листья [19, с.145], имеет толстое, ветвистое корневище [21,22], на поперечном срезе которого можно увидеть, что корневище покрыто многорядной перидермой, после которой расположена 2-3 рядная гиподерма. Клетки гиподермы толстостенные, тангентально вытянутые [23]. *R. semenovii* требователен к влажности почвы, растет на увлажненных, каменистых почвах и по берегам рек, в альпийском поясе на высотах до 3500 м. Встречается в Заилийском и Кунгей Алатау [24]. Самые высокогорные виды *Rhodiola*, такие как родиола четырехмерная, родиола ярко-красная *R. coccinea* (Royle) Boriss, не выносят сильной жары летом. Но родиола *R. semenovii* предпочитает солнечное местоположение. Этот вид *Rhodiola* предпочитает хорошо дренированную, питательную почву. Размножается семенами и вегетативно – делением корневищ и черенкованием отрастающих побегов весной [23]. Сеянцы требуют достаточного освещения и ровного умеренного полива. Хотя в период роста растения довольно влаголюбивы, после цветения их переувлажнение недопустимо. Цветение наступает на 3-4 год после посева. На одном месте растения *R. semenovii* способны без пересадки жить долго, но пересадку, если она необходима, переносят легко [22].

Динамика развития в онтогенезе подразумевает активацию меристем, рост и изменение анатомической структуры растений, а также регулирование распределения ресурсов между хранением и воспроизведением [25,26]. Характер синтеза в значительной степени отражается на общем содержании метаболитов. Производство метаболитов имеет экологические последствия, которые включают многие защитные и запасающие механизмы. При этом миграция метаболитов в растениях не имеет ничего общего с биомассой тканей и органов [27]. Но в зависимости от наличия углеродных ресурсов растения могут варьировать свои модели роста [28]. Метаболические потребности различных процессов развития и защиты динамически меняются со временем и в соответствии с преобладающими условиями окружающей среды. Динамическое регулирование метаболизма обеспечивает оптимальную целевую доставку «строительных блоков» – к формирующимся и развивающимся органам и тканям. Ассимиляция углерода в растении в координации с

ассимиляцией азота, обеспечивает общее производство биомассы, построение углеродных скелетов биомолекул, аминокислотный баланс с соответствующими транспортными процессами от источника, чтобы потопить [29]. Биосинтез вторичных метаболитов тесно связан с первичным обменом веществ как с точки зрения обеспечения субстратами, так и с позиций обеспечения энергией, необходимой для осуществления огромного числа анаболических реакций. Таким образом, в биосинтез и накопление веществ специализированного обмена вовлекается значительная часть ассимилированного в процессах фотосинтеза углерода. Огромный набор переносчиков растительных метаболитов обеспечивает пластичность и адаптируемость [30,31]. Вторичные метаболиты растений и продукты их распада (повторно) являются модуляторами и регуляторами роста растений [32]. Роль вторичных метаболитов во взаимодействиях с растением может объяснить взаимосвязь между изменениями потребности растущих растений в течение вегетации и распределением энергии между органами, которая включает сложные метаболические сигналы [33,35]. Интересным и важным является изучение вторичных метаболитов как интегрированных компонентов метаболических сетей, которые динамически формируются в процессе онтогенеза под давлением множества факторов и выходят за пределы нескольких трофических уровней [36]. Выявлено, что синтез вторичных метаболитов, ценных для фармакологии, различается по органам растения в зависимости от стадии онтогенеза, и растительный материал следует собирать в то время, когда содержание биоактивных веществ достигло наивысшего уровня [37].

1.1.2 Фитохимический состав *R. semenovii*.

Растения семейства толстянковых (*Crassulaceae*) являются природными аккумуляторами многих лекарственно-ценных метаболитов. По данным литературы в клетках корневища и корня содержатся фенольные гликозиды, флавоноиды, дубильные вещества, эфирные масла, макро- и микроэлементы, и др [38]. Исследования фитохимиков и фармакологов, показывают, что растения рода *Rhodiola* и, в частности, *R. semenovii*, содержат проантоцианидины, кумарины, флавоновые гликозиды, органические кислоты, дубильные вещества пирогалловой и пирокатехиновой групп [39,40]. П.А. Кьосевым (2001), были обнаружены алкалоиды, гликозиды, флавоновые вещества, аскорбиновая, яблочная и янтарная кислоты, сахара, воск, рутин и дубильные вещества. Растения семейства *Crassulaceae* являются аккумуляторами органических кислот, что связано с особенностями их метаболизма как суккулентов [41].

Известно, что в медицине Узбекистана растения из рода *Rhodiola*, в том числе *R. semenovii*, используются как адаптогенные, желчегонные, тонизирующие, противовоспалительные, гипертермические, гипогликемические и антиоксидантные средства [42]. Их фитохимические составляющие были выяснены и охарактеризованы в сравнении с хорошо известным адаптогенным видом *R. rosea*. Несмотря на видовое химическое сходство, у каждого вида

были различия в фитохимических составляющих. *R. heterodonta* содержала фенолэтанойдный гликозид, гетеродонтозид, в дополнение к известным соединениям тирозол, виридозид, салидрозид и родиоцианозид. *R. heterodonta* и *R. rosea* содержали соединения фенолэтанойд, пропаноид, которые не были обнаружены в *R. semenovii* [43].

Адаптогены являются модификаторами реакции на стресс, которые, как считается, оказывают важное влияние на активность цитокинов и иммунный ответ [44]. В исследовании растений *R. semenovii*, собранных еще в 1939 году в Алма-Атинской области (западный Талгар), методом бумажной хроматографии в корневищах растения обнаружили четыре катехина. В 2015 году, исследуя химический состав растения спектрофотометрическим методом Ордабаева с сотрудниками определили количество салидрозида, который составил 1,6% [45]. Определение салидрозида в экстракте родиолы Семенова изучалось также Рахматуллаевой методом УФ спектрофотометрии [46]. Были установлены структуры двух соединений, ранее выделенных из *R. semenovii*, – родохинозида (I) и родихима (II) [47]. Структуры проантоцианидинов CS-3 и CS-4, выделенные из корней *R. semenovii*, были установлены Матамаровой с сотрудниками на основании химических и спектральных исследований [48]. Структуры двух олигомерных проантоцианидинов, выделенных из корней *R. semenovii*, были определены с использованием химических и спектральных данных. Исследования на животных показали, что эти соединения обладают гипохолестеринемической, гиполипидемической и противовоспалительной активностями [49]. Из корней *R. semenovii* были выделены пять новых проантоцианидинов. Структуры двух из этих соединений были установлены различными химическими и физическими методами [50].

Известно, что углеводы в растениях являются не только основными субстратами, используемыми в процессах фотосинтеза и дыхания, снабжая растение энергией, но также обеспечивают углеродный скелет для синтеза защитных соединений фенолов и их накопление, включая вторичные метаболиты, такие как флавоноиды, стильбены и лигнины и т.д. Возможно, что именно концентрации углеводов позволяют контролировать реакцию на свет, концентрацию почвенных питательных веществ и стрессы, в то время как внутренние программы развития управляются гормонами растений [51,52].

Однако, основным компонентом является фенольное соединение салидрозид, важный фенолпропаноидный гликозид, и содержание этого соединения часто используется в качестве одного из основных критериев оценки качества неочищенных экстрактов растений родиолы. Который может рассматриваться в качестве родового признака видов *Rhodiola*, содержат бензольное кольцо, следовательно, они тоже являются продуктами специализированного обмена веществ на основе углерода.

В литературе отмечается, что максимальный уровень накопления таких БАВ, как эфирные масла и стероидные гликозиды часто приходится на период бутонизации и цветения [53]. Так, Кирьянов и др., (1989) и Куркина и др., (1995), отмечали максимум накопления салидрозида в корне *R. rosea* в фазе

цветения. Результаты Ким (1996) и Рыбаковой (2003) свидетельствуют о присутствии салидрозид в стебе *R. rosea* в период цветения в количествах от 0,08 до 0,74 % в расчете на сухую массу. [54-58] По данным литературы высокое содержание фенольных соединений, к которым относится и салидрозид, и наиболее резкие их количественные изменения отмечаются в периоды наибольшей напряженности и интенсивности жизненных функций растений [53,59-61].

При этом температура, количество осадков или солнечная инсоляция напрямую не влияют на содержание фенольных соединений в растительных тканях, но могут оказывать воздействие на сигнальные вещества, которые регулируют переходы этапов онтогенеза, что в свою очередь вызывает изменение биохимического состава [62].

Согласно Wind и соавт. разница в содержании фитохимических составляющих в растении может быть отнесена к сезонам. Так, сахароза, как продукт фотосинтеза и сигнальная молекула при ассимиляционном распределении, возможно, достигает максимальной концентрации во время вегетативного роста [63]. Наибольшее содержание глюкозы может быть связано с сохранением энергии в течение периода покоя. Регуляторы роста важны в периоды прорастания семян, при взаимодействии растений и бактерий, в антиоксидантной активности и реакции на стрессы окружающей среды [64]. Однако метаболический профиль *R. semenovii* и возможные изменения его метаболитов, включая лекарственно-активные и стрессоустойчивые компоненты, до сих пор не проиллюстрированы на разных стадиях роста и тем более – в разных условиях вегетации.

Учитывая известные уникальные лекарственные свойства представителей семейства *Crassulaceae*, мы считаем полезным изучение фитохимического состава *R. semenovii* как возможной альтернативы популярному в фармакопее, но исчезающему виду *R. rosea*. Начальными этапами являются извлечение и выделение активных фитохимических веществ из растений перед идентификацией их активных ингредиентов [65]. Одними из лучших методов идентификации этих соединений являются газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС), которая позволяет выделять и анализировать соединения за одну стадию с использованием масс-детектора и доступных библиотек ГХ-МС [66] и жидкостная хроматография (ЖХ), как высокоселективный, но чрезвычайно гибкий и очень щадящий метод выделения вторичных метаболитов растений со слабыми хромофорами [67].

1.2 Стрессовые факторы, влияющие на физиологию, анатомию и на состав БАВ в лекарственных растениях

В настоящее время засушливые и аридные регионы занимают обширную территорию. По данным ООН [68] они составляют около половины земной среды во всем мире. В связи с ожидаемыми дальнейшими глобальными изменениями климата выявление механизмов приспособления растений к среде

обитания и устойчивости к водному и температурному стрессу приобретает особое значение.

Кроме сельскохозяйственного аспекта, проблема устойчивости к абиотическим стрессам имеет большое природно-экологическое значение, поскольку способность растений адаптироваться к конкретным условиям в разных частях планеты – один из факторов, определяющих ареалы распространения диких видов и возможность их интродукции [69].

Изменения, вызванные неблагоприятным воздействием окружающей среды, среди которых геоклиматические и сезонные изменения, внешние условия температуры, влажности и т.д. негативно влияют на многие метаболические процессы в растениях. Изменение фотосинтеза является одним из самых первых процессов, на которых сказывается негативное стрессовое воздействие, часто задолго до того, как вызванные стрессами изменения у растений становятся видимыми. Так, например, колебания температуры, снижение доступности элементов питания и воды оказывают влияние на параметры флуоресценции хлорофилла (Chl), ассимиляции CO₂, снижения устьичной проводимости и транспирации [70-71]. Среди прочего, абиотические стрессы влияют на продукцию биомассы, часто обусловленную содержанием воды в растительных тканях, и на вторичный метаболизм растений, а также на количественные вторичные метаболиты, которые выполняют разнообразные функции, важные для физиологических процессов развития, которые могут меняться в процессе роста и развития в ответ на изменение окружающей среды [72,73]. Есть сведения о том, что лекарственные растения, вегетация которых проходит на фоне воздействия абиотических стрессов, обычно обнаруживают значительно более высокие концентрации метаболитов, чем идентичные растения того же вида, выращиваемые в благоприятных условиях [74].

Безусловно, любое растение, даже относимое людьми к «лекарственным», синтезирует свои биологически активные вещества, прежде всего, «для себя». Поэтому можно предположить, что независимо от характера стрессового воздействия (его интенсивности, продолжительности, скорости воздействия), стрессы должны стимулировать накопление биологически активных веществ или соединений в растении. А выработка вторичных метаболитов может быть показателем защитной реакции [75-78].

Так, установлена защитная роль вторичного метаболизма растений при окислительном стрессе [79-82]. Сообщалось, что широко изученные фенилпропаноиды помимо образования структурных компонентов в растениях (например, синтез лигнина, необходимого для формирования клеточной стенки), также участвуют в защитных реакциях растений на абиотические стрессы [83,84]. Отмечено повышение ненасыщенности жирных кислот в составе липидов мембран при гипотермии [85]. Показано, что сезонные климатические колебания оказывали влияние на продукцию лактонов и фенолов, и была установлена корреляция содержания этих веществ в растениях с количеством осадков и изменениями температуры [86]. Выявлено, что воздействие засухи на растения способствует более высокому производству

таких классов вторичных метаболитов, как терпены, сложные фенолы и алкалоиды [87-89]. Особое значение для устойчивости растений к стресспротекторным системам имеют некоторые другие соединения, которые обеспечивают конститутивную и индуцированную устойчивость растений. В частности, в последние годы значительно расширились сведения о роли таких классических стресс-протекторов, как сахара и пролин [90]. Однако представлений о функционировании протекторных систем растений в условиях абиотических стрессов осложняется, с одной стороны, множественностью эффектов, зависящих от интенсивности и продолжительности воздействия и физиологического состояния растений в момент воздействия, а с другой – значительной зависимостью характера защитных реакций от видовых особенностей [91].

Метаболические изменения, которые могут привести к биосинтезу биологически активных соединений в стрессовых условиях, могут иметь фармацевтическую или пищевую ценность. На протяжении веков люди так или иначе использовали физиологические приспособления лечебных трав как источник улучшения биосинтеза полезных биоактивных соединений [79, с.51;92,93]. И сегодня физиология стресса, связанная с вторичными метаболитами, привлекает все большее внимание исследователей, и все больше литературных источников свидетельствует о стабилизирующей роли метаболитов [94-97]. Намечаются импульсы для новых практических подходов к повышению качества продукции путем преднамеренного применения стрессового воздействия во время выращивания лекарственных растений [74, с.19].

Поэтому несомненный интерес вызывают изменения в синтезе вторичных метаболитов, вызванные стрессовыми условиями – как с точки зрения понимания биологических процессов адаптации растительного организма к неблагоприятным условиям окружающей среды, так и с точки зрения интродукции диких видов ценных растений и разработки путей для целенаправленного синтеза ими ценных для фармации биологически активных веществ.

Физиологическое, биологическое и функциональное регулирования синтеза соединений растительных метаболитов являются биохимическими «рычагами», с помощью которых растительный организм решает множество проблем на протяжении всей своей жизни [98]. Синтез метаболитов в растении – это четко работающая система, опосредованная как внешними воздействиями (температура, количества осадков, солнечная инсоляция и другие факторы внешней среды), так и внутренними факторами (этапы онтогенеза растения) [99]. Изменение химических профилей позволяет предположить, что во время развития активизируются различные биосинтетические пути [100]. Теория оптимальной защиты предполагает, что различные ткани растения в процессе его роста защищаются от разнообразных абиотических и биотических стрессоров в соответствии с их ценностью для растения на данном этапе развития. Изменения метаболитов приводят к перераспределению внутренних

ресурсов растения между ростом и защитой [101]. На протяжении онтогенеза стрессоры и их интенсивность меняются, и, соответственно, меняется и концентрация вторичных метаболитов [102]. Koricheva & Barton (2012) выделяют два типа временных изменений метаболизма растений: онтогенетические и сезонные.

Как правило, воздействие абиотических стрессоров воспринимается растением на разных сенсорных уровнях. Изменения морфофизиологических особенностей органов растений, произрастающих в стрессовых условиях, считаются важными акклиматизационными показателями [103]. Синтез метаболитов при стрессе тоже является очень важной составляющей, которая участвует в защитных реакциях в ответ на биотические и абиотические стрессы [104].

Изменение параметров водного баланса или температуры вызывает в растительной клетке резкое увеличение генерации активных форм кислорода и клетка нуждается в антиоксидантной защите. Ингибирование свободных радикалов в растении осуществляется системой антиоксидантов. Поскольку вторичные метаболиты обладают сильными антиоксидантными свойствами, они могут быть связаны с механизмом борьбы с вредным воздействием активных форм кислорода [104]. Антиоксиданты можно разделить на два класса: ферментные антиоксиданты и неферментативные вторичные метаболиты [104-105, с.288].

Для убихинонов наиболее устойчивой является хинонная форма. Токоферолы находятся в липидах в основном в циклической форме – как в виде свободного токоферола, так и в виде его сложных эфиров. В организме эфирные формы с помощью ферментов легко гидролизуются до свободного токоферола. Повышенные содержания γ -Tocopherol в побегах в стрессовых условиях подтверждает, что в окислительных реакциях токоферолы выполняют функцию антиоксидантов. Реагируя с перекисными радикалами, они образуют феноксильные радикалы, превращающиеся затем в хиноны, димеры, тримеры.

Фитостерины – это биоактивные соединения, которые в природе являются важным структурным компонентом мембран растительных клеток и играют жизненно важную роль в регуляции текучести и проницаемости мембран и имеют химическую структуру, аналогичную холестерину, полученному из клеток млекопитающих. Среди различных фитостеринов бета-ситостерол является основным соединением, которое в изобилии содержится в растениях. Повышение уровня бета-ситостерола в стрессовых условиях косвенно свидетельствует о его роли в укреплении мембран растительных клеток [106].

Продукты, образующиеся при метаболизме жирных кислот, могут работать как важные химические сигналы. Активные формы кислорода, особенно синглетный кислород, образующиеся в хлоропластах в стрессовых условиях, могут окислять и каротиноиды, что также приводит к образованию таких окисленных продуктов, как альдегиды, кетоны, эндопероксиды и лактоны [107].

Биологические эффекты, оказываемые линолевой и линоленовой кислотами, реализуются на клеточном и органном уровнях. В ответ на абиотические стрессовые воздействия в растении могут активироваться липазы, которые высвобождают ненасыщенные жирные кислоты и запускают синтез ряда оксипиринов с различными функциями [107, с.599]. Оксипирины также участвуют в адаптации растений к абиотическим стрессам. Они являются частью сложных интерактивных сетей фитогормонов, включая салициловую кислоту, этилен, ауксин, брассиностероиды, гибберелловую кислоту и абсцизовую кислоту, которые контролируют все аспекты роста и развития растений и то, как растения адаптируются к окружающей среде. Это сигнальные молекулы, образованные из группы полиненасыщенных жирных кислот, участвуют в формировании ответных реакций организма на сигналы внешней среды [108].

По сравнению с другими видами сырья, содержание жирных кислот в растениях невелико. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты входят в состав ацильных липидов растительной ткани. Липиды, в свою очередь, активно изменяют обмен веществ и повышают устойчивость растений, в частности, к низким температурам [108,109, с.94]. Также липидные компоненты могут сильно варьировать, они включают воска, углеводороды (включая сквален), сложные эфиры стерола, алифатические альдегиды, первичные и вторичные спирты. Взаимодействие между растениями и окружающей средой обеспечивается для надземных органов эпикутикулярными восками, которые, как правило, содержат сложные эфиры длинноцепочечных жирных спиртов с длинноцепочечными жирными кислотами. Но до сих пор мало что известно о природе, биосинтезе и роли восков на границе раздела корня и ризосферы. Некоторые авторы предполагают прямую метаболическую связь между некоторыми корневыми восками и суберином. А, поскольку суберин откладывается за пределами плазматической мембраны, но под первичной клеточной стенкой, прямая физическая связь между воском и суберином подразумевает внеклеточное расположение. Возможно, большинство корневых восков могут быть более глубоко внедрены в стенки перидермальных клеток, где происходит суберизация [111].

Примечательно, что пирролидиновый цикл – один из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов. Этот структурный фрагмент входит в состав множества биологически активных природных соединений (алкалоиды никотин, гигрин, аминокислота пролин и.д.), среди которых есть и осмолиты, активно накапливающиеся в растительных тканях в результате стрессовых воздействий [112].

Сложные эфиры низших и средних карбоновых кислот являются составными частями эфирных масел многих растений. Литературные данные указывают на возможность повышения уровня аминокислот в цветах в ответ на тепловой стресс [113]. Однако детальный анализ метаболизма азотистых соединений на этапе цветения пока не существует.

Корень — единственный источник неорганического азота, основа белков и нуклеиновых кислот. Органические формы азота часто образуются путем включения иона аммония в состав аминокрупп и амидных групп в результате реакций, уже катализируемых многочисленными ферментами на ранних стадиях развития растений. Затем азот может перейти в несколько углеродных соединений, войдя в состав органического соединения. При достаточном длительном поступлении ассимилятов, в частности, азота, из корней на поздних этапах вегетации, возможно, происходит мягкое стимулирующее воздействие на развивающиеся семена, которые теперь выполняют функцию основного акцептора, что активирует формирование эндосперма [114]. Наконец, повышенная засухоустойчивость может обеспечить более высокой эффективности преобразования запасов стебля и оболочки для наполнения семян [115].

Терпены, как и другие летучие компоненты зеленых листьев (альдегиды, спирты и эфиры), могут служить сигналом стресса, передаваемым от растения к растению [48, с.519]. Основная роль терпенов заключается в защите растений от различных неблагоприятных воздействий окружающей среды, в том числе макро и микровредителей.

Фитолы дитерпеновых углеводов входят в состав хлорофилла; Следовательно, не вызывает сомнений взаимосвязь их накопления в побеге *R. semenovii* на фоне холодного стресса, когда фотосинтетическая активность существенно снижается.

Сквален — тритерпеновый углеводород, принадлежащий к группе каротиноидов, накопление которых в побегах также тесно связано с процессами адаптации. Каротиноиды играют активную роль в поглощении световой энергии побегом и передаче ее реакционным центрам фотосистемы и служат фотопротекторами. Они защищают фотосинтетический аппарат от фотоокислительного повреждения, подавляя триплет молекул хлорофилла [49, с.37] и являются мощными поглотителями активных форм кислорода [50, с.33]. Физические и физико-химические исследования реакционной способности каротиноидов в окислительно-восстановительных процессах побегов и корней растений являются сегодня приоритетными [51, с.407].

Исследования фитохимиков и фармакологов, показывают, что растения семейства *Crassulaceae* рода *Rhodiola* и, в частности, *R. semenovii*, содержат проантоцианидины, кумарины, флавоновые гликозиды, органические кислоты, дубильные вещества пирогалловой и пирокатехиновой групп [102,25, с.26, с.785].

Однако метаболический профиль *R. semenovii* и возможные изменения его метаболитов, включая лекарственно-активные и стрессоустойчивые компоненты, до сих пор никак не рассматривались в контексте влияния абиотических факторов окружающей среды [116]. Но полученные в ходе такого исследования результаты помогут определить влияние этих стрессоров на изменение физиологического состояния и содержания основных классов вторичных метаболитов в растительных тканях *R. semenovii* и будут полезны

как для понимания механизмов защиты растения от неблагоприятных условий, так и для разработки новых современных подходов к направленному синтезу ценных вторичных метаболитов.

1.3 Фармакологические свойства *Crassulaceae* и рода *Rhodiola*

В настоящее время, несмотря на значительное количество современных лекарственных препаратов, полученных синтетическим путем, интерес к лекарственным средствам, основанным на природных биологически активных веществах, стремительно возрастает. Это объясняется частыми побочными эффектами синтетических лекарственных препаратов, в том числе негативным влиянием на печень, почки, ЦНС и возрастанием числа аллергических реакций [117]. Даже в странах с высокоразвитыми технологиями (США, Канада, Россия, Корея и др.) в различных областях геронтологии широко используются анти-эйджинговые препараты на основе лекарственных растений. Системный характер их действия и применение, в случае их доказанной безопасности, обуславливает их высокую эффективность практического использования в самых различных областях медицины [118-121]. Лекарственные средства растительного происхождения, воздействуя системно на организм, регулируют функции различных взаимосвязанных систем и органов, почти не имеют побочных эффектов, и могут применяться как для лечения, так и для профилактики самых различных заболеваний [122]. Значительную долю среди них составляют растительные бронхолегочные, слабительные, желчегонные, седативные и другие лекарственные средства [123]. Семейство толстянковые (*Crassulaceae*) насчитывает до 1500 видов, объединенных в 35 родов, в которых представлен, в том числе, род *Rhodiola*. Современные фармацевтические исследования выявили более 140 соединений, выделенных из видов родиолы, включая флавоны, кумарины, летучие вещества, антрахинон и органические кислоты. Кроме того, исследователи обнаружили, что салидрозид присутствует во всех видах рода *Rhodiola*. Фармакологические исследования показали, что в клинической практике и экспериментальных исследованиях препараты *R. rosea*, экстракты и активные соединения выполняют множество биологических функций, включая иммунную регуляцию, антиоксидантное действие и ингибирование пролиферации раковых клеток. Поскольку воспалительный ответ играет важную роль в патологическом процессе различных заболеваний, противовоспалительная терапия стала жизненно важным методом лечения различных заболеваний, таких как сепсис, эндотоксемия, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, нейродегенеративные заболевания и рак [118]. Для расширения номенклатуры отечественного лекарственного растительного сырья и получения новых фитопрепаратов актуально привлечение дикорастущей флоры. Одним из представителей рода родиола относящимся к таким видом растений является *R. semenovii*. Предыдущие исследования показали, что *R. semenovii* оказывает превосходный иммунорегуляторный эффект и ослабляет воспалительные повреждения при различных заболеваниях посредством регуляции дифференцировки иммунных клеток, активации путей воспалительной передачи сигналов и секреции воспалительных факторов [124].

В связи с этим возрастает актуальность всестороннего изучения лекарственных свойств других представителей рода *Rhodiola* и, в частности, *R. semenovii*. Возможно, такой подход позволит выявить альтернативные возможности получения новых ценных фитопрепаратов [41,с.469]. Основными биологически активными компонентами флавоноидов у видов *Rhodiola* являются родиофлавонозиды: салидрозид и родиозин, которые по данным литературы способствуют нормализации функций щитовидной железы и повышают неспецифическую иммунологическую реактивность организма [125]. Флавоноиды также имеют антиоксидантный, антиопухолевый, антиаллергический, противовоспалительные и противовирусный фитохимические эффекты [126].

1.3.1 Распространение болезней щитовидной железы

По статистике Всемирной организации здравоохранения по распространенности патология щитовидной железы занимает одно из главных мест в клинической эндокринологии от 10 до 30% взрослого населения в мире страдают различными заболеваниями щитовидной железы, связанными как с нарушением функции железы, так и с изменением ее структуры [127]. Проявления этого заболевания в первую очередь зависят от уровня гормонов, вырабатываемых щитовидной железой. Спектр ее патологии самый разнообразный. Это заболевания аутоиммунного генеза, узловые формы, злокачественные опухоли, йоддефицитные состояния [128]. Глобальной проблемой здравоохранения в мире, в частности, в некоторых регионах Казахстана, является дефицит йода, который является важным микроэлементом для синтеза гормонов щитовидной железы [129]. Высокая распространенность, наличие комплекса предрасполагающих факторов, сложности в дифференциальной клинической диагностике и множественная симптоматика, создают необходимость своевременной диагностики и адекватного длительного лечения гипотиреоза. [130] Для лечения заболеваний щитовидной железы используют препараты, которые можно условно разделить на 3 группы: тиреоидные гормоны, антитиреоидные препараты и препараты йода [131]. Используемые принципы коррекции гипотиреоза практически не зависят от патогенеза и сводятся к заместительной гормональной терапии. При этом важно соблюдение больными назначенной схемы лечения. Недостаточная и неадекватная заместительная терапия тиреоидными гормонами способствует прогрессированию ишемической болезни сердца, нарушению репродуктивной функции, депрессиям, а передозировка опасна развитием миокардиодистрофии с мерцательной аритмией [130].

По сведениям других авторов, (Камилов Ф. Х., 2018), на фоне заместительной гормональной терапии тимазолом имеет место стимуляция эритропоэза за счет нарастания продукции эритропоэтина, но собственно гематологические сдвиги после достижения эутиреоза не устраняются [132]. Назначение левотироксина при гипотиреозе способствует коррекции показателей гемограммы и ускорению обмена железа в организме животных.

На эффективность заместительной терапии негативно влияли увеличение массы тела животного вместе с тем максимальную пользу она приносит при выраженном микроцитозе, уменьшении содержания гемоглобина в эритроците и особенно при значительном дефиците железа. Наличие сидеропенического синдрома может рассматриваться, как дополнительное показание к назначению тиреоидных гормонов при гипотиреозе [133].

В настоящее время наибольшую распространенность и клиническое значение имеет первичный гипотиреоз, обусловленный дефектом биосинтеза гормонов Т4 (и Т3), вследствие нарушений в щитовидной железе. Биологически активный гормон щитовидной железы Т3 влияет на сердечную сократимость, частота сердечных сокращений (ЧСС), диастолическая функция и системная резистентность сосудов [134]. Минимальная суточная потребность этого микроэлемента составляет около 150 мкг, для нормального синтеза ТГ, выступая в качестве основного регулятора функционирования щитовидной железы [135]. Гормоны щитовидной железы (тироксин Т4 и трийодтиронин Т3) участвуют в регуляции многих функций организма включая липидный и углеводный обмен, метаболизм холестерина потребление кислорода и некоторые физиологические процессы [136]. Гормоны щитовидной железы, тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) играют важную роль во всех основных метаболических путях [137]. Также ТГ (тиреоглобулин) играет важную роль в регуляции метаболизма липидов, холестерина и глюкозы в печени [138]. Дисфункция щитовидной железы приводит к перекисному окислению липидов, развивающееся вследствие избыточной или недостаточной секреции тиреоидных гормонов [139]. Его частота среди населения очень велика и составляет: манифестный гипотиреоз – 0,2-2,0%, субклинический – примерно 7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 12% и более (спорадический зоб) [130, с.4]. Эти данные позволяют считать, что гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. Тревожная тенденция в увеличении числа больных гипотиреозом подчеркивает его большое медицинское и социальное значение, а также требует дальнейшего изучения влияния дефицита тиреоидных гормонов на состояние внутренних органов и обменных процессов в организме. Гипотиреоз вызывает развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, репродуктивной и центральной нервной систем, а в случае декомпенсации приводит к смертельному исходу [140]. Функция гормонов щитовидной железы имеет большое влияние на физиологию сердечно-сосудистой системы, включая частоту сердечных сокращений, артериальное давление, сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление, сократимость миокарда [141]. Высокий уровень Т3 связан с повышенным содержанием миокарда сократимость и электрическая проводимость, а также аритмии, в то время как низкий Т3 способствует противоположным эффектам, таким как брадикардия [142]. Для того, чтобы вызвать реакцию физиологического роста, секреция щитовидной железы должна стимулировать клеточный рост, пролиферацию и увеличение

размеров клеток миокарда [143]. Таким образом, субклинический гипотиреоз – заболевание, связанное с систолической и диастолической сердечной дисфункцией, является фактором риска ишемической болезни сердца [144], сосудистые заболевания [145] и изменения сердечной функции [146]. В клинической практике, мерцательная аритмия является наиболее частой формой устойчивой аритмией, связана с дисфункцией щитовидной железы как гипотиреоз и является причиной развития хронического заболевания, приводящего к смертельному исходу [147,148].

Гипотиреоз вызывают снижение количества эритроцитов, гематокрита и гемоглобина концентрации, что указывает на тяжелую анемию [149]. Эритроциты крови содержат гемоглобин, переносят кислород, снижение эритроцитов приводит к анемии. Снижение тромбоцитов приводит к ломкости сосудов. В модели повреждения щитовидной железы большинство значимых изменения наблюдались у животных с дефицитом йода, а именно значительное увеличение Hb, Hct, MCV и значительное снижение MCHC, WBC, PLT, а не сульфадиметоксин, для которого было зарегистрировано только достоверное снижение WBC указывает, что такое воздействие на кровь (лейкопения) может быть результатом либо реакций гиперчувствительности, либо метаболитов гидроксиламина или нитрозосульфодиметоксина [150].

Гипотиреоз вызывает снижение мозгового кровотока [151], а также снижает экспрессию переносчика глюкозы GLUT1 на гематоэнцефалический барьер [152], что может привести к снижению ввода глюкозы в мозг.

Кроме того, пациенты с гипотиреозом обычно имеют инсулинорезистентность [153], состояние, при котором может спровоцировать снижение потребления глюкозы нейронами. Повышение глюкозы в организме приводит к гипергликемии, то есть к разрушению ткани почек, сердца, сосудов и нервной системы. Сниженное содержание глюкозы гипогликемия приводит к возникновению поражения головного мозга и нервных клеток [154]. Состояние гипотиреоза связано со значительным нарушением биохимических показателей почечной функцией [155].

Креатинин в сыворотке повышен и значение скорости фильтрации клубочковых канальцев обратимо снижаются (СКФ), что влияет на функцию и строение почек у пациентов с явным гипотиреозом [156]. Гиперлипидемия и гиперхолестеринемия могут возникать в результате повышенной мобилизации запасов жира в организме и при повышенном уровне тиреотропного гормона, индуцированного гипотиреозом. Низкий уровень тироксина у гипотиреоидных животных не только вызывает повышение уровня тиротропина при секреции гипофиза, но также стимулирует кортикотропин, стероиды надпочечников, который может увеличить мобилизацию липидов за счет перекрытия эндокринной оси [139,с.302]. Основанием для применения физических факторов в лечении эндокринных заболеваний служат сведения о том, что они избирательно модифицируют деятельность эндокринных желез, стимулируют развитие метаболических сдвигов адаптационного характера, обладают саногенетическими эффектами (противовоспалительным, обезболивающим,

трофическим, иммуномодулирующим, регенераторным, спазмолитическим и др.), стимулируют компенсаторно-приспособительные и защитные реакции в организме [157].

Сегодня по разным оценкам существенную долю от 30% до 50% как европейского, так и мирового фармацевтического рынка занимают препараты растительного происхождения [158]. В структуре лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и лечения различных патологических состояний щитовидной железы, определенное место занимают и лекарственные средства растительного происхождения, доказавшие свою эффективность на протяжении веков [159-162]. Фитотерапия применяется как в комплексе с фармакотерапевтическим лечением, так и самостоятельно при легких формах заболевания, в период между курсами медикаментозного лечения, а также для профилактики.

Растительные экстракты, либо их индивидуальные вещества (метаболиты) за счет своего химического разнообразия значительно расширяют возможности для создания эффективных препаратов [163]. Такими фармакологически потенциальными растительными веществами относятся фенолы, флавоноиды, алкалоиды, гликозиды, лигнин, дубильные вещества, которые используются в качестве химической основы для разработки новых препаратов или моделей для синтеза фармакологически активных компонентов [164-166]. Содержащиеся в растениях активные вещества с противоопухолевой, противомикробной, антиоксидантной, противодиарейной активностью необходимо подтверждать результатами доклинических и клинических исследований с целью демонстрации эффективности и безопасности биоактивного соединения. Первыми шагами изучения биологически активных соединений из растительных ресурсов является проведение фармакологического скрининга, характеристика биоактивного соединения, токсикологическая оценка и клинические исследования [167].

Комплексное лечение трийодидом широко используется в медицине. Однако у него есть серьезные недостатки из-за высокой окислительной активности йода. В связи с этим пероральное введение растворов йода значительно затрудняется. Различные биосовместимые полимеры используются для усиления связывания молекулярного йода. Они образуют прочные комплексы, которые можно использовать в медицине [168]. При оценке биологических эффектов йодосодержащих препаратов, по данным ряда (Шантыз А.Х., 2012) исследователей количество эритроцитов у особей, получавших «йодовит» возрастало по отношению к группе с гипотиреозом на 8 %, а уровень гемоглобина – на 2,7 %, что свидетельствует о восстановлении эритропоэза [169]. Исследуемые йодосодержащие рационы способствовали восстановлению уровня содержания форменных элементов крови [170]. Использование экстракта растения *R. semenovii* в сочетании с КІ может ослабить взаимодействие йода с белками желудочно-кишечного тракта, без значительного снижения фармакологической активности. При недостатке йода снижается синтез тироксина щитовидной железой, что повышает содержание в

крови ТТГ с последующим развитием гиперплазии щитовидной железы. Изолированный прием препарата йода блокирует секрецию ТТГ, что может привести к угнетению синтеза тироксина. Добовление *R. semenovii* благодаря содержанию салидрозида который восстанавливает работу щитовидной железы который в свою очередь подовляет избыточный синтез ТТГ.

1.3.2 Значимость определения токсичности при разработке растительных препаратов.

В настоящее время исследователи, разрабатывающие приоритетные вопросы современной фармакологической науки в части изыскания новых лекарственных средств натуральных соединений различной химической структуры и биологического действия, уделяют огромное внимание проблеме лекарственной токсикологии и безопасности применения лекарств в клинической практике [171]. В соответствии с современными представлениями, оценка безопасности лекарственного растительного препарата (ЛРП) должна учитывать все потенциальные факторы риска, специфичные для данной группы лекарственных средств. Современные ЛРП принципиально отличаются с точки зрения безопасности их состава [172]. Для успешного внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов, должна выполняться доклиническая оценка безопасности лекарственного средства на основе международных стандартов для осуществления и ускорения гармонизации требований к проводимым исследованиям [173,174]. Доклинические исследования проводятся с целью исключения у целевых видов животных неблагоприятных последствий применения лекарственного препарата в процессе клинических исследований. В ходе доклинических исследований получают предварительную информацию о токсичности, эффективности, фармакологических свойствах изучаемого лекарственного средства [175]. Задачи доклинических исследований безопасности включают: описание токсического влияния лекарственного средства в зависимости от дозы и связи возникающих при взаимодействии фармакологического вещества с организмом лабораторных животных. Полученные данные используют для определения начальной безопасной дозы, диапазона доз для клинических исследований [176]. Все исследовательские работы с лабораторными животными должны выполняться в соответствии с существующими правилами лабораторной практики и этическими нормами обращения с животными, на основе принятых в организации, осуществляющей исследования стандартных операционных процедур, которые должны соответствовать международным правилам по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [177]. В доклиническую оценку безопасности оригинальных лекарственных препаратов обычно входят: фармакологические исследования, общетоксические исследования, доклинические исследования, изучение репродуктивной токсичности и генотоксичности. Для лекарственных препаратов, которые обладают потенциальной опасностью или предназначены для длительного применения, необходимо также проводить исследования

канцерогенных свойств [178]. Изучение общетоксических свойств обязательно для всех групп лекарственных средств, и подразделяется на два этапа: исследование острой токсичности (токсическое действие вещества, введенного в однократной дозе или в многократных дозах в течение не более 24 ч, которое может выражаться в расстройстве физиологических функций или в нарушении морфологии органов экспериментальных животных, а также гибели животного); исследование хронической токсичности при повторном длительном введении (совокупность функциональных и/или морфологических нарушений органов и систем подопытного животного после повторного длительного введения вещества) [179].

