ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК: 615.322:582.5(575.31)

На правах рукописи

МАВЛОНАЗАРОВА СУЛХИЯ НОЁБШОЕВНА

«ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРЁХ ВИДОВ ФЕРУЛЫ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ТАДЖИКИСТАНЕ»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата фармацевтических наук по специальностям

3.4.2. Фармацевтическая химия и фармакогнозия

3.3.19. Микробиология

Научные руководители:

доктор фармацевтических наук,

профессор, академик НАНТ

Юсуфи Саломуддин Джаббор,

доктор медицинских наук, профессор

Саторов Саидбег

Душанбе – 2026

О Г Л А В Л Е Н И Е

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…..... 6

ВВЕДЕНИЕ……..... 7-10

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ…...…… 11-16

ГЛАВА 1. СИСТЕМАТИКА И БИОЛОГОЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L. (обзор литературы)..... 17-58

1.1. Систематика растений рода *Ferula* L. …… 17

1.2. Биологическая характеристика растений рода *Ferula* L. …….. 20

1.3. Метаболомика и метабаломный анализ …….. 29

1.4. Фитохимические свойства растений рода *Ferula* L. …….. 34

1.5. Фенолы и антиоксидантная активность видов рода *Ferula* L. 41

1.6. Противовирусные и антибактериальные свойства растений рода *Ferula* L. . ……..... 46

1.6.1. Противовирусные свойства растений рода *Ferula* L. ……..... 46

1.6.2. Антибактериальная активность растений рода *Ferula* L ..…… 51

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…..... 59-69

2.1. Использованные виды растения……..... 59

2.2. Микроскопическое исследование…… 59

2.3. Получение исследуемых образцов из корней и семян растений... 60

2.3.1. Получение сухого этанольного экстракта из корней 60

2.3.2. Получение сухого порошка из камеди корней …….. 61

2.3.3. Получение сухого этанольного экстракта из семян 61

2.3.4. Получение сухого порошка из выжимок семян ..……..... 61

2.4. Фитохимическое исследование……..... 61

2.5. Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия …….....….. 62

2.6. Ультравысокопроизводительная жидкостная хроматография … 63

2.7. Определение антиоксидантной активности……... 63

2.8. Анализ содержания общих полифенолов……..... 64

2.9. Изучение противогриппозной активности исследуемых

объектов ……..... 64
2.9.1. Вирусы, химические вещества и препараты сравнения …….. 64
2.9.2. Изучение токсичности исследованных образцов 65
2.9.3. Изучение влияния исследуемых образцов на гемагглютинирующую активность вирусов гриппа штаммов H1N1 и H3N2. …... 66
2.9.4. Оценка противовирусной активности экстрактов растений рода *Ferula* L. в отношении вирусов гриппа ……. 67
2.10. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности …….. 68
2.10.1. Приготовление бумажных дисков ……. 68
2.10.2. Тестовые штаммы микроорганизмов ……. 68
2.10.3. Питательные среды ……. 68
2.10.4. Приготовление инокулята …… 68
2.10.5. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности 69
2.11. Методы статистической обработки результатов исследования…… 69
ГЛАВА 3. МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ КОРНЕЙ РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L……..... 70-77
3.1. Микроскопическое изучение корня *F. violacea* 70
3.2. Микроскопическое изучение корня *F. kuhistanica* 72
3.3. Микроскопическое изучение корня *F. gigantea* 74
ГЛАВА 4. НЕЦЕЛЕВОЕ МЕТАБОЛОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *FERULA VIOLACEA* ……. 78-98
4.1. Идентификация метаболитов *F. violacea* с использованием нецелевой метаболомики……. 78
4.2. Метаболомное профилирование *F. violacea*……..... 84
4.3. Метаболические различия между корнями и семенами *F. violacea*…… 90

4.4. Влияние методов обработки на метаболический состав растительного материала. ……..... 93

ГЛАВА 5. ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРНЕЙ И СЕМЯН ИССЛЕДОВАННЫХ ВИДОВ ФЕРУЛЫ …….. 99-118

5.1. Фитохимический анализ экстрактов, полученных из корней и семян *Ferula violacea* …… 99

5.2. Фитохимический анализ спиртового экстракта, полученного из корней вида *Ferula kuhistanica*…… 109

5.3. Фитохимический анализ спиртового экстракта, полученного из корней вида *Ferula gigantea*……. 112

ГЛАВА 6. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩИХ ПОЛИФЕНОЛОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КОРНЕЙ И СЕМЯН РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L. ……..... 119-122

6.1. Содержание общих полифенолов в корнях и семенах исследуемых видов рода *Ferula* L…….. 119

6.2. Оценка антиоксидантного потенциала образцов, полученных из корней и семян исследуемых видов *Ferula* L…….. 121

ГЛАВА 7. ВИРУСИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СВОЙСТВА РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L…… 123-132

7.1. Исследование активности исследуемых образцов против вирусов гриппа……..... 123

7.2. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности……..... 129

ГЛАВА 8. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ……... 133-146

ВЫВОДЫ ……..... 147

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 149

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 151-190
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ……. 191-195

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

F. violacea	*Ferula violaceae* Korov.
F. kuhistanica	*Ferula kuhistanica* Korov.
F. gigantea	*Ferula gigantea* Korov.
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
УВЭЖХ	Ультравысокопроизводительная жидкостная хроматография
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
NP	Natural product (Натуральный продукт)
ChEBI	Chemical Entities of Biological Interest (Химические соединения, представляющие биологический интерес)
COCONUT	COlleCtion of Open Natural ProdUcTs (Коллекция открытых природных соединений)
TIC	Total ion chromatogram (Полная ионная Хроматограмма)
RT	Retention Time (Время удержания)
EC	Effective concentration (Эффективная конфцентрация)
ИС	Индекс селективности
ХТИ	Химиотерапевтический индекс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Ферула (лат. Ferula) относится к отделу цветковых растений, семейства Зонтичные (*Apiaceae*), разновидности которых произрастают в различных регионах земного шара: Центральной Азии, страны Восточной Азии с умеренным климатом, Средиземноморье, Северная и Западная Африка и некоторые страны Европы и американского континента [231, с. 1248-1259; 248, с. 1233-1257].

«Надземные и подземные части представителей рода ферулы характеризуются широким химическим разнообразием. Лечебный эффект различных видов этого растения обусловлен повышенным содержанием эфирного масла, феруловой кислоты, асарезена, фарнезиферола, умбеллиферона, сесквитерпена, асафоетида, сесквитерпенового кумарина, асимафоетидиола и другими химическими соединениями [232]. Наличие терпеноидов, включая дитерпены и сесквитерпены, и связанные с ними антимикробные, противогрибковые и противопаразитарные эффекты, ещё больше подчёркивают терапевтический потенциал этого рода растений» [238, с. 31-39].