Изучение острой и хронической токсичности лекарственных средств растительного происхождения при профессиональной оценке симптомов интоксикации позволяет получить существенную информацию о биологической активности будущего препарата [180].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Сбор и обработка растительного материала. Идентификация и определение вида *Rhodiola semenovii* Boriss.

Растения *R. semenovii* (Regel & Herder) Boriss. – стержнекорневые вегетативно размножающиеся короткокорневищные суккулентные многолетники. Предпочитают высокогорье, высокую влажность почвы и солнечное местоположение [181]. Это многолетнее дикорастущее травянистое растение семейства толстянковых – Crassulaceae, произрастающее по берегам горных рек, высотой до 60 см, листья зеленые, мягкие, корневище толстое, ветвистое [182]. Размножается семенами и вегетативно – делением корневищ и черенкованием отрастающих побегов весной. Сеянцы не капризны, но требуют достаточного освещения и ровного умеренного полива. Растения *Rhodiola semenovii* – вегетативно неподвижные стержни корневые короткокорневищные многолетники. Хотя в период роста растения довольно влаголюбивы, после цветения их переувлажнение недопустимо. Цветение наступает на 3-4 год после посева. Соцветие длинная, густая колосовидная кисть. Цвет лепестков от светло-зеленого до белого. На одном месте растения *Rhodiola semenovii* способны без пересадки жить долго, но пересадку, если она необходима, переносят легко. Растения были определены [183]. Экспериментальные растения *R. semenovii*, отбирали на высоте 2350 м над уровнем моря в предгорьях Заилийского Алатау (43°04'21'' с.ш., 76°59'07'' в.д.) на разных периодах вегетации (j – ювенильная; im – имматурная, v – виргинилная, g₁ – генеративная, g₂ – генеративная; g₃ – генеративная;). Среднегодовая температура воздуха на этой высоте составляет +3,12°С, а количество осадков в среднем – 881 мм в год [184]. Видовая принадлежность отобранных растений подтверждена в РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» МОН РК. Номер *R. semenovii* в семенном банке Казахстана – 3885. Растение собрано и обработано в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи

Республики Казахстан [185]. Объектом исследования являются собранные в фазу плодоношения, очищенные от земли, разделенные на фрагменты и высушенные корневища и корни многолетнего дикорастущего травянистого растения родиолы – *R. semenovii*. Растительный материал отбирали в 20 км к юго-востоку от г. Алматы в районе Большого Алматинского озера. Для приготовления препаратов использовали свежее и высушенное сырье.

Изготовления микропрепаратов выполняли по методам микроскопической техники. Для этого предварительно проводили нагревание сырья в воде [186]. В термостойкую колбу вместимостью 50 мл помещали до 10 г корней родиолы, заливали «до зеркала» очищенной водой и кипятили на водяной бане в течение 10 мин [187]. Затем колбу охлаждали, сырье переносили в чашку Петри, заливали спирто-водно-глицериновой смесью (1:1:1) и выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч для набухания [24,188,189, с.33]. Просветление микропрепарата проводили двумя способами: а) несколько кусочков сырья помещали в колбу или пробирку, прибавляли 5% водный раствор натрия гидроксида (1:1) и кипятили в течение 1-2 мин. Затем содержимое выливали в чашку Петри (или фарфоровую чашку), жидкость сливали и сырье тщательно промывали водой очищенной (от интенсивно окрашенных антраценпроизводных). Вынимали кусочки сырья скальпелем или лопаточкой, делали тонкие срезы и помещали на предметное стекло в каплю раствора хлоралгидрата или глицерина; б) кусочки сырья кипятили в растворе хлоралгидрата, разведенного водой (1:1), в течение 5-10 минут (до просветления). Просветленные кусочки сырья помещали на предметное стекло в каплю раствора хлоралгидрата или глицерина, разделяли скальпелем или препаровальной иглой на две части, одну из них осторожно переворачивали, делали тонкие срезы. Объекты для микроскопии накрывали покровным стеклом, слегка подогревали до удаления пузырьков воздуха и после охлаждения рассматривали с обеих сторон под микроскопом сначала при малом (x40), затем при большом (x100) увеличении с помощью микроскопа MC-300 (MICROS, Austria) по технике микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья [190].

Для обнаружения диагностических признаков в тканях подземных органов растения использовали следующие гистохимические реакции:

- 1) с раствором Люголя на крахмал и крахмальные зерна (окрашиваются в синий, сине-фиолетовый цвет);
- 2) с 33% водным раствором натрия гидроксида на опробковевшие оболочки (суберин) (окрашиваются в красный цвет).

2.2 Методика определения фитохимического состава растения вида *R. semenovii*

2.2.1 *Определение органических соединений в экстрактах* проводили методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 6890N/5973N, Санта-Клара, Калифорния, США). Для анализа использовали по одному сегменту корня и/или стебля не менее, чем трех

растений, выращенных *in situ* в полевом эксперименте и пяти растений, выращенных *ex situ* в лабораторном эксперименте. Образцы растительных тканей фиксировали и анализировали пробу. Растительный материал фиксировали в 70% этаноле при соотношении 100 г ткани: 500 мл этанола. Экстракцию проводили на орбитальном шейкере в две стадии (по 72 ч) одним и тем же растворителем до получения прозрачного бесцветного растворителя. Объем образца 1,0 мкл, температура ввода образца 260°C, без разделения потока. Каждый образец вводили в систему ГХ-МС один раз. Разделение проводили на хроматографической капиллярной колонке ДБ-35МС длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки 0,25 мкм при постоянной скорости газа-носителя (гелия) 1 мл/мин. Хроматографическую температуру программировали от 40 (выдержка 0 мин) до 150 °С со скоростью нагрева 10 °С/мин (выдержка 0 мин) и до 300 °С со скоростью нагрева 5 °С/мин (выдержка 10 мин). Детекцию проводили в режиме SCANm/z 34-850. Для управления системой газовой хроматографии, а также для регистрации и обработки полученных результатов и данных использовалось программное обеспечение AgilentMSDCHEMSTATION (версия 1701EA) (Санта-Клара, Калифорния, США). Обработка данных включала определение времен удерживания и площадей пиков, спектральную информацию получали с помощью масс-спектрометрического детектора. Для расшифровки полученных масс-спектров использовались библиотеки Wiley 7th edition и NIST'02 (общее количество спектров в библиотеках более 550 тысяч).

Определение салидрозида. Водно-спиртовые экстракты органов *R. setenovii* выдержаны при температуре + 40-50 °С. Экстракты упарены до постоянного веса сухих остатков (в течение 10-12 ч). Жидкостную хроматографию проводили на хроматографе «Миличром-А-02» (ЗАО «Эконова», г. Новосибирск) с хроматографической колонкой 75x2 мм, заполненной сорбентом ПронтоСИЛ -120-5-С18. В иглу устройства ввода пробы набирали 20 мкл раствора высушенного экстракта (растворитель – MeOH-H₂O, 2:1), пробу вводили в прибор. Хроматографию проводили в градиентном режиме. Скорость подачи элюента 200 мкл/мин. Детектирование проводили при длине волны 220, 280 нм. Градиентный состав: 300 мкл смеси метанол-0,05 н. Н₃РO₄ (1:9, по объему) – 2200 мкл смеси метанол- 0,05 н. Н₃РO₄ (11:9, по объему) – далее постепенное увеличение концентрации метанола до чистого метанола. Продолжительность анализа 20 минут. Время удерживания салидрозида составила–6.5-7.5 мин. Предел обнаружения салидрозида в описанных экспериментах составил 0,005% (для сухой части экстракта). Определяли положение пика салидрозида на хроматограмме. Концентрацию салидрозида определяли в сравнении с хроматограммой чистого тирозола (тирозол производства НИОХ СО РАН, SOV 98% по данным ГЖХ).

Содержание сухого остатка в экстракте рассчитывали по формуле:

$$1: (100 \times m \text{ сухой остаток})/m \text{ экстракт } 1 \quad (1)$$

Содержание салидрозида в сухой части экстракта 1 рассчитывали по формуле:

$$1: 100 \times S_{\text{тирозол на хр экстр 1}} \times C_{\text{тирозол в калибр. р-ре 3}} / S_{\text{тирозол на хр калибр 3}} \times C_{\text{тирозол в калибр.3}} \quad (2)$$

Содержание салидрозида в сухой части экстракта 2 рассчитывали по формуле:

$$C_{\text{тирозол в сухой части экстр.}} \cdot 1 \times 2,17 \quad (3)$$

Для получения калибровочных растворов использован тирозол производства ОХП НИОХ СО РАН (Новосибирск, к.х.н. Гражданников А.Е.).

2.3 Методика определения влияния стрессовых факторов на растения *R. semenovii ex situ* и содержание в них БАВ

В лабораторном эксперименте исследовали имматурные растения *R. semenovii*, выращенные в вегетационных сосудах. Растения на время эксперимента были поделены на три группы: 1) контрольная группа выращивалась при $(26 \pm 3^\circ\text{C})$ днем и $(20 \pm 3^\circ\text{C})$ ночью, при средней влажности воздуха 37% и оптимальном поливе (до 60% от полной влагоемкости); 2) группа, подвергнутая резкому холодовому воздействию $+3^\circ\text{C}$ в холодильной камере с подсветкой («Полаир», Москва, Россия) при циркадном освещении (с использованием коммерческих люминесцентных ламп белого света): режим 16 ч света/8 ч темноты [200 мкмоль м-2с-1 ФАР, люксметр ЛИ-205 (Li-Cor, Lincoln, NE, США)] и 3) группа, подверженная водному дефициту (прекращение полива). В каждой группе анализировали по 5 растений. Продолжительность стрессового воздействия составила 72 часа.

Расчет влажности почвы проводился по формуле:

$$W = (a \times 100) : b (\%) \quad (1)$$

где (W) – влажность почвы, % от сухой массы почвы;

а) – масса воды в пробе почвы, г;

б) – сухая масса почвы, г.

Ростовые параметры определяли измерениями до и на третьи сутки после начала стрессового воздействия [191]. Содержание воды (WC) в тканях растений рассчитывали по формуле:

$$WC = ((a - б) / a) \times 100\% \quad (2)$$

где, а – исходная масса, мг;

б – масса после сушки при 105°C , мг.

Стресс у растений вызванный как недостатком воды, так и воздействием холода, мог сопровождаться значительным снижением эффективности фотосинтетического аппарата. Для этого дальнейшее исследование проводилось на фотосинтетическую активность. Установлено, что качество света способствует образованию в процессе фотосинтеза аминокислот, белков, органических кислот, а освещение длинноволновыми лучами — образованию и накоплению углеводов [192].

2.4 Методика определения фотосинтетической активности

Параметры фотосинтетической активности оценивали по уровню флуоресценции. Быстрые кривые блеска (RLC) регистрировали с помощью Junior-PAM («Heinz Walz GmbH», Effeltrich, Германия) при актиничном освещении 450 нм. RLC для каждого образца регистрировали после квазизатемнения, чтобы оценить влияние отсутствия актиничного света, в то время как в полевых условиях трудно достичь полной темноты [193]. Для каждого измерения флуорометр выдавал восемь световых импульсов насыщения $10000 \text{ мкмоль/м}^2 \text{ с}$ каждые 20 с, в то время как актиничный свет постепенно увеличивался с $0 \text{ мкмоль/м}^2 \text{ с}$ до $625 \text{ мкмоль/м}^2 \text{ с}$. Для сравнения были взяты данные, полученные по последнему импульсу кривой блеска [194]. Следующие параметры были рассчитаны с использованием программного обеспечения WinControl-3.29 (Walz, Effeltrich, Germany): F_v / F_m : максимальный квантовый выход фотохимии ФСII; $Y(II)$: эффективный фотохимический квантовый выход ФСII; $Y(NPQ)$: квантовый выход нефотохимического преобразования энергии в ФС II из-за подавления функции сбора света; и $Y(NO)$: квантовый выход нефотохимического преобразования энергии в ФС II, вызванного подавлением функции сбора света; относительный электронный транспорт ФСII (ETR). В эксперименте каждый раз выбирали область средней трети активного листа. Все измерения проводились в солнечный день с 09:00 до 11:00.

Фиксацию корней проводили в 70% этаноле, консервантом служила смесь Страсбургера-Флемминга: 96% этанол: глицерин: вода в соотношении 1:1:1 [195]. Материал настаивали в течение 24 часов. Анатомические препараты готовили на микротоме МЗП-01 («Техном», Екатеринбург, Россия) с замораживающим устройством ОЛ-ЗСО 30 («Инмедпром», Ярославль, Россия). Толщина анатомических срезов варьировала от 10 до 15 мкм. Судан IV – окрашенные срезы помещали на предметное стекло в каплю чистого глицерина и накрывали покровным стеклом для получения временного препарата. Микрофотографии анатомических срезов делали на микроскопе с МС 300 (Вена, Австрия) САМ V400/1. 3М камера “Vision” (Вена, Австрия).

2.5 Методика определения токсичности экстракта *R. semenovii*

Для определения экспериментальной дозы и токсичности экстракта растения *R. semenovii* был использован спиртовой экстракт растения *R. semenovii*.

Все доклинические эксперименты с животными проводились после положительного решения этической комиссии. Срок действия с 01.10.2020 по 31.12.2022. Номер протокола 2.

Изучение острой, хронической токсичности экстракта, проводилось на белых беспородных лабораторных крысах. Животные (самцы) содержались в клетках группами по 10 особи 4 группы. В качестве подстилки использовали древесные опилки. Температура воздуха в помещениях вивария поддерживалась в диапазоне 18-20° С при относительной влажности 60-70%. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария. Для

оценки хронической токсичности экстракта *R. semenovii*, животным в течение 21 суток перорально вводили экстракт. Для определения острой токсичности 2 группам животных однократно вводили экстракт. Проводили внешний осмотр животных, взвешивание и фиксацию ВНД по тесту «открытое поле».

Тест «открытое поле» предназначен для оценки выраженности и динамики отдельных поведенческих элементов, и уровня эмоционально-поведенческой реактивности животного в новых (стрессогенных) условиях. Животное помещали в камеру диаметром 100×100 см со стенками высотой 40 см. Полом служил лист белого пластика, на котором черной краской нанесена решетка, делящая поле на 25 (5×5) равных квадратов. Освещение производили лампой 50 Вт, расположенной на высоте 150 см над центром поля. Тест заключался в количественном измерении компонентов поведения животного, помещенного в новое открытое пространство (арену), выбраться из которого ему мешает огораживающая арену стенка. При тестировании животное помещали в центр арены и в течение 5 минут визуально оценивали следующие показатели: горизонтальную двигательную активность – пробег (количество пройденных секторов), вертикальную двигательную активность – стойки (число подъемов на задние лапы), отходы от стенки арены (число пересечений внешней концентрической окружности), выходы в центр арены (число пересечений внутренней окружности), груминг (число касаний морды лапами, почесывания), при исследовании фармакологических препаратов использовали бесстрессорную модификацию «открытого поля». Основным способом фиксации результатов теста выступало сплошное или выборочное протоколирование с повременной регистрацией активности животного. После 5 мин исследования животное возвращали в клетку. Подсчитывали число катышков помета, и тщательно мыли пол после каждого теста. Тестирование повторяли в одно и то же время на протяжении четырех последующих дней. Перед началом введения препарата, а также в динамике наблюдения для каждой опытной группы были проведены тесты по методике «Открытое поле» в течение 3-х дней для определения индивидуально-типологических особенностей высшей нервной деятельности (ИТО ВНД) и после окончания приема препарата также были проведены тесты для всех животных в течение 3-х дней для определения влияния препарата.

После завершения эксперимента хронической и острой токсичности проводили забой животных и получение образцов периферической крови для проведения гематологического и биохимического анализа крови (оценка функции печени, почек, поджелудочной железы по показателям белкового, углеводного, липидного и пигментного видов обмена, наличие интоксикации). Кроме того, проводили вскрытие лабораторных животных и оценивали наличие макроморфологических изменений структуры сердца, почек, печени, сердца, поджелудочной железы. Органы взвешивали, рассчитывали массовые коэффициенты органов, затем материал фиксировали и помещали в 10% раствор формальдегида.

2.6 Методика создания экспериментальных моделей заболеваний животных для определения терапевтических свойств экстракта из корня растения *R. semenovii*

В качестве животного объекта для исследования экспериментального гипотиреоза были выбраны белые лабораторные беспородные крысы-самцы массой тела 200-250 г находились в стандартных условиях на рационе вивария. Для определения антиаритмического и антигипертензивного свойства экстракта *R. semenovii* были использованы самцы крыс линии Вистар массой 220-250 г. Животные (крысы) содержались в клетках группами по 10 особей. В качестве подстилки использовали древесные опилки. Температура воздуха в помещениях вивария поддерживалась в диапазоне 18-20⁰С при относительной влажности 60-70%. Животные ежедневно получали надлежащий уход. Животные были получены из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН и содержались в специальных установках для SPF-вивариев в IVC-системах индивидуально вентилируемых клеток со свободным доступом к корму и воде. Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с требованиями и рекомендациями «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных».

Для экспериментальной коррекции, моделированного гипотиреоза был приготовлен сухой экстракт из корня растения *R. semenovii*, относящегося к семейству толстянковых (Crassulaceae) и экстракт из корневищ и корней *R. semenovii*.

В качестве используемых веществ были выбраны: 1% раствор KI, 10% раствор формалина, фармацевтический препарат «Мерказолил здоровье», ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина.

Получение экстракта Экстракцию корня проводили следующим образом: Высушенные на воздухе корни растения *R. semenovii* разрезали на мелкие кусочки и хранили при комнатной температуре в течение одной недели. Высушенные образцы измельчали с помощью мельницы (SM 100, «Retsch», Наан, Германия) до получения крупного порошка. Полученный порошок (2,9 кг) из корня *R. semenovii* полностью фильтровали в роторном аппарате для полного выпаривания водной жидкости. Водный экстракт выдержан в течение 72 ч при температуре + 40-50⁰ С, который был упарен до постоянного веса сухих остатков (в течение 10-12 ч). Спиртовой экстракт концентрировали при пониженном давлении на роторно-вакуумном испарителе при температуре не выше 45⁰С с получением 300 г сухого остатка.

Моделирование экспериментального гипотиреоза осуществляли путем ежедневного перорального введения препарата «Мерказолил здоровье» из расчета 1,5 мг на 100 г массы тела в течение 15 суток беспородным белым крысам самцам в количестве 30 шт.[196]. После воспроизведения модели гипотиреоза все животные были разделены на 3 группы (по десять крыс в каждой):

I-я группа – контрольная группа, интактные животные получавшие воду;

2-я группа – опытная группа с экспериментальным гипотиреозом, также получавшие воду;

3-я группа – опытная группа с экспериментальным гипотиреозом, получавшие перорально экстракт из корня *R. semenovii* из расчета 1,0 мг на 100г массы тела.

4-я группа – опытная группа с экспериментальным гипотиреозом, получавшие перорально экстракт из корня *R. semenovii* из расчета 1,0 мг на 100 г массы тела с добавлением калия йодида из расчета 1 мкг на 100 г массы тела. Животные получали воду и вышеперечисленные вещества для коррекции в течение 28 дней. Все животные находились на общевиварном рационе.

После завершения эксперимента проводили забой животных под эфирным наркозом и осуществляли забор крови в вакутейнеры содержащие антикоагулянт КЗЭДТА и активатор свертывания крови с разделяющим гелем для проведения гематологического и биохимического анализа (оценка функции печени, почек, поджелудочной железы по показателям белкового, углеводного, липидного обмена). При вскрытии лабораторных животных оценивали наличие макроморфологических изменений сердца, почек, печени, поджелудочной железы. Органы взвешивали, рассчитывали массовые коэффициенты органов, затем материал фиксировали и помещали в 10% раствор формальдегида. Для подтверждения гипотиреоза исследовали уровни ТТГ, свободного Т4, свободного Т3 и ТГ в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immulite 2000XPi» (Siemens, Германия). После забоя животного щитовидную железу помещали в 10% нейтральный формалин с последующей стандартной обработкой на гистологическом комплексе «МИКРОМ» и заливкой в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3 - 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с дополнительной окраской по методу ШИК - гематоксилином - оранжевый G. Степень повреждения оценивали по следующим критериям: наличие дегенеративно-пролиферативных изменений, степень наполненности, наличие воспалительно-клеточной инфильтрации. Все исследования на животных были выполнены с соблюдением этических принципов, а также правилами, изложенными в руководстве «Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в РК» (от 25 июля 2007 года N 442).

2.7 Методики определения антиаритмического и антигипертензивного эффекта экстракта *R. semenovii*

2.7.1 Антиаритмическая активность

Хлоридкальциевая модель аритмии: аритмию вызывали однократным введением в бедренную вену 10% раствора CaCl₂ в дозе 250 мг/кг. Высокие дозы хлористого кальция (свыше 250 мг/кг) вызывают летальные нарушения сердечного ритма как в результате прямого воздействия на кардиомиоциты, связанного с повышением ионной проводимости мембраны, так и в результате опосредованного действия, связанного с активацией симпатического влияния

на миокард. Внутривенное введение хлористого кальция бодрствующим крысам в виде 10% раствора в дозе 200-250 мг/кг вызывало нарушения сердечного ритма двух типов: у 80% животных уже на 1-й минуте возникала фибрилляция желудочков, у остальных 20% животных желудочковые экстрасистолы в сочетании с синусовой брадикардией и блокадой сменялись появлением коротких периодов желудочковой тахикардии или спонтанно обратимой фибрилляции желудочков.

Адреналиновая модель аритмии: аритмию вызывали однократным введением адреналина гидрохлорида (АГ) в бедренную вену в дозе 0,3 мг/кг. Эта доза смертельна для крыс в 100% случаев. Адреналин воздействует на бета-1-адренорецепторы, локализованные в миокарде. Возбуждая их, адреналин повышает все 4 функции сердца. Он индуцирует силу, частоту сокращений, улучшает проводимость и повышает автоматизм. В результате увеличиваются ударный и минутный объемы. Это сопровождается усилением метаболизма миокарда и повышением потребления кислорода миокардом. Работоспособность сердца снижается. При введении большой дозы адреналина возникает сердечная аритмия в виде резкой брадикардии, дегенерации комплекса QRS и амплитуды зубца R, а также фибрилляции желудочков.

Запись ЭКГ выполнялась во втором стандартном отведении на аппарате LabLine V модели v75-11. «Coulbourn tools (США). Определение показателей артериального давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. Регистрацию показателей проводили с помощью прибора фирмы «ЛабЛинк В» модели В75-25А. «Coulbourn tools» (США). Антиаритмическую активность исследуемого соединения определяли в дозах 2,5 и 5 мг/кг, антигипертензивную активность – в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении [38, с289].

Эксперименты проводили на крысах самцах линии Вистар, массой 200-230 г. После декапитации вскрывали брюшную полость с последующим выделением сердца. Правое предсердие отделяли микроножницами и помещали в физиологическом растворе Рингера-Локка (Ммоль/л, NaCl 118, KCl 5.6, CaCl₂ 0.25, NaHCO₃ 25, глюкоза 1), предварительно нагретого до 37⁰С. Ванночку с выделенным предсердием подносили к органной бани (PanLab, Spain) и фиксировали с одной стороны к трансдьюсеру, с другой стороны к металлическому стержню, после чего опускали в кювету объемом 10 мл., заполненную раствором Рингера-Локка при температуре 37⁰С, который оксигенировался 95% кислородом. Анализ данных и запись вели в программе Protowin; Panlab Technology в органной бани Panlab, Compact organ bath, Panlab, (Испания) для биологических исследований. Сухой спиртовый экстракт *Rhodiola semenovii* и вещества сравнения растворяли в физрастворе в концентрациях 1x10⁻³, 1x10⁻⁴, 1x10⁻⁵. М

Согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» Ч.1., под редакцией Миронова А.В., – Москва, 2012.

2.7.2. Антигипертензивный эффект.

Антигипертензивный эффект экстракта определяли при внутривенном введении в бедренную вену в дозе 10 мг/кг во время мониторинга давления путем введения датчика в сонную артерию крыс. Определение параметров артериального давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. Регистрация показателей вели с помощью прибора фирмы «LabLinc V» model v75-25A. «Coulbourn instruments» (США). Статистическая обработка данных проводилась посредством усреднения основных показателей артериального давления (систолического).

2.8 Методики определения гематологических и биохимических показателей

После завершения эксперимента у всех животных проводили забор периферической крови для гематологических и иммунохимических исследований в вакуутайнеры, содержащие антикоагулянт КЗЭДТА и активатор свертывания с разделительным гелем. Гематологические исследования проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS 550-i (Япония). Уровни ТТГ, свободного Т4 и Т3, ТГ в сыворотке крови для подтверждения гипотиреоидного состояния на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immulite 2000XPi» Siemens (Германия). Кровь центрифугировали 20 мин при 1000 об/мин для получения плазмы. Изучали основные биохимические показатели: общий белок, г/л, альбумин, г/л, мочевины, ммоль/л, креатинин, мкмоль/л, мочевая кислота, мкмоль/л, щелочная фосфатаза, ммоль//л, аланинаминотрансфераза, мккат/л, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, ммоль/л, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ммоль/л, триглицериды, ммоль/л. Результаты исследований регистрировали на автоматическом биохимическом анализаторе BioChem-200. Все обследования животных проводились с соблюдением этических принципов, а также правил, изложенных в методических указаниях «Правила проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Респуб-лике Казахстан» (от 25 июля 2007 г. 442).

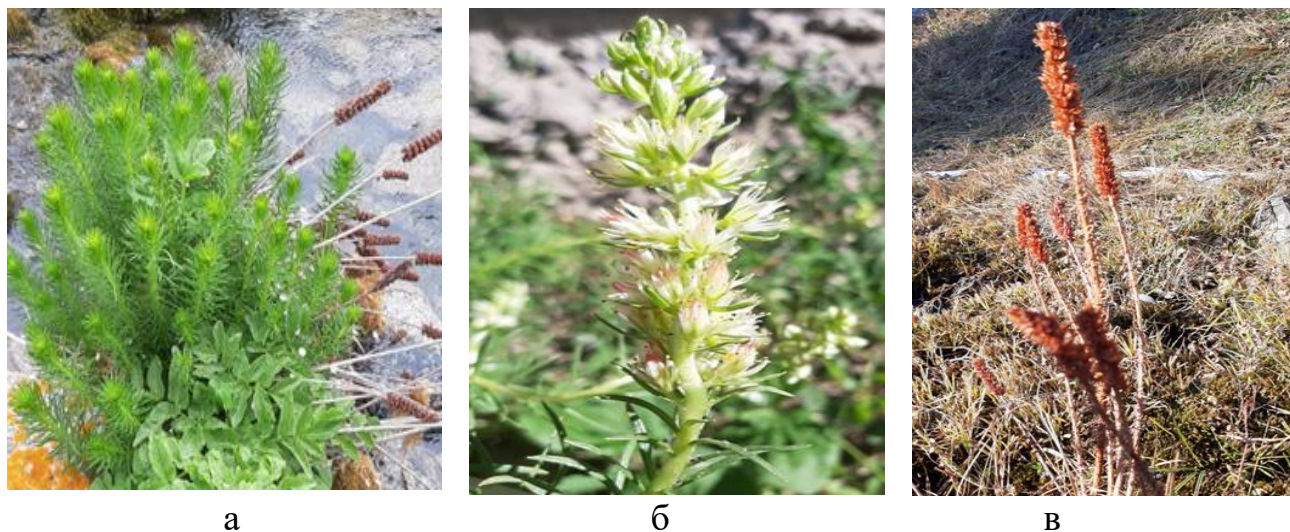
2.9 Методики статистического анализа

Обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0» в пакете программ MS Office Excel 2010 (Microsoft Corp., Редмонд, Вашингтон, округ Колумбия, США). Для анализа различных значений между образцами использовали t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$ (Statistica 12, StatSoft Inc., Талса, США). Атипичные значения, основанные на данных, были исключены из t-критерия данных. Рассчитывали стандартную ошибку выборочного среднего. Знаки плюс/минус в таблицах показывают стандартную среднюю ошибку. На графиках показаны средние значения со стандартными планками ошибок. Знаки * и ** указывают на достоверность результатов при уровне значимо-сти 0,05 и 0,01 соответственно (если не указано иное).

Корреляционный анализ для выявления донорно-акцепторных связей в динамике онтогенеза и многофакторный анализ основных компонент (биологически активных веществ при воздействии стрессовых факторов) - PCA - были выполнены с использованием пакета программ RStudio (v. 2022.07.2+576 'Spotted Wakerobin', RStudio PBC, 2022).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

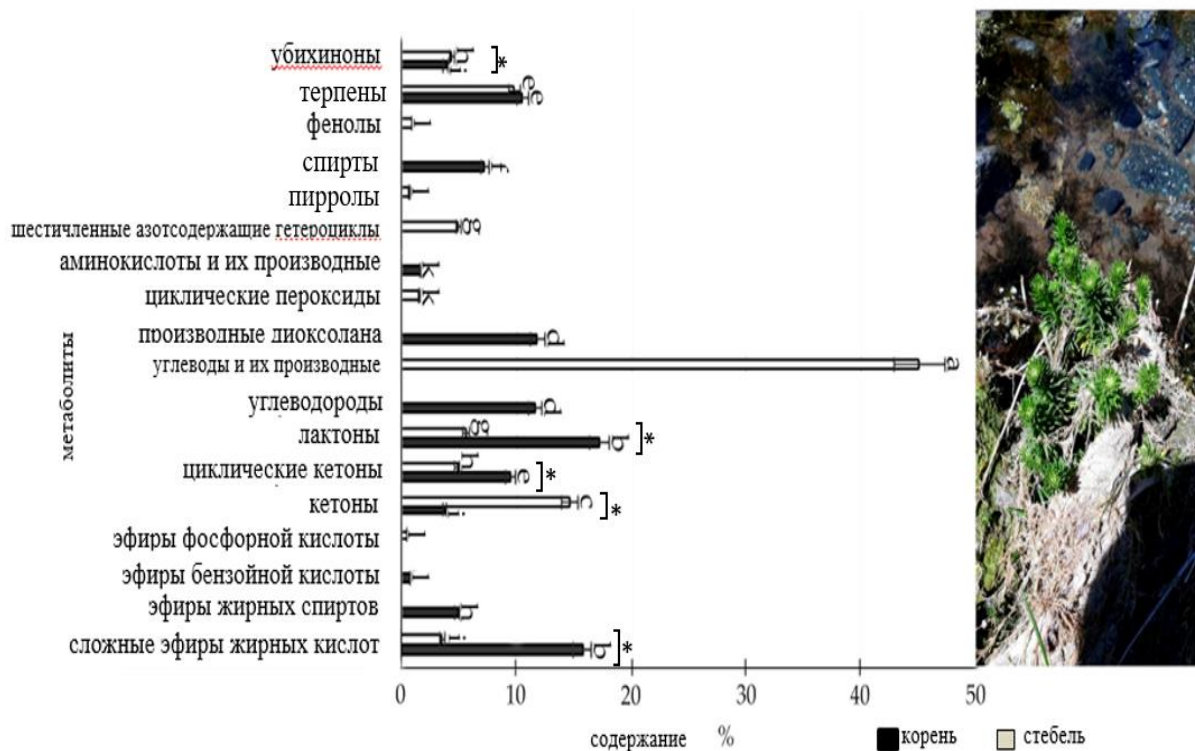
3.1 Анализ накопления БАВ у *R. semenovii* в динамике вегетации *in situ*



Примечание. а) виргинильная стадия (v), б) генеративное (g₁), в) генеративное (g₂)

Рисунок 1– Растения *R. semenovii* на различных стадиях вегетации

В данном исследовании метаболический профиль *R. semenovii*, включающий лекарственно-активные компоненты, изучался в контексте донорно-акцепторных взаимодействий *in situ* в динамике роста и развития. Сравнительный количественный анализ на основе спектров ГХ-МС позволил идентифицировать в тканях имматурных растений *R. semenovii* 35 метаболитов разных классов, в тканях цветущих растений 68 метаболитов и в тканях взрослых растений 40 метаболитов. Метаболический профиль *R. semenovii* в условиях естественной вегетации продемонстрировал количественные вариации содержания вторичных метаболитов на разных фазах онтогенеза. В то же время повышенная экспрессия большинства обнаруженных метаболитов в корне может служить подтверждением повышенной на этом этапе развития способности корня к поглощению микроэлементов, в том числе в условиях недостаточного водообеспечения. Об этом, в частности, свидетельствует идентификация нами в корнях имматурных растений липофильных алканов, углеводов, такие как гемукозан и тетратетраконтан, которые, согласно данным литературы, характерны для аридных регионов. Данные представлены на рисунке 2 и в таблице 1.



а

б

Примечание. а) Сравнение по классам метаболитов в корне и стебле, %. буквы над столбцами обозначают значимые различия, * – статистически достоверные изменения при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растения для всех вариантов; б) Имматурные растения *R. semenovii*.

Рисунок 2 – Классы вторичных метаболитов имматурных растениях *R. semenovii*

Согласно данным, представленным на рисунке 2 и в таблице 1, имматурные растения имеют более высокую концентрацию метаболитов в корне, причем наибольшая доля приходится на эфиры жирных кислот, кетоны, в том числе циклические кетоны, лактоны, углеводороды, производные диоксолана и терпены.

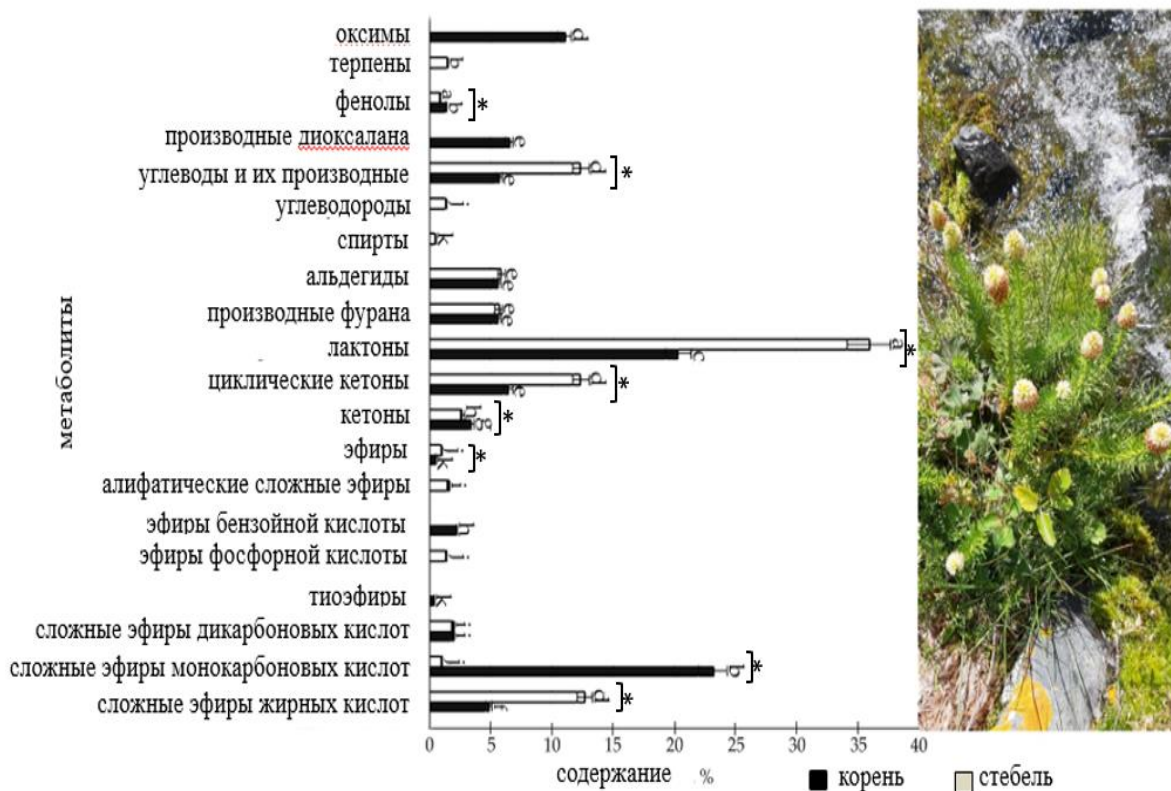
Таблица 1– Содержание вторичных метаболитов, имматурных растения *R. Semenovii*

Классы метаболитов	корень содержание, %	побег содержание, %
1	2	3
эфиры жирных кислот		
9,12-октадекадиеновая кислота, метиловый эфир	-	2,3±0,03
9,12,15-октадекатриеновая кислота, метиловый эфир	-	1,4±0,02
Этил-9,12,15-октадекатриеноат (этил-9α-линоленат, этиловый эфир линоленовой кислоты)	5,3±0,31	-
н-октадециловый эфир уксусной кислоты	9,3±0,19	-
всего	14,6±0,12	3,7±0,05
эфиры жирных спиртов		
1-докозанол, ацетат	7,9±0,72	-

Продолжение таблицы 1		
1	2	3
всего	7,9±0,72	
кетоны		
1-фенил-2-бутанон	10±0,83	7,6±0,29
2-пропанон, 1-ацетилокси	3,7±0,02	1,3±0,02
5-гексен-2-один	-	5,7±0,55
всего	13,7±0,92	14,6±0,52
циклические кетоны		
4-циклопентен-1,3-дион	5,8±0,60	1,9±0,27
1,2-циклопентандион, 3-метил	0,8±0,21	0,8±0,16
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси-3-метил	2,8±0,02	-
всего	9,4±0,65	2,7±0,04
лактоны		
бутиролактон	5,8±0,06	-
2-гидрокси-гамма-бутиролактон	11,4±0,58	-
2(5H)-фуранон,3-метил	-	5,5±0,38
всего	17,2±1,12	5,5±0,38
производные диоксолана		
1,3-Диоксол-2-он,4,5-диметил	11,8±0,90	-
всего	11,8±0,90	
углеводороды		
генийкозан	4,9±0,13	-
тетратетраконтан	6,7±0,37	-
всего	11,6±1,10	
углеводы и их производные		
лактоза	-	35,4±0,58
Этил α-d-глюкопиранозид	-	9,7±0,41
всего		45,1±0,95
циклические пероксиды		
1,2,4,5-Тетроксан, 3,3,6,6-тетраметил	-	1,5±0,06
всего		1,5±0,06
аминокислоты и их производные		
L-аланин, N-(2-фурил), гексиловый эфир	1,6±0,05	-
всего	1,6±0,05	
шестичленные азотсодержащие гетероциклы		
Пиразин, 2,5-диметил	-	1,1±0,01
Пиримидин, 4,6-диметил	-	0,8±0,03
2-аминопиримидин-1-оксид	-	3,0±0,07
всего		4,9±0,06
пирролы		
3-метил-4-фенил-1H-пиррол	-	0,6±0,02
всего		0,6±0,02
спирты		
Циклопропилкарбинол	7,2±0,68	-
всего	7,2±0,68	
фенолы		
Фенол, 2,6-диметокси	-	0,8±0,01
всего		0,8±0,01
ди- и тритерпены		
скавален	3,2±0,02	7,5±0,48
Супреен	7,3±0,37	-
3,7,11,15-Тетраметил-2-гексадецен-1-ол (фитол)	-	2,3±0,07
всего	10,5±0,42	9,8±0,68
убихиноны		
γ-токоферол	2,1±0,03	2,3±0,03
Витамин E	1,7±0,02	4,6±0,12
Всего	3,8±0,27	6,9±0,34
эфиры бензойной кислоты		

Продолжение таблицы 1		
1	2	3
Бензойная кислота, гептиловый эфир	0,7±0,02	-
Всего	0,7±0,02	
эфиры фосфорной кислоты		
Фосфорная кислота, диэтилнониловый эфир	-	1,4±0,16
Всего		1,4±0,16

Наибольшую концентрацию терпенов мы наблюдали в растениях *R. semenovii* на начальных стадиях развития. Так, 3,7,11,15-тетраметил-2-гексадецен-1-ол, идентифицированный нами в побеге, который можно рассматривать как гидрированный дитерпеновый спирт, который входит в состав хлорофилла. Без терпенов процессы роста и развития растений невозможны, так как к этому классу соединений относятся многие фитогормоны. Сравнительно небольшое количество полезных биологических активных веществ, в побегах иматурных растений, выявленное в нашем эксперименте, свидетельствует о том, что молодые растения имеют повышенную потребность в первичных метаболитах и питательных веществах.



Примечание. а) Сравнение по классам метаболитов в корне и стебле, %. буквы над столбцами обозначают значимые различия, * – статистически достоверные изменения при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растения для всех вариантов; б) Цветущие растения *R. semenovii*.

Рисунок 3 – Классы вторичных метаболитов цветущих растений *R. semenovii*

Как следует из данных, представленных на рисунке 3 и в таблице 2, нормально функционирующие фотосинтезирующие листья и другие зеленые ткани во время репродуктивного роста содержали наиболее высокий наиболее высокий уровень углеводов и их производных, углеводов, а также альдегидов и кетонов, в приходится на функционирующие фотосинтезирующие листья цветущих растений *R. semenovii*, так как они в период репродуктивного роста являются основным источником углерода и органического азота.

При этом корни, накапливающие углеводов и их производных, эфиры моно- и дикарбоновых кислот, фенолы и азот в форме оксимов и на данном этапе развития становятся конкурирующим с цветами акцептором продуктов фотосинтеза.

Таблица 2 – Содержание вторичных метаболитов цветущих растений *R. Semenovii*

Классы метаболитов	корень	побег	цветок
	содержание, %	содержание, %	содержание, %
1	2	3	4
эфиры жирных кислот			
9,12-октадекадиеновая кислота, этиловый эфир	2,6±0,04	3,1±0,06	-
Этил-9,12,15-октадекатриеноат (этил-9α-линоленат, этиловый эфир линоленовой кислоты)	-	5,6±0,31	-
Гексадекановая кислота, этиловый эфир (эфир пальмитиновой кислоты)	2,3±0,02	4,0±0,31	3,1±0,03
всего	4,9±0,48	12,7±0,25	3,1±0,03
эфиры монокарбоновых кислот			
Пропановая кислота, 2-оксометилловый эфир	22,1±1,23	-	-
Пропановая кислота, пропиловый эфир	1,1±0,04	-	-
Уксусная кислота, этоксигидрокси-этиловый эфир	-	1,05±0,02	1,0±0,01
Метоксиуксусная кислота, циклобутиловый эфир	-	-	2,1±0,01
Пентановая кислота, 2-гидрокси-3- метилловый эфир	-	-	1,5±0,01
всего	23,2±0,96	1,05±0,02	4,6±0,07
эфиры дикарбоновых кислот			
Метилловый эфир 3-оксобутановой кислоты	1,5±0,02	-	-
Этиловый эфир 2-(ацетилокси)-2-метил-3-оксобутановой кислоты	0,5±0,01	-	-
Фумаровая кислота, 3-метилбут-3-енилтридециловый эфир	-	0,7±0,22	-
Этандиовая кислота, диэтиловый эфир	-	1,3±0,22	-
всего	2,0±0,27	2,0±0,24	-
Тиоэфиры			
Пропантиовая кислота, S-пентилловый эфир	0,5±0,24	-	-
всего	0,5±0,24	-	-
эфиры фосфорной кислоты			
Фосфорная кислота, диэтилнониловый эфир	-	1,4±0,22	1,4±0,34
всего	-	1,4±0,22	1,4±0,34
эфиры бензойной кислоты			
Бензойная кислота, гепт-2-иловый эфир	0,3±0,01	-	-
Бензойная кислота, тетрадециловый эфир	-	-	0,5±0,02
Бензойная кислота, пентадециловый эфир	0,4±0,01	-	-

Продолжение таблицы 2			
1	2	3	4
1,2-бензолди карбоновая кислота, бис(2-метилпропиловый) эфир	1,6±0,06	-	-
всего	2,3±0,02		0,5±0,02
алифатические эфиры			
Аллилacetат	-	1,6±0,16	-
i-пропил 12-метилтридеcanoат	-	-	0,6±0,02
всего		1,6±0,16	0,6±0,02
Эфиры			
Этан, 1,2-бис[(4-амино-3-фуразанил)окси]	0,6±0,02	-	-
Пентан, 1,1-диэтокси	-	1,0±0,29	0,9±0,05
всего	0,6±0,06	1,0±0,29	0,9±0,05
алифатические нитрилы			
Пропанитрил, 3-метокси	-	-	2,4±0,22
всего			2,4±0,22
Кетоны			
2-пропанон, 1-(ацетилокси)-	2,7±0,19	-	-
5,9-Додекадиен-2-он, 6,10-диметил-, (E,E))	0,8±0,06	-	-
2-пропанон, 1-ацетилокси-(2)	-	2,8±0,05	-
5-гексен-2-один	-	-	5,1±0,14
2-гексанон, 5-метил	-	-	3,0±0,04
всего	3,5±0,07	2,8±0,05	8,1±0,21
циклические кетоны			
4-циклопентен-1,3-дион	-	3,6±0,37	-
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси	-	5,8±0,37	-
1,2-циклопентандион	4,2±0,30	-	-
1,2-циклопентан- дион, 3-метил	-	2,1±0,03	-
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси-3-метил	1,6±0,16	-	-
1,2-циклогексан- дион	0,7±0,01	0,9±0,05	-
всего	6,5±0,30	12,4±0,73	
лактоны, включая производные фурана			
бутиролактон	1,7±0,02	2,3±0,05	1,6±0,05
2-гидроксиgamma-бутиролактон	11,9±0,29	20,9±0,34	-
2',3'-Дидезоксири бонолактон	1,9±0,16	-	-
2(5H)-фуранон	3,9±0,07	4,3±0,05	1,0±0,01
2(5H)-фуранон,3-метил-	-	-	7,1±0,35
2,5-Диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон	-	7,5±0,22	-
2(3H)-фуранон, 5-ацетилдигидро-	0,9±0,25	-	-
2(3H)-фуранон, 5-гептилдигидро-	-	0,9±0,19	-
всего	20,3±0,27	35,9±0,55	9,7±0,89
другие производные фурана			
2-фуранметанол	1,8±0,05	1,9±0,16	-
2,5-Фурандион, 3-метил- (9)	-	-	-
Бензофуран,2,3-дигидро-	3,8±0,05	3,8±0,04	-
всего	5,6±0,07	5,7±0,07	
Альдегиды			
нонан	-	-	2,3±0,03
Бензолацетальдегид	-	-	6,6±0,39
Пентанал	5,6±0,07	5,9±0,09	-
Бензальдегид, 3-метил-	-	-	2,5±0,02
Октадеканал	-	-	2,5±0,02
Тетрадеканал	-	-	1,5±0,03
всего	5,6±0,19	5,9±0,09	15,4±1,49
спирты			
Этанол, 2-(9-октадеценилокси)-(Z)	-	0,5±0,02	-
Циклопропилкарбинол	-	-	1,2±0,02
всего		0,5±0,02	1,2±0,02
Углеводороды			

Продолжение таблицы 2			
1	2	3	4
тетрадекан	-	-	1,4±0,03
генийкозан	-	-	21,3±0,43
Октадекан, 3-этил-5-(2-этилбутил)	-	-	1,6±0,02
Гептадекан, 9-гексил	-	1,4±0,09	-
всего		1,4±0,09	24,3±0,57
углеводы и их производные			
Продолжение таблицы 2			
1	2	3	4
Диэтилмеркапталъ d-маннозы	1,0±0,01	-	-
сахароза	4,8±0,21	8,6±0,51	17,0±0,39
β-D-глюкопираноза, 1,6-ангидро	-	3,8±0,03	-
всего	5,8±0,05	12,4±0,63	17,0±0,39
производные диоксолана			
1,3-Диоксол-2-он,4,5диметил-	6,6±0,17	-	-
всего	6,6±0,17		
Фенолы			
Фенол	0,9±0,07	0,9±0,07	-
Фенол, 2,6-диметокси-	0,5±0,05	-	1,8±0,02
всего	1,4±0,04	0,9±0,07	1,8±0,02
ди- и секвитерпены			
3,7,11,15-тетраметил-2-гексадецен-1-ол (фитол)	-	1,96±0,06	0,4±0,04
2-пентадеканон, 6,10,14-триметил-	-	-	1,0±0,01
всего		1,96±0,06	1,4±0,03
Салицилаты			
гомосалат	-	-	1,6±0,07
всего			1,6±0,07
оксимы			
Оксим-, метокси-фенил-	11,1±0,32	-	-
всего	11,1±0,32		
алкалоиды			
2(1H)-пиридинос, 6-гидрокси-	-	-	6,0±0,07
всего			6,0±0,07

Соединения углерода, накапливающиеся в различных акцепторных органах, играют значительную роль как в качестве структурных компонентов клеток, так и в качестве участников дыхательного метаболизма. Об этом свидетельствуют идентифицированные нами в корне и побеге аминокислоты и их производные, а также шестичленные азотсодержащие гетероциклы и пирролы в побеге. Эти взаимодействия лежат в основе таких важнейших процессов, как цветение, способность к репродукции и, конечно же, устойчивость к множественным стрессорам, поскольку перемещение углеводов из «донорных» органов обеспечивают субстраты, необходимые для роста «акцепторных» органов. Клетки паренхимы и флоэмы корня на этом этапе онтогенеза могут работать как резервный пул для временного хранения углеводов, и если до завязывания семян они являются акцепторами, то во время завязывания семян они уже играют роль донора [197,198].

Что касается цветов, они не просто поглотители углеводов и аминокислот. Как показано в литературе, они используют их в качестве основы для синтеза ферментов и структурных белков, а также предшественников богатых азотом вторичных метаболитов и сигнальных молекул. Спектр

вторичных метаболитов, обнаруженных в корне и побеге растений в фазу цветения, расширился.

Как показывают результаты на рисунке 3 и в таблице 2 относительно высокое содержание алкалоидов и алифатических нитрилов в цветках *R. semenovii*. При этом в корне уменьшилось количество эфиров жирных кислот, кетонов и циклических кетонов, производных диоксоланона, а углеводороды и терпены отсутствовали.

Количество лактонов (включая производные фурана) увеличилось до 20,3%. Кроме того, было идентифицировано довольно значительное количество эфиров монокарбоновых кислот и оксимов, которые ранее не обнаруживались в корне.

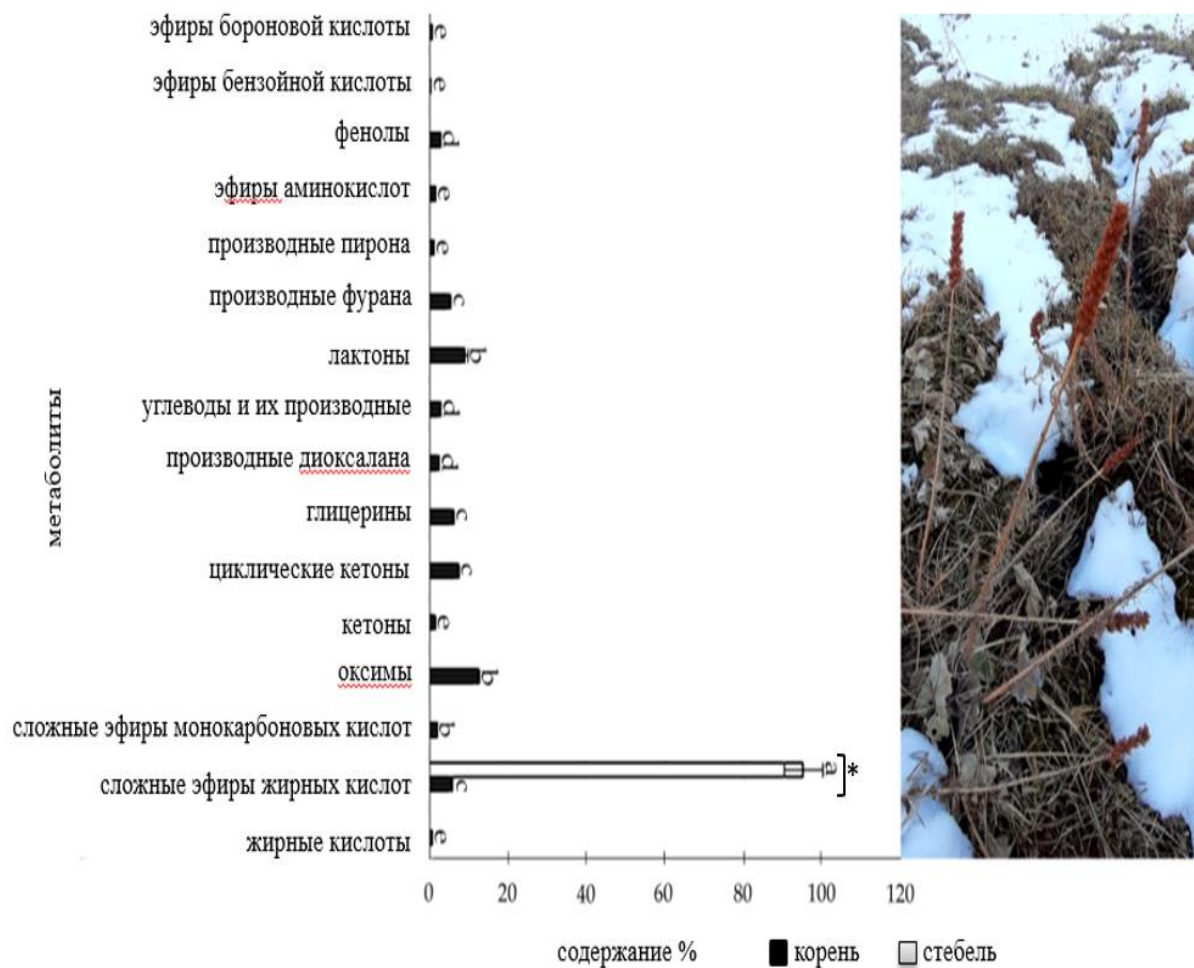
Метаболический спектр побегов на этой стадии вегетации был количественно разнообразнее и богаче, чем таковой в корнях. Максимум веществ в побеге приходился на лактоны, включая производные фурана, эфиры жирных кислот, кетоны и циклические кетоны, углеводы и их производные. При этом наибольшее количество идентифицированных метаболитов в побегах приходилось на цветки, особенно углеводов, углеводов и их производных, альдегидов, лактонов (включая производные фурана) и кетонов. При этом, алкалоиды, салицилаты и алифатические нитрилы были обнаружены только в цветках.

Мы предполагаем, что уровень стрессоустойчивости цветка *R. semenovii* может в первую очередь определять наличие терпеноидов, лактонов, фенолов.

Данные, представленные на рисунке 4 и в таблице 3, показывают классы органических соединений в метаболическом профиле взрослых растений *R. semenovii* при созревании семян.

Согласно предоставленной информации, на данном этапе развития в корне количественный анализ ГХ-МС позволяет идентифицировать достаточно значительное содержание класса компонентов, с оксимами, лактонами, и кетоны являются наиболее распространенными, включая циклические кетоны, тогда как в побегах и семенах были идентифицированы только эфиры жирных кислот и терпены.

В метаболическом спектре корня на этапе созревания семян преобладают биологически активные оксимы, лактонами, циклические кетоны, спирты и производные фурана наиболее распространены кетоны с учетом циклических кетонов.



а б

Примечание. а) Сравнение по классам метаболитов в корне и стебле, %. буквы над столбцами обозначают значимые различия, * – статистически достоверные изменения при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растения для всех вариантов; б) Взрослые растения *R. semenovii*. В период созревания семян

Рисунок 4 – Классы вторичных метаболитов, взрослые растения *R. semenovii*. в период созревания семян

В наших опытах выявлено повышенное содержание эфирь жирных кислот и терпены в побегах и семенах на этой стадии онтогенеза. Семена выполняют функцию основного акцептора, активирующего образование эндосперма. Полученные результаты также подтверждают мнение о том, что к концу фазы формирования семян (по мере увеличения мощности поглощения последних) поступление ассимилятов к корням снижается.

С достаточно высокой степенью корреляции выявлены некоторые закономерности синтеза и перераспределения метаболитов как в корне, так и в побеге у растений *R. semenovii* в течение вегетационного периода, на которые влияют донорно-акцепторные взаимодействия. Данные представлены на (рисунке 5)

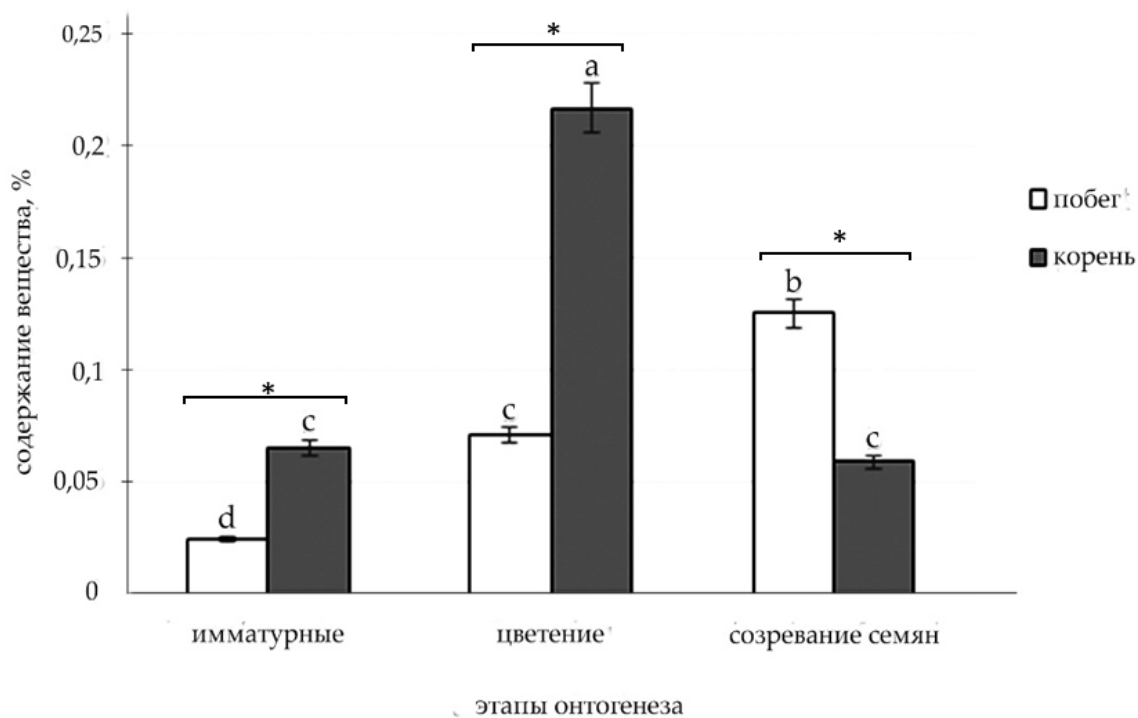
Таблица 3 – Содержание вторичных метаболитов растений *R. semenovii* при созревании семян

Классы метаболитов	корень	побег
	содержание, %	содержание, %
1	2	3
Жирные кислоты		
Олеиновая кислота	0,9±0,03	-
всего	0,9±0,03	
Эфиры жирных кислот		
9,12-октадекадиен –овая кислота, этиловый эфир	-	32,3±1,04
9,12-октадекадиен- овая кислота, метиловый эфир	4,9±0,13	-
9,12,15-октадекатриеновая кислота, метиловый эфир	0,8±0,09	-
Гексадекановая кислота, этиловый эфир (эфир пальмитиновой кислоты)	-	20,5±0,48
Этил 9,12,15-октадекатриеноат	-	39,7±0,44
этилолеат	-	2,8±0,04
н-октадециловый эфир уксусной кислоты	8,04±0,19	-
всего	13,74±0,24	
Эфиры монокарбоновых кислот		
Пропановая кислота, 2-оксо-, метиловый эфир	1,5±0,08	-
2-пропеновая кислота, 2-метил-, гексиловый эфир	0,7±0,01	-
Пентановая кислота, 2-гидрокси-3-метил-, метиловый эфир	2,4±0,02	-
всего	4,6±0,09	
Оксимы		
Оксим-, метокси-фенил	12,3±0,29	-
всего	12,3±0,29	
Кетоны		
2-пропанон, 1-ацетилокси-(2)	1,5±0,02	-
2-пропанон, 1-(ацетилокси)	2,1±0,03	-
5,9-Додекадиен-2-он, 6,10-диметил-, (E,E)	2,1±0,03	-
5-гексен-2-один	1,9±0,02	-
2-гексанон, 5-метил	1,4±0,03	-
всего	8,6±1,9	
Циклические кетоны		
1,2-циклогексан дион	0,7±0,07	-
1,2-циклопентандион	1,4±0,09	-
1,2-циклопентан- дион, 3-метил-	1,2±0,03	-
2-циклопентен-1,4-дион	2,6±0,05	-
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси -	2,7±0,04	-
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси-3-метил-	1,9±0,03	-
4-циклопентен-1,3-дион	3,4±0,09	-
всего	13,9±0,82	
Спирты		
Циклопропилкарбинол	2,3±0,02	-
Триэтиленгликоль	1,6±0,02	-
Этанол, 2,2'-оксибис(2,1-этандиилокси)	2,1±0,01	-
всего	6,0±0,07	
Производные диоксолана		
2-трет-бутил-4-метил-5-оксо-[1,3]диоксолан-4-карбоновая кислота	2,4±0,03	-
1,3-Диоксол-2-он,4,5-диметил-	3,2±0,04	-
всего	5,6±0,05	
Углеводы и их производные		
α-D-глюкопирано-за, 4-O-β-D-галактопиранозил-	0,9±0,06	-
Диэтилмеркаптал d-маннозы	0,8±0,03	-
сахароза	2,1±0,45	-
генийкозан	1,8±0,04	-

Продолжение таблицы 3		
1	2	3
всего	5,6±0,07	
Лактоны		
бутиролактон	0,7±0,03	-
2-гидрокси-гамма-бутиролактон	8,6±0,22	-
2(5Н)-фуранон, 3-метил-	2,4±0,03	-
всего	11,7±0,83	
Производные фурана		
2,5-Фурандион, 3-метил- (9)	0,5±0,01	-
2(3Н)-фуранон, 5-ацетилдигидро-	0,6±0,01	-
2-фуранметанол	0,8±0,02	-
Бензофуран, 2,3-дигидро-	1,0±0,01	-
2-фуранкарбоксальдегид, 5-(гидроксиметил)-	1,0±0,01	-
1,2-этандиол, 1-(2-фуранил)-	1,8±0,02	-
2',3'-Дидезоксири бонолактон	1,4±0,02	-
всего	11,8±1,16	
Производные пирана		
4Н-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	0,5±0,02	-
4Н-Пиран-4-он, 2-этил-6-метил-	0,9±0,06	-
всего	1,4±0,22	
Эфиры аминокислот		
L-аланин, N-(2-фуроил)-, этиловый эфир	0,9±0,06	-
L-аланин, N-(2-фуроил)-, пропиловый эфир	0,8±0,04	-
всего	1,7±0,62	
Фенолы		
1,2-бензендиол, 3-метил-	0,4±0,01	-
2-метокси-4-винилфенол	0,6±0,02	-
Фенол	0,8±0,03	-
1,2-бензендиол	1,2±0,05	-
всего	3,0±0,09	
Эфиры бензойной кислоты		
Бензойная кислота, гептиловый эфир	0,6±0,02	-
всего	6,1±0,27	
Эфиры борной кислоты		
Борная кислота, диэтил-, метиловый эфир	0,9±0,06	-
всего	0,9±0,06	
Дитерпены		
3,7,11,15-Тетраметил-2-гексадецен-1-ол (фитол)	-	4,7±0,58
всего		4,7±0,58

классы метаболитов присутствуют в корне и побеге в течение вегетации с разной динамикой.

Метод жидкостной хроматографии был использован для обнаружения в органах *R. semenovii* ценного лекарственного гликозида салидрозид. Установлено, что салидрозид в течение вегетационного периода может локализоваться как в корне, так и в побеге *R. semenovii* в различных концентрациях в зависимости от стадии развития (рисунке 6).



Примечание: Разные буквы над столбцами обозначают значимые различия между растениями *R. semenovii* на разных этапах онтогенеза, * – статистически достоверные изменения при $p \leq 0,05$

Рисунок 6 – Содержание салидрозид в тканях *R. semenovii* в онтогенезе.

По данным литературы, высокое содержание фенольных соединений, к которым относится салидрозид, и наиболее резкие их количественные изменения наблюдаются в периоды наибольшей интенсивности жизненных функций растений [199,200]. В литературе отмечается, что максимальный уровень накопления таких вторичных метаболитов, как эфирные масла и стероидные гликозиды, часто приходится на период бутонизации и цветения [201]. В литературных источниках [202,203] зафиксировано максимальное накопление салидрозид в корне *R. rosea* в фазу цветения, что согласуется с данными нашего исследования о накоплении салидрозид в корне *R. semenovii* в период цветения. Нами обнаружена положительная динамика накопления салидрозид в побеге *R. semenovii* в течение вегетационного периода с максимумом в период созревания семян, тогда как после пикового уровня во время цветения в корне отмечается дальнейшее снижение концентрации этого

вещества, что может служить основанием для рекомендации сбора растительного материала в этот период без повреждения корня растения. Но при этом нами выявлена положительная динамика накопления салидрозида в побегах в течение вегетационного периода с максимумом в период созревания семян, что может служить основанием для рекомендации сбора растительного материала в этот период без повреждения корневой системы растения. Эксперимент показал изменения в синтезе и перераспределении вторичных метаболитов у растений *R. semenovii* в течение вегетационного периода, что свидетельствует о влиянии на метаболизм донорно-акцепторных взаимодействий. Следовательно, анализ разнонаправленных и согласованных донорно-акцепторных взаимодействий способствует комплексному изучению метаболизма растительного организма в динамике вегетации *in situ*. Такой подход способствует выбору наиболее оптимальных сроков сбора растительного лекарственного сырья.

3.2 Изучение влияния абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические параметры растения *R. semenovii*

Сравнение имматурных растений *R. semenovii* в стрессовых и контрольных условиях показало отсутствие линейного роста у растений, подвергнутых стрессовым воздействиям, по сравнению с контрольными (рисунок 7).

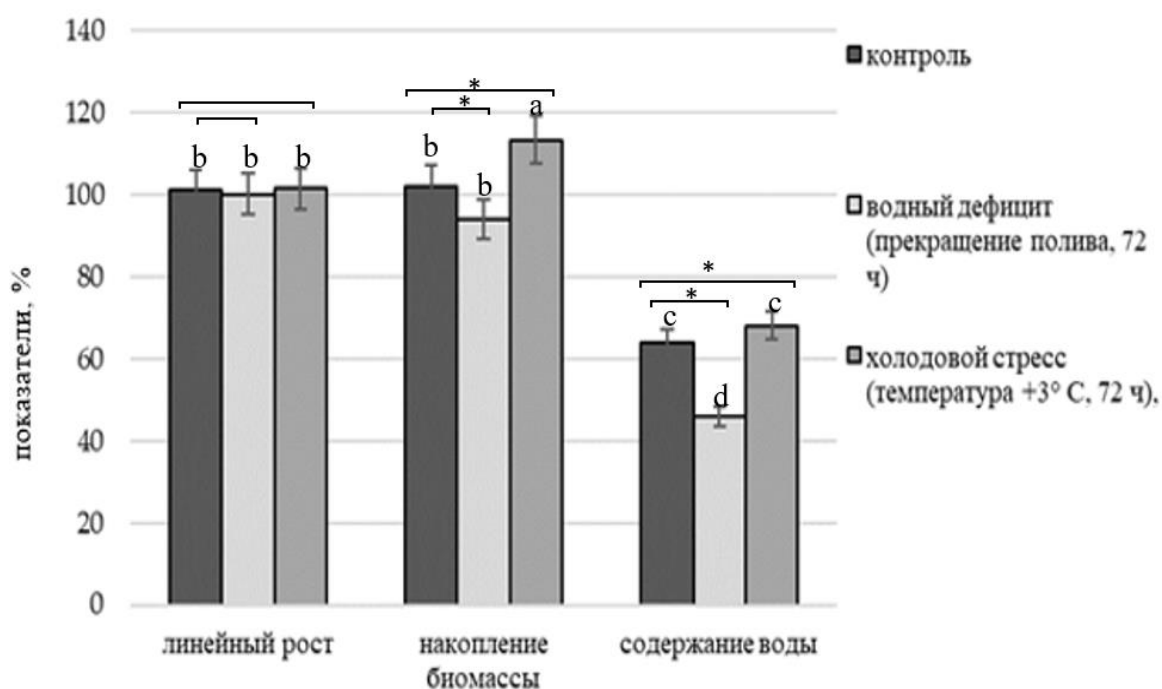


Рисунок 7 – Изменение параметров роста, накопления биомассы и содержания воды у растений *R. semenovii* в стрессовых условиях

При этом в условиях водного дефицита отмечалось значительное снижение биомассы, а в условиях холодового стресса – ее увеличение. Содержание воды в тканях *R. semenovii* в стрессовых условиях водного

дефицита было низким и составляло 46% по сравнению с 64% на контрольных растениях. Противоположная тенденция к увеличению гидратации тканей наблюдалась при холодовом стрессе, содержание воды составляло 68%.

Данные, представленные на рисунке 8, показывают, что стресс растений *R. semenovii*, вызванный как недостатком воды, так и воздействием холода, мог сопровождаться значительным снижением эффективности фотосинтетического аппарата.

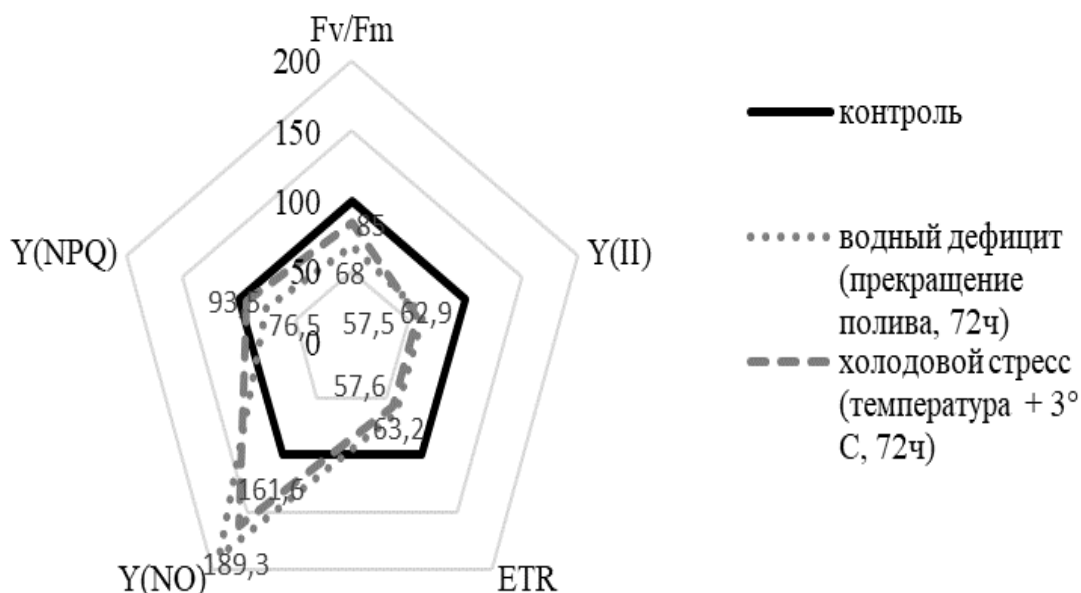
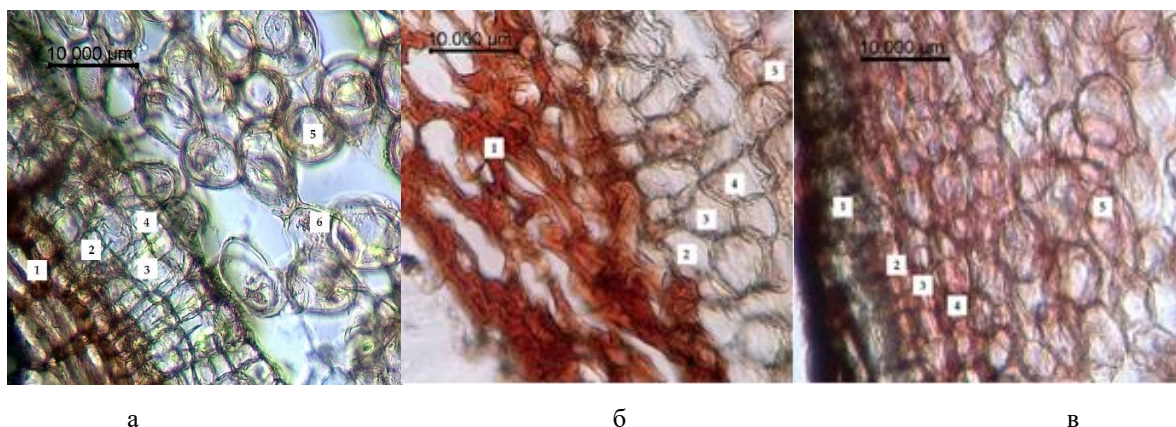


Рисунок 8 – Изменение активности фотосинтетического аппарата *R. semenovii* в стрессовых условиях

Показано уменьшение значений максимального квантового выхода фотосистемы II (ФСII) (отношение Fv/Fm). Скорость нециклического транспорта электронов через ФСII (ETR) снижалась. Значения параметра квантового выхода нерегулируемой энергии диссипации в ФСII – Y(NO) увеличились. Это указывает на возможное повреждение фотосинтетического аппарата молодых растений *R. semenovii*, вызванное водным и холодовым стрессом. Однако по уровню снижения квантового выхода регулируемой энергии, рассеиваемой в ФСII Y(NPQ) и значению индекса Fv/Fm, а также по уровню увеличения Y(NO), повреждение фотосинтетического аппарата было меньше в условиях холодового стресса, чем в условиях водного дефицита.

Результаты анатомического и гистологического исследования представлены на (рисунке 9).



Примечание. а) контроль, б) водный дефицит (прекращение полива, 72 ч), с) холодовой стресс (температура +3 ° С, 72 ч); 1 – перидерма; 2 – феллема; 3 – феллоген; 4 – феллодерма; 5 – паренхима первичной коры; 6 – зерна крахмала; Масштабная линейка = 10 мкм

Рисунок 9 – Изменение анатомического строения корня *R. semenovii* в стрессовых условиях

Выявлено, что в контрольных условиях корневище *R. semenovii* имело разреженную клеточную структуру (рисунок 9а). На поперечном срезе видна трехслойная перидерма. Клеточные стенки перидермы покрыты суберином и окрашены в коричневый цвет. Под перидермой есть три слоя, такие как феллема, феллоген и феллодерма. Кроме того, видна рыхлая паренхима с крупными клетками с многочисленными мелкими круглыми и овальными крахмальными зёрнами, и несформированными включениями под покровными тканями. Клетки паренхимы имеют округло-продолговатую форму.

Условия водного дефицита привели к значительной деформации клеток перидермы, их уплотнению и множественным разрывам. Тургор паренхиматозных клеток снижен; зёрна крахмала гидролизуются, и краситель проникает в клетки (рисунок 9б). В условиях холодового стресса клетки становились более гидратированными. Кроме того, перидерма уплотнилась, клетки первичной коры приобрели более округлую форму и интенсивно окрашивались (рисунок 9в).

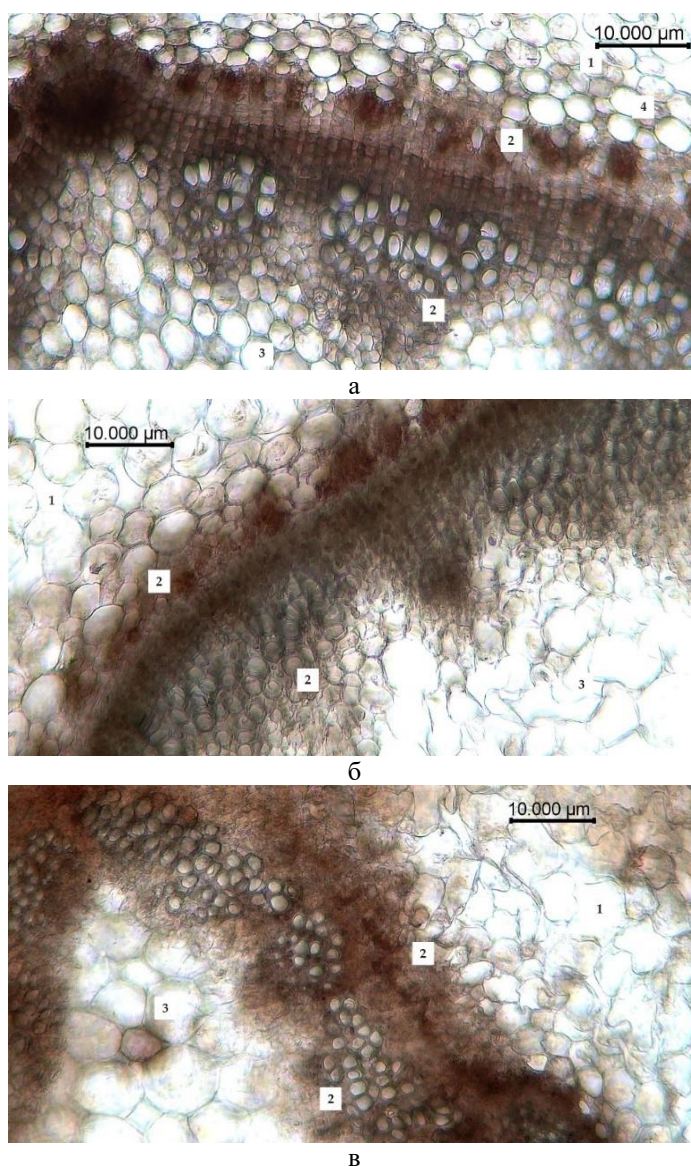
Анатомическое исследование стебля *R. semenovii* позволило выявить расположенные в один ряд клетки эпидермиса, для которого характерно наличие слегка утолщенной кутикулы наружной стенки. Клетки ассимиляционной паренхимы, расположенные в несколько рядов под слоем эпидермиса, имели округло-удлиненную форму и чередовались с большими межклеточными пространствами. Среди клеток первичной коры встречались одиночные включения.