Камедь (млечный сок) является одним из ценных компонентов представителей рода ферулы, который применяют в сухом и свежем виде, в водном и спиртовом экстрактах и настойках. Экстракты и настойки из надземных и подземных частей различных видов этой группы растений использовали и применяют при патологиях инфекционного и неинфекционного происхождения: туберкулёзе лёгких, сифилисе, стафилококковых, стрептококковых и вирусных заболеваниях, сахарном диабете, ревматизме, бронхиальной астме, болезнях печени, почек и церебральном атеросклерозе [80, с. 419-422; 223, с. 59-62; 264].

Растения рода *Ferula* L. издавна используются для терапии заболеваний нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, боли, депрессии и судороги, для лечения злокачественных новообразований [158; 247; 256, с. 1913-1921].

Фитохимический состав и биологическая активность видов рода *Ferula* L. могут значительно варьировать. Так, исследования *F. communis* выявили различия в содержании фенольных соединений и уровне антиоксидантной активности, в зависимости от типа экстрагента и метода экстракции. Авторы [225] отмечают, что «более высокая концентрация фенолов и выраженная антиоксидантная активность характерны для популяций, произрастающих в высокогорных районах».

Метаболомный анализ позволяет изучать весь химический профиль каждой части лекарственного растения, выявлять новые перспективные природные соединения и обеспечивать надёжность и эффективность фитотерапии, учитывая изменчивость состава растений из-за условий окружающей среды, выращивания и сезона. Использование метаболомных методов исследования лекарственных растений необходимо для идентификации активных соединений**,** контроля качества и стандартизации фито-препаратов**,** понимания механизмов их действия и безопасности. Комплексное изучение биологически активных соединений, с помощью передовых аналитических методов, открывает перспективы для открытия и разработки новых фармацевтических препаратов, потенциально способных улучшить качество жизни и здоровье человека [99, с. 1047-1056; 130, с. 191-193].

«Экстракты из корней и надземных частей растения рода ферулы оказывают ингибирующее действие на различные вирусы, что делает их привлекательной альтернативой обычным противовирусным средствам» [208; 287, с. 123-132]. Согласно имеющимся научным данным, «представители рода *Ferula* L. обладают сильным антибактериальным и противогрибковым действием [114; 132, с. 82-93]. Также клинические исследования показали, что некоторые виды, такие как *F. assa-foetida*, могут эффективно использоваться при лечении COVID-19» [83, с. 152-165; 258, с. 364-385].

«Республика Таджикистан характеризуется не только специфическими природно-климатическими условиями, но и разнообразием флоры и фауны.

Различные виды рода *Ferula* L., в основном горные растения, преимущественно произрастают на высотах от 300 до 3600 м над уровнем моря. На территории нашей страны, являющейся высокогорным регионом, встречаются 37 видов представителей этого рода растения, 6 из которых — эндемичные виды для Республики Таджикистан» [4, с. 321-326].

Анализ научной литературы позволяет заключить, что фармакогностическая характеристика (включая микроскопическое и метаболомное исследования) представителей рода *Ferula* L., в частности видов *F. violacea*, *F. gigantea* и *F. kuhistanica*, произрастающих на территории Республики Таджикистан, остаётся неизученной. Следовательно, углублённое фармакогностическое исследование данных видов ферулы представляет большой научно-практический интерес и является весьма актуальным.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Исследования по изучению большинства видов рода *Ferula* L. преимущественно проводились учёными из ближнего и дальнего зарубежья. Узбекскими исследователями изучен химический состав надземной и подземной частей видов ферулы, произрастающих на территории этой страны [21, с. 275-284; 38, с. 52-56; 170, с. 172-177; 240]. Сообщается о лечебно-профилактическом эффекте видов данного растения, встречающихся на территории Казахстана, Кыргызстана и Туркменистана [2, с. 487-503; 51, с. 109-111]. Фитохимической характеристике *F. tadshikorum,* произрастающей на территории Таджикистана, посвящены работы Sharopov F. и соавт. [266, с. 18-23]. Изучению фитохимических свойств и биологической активности представителей рода ферулы посвящены труды многочисленных исследователей европейских и азиатских стран [74; 98, с. 31-39; 119, с. 9-14; 230; 268]. Антибактериальная активность *F. gigantea* ранее была описана в трудах А. Ф. Хасанова [49, с. 7-11; 50, с. 96-98].

Отсутствие в доступной литературе исчерпывающих сведений о фармакогностических характеристиках *F. violacea, F. gigantea* и

F.kuhistanica, произрастающих в различных природно-климатических зонах Таджикистана, обуславливает актуальность настоящего диссертационного исследования

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационное исследование имеет непосредственную связь с «Государственной программой развития фармацевтической промышленности Республики Таджикистан на 2021–2025 годы» (Постановление Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 года № 569) [34], научной темой кафедры фармакогнозии и организации экономикой фармации «Растительное сырьё ущелья реки Харангон» (Государственный регистрационный номер № 0124TJ1579) и инициативной научно-исследовательской темы кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии «Изучение антибактериальной активности лекарственных растений Таджикистана» ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Изучить фармакогностическую характеристику трёх видов рода ферулы: *Ferula violacea, Ferula gigantea* и *Ferula kuhistanica,* произрастающих на территории Республики Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Провести микроскопическое изучение корней исследуемых видов ферулы.
2. Провести нецелевое метаболомное исследование корней и семян *F. violacea,* как основного объекта исследования.
3. Изучить специфичность метаболомного профиля корней и семян *F. violacea* в зависимости от органа и способа получения исследуемых образцов (камеди, выжимок и экстрактов).
4. Изучить фитохимические свойства образцов, полученных из корней и семян исследуемых видов ферулы.
5. Определить содержание общих полифенолов и антиоксидантный потенциал образцов, полученных из корней и семян исследуемых видов ферулы.
6. Оценить вирусингибирующий, антибактериальный и противогрибковый эффекты образцов, полученных из корней и семян исследуемых видов ферулы.

Объект исследования. Объектами исследования являлись камедь, выжимки и экстракты, полученные из корней и семян трёх видов рода *Ferula* L.: *F. violacea, F. gigantea* и *F. kuhistanica,* произрастающих на территории Республики Таджикистан.

Предмет исследования. Фармакогностическая характеристика, в частности, микроскопическое исследование, изучение метаболомного профиля вида *F. violacea,* сравнительный фитохимический анализ, оценка вирусингибирующего эффекта, антибактериальной и противогрибковой

активности экстрактов, полученных из корней и семян исследуемых объектов.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведено микроскопическое исследование строения корней *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea.*
2. Представлен первый комплексный нецелевой метаболомный анализ *F. violacea*.
3. Впервые продемонстрирована специфичность метаболомного профиля корней и семян *F. violacea* в зависимости от органа растений и способа получения исследуемого образца.
4. Впервые получены данные о фитохимической характеристике корней и семян исследованных видов ферулы.
5. Впервые получена информация о содержании общих полифенолов и антиоксидантом потенциале корней и семян исследованных видов ферулы.
6. Впервые установлена противовирусная активность образцов, полученных из корней и семян исследованных видов ферулы.
7. Получены дополнительные данные об антибактериальных и противогрибковых свойствах образцов, полученных из корней и семян исследованных видов ферулы.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость данной диссертационной работы заключается в существенном расширении сведений о фармакогностической характеристике видов ферулы: *F. violacea, F. kuhistanica и F. gigantea,* произрастающих на территории Республики Таджикистан. Полученные результаты имеют большое значение в поиске природных источников и дальнейшей перспективе разработки на основе видов ферулы эффективных лекарственных средств. Обширное химическое разнообразие, выявленное в данном исследовании, значительно расширяет метаболомный ландшафт рода

Ferula L. и даёт ценную информацию о биосинтетических путях, протекающих в этих растениях.