Центральный цилиндр представляет собой проводящую систему смежных проводящих пучков, расположенных по кругу. Сердцевина состоит из паренхимных клеток круглой или овальной формы (рисунок 10а).

Дефицит воды привел к изменениям в клетках первичной коры, которые стали многогранными, уплощенными и вытянутыми по направлению к центральному цилиндру.

Проводящие пучки «сдавливались» паренхиматозными клетками, деформировались и разрушались. Включений не было выявлено. отмечена их деформация (рисунок 10б). В условиях холодового стресса включения первичной коры смещены к периферии ствола и расположены в клетках эпидермиса.

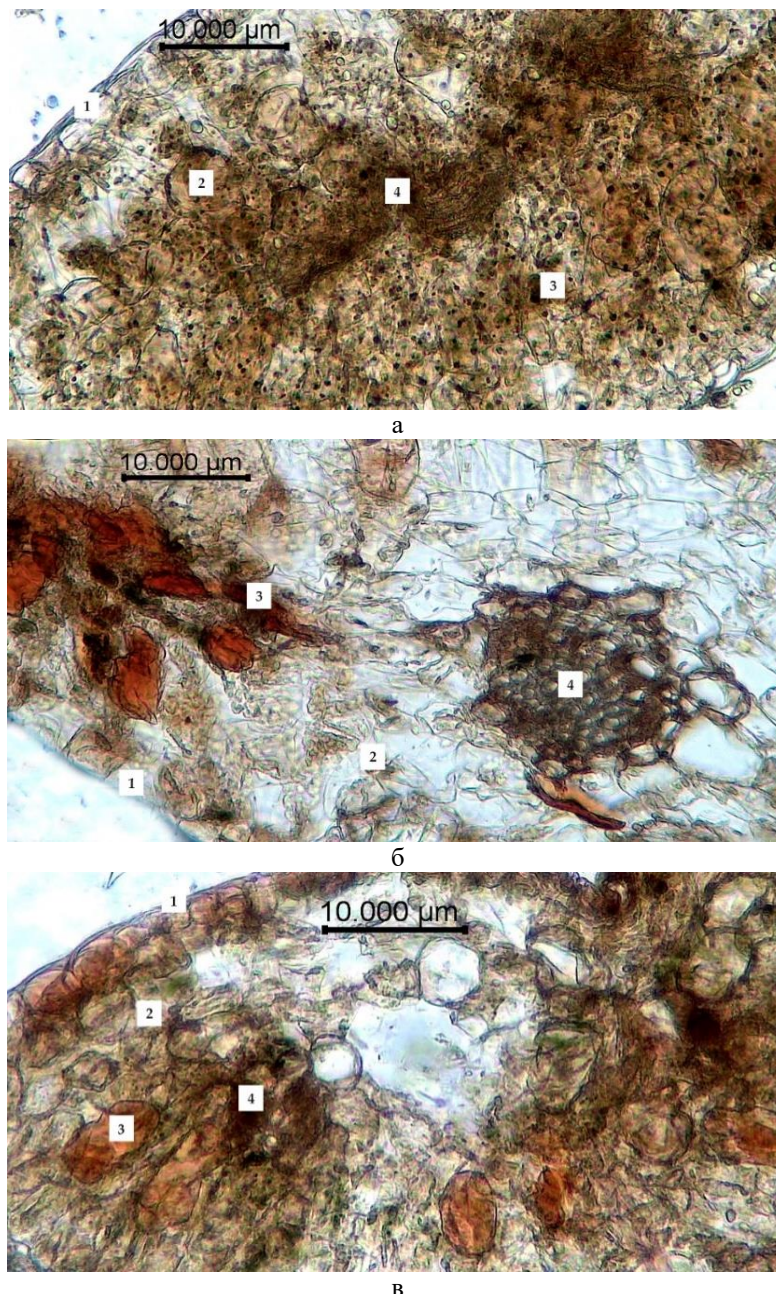
Клетки паренхимы увеличены в размерах, более округлые и более гидратированные, межклеточные пространства отсутствовали (рисунок 10в).



Примечание. а) контроль, б) водный дефицит (прекращение полива, 72 ч), в) холодовой стресс (температура +3 ° С, 72 ч); 1 – ассимиляционная паренхима; 2 – проводящий пучок; 3 – паренхимные клетки сердцевины; Масштабная линейка = 10 мкм

Рисунок 10 – Изменение анатомического строения стебля *R. semenovii* в стрессовых условиях

Проводящие пучки «сдавливались» паренхиматозными клетками, деформировались и разрушались. Включений не было выявлено. отмечена их деформация. В условиях холодового стресса включения первичной коры смещались к периферии ствола и в клетки эпидермиса. Клетки паренхимы увеличивались в размерах, становились более гидратированными, межклеточные пространства отсутствовали (рисунок 11а). Показано влияние стрессов на анатомическую структуру листа (рисунок 11б).



Примечание. а) контроль, б) водный дефицит (прекращение полива, 72 ч), в) холодовой стресс (температура +3 ° С, 72 ч); 1 – эпидермис; 2 – мезофилл; 3 – включения; 4 – проводящий пучок; Масштабная линейка = 10 мкм

Рисунок 11 – Изменение анатомического строения листа *R. semenovii* в стрессовых условиях

Так, условия водного дефицита привели к изменению формы клеток: выявлено развитие плазмолиза, уплощение паренхимных клеток, их растяжение и смещение по направлению к проводящему пучку, деформация и разрушение проводящих тканей. Эпидермальные клетки листа *R. semenovii* расположены в один ряд и при наблюдении имели овальную форму, снаружи они покрыты кутикулой. Мезофилл представлял собой клетки губчатого типа, длина которых уменьшается от внешнего к внутренним слоям. Палисадные клетки составляли 2–3 слоя. В тканях листа отмечены многочисленные точечные включения, а также очень большие площади биологически активных соединений. В центральной части листа расположены небольшие сосудистые пучки коллатерального типа (рисунок 11а). Отмечено, что биологически активные вещества сосредоточены в середине листовой пластинки, устьица погружены в мезофилл листа, клетки палисадной паренхимы разрушаются. В условиях холодого стресса листовая пластинка приобрела редкоклеточную структуру.

Гидратированные паренхимные клетки увеличились в размерах; располагаясь в центральной части листовой пластинки, они приобрели более четкие очертания, отмечены ярко выраженные области скопления биологически активных веществ.

Тем не менее нами отмечены специфические адаптивные механизмы и нюансы реакции как побега, так и корня *R. semenovii* на действие каждого из изученных абиотических стрессоров. Это, например, изменение концентраций различных эфиров БК в тканях *R. semenovii*, накопление фитолов в побегах в условиях холодого стресса, а также пути образования таких окисленных продуктов, как альдегиды, кетоны, лактоны и их производные, сложные эфиры низших и средних карбоновых кислот и др.

Таким образом, в условиях водного дефицита и холодого стресса морфофизиологические реакции и элементы анатомического строения органов *R. semenovii* в той или иной степени изменялись. Результаты исследования свидетельствуют как о повреждении хлорофиллсодержащих тканей, повышении проницаемости мембран, снижении содержания свободной воды в тканях растений, что вызывает повреждения фотосинтетического аппарата, так и о перераспределении и активизации БАВ в тканях, и, следовательно, об адаптивном потенциале *R. semenovii*, который у горного суккулента выше в условиях холодого стресса, нежели в условиях засухи.

3.2.1 Изучение химического состава и фитохимического содержания основных групп БАВ *R. semenovii* в зависимости от воздействия абиотических стрессоров

Изменение морфофизиологических характеристик органов растений, растущих в условиях стресса, считаются важными показателями акклиматизации [204]. При этом синтез вторичных метаболитов при стрессе также является значимым компонентом, участвующим в защитных реакциях [205]. ГХ-МС анализ побегов и корней *R. semenovii*, растущих на контрольном и стрессовом фоне, выявил присутствие до 39 фитохимических соединений в

каждом из изученных вариантов, которые могут способствовать лечебным свойствам растения. Анализ масс-спектров показал, что стрессовые условия существенно изменяют доминирующий фитохимических спектр побегов и корней *R. semenovii*.

Таблица 4 – Изменение содержания биологически активных веществ в побеге *R. semenovii* в стрессовых условиях

Классы метаболитов	Контроль	Водный дефицит	Холодовой стресс
	Содержание, %	Содержание, %	Содержание, %
1	2	3	4
убихиноны			
4,8,12,16-тетраметилгептадекан-4-олид	0,88±0,05	1,35±0,06	1,79±0,05
γ-Tocopherol	0,77±0,03	1,97±0,08	1,39±0,04
Фитостеролы			
Луп-20(29)-ан-3-он	8,57±0,37	-	-
жирные кислоты			
17-октадециновая кислота	7,97±0,46	-	-
эфиры жирных кислот			
Гексадекановая кислота, этиловый эфир (эфир пальмитиновой кислоты)	2,41±0,08	3,08±0,04	-
Этилолеат (эфир олеиновой кислоты)	-	-	1,38±0,09
9,12-октадекадиеновая кислота, этиловый эфир (эфир линолевой кислоты)	2,63±0,09	2,94±0,01	6,10±0,45
Этил-9,12,15-октадекатриеноат(этил-9α-линоленат, этиловый эфир линоленовой кислоты)	-	2,73±0,07	3,97±0,03
Гексадекановая кислота, 1-(гидроксиметил)-1,2-этандиловый эфир (эфир пальмитиновой кислоты)	0,99±0,09	0,47±0,01	1,49±0,04
альдегиды, гликозиды, спирты, углеводы, аминокислоты и их производные			
1-октен-3-ол	0,65±0,03	0,65±0,03	-
Бензолацетальдегид	-	-	9,64±0,09
Циклопропилкарбинол	3,32±0,02	2,0±0,02	0,96±0,01
2-пропанол, 1-хлор-, фосфат	-	-	2,64±0,03
циклические пятичленные кетоны, лактоны и их производные			
4-циклопентен-1,3-дион	2,17±0,03	2,44±0,03	1,86±0,05
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси	4,99±0,14	3,4±0,02	2,43±0,09
1,2-циклопентандион	-	3,98±0,08	-
бутиролактон	-	1,31±0,05	1,91±0,08
1,2-циклопентандион, 3-метил-	1,44±0,05	1,0±0,01	-
2-гидрокси-гамма-бутиролактон	7,25±0,18	5,4±0,06	-
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси-3-метил-	-	1,60±0,09	-
Кетоны			
2-пропанон,1-(ацетилокси)	1,35±0,03	2,18±0,05	1,39±0,03
1-фенил-2-бутанон (Эстрагол, бензилацетон)	-	9,33±0,05	-
производные фурана и пирана			
2(5H)-фуранон	1,57±0,03	1,22±0,02	0,51±0,04
2(5H)-фуранон,3-метил-	3,23±0,06	3,11±0,03	1,79±0,04
β-D-глюкопираноза, 1,6-ангидро-	2,10±0,01	2,1±0,02	-
Этил α-d-глюкопиранозид	17,71±0,12	15,69±0,11	-
Фенолы			
Фенол, 2,6-диметокси -	1,0±0,01	0,5±0,06	-
производные бензойной кислоты (эфиры)			
Бензойная кислота, гептиловый эфир	0,69±0,03	0,55±0,12	-

Продолжение таблицы 4			
1	2	3	4
Бензойная кислота, тридециловый эфир	-	0,68±0,05	1,37±0,05
Бензойная кислота, пентадециловый эфир	0,59±0,09	-	-
сложные эфиры насыщенных одноосновных кислот			
Муравьиная кислота, 2,6-димет оксифениловый эфир	-	0,91±0,03	
Гексадекановая кислота, этиловый эфир	2,41±0,07	3,08±0,46	-
Гексадекановая кислота, 1-(гидроксиметил)-1,2-этанндиловый эфир	0,47±0,04	0,99±0,01	1,49±0,05
эфиры фталевой кислоты			
Диизооктилфталат (ДИОП)	0,67±0,12	1,05±0,01	7,08±0,05
Фталевая кислота, бутилгепт-3-иловый эфир	4,5±0,06	2,9±0,22	1,2±0,01
эфиры фосфорной кислоты			
Фосфорная кислота, диэтилоктиловый эфир	1,49±0,07	2,13±0,02	3,4±0,04
Фосфорная кислота, диэтилнониловый эфир	2,6±0,25	1,6±0,01	2,08±0,40
ди- и тритерпены			
3,7,11,15-тетраметил-2-гексадецен-1-ол	7,32±0,11	7,25±0,05	20,14±0,23
Фитол	5,51±0,09	5,89±0,07	17,92±0,08
сквален	1,81±0,01	4,29±0,05	5,08±0,05

Таблица 5 – Изменение содержания биологически активных веществ в корне *R. semenovii* в стрессовых условиях

Классы метаболитов	Контроль	Водный дефицит	Холодовой стресс
	Содержание, %	Содержание, %	Содержание, %
1	2	3	4
Убихиноны			
γ-токоферол	1,84±0,01	1,55±0,06	0,98±0,01
Фитостеролы			
β- Ситостерол	2,64±0,02	-	3,99±0,29
γ- Ситостерол	-	2,32±0,05	3,12±0,06
жирные кислоты			
Пропановая кислота, 3-(ацетилтио)-2-метил	-	0,90±0,01	-
эфиры жирных кислот			
Гексадекановая кислота, этиловый эфир (эфир пальмитиновой кислоты)	9,55±0,11	8,42±0,07	8,63±0,08
Этилолеат (эфир олеиновой кислоты)	0,99±0,28	1,15±0,02	0,95±0,09
9,12-октадекадиеновая кислота, этиловый эфир (эфир линолевой кислоты)	12,86±0,07	12,09±0,26	12,27±0,08
Этил-9,12,15-октадекатриеноат (этил-9α-линоленат, этиловый эфир линоленовой кислоты)	5,26±0,06	4,15±0,02	3,82±0,02
Гексадекановая кислота, 1-(гидроксиметил)-1,2-этанндиловый эфир (эфир пальмитиновой кислоты)	-	0,90±0,01	-
альдегиды, гликозиды, спирты, углеводы, аминокислоты и их производные			
1,2-этандиол, диацетат	-	-	1,60±0,01
3-октантиол, тиолацетат	0,72±0,09	-	
Циклопропилкарбинол	4,01±0,04	5,50±0,08	-
L-аланин, N-(2-фурил)-, пропиловый эфир (фариномалеин, натуральный малеимид)	-	1,20±0,01	-
1-докозанол, ацетат	4,82±0,03	-	6,45±0,02
Тетратетрактантан	-	-	2,52±0,01
Тетракозилацетат (восковые моноэфиры)	9,40±0,60	5,97±0,06	15,11±0,22
Октакозилацетат	2,15±0,07	-	3,08±0,06
циклические пятичленные кетоны, лактоны и их производные			

Продолжение таблицы 5			
1	2	3	4
4-циклопентен-1,3-дион	1,98±0,08	2,59±0,01	2,34±0,12
2-циклопентен-1-он, 2-гидрокси	3,80±0,91	4,81±0,02	-
1,2-циклопентандион	-	-	3,53±0,08
бутиролактон	1,49±0,03	2,02±0,02	1,65±0,01
1,2-циклопентандион, 3-метил	0,81±0,01	1,27±0,01	0,70±0,01
2-гидрокси-гамма-бутиролактон	4,27±0,03	8,39±0,09	4,10±0,03
кетоны			
2-пропанон, 1-(ацетилокси)	1,34±0,08	1,89±0,08	-
5,9-Додекадиен-2-он, 6,10-диметил-, (Е,Е)- (этилгеранилацетон	-	1,91±0,10	1,11±0,01
производные фурана и пирана			
2(5Н)-фуранон	1,99±0,01	3,38±0,10	2,26±0,02
2(5Н)-фуранон, 3-метил-	-	0,57±0,01	-
2,5-диметил-4-гидрокси-3(2Н)-фуранон	-	-	5,64±0,05
2(3Н)-фуранон, 5-ацетилдигидро	-	0,90±0,01	-
Бензофуран, 2,3-дигидро-	2,03±0,04	2,55±0,01	-
4Н-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил (3-гидрокси-2,3-дигидромальтол)	1,22±0,01	1,18±0,02	1,27±0,01
α-D-глюкопираноза, 4-O-β-D-галактопиранозил (целлобиоза)	10,88±0,11	-	-
α-D-глюкопиранозид, метил (Метилглюкозид)	-	8,55±0,06	-
Фенолы			
Фенол	-	0,61±0,04	-
производные бензойной кислоты (эфиры)			
Бензойная кислота, гептиловый эфир	0,70±0,45	-	1,14±0,09
Бензойная кислота, тридециловый эфир	0,85±0,05	0,28±0,01	-
Бензойная кислота, тетрадециловый эфир	-	0,61±0,04	-
Бензойная кислота, пентадециловый эфир	0,93±0,03	1,12±0,09	1,15±0,04
сложные эфиры насыщенных одноосновных кислот			
Гексадекановая кислота, 1-(гидроксиметил)-1,2-этан- диоловый эфир	-	0,90±0,01	-
Гексадекановая кислота, этиловый эфир	7,55±0,07	5,42±0,67	5,63±0,06
эфиры фталевой кислоты			
Диизооктилфталат (ДИОП)	-	0,70±0,37	1,55±0,07
Фталевая кислота, ди (2-пропилпентиловый) эфир	0,95±0,01	-	-
ди- и тритерпены			
Сквален	3,20±0,06	4,57±0,07	3,45±0,06
оксибутираты			
2-гидрокси-γ-бутиролактон	1,27±0,01	1,4±0,01	1,2±0,01

Статистический анализ главных компонент (РСА) показал различную реакцию БАВ на действие абиотических стрессов (Таблица 6, Рисунок 12)

Таблица 6 – Факторная нагрузка фитохимических показателей на оси 1 и 2 анализа главных компонент на рис 12

№	вещества	PC1	PC2
1	2	3	4
1	эфиры жирных кислот	-0,284	0,321
2	убихиноны	0,342	-0,016
3	фитостеролы	-0,358	-0,104
4	альдегиды, гликозиды, спирты, углеводороды, аминокислоты и их производные	-0,237	0,394

Продолжение таблицы 6			
1	2	3	4
5	кетоны	0,127	-0,275
6	циклические пятичленные кетоны, лактоны и их производные	-0,303	-0,296
7	производные фурана и пирана	-0,192	-0,467
8	производные бензойной кислоты	-0,332	0,241
9	эферы насыщенных одноосновных кислот	-0,368	-0,042
10	ди- и тритерпены	0,397	-0,011
11	эферы фталевой кислоты	0,249	0,425
12	оксибутираты	-0,086	0,330

Примечание: Жирным шрифтом выделены основные значимые факторы

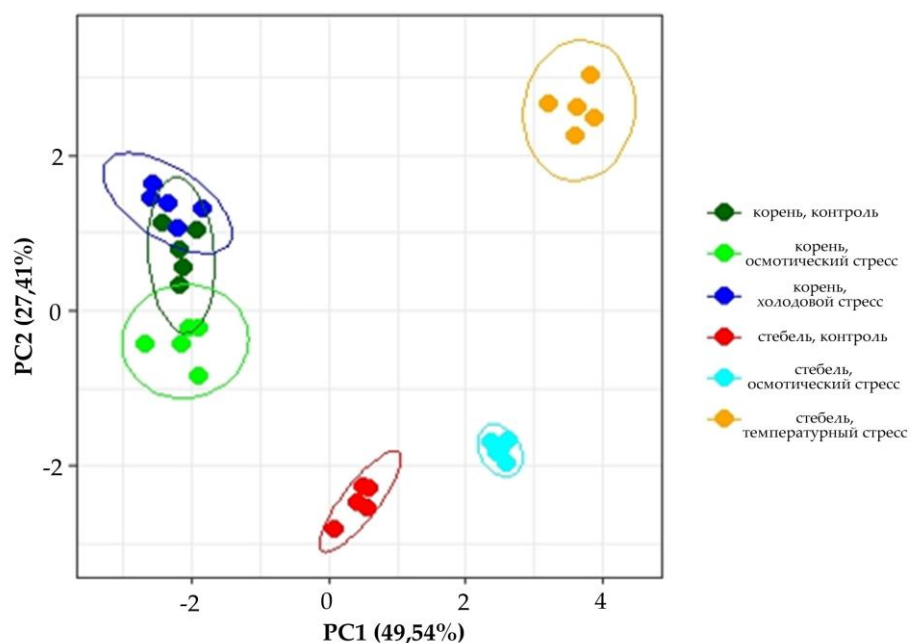
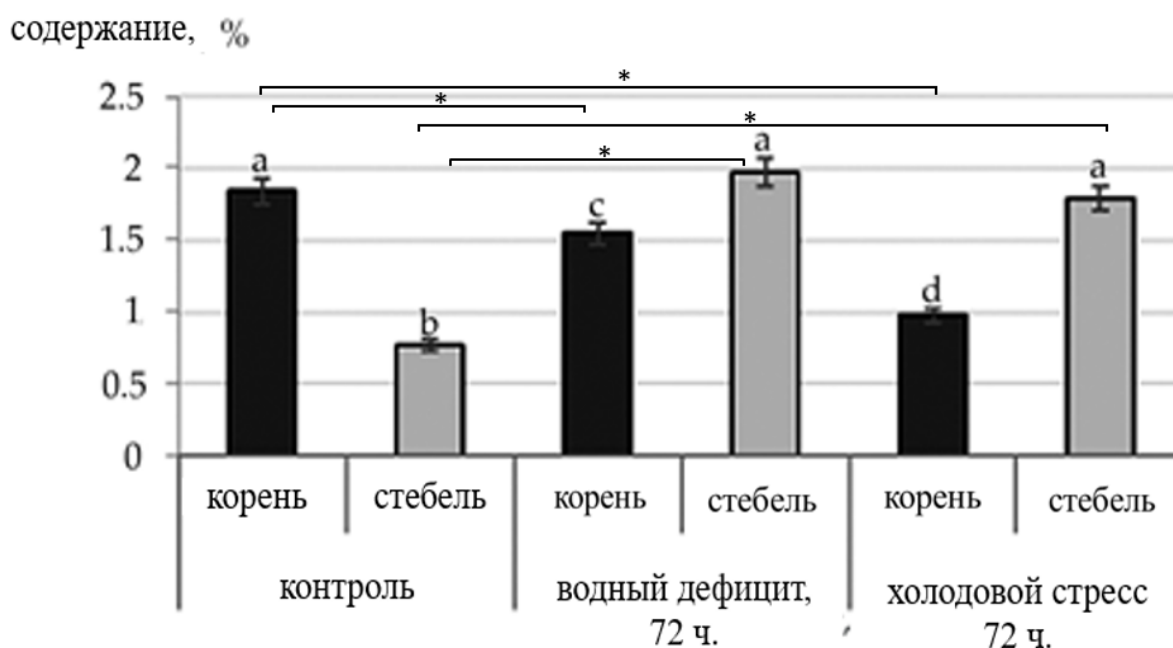


Рисунок 12 – График оценки фитохимических параметров корня и побега *R. semenovii* при анализе основных компонентом (PCA) в контрольных и стрессовых условиях.

Как следует из представленных данных, в наибольшей степени реагировали на стрессовые условия убихиноны, фитостеролы, альдегиды, гликозиды, спирты, углеводороды, аминокислоты и их производные, производные фурана и пирана, производные бензойной кислоты, эфиры насыщенных одноосновных кислот, ди- и тритерпены и эфиры фталевой кислоты. При этом, изменение содержания основных метаболитов корневой системы в контрольных и стрессовых условиях различались не столь значительно, как в листостебельной части растения. При этом содержание метаболитов в условиях холодогов стресса в значительно большей степени отличалось от контрольных значений, чем в условиях осмотического стресса.

Анализ выявленных метаболитов *R. semenovii* по классам химических соединений позволил выявить определенные закономерности. Так, в этанольном экстракте корня и стебля *R. semenovii* на фоне стрессовых

воздействий продемонстрировано изменение содержания веществ из группы убихинонов. Отмечено увеличение содержания витамина γ -токоферола в побегах в условиях стресса и снижение его концентрации в корне (рис. 13).

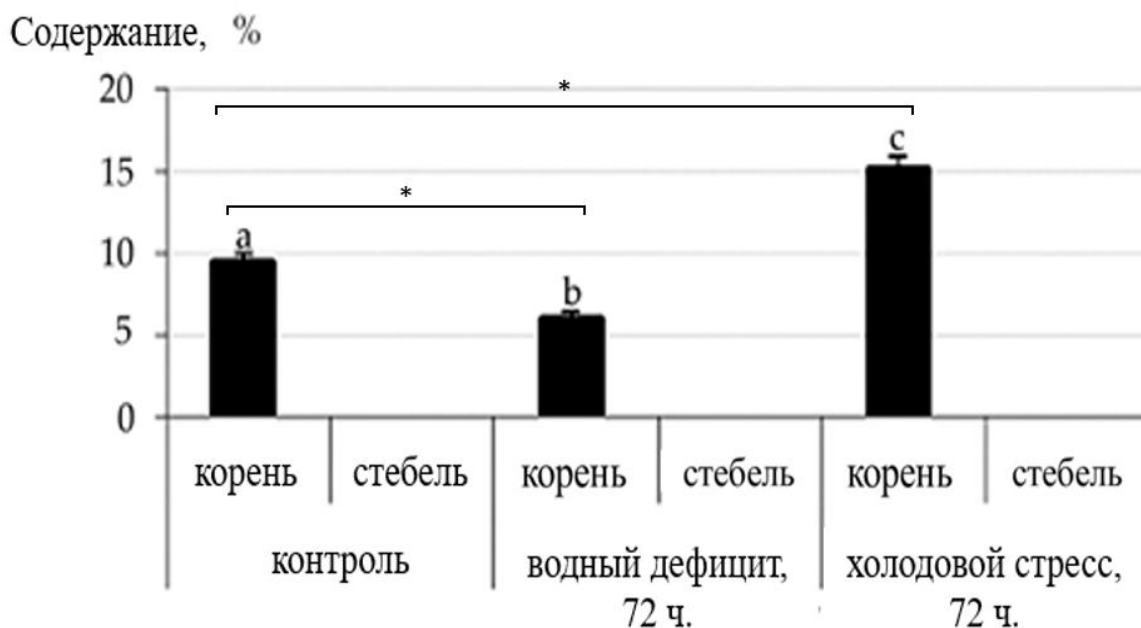


Примечание: Представленные значения являются средними (\pm SD). Разные буквы над столбцами обозначают значимые различия, * – статистически достоверные при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растение для всех вариантов обработки.

Рисунок 13 – Изменение содержания γ -токоферола у *R. semenovii* в условиях индуцированных стрессовых условиях.

Наблюдались колебания содержания фитостеролов, проявляющих высокую биологическую активность в различных физиологических процессах. Показано увеличение содержания β -ситостерола в корне при холодном стрессе, образование γ -ситостерола с более высоким содержанием при холодной обработке, чем при водном дефиците. Отмечено увеличение содержания всех выявленных эфиров жирных кислот в побеге в условиях изучаемых абиотических стрессов и снижение почти всех из них, кроме этилолеата, в условиях водного стресса в корне.

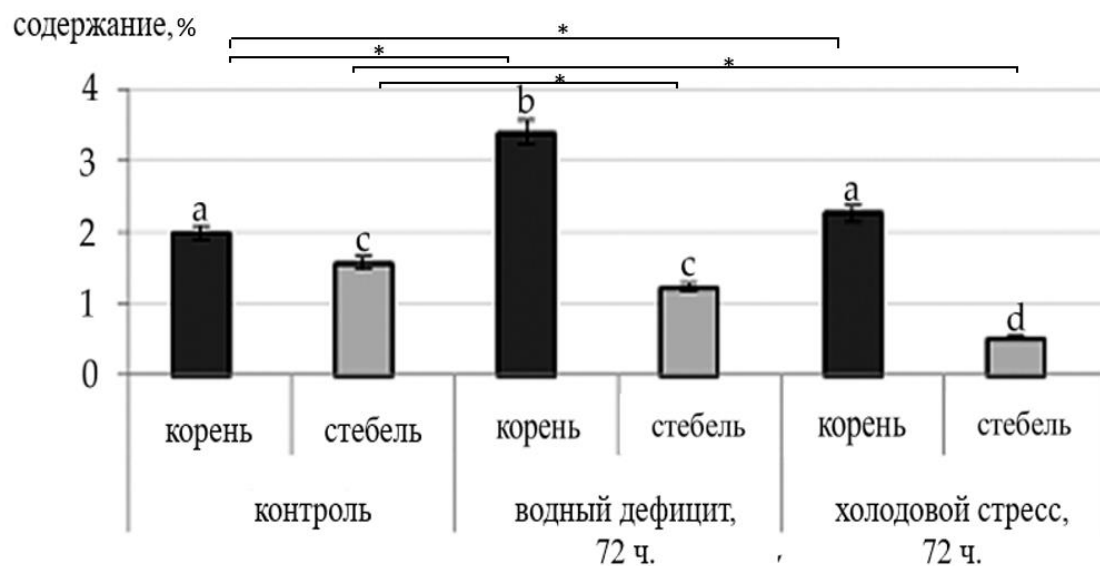
Фармакологическое действие БАВ *R. semenovii* определяется также содержанием в их составе альдегидов, гликозидов, спиртов, углеводов, аминокислот и их производных [206], содержание которых также изменялось под влиянием стрессоров. Хотя в побегах *R. semenovii* содержание тетракозилацетата (восковые моноэфиры) экспериментально не было обнаружено, в корне мы отметили достоверное его снижение при водном дефиците и увеличение при холодном стрессе (рисунок 14).



Примечание: Представленные значения являются средними (\pm SD). Разные буквы над столбцами обозначают значимые различия* – статистически достоверные при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растение для всех вариантов обработки.

Рисунок 14 – Изменение содержания тетракозилацетата в корне *R. semenovii* в условиях индуцированного стресса.

Экспериментально выявлено изменение содержания циклических пятичленных кетонов, лактонов и их производных в условиях стресса. При водном дефиците отмечена тенденция к увеличению содержания кетонов в корне, тогда как холодовой стресс вызывал снижение концентрации некоторых из них. В условиях водного дефицита выявлено увеличение психоактивного оксибутирата 2-Гидрокси-гамма-бутиролактона в корне и снижение его концентрации в условиях холодowego стресса при полном отсутствии в стрессовых условиях в побеге. Особое значение в формировании направленности и специфичности фармакологического действия препаратов *R. semenovii* имеют производные фурана и пирана, содержащие активные спиртовые, альдегидные и кетоновые группы, которые также проявляют высокую биологическую активность [207]. Данные представлены на рисунке 15.

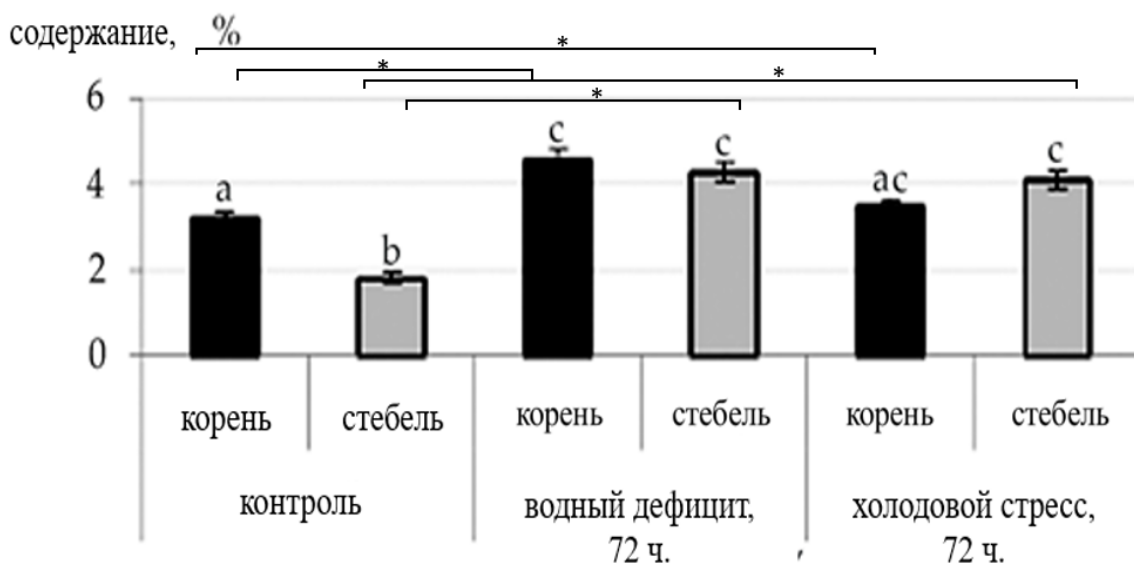


Примечание: Представленные значения являются средними (\pm SD). Разные буквы над столбцами обозначают значимые различия * – статистически достоверные при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растение для всех вариантов обработки.

Рисунок 15 – Изменение содержания производных фурана в корне и побеге на примере 2(5H)-фурана у *R. semenovii* в условиях индуцированного стресса.

Выявлено увеличение содержания производных бензойной кислоты ароматическая карбоновая кислота в корне в стрессовых условиях. Показано значительное увеличение содержания эфира гексадекановой кислоты при стрессах в побегах и появление в условиях водного дефицита в корнях. Отмечено значительное увеличение содержания диэтилоктилового эфира фосфорной кислоты в условиях осмотического стресса, а диэтилнонилового эфира фосфорной кислоты – в условиях холодового стресса в корне. Фенолы были представлены только в побеге в контрольных условиях и в корне на фоне водного дефицита.

Абиотические стрессы вызывали увеличение содержания дитерпеновых (фитолов) в побегах и тритерпеновых (скалена) углеводов как в корне, так и в побегах (рисунок 16).



Примечание: Представленные значения являются средними (\pm SD). Разные буквы над столбцами обозначают значимые различия * – статистически достоверные при $p \leq 0,05$; $n = 5$ растение для всех вариантов обработки.

Рисунок 16 – Изменение содержания сквалена в *R. semenovii* в условиях индуцированного стресса.

Следовательно, накопление сквалена как в побегах, так и в корнях можно рассматривать как адаптивную реакцию на стресс у видов *R. semenovii*.

В целом, по результатам эксперимента можно говорить о неспецифичности многих физиологических и фитохимических реакций растительных тканей *R. semenovii* на действие внезапного холода или водного стресса.

Таким образом, впервые проведено детальное изучение химического состава этанольного экстракта корней и побегов *R. semenovii* в условиях действия абиотических стрессов, которое позволяет констатировать, что антиоксидантная система в тканях растений является многокомпонентной и включает вторичные метаболиты. Все компоненты находятся в функциональном взаимодействии и обусловлены адаптивными стрессовыми реакциями организма.

Результаты, полученные для метаболитов, являющихся лекарственными биологически активными веществами, полезны как для понимания механизмов защиты от неблагоприятных условий, так и для будущих подходов к направленному синтезу вторичных метаболитов, ценных для фармацевтического применения.

3.2.2 Анализ общей и специфической токсичности химических фракций из растения *R. semenovii*

В таблице 7 представлен процент выживаемости животных при определении острой токсичности, в зависимости от дозы экстракта *R. semenovii*.

Таблица 7 – Процент выживаемости животных (крыс) в опыте по определению острой токсичности экстракта *Rhodiola semenovii* при дозировке 0,5 и 1,0 г

Доза экстракта, группа	Группа 1 (0,5 г)	Группа 2 (1,0 г)
Выжило	90%	90%
Выбыло из опыта*	10%*	10%*
Примечание: * – выбыло из опыта из-за драки и повреждений на теле		

В обеих группах отмечена 100%-ная выживаемость, только 10% животных выбыли из опыта из-за драки и повреждений на теле, из чего следует, что экстракт *R. Semenovii*, вводимый как дозе 0,5 г, так и в дозе 1,0 г не вызывает гибели животных и не является токсичным.

Из данных, представленных в таблице 8 следует, что общее количество лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов и нейтрофилов и по уровню гемоглобина не имело статистически достоверных изменений как в контрольной группе, так и в группе острой токсичности.

Таблица 8 – Гематологические показатели крыс в эксперименте по острой токсичности экстракта *R. Semenovii* при дозировке 0,5 и 1,0 г

Наименование показателя, единица измерения	Между народная аббревиатура	Контрольная группа	Группа 1 0,5 г	Группа 2 1,0 г
Общее количество лейкоцитов, $10^9/л$	WBC	$6,2 \pm 0,4$	$8,3 \pm 1,1$	$7,7 \pm 0,7$
Общее количество эритроцитов, $10^{12}/л$	RBC	$6,3 \pm 0,5$	$8,5 \pm 0,9^*$	$8,7 \pm 1,0^{**}$
Уровень гемоглобина, г/л	HGB	$146,0 \pm 4,1$	$155,0 \pm 6,4$	$153,0 \pm 7,9$
Общее количество тромбоцитов, $10^3/л$	PLT	$413,4 \pm 43,0$	$698,4 \pm 80,1^*$	$721,0 \pm 54,8^{**}$
Абсолютное количество нейтрофилов $10^9/л$	Neut	$3,1 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,7$
Абсолютное количество лимфоцитов $10^9/л$	Lymph	$2,5 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,7^{**}$
Абсолютное содержание моноцитов $10^9/л$	Mono	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Абсолютное содержание эозинофилов $10^9/л$	Eos	$0,2 \pm 0,15$	$0,1 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$
Абсолютное содержание базофилов $10^9/л$	Baso	$0,03 \pm 0,1$	$0,04 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,04$
Относительное содержание нейтрофилов %	Neut	$49,0 \pm 3,6$	$45,2 \pm 7,4$	$37,6 \pm 7,3$
Относительное содержание лимфоцитов %	Lymph	$40,4 \pm 2,3$	$46,2 \pm 6,5$	$54,2 \pm 6,6$

Продолжение таблицы 8				
Относительное содержание моноцитов %	Моно	7,6 ± 1,8	6,6 ± 1,9	6,2 ± 1,4
Относительное содержание эозинофилов %	Eos	2,6 ± 0,9	1,6 ± 1,1	1,6 ± 0,9
Относительное содержание базофилов %	Baso	0,5 ± 0,15	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5
Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «Острая токсичность – 0,5 г» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,005$; ** – статистически достоверные изменения в группе «Острая токсичность – 1,0 г» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,001$				

Но отмечены статистически достоверные изменения в общем количестве эритроцитов у опытных групп по отношению к контрольной, и составило у контрольной группы (6,31±0,52), у группы острой токсичности (0,5)–8,54±0,95), а в группе острой токсичности (1,0)–(8,67±1,01). А также статистически достоверные изменения по общему количеству тромбоцитов в группе острой токсичности (0,5)–(698,40±80,10) и в группе острой токсичности (1,0)–(721,00±54,77) по отношению к контрольной группе (413,40 ±43,02).