Практическая значимость выполненной работы состоит в том, что впервые получена информация о фармакогностической характеристике трёх видов ферулы. Полученные данные о морфолого-анатомической структуре корней, метаболомном профиле корней и семян вида *F. violacea,* результаты изучения фитохимических свойств можно будет использовать с целью проведения межвидовой дифференциации рода ферулы. Результаты изучения противовирусной и антибактериальной активности камеди и спиртовых экстрактов могут быть использованы при выборе природных источников и перспективных фармацевтических субстанций для разработки новых отечественных фитопрепаратов, обладающих выраженными противовирусными и антибактериальными свойствами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Определен комплекс микроскопических признаков корней и выявлен уникальный состав из 419 метаболитов для вида *F. violacea*. Установлена зависимость состава от способа экстракции и органоспецифичность накопления соединений: в корнях преобладают высокомолекулярные вещества и терпеноиды, а в семенах — низкомолекулярные метаболиты, аминокислоты и алкалоиды.
2. Выявлена вариабельность содержания полифенолов в зависимости от вида и органа растения. Доказано, что наибольшей антиоксидантной активностью обладают этаноловые экстракты корней и выжимки из семян *F. violacea*.
3. Установлена высокая вирусингибирующая активность экстрактов и камеди видов *F. violacea* и *F. kuhistanica* в отношении вирусов гриппа A(H1N1) и A(H3N2). Доказано селективное антимикробное действие *F. violacea*, характеризующееся выраженным бактерицидным эффектом в отношении грамположительных бактерий.

Степень достоверности результатов. Научные положения и выводы диссертационной работы основываются на достаточно большом объёме лабораторной работы, благодаря использованию современного сертифицированного оборудования, множественной повторности и современных компьютерных методов статистической обработки, а также положительных отзывов на опубликованные научные статьи в журналах, входящих в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан**,** и международных журналах**,** индексируемых в базе данных СКОПУС.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия и фармакогнозия, пунктов: 1. «Определение и получение новых активных веществ, их природного происхождения, выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ»; 3. «Изучение состава лекарственного растительного сырья, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе» и 3.3.19. Микробиология, пункт 11. «Действие биотических и абиотических факторов на микроорганизмы, механизмы их адаптации и резистентности к факторам внешней среды»

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования. Автором самостоятельно проведён информационный поиск по теме диссертационной работы, анализ первоисточников и анализ данных научной литературы по теме диссертационной работы.

Лабораторная и экспериментальная часть работы выполнены автором самостоятельно на базах кафедры фармакогнозии и организации экономикой фармации ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (г. Душанбе, РТ); лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана», лаборатории противовирусной защиты

Научно-производственного центра микробиологии и вирусологии (Алматы, Казахстан) и в лаборатории Биологии растений Ратгерского Университета (Нью-Джерси, США).

Постановка цели и задач исследования, а также обсуждение результатов и обобщение выводов диссертационной работы осуществлены при участии научных руководителей. Личный вклад автора указывается по тексту диссертации, а также в списке публикаций автореферата.

Автор непосредственно принимал участие в планировании работы на всех этапах проведённых исследований, проанализировал современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, проводил статистическую обработку полученных материалов, анализировал результаты исследований, обобщил их в выводах и практических рекомендациях, подготовил публикации и доклады. Основной и решающий объём работы выполнен самостоятельно, содержит ряд новых результатов и свидетельствует о личном вкладе диссертанта в науку.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения работы изложены и обсуждены на следующих конференциях: XVII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвящённой теме: «Актуальные вопросы современных научных исследований» (Душанбе, 2022); Международной научно-практической конференции «Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы», (Кемерово, РФ, 2023); The 2nd International Conference on Natural Products and Chronic Diseases (Jokarta, Indonesia, 2024); International Conference of Clinical Microbiology, Virology and Infectious Diseases (Vienna, Austria, 2024); International symposium «Plants and Human Health» (Душанбе, 2024); Республиканской научно-практической апрельской конфенреции молодых учёных и студентов НОУ “Медико-социальный институт Таджикистана”

(Душанбе, 2025); ежегодной V международной конференции НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана» (Душанбе, 2025).

Апробация диссертациой работы состоялась на заседании межкафедральной проблемной комиссии по теоретическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (№ 5 от 13.05.2025 года).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 23 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан**,** и 3 статьи в журналах**,** индексируемых в SCOPUS, а также 16 статей и тезисов в сборниках научно-практических конференций и симпозиумов.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 195 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, рекомендаций и списка литературы, включающего 305 источников, в том числе 52 работы на русском и 253 на иностранных языках. Диссертационная работа содержит 23 рисунка и 23 таблицы.

ГЛАВА 1. СИСТЕМАТИКА И БИОЛОГОЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L.
(обзор литературы)

1.1. Систематика растений рода *Ferula* L.

«Род ферулы (*Ferula* L.) относится к трибе *Peucedarteae* Dumort., подсемейства *Apioideae* Drude семейства *Apiaceae* Lindl. (*Umbelliferae* Juss.). Среди представителей семейства зонтичных (*Apiaceae*) род *Ferula* L. является одним из крупнейших и, включает в свой состав множество видов, широко используемых в традиционной медицине, которые являются перспективными источниками биологически активных веществ [22, с. 142-147]. Разновидности ферулы произрастают в различных регионах земного шара: Средиземноморье, Северная и Западная Африка, в Азиатских странах, преимущественно в Центральной и Восточной Азии» [159, с.1581-1601; 284, с. 1-9].

В связи с достаточно «большим количеством видов, широким распространением и недостаточно изученной морфологии и фармакогностических параметров как общераспространенных, так и, эндемичных видов род *Ferula* L. представляет определённые затруднения при составлении систематики» [280]. По данным авторов «идентификация вида часто требует наличие всего растения — корней, оснований стеблей, прикорневых листьев и спелых плодов, которые редко присутствуют на одном гербарном листе» [299, с. 425-431].

«Несмотря на то, что большинство видов рода ферулы как ценные пищевые приправы, обладающие множеством лечебных свойств известны со времён глубокой древности, первая систематическая классификация этих растений была предложена шведским натуралистом Карлом фон Линней только в 753 году в книге «Species Plantarum». Им, впервые были описаны и систематизированы 9 видов ферулы: *Ferula canadensis, Ferula communis,*

Ferula ferulago, Ferula glauca, Ferula meoides, Ferula nodiflora, Ferula orientalis,Ferula tingitana и F. assa-foetida» [180, с. 246].

Анализ научной литературы, посвященный систематике растений рода *Ferula* L. свидетельствует, что «таксономическая ревизия данного рода не проводилась со времён монографии Коровина Е.П.» [15, с. 91]. Флористические подходы позволили идентифицировать некоторые виды ферулы и присвоить им конкретные названия [12, 115 с.; 17, с. 237-274; 19, с. 62-142; 29, с. 98-113]. По мнению исследователей [44, с.730-739; 65, с. 483-487], использование данных методов «способствовало таксономической путанице, поскольку они были несовместимы друг с другом. Сложившаяся ситуация была обусловлена тем, что основным способом идентификации растений, включая виды рода ферулы являлось изучение морфологических признаков» [33, с. 77-78; 214].

В то же время, «к стартовой точке установления систематического положения исследуемого вида относятся биологические методы: анатомо – морфологический, кариологический, карпологический, тератологический и палинологический» [5, с. 462-473; 168].

Другим способом «межвидовой дифференциации рода *Ferula* L. является фитохимический метод. Монотерпены, кумарины, сесквитерпены, фенилпропаноиды, серосодержащие соединения сесквитерпеновых лактонов могут быть полезными таксономическими маркёрами внутри данного рода» [160, с. 69-75; 167, с. 275-286].

На данном этапе, «наиболее информативным и качественным способом идентификации вида и оценки внутривидового генетического полиморфизма растений, включая представителей рода *Ferula* L., являются молекулярно-генетические методы» [6, с. 73-87]. С этой целью «разработаны и широко апробированы большое число разнообразных методов поиска и исследования таксономически значимых участков ДНК, которые получили название молекулярных или ДНК маркёров» [24, с. 290-318]. По мнению авторов, «из

числа методов, основанных на ПЦР, наибольшее распространение получили ISSR, RAPD, SSR, AFLP, IRAP и REMAP» [250, с. 309-319].

Согласно современным сведениям, «род *Ferula* L. насчитывает 213 видов. Ареал их произрастания охватывает обширные территории: от умеренных широт Евразийского континента (Китай, Индия, Турция, Центральная Азия) до Канарских островов» [63; 237]. «По данным Мукумова И. У. и соавт.: «данный род растений включает в себя от 185 до 210 видов, распространенных почти исключительно в области Древнего Средиземья. Наибольшее их количество зафиксировано в Центральной Азии (105 видов), а также в прилегающих районах Ирана и Афганистан» [23, с. 237-244].

Республику Таджикистан называют горной страной. «Около 93% её площади занимают горы и более половины территорий расположены на высоте более 3000 метров. Равнинная местность составляет всего 7%, а абсолютные отметки высоты варьируют в пределах от 300 до 7495 метров над уровнем моря. Такое географическое положение обусловливает здесь большое разнообразие природных и климатических условий. Страна, характеризуется не только специфическими природно-климатическими условиями, но и, разнообразием флоры и фауны» [42, с. 9-74].

«Проведённый нами анализ научной литературы позволяет заключить, что на территории Республики Таджикистан произрастают 37 видов ферулы, из которых 6 являются эндемичными: *F. violacea, F. karategina, F. kosopoljanskyi, F. linczevskii, F. decurrens* и *F. botschantzevii*» [39, 114–121]. Следовательно, Таджикистан является одним из центров дифференциации этого рода.

Согласно Флоре Таджикистана «виды ферулы в различных природно-климатических регионах страны встречаются неодинаково. Ареалом распространения эндемичного вида ферулы фиолетовой (*F. violaceae* Kor. – каструф, рошак) являются районы республиканского подчинения и некоторые пояса (бассейн реки Варзоб, ущелье Кондара) и Дарвазско-Гиссарский и Южно-

Таджикистанские флористические районы (долина реки Сардап-Миёна, окружность кишлака Сари-Хосор, Оби гарм, Балджувон и др.). Растёт преимущественно на пестроцветных обнажениях крутых обрывов, мелкоземистых и мелкоземисто-щебнистых склонах на высоте от 1000 до 1900 м. В этих поясах произрастают и, другие эндемичные виды: *F. karategina, F. botschantzevii, F. Decurrens»* [48, 563 с.]. Другой эндемичный вид – *F. Linczevskii*, также произрастает на территории этих флористических поясов на высоте от 1900 до 2800 м [52, 364 с.].

«Широко известные и наиболее часто применяемые в медицине виды – *F. asfoeteda, F. gigantea, F. kuhistanica* и *F. tadshikorum* произрастают почти во всех ботанико-географических районах Республики Таджикистан» [16, с. 14-19; 28, с. 35-42].

1.2. Биологическая характеристика растений рода *Ferula* L.

«Виды рода *Ferula* L. характеризуются не одинаковыми биолого-морфо-логическими особенностями. Об этом свидетельствует тот факт, что в составе рода встречаются как многолетние монокарпический, так и, поликарпические виды. Высота некоторых видов (*Ferula gigantea*), может достигать 4 метров. Данный вид встречается в Гиссаро-Дарвазском, Южно-Таджикистанском и Западно-Памирском флористических районах Таджикистана. *Ferula gigantea* является эндемиком Южного Таджикистана. По данным Хасанова А.Ф., наиболее массовые заросли *Ferula gigantea* встречаются между кишлаками Сари джар, Хучархи и Пистамазор Кулябского региона» [49, с. 7-11].

Среди «представителей этой группы растений встречаются и карлики, например, *F. nuda*, высота которого не превышает 25-30 см. Ареалом произрастания данного вида является Средняя Азия и Казахстан, Сырдарьинские пустыни и Кызылкумы Республики Узбекистан» [7, с. 173-181].

Высокие и «крупные по размеру виды рода *Ferula* L. имеют толстые, полые и, несколько сочные стебли. Листья тройчатые, мелко разделённые, с толстой прикорневой оболочкой, охватывающие стебель. Цветки обычно желтые, реже белые, собраны в большие зонтики» [3, 58 с.].

Комплексное исследование анатомо-морфологических характеристик подземных и надземных частей растений, позволяет проводить межвидовую дифференцировку, выявлять диагностические особенности растительного сырья и мест локализации биологически активных компонентов [290, с. 994-1011].

Как отмечалось в наших предыдущих исследованиях, «диагностическими признаками, позволяющими дифференцировать *F. violacea*, *F. kuhistanica* и *F. gigantea*, являются наличие призматических кристаллов и крахмальных зёрен, а также специфика строения сосудистой системы» [20, с. 178-181].