Абсолютное содержание лимфоцитов варьировало в пределах (2,51±0,1) у контрольной группы, (3,83±0,76) в группе острой токсичности (0,5), и отмечены статистически достоверные изменения в группе острой токсичности (1,0) по отношению к контрольной группе и составило (4,19±0,67). По абсолютному содержанию моноцитов, эозинофилов, базофилов и нейтрофилов и по уровню гемоглобина статистически достоверные изменения также не были выявлены [208].

Согласно данным таблицы 9, не было выявлено статистически достоверных изменений ($p \leq 0,001$) по показателям печеночной и почечной функций в контрольной и опытных группах.

Таким образом, на основании результатов определения острой токсичности, было выявлено, что экстракт на основе *R. semenovii* не является токсичным и были рекомендованы соответствующие дозы 0,5 и 1,0 г экстракта для постановки опыта по хронической токсичности.

Таблица 9 – Биохимические показатели печеночной и почечной функций у экспериментальных групп животных в опыте острой токсичности экстракта *R. semenovii* при дозировке 0,5 и 1,0 г

Группа - животных	Общий билирубин, мкмоль/л	АлТ, МЕ/л	АсТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Интактные	5,9±0,9	23,0±3,6	11,5±1,9	316,4±120,5	3,9±0,3	340,8±36,9	54,0±3,7

Продолжение таблицы 9							
Группа 1, 0,5 г	5,6±0,2	18,1±5,4	10,8±5,9	332,4±81,21	3,8±0,5	316,9±34,9	52,9±4,5
Группа 2, 1,0 г	5,5±1,8	14,6±7,9	10,9±5,7	289,2±147,3	3,9±0,9	301,7±51,5	52,0±4,9
Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе 1 по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0.001$; ** – статистически достоверные изменения в группе 2 по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0.001$ АлТ – аланинаминотрансфераза, АсТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ-щелочная фосфатаза							

Для изучения хронической токсичности экстракта *R. semenovii* был проведен тест ВНД – «Открытое поле» (Таблица 10).

Таблица 10 – Значения масс животных и массовые коэффициенты органов в опыте хронической токсичности экстракта *R. Semenovii* при дозировке 1,0 г

Органы животных	Общая масса тела	Сердце	Почки	Печень	Щитовидная железа (вместе с трахеей)	Селезенка	Желудок
Группа животных							
Контроль	238,5 ± 8,2	3,5 ± 0,6	2,3 ± 0,2	9,3 ± 0,6	1,1 ± 0,1	4,6 ± 0,4	39,1 ± 3,5
Хроническая токсичность	274,0±11,7*	3,7± 0,7	2,3 ± 0,2	10,4± 0,7	1,1 ± 0,2	4,7 ± 0,4	43,1± 0,8
Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «хроническая токсичность» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,005$							

В динамике наблюдения за поведением экспериментальных животных изменений не было выявлено. Отмечалось удовлетворительное состояние у всех животных на основании горизонтальной и вертикальной двигательной активности, отходов от стенки арены, выходов в центр арены, груминга. При внешнем осмотре на вскрытии не было выявлено изменений со стороны жизненно важных органов, а также пищеварительной, дыхательной, выделительной систем.

Согласно представленным в таблице 10 данным по массам внутренних органов экспериментальных животных, в сравнении с контрольной группой у группы опыта хронической токсичности статистически достоверных изменений ($p \leq 0,001$) не выявлено. Отмечался статистически достоверный ($p \leq 0,001$) рост массы животных от (238,5±8,2), до (274,0±11,7), без изменения массы органов,

что вероятно связано с взрослением экспериментальных животных и развитием костно-мышечной систем.

Результаты исследований по сравнительным оценкам гематологических показателей представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Гематологические показатели крыс в опыте хронической токсичности экстракта *R. semenovii* при дозировке 1,0 г

Наименование показателя, единица измерения	МО	Контрольная группа	Хроническая токсичность
Общее количество Лейкоцитов $10^9/\text{л}$	WBC	$6,2 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,5$
Общее количество Эритроцитов $10^{12}/\text{л}$	RBC	$6,3 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$
Уровень гемоглобина, г/л	HGB	$146,0 \pm 4,1$	$141,6 \pm 3,9$
Общее количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	PLT	$413,4 \pm 43,0$	$496,1 \pm 51,6$
Абсолютное содержание нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	Neut	$3,1 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,4$
Абсолютное содержание лимфоцитов, $10^9/\text{л}$	Lymph	$2,5 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$
Абсолютное содержание моноцитов, $10^9/\text{л}$	Mono	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Абсолютное содержание эозинофилов, $10^9/\text{л}$	Eos	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,15$
Абсолютное содержание базофилов, $10^9/\text{л}$	Baso	$0,03 \pm 0,05$	$0,03 \pm 0,05$
Относительное содержание нейтрофилов, %	Neut	$49,0 \pm 3,6$	$33,0 \pm 3,7^*$
Относительное содержание лимфоцитов %	Lymph	$40,4 \pm 2,3$	$56,6 \pm 3,2^*$
Относительное содержание моноцитов, %	Mono	$7,6 \pm 1,8$	$6,9 \pm 1,9$
Относительное содержание эозинофилов %	Eos	$2,6 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,9$
Относительное содержание базофилов, %	Baso	$0,5 \pm 0,9$	$0,5 \pm 0,9$
Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «хроническая токсичность» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0.005$			

Согласно данным, представленным в таблице 11, при хроническом введении экстракта *R. semenovii* не выявлено изменений со стороны показателей гемопоэза, отсутствуют выраженные сдвиги в лейкоцитарной формуле, нет угнетения гемопоэза и аллергических реакций по данным уровня базофилов, эозинофилов. Присутствуют статистически достоверные изменения в относительном содержании нейтрофилов, которое в контрольной группе составляло ($49,0 \pm 3,6$), в опытной группе – ($33,0 \pm 3,7$). Так же в относительном содержании лимфоцитов, которое в контрольной группе составило ($40,4 \pm 2,3$), тогда как в опытной группе – ($56,6 \pm 3,2$).

Таблица 12 – Показатели уровня билирубина и его фракций, трансаминаз при хроническом введении экстракта *R. semenovii* при дозировке 1,0 г

Группа животных	Общий билирубин мкмоль/л	Прямой билирубин мкмоль/л	Непрямой билирубин мкмоль/л	АлТ, МЕ/л	АсТ, МЕ/л
Интактные	$5,9 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,2$	$7,2 \pm 6,4$	$23,0 \pm 3,6$	$11,5 \pm 1,9$
Хроническая токсичность	$5,8 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,7^*$	$21,4 \pm 3,4^*$	$10,7 \pm 1,9^*$

Продолжение таблицы 12

Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «хроническая токсичность» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,005$
 АлТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Согласно данным, представленным в таблице 11, выявлено наличие статистически достоверных различий ($p \leq 0,001$) по показателям содержания непрямого билирубина, который в контрольной группе составил ($7,2 \pm 6,4$ мкмоль/л), в опытной группе ($4,3 \pm 0,7$ мкмоль/л) и аланинаминотрансферазы в контрольной группе – ($23,0 \pm 3,6$ МЕ/л), в опытной ($21,4 \pm 3,4$ МЕ/л.) Статистически достоверные изменения были выявлены и по показателям аспартатаминотрансферазы составляющий у контрольной группе животных ($11,5 \pm 1,9$ МЕ/л), тогда как в опытной группе присутствует снижение на ($10,7 \pm 1,9$ МЕ/л). В остальных показателях статистически достоверных различий ($p \leq 0,001$) не выявлено. Для оценки состояния липидного обмена и функции поджелудочной железы были проведены биохимические исследования крови экспериментальных животных. Данные представлены в (Табл. 13)

Таблица 13 – Показатели липидного обмена при хроническом введении экстракта *R. setenovii* при дозировке 1,0 г

Группа животных	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
Интактные	$0,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$
Хроническая токсичность	$0,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$

Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «хроническая токсичность» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,005$

Анализ показателей липидного обмена, представленный в таблице 14 продемонстрировал отсутствие статистически значимых изменений.

Из результатов, представленных в таблице 14, следует, что статистически достоверные изменения ($p \leq 0,001$) были выявлены по показателю общего белка, который в контрольной группе составил ($66,0 \pm 2,4$ г/л), тогда как в опытной ($64,7 \pm 2,3$ г/л).

Однако все эти данные находились в пределах физиологической нормы. По остальным биохимическим показателям крови статистически достоверных изменений выявлено не было.

Таблица 14 – Показатели белкового и углеводного обмена при хроническом введении экстракта *R. semenovii* при дозировке 1,0 г

Группа животных	Общий белок, г/л	Альбумин г/л	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Интактные	66,0 ± 2,4	29,8 ± 2,2	3,9 ± 0,3	340,8 ± 36,9	54,0 ± 3,7	6,7 ± 0,4
Хроническая токсичность	64,7 ± 2,3*	28,3 ± 2,1	3,5 ± 0,3	323,8 ± 35,0	53,2 ± 2,9	6,2 ± 0,4

Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «хроническая токсичность» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,005$

Таким образом, по данным теста «Открытое поле», результатам макроморфологического исследования экспериментальных животных, массам органов, и функциональным показателям органов пищеварительной, выделительной, детоксикационной систем экстракт из растения *R. semenovii* не является токсичным.

3.3 Изучение фармакологических свойств экстракта из растения *R. semenovii*, на модели экспериментального гипотиреоза

3.3.1 Влияние экстракта *R. semenovii* на уровень тиреоидных гормонов и ткани щитовидной железы крыс

На рисунке 17 представлен внешний вид животных после мерказалилового гипотиреоза, который индуцировался в течении 15 дней.



Рисунок 17 – животные после моделирования мерказалилового гипотиреоза.

Для оценки биологически активных компонентов растения *R. semenovii*, полученных на фоне стрессового воздействия на модели экспериментального гипотиреоза были проведены стандартные методы исследования лабораторных животных, в том числе при внешнем осмотре на вскрытии не было выявлено изменений со стороны жизненно важных органов, а также пищеварительной, дыхательной, выделительной систем.

Таблица 15 – Показатели уровня тиреоидных гормонов и тиреоглобулина у экспериментальных групп животных

Группа животных	ТТГ, мкМЕ/мл	свободный Т4, пмоль/л	свободный Т3, пмоль/л	ТГ, мг/мл
Контроль	1,8 ± 0,2	12,9 ± 1,3	6,8 ± 0,8	2,3 ± 0,7
Гипотиреоз	5,4 ± 0,6*	6,5 ± 0,6*	3,4 ± 0,4*	2,4 ± 0,7
Гипотиреоз + ЭРС	2,7 ± 0,3**	10,9 ± 1,1**	5,5 ± 0,6**	3,8 ± 1,1
Гипотиреоз + ЭРС+ КИ	2,0 ± 0,2***	13,2 ± 1,3***	6,3 ± 0,7***	5,7 ± 1,7

Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе «хроническая токсичность» по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,005$, ** – статистически достоверные изменения при $p \leq 0,001$; ТТГ-тиреотропный гормон, Т4-тироксин, Т3-трийодтиронин, ТГ-тиреоглобулин

Выявлены статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) концентрации уровней ТТГ в группе с экспериментальным гипотиреозом ($5,4 \pm 0,6$ мкМЕ/мл) по отношению к таковым в контрольной группе ($1,8 \pm 0,2$ мкМЕ/мл), а также в экспериментальных группах с коррекцией гипотиреоза только экстрактом *R. semenovii* ($2,7 \pm 0,28$ мкМЕ/мл) и коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с йодидом калия ($2,0 \pm 0,2$ мкМЕ/мл) по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом.

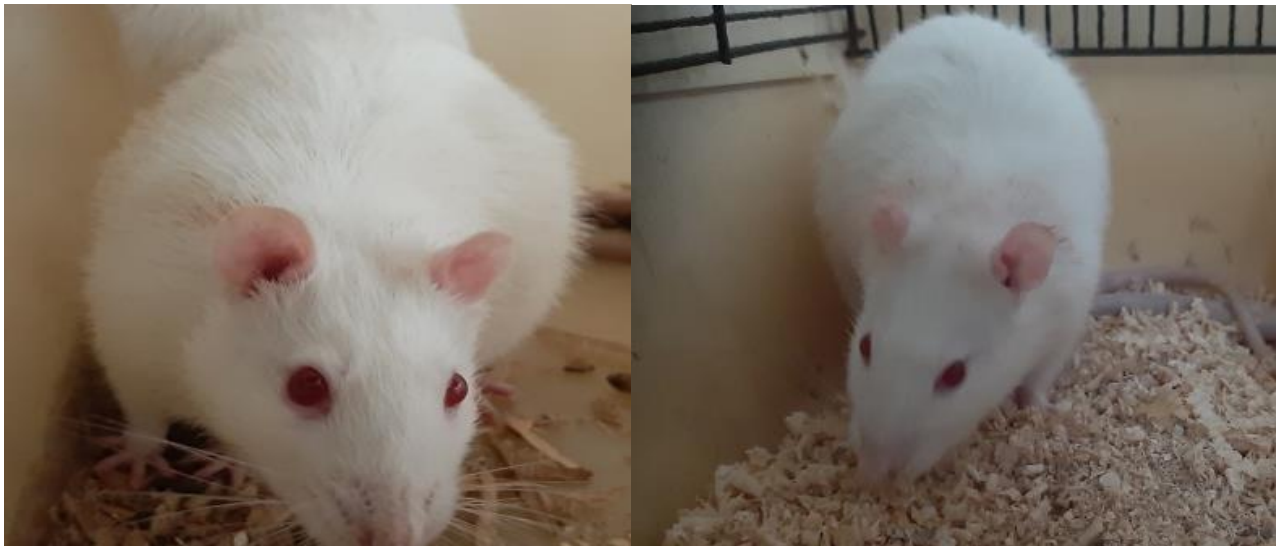
Выявлены статистически достоверное снижение в два раза (при $p \leq 0,001$) в концентрации содержания свободного Т4 в контрольной группе ($12,9 \pm 1,25$ пмоль/л) по отношению к группе с моделированием экспериментального гипотиреоза ($6,5 \pm 0,6$ пмоль/л). После лечения гипотиреоза в группах с применением экстракта *R. semenovii* свободный Т4 увеличился в 2 раза ($10,98 \pm 1,06$ пмоль/л) и с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом ($13,2 \pm 1,28$ пмоль/л). При проведении исследований в группах с коррекцией экстрактом из корня *R. semenovii* с добавлением калия йодида, свободный Т4 также повысился в 2 раза ($13,2 \pm 1,28$ пмоль/л).

Статистически достоверные значения ($p \leq 0,001$) также отмечены по концентрации содержания свободного Т3 при гипотиреозе, которая уменьшилась в 2 раза ($3,4 \pm 0,4$ пмоль/л) по отношению к контрольной группе ($6,8 \pm 0,7$ пмоль/л). По окончании лечения свободный Т3 повысился в опытных группах с коррекцией гипотиреоза экстрактом *R. semenovii* до ($5,5 \pm 0,62$ пмоль/л), а с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом – до ($6,3 \pm 0,7$ пмоль/л) по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом ($3,4 \pm 0,4$ пмоль/л).

Таким образом, согласно данным статистической обработки, экспериментальная терапия мерказолилового гипотиреоза экстрактом *R. semenovii* является эффективной и, по данным морфологических, биохимических показателей и анализа тиреоидной функции, приводит к статистически достоверному ($p \leq 0,001$) снижению уровня тиреотропного гормона и возрастанию уровня гормонов щитовидной железы. Сочетанное применение в экспериментальной терапии экстракта *Rhodiola semenovii* и калия йодида, по данным показателей тиреотропного гормона, тироксина,

триодтиронины, тиреоглобулина, способно усиливать терапевтический эффект экстракта в 1,3 раза [209].

На рисунке 18 представлены животные после коррекции экспериментального гипотиреоза экстрактом *R. semenovii* как самостоятельного, так и в сочетании с йодидом калия.



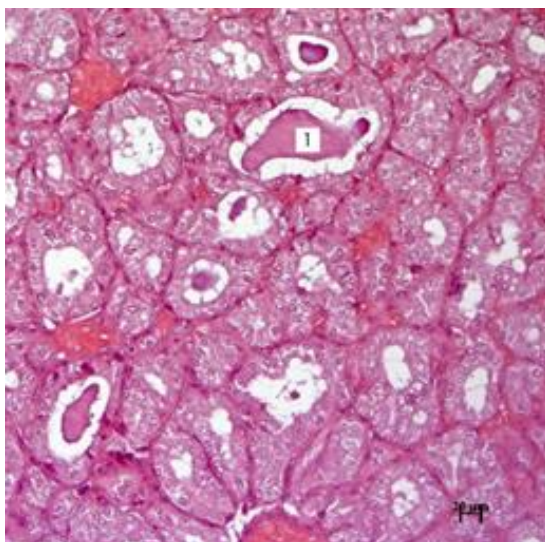
а

б

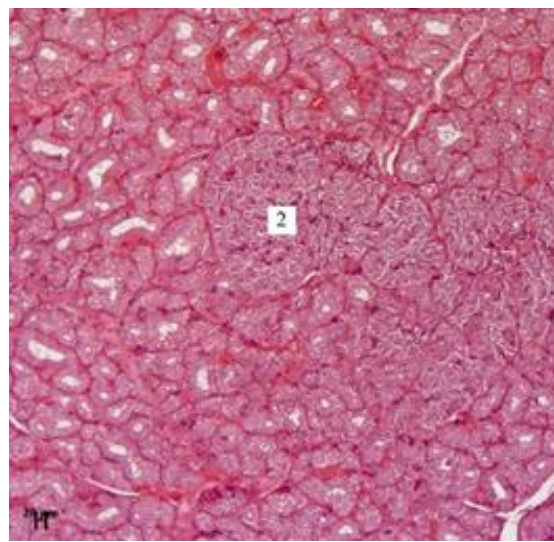
Рисунок 18 – животные после коррекции экспериментального гипотиреоза экстрактом из *R. semenovii* как самостоятельного (рис.а), так и в сочетании с йодидом калия (рис.б)

На рисунках 19 и 20 представлены фотографии ткани щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе и после лечения описанными методами.

Из данных, представленных на рисунке 19, видно, что щитовидная железа животных с гипотиреозом образована многочисленными фолликулами различного размера. Основная масса фолликулов образована тироцитами, располагающимися на базальной мембране в один слой. Они имеют кубическую форму и сферические ядра. Цитоплазма тироцитов имеет просветленную структуру в перинуклеарной зоне. В щитовидной железе всех животных наблюдаются очаговые узелки в виде солидных структур, для которых характерно разрастание эпителия из фолликулов с образованием фолликулоподобных образований без коллоида.



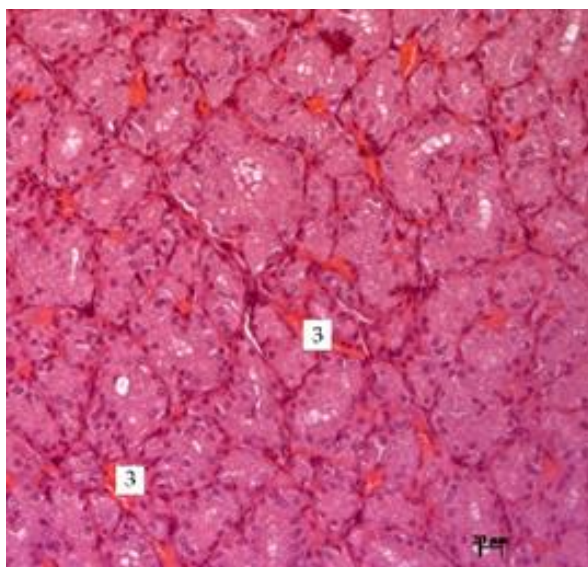
а



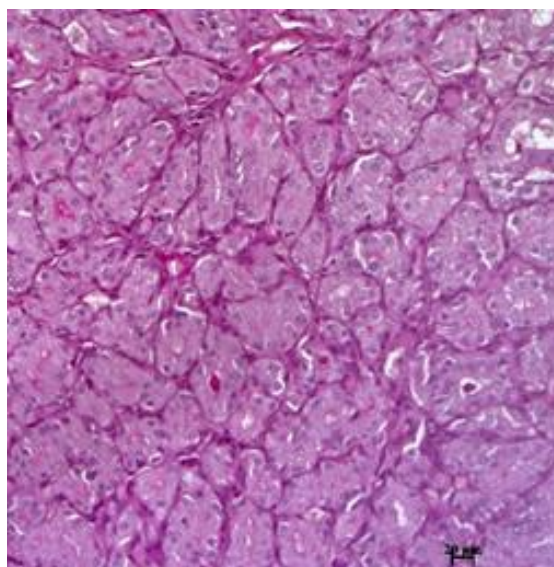
б

Примечание. а) щитовидная железа, гипотиреоз, 1. тиреоциты с просветленной цитоплазмой в перинуклеарной зоне. Коллоид в виде гомогенных ШИК-положительных капель различного размера, не заполняющих просвет гематоксилиновых фолликулов;
 б) 2. очаговые узелки в виде солидных структур с пролиферацией эпителия из фолликулов с образованием фолликулоподобных образований без коллоида; окраска ШИКА – гематоксилин – оранжевый G. увеличение $\times 200$.

Рисунок 19 – Ткани щитовидной железы при экспериментальном гипотериозе



а



б

Примечание. а) щитовидная железа, лечение, улучшение структуры тиреоцитов; 3. полнокровные сосуды;
 б) отсутствие узелков, улучшение структуры тиреоцитов; цитоплазма эпителия однородная, без просветления; окраска ШИКА – гематоксилин – оранжевый G. увеличение $\times 200$.

Рисунок 20 – Ткани щитовидной железы после лечения экстрактом *R. Semenovii* как самостоятельного и в сочетании с КІ

На основании результатов гистологических исследований, представленных на рисунке 20, видно, что в группах животных с коррекцией экстрактом гипотериоза с использованием экстракта *R. semenovii* в сочетании с KI отсутствует отрицательная динамика со стороны морфологии щитовидной железы, а также признаков фиброза интерфолликулярной ткани. Накапливаясь в щитовидной железе, йод является важным компонентом для выработки тиреоидных гормонов, регулирующих работу щитовидной железы. Таким образом, полученные данные на модели мерказолилового гипотиреоза демонстрируют трехкратное увеличение щитовидной железы и гистопатологические изменения фолликулов, тироцитов и стромы. Это подтверждает данные Nishihara и Toglak с соавторами, которые наблюдали при индуцированном гипотиреозе явления диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрации с отдельными очагами фиброза и увеличения щитовидной железы. В ткани щитовидной железы всех животных отмечена хорошо развитая сеть кровеносных сосудов и улучшение структуры тироцитов. Цитоплазма эпителия однородная, неизменная, выраженных узловых образований не выявлено.

3.3.2 Влияние экстракта *R. semenovii* на массу тела и массовые коэффициенты органов крыс на экспериментальной модели мерказолилового гипотиреоза

Результаты измерения массы тела и массовых коэффициентов органов крыс при гипотиреозе после коррекции экстрактом *R. semenovii* (R.s) отдельно и в сочетании с йодидом калия (KI) приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели массы тела и массовых коэффициентов органов крыс на фоне гипотиреоза после коррекции экстрактом *R. semenovii* и в сочетании экстракта с йодидом калия

Группа животных	Общая масса тела, г	Сердце, г	Почки, г	Печень, г	Щитовидная железа (вместе с трахеей), г	Селезенка, г	Желудок, г
Контроль	238,5 ± 8,2	3,5 ± 0,4	2,3 ± 0,2	9,3 ± 0,6	1,1 ± 0,01	4,6 ± 0,4	39,1 ± 3,5
Гипотериоз	351,4 ± 9,7*	3,7 ± 0,6	2,3 ± 0,2	18,2 ± 0,4*	1,4 ± 0,02*	4,8 ± 0,4	42,7 ± 3,5
Гипотериоз + Rs	277,5 ± 6,7**	3,6 ± 0,2	2,3 ± 0,2	15,5 ± 0,5**	1,2 ± 0,01	4,6 ± 0,4	41,0 ± 2,1
Гипотериоз + Rs + KI	282,5 ± 18,3***	3,6 ± 0,6	2,2 ± 0,2	16,6 ± 0,4***	1,3 ± 0,02	4,8 ± 0,3	41,3 ± 2,2

Примечание: * – статистически значимые изменения в группе с гипотиреозом по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,001$; ** – статистически значимые изменения в группе гипотиреоз + *Rs* по отношению к группе с гипотиреозом, при $p \leq 0,001$; *** – статистически значимые изменения в группе с гипотиреозом + *Rs* + KI по отношению к группе с гипотиреозом, при $p \leq 0,001$

По данным, представленным в таблице 15, сравнение массы органов животных контрольной группы и группы с моделированием экспериментального гипотиреоза показали статистически достоверные изменения ($p \leq 0,001$) по увеличению общей массы тела животных, которая в опытной группе составила $(351,4 \pm 9,7\text{г})$, тогда как в контрольной группе была $(238,5 \pm 8,2\text{г})$. В опытных группах с коррекцией гипотиреоза RS и с коррекцией гипотиреоза RS+KI масса тела животного $(277,4 \pm 6,7\text{г}$ и $282,5 \pm 18,3\text{г})$ соответственно выявлены статистически достоверные изменения ($p \leq 0,001$) по отношению к группе животных с экспериментальным гипотиреозом масса тела животного $(351,4 \pm 9,7\text{г})$.

Также выявлены статистически достоверные изменения ($p \leq 0,001$) массы печени в опытной группе животных с экспериментальным гипотиреозом (увеличение до $18,2 \pm 0,4\text{г}$) по отношению к контрольной $(9,3 \pm 0,6\text{г})$, а также в опытных группах коррекции гипотиреоза RS – $(15,48 \pm 0,51\text{г})$ и коррекции гипотиреоза RS+KI $(16,6 \pm 0,4\text{г})$ по отношению к группе моделирования экспериментального гипотиреоза.

Статистически достоверные изменения ($p \leq 0,001$) отмечены по увеличению массы щитовидной железы в опытной группе моделированного экспериментального гипотиреоза $(1,40 \pm 0,16\text{г})$ по отношению к контрольной группе $(1,1 \pm 0,1\text{г})$. Для остальных органов животных всех групп статистически достоверных изменений ($p \leq 0,001$) не выявлены.

3.3.3 Влияние экстракта *R. semenovii* на показатели периферической крови крыс и функции печени

Полученные результаты исследования влияния коррекции на показатели периферической крови представлены на таблице 16.

Таблица 16 – Гематологические показатели крыс интактной группы, на фоне гипотиреоза и экспериментального лечения экстрактом *R. semenovii*, как самостоятельного, так и в сочетании с калия йодидом

Наименование показателя, единица измерения	Между народное сокращение	Экспериментальный Гипотиреоз без лечения (группа 2а)	Коррекция экстрактом <i>R. semenovii</i> (группа 2б)	Коррекция экстрактом <i>R. semenovii</i> в сочетании с калием йодидом (группа 2с)
Общее количество Лейкоцитов $10^9/\text{л}$	WBC	$7,3 \pm 1,1$	$7,6 \pm 1,2$	$6,7 \pm 1,0$
Общее количество Эритроцитов $10^{12}/\text{л}$	RBC	$7,1 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,7$
Уровень гемоглобина, г/л	HGB	$160,6 \pm 4,5$	$157,4 \pm 4,4^*$	$154,2 \pm 4,3$
Общее количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	PLT	$475,4 \pm 49,5$	$570,5 \pm 59,3$	$599,0 \pm 62,3$
Абсолютное содержание нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	Neut	$3,0 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,8$

Продолжение Таблицы 16				
Абсолютное содержание лимфоцитов, $10^9/\text{л}$	Lymph	3,5±0,5	3,5±0,7	3,6±0,6
Абсолютное содержание моноцитов, $10^9/\text{л}$	Mono	0,5±0,2	0,5±0,1	0,4±0,1
Абсолютное содержание эозинофилов, $10^9/\text{л}$	Eos	0,2±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
Абсолютное содержание базофилов, $10^9/\text{л}$	Baso	0,02±0,02	0,04±0,01	0,04±0,03
Относительное содержание нейтрофилов, %	Neut	41,6±4,7	45,2±7,4*	37,6±7,3**
Относительное содержание лимфоцитов %	Lymph	48,5±2,8	46,2±6,5*	54,2±6,6**
Относительное содержание моноцитов, %	Mono	7,0±2,0	6,6±1,9	6,2±1,4
Относительное содержание эозинофилов %	Eos	2,6±0,9	1,6±1,1	1,6±0,9
Относительное содержание базофилов, %	Baso	0,4±0,4	0,5±0,5	0,5±0,5
Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе с коррекцией экстрактом <i>R.semenovii</i> по отношению к группе по моделированию экспериментального гипотиреоза без лечения, при $p \leq 0,001$; ** – статистически достоверные изменения в группе с коррекцией экстрактом <i>R.semenovii</i> в сочетании с калием йодидом по отношению к группе по моделированию экспериментального гипотиреоза без лечения, при $p \leq 0,001$				

Как следует из представленных данных, после корректирующего применения экстракта *R. semenovii* отдельно и в сочетании с йодидом калия существенных изменений гематологических показателей не выявлено.

Статистически значимые различия ($p \leq 0,001$) отмечены в относительном содержании нейтрофилов у животных исследуемой группы с экспериментальным гипотиреозом без лечения по отношению к животным в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii*.

Статистически значимые различия ($p \leq 0,001$) выявлены также в относительном содержании лимфоцитов у животных группы с коррекцией экстрактом *R. semenovii* и группы с коррекцией экстрактом в сочетании с йодидом калия по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом.

Гипотиреоз вызывает снижение числа эритроцитов, гематокрита и концентрации гемоглобина, что приводит к тяжелой анемии [30, с.1717]. Подобные результаты частично подтверждаются представленными нами данными. Мы наблюдали снижение количества эритроцитов и тромбоцитов. Эритроциты крови содержат гемоглобин, переносят кислород, а уменьшение эритроцитов приводит к анемии. Любое снижение тромбоцитов приводит к ломкости сосудов. В модели повреждения щитовидной железы наиболее значимые изменения мы наблюдали у животных с дефицитом йода, а именно достоверное повышение Hb, Hct, MCV и видимое снижение MCHC, WBC и PLT, а не сульфадиметоксин, у которого было зарегистрировано только достоверное снижение WBC. Статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$)

выявлены в содержании гемоглобина у животных с экспериментальным гипотиреозом ($160,6 \pm 4,5$ г/л) по отношению к группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* ($157,4 \pm 4,4$ г/л). При подсчете числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у животных с экспериментальным гипотиреозом установлено, что среднеарифметические значения количества вышеперечисленных элементов были в пределах нормы и существенно не отличались от показателей животных групп как с коррекцией экстрактом *R. semenovii*, так и с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с йодидом калия.

Статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) были отмечены по относительному содержанию нейтрофилов у животных опытной группы с экспериментальным гипотиреозом без лечения ($48,5 \pm 2,8\%$) по отношению к группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* ($46,20 \pm 6,53\%$).

Статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) были выявлены также по относительному содержанию лимфоцитов у животных группы с коррекцией экстрактом *R. semenovii* ($45,2 \pm 7,4\%$) и группы с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с йодидом калия ($37,6 \pm 7,3\%$) по отношению к опытной группе с экспериментальным гипотиреозом без лечения ($41,5 \pm 4,7\%$).

После применения корректирующего гипотиреоз экстракта *R. semenovii* самостоятельно, так и в сочетании с калия йодидом наблюдалась следующая картина: уровень гемоглобина в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* и в группе коррекции экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом значительных изменений не показал.

Количество лейкоцитов не имело статистически достоверных изменений ($p \leq 0,001$) ни в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii*, ни в группе коррекции экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом без лечения. Однако уровень эритроцитов был повышен ($8,31 \pm 0,68$) в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* что свидетельствует о восстановлении эритропоэза. Предполагается, что такое восстановление способствует лучшему снабжению кислородом различных типов тканей организма.

Количество тромбоцитов в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* составило ($570,5 \pm 59,3$), а в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом ($599,0 \pm 62,3$). Но это повышение не является статистически значимым. По остальным гематологическим параметрам статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) также не выявлены.

Согласно результатам, представленным на таблице 17, показатели уровня билирубина и его фракций, трансаминаз у крыс по сравнению с контролем и в опытных группах имели статистически значимые изменения, но все эти изменения находились в пределах физиологических норм.

При клинической диагностике заболеваний и поражений обычно оценивают структурную целостность печени путем мониторинга состояния сывороточной активности АСТ и АЛТ, в том числе ферментативной активности АСТ (аспартатаминотрансферазы), АЛТ (аланинаминотрансферазы), а также

чувствительных серологических показателей гепатотоксичности. Это также частично подтверждается нашими исследованиями.

Таблица 17 – Показатели уровня билирубина и его фракций, трансаминаз у экспериментальных групп животных

Группа животных	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л	АлТ, МЕ/л	АсТ, МЕ/л
Контроль	5,9 ± 0,9	1,5 ± 0,2	7,2 ± 6,4	23,0 ± 3,6	11,5 ± 1,9
Гипотиреоз	6,5 ± 0,9	1,6 ± 0,2	4,8 ± 0,7	26,5 ± 4,2*	12,9 ± 2,2*
Гипотиреоз + RS	5,2 ± 0,8	1,3 ± 0,2	3,9 ± 0,6	19,6 ± 3,0**	11,8 ± 2,1**
Гипотиреоз + RS+ KI	5,0 ± 0,7	1,3 ± 0,2	3,8 ± 0,6	18,4 ± 2,8***	11,1 ± 1,9***

Примечание: * – статистически достоверные изменения в группе с экспериментальным гипотиреозом по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,001$; ** – статистически достоверные изменения в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом, при $p \leq 0,001$

Статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) были выявлены в опытной группе с экспериментальным гипотиреозом в виде повышения активности (АлАТ 26,45±4,15МЕ/л и АсАТ 12,86±2,23МЕ/л) и снижения при коррекции экстрактом *R. semenovii* как самостоятельного экстракта АлАТ – (19,55±3,02МЕ/л, АсАТ – 11,83±2,05МЕ/л), так и в сочетании с калия йодидом АлАТ – (18,38±2,84МЕ/л), АсАТ – (11,12±1,93МЕ/л) по отношению к контрольной группе животных, активность показателей которой составила АлАТ – (23,00±3,61мккат/л), АсАТ – (11,48±1,99мккат/л). По остальным показателям уровней билирубина и его фракций, трансаминаз у экспериментальных групп животных статистически достоверных различий ($p \leq 0,001$) не выявлено.

3.3.4 Влияние экстракта *R. semenovii* на показатели белкового и липидного обменов крыс

Известно, что гормоны щитовидной железы (тироксин Т4 и трийодтиронин Т3) участвуют в регуляции различных функций организма, в том числе липидного и углеводного обмена, метаболизм холестерина, потребление кислорода и некоторые физиологические процессы. По результатам исследования выявлены различия в приросте общего холестерина в группе с экспериментальным гипотиреозом по отношению к контрольной группе. Они заключались и в его снижении в группах коррекции экстрактом *R. semenovii* в сочетании с йодидом калия по сравнению с группой с экспериментальным гипотиреозом.

Как следует из данных, представленных в таблице 18, видимые достоверные изменения липидного обмена между сравниваемыми животными контрольной и опытной групп находились в пределах физиологической нормы.

Таблица 18 – Показатели липидного обмена на моделях гипотиреоза после коррекции экстрактом *R. semenovii* (Rs), отдельно и в сочетании с йодидом калия (KI)

Группы животных	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	ЛПВП холестерин, ммоль/л	ЛПНП холестерин, ммоль/л	АС
Контроль	0,8 ± 0,02	1,6 ± 0,03	0,9 ± 0,01	1,0 ± 0,02	0,7 ± 0,02
Гипотериоз	0,8 ± 0,02	3,7 ± 0,9*	1,0 ± 0,02	1,1 ± 0,03	0,8 ± 0,02
Гипотериоз+Rs	0,7 ± 0,02	1,4 ± 0,03**	0,9 ± 0,01	0,7 ± 0,01	0,4 ± 0,01
Гипотериоз+Rs+ KI	0,7 ± 0,02	1,3 ± 0,03 ***	0,9 ± 0,01	0,7 ± 0,01	0,4 ± 0,01

Примечание: * – статистически значимые изменения в группе с экспериментальным гипотиреозом по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,001$; ** – статистически значимые изменения в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом, при $p \leq 0,001$; *** – статистически значимые изменения в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с йодидом калия по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом, при $p \leq 0,001$

ЛПВП-липопротеиды высокой плотности, ЛПНП-липопротеиды низкой плотности, АС-коэффициент атерогенности

Статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) выявлены в повышении общего холестерина в опытной группе с экспериментальным гипотиреозом $3,7 \pm 0,9$ ммоль/л по отношению к контрольной группе – $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л и в снижении в группах коррекции экстрактом *R. semenovii* $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л и в сочетании с калия йодидом – $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом.

По результатам нашего эксперимента, моделируемый гипотиреоз сопровождался нарушением белкового обмена: содержание общего белка в сыворотке крови крыс с экспериментальным гипотиреозом по отношению к корректирующей группе ($69,3 \pm 2,5$ г/л) по отношению к контрольной группе ($66,0 \pm 2,4$ г/л) претерпело статистически значимые изменения, что подтверждает воспалительный процесс в организме.

Результаты изменения белкового и углеводного обмена представлены в таблице 19. Как следует из представленных данных, изменения в почках крыс носили обратимый характер, о чем свидетельствует уровень мочевины в опытных группах при коррекции гипотиреоза экстрактом *R. semenovii*. Концентрации альбумина и мочевины также показали статистически значимые изменения ($P \leq 0,001$) при коррекции экстрактом *R. semenovii* и экстрактом в сочетании с йодидом калия по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом.

Уровень креатинина в сыворотке повышен, а скорость клубочковой канальцевой фильтрации обратимо снижена (СКФ), что влияет на функцию и структуру почек у пациентов с явным гипотиреозом, выявлены статистически значимые изменения в крови ($p \leq 0,001$). Это гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, которые могут возникать в результате повышенной

мобилизации запасов жира в организме и при повышенном уровне тиреотропного гормона, индуцированном гипотиреозом.