Виды рода *Ferula* L. «существенно различаются по анатомо-морфологическим признакам. При изучении анатомического строения вегетативных органов *F. foetida* установлено, что диагностическими признаками сырья ферулы вонючей являются форма и строение клеток эпидермиса. Корни разновозрастных особей данного вида различаются по степени развития проводящей зоны и мощности основных гистологических элементов» [10, с. 899-908]. Jafari A. и соавт., проведя сравнительное анатомическое исследование восьми видов ферулы, произрастающих на территории Ирана, выявили выраженные различия между такими видами, как *F. foetida*, *F. latisecta*, *F. szowitsiana*, *F. flabelliloba*, *F. diversivittata*, *F. gummosa*, *F. xylorhachis* и *F. ovina* [150, с. 103-110].

Сафина Л.К. и соавт., изучая анатомическое строение плодов 16 средиземноморских видов ферулы, пришли к заключению, что «у видов средиземноморской группы в мезокарпии плода сохраняется сплошное кольцо секреторных каналов, тогда как у более продвинутых

среднеазиатских видов происходит их редукция и специализация» [43, с. 730-739].

Характеристика плодов видов относящихся к различным видам растений имеют большое таксономическое значение [90]. В частности, форма плодолистика, деревянистость эндокарпия и другие параметры позволяют определить принадлежность вида к конкретному роду растения [89, с. 153-163; 182, с. 1357-1368].

Проведением сравнительного анализа интродуцированных видов ферулы – *Ferula tadshikorum* и *Ferula foetida* с природными особями этих видов установлено, что общая анатомическая характеристика корней и листьев молодых растений может указывать на их структурную сохранность. Так, по данным Halkuzieva M.A. и соавт., растения *F. tadshikorum* и *F. foetida* отличаются друг от друга по форме, длине и цвету листовых пластинок [141, с. 79-84].

«При изучении особенностей строения надземных и подземных органов (листья, черешки, цветоножки, плодоножки и корень) *Ferula tenuisecta,* в естественных экологических местообитаниях, выявлены характерные диагностические, приспособительные признаки. Структурные диагностические признаки надземных органов являются видоспецифичными и могут быть использованы в таксономии и при идентификации растительного сырья для данного вида и определении биологически активных веществ в органах и тканях» [110; 172].

Akhmetova A. и соавт., проанализировав анатомические характеристики листовых пластин *Ferula iliensis* разного возраста из трёх популяций, произрастающих в восточной части Казахстана, пришли к выводу, что данный вид характеризуется ярко выраженными ксероморфными признаками: мощной кутикулой, погруженными устьицами и сильным развитием водозапасающей паренхимы [62, с. 511-515].

Таким образом, изучение морфолого-анатомических признаков представителей рода *Ferula* L. представляет значительный научно-практический интерес и имеет диагностическое значение. Однако эти данные не всегда обеспечивают достоверную межвидовую идентификацию вследствие значительного перекрытия ключевых признаков.

Ферула, как растение с богатыми вкусовыми и лечебными свойствами была известна с древних времён. Различные виды данного растения, подобно многим другим лекарственным представителям флоры, варьируются по своей нутритивной ценности и терапевтической значимости, что продиктовано спецификой их биохимического состава [142, с. 26-29; 205, с. 1233-1257; 223 с. 59-62].

Наиболее «известная и широко применяемая, как в пищевом аспекте, так и, с лечебной целью, являлась и считается *F. assa-foetidae* L., которая распространена на Востоке, включая страны Центральной Азии» [72, с. 16-22; 92; 137, с. 148-156].

В кулинарии «используется высушенный латекс (млечный сок), который получают из корней *Ferula assa-foetidae* L. Несмотря на его резкий, очень сильный и стойкий чесночный запах, в Афганистане, Иране, Индии, Индонезии и Пакистане сухой экстракт или порошок из корня растения применяли и по прежнему используют как специю при приготовлении различных блюд. В Афганистане и Иране ферулу добавляют в жареные и тушеные блюда из баранины» [64; 138, с. 2334-2346; 197, с. 56-58].

В Индии, «асафетида известна под названием «хинга» и применяется при приготовлении рисовых и овощных блюд. Также, асафетида, как приправа была внедрена в кухни Европейских стран. В Древнем Риме асафетиду хранили в банках с кедровыми орешками и использовали для ароматизации деликатных блюд. По сообщению Mahendra P. и соавт., французские гастрономы натирают небольшим количеством асафетиды горячие стейки из говядины» [189, с. 141-146].

В научной литературе имеются многочисленные сообщения о «биологической активности и медицинской значимости различных эфирных масел и экстрактов, а также эндофитов растений рода *Ferula* L. В традиционной медицине камедь из корня растения ферулы ещё с древности используется врачевателями стран Азии. Так, о терапевтическом эффекте таких видов ферулы, как *F. nodosa, F. assa-foetidae, F. galbaniflua, F. sumbul, F. communis, F. persica, F. sagapenum* писал средневековый персидский учёный, философ и врач, представитель восточного аристотелизма - Абуали ибн Сино» [1, с. 117]. По его мнению, «камедь *F. assa-foetidae* L. обладает такими свойствами, как переваривающее, спазмолитическое, противовоспалительное, ветрогонное. Её можно использовать при спазматических расстройствах, головных болях, мышечных патологиях, припадках, геморроях и заболеваниях мочевыделительной системы и половых органов как у мужчин, так и, у женщин» [157, с. 103-107].

В Афганистане, Пакистане, Иране, Саудовской Аравии и в некоторых других странах «горячий водный экстракт и порошок высушенного млечного сока (камеди) *F. assa-foetidae* L. рекомендуют внутрь при неврозах, язвенных болезней желудка и двенадцатиперстной кишки и некоторых паразитарных заболеваниях» [187]. В Китае и Непале «отвар растения принимают внутрь как глистогонное средство и при многих других патологиях инфекционной и неинфекционной природы» [116, с. 1-6; 305]. В Египте «горячий водный экстракт высушенного корня принимают внутрь как спазмолитическое, антиканцерогенное, мочегонное, глистогонное и болеутоляющее средство. В Малайзии рекомендуют жевать резинки смолы асафетиды при аменорее. Во многих странах Европы, Азии и Африки этот вид ферулы традиционно используют в терапии онкологических заболеваний органов брюшной полости (включая рак печени)» [68; 69, с. 67-76; 117; 190, с. 101-107].

Mahdizadeh S. и соавт., исследуя «Канон врачебной науки» Авиценны, отмечают, что «растения этого рода широко применялись в качестве

эффективных анальгезирующих и противовоспалительных средств. Современные исследования подтверждают обоснованность такого применения, связывая терапевтический эффект с уникальным химическим составом ферулы» [188, с. 182–202].

Во многих странах Азии и на территории Американского континента горячий водный экстракт из высушенных листьев и стеблей ферулы рекомендовали мужчинам внутрь как афродизиак, т.е. вещества, стимулирующие или усиливающие половое влечение или половую активность [285, с. 142-151]. «Жидкий экстракт смолы принимали и по-прежнему используют как средство, стимулирующее, отхаркивающее и противогельминтное средство, одновременно обладающего мощным спазмолитическим эффектом, которое также стимулирует работу мозга и нервов» [54, с. 57-73; 243, с. 1-12].

Различные виды ферулы, особенно «камедь *F. assa-foetidae* L. широко использовали и продолжают применять в тибетской и индийской медицине. Млечный сок или камедь этого вида применяется с целью лечения инфекционных (расстройствах желудочно-кишечного тракта, дизентерия, холера) и неинфекционных заболеваниях как сахарный диабет, ревматизм, патологии нервной системы» [79, с. 105-116; 152, с. 375-385]. С целью терапии и профилактики патологии различных органов и систем организма человека, наряду с камедью, широко использовали водные экстракты и настойки из надземных и подземных частей этого вида ферулы [66, 384-390; 105, с. 1311-1316].

Народные врачеватели Таджикистана и Узбекистана «применяли и продолжают использовать разновидности хильтита (смола асафетиды) именуемые инги, бадбуй, бохчаир или шаир, как желчегонное, противосудорожное и противоспазмолитическое средство, а также для лечения желудочно-кишечных заболеваний» [8, с. 161-194; 9, с. 205-213; 37, с. 58-77; 82].

Ферулу широко использовали народные целители в Европейских странах [185; 207, с. 350-394]. Население различных регионов Российской

Федерации применяли экстракты и настойки, полученные из видов этой группы растений при лечении заболеваний нервной системы [31, с. 14-21]. По мнению другого Российского исследователя «в традиционной медицине смола из ферулы (асафетида) применялась для обработки ран, лечения венерических заболеваний (гонорея, сифилис), терапии новообразований различных органов, а также патологиях верхних дыхательных путей» [36, с 365].

«Анализ научной литературы свидетельствует, что вид *F. gigantea* (рус. - ферула вздутая, ферула широколистная) относится к широко распространённым видом в Таджикистане. Данный вид является ценным лекарственным растением и широко применяется в традиционной и нетрадиционной медицине во многих странах мира. На сегодняшний день научно подтверждена выраженная антибактериальная активность данного вида ферулы в отношении широкого спектра патогенов. По мнению Хасанова А.Ф. пероральное применение препарата на основе камеди ферулы гигантской эффективно при лечении заболеваний, вызванных такими микроорганизмами как стафилококк, *E. coli* и *Enterobacteriaceae*» [50 с. 96-98].

В Таджикистане, среди представителей рода *Ferula* L. особое место занимает вид *F. tadshikorum* (рус. - ферула таджиков), который был идентифицирован М.Г. Пименовым в 1974 году и является «эндемиком Южного региона Республики Таджикистан. Фитохимические свойства и биологическая активность данного вида хорошо изучены как отечественными, так и учёными из ближнего и дальнего зарубежья. Установлено, что, такие соединения как таджикферин, таджикорин и терпеноидные кумарины придают им повышенную биологическую активность, что позволило разработать несколько лечебных препаратов» [30, с. 54-58].

Население Таджикистана и «других стран Центральной Азии использовали *F. tadshikorum* с лечебной целью ещё с глубоких времён» [169]. Известно, что «сырьё этого вида, как и многие другие виды рода *Ferula* L. обладает обезболивающим, отхаркивающим и противосудорожными свойствами. Экстракты и настойки, полученные из различных органов этого вида, обладают лечебно-профилактическим эффектом при злокачественных опухолях, экссудативном диатезе, туберкулёзе лёгких, заболевании сифилисом, отитах, лимфаденитах» [45, с. 29; 47, с. 36].

Народные врачеватели Таджикистана, подобно фитотерапевтам из других стран Азии, использовали и по-прежнему рекомендуют экстракты и настойки, полученные из надземных частей и корней различных видов, включая *F. tadshikorum*, в качестве противосудорожного, противопаразитарного и инсектицидного средства. Благодаря разнообразному и богатому химическому составу экстракты и настойки из корней этого вида показали эффективность при лечении заболеваний нервной системы, патологий вирусного происхождения и нарушений функций мочеполовой системы [35, с. 7-11].

Для республики Таджикистан «другим распространённым видом является *F. kuhistanica*, которая известна под названиями камол, коврак, шашир. Асафетида данного вида применялась населением как ранозаживляющее средство. В настоящее время, экспериментально установлено гиполипидемическая и антиатеросклеротическая активность полисахаридов, содержащихся в экстрактах и настойках, полученных из подземных и надземных частей этого вида ферулы» [255, с. 144-146]. Исследования Асилбековой Д.Т. расширяют представление о химическом потенциале данного вида, демонстрируя «богатый состав эфирных масел и липидов в листьях *Ferula kuhistanica*. Данные компоненты включают незаменимые жирные кислоты и терпены с высокой биологической

активностью, в том числе проявляющие выраженный гипогликемический эффект» [73, с. 993-998].

В литературных источниках сообщается, что «виды рода *Ferula* L. содержат множество биологически активных веществ, которые обладают рядом фармакологических свойств по отношению к возбудителям различных заболеваний и проявляют терапевтический эффект при патологиях неинфекционного происхождения» [166; 277].

На сегодняшний день, отечественными и зарубежными учёными в области фармации и медицины, «на основе экстрактов и настоек, из надземных и подземных органов различных видов ферулы, разработано достаточно большое количество биологически активных добавок и лекарственных препаратов. В частности, таджикскими специалистами совместно с коллегами из Российской Федерации разработана фармацевтическая композиция на основе сухого экстракта смолы ферулы асафетида (*F. assa-foetidae*) и препарата тимогар, который обладает антиоксидантной и иммуностимулирующей активностью» [32, с. 34-39].

Учитывая опыт «народной медицины и результаты достижения экспериментальных исследований учёных из различных стран мира, отечественными специалистами в области фармацевтики и фармакологии разработаны и внедрены в практику множество биологически активных добавок и лекарственных препаратов: субстрат "Асафоетида белая"; порошок "Асафоетида белая"; субстрат Ферула-Ф (SubstratFerula-F); Асафетида-9 (Asafetida-9); "Ферула-хит доктора Тохири" и другие фармацевтические композиции с лечебно-профилактическим эффектом» [46, с. 31].

Исследоваителями «разработаны препараты - куфэстерол и тефэстерол, которые обладают выраженной эстрогенной активностью» [25, с. 42-44].

Специалистами из Украины и Российской Федерации «из *F. diversivittata* создана мазь диверсолид, которая эффективна при лечении травматических эрозий роговицы» [14, с. 25].

Индийские учёные, «изучая биологическую и фармакологическую активность препарата Хинг, полученного из смолы *F. assa-foetidae,* сообщают о его высоком терапевтическом эффекте, обладающего антиоксидантным, фибринолитическим, нефрозащитным, противомикробным, противопаразитарным, антигиперлипидемическим и противодиабетическим действием» [153, с.362-367].