Таблица 19 – Показатели белкового и углеводного обмена на моделях гипотиреоза после коррекции экстрактом *R. semenovii* (Rs), отдельно и в сочетании с йодидом калия (KI)

Группы животных	Общий белок, г/л	Альбумин г/л	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Контроль	66,0 ± 2,4	29,8 ± 2,2	3,9 ± 0,3	340,8±36,9	54,0±3,7	6,7±0,4
Гипотериоз	69,3 ± 2,5	28,6 ± 2,1	4,3 ± 0,3	381,7±41,3	58,6±4,3	8,7±0,5*
Гипотериоз + Rs	65,1 ± 2,3	29,8 ± 2,2	3,9 ± 0,3	229,0±4,8**	51,5±3,8	7,4±,4
Гипотериоз + Rs+ KI	63,2 ± 2,3	28,9 ± 2,1	3,8 ± 0,3	222,2±4,0***	48,9±3,6	6,6±0,4***

Примечание: * – статистически значимые изменения в группе с экспериментальным гипотиреозом по отношению к контрольной группе, при $p \leq 0,001$; **– статистически значимые изменения в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом, при $p \leq 0,001$; ***– статистически значимые изменения в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с йодидом калия по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом, при $p \leq 0,001$

Низкий уровень тироксина у животных с гипотиреозом не только приводит к повышению уровня тиреотропина во время секреции гипофиза, но также стимулирует кортикотропин, стероид надпочечников, который может индуцировать мобилизацию липидов, блокируя эндокринную ось. Это отмечено у животных с экспериментальным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой и животных с экспериментальным гипотиреозом по отношению к группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* как отдельно, так и в сочетании с йодидом калия.

Изменения в почках крыс носили обратимый характер, о чем свидетельствовали уровни мочевины в опытных группах с коррекцией гипотиреоза экстрактом *R. semenovii* отдельно и в сочетании с йодидом калия по отношению к таковым в группе с экспериментальным гипотиреозом. Статистически достоверные различия ($p \leq 0,001$) были отмечены по содержанию мочевой кислоты в группах с коррекцией экстрактом *R. semenovii* (229,0±24,8 ммоль/л) и с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом (222,2±24,0 ммоль/л) по отношению к группе с экспериментальным гипотиреозом (381,7±41,3 ммоль/л), которая, в свою очередь, статистически не отличалась от контрольной группы (340,8±36,9 ммоль/л).

В крови животных выявлены статистически значимые значения ($p \leq 0,001$) концентрации глюкозы в группе с экспериментальным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой, а также в группе с коррекцией экстрактом *R. semenovii* в сочетании с калия йодидом по отношению к группе с

экспериментальным гипотиреозом и группе с коррекцией чистым экстрактом *R. semenovii*.

3.3.5 Антиаритмическая и антигипертензивная активность экстракта *R. semenovii*.

Результаты исследования антиаритмической активности представлены в таблице 20 и на рисунках 22 и 23.

Таблица 20 – Антиаритмическая активность экстракта *R. semenovii*

Подготовка мг/кг	внутривенное введение, мг/кг	Количество выживших животных, %	
		CaCl ₂ аритмия	Адреналиновая аритмия
<i>Rhodiola semenovii</i> Boriss.	5	0	100
	2,5	0	50

Данные таблицы 20 показывают, что внутривенное введение экстракта в дозах 5 и 2,5 мг/кг предупреждает развитие аритмии, вызванной введением некоторой токсической дозы адреналина, и восстанавливает нормальную ЭКГ у 100 и 50% крыс соответственно. Эти результаты могут свидетельствовать о дозозависимом эффекте. ЕД₅₀=2,5 мг/кг определено экспериментально. Изучение антиаритмической активности при хлоркальциевой аритмии не показало никакой эффективности изучаемого экстракта и приводило к гибели животных в 100% случаев.

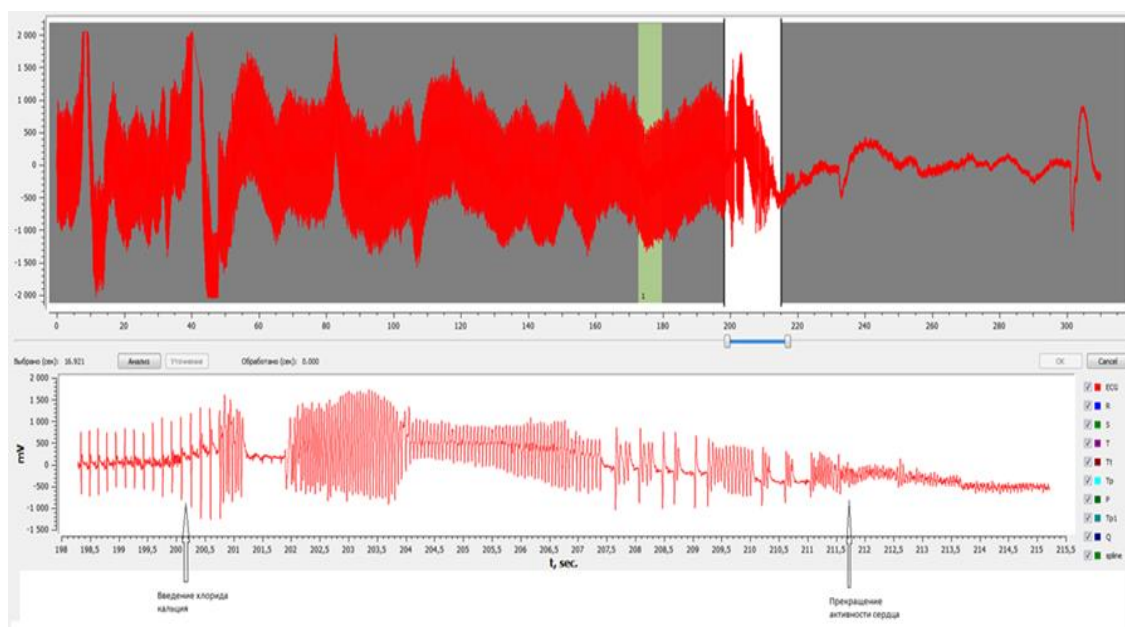


Рисунок 21 – Антиаритмическая активность экстракта *R. semenovii* при внутривенном введении на моделях адреналиновой аритмии

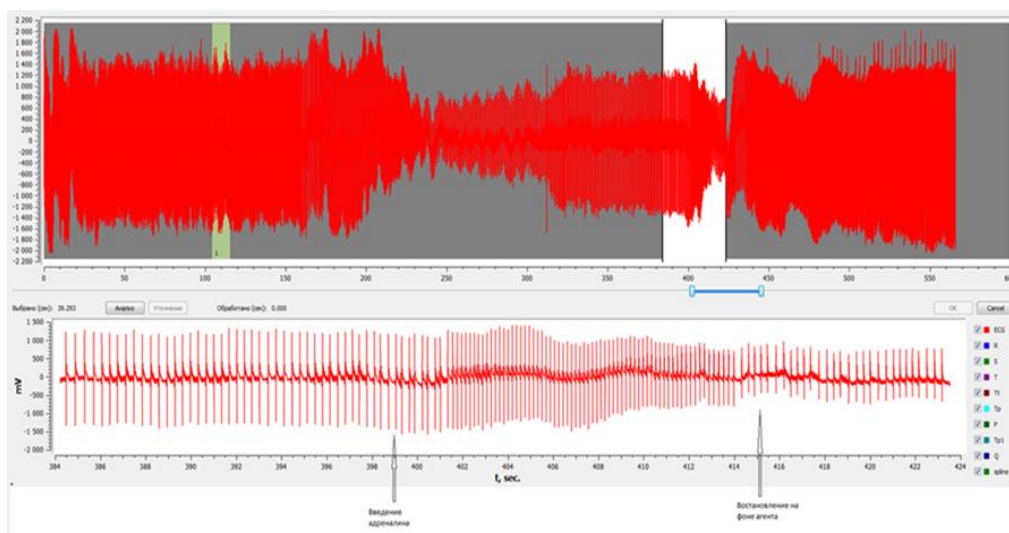


Рисунок 22 – Антиаритмическая активность экстракта *R. semenovii* при внутривенном введении на модели хлоридно-кальцевой аритмии

При изучении антиаритмической активности спиртового экстракта *R. semenovii* только на модели адреналиновой аритмии установлено дозозависимое действие, определена ЭД 50=2,5 мг/кг при внутривенном введении. Полная защита (100%) от токсической дозы адреналина наблюдалась при дозе 5 мг/кг.

При изучении антигипертензивного действия экстракта *R. semenovii* было показано, что при однократном внутривенном введении в дозе 10 мг/кг он постепенно снижает давление в среднем на 45% от исходного значения у крыс с повышенным артериальным давлением. давление при физиологической норме для крыс 120/80 мм рт.ст.

У всех животных наблюдалось постепенное снижение давления в течение 2 минут после введения исследуемого экстракта, а через 3 минуты оно достигало максимального снижения, восстановление до нормы происходило через 30 минут.

Таким образом, на основании анализа полученных данных морфологических, биохимических показателей и анализа функции щитовидной железы применение экстракта *R. semenovii* показало его безопасность и эффективность в коррекции и стабилизации гипотиреоидных состояний на экспериментальной модели мерказолилового гипотиреоза. Выявлено, что сочетанное применение экстракта *R. semenovii* с йодидом калия усиливает лечебный эффект экстракта в 1,3 раза. При изучении антиаритмического действия на модели надпочечниковой аритмии установлено дозозависимое действие экстракта *R. semenovii* и определена ЭД50=2,5мг/кг при внутривенном введении. Установлен также антигипертензивный эффект экстракта в дозе 10 мг/кг.

3.3.6 Результаты гематологических и биохимических анализов после применения экстракта *R. semenovii*

Согласно имеющимся данным по химическому составу в экстракте корня растения *R. semenovii* были идентифицированы такие вещества как,

флавоноиды – 74,8%, кумарины – 11,7%, фенолокислоты – 6,1%, полисахариды – 7,4%, основным биологически активным компонентом флавоноидов являлся родиофлавонозид. В ходе выполнения данного исследования была поставлена задача – определить общие гематологические показатели после коррекции экспериментального гипотиреоза экстрактом корня растения *R. semenovii* как самостоятельного, так и в сочетании с йодидом калия.

Результаты данных исследований сравнительной оценки гематологических показателей наблюдаемых групп представлены в таблице 21

Таблица 21 – Гематологические показатели крови крыс интактной группы, на фоне гипотиреоза и экспериментального лечения экстрактом *R. semenovii* как самостоятельного и в сочетании с йодидом калия

Наименование показателя, единица измерения	Международное сокращение	Контрольная группа (группа 1)	Экспериментальный гипотиреоз без лечения (группа 2а)	Коррекция экстрактом <i>R.semenovii</i> . (группа 2б)	Коррекция экстрактом <i>R. semenovii</i> в сочетании с йодидом калия (группа 2с)
1	2	3	4	5	6
Общее количество Лейкоцитов 10 ⁹ /л	WBC	6,22±0,44	7,28±1,13	7,64±1,19	6,73±1,04
Общее количество Эритроцитов 10 ¹² /л	RBC	6,31±0,52	7,06±0,58	7,91±0,65	8,31±,68
Уровень гемоглобина, г/л	HGB	146,00±4,06	160,60±4,47*	157,39±4,38	154,24±4,29
Общее количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	PLT	413,40±43,02	475,41±49,47	570,49±59,3	599,02±62,34
Абсолютное содержание нейтрофилов 10 ⁹ /л	Neut	3,06±0,41	3,03±0,54	3,46±0,86	2,55±0,80
Абсолютное содержание лимфоцитов 10 ⁹ /л	Lymph	2,51±0,14	3,52±0,51	3,53±0,72	3,63±0,60
Абсолютное содержание моноцитов 10 ⁹ /л	Mono	0,47±0,12	0,52±0,23	0,49±0,13	0,26±0,04
Абсолютное содержание эозинофилов 10 ⁹ /л	Eos	0,16±0,05	0,19±0,06	0,12±0,08	0,41±0,07***
Абсолютное содержание базофилов 10 ⁹ /л	Baso	0,3±0,01	0,20±0,02	0,04±0,01	0,10±0,05
Относительное содержание нейтрофилов %	Neut	49,00±3,60	41,58±4,66	45,17±7,44**	37,57±7,30***
Относительное содержание лимфоцитов%	Lymph	40,40±2,30	48,48±2,76*	46,20±6,53**	54,20±6,57
Относительное содержание моноцитов %	Mono	7,56±1,77	7,00±2,00	6,56±1,86	6,16±1,35
Относительное содержание эозинофилов %	Eos	2,55±0,96	2,59±0,90	1,60±1,14	1,60±0,89
Относительное содержание базофилов%	Baso	0,49±0,05	0,35±0,37	0,47±0,09	0,47±0,01

Примечание: * – статистически достоверные изменения в сравнении с гипотиреозом без лечения (p ≤ 0,001); ** – статистически достоверные изменения в сравнении с коррекцией *R. semenovii* самостоятельно (p ≤ 0,001); *** – статистически достоверные изменения в сравнении с коррекцией *R. semenovii* с В. добавлением йодида калия

Как показано в таблице-21, отмечались статистически достоверные различия ($p < 0,001$) между гематологическими показателями экспериментальных животных, в том числе общее количество лейкоцитов, общее количество эритроцитов, уровень гемоглобина, общее количество тромбоцитов, однако все они находились в пределах физиологической нормы. Анализ гематологических показателей животных 1-й, 2а, 2б и 2с группах показал следующие данные: содержание гемоглобина у животных с экспериментальным гипотиреозом составил ($160,60 \pm 4,47$ г/л) против ($146,00 \pm 4,06$ г/л) в контроле. Здесь мы видим незначительные относительные изменения. При подсчете числа эритроцитов ($7,06 \pm 0,58$), лейкоцитов ($7,28 \pm 1,13$) и тромбоцитов ($475,41 \pm 49,47$) у животных 2а подгруппы с экспериментальным гипотиреозом установлено, что среднеарифметические значения количества вышеперечисленных элементов в норме и существенно не отличаются от показателей клинически здоровых животных из 1-й группы контроля. Процентное соотношение различных видов лейкоцитов у животных 2а подгруппы достоверно не изменилось по отношению к лейкограмме контрольных животных. Небольшие относительные изменения так же наблюдались лишь в содержании лимфоцитов у животных 2а подгруппы с экспериментальным гипотиреозом ($48,48 \pm 2,76$) против ($40,40 \pm 2,30$) контрольной группы. На втором этапе исследования, после применения корректирующего гипотиреоз экстракта *R. semenovii* В. самостоятельный так и в сочетании калием йодида наблюдалась следующая картина: уровень гемоглобина в 2б и 2с подгруппах значительных изменений не показало. Количество лейкоцитов показали несущественные изменения в 2б подгруппе ($7,64 \pm 1,19$) по сравнению со 2а подгруппой, тогда как в 2с подгруппе достоверных изменений не показало. Уровень эритроцитов был достоверно повышен ($8,31 \pm 0,68$) в 2с подгруппе что свидетельствует о восстановлении эритропоэза. Количество тромбоцитов в 2б подгруппе составил ($570,49 \pm 59,3$) в 2с подгруппе ($599,02 \pm 62,34$). Значительных изменений по этим параметрам не выявлено.

Согласно данным некоторых исследователей (Шантыз А.Х., 2012), по изучению показателей крови при патологиях щитовидной железы, количество эритроцитов при моделированном гипотиреозе снижается. Кроме того, на этом фоне у гипотиреозных животных уменьшается содержание гемоглобина на 4,65 %, что приводит к развитию анемии [193, с.1399]. В нашем исследовании по оценке содержания гемоглобина у животных с гипофункцией щитовидной железы, в сравнении со здоровыми животными, существенных изменений не было выявлено. При подсчете числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у животных с гипотиреозом рядом авторов было показано, что среднеарифметические значения названных форменных элементов входят в допустимую норму, существенно не отличаясь от аналогичных показателей клинически здоровых крыс, что согласуется с результатами данного исследования [194].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии изучен метаболический профиль *R. semenovii* в контексте донорно-акцепторных взаимодействий *in situ*. Впервые в динамике роста данного растения выявлено увеличение содержания салидрозида в надземных органах с максимальным его значением в период созревания семян и значительным снижением его содержания в корне растения. Полученные результаты позволяют рекомендовать сбор наземной части *R. semenovii* для фармацевтических целей на завершающей стадии развития без повреждения корневой системы. В будущем рациональное манипулирование донорно-акцепторными механизмами может способствовать новым возможностям для получения ценных растительных лекарственных компонентов в оптимальные сроки.

2. Проанализированы морфофизиологические, анатомические и фитохимические реакции имматурных растений *R. semenovii* в условиях водного дефицита и (или) холодового стресса. Выявлены изменения продукции биомассы за счет содержания воды в тканях растений в виде снижения водного дефицита и усиления холодового стресса. Отмечено значительное снижение эффективности фотосинтетического аппарата в условиях стресса, исходя из параметров квантовой эффективности Фотосистемы II, скорости переноса электронов и энергии, рассеиваемой в Фотосистеме II. Наибольшее снижение проэффективности фотосинтеза отмечено в условиях дефицита воды.

3. Выявлены анатомические модуляции корня и побега *R. semenovii* в условиях стресса. Результаты исследования свидетельствуют как о повреждении хлорофиллсодержащих тканей, повышении проницаемости мембран, снижении содержания свободной воды в тканях растений, что вызывает повреждения фотосинтетического аппарата, так и о перераспределении и активизации БАВ в тканях, и, следовательно, об адаптивном потенциале *R. semenovii*, который у высокогорного суккулента выше в условиях холодового стресса, нежели в условиях засухи.

4. Впервые проведено детальное изучение химического состава этанольного экстракта корней и побегов *R. semenovii* в условиях стресса методом хромато-масс-спектрометрии. Определен качественный и количественный состав вторичных метаболитов, связанный с акклиматизацией к действию абиотических стрессов. Выявлены как неспецифические (увеличение содержания γ -токоферола в побеге, СИТ в корне, увеличение содержания эфиров жирных кислот в побеге, накопление сквалена при стрессе как в побегах, так и в корнях и др.), так и специфические фитохимические изменения, вызванные действием водного дефицита и холодовой обработки (накопление фитолов, образование таких продуктов окисления, как альдегиды, кетоны, лактоны и их производные, сложные эфиры низших и средних карбоновых кислот и др.). Сделан вывод о том, что дальнейшие исследования должны быть направлены на использование абиотических стрессоров для

направленного синтеза биоактивных метаболитов, ценных для фармацевтического применения.

5. Экспериментально для экстракта корня растения *R. semenovii* показан его антигипотиреодный, антиаритмический и гипотензивный потенциал. На модели мерказолилового гипотериоза у крыс на основании анализа данных морфологических, биохимических показателей и анализа функции щитовидной железы показана безопасность и эффективность экстракта *R. semenovii* в коррекции и стабилизации гипотиреодных состояний. По результатам гистологических исследований тканей животных в группах с применением экстракта *R. semenovii*, в отличие от группы с экспериментальным гипотиреозом, не отмечено выраженной отрицательной динамики со стороны морфологии щитовидной железы. Выявлено, что экстракт корня *R. semenovii* как самостоятельно в концентрации 2,5 мг на 100г массы тела животного, так и в сочетании с калием йодида в концентрациях 1 мкг КJ на 100 г массы тела животного является безопасным и эффективным средством коррекции и стабилизации гипотиреодных состояний.

6. При изучении антиаритмического действия на адреналовой модели аритмии установлено действие экстракта *R. semenovii* и определена ЭД 50 = 5 мг/кг при внутривенном введении. Полная защита от токсической дозы адреналина наблюдалась при дозе 5мг/кг и 90% животных. Установлен антигипертензивный эффект экстракта в дозе 10 мг/кг.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что *Rhodiola semenovii* (Regel & Herder) Voriss может быть перспективной альтернативой хорошо известному, но находящемуся под угрозой исчезновения виду *Rhodiola rosea* L. для создания отечественных фитопрепаратов, обладающих антигипотиреодным, антиаритмическим и гипотензивным потенциалом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты исследования позволяют рекомендовать сбор лекарственного сырья *Rhodiola semenovii* (Regel & Herder) Boriss в фазу репродуктивного развития, отбирая надземную часть растения без повреждения корневой системы, не нанося таким образом ущерб природным растительным популяциям.

2. Растительный экстракт *R. semenovii* как самостоятельно в концентрации 2,5 мг на 100г массы тела животного, так и в сочетании с калием йодида в концентрациях 1 мкг КJ на 100 г массы тела животного рекомендуется как безопасное и эффективное средство для коррекции и стабилизации гипотиреоидных состояний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Fowler, M. Plant cell biotechnology to produce desirable substances / M. Fowler // *Chemistry and Industry*. –1981. - Vol. 7. – P. 229-233
- 2 Георгиевский В.П., Комиссаренко П.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.
- 3 Пасешниченко В.А. Растения – продуценты биологически активных веществ // *Соросовский образовательный журнал*. Сер. Биология. – 2001. – Т. 7, № 8. – С.13–19
- 4 Бименъиндавы Э., Тимофеева О.А. Изменение содержания фенольных соединений и аскорбиновой кислоты в зависимости от места произрастания *Chenopodium album*, *Videns pilosa* // *АгроЭкоИнфо: Электронный научно-производственный журнал*. –2021. –№3. –Режим доступа: http://agroecoinfo.ru/СТАТУИ/2021/3/st_318.pdf. DOI: <https://doi.org/10.51419/20213318>
- 5 Bailey-Serres J. Flooding stress: acclimations and genetic diversity / J. Bailey-Serres, L.A. Voesenek // *Annu Rev Plant Biol*. – 2008. – V. 59. – P. 313–339
- 6 Черных Е.П., Мильшина Л.А, Гоголева О.В., Первышина Г.Г. Влияние экологических факторов и периода вегетации на содержание биологически активных веществ в некоторых видах растительного сырья Красноярского края // *Вестник КрасГАУ*. 2012. №11. С. 128-131
- 7 Ефремов А.А., Шаталина Н.В., Стрижева Е.Н., Первышина Г.Г. Влияние экологических факторов на химический состав некоторых дикорастущих растений Красноярского края // *Химия растительного сырья*. 2002. №3. С. 53–56
- 8 Саратовиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень) 4-е изд., перераб. И доп. – Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2004.- 292 с.
- 9 М.А. Zhivet'ev, Е.І. Rachenco, Т.Е. Putilina, V.А. Krasnobaev, І.А. Graskova, V.К. Voinikov Activity and isoenzyme spectrum of peroxidases and dehydrins of some plant species, growing on the shores of lake Baikal, under abiotic stress // *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*, Vol. 6 No. 4 2010, pp. 42-50 ISSN 1997-0838
- 10 Государственная Фармакопея Республики Казахстан: Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 декабря 2009 года № 707 // *Норматив. акты Республики Казахстан*. – Астана, 2009. – Издание 1. – Т.2. – 790 с.
- 11 Байтенов, М.С. Флора Казахстана: в 2-х т.– Алматы: Гылым, 2001. – Т. 2. – 280 с.
- 12 Куркин В.А., Рыжов В.М. Анатомо-морфологическое исследование корневищ и корней родиолы розовой. // *Вестник фармации* – 2015 – №2 (68) – стр.18-21
- 13 Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» Ч.1., под редакцией Миронова А.В., - Москва, 2012

- 14 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 г. № РК ДСМ-255/2020. Зарегистрировано в Министерстве юстиции Республики Казахстан 15 декабря 2020 года № 21794.
- 15 Диагностика устойчивости растений к стрессовым воздействиям (методическое руководство) под ред. Удовенко Г. В. // Ленинград, 1988 – С. 89
- 16 Rascher U., Liebig M., Luttge U. Evaluation of instant light-response curves of chlorophyll fluorescence parameters obtained with a portable chlorophyll fluorometer on site in the field // *Plant Cell Environ.* – 2000. – 23. – P. 1397-1407
- 17 Ralph P.J., Gademann R. Rapid light curves: A powerful tool to assess photosynthetic activity // *Aquatic Bot.* – 2005. – 82. – P. 222-237
- 18 Baker N.R. Chlorophyll Fluorescence: A Probe of Photosynthesis in vivo // *Annual Research of Plant Biology.* – 2008. – Vol. 5. – P.89-113
- 19 Алексеева В.А., Голотова Т.П., Михайлова Г.С. Государственная фармакопея// Медицина 1-е изд. вып. 2, М: - 1990. - С.143-159
- 20 Краснов Е.А., Саратиков А.С., Суров Ю.П. Флора Западной Сибири // *Растения семейства Толстянковых.* – 1964. - Т.12. – 327 с.
- 21 Наниева Л.Б. Хозяйственно-биологические показатели представителей семейства Crassulaceae DC. (толстянковые), рода *Sedum* s.l.: *S. spectabile*, *S. caucasicum*, *S. oppositifolium* и *S. lineare* в условиях РСО-Алания // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук:03.02.14 Линда Ботазовна Наниева. -В.,2014. - 142 с.
- 22 Борисова А.Г. Конспект системы семейства Crassulaceae DC. флоры СССР (добавления и изменения) // *Новости систематики высших растений.* – Л.: 1969. – Т.6. – С. 112–121
- 23 Мазуренко М. Андреева А. Суккуленты на Колыме. // *В мире растений.* – 2002. - №12. 14 с.
- 24 Кулиев Р.З., Анатомическая диагностика корневищ и корней родиолы Семенова// *Фармацевтический журнал,* - №2, 2004. - С.32-34
- 25 Karinho-Betancourt E, Nunez-Farfan J. Evolution of resistance and tolerance to herbivores: testing the trade-off hypothesis. // *Peer J.* – 2015.-3.- 789p. <https://doi.org/10.7717/peerj.789>
- 26 Chen, Q., Lu, X., Guo, X. et al. A source-sink model explains the difference in the metabolic mechanism of mechanical damage to young and senescing leaves in *Catharanthus roseus*. // *BMC Plant Biol* – 2021.- 21. – 154 p. <https://doi.org/10.1186/s12870-021-02934-6>
- 27 Mirajkar SJ, Suprasanna P, Vaidya ER. Spatial distribution and dynamics of sucrose metabolising enzymes in radiation induced mutants of sugarcane. *Plant Physiol Bioch.* – 2016.- 100.- P.85–93 <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2015.12.018>
- 28 Walters D, Heil M. Costs and trade-offs associated with induced resistance. // *Physiol Mol Biol Plant* – 2007.-71(1–3). P.3–17 <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2007.09.008>
- 29 Cara A. Griffiths, Matthew J. Paul, Christine H. Foyer, Metabolite transport and associated sugar signalling systems underpinning source/sink

interactions // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, Vol.1857, Issue 10.-2016. –P. 1715-1725 <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.07.007>

30 Griffiths C.A., Paul M.J., Foyer C.H. Metabolite transport and associated sugar signalling systems underpinning source/sink interactions. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, Vol. – 1857.- Issue 10.- 2016.- P.1715-1725 <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.07.007>

31 Захожий И.Г., Далке И.В., Низовцев А.Н., Головкин Т.К. Биоаккумуляция и физиологические реакции растений на техногенное загрязнение окружающей среды ртутью. //Теоретическая и прикладная экология. - 2011.- 2.- P.37–44

32 Li B, Förster C, Robert CAM, Züst T, Hu L, Machado RAR, Berset J-D, Handrick V, Knauer T, Hensel G, Chen W, Kumlehn J, Yang P, Keller B, Gershenzon J, Jander G, Köllner TG, Erb M (2018a) Convergent evolution of a metabolic switch 877 between aphid and caterpillar resistance in cereals. // Sci Adv 4: eaat6797.

33 Farrar J. Sink strength: what is it and how do we measure it? A summary. // Plant Cell Environ. – 1993.-16(9). - P.1045–1046. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.1996.tb02061.x>

34 Aslani L, Gholami M, Mobli M, Sabzalian MR. The influence of altered sink-source balance on the plant growth and yield of greenhouse tomato. // Physiol Mol Biol Plant -2020.-26(11)-2109–23. <https://doi.org/10.1007/s12298-020-00891-2>

35 Zhao B, Ma B-L, Hu Y, Liu J. Source–Sink Adjustment: A Mechanistic Understanding of the Timing and Severity of Drought Stress on Photosynthesis and Grain Yields of Two Contrasting Oat (*Avena sativa* L.) Genotypes. // J Plant Growth Regul. – 2020. – P.1–14

36 Erb M, Kliebenstein DJ. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. //Plant Physiol. – 2020.- 184(1). -P.39-52 <https://doi.org/10.1104/pp.20.00433>

37 Cirak C, Radusiene J, Camas N, Caliskan O, Odabas MS. Changes in the contents of main secondary metabolites in two Turkish *Hypericum* species during plant development. // Pharm Biol. - 2013. - 51(3)-P.391-9. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.733012>

38 Mohandes F., Particle size and shape modification of hydroxyapatite nanostructures synthesized via a complexing agent-assisted route // Salavati-Niasari M., (PMID:24857496), Materials for Biological Applications 13 Apr - Materials Science & Engineering. C.- 2014.- 40.- P. 288-298

39 Kuliev Z.A., Kim K.K., Vdovin A.D., Abdullaev N.D., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Oligomeric proanthocyanidin glycosides of *Clementsia semenovii* and their biological activity. //Chem Nat Compd.-2000. - 36.- P. 60-67. <https://doi.org/10.1007/BF02234905>

40 Kuliev R.Z., Akhmedov U., Khalmatov K.K. Dimeric Proanthocyanidins from *Rhodiola semenovii* // Chem Nat Compd.-2004.- 40.- 94 p. [Ahttps://doi.org/10.1023/B:CONC.0000025480.17399.66](https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000025480.17399.66)

- 41 Kittredge J. S. Behavioral bioassays and biologically active compounds // Marine Technology Society in: Food-drugs from the sea, Proceedings. Ed. by H. H. Webber and G. D. Ruggieri. - 1974. – P.467–475
- 42 Курмаков А.Г. Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана (Ботаника, химия, фармакология, медицина) Белолипов. -Ташкент: “Extremum press”, – 2012. – 221с.
- 43 Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Качественный и количественный анализ основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. Алматы, 2004. – 283 с.
- 44 Baker N.R. Chlorophyll Fluorescence: A Probe of Photosynthesis in vivo // Annual Research of Plant Biology. – 2008. – Vol. 5. – P.89-113
- 45 Ордабаева С.К., Нурханова Г.Ж., Турсубекова Б.И., Сопбекова А.О., Мендибаев Б.Т. Определение салидрозида в корневищах и корнях *Rhodiola semenovii* (boriss), произрастающей в южном Казахстане // Материалы XIX Международной научной конференции (27 апреля – 4 мая 2015 года). – Сочи:- 2015. – С.130-135
- 46 Рахматуллаева М.М. Технология и стандартизация сухого экстракта из корневищ и корней родиолы семенова // Ташкентский фармацевтический институт. – 2011. – Т.45, №9. – С. 52-55.
- 47 Kuliev R.Z. Akhmedov U., Khalmatov K.K. et al. Dimeric Proanthocyanidins from *Rhodiola semenovii* // Chemistry of Natural Compounds. 2004. – 40: 94. doi:10.1023/B: CONC.0000025480.17399.66
- 48 Matamarova K.N., Kuliev Z.A., Vdovin A.D., Abdullaev N.D., & Murzubraimov M.B Oligomeric proanthocyanidin glycosides of *Clementsia semenovii* //II. Chemistry of Natural Compounds. – 1999.
- 49 Kuliev Z.A., Kim K.K., Vdovin A.D., Abdullaev N.D., Khushbaktova Z.A., & Syrov V.N. Oligomeric proanthocyanidin glycosides of *Clementsia semenovii* and their biological activity //III. Chem Nat Compd. – 2000. – 36:60. doi:10.1007/BF02234905
- 50 Matamarova K.N., Kuliev Z.A.Vdovin., A.D., Abdullaev N.D., Murzubraimov B.M. Oligomeric proanthocyanidin glycosides of *Clementsia semenovii* // Chem Nat Compd. – 1998. – 34. 676. doi:10.1007/BF02336092
- 51 Sheen J, Zhou L, Jang JC. Sugars as signaling molecules. //Curr Opin Plant Biol. - 1999 Oct.-2(5). – P.410-8. [https://doi.org/10.1016/s1369-5266\(99\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s1369-5266(99)00014-x)
- 52 Zahozhiy I.G. The chemical composition of the underground organs of the plant *Rhodiola rosea* L., cultivated in the middle-taiga subzone of the Komi Republic. Bulletin of the Information Security.- 2009. - No.8. P. 9-12
- 53 Koricheva J., & Barton K. (2012). Temporal changes in plant secondary metabolite production: Patterns, causes and consequences. In G. Iason, M. Dicke, & S. Hartley (Eds.), *The Ecology of Plant Secondary Metabolites: From Genes to Global Processes* (Ecological Reviews, pp. 34-55). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511675751.004
- 54 Yang L., Wen K.S., Ruan X., Zhao Y.X., Wei F., Wang Q. Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors.//Molecules-2018.- 23.- 762 p.

55 Tola A.J., Jaballi A., Germain H., Missihoun T.D. Recent Development on Plant Aldehyde Dehydrogenase Enzymes and Their Functions in Plant Development and Stress Signaling. // Genes-2021.- 12.- 51p. <https://doi.org/10.3390/genes12010051>

56 Dunford N.T., Vazquez R.S. Effect of Water Stress on Plant Growth and Thymol and Carvacrol Concentrations in Mexican Oregano Grown under Controlled Conditions. // J. Appl. Hortic.- 2005.- 7.- P.20–22

57 Platonov V.V., Khadartsev A.A., Sukhikh G.T., Dunaeva I.V., Volochaeva M.V. Chromato-mass-spectrometry of the ethanol extract of liquorice root (*Glycyrrhiza Glabra* L., Fabaceae family). // Journal of new medical technologies-2020.- 3.- P.137-142. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16595>

58 Sepúlveda L.V., González-Morales S., Mendoza A.B. Benzoic acid: biosynthesis, modification and function in plants. Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas-2015.- 6.- P.1667-167872

59 Andysheva E.V. & Khramova E.P. A chemotaxonomic study of phenolic compounds in the species of the genus *Dasiphora* (Rosaceae) from the Russian Far East and Eastern Siberia. Botanica Pacifica. // A journal of plant science and conservation -2020. - 9(1) – P. 77-83 DOI: 10.17581/bp.2020.09103

60 Yang L., Wen K.S., Ruan X., Zhao Y.X., Wei F., Wang Q. Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors. Molecules-2018.-23 – 762 p.

61 Pichersky E., Noel J.P., Dudareva N. Biosynthesis of Plant Volatiles: Nature's Diversity and Ingenuity. // Science- 2006.- 311.- P.808–811

62 Слепцов И.В., Журавская А.Н. Динамика накопления флавоноидов в листьях *Amaranthus retroflexus*, *Agastache rugosa* и *Thlaspi arvense*, собранных в Центральной Якутии. // Химия растительного сырья. - 2016. - №.3. – С.67-72. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2016031241>

63 Рахматуллаева М. М., Аминов С. Н., Царёва В.Э., Юнусова А.Б. Клиническое исследование эффективности «диабенит» при сахарном диабете // Ташкентский фармацевтический институт, – Ташкент. – 2005. (3). – 42с.

64 Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н. Элементный состав гипогликемического средства «Гликоразмунин» // Фармацевтический журнал. – 2005. (3). – 42с.

65 Karimi E, Jaafar HZE. HPLC and GC–MS determination of bioactive compounds in microwave obtained extracts of three varieties of *L. pumila* benth. // Molecules. – 2011. - 16. -P.6791–6805. <https://doi.org/10.3390/molecules16086791>

66 Gomathi D., Kalaiselvi M, Ravikumar G, Devaki K, Uma C. GC–MS analysis of bioactive compounds from the whole plant ethanolic extract of *Evolvulus alsinoides* (L.) L. // J Food Sci Technol. – 2015. - 52(2) – P.1212–1219. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1105-9>

67 Theodoridis G.A., Gika H.G., Plumb R., Wilson I.D., Chapter 9 - Liquid chromatographic methods combined with mass spectrometry in metabolomics, Editor(s): Issaq H. J., Veenstra T.D., Proteomic and Metabolomic Approaches to Biomarker Discovery (Second Edition), Academic Press.- 2020.-P.149-169, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818607-7.00009-8>

68 Climate and disaster resilience/United Nations Development Programme. 2015 <http://www.undp.org/content/undp/en/home/ourwork/climate-and-disaster-resilience/overview.html>

69 El-Sherbeny G.A., Dakhil M.A., Eid E.M., Abdelaal M. Structural and Chemical Adaptations of *Artemisia monosperma* Delile and *Limbarda crithmoides* (L.) Dumort. in Response to Arid Coastal Environments along the Mediterranean Coast of Egypt. // *Plants* – 2021.- 10 – 481 p. <https://doi.org/10.3390/plants10030481>

70 Lawlor D.W., Tezara W. Cause of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. // *Ann. Bot.* – 2009.- 103.- P.561–579

71 del Pozo A., Méndez-Espinoza A.M., Romero-Bravo S. et al. Genotypic variations in leaf and whole-plant water use efficiencies are closely related in bread wheat genotypes under well-watered and water-limited conditions during grain filling. // *Sci Rep.*-2020. - 10.- 460 p. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57116-0>

72 Bartwal A., Mall R., Lohani P., Guru S.K., Arora S. Role of Secondary Metabolites and Brassinosteroids in Plant Defense Against Environmental Stresses. // *J. Plant Growth Regul.* - 2013. - 32.- P.216–232

73 Berini J.L., Brockman S.A., Hegeman A.D., Reich P.B., Muthukrishnan R., Montgomery R.A., Forester J.D. Combinations of abiotic factors differentially alter production of plant secondary metabolites in five woody plant species in the boreal-temperate transition zone. // *Front Plant Sci* – 2018.- 9.- 1257 p. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01257>

74 Selmar D., Kleinwächter M., Abouzeid S., Yahyazadeh M., Nowak M. “The Impact of Drought Stress on the Quality of Spice and Medicinal Plants.” 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68717-9_9

75 Shulaev V., Cortes D., Miller G., Mittler R. Metabolomics for plant stress response. // *Physiol Plant.* - 2008. - 132.- P.199–208 <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2007.01025.x>.

76 Edreva A., Velikova V., Tsonev T. et al. Stress-protective role of secondary metabolites: diversity of functions and mechanisms.// *Gen Appl Plant Physiol.*-2008.- 34.- P.67–78.

77 Wink M. Evolution of Secondary Metabolites from an Ecological and Molecular Phylogenetic Perspective. // *Phytochemistry* -2003.- P.3–19.

78 Agrawal A.A., Konno K. Latex: A Model for Understanding Mechanisms, Ecology, and Evolution of Plant Defense Against Herbivory.// *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*-2009.- 40.- P.311–331.

79 Tasiu I. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. // *Biol. Res.*- 2019.- 52 p. <http://dx.doi.org/10.1186/s40659-019-0246-3>

80 Foyer C.H., Noctor G. Redox regulation in photosynthetic organisms: signaling, acclimation, and practical implications. // *Antioxid Redox Signal.* - 2009. - 11.- P.861–905 <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2177>

81 Goyal S., Lambert C., Cluzet S., Mérillon J.M., Ramawat K.G. Secondary metabolites and plant defense. In: Mérillon J.M.; Ramawat K.G., editors. *Plant*

defence: biological control. Netherlands: Springer – 2012.- P.109–38.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-1933-0_5

82 Zhao J., Davis L.C., Verpoorte R. Elicitor signal transductions leading to the production of plant secondary metabolite. // *Biotechnol Adv.*- 2005.- 23.- P.283–333 <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2005.01.003>

83 Sato H., Tanaka S., Tabata M. Kinetics of alkaloid uptake by cultured cells of *Coptis japonica*. // *Phytochem.* -1993.- 34.- P. 697–701.

84 Gupta B., Huang B. Mechanism of salinity tolerance in plants: physiological, biochemical, and molecular characterization. // *Intl J Genomics.*2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/701596>

85 Theocharis A., Clément C., Barka E.A. Physiological and molecular changes in plants grown at low temperatures. // *Planta* – 2012.- 235.-P.1091–105.
<https://doi.org/10.1007/s00425-012-1641-y>

86 Sampaio BL, Edrada-Ebel R, Da Costa FB. Effect of the environment on the secondary metabolic profile of *Tithonia diversifolia*: a model for environmental metabolomics of plants. *Sci Rep.*-2016.- 6. - 29265p.
<https://doi.org/10.1038/srep29265>.

87 Niinemets Ü. Uncovering the hidden facets of drought stress: secondary metabolites make the difference. // *Tree Physiol.* – 2015. - 36. –P.129–32.
<https://doi.org/10.1093/treephys/tpv128>

88 Afzal S.F., Yar A.K., Ullah R.H. et al. Impact of drought stress on active secondary metabolite production in *Cichorium intybus* roots. // *J Appl Environ Biol Sci.*- 2017.- 7.- P.39–43

89 Piasecka A., Sawikowska A., Kuczyńska A. et al. Drought-related secondary metabolites of barley (*Hordeum vulgare* L.) leaves and their metabolomic quantitative trait loci. // *Plant J.* - 2017.- 89.- P.898–913
<https://doi.org/10.1111/tpj.13430>

90 Ramel F., Sulmon C., Bogard M. et al. Differential patterns of reactive oxygen species and antioxidative mechanisms during atrazine injury and sucrose-induced tolerance in *Arabidopsis thaliana* plantlets. // *BMC Plant Biol.*- 2009.- 9 p.
<https://doi.org/10.1186/1471-2229-9-28>

91 Liang X., Zhang L., Natarajan S.K., Becker D.F. Proline mechanisms of stress survival. // *Antioxid Redox Signal.* - 2013. - 19.- P.998–1011
<https://doi.org/10.1089/ars.2012.5074>

92 De Luca V, Salim V, Atsumi SM, Yu F. Mining the biodiversity of plants: a revolution in the making.//*Science* -2012.- 336. – P.1658–61.
<https://doi.org/10.1126/science.1217410>

93 Wurtzel E.T., Kutchan T.M. Plant metabolism, the diverse chemistry set of the future. // *Science* – 2016. – 353. - P.1232-1236.
<https://doi.org/10.1126/science.aad2062>

94 Ramakrishna A., Ravishankar G.A. Influences of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. // *Plant Signal Behav.* - 2011. - 6. - P.1720-1731
<https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>

- 95 Selmar D, Kleinwächter M. Stress enhances the synthesis of secondary plant products: the impact of stress-related over-reduction on the accumulation of natural products. //Plant Cell Physiol. - 2013. - 54. - P. 817-826. <https://doi.org/10.1093/pcp/pct054>
- 96 Rejeb I.B., Pastor V., Mauch-Mani B. Plant responses to simultaneous biotic and abiotic stress: molecular mechanisms. //Plants- 2014.- 3.- P. 458–475. <https://doi.org/10.3390/plants3040458>
- 97 Szabó K, Radácsi P, Rajhárt P, Ladányi M, Németh É. Stress-induced changes of growth, yield and bioactive compounds in lemon balm cultivars. //Plant Physiol Biochem. - 2017. - 119. - P.170–177. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.07.019>
- 98 Płonka J, Górny A, Kokoszka K, Barchanska H. Metabolic profiles in the course of the shikimic acid pathway of *Raphanus sativus* var *longipinnatus* exposed to mesotrione and its degradation products. //Chemosphere. 2020.- 245.- 125616p.
- 99 Akula R, Ravishankar GA. Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants.// Plant Signal Behav. – 2011.-6(11). - P.1720–31. <https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>
- 100 Gaia A.M., Yamaguchi L.F., Guerrero-Perilla C., Kato M.J. Ontogenetic Changes in the Chemical Profiles of Piper Species. //Plants – 2021.- 10.- 1085 p. <https://doi.org/10.3390/plants10061085>
- 101 Marak HB, Biere A, Van Damme JM. Fitness costs of chemical defense in *Plantago lanceolata* L.: effects of nutrient and competition stress. // Evolution. – 2003. - 57(11). - P.2519–30. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2003.tb01496.x>
- 102 Stamp N. 2003. Out of the quagmire of plant defense hypotheses. //Quarterly Review of Biology 78: 23–55. doi: 10.1086/367580
- 103 Ashraf M., Harris P.J.C. Photosynthesis under Stressful Environments: An Overview. // Photosynthetica-2013.- 51.- P.163–190
- 104 Edreva A.M., Velikova V.B., Tsonev T.D. Phenylamides in Plants. Russ. // J. Plant Physiol. – 2007. – 54. - P.287–301
- 105 Hameed A., Gulzar S., Aziz I., Hussain T., Gul B., Khan M.A. Effects of Salinity and Ascorbic Acid on Growth, Water Status and Antioxidant System in a Perennial Halophyte. // AoB Plants 2015
- 106 Shyamaladevi B., Selvaraj J. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. //Biomedicine & Pharmacotherapy – 2020.- 131.- 110702 p. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110702>
- 107 Havaux M. Carotenoid oxidation products as stress signals in plants. //The Plant Journal -2013 .- 79. – P.597-606
- 108 Пушкина Н. Особенности накопления жирных кислот и оксипиринов в проростках *zea maize* l. под влиянием электромагнитного поля сверхвысокочастотного диапазона. //Химия растительного сырья. – 2020. - 2. - P.93-99 <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020026268>
- 109 Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. Новосибирск: Наука, Сибирская издательская фирма РАН, 2000, 664 с.

110 Новицкая Г В., Суворова Т. А., Трунова Т. И. Липидный состав листьев в связи с холодостойкостью растений томатов. //Физиология растений - 2000. - 47. - P.829-835

111 (111)Li Y., Beisson F., Ohlrogge J., Pollard M. Monoacylglycerols Are Components of Root Waxes and Can Be Produced in the Aerial Cuticle by Ectopic Expression of a Suberin-Associated Acyltransferase. //Plant Physiol. -2007.- 144.- P.1267–1277. doi: 10.1104/pp.107.099432

112 Melyashova A.S., Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Voronina J.K., Burilov A.R., Pudovik M.A. Convenient Synthesis of 2-(Het) Arylpyrrolidines via Stable 1-Pyrrolinium Salts. Tetrahedron. – 2019.- 75.- 130681p.

113 Borghi M., Perez de Souza, L., Yoshida, T. and Fernie, A.R. Flowers and climate change: a metabolic perspective. //New Phytol. – 2019.- 224.- P.1425–1441 <https://doi.org/10.1111/nph.16031>

114 Yang JC, Zhang JH, Huang ZL, Wang ZQ, Zhu QS, Liu LJ.. Correlation of cytokinin levels in the endosperms and roots with cell number and cell division activity during endosperm development in rice. //Annals of Botany - 2002.- 90.- P. 369–377

115 Mohapatra PK Panigrahi R Turner NC. Physiology of spikelet development on the rice panicle: is manipulation of apical dominance crucial for grain yield improvement? //Advances in Agronomy - 2011.- 110.- 333 p.

116 Рыбакова Г.Р. Накопление биомассы и содержание салидрозида в родиоле розовой при различных спектральных режимах искусственного облучения и возможности ее использования как функциональной добавки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Красноярск.- 2003. – 18 с

117 Валиева Н.Г. Лекарственные растения – источник биологически активных веществ// Казанская академия ветеринарной медицины. -2010. -№4. С.306-311. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/>

118 Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches Alexey Moskalev, Elizaveta Chernyagina, Anna Kudryavtseva and Mikhail Shaposhnikov3 Aging Dis. 2017 May; 8(3): 354–363. Published online 2017 May 2.

119 Alexey Moskalev, Elizaveta Chernyagina, Vasily Tsvetkov, Alexander Fedintsev, Mikhail Shaposhnikov, Vyacheslav Krut'ko, Alex Zhavoronkov and Brian K. Kennedy Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic. //Aging Cell. – 2016. - Vol.15, Issue 3, Version of Record online: 11 MAR.

120 Six plant extracts delay yeast chronological aging through different signaling pathways Vicky Lutchman, Pamela Dakik, Mélissa McAuley, Berly Cortes, George Ferraye, Leonid Gontmacher, David Graziano, Fatima-Zohra Moukhariq, Éric Simard, and Vladimir Titorenko // Oncotarget. – 2016. - Aug 9; 7(32) - P.50845–50863. Published online 2016 Jul 18.

121 Discovery of plant extracts that greatly delay yeast chronological aging and have different effects on longevity-defining cellular processes, Vicky Lutchman, //Oncotarget. - 2016 Mar 29. - 7(13). – P. 16542-16566.

122 Решетников В.Н. Государственная народнохозяйственная программа развития сырьевой базы и переработки лекарственных и пряно-ароматических растений на 2005-2010 годы «Фитопрепараты» -инновации в действии //ГНУ «Центральный бот. сад НАН Беларуси». - Минск: Республика Беларусь, 2010. - С.10-15.

123 Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов // Самара: СамГМУ.- 2004. -1180с.

124 Chen L., Yao D., Ke W., Cao G., Zuo L., Zhou J., Jiang J., Yamahara Y., Li J. Wang Treatment with *Rhodiola crenulata* root extract ameliorates insulin resistance in fructose-fed rats by modulating sarcolemmal and intracellular fatty acid translocase/CD36 redistribution in skeletal muscle// *Biomedicine & Pharmacotherapy*, January – 2020.- Vol.121.- 109552p.

125 Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветные растения и их компонентный состав и биологическая активность. Отв. ред. А.Л. Буданцев. - СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, - 2009. -513с.

126 Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* Dec – 2016. – 29.- 5.- 47 p. doi: 10.1017/jns.2016.41. PMID: 28620474; PMCID: PMC5465813

127 Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. // *Пробл. эндокринологии.* - 2002. -№2. - С.6-13

128 Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы : рук. 3-е изд. – СПб.: Питер. – 2006. – 368 с.

129 Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. //*Physiol Rev.* – 2001. -81(3).- P.1097–1142

130 Петров В.Г., Махнев А.В., Нелаева А.А. Тактика диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы // *Пробл. эндокринологии.* 2002. - №5. - С.3-6

131 Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М. : Новая Волна. - 2005. – С. 547-550

132 Камиллов Ф. Х. и др. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс // *Биомедицина.* – 2018. – №. 1

133 Гончарова О.А. Репродуктивная эндокринология. №1(51), березень2020. WWW.REPRODUCT-ENDO.COM / WWW.REPRODUCT-ENDO.COM.UA

134 Paul Yen M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action.// *Physiol Rev* – 2001.- 81.-P.1116-21

135 Ross PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population. *Cancer //Epidemiol Biomarkers Prev* -2001.- 10.- P.979–85

136 Kundu S, Pramanik M, Roy S, De J, Biswas A, Ray AK. Maintenance of brain thyroid hormone level during peripheral hypothyroid condition in adult rat.// *Life Sci* – 2006. – 79.-1450 P.

137 Abdel-Wahhab, Khaled G, Mourad Hagar H., Mannaa, Fathia A., Morsy, Fatma A., Hassan, Laila K., Taher, Rehab F. (2019). Role of ashwagandha methanolic extract in the regulation of thyroid profile in hypothyroidism modeled rats. //Molecular Biology Reports, -. doi:10.1007/s11033-019-04721-x

138 Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. // Trends Endocrinol Metab – 2014.- 25.- P.538–45

139 Mahfoud Messarah, Amel Boumendjel, Amel Chouabia, Fahima Klibet, Cherif Abdennour, Mohamed Salah Boulakoud, Abdelfattah El Feki. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats.// Exp Toxicol Pathol.- 2010. - 62(3). - P. 301–310. doi: 10.1016/j.etp.2009.04.009

140 Жукова Н. П. Субклинический гипотиреоз - фактор риска нарушений репродуктивного здоровья: Тез. докл. // Российский национальный конгресс, 9-й "Человек и лекарство". М. - 2002. - 157 С.

141 Powers C., Longo D. L., Kasper D. L et al. Thyroid disorders, Harrison's Principle of Internal Medicine, Mc Graw Hill publication, 2012

142 Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines.// Heart Fail Rev. – 2016.- 21.-P.373–90. doi: 10.1007/s10741-016-9553-8

143 Cini G., Carpi A., Mechanick J., Cini L., Camici M., Galetta F., Giardino R., Russo M.A., Iervasi G., Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions.// Biomed. Pharmacother. -2009.- 63.- P.742–753

144 Auer J., Berent R., Weber T., Lassnig E., Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis.// Clin Cardiol. – 2003.- 26. – P.569–573

145 Razvi S., Shakoор A., Vanderpump M., Weaver JU., Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. //J Clin Endocrinol Metab. - 2008.- 93.- P.2998–3007

146 Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. // Cell Mol Life Sci.-2006.- 63. – P.414–434

147 Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., Lin S.F., Nattel S., Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy, //Circ. Res. – 2014.- 114(9) – P.1500–1515

148 Zhang Y., Dedkov E.I., Teplitsky D. et al., Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats, //Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2013.- 6(5) – P. 952–959

149 Mahfoud Messarah, Mongi Saoudi, Amel Boumendjel, Mohamed Salah Boulakoud, Abdelfattah El Feki Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. //Environ Toxicol Pharmacol. -2011. - 31(1). – P.0–41. doi: 10.1016/j.etap.2010.09.003

150 Trepanier L.A. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog, //J. Vet. Pharmacol. Ther. – 2004.- 27(3). – P.129–138

- 151 Krausz Y., Freedman N., Lester H. et al., “Regional cerebral blood flow in patients with mild hypothyroidism” //Journal of Nuclear Medicine.- 2004.- vol.45. no.10.- P.1712–1715
- 152 Mooradian A. D., Girgis W., and Shah G. N., “Thyroid hormone-induced GLUT-1 expression in rat cerebral tissue: effect of age”// Brain Research, - 1997.- vol.747. no.1.- P.144–146
- 153 Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A. et al., “Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism” //European Journal of Endocrinology. – 2009.- vol. 160. no.5.- P.785–790
- 154 Leloup C., Arluisson M., Kassis N. et al., “Discrete brain areas express the insulin-responsive glucose transporter GLUT4” //Molecular Brain Research, - 1996. - vol.38. no.1. - P.45–53
- 155 Vandevijvere S, Annemans L, Van Oyen H, Tafforeau J, Moreno-Reyes R: Projected reduction in healthcare costs in Belgium after optimization of iodine intake: impact on costs related to thyroid nodular disease. //Thyroid – 2010. - 20. – P.1301–1306
- 156 Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease.// J Am Soc Nephrol -2012. – 23. - P.22-6
- 157 Пономаренко Г.Н., Частная физиотерапия. - М.: Медицина, - 2005. - С.233-266
- 158 І. М., Георгіянц В. А. Аналітичний огляд сучасних тиреотропних препаратів // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 90-93.
- 159 Лесюк М. Траволікування захворювань щитовидної залози - Львів : СП БаК, - 1999. – 32 с.
- 160 Махлаюк В. П. Лекарственные растения в народной медицине– Саратов : Приволж. кн. изд-во, - 1991. – 544 с.
- 161 Соколов С. Я. Фитотерапия и фитофармакология : рук. для врачей – М. : МИА, -2000. – 976 с.
- 162 Филатова С. В. Лечение болезней щитовидной железы традиционными и нетрадиционными способами. – М. : РИПОЛ классик, - 2010. – 256 с
- 163 Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV and Maes L. Anti -infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro ‘proof-of-concept’. //J. Ethnopharmacol. – 2006.- 106 (3). - P. 290-302. doi: 10.1016/j.jep.2006.04.003
- 164 A, Manach C, Morand C, Remesy C and Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. //Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.- 2005.- 45(4). – P.287 – 306. doi: 10.1080/1040869059096,
- 165 Zhong RZ and Zhou DW. Oxidative stress and role of natural plant derived antioxidants in animal reproduction. //J. Integr. Agric. – 2013. - 12(10). – P.1826 -38. doi: 10.1016/S2095 -3119(13) 60412 -8.
- 166 Li JW and Vederas JC. Drug iscovery and natural products: end of an era or an endless frontier? //Science. – 2009. - 325(5937). - P.161-5. doi: 10.1126/science.1168243

167 Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram K.M, and Yoga Latha L. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. //Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. -2011. - 8(1). - P.1-10 PMID: PMC3218439

168 Islamov Rinat, Kustova Tatyana, Nersesyan Armen, Ilin Alexander Subchronic Toxicity of the New Iodine Complex in Dogs and Rats. //Frontiers in Veterinary Science, - 2020. -7.- 184 p. doi:10.3389/fvets.2020.00184

169 Шантыз А. Х., Ромащенко С. В., Яппаров И. А. Коррекция экспериментального гипотиреоза новым йодсодержащим препаратом //Достижения науки и техники АПК. – 2012. – №. 7.

170 Мамцев А. Н., Кузнецова Е. В., Ковалец С. П. Активность фагоцитарного звена иммунитета при коррекции тиреоидной дисфункции в эксперименте //Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. НЭ Баумана. – 2010. – Т. 203.

171 Трахтанберг И.М., Краснокутская Л.М. (2011) Проблема лекарственной токсикологии обзор публикации в «Токсикологическом вестнике»

172 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ–2-е изд., (2005) под ред. Р.У. Хабтиева. Медицина

173 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012) часть первая под ред. А.Н.Миронова.

174 Chronic Toxicity Studies. OECD Test № 452. 5. Combes, R.D. A Scientific and Animal Welfare Assessment of the OECD Health Effects Test Guidelines for the Safety Testing of Chemicals under the European Union REACH System / R.D.Combes, I.Gaunt, M.Balls // ATLA. – 2004. – № 32. – P. 163–208

175 ICH Harmonized Tripartite Guideline (S6). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. – 1997.

176 Правила, надлежащие лабораторной практике Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств: решение Совета Евразийской экономической комиссии (2016) фармацевтический вестник: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01111931/cncd_21112016_80_doc

177 Каркищенко Н.Н. Грачева С.В. (2010) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях

178 ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3). Timing of Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. – 1997

179 Draft consultant's proposal OECD TG. Draft OECD guideline for the testing of chemicals. Acute Oral Toxicity Fixed Dose Procedure. – 2008. – №13. Vol.8 - November. –452 P.

180 Principles and Methods of toxicology (Ed. Hayes A.W.) Raven Press, New York, - 1982. – P. 17–19

181 Mazurenko M., Andreeva A. Succulents in the Kolyma. In The World of Plants // Capstone: Mankato, MN, USA, - 2002.- Vol.12. -14 p.

182 Флора Казахстана. –Алма-Ата: Наука.-1956- Т.1 352с.

- 183 Корбозова Н.К., Терлецкая Н.В., Кудрина Н.О. Анатомический анализ корневища и корня *Rhodiola semenovii* // *Experimental Biology*. №4 (85). – 2020. - С.24-32 <https://doi.org/10.26577/eb.2020.v85.i4.03>
- 184 Salnikov V., Turulina G., Polyakova S., Petrova Y., Skakova A. Climate change in Kazakhstan during the past 70 years // *Quat. Int.*- 2015.- 358.-P.77–82
- 185 Gosudarstvennaja Farmakopeja RK. - 2008. - Т.1. 591 p.
- 186 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений //- Москва, - 1980. – 196 с.
- 187 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника // – М.: Высшая школа, - 1960. – 208 стр.
- 188 Brown. W. Variation in anatomy associations and origins of Kranztissue tner // *J. Bot.* – 1975. - Vol.62. №4. - P.395-402
- 189 Барыкина Р.П., Чубатова Н.В. Большой практикум по ботанике. Экологическая анатомия цветковых растений. - М.: Тов-во науч. ззд. КМК. - 2005.- 77с.
- 190 Государственная фармакопея Республики Казахстан Т.1. Алматы: Жибек жолы; 2008
- 191 Wink M. Evolution of Secondary Metabolites from an Ecological and Molecular Phylogenetic Perspective. *Phytochemistry* – 2003. – P. 3–19
- 192 Воскресенская Н.П., Дроздова И.С., Аксенова Н.П., Константинова Т.Н., Бондар В.В., Перфильева С.Д., Чайлахян М.Х. Влияние качества света и фитогормонов на фотосинтез, рост и развитие картофеля сорта Миранда. В кн. Регуляция роста и развития картофеля. М.: Наука, 1990. С. 20–29.)
- 193 Rascher U., Liebig M., Lüttge U. Evaluation of instant light-response curves of chlorophyll fluorescence parameters obtained with a portable chlorophyll fluorometer on site in the field.// *Plant Cell Environ* – 2000.- 23.- P.1397–1405. doi:10.1046/j.1365-3040.2000.00650.x
- 194 Terletskaia N.V., Stupko Y. U, Altayeva N.A., Kudrina N.O., Blavachinskaya I.V., Kurmanbayeva M.S., Erezhetova U. Photosynthetic activity of *Triticum dicoccum* x *Triticum aestivum* alloplasmic lines during vegetation in connection with productivity traits under varying moister conditions.//*Photosynthetica* – 2021.- 59.- P.1–11. <https://doi.org/10.32615/ps.2020.078>
- 195 Pichersky E., Noel J.P., Dudareva N. Biosynthesis of Plant Volatiles: Nature’s Diversity and Ingenuity.// *Science* – 2006. – 311. - P. 808–811
- 196 Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: руководство. М.: Медицина, - 1991. -512 с.
- 197 Foulkes M.J., Slafer G.A., Davies W.J., Berry P.M. Sylvester-Bradley R Martre P Calderini DF Griffiths S Reynolds MP. Raising yield potential of wheat. III. Optimizing partitioning to grain while maintaining lodging resistance. // *Journal of Experimental Botany*. - 2011. - 62. - P.469–486
- 198 Ho LC. Metabolism and compartmentation of imported sugars in sink organs in relation to sink strength.// *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* - 1988. -39. – P.355–378

199 Слепцов И.В., Журавская А.Н. Динамика накопления флавоноидов в листьях *Amaranthus retroflexus*, *Agastache морщинистого* и *Thlaspi arvense*, собранных в Центральной Якутии // Химия растительного сырья – 2016 - № 3. - С. 67-72

200 Andysheva E.V., Khramova E.P. A chemotaxonomic study of phenolic compounds in the species of the genus *Dasiphora* (Rosaceae) from the Russian Far East and Eastern Siberia. // Bot. Pacifica – 2020.- 9.-P.77–83

201 Слепцов И.В., Журавская А.Н. Динамика накопления флавоноидов в листьях *Amaranthus retroflexus*, *Agastache морщинистого* и *Thlaspi arvense*, собранных в Центральной Якутии // Химия растительного сырья – 2016 - № 3. - С. 67-72

202 Andysheva E.V., Khramova E.P. A chemotaxonomic study of phenolic compounds in the species of the genus *Dasiphora* (Rosaceae) from the Russian Far East and Eastern Siberia. // Bot. Pacifica – 2020.- 9.-P.77–83

203 Ким Е.Ф. Содержание и возрастная динамика накопления салидрозида в надземных органах родиолы розовой в связи с ее интродукцией на разных высотных поясах Алтая // Флора и растительность Сибири и Дальнего Востока. Красноярск - 1996. - С.255-257

204 Ashraf M., Harris P.J.C. Photosynthesis under Stressful Environments: An Overview. *Photosynthetica* – 2013.- 51.- P.163–190

205 Edreva A.M., Velikova V.B., Tsonev T.D. Phenylamides in Plants. //Russ. J. Plant Physiol. – 2007.- 54.- P.287–301

206 Terletsкая N.V., Korbozova N.K., Kudrina N.O., Kobylina T.N., Kurmanbayeva M.S., Meduntseva N.D., Tolstikova T.G. The Influence of Abiotic Stress Factors on the Morphophysiological and Phytochemical Aspects of the Acclimation of the Plant *Rhodiola semenovii* Boriss // *Plants* – 2021. – 10, 1196. <https://doi.org/10.3390/plants10061196>. (Q1)

207 Terletsкая, N.V.; Korbozova, N.K.; Grazhdannikov, A.E.; Seitimova, G.A.; Meduntseva, N.D. Accumulation of Secondary Metabolites of *Rhodiola semenovii* // *Metabolites* – 2022-10, 1250

208 Korbozova N.K., Terletsкая N.V., Kudrina N.O., Kobylina, T.N. , Kenzhebayeva Zh., Shokan A.K. General and specific toxicity determination of an extract from the plant *rhodiola semenovii boriss*. // Вестник РГП «Карагандинский университет им. Е.А.Букетова» Сер. «Биология, медицина, география»

209 Korbozova, N.K.; Zhukova, N.A.; Grazhdannikov, A.E.; Blavachinskaya, I.V.; Seitimova, G.A.; Kulmanov, T.E.; Tolstikova, T.G.; Terletsкая, N.V. Antihypothyroid Effect of Salidroside // *Molecules* – 2022.-8., 1891

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ХРОМАТОГРАММА ЭКСТРАКТА РАСТЕНИЙ *R. SEMENOVII*

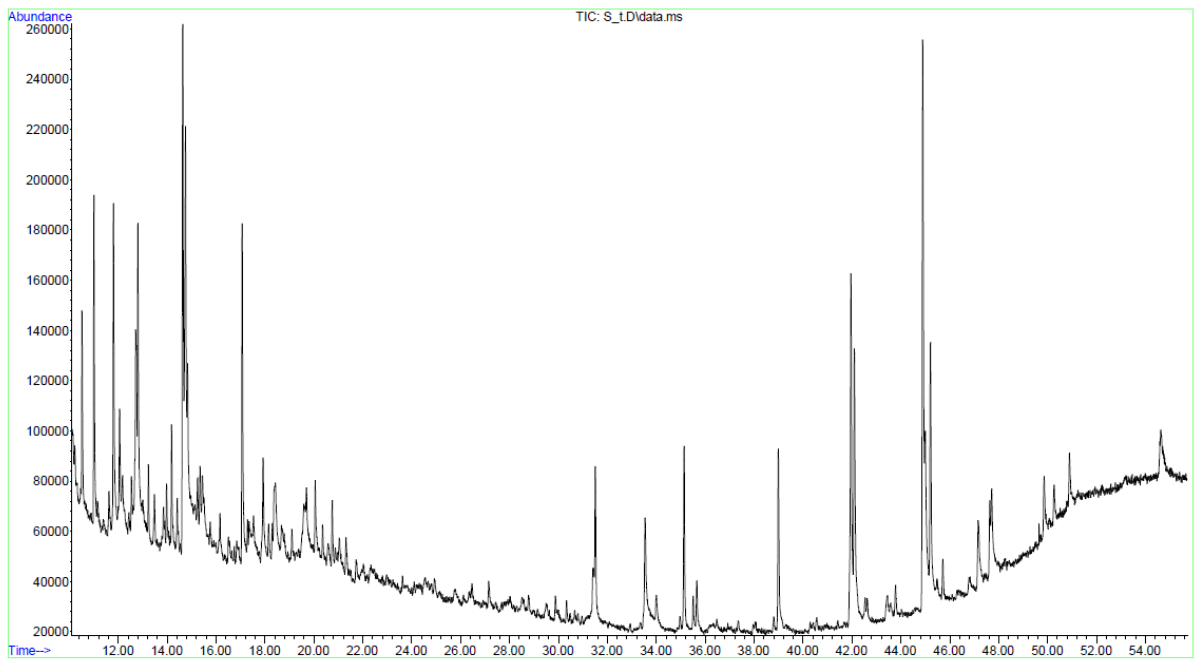


Рисунок А1 – Хроматограмма экстракта имматурных растений (корень *R. semenovii*)

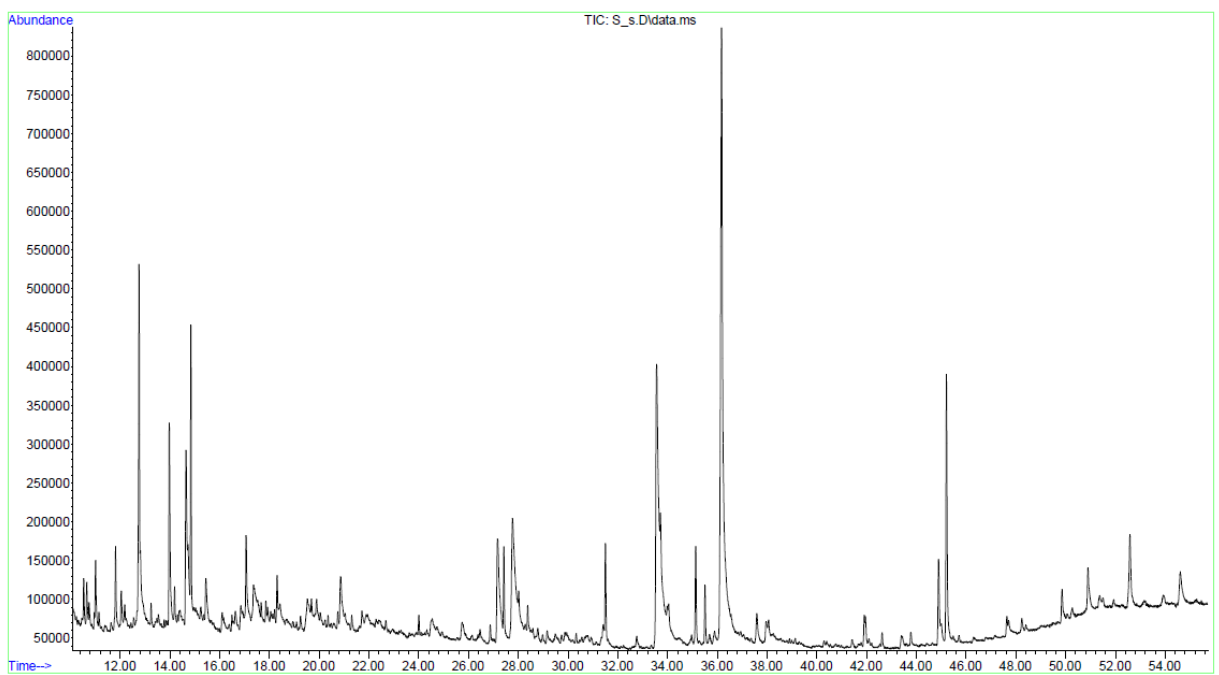


Рисунок А2 – Хроматограмма экстракта имматурных растений (побег *R. semenovii*)

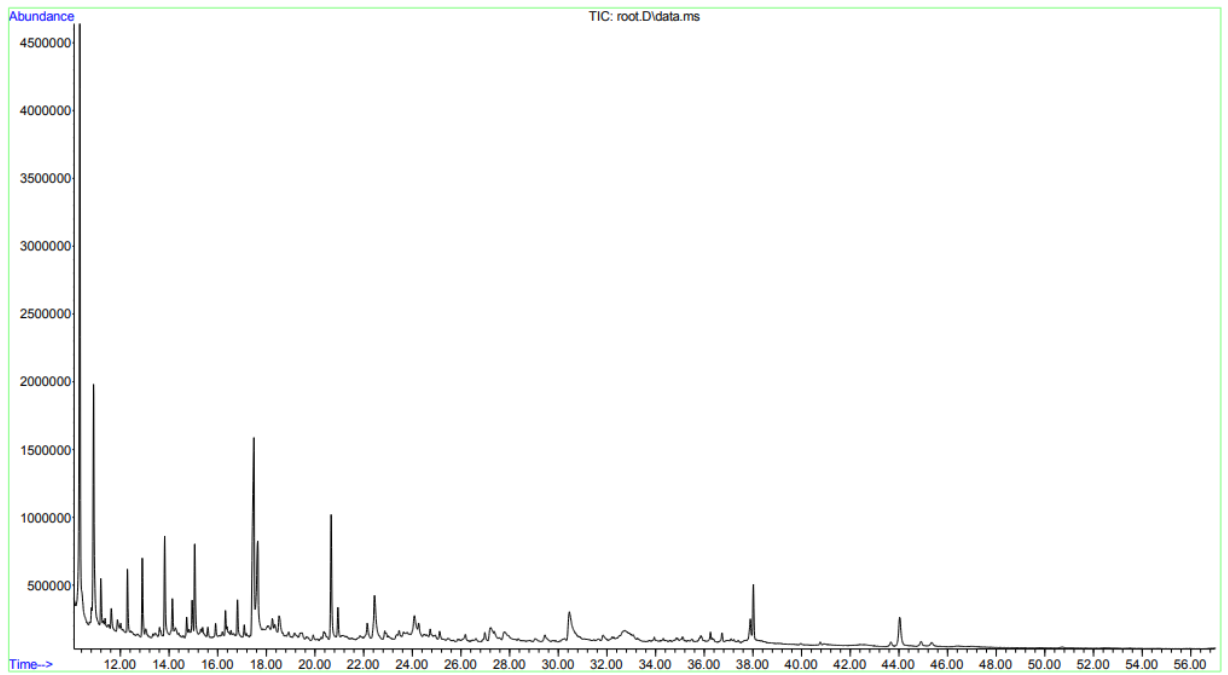


Рисунок А3 – Хроматограмма экстракта цветущих растений (корень *R. semenovii*)

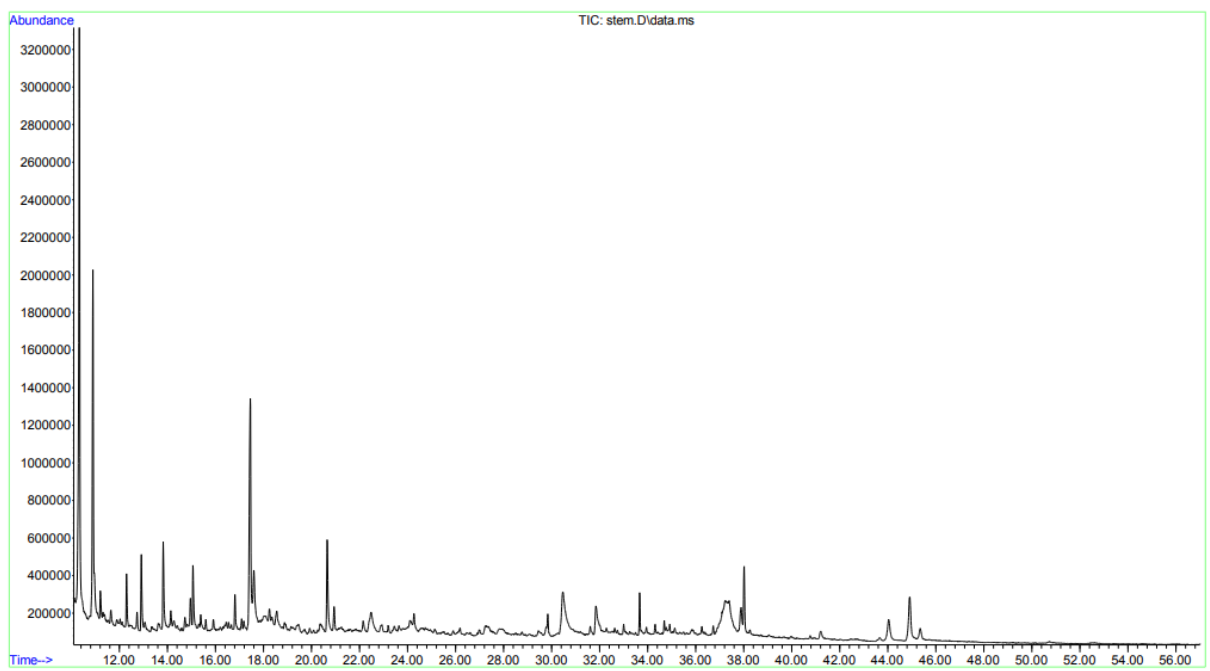


Рисунок А4 – Хроматограмма экстракта цветущих растений (побег *R. semenovii*)

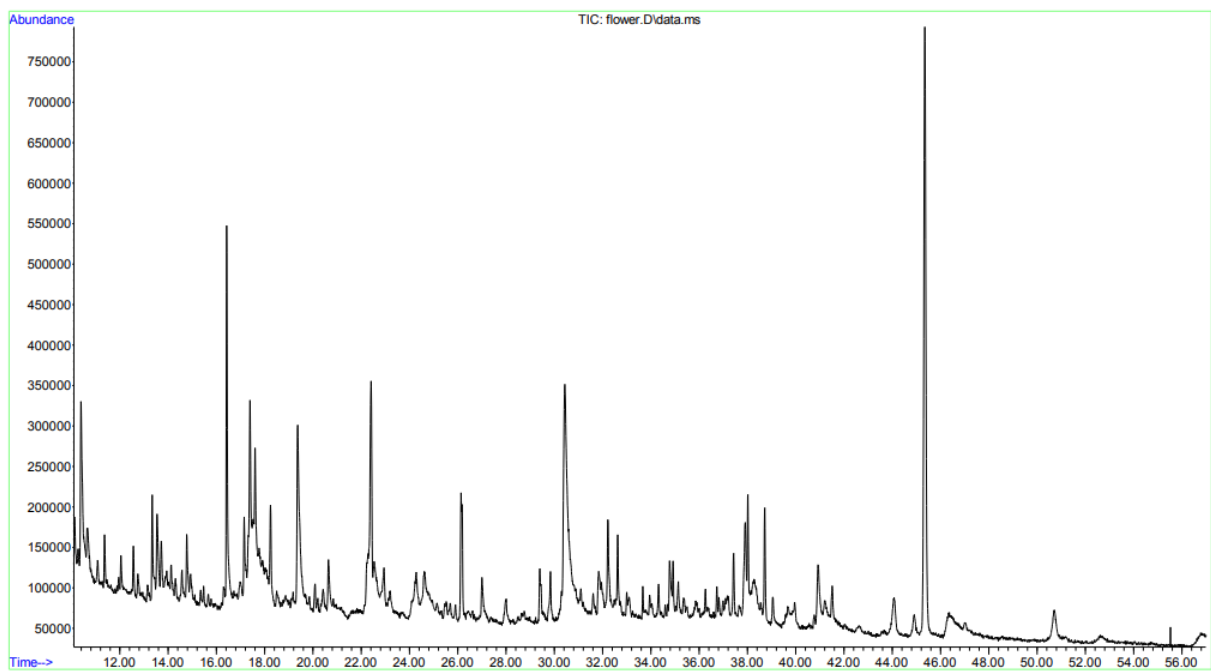


Рисунок А5 – Хроматограмма экстракта цветущих растений (цветок *R. semenovii*)