Таким образом, анализ научной литературы показывает, что основы систематики растений рода *Ferula* L., заложенные Карлом Линнеем на базе морфологических признаков, в настоящее время активно пересматриваются. Применение современных молекулярно-генетических методов позволяет уточнить филогенетические связи и описание новых видов, общее число которых в данном роде достигло 213. Помимо ботанической значимости, представители рода *Ferula* L. обладают богатым этнофармакологическим потенциалом. Экстракты надземных и подземных частей растений, а также их млечный сок традиционно используются в качестве пряностей и лечебных средств. Широкий спектр доказанной биологической активности (противоопухолевой, антиоксидантной, противомикробной, антидиабетической и др.) обуславливает перспективность разработки на основе ферулы новых фармацевтических композиций и биологически активных добавок для терапии патологий различной этиологии.

1.3. Метаболомика и метаболомный анализ

«Название дисциплины ”метаболомика” производно от объекта её изучения - метаболома». Метаболом – это совокупность малых молекул в организме, органе, ткани или клетке. Молекулярная масса метабаломных молекул не превышает 1 кДа. ”Метаболом”, как научный термин был впервые предложен в 1998 году исследователем Кембриджского университета Стивеном Оливером для обозначения всех низкомолекулярных соединений, синтезируемых микроорганизмом, макроорганизмом и растениями в целом [227, с. 373-378]. «Позднее, в 2002 году Оливер Фиен,

профессор института молекулярной физиологии растений Макса Планка в Потсдаме, Германия, ввел понятие «метаболомика» для обозначения комплексного анализа, включающего идентификацию и количественную оценку всех метаболитов организма» [123, с. 155-171].

«В свою очередь, источником слова ”метаболом” является термин ”метаболит” (греч. Μεταβολή – изменение). Под понятием ”метаболиты” «подразумеваются промежуточные и конечные продукты обмена веществ, как в прокариотических клетках (бактерий), так и, в клетках макроорганизма и организма в целом, включая растения» [183; 222, с. 153-161; 272].

«Метаболомика – это новый прототип геномики и протеомики. Метаболомика включает в себя быструю, высокопроизводительную характеристику малых молекулярных метаболитов, обнаруженных в клетках и организме. Следовательно, можно констатировать, что метабаломика – это научное изучение химических процессов, включающих метаболиты, и систематическое изучение уникальных химических отпечатков, которые оставляют определённые клеточные процессы, а также изучение профилей их малых молекулярных метаболитов» [128, с. 33-42; 213].

«Под понятием ”Метабономика” (греч.) подразумевается ”мета” – изменение, и ”номос” - набор правил или закономерностей и преимущественно используется для исследования нерастительных организмов и включает в себя количественное определение эндогенных метаболитов, содержание которых динамически изменяется в живой системе в ответ на патофизиологические стимулы или генетическую модификацию. С этой целью обычно используют ткани и биологические жидкости. Вместе с тем, метаболомика применяется и для выявления механизмов действия растительных препаратов» [154; 179, с. 1075-1088; 269].

«Метаболомика берёт свое начало с 2000 по 1500 гг. до н.э., когда представители народной медицины в Древнем Египте и Китая, начали использовать муравьёв для проверки мочи больных, чтобы определить,

содержит ли моча глюкозу у диабетиков. Такой подход врачевателей в этих странах можно считать первым ранним применением метаболомики» [200; 274].

Современная метаболомика формировалась в начале 1950-х г. прошлого века и связана с исследованиями Williams R.J., который проводил сравнительный анализ более 200 тыс. хроматограмм и пришёл к выводу, что «метаболические паттерны на бумажных хроматограммах можно использовать в качестве ”отпечатка пальца” биологического образца» [294, с. 7-20].

В последнее время, метаболомику всё чаще стали использовать в различных областях медицины, фармакологии, доклинических испытаний лекарственных средств, токсикологии и многих других областях науки и промышленности [262, с. 193-205; 293, с. 3305-3325].

Для проведения метаболомических исследований преимущественно используют различные варианты хроматографических методов: газовая (ГХ), высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ), сверхэффективная жидкостная хроматография и капиллярный электрофорез, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрия (МС); комбинированные – ГХ-МС и ВЭЖХ-МС [61; 96; 263, с. 2297-2318; 282, с. 313-319].

На сегодняшний день, метаболомные подходы широко применяются в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов. По данным исследователей, более 200 тысяч уникальных метаболитов составляют чрезвычайно сложный и разнообразный метаболом растений [143; 273]. «Понимание роста, развития растений и их реакций на действие факторов окружающей среды во многом зависит от идентификации и характеристики этих разнообразных метаболитов. По мнению Allwood J.W. и соавт., метаболомика предоставляет ценный биохимический фенотипический скрининг химического разнообразия растений и их метаболических реакций на биотические воздействия» [67].

«Метаболомика позволяет всесторонне изучать сложную биохимию взаимодействий растений и окружающей среды, что позволяет исследователям лучше понимать рост растений, химический состав и фитохимические параметры их надземных и подземных частей. Различают целевую (таргетную) и нецелевую (нетаргетную) метаболомику» [13, с. 243-253; 70]. Целевая метаболомика направлена на анализ определённых категорий метаболитов с большей селективностью и чувствительностью [246]. «Задачей нецелевой метаболомики является анализ обнаруживаемых метаболитов из образца, включая неизвестные соединения» [296]. Однако, как целевая, так и нецелевая метаболомики имеют свои положительные и отрицательные стороны. В тоже время, они часто одновременно используются для обнаружения и точной количественной оценки различных метаболитов.

«Интеграция микроскопического анализа с метаболомным профилированием обеспечивает всестороннюю фармакогностическую оценку лекарственного растительного сырья. Такой подход позволяет не только определить специфику качественного состава метаболитов в различных органах растения, но и проследить биосинтетические циклы формирования ключевых химических компонентов. В частности, наше предыдущее нецелевое исследование *F. violacea* подтвердило, что метаболомный профиль корней и семян данного вида детерминирован активностью шикиматного и фенилпропаноидного путей, а также биосинтезом алкалоидов и терпеноидов» [195].

Как отмечают Baby J. и соавт. в своей работе "Метаболомика важных лекарственных растений", «применение метаболомных подходов позволяет идентифицировать тысячи вторичных метаболитов, которые определяют терапевтическую ценность лекарственных видов» [76]. Это имеет решающее значение для понимания механизмов биосинтеза активных соединений в растениях рода *Ferula* L., таких как кумарины и сесквитерпеноиды.

Авторы, «обобщая данные научной литературы, посвящённые, использованию подходов метаболомики в анализе лекарственных растений сообщают, что применение метаболомного анализа при работе с растительными объектами является удобным и эффективным инструментом для выявления биологически активных молекул, а также для решения целого ряда теоретических и прикладных проблем» [27, с. 97-105; 171].

На сегодня известно, что метаболомика растений может являться ключевым инструментом для исследований противораковых препаратов [100; 184].