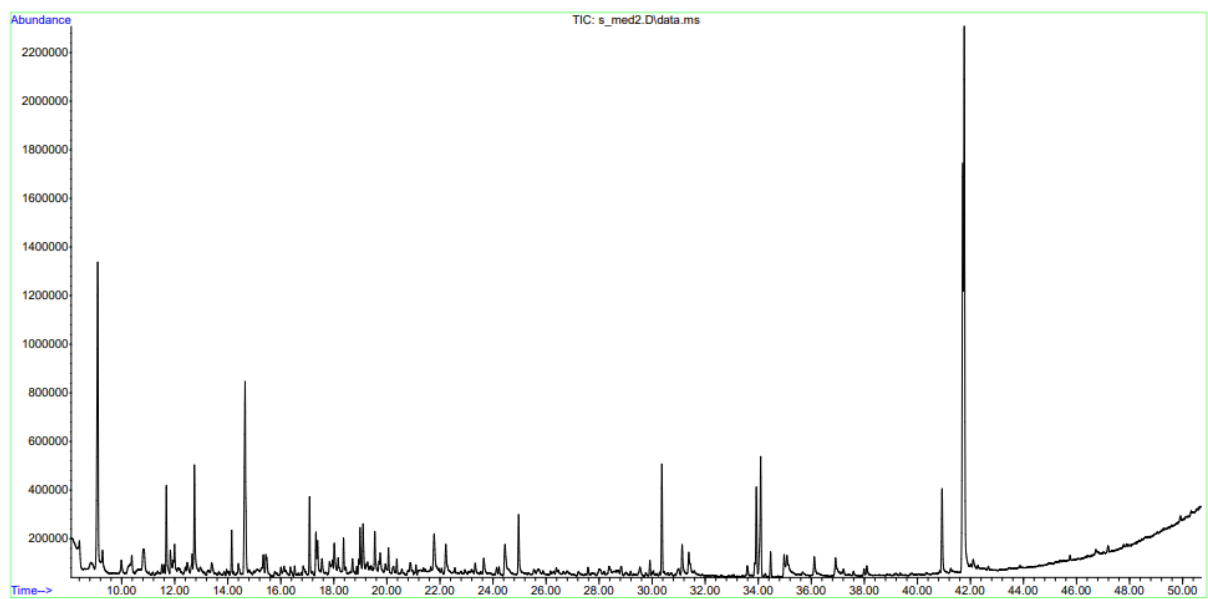


Рисунок А6 – Хроматограмма экстракта зрелых растений (корень *R. semenovii*)

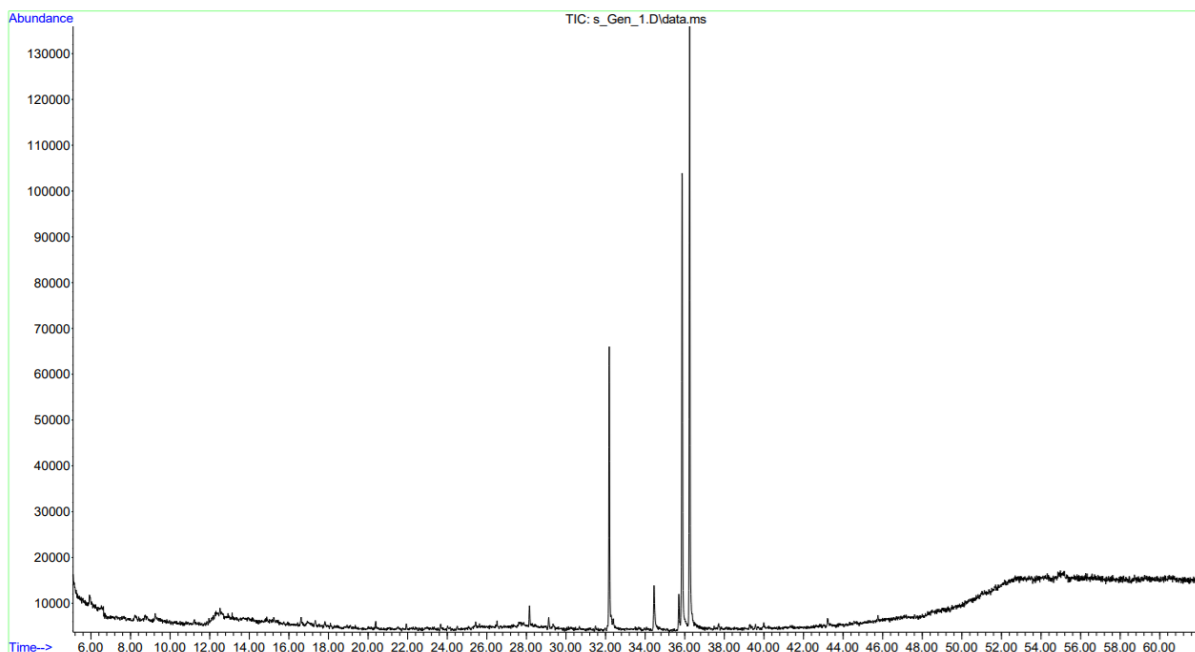
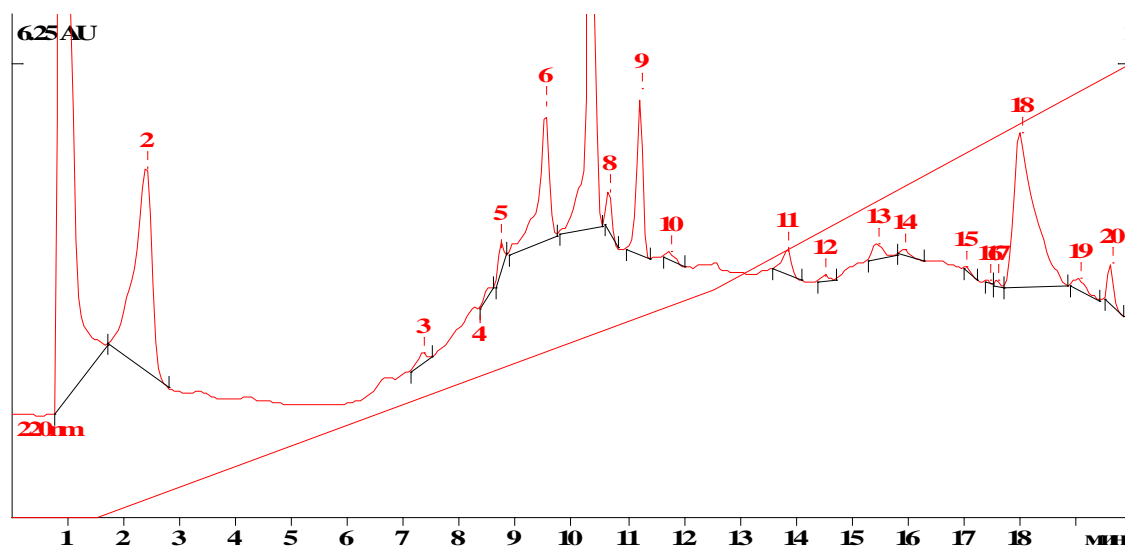


Рисунок А7 – Хроматограмма экстракта зрелых растений (побег *R. semenovii*)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ САЛИДРОЗИДА В ЭКСТРАКТЕ *R. SEMENOVII*



Дата: 06.12.2021 17:17:50

Образец: стебли имматурного растения *R. semenovii*; 155.8мг/3мл MeOH-H₂O(2:1); 20мкл

Объем: 20.0 мкл

Столбец: ProntoSil-120-5-C18 AQ

Размер: 2.0 x 75 мм

Размер дота: 5.0 мкм

Поток: 200.00 мкл/мин.

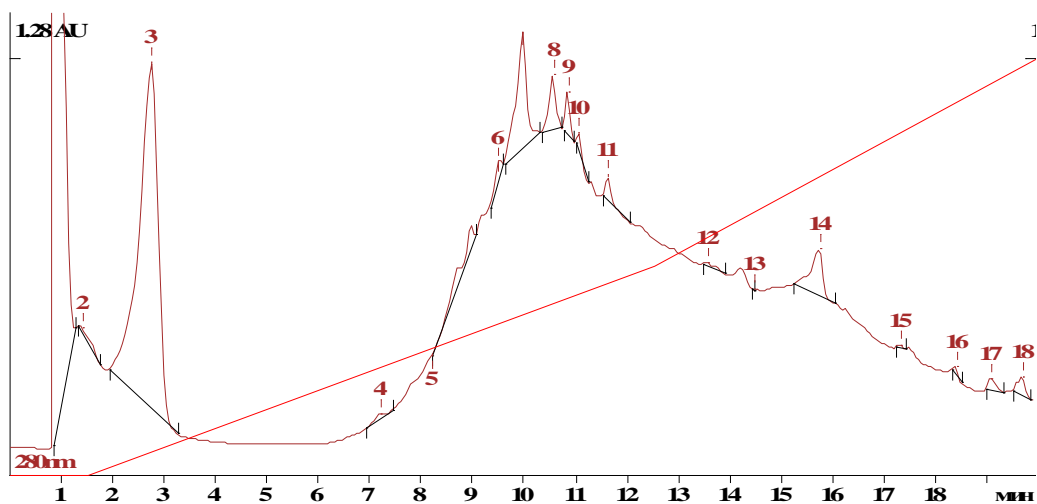
Температура: 35.0°C

Давление: 5.3 МПа

№	Удержание, мкл	Высота, AU	Площадь, AU*мкл	Область, %	
1	177.73	19.11	826.213	50.10	Tyrosol
2	483.23	2.83	207.528	12.59	
3	1466.25	0.14	4.807	0.29	
4	1670.68	-0.02	0.916	0.06	
5	1748.03	0.37	6.392	0.39	
6	1908.02	1.92	81.375	4.93	
7	2069.15	7.30	211.454	12.82	
8	2132.62	0.62	12.544	0.76	
9	2242.82	2.30	55.963	3.39	
10	2348.00	0.11	3.823	0.23	
11	2768.70	0.37	13.470	0.82	
12	2902.81	0.08	2.636	0.16	
13	3086.23	0.01	8.630	0.52	
14	3185.77	0.09	2.935	0.18	
15	3403.81	0.06	1.314	0.08	
16	3487.08	0.05	1.004	0.06	
17	3513.10	0.08	1.137	0.07	
18	3599.01	2.13	182.897	11.09	
19	3808.66	0.17	8.568	0.52	
20	3922.68	0.61	15.401	0.93	
21	3981.52	38.57	1649.007	100.00	

Содержание сухого остатка в экстракте 1: $(100 * m_{\text{сухой остаток}}) / m_{\text{экстракт1}} = (100 * 0.1558) / 44.854 = 0.347 \%$
Содержание тирозола в сухой части экстракта 1: $100 * \frac{\text{тирозол на хром. экстракт1} * C_{\text{тирозол в калибр. ап.3}}}{\text{тирозол на хром. калибр. сол.3} * C_{\text{тирозол в калибр. ап.3}}} = ((100 * 4.807 * 3.3/200)) / (14.014 * 155.8/3) = 0.0109\%$ (калибр. ап. 3 - 220 нм)
Содержание салидрозидов в сухой части экстракта 2: $C_{\text{тирозол в сухой части экстр. 1}} 2.17 = 0.024\%$

Рисунок А8. Определение содержания салидрозидов в побеге имматурных растений *R.semenovii*

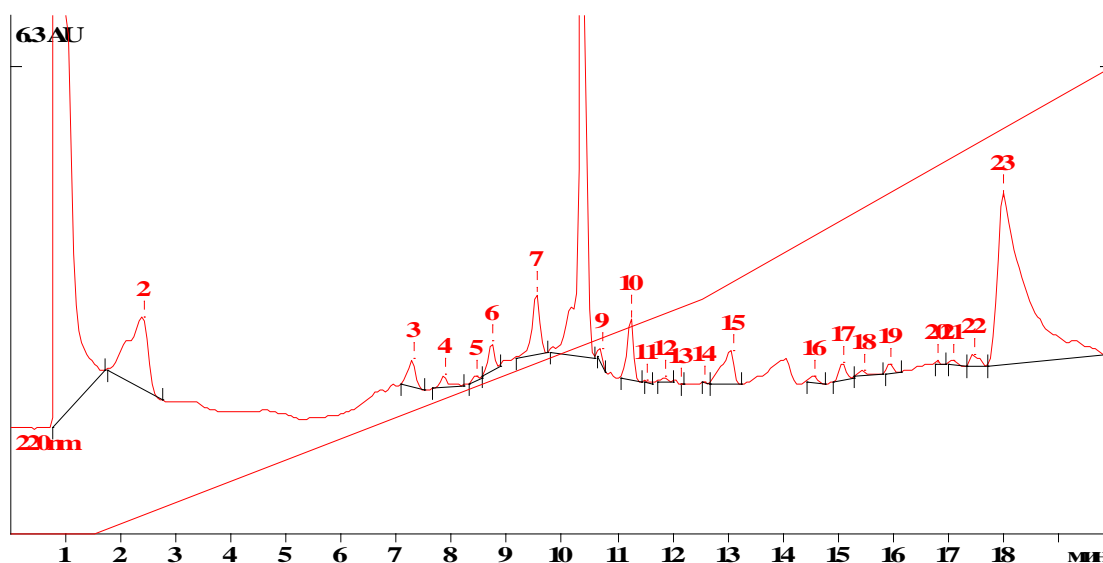


Дата: 07.12.2021 12:17:49
Образец: корни имматурных растений *R.semenovii*; 215мг/20мл MeOH-H₂O; 20мкл
Объем: 20.0 мкл
Столбец: ProntoSil-120-5-C18 AQ
Размер: 2.0 x 75 мм
Размер дета.: 5.0 мкм
Поток: 200.00 мкл/мин.
Температура: 35.0°C
Давление: 5.4 МПа

№	Удержание, мкл	Высота, AU	Площадь, AU*мкл	Область, %	
1	185.47	18.71	553.611	80.03	Tyrosol
2	285.29	0.02	1.342	0.19	
3	553.58	1.07	92.371	13.35	
4	1437.99	0.02	0.546	0.08	
5	1644.51	0.00	2.036	0.29	
6	1900.71	0.04	0.875	0.13	
7	1995.12	0.36	17.289	2.50	
8	2111.58	0.17	5.176	0.75	
9	2167.61	0.14	2.617	0.38	
10	2215.54	0.08	1.674	0.24	
11	2325.51	0.08	2.041	0.30	
12	2711.65	0.01	0.566	0.08	
13	2888.30	0.00	-0.003	0.00	
14	3145.98	0.15	7.867	1.14	
15	3455.56	0.01	0.165	0.02	
16	3673.43	0.03	0.453	0.07	
17	3812.42	0.04	1.306	0.19	
18	3933.39	0.06	1.796	0.26	
	3981.18	20.99	691.734	100.00	

Содержание сухого остатка в экстракте 2: $(100 * 0.2146) / 54.7186 = 0.392\%$
Содержание тирозола в сухой части экстракта 2: $(100 * 0.546 * 3.3 / 200) / (2.818 * 215 / 20) = 0.0297\%$ (калибр. ап. 3 – 280 нм).
Содержание салидрозидов в сухой части экстракта 2: 0.065%

Рисунок А9. Определение содержания салидрозидов в корнях имматурных растений *R.semenovii*



Дата: 06.12.2021 17:16:17

Образец: побеги *R. semenovii* во время цветения; 138мг/3мл MeOH-H₂O(2:1); 20мкл

Объем: 20.0 мкл

Столбец: ProntoSil-120-5-C18 AQ

Размер: 2.0 x 75 мм

Размер детали: 5.0 мкм

Поток: 200.00 мкл/мин.

Температура: 35.0°C

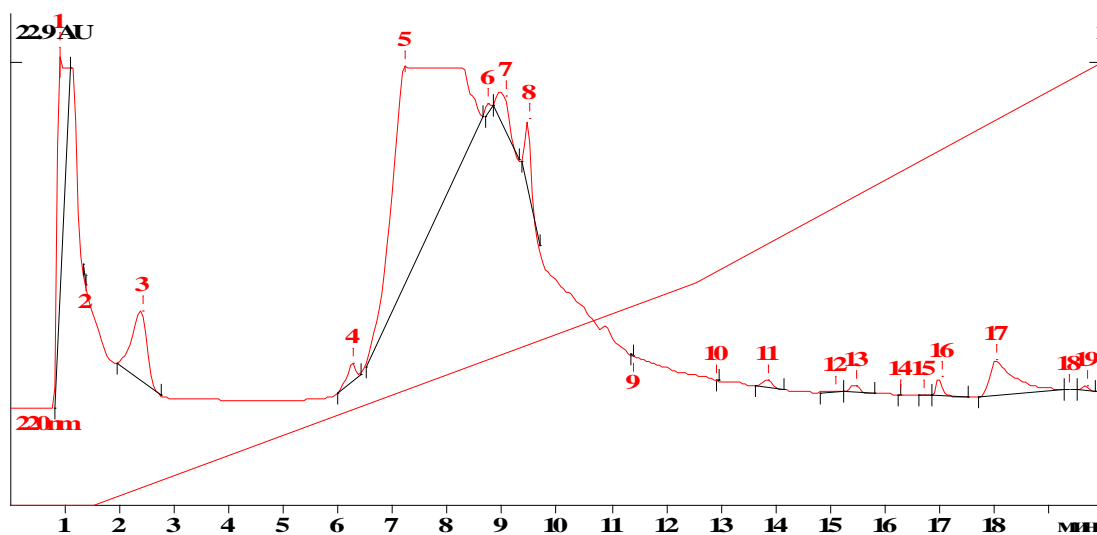
давление: 5.3 МПа

№	Удержание, мкл	Высота, AU	Площадь, AU*мкл	Область, %	
1	176.23	18.28	809.209	54.77	Tyrosol
2	480.64	0.99	83.059	5.62	
3	1456.73	0.38	12.771	0.86	
4	1572.13	0.17	5.136	0.35	
5	1688.47	0.06	1.092	0.07	
6	1745.92	0.41	9.593	0.65	
7	1908.68	0.91	27.405	1.85	
8	2075.96	6.02	181.736	12.30	
9	2138.76	0.21	3.357	0.23	
10	2247.35	0.95	23.498	1.59	
11	2300.41	0.01	0.202	0.01	
12	2371.96	0.07	2.020	0.14	
13	2430.52	0.00	-0.013	0.00	
14	2513.80	0.02	0.197	0.01	
15	2610.87	0.47	21.679	1.47	
16	2909.15	0.10	3.489	0.24	
17	3016.30	0.23	6.176	0.42	
18	3084.14	0.07	2.135	0.14	
19	3187.87	0.13	2.913	0.20	
20	3356.93	0.06	0.926	0.06	
21	3410.88	0.07	2.262	0.15	
22	3488.76	0.16	6.072	0.41	
23	3597.83	2.34	272.647	18.45	
	3981.48	32.10	1477.587	100.00	

Содержание сухого остатка в экстракте 3: $(100 * 0.1376) / 49.9366 = 0.276 \%$

Содержание тирозола в сухой части экстракта 3: $(100 * 12.771 * 3.3/200) / (14.014 * 138/3) = 0.0327\%$ (калибр. ап. 3 - 220 нм). Содержание салидрозидов в сухой части экстракта 3: 0.071%

Рисунок А10. Определение содержания салидрозидов в период цветения в побегах растений *R. semenovii*



Дата: 06.12.2021 17:09:06

Образец: корень *R. semenovii* в период цветения; 169.8мг/3мл MeOH-H₂O(2:1); 20мкл

Объем: 20.0 μl

Столбец: ProntoSil-120-5-C18 AQ

Размер: 2.0 x 75 мм

Размер дет.: 5.0 μm

Поток: 200.00 мкл/мин
 температура: 35.0°C
 Давление: 5.0 МПа

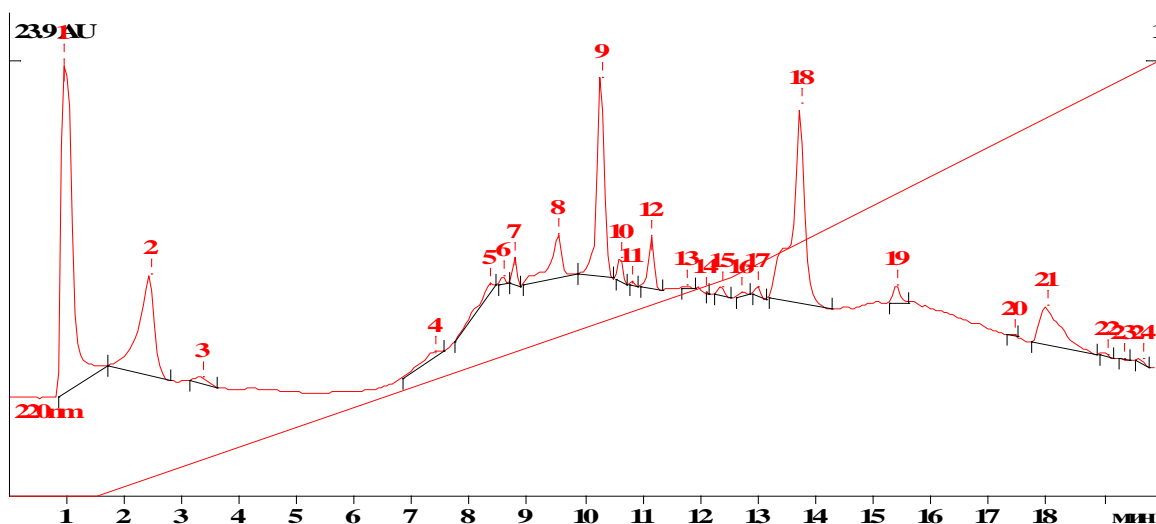
№	Удержание, мкл	Высота, AU	Площадь, AU*мкл	Область, %	
1	179.39	13.04	340.195	9.88	Tyrosol
2	270.65	-0.06	-0.329	-0.01	
3	479.76	3.59	232.402	6.75	
4	1250.88	0.86	27.442	0.80	
5	1445.62	11.01	2381.572	69.20	
6	1743.63	0.43	6.033	0.18	
7	1807.77	1.76	85.933	2.50	
8	1896.01	4.02	109.105	3.17	
9	2274.53	0.00	-0.012	0.00	
10	2581.62	0.00	-0.016	0.00	
11	2769.09	0.37	14.597	0.42	
12	3011.84	0.03	1.311	0.04	
13	3091.84	0.40	16.502	0.48	
14	3247.84	0.00	-0.006	0.00	
15	3335.29	0.01	0.292	0.01	
16	3396.28	1.01	25.233	0.73	
17	3604.27	1.85	192.118	5.58	
18	3869.58	0.05	1.013	0.03	
19	3931.22	0.28	7.663	0.22	
	3981.73	38.77	3441.775	100.00	

Содержание сухого остатка в экстракте 4: $(100 * 0.4367) / 42.8450 = 1.02 \%$

Содержание тирозола в сухой части экстракта 4: $(100 * 27.442 * 3.3/20) / (80.025 * 169.8/3) = 0.0999\%$ (калиб. ап. 2 – 220нм)

Содержание салидрозидов в сухой части экстракта 4: 0.217%

Рисунок А11. Определение содержания салидрозидов в период цветения в корнях растений *R. semenovii*



Дата: 06.12.2021 17:13:34
 образец: созревании семян в побег растений *R. semenovii*; 229мг/3мл MeOH-H₂O(2:1); 20мкл
 Объем: 20.0 μl
 столбец: ProntoSil-120-5-C18 AQ
 размет: 2.0 x 75 мм
 размер дет.: 5.0 μm
 Поток: 200.00 мкл/мин
 Температура: 35.0°C
 Давление: 7.8 МПа

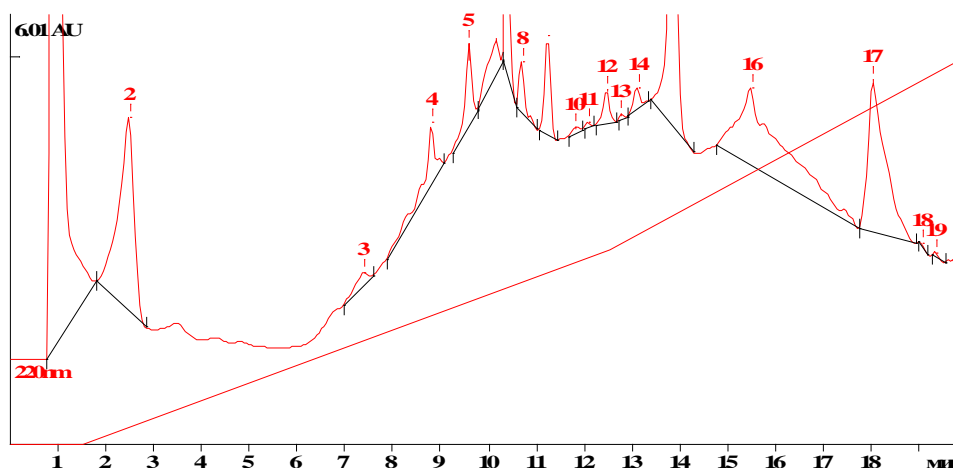
№	Удержание, мкл	Высота, AU	Площадь, AU*мкл	Область, %	
1	192.92	18.35	811.120	30.59	Tyrosol
2	487.58	5.59	358.530	13.52	
3	673.22	0.35	16.845	0.64	
4	1476.93	0.29	21.291	0.80	
5	1669.20	0.47	29.496	1.11	
6	1714.81	0.46	8.356	0.32	
7	1756.73	1.56	28.352	1.07	
8	1905.35	2.43	121.169	4.57	
9	2053.97	11.14	315.598	11.90	
10	2122.27	1.44	30.918	1.17	
11	2161.47	0.24	3.570	0.13	
12	2230.93	2.96	72.243	2.72	
13	2351.50	0.14	4.432	0.17	
14	2416.68	-0.01	-0.045	0.00	
15	2472.90	0.52	11.136	0.42	
16	2540.25	0.20	5.253	0.20	
17	2599.77	0.57	12.563	0.47	
18	2744.40	11.07	576.668	21.75	
19	3081.01	1.02	28.182	1.06	
20	3489.60	0.07	1.275	0.05	
21	3598.08	2.15	181.545	6.85	
22	3807.61	0.14	3.816	0.14	
23	3863.03	0.08	1.475	0.06	
24	3928.11	0.26	7.958	0.30	
	3979.18	61.51	2651.834	100.00	

Содержание сухого остатка в экстракте 5: $(100 * 0.2294) / 48.1120 = 0.477\%$

Содержание тирозола в сухой части экстракта 5: $(100 * 21.991 * 3.3/20) / (80.025 * 229/3) = 0.0575\%$ (калиб. ап. 2 – 220 нм)

Содержание салидрозидов в сухой части экстракта 5: 0.125%

Рисунок А12. Определение содержания салидрозидов при созревании семян в побегах растений *R. semenovii*



дата: 06.12.2021 17:07:21

образец: корни *R. semenovii* при созревании семян; 245мг/5мл MeOH-H₂O(2:1); 20мкл

объем: 20.0 µl

столбец: ProntoSil-120-5-C18 AQ

размер: 2.0 x 75 мм

размет дет.: 5.0 µm

Поток: 200.00 мкл/мин

Температура: 35.0°C
Давление: 5.5 МПа

№	Удержание, мкл	Высота, AU	Площадь, AU*мкл	Область, %	Tyrosol
1	178.00	19.13	952.994	43.07	
2	498.45	3.03	224.982	10.17	
3	1475.65	0.21	11.331	0.51	
4	1761.65	0.97	46.873	2.12	
5	1919.94	1.25	37.794	1.71	
6	2030.23	0.53	29.772	1.35	
7	2080.57	3.17	69.888	3.16	
8	2139.65	0.85	21.963	0.99	
9	2246.87	1.57	40.439	1.83	
10	2361.50	0.09	2.970	0.13	
11	2413.05	0.08	1.595	0.07	
12	2494.36	0.54	16.841	0.76	
13	2553.78	0.08	1.454	0.07	
14	2618.50	0.33	9.475	0.43	
15	2766.16	7.48	267.651	12.10	
16	3093.43	1.20	272.938	12.34	
17	3604.68	2.36	199.703	9.03	
18	3811.66	0.08	2.049	0.09	
19	3865.93	0.08	1.700	0.08	
	3980.82	43.01	2212.410	100.00	

Содержание сухого остатка в экстракте 6: $(100 * 0.2446) / 48.5895 = 0.503 \%$

Содержание тирозола в сухой части экстракта 6: $(100 * 11.331 * 3.3/200) / (14.014 * 245/5) = 0.0272\%$ (калиб. ап. 3 – 220 нм)

Содержание салидрозидов в сухой части экстракта 6: 0.059%

Рисунок А13. Определение содержания салидрозидов при созревании семян в корнях растений *R. semenovii*

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.


ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT
№ 35735

ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION



(21) 2021/0788.1

(22) 10.06.2021

(45) 01.07.2022

(54) Тғасірібелдегі гипотиреозды емдеу тәсілі
Способ лечения гипотиреоза в эксперименте
Method for treatment of hypothyroidism in experiment

(73) Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің «Генетика және физиология институты» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (KZ)
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт генетики и физиологии» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (KZ)
Republican state enterprise on the right of economic management «Institute of Genetics and Physiology» of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (KZ)

(72) Кудрина Наталья Олеговна (KZ) Kudrina Natalya Olegovna (KZ)
Корбозова Назым Курманбаевна (KZ) Korbozova Nazym Kurmanbayevna (KZ)
Кобылина Татьяна Николаевна (KZ) Kobylina Tatyana Nikolaevna (KZ)
Терлецкая Нина Владимировна (KZ) Terletskaya Nina Vladimirovna (KZ)



ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Н. Әбілқайыров
Н. Абулқайыров
N. Abulkairov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМҚ директорының м.а.
И.о. директора РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Executive director of RSE «National institute of intellectual property»

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІНІҢ ҒЫЛЫМ
КОМИТЕТІ

"АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР
ФИЗИОЛОГИЯСЫ ИНСТИТУТЫ"
ШЖҚ РМК



КОМИТЕТ НАУКИ
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ
И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП ПХВ " ИНСТИТУТ
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ "

050060, Алматы қ., әл-Фараби даңғ., 93
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

050060, г. Алматы, пр. аль-Фараби,
93, Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

2020 ж. "18.06" __07-05/71__

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания № 2(3)

Локальная этическая комиссия (ЛЭК)

РГП «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК

Дата заседания: 16 июня 2020 года

Присутствовали:

Демченко Георгий Анатольевич – зав. лаб. физиологии лимфатической системы, д.б.н., профессор;
Калекешов Аскар Маралович – заместитель генерального директора РГП ИФЧЖ КН МОН РК, к.б.н.;
Бахтиярова Шолпан Кадирбаевна – зав.лаб. экологической физиологии, к.б.н.;
Гареев Рауф Ахметович – ГНС ЦЛБСиПИ, д.б.н., профессор;
Кулманов Тимур Есенгалесвич – к.м.н., заместитель директора по науке ЦЛБСиПИ
Капышева Унзира Наурызбаевна - ГНС лаб. экологической физиологии д.б.н., проф.
Кудрина Н.О. – ген. директор ЦЛБСиПИ
Цицури В.И. - д.б.н. г.н.с лаб. нейрофизиологии
Туенбаев М.К. – инженер.

Присутствуют 9 членов ЛЭК, утвержденных Научным Советом РГП на ПХВ «Институт физиологии человека и животных» Комитета Науки МОН РК. Отсутствовали по уважительной причине: Соколов Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор КазНМУ им Асфендиярова

Рахимов Кайролла Дуйсенбаевич - Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук РК.

Заседание Комиссии правомочно принимать решения по всем вопросам повестки дня.

Повестка дня:

Рассмотрение материалов к конкурсной документации на грантовое финансирование по научным и (или) научно-техническим проектам на 2020-2022 годы по проекту «Влияние абнотических стрессовых факторов на морфофизиологические и фитохимические аспекты адаптации и биологическую активность Казахстанского растения *Rhodiola semenovii* Boriss.». Заявитель – к.б.н., Терлецкая Н.В. РГП на пхв «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний» КН МОН РК. Планируемые сроки 01.10.2020-31.12.2022 гг.

Перечень документов, представленных на экспертизу:

Заявление Председателю ЛЭК (Форма В-1);

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІНІҢ ҒЫЛЫМ
КОМИТЕТІ



"АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР
ФИЗИОЛОГИЯСЫ ИНСТИТУТЫ"
ШЖҚ РМК

КОМИТЕТ НАУКИ
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ
И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП ПХВ "ИНСТИТУТ
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ"

050060, Алматы қ., әл-Фараби даңғ., 93
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

050060, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 93,
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

2020 ж. "17.06" _07-05/68_

Профессиональная автобиография главного исследователя и его научного руководителя (в случае диссертационного исследования);
Аннотация НИР (Форма В-2);
Заявка с протоколом планируемых экспериментов (Форма В-3);
Справка о состоянии производственных помещений для проведения доклинических исследований (Форма В-4);
Сведения об оборудовании и аппаратуре, имеющиеся в организации для проведения доклинических исследований (Форма В-5);
Сведения о лабораторных животных и условиях их содержания (Форма В-6);
Перечень методов, используемых при проведении доклинических исследований (Форма В-7);
Перечень стандартных операционных процедур (Форма В-8);
Гарантийное обязательство (Форма В-9);
Резюме главного исследователя и исследователей

Демченко Г.А. – Сейчас начался конкурс на проекты 2020-2022гг. Все подаваемые проекты интересны. Мы сейчас ознакомимся с проектами коротко, и все эксперты, надеюсь, дадут положительные отзывы.

Эксперт 1 – Предусматривают ли исследования в рамках проекта анализ общей и специфической токсичности химических фракций изучаемого растения?

Ответ – Да, Исследования в рамках данного проекта включают анализ общей и специфической токсичности химических фракций из растения *Rhodiola semenovii* Boriss., изучение специфических биологических свойств этих химических фракций, а также анализ и оценку потенциальных фармакологических свойств БАВ, полученных из растения *Rhodiola semenovii* Boriss.

Эксперт 2 – В проекте какие эксперименты планируется проводить с экспериментальными животными?

Ответ – У экспериментальных групп животных будут взяты различные органы для гистологических препаратов для определения влияния на них БАВ экстракта. Эксперименты на животных несут минимальный риск, препараты будут вводиться перорально, с соблюдением гуманных принципов.

Эксперт 3 – Какие показатели будут выбраны в проекте в качестве критерия оценки специфической токсичности исследуемых веществ?

Ответ – В качестве показателей специфической токсичности будет использовано содержание в плазме крови ряда биохимических показателей и активности некоторых ферментов, величины которых отражают функциональное состояние гипофиза, тестикул, печени и почек.

Демченко Г.А. – Вопросов больше нет? Спасибо Заявителю, Вы можете идти. Заслушаем мнение экспертов.

Эксперт №1: Цель исследования изложена ясно. Информации, представленной заявителем, достаточно для того, чтобы высказать обоснованное суждение о соотношении

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІНІҢ ҒЫЛЫМ
КОМИТЕТІ

"АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР
ФИЗИОЛОГИЯСЫ ИНСТИТУТЫ"
ШЖК РМК



КОМИТЕТ НАУКИ
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ
И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП ПХВ "ИНСТИТУТ
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ "

050060, Алматы қ., әл-Фараби даңғ., 93
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

050060, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 93,
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

2020 ж. "18.06" __07-05/71__

соответствующую квалификацию и опыт согласно направлению работ и в проведении биологических исследований. Исследовательские базы соответствуют необходимым требованиям для проведения планируемого исследования, включая наличие вспомогательного персонала и необходимого оборудования.

Заключение эксперта: Рекомендовать к утверждению проведения исследований.

Эксперт №2: План исследования предполагает проведение тестов с минимальной степенью дискомфорта для животных. Все методы будут выполнены в соответствии с правилами, изложенными в руководстве «Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в РК.

Заключение эксперта №2 – Одобрить без замечаний.

Эксперт №3: Заявитель указал, что эксперименты на животных несут минимальный риск, препараты будут введены с соблюдением гуманных принципов. Заявленные методы исследований являются современными, информативными и точными.

Заключение эксперта №3: Рекомендовать к утверждению проведения исследований.

Заявитель на все вопросы и замечания ответил, ответы удовлетворили экспертов, решением ЛЭК вынесено решение об одобрении проведения исследований.

Демченко Г.А.: Приступаем к голосованию. Кто за то, чтобы утвердить заявку по проекту 9 «Влияние абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические и фитохимические аспекты адаптации и биологическую активность Казахстанского растения *Rhodiola semenowii* Boriss.». Заявитель – к.б.н., Терлецкая Н.В. РГП на ПХВ «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний» КН МОН РК.

Единогласно. Воздержавшихся, против – нет.

Постановили:

Локальная этическая комиссия РГП на ПХВ «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК, в соответствии с заключениями экспертов, одобряет проведение исследований с участием животных по проекту: «Влияние абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические и фитохимические аспекты адаптации и биологическую активность Казахстанского растения *Rhodiola semenowii* Boriss.». Заявитель – к.б.н., Терлецкая Н.В. РГП на пхв «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний» КН МОН РК.

Решение ЛЭК:

Одобрить проведения исследования и документов заявки № 9. В рамках проекта «Влияние абиотических стрессовых факторов на морфофизиологические и фитохимические аспекты адаптации и биологическую активность Казахстанского растения *Rhodiola semenowii* Boriss.». Заявитель – к.б.н., Терлецкая Н.В. РГП на пхв «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации и предклинических испытаний» КН МОН РК.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІНІҢ ҒЫЛЫМ
КОМИТЕТІ

"АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР
ФИЗИОЛОГИЯСЫ ИНСТИТУТЫ"
ШЖҚ РМК



КОМИТЕТ НАУКИ
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ
И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП ПХВ "ИНСТИТУТ
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ"

050060, Алматы қ., әл-Фараби даңғ., 93
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

050060, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 93,
Тел.87272 (45-54-35), (69-48-57)

2020 ж. "18.06" _07-05/71" _

Сроки действия решения ЛЭК от 01.10.2020 г. по 31.12.2022 г. По истечении этого периода Заявитель обязан представить в ЛЭК отчет о выполненной работе для контроля за соблюдением этически-правовых норм, указанных в Положении. Ответственность за представление в ЛЭК отчета по исследованию возлагается на исследователя к.б.н. Терлецкую Н.В.

Председатель Локальной Этической Комиссии
Зав. лаб. лимфатической системы РГП «ИФЧЖ»
КН МОН РК, доктор мед. наук



Демченко Г.А.

Секретарь ЛЭК, зав. лаб. экологической
физиологии, канд.биол.наук

Бахтиярова Ш.К.

16.06. 2020 г.