«Перспективным направлением является использование метаболомных исследований для оценки влияния растительных экстрактов на биохимические маркёры онкологических заболеваний. Как подчёркивают G. Nannini и соавт., изучение метаболомного профиля играет важную роль в понимании патогенеза рака ЖКТ и поиске новых терапевтических агентов, к числу которых могут быть отнесены биологически активные вещества рода *Ferula* L.*»* [217].

Лекарственные растения, нацеленные на микробный метаболизм, для терапии онкологических заболеваний ЖКТ систематически развиваются. Например, на основе комбинированного анализа секвенирования рРНК и метаболомики обнаружили, что берберин вызывает изменения в метаболоме и микробиоте при раке прямой кишки [95].

Примечательно, что в изучении антидиабетических свойств растений рода *Ferula* L. особую значимость приобретают метаболомные исследования. Как отмечает Ahmad M. A., «метаболомика позволяет детально проанализировать влияние растительных экстрактов на метаболические пути при сахарном диабете. Это открывает новые перспективы в понимании того, как специфические метаболиты ферулы способствуют снижению уровня глюкозы и коррекции метаболических нарушений» [58].

«В современных биологических исследованиях метаболомика рассматривается не как изолированная дисциплина, а как важнейшая часть системного подхода. По мнению Hao Y. и соавт., в эру больших данных интеграция метаболомных профилей с данными геномики и протеомики позволяет преодолеть существующие вызовы в изучении лекарственных растений» [144]. Для рода *Ferula* L. такой системный подход открывает возможности для точной идентификации регуляторных механизмов, ответственных за синтез уникальных вторичных метаболитов с высокой биологической активностью.

Таким образом, анализ данных научной литературы позволяет заключить, что проведение метаболомного анализа лекарственных растений дает возможность обнаруживать ранее неизвестные природные соединения. На сегодняшний день сформирована обширная база данных по метаболомной характеристике многих лекарственных растений, которая создает эффективную предпосылку для стандартизации и анализа лекарственного сырья и фитопрепаратов, а также позволяет моделировать метаболизм у эндемичных видов, которые остаются менее изученными.

Исходя из вышеизложенного, одной из задач нашей диссертационной работы являлось проведение нецелевого метаболомного исследования вида рода *Ferula* L. – *F. violacea*.

1.4. Фитохимические свойства растений рода *Ferula* L.

Представители рода *Ferula* L. характеризуются богатым составом биологически активных веществ и широким спектром фармакологической активности. Установлено, что виды ферулы содержат сложный комплекс соединений, включающий смолы (до 62%), камедь (около 25%), эфирные масла (3–7%), а также производные феруловой кислоты и ванилин. Согласно исследованиям Kajimoto T. и соавт., «химический профиль *Ferula assa-foetidae* характеризуется наличием специфических сесквитерпеноидных

производных и серосодержащих соединений» [156, с. 1761–1763]. Именно эти компоненты определяют уникальные органолептические характеристики сырья – резкий чесночный запах и специфический вкус, а также обуславливают его высокую фармакологическую активность, включая антимикробные и спазмолитические свойства.

В структуре химического состава биологически активного комплекса растений рода *Ferula* L. особое место занимают кумарины [175, с. 499]. Фитохимический анализ различных органов растения (корней, плодов, листьев, семян), а также камедесмолы, позволил идентифицировать и выделить около 200 индивидуальных кумариновых соединений [251, с. 426-432]. Основными представителями этих групп соединений являются обычные кумарины, фуранокумарины, а также, кумарины, которые содержат терпеноидные фрагменты гернинiарин, эскулетин, гемитерпен, монотерпен, сесквитерпен [75; 304, с. 565-570].

Частота обнаружения и количественное содержание кумаринов в органах различных видов рода *Ferula* L. не одинаково [173; 199]. Исследователи [199] в своих обзорных статьях сообщают, что асакумарин А и асакумарин В преимущественно встречаются в надземных и подземных частях видов *F. assa-foetidae* и *F. foetida;* феруалоны (А, В, С и др.) – значительно часто обнаруживаются в экстрактах, полученных из *F. ferulaeoides, F. sinkiangensis, F. fukanensis*; фуканоны – содержатся в различных органах *F. fukanensis* и *F. ferulaeoides*; фарнезиферолов (А, В, С) можно обнаружить в корнях таких видов как: *F. assa-foetidae, F. vesceritensis, F. persica, F. sinkiangensi., F. szowitsiana, F. flabelliloba, F. lehmannii, F. lehmannii* и *F. szowitsiana.* Фуканефуромарин (А, В, С, D, E, M) являются одними из основных компонентов для вида *F. fukanensis* [300, с. 81–95].

«Ряд специфических химических соединений локализован в надземных и подземных органах представителей рода *Ferula* L.; при этом их интенсивное накопление наиболее характерно для узколокальных и

региональных эндемиков данного таксона. Об этом свидетельствуют и полученные нами ранее результаты изучения вида *F. violacea*, в вегетативных органах которого зафиксированы максимальные концентрации вторичных метаболитов по сравнению с широко распространёнными видами» [41, с. 256-259; 261, с. 161].

На сегодняшний день установлено, что специфические соединения – коканидин, кокаицин и самаркандин - являются хемотаксономическими маркёрами видов *F. kokanica* и *F. samarkandica*, эндемичных для Узбекистана. Кухистаниколы (A, B, C, D, E, M, J), таджиферин и таджикорин идентифицированы в надземных и подземных органах *F. kuhistanica* и *F. tadshikorum* - видов, являющихся региональными эндемиками Таджикистана и Узбекистана. В свою очередь, наличие персикаозидов (A, B, C, D) характерно для вида *F. persica*, произрастающего на территории Ирана и Кавказа [94].

Содержание биологически активных компонентов в органах растений рода *Ferula* L. варьирует в широких диапазонах как внутри одного вида, так и в межвидовом сравнении [204]. Как указывали Perel'son M.E. и соавт., для корней характерно преимущественное накопление сесквитерпеновых кумаринов (например, таджиферина), ароматических лактонов и сесквитерпенов [236, с. 533-537]. В то же время надземные части растений являются основным источником эфирных масел, в составе которых доминируют монотерпены, а также кислородсодержащие моно и сесквитерпеноиды [81].

Исследователями из Туниса [219] с помощью ГХ и ГХ-МС были проанализированы эфирные масла, полученные из свежих цветов, листьев, стеблей и корней *F. communis*. Ими, в масле цветов было идентифицировано тридцать два компонента, основными из которых являлись камфара, α-пинен и β-эудесмол. В масле стеблей было обнаружено двадцать девять соединений, преимущественно - β-эудесмол, δ-эудесмол и α-эудесмол. В масле корней было охарактеризовано двадцать соединений, основными из

которых являются дилапиол, гвайол и спатуленол. В масле листьев в качестве основных компонентов были обнаружены α-эудесмол, β-эудесмол, δ-эудесмол и оксид кариофиллена.

Другая группа Тунисских исследователей проводили скрининг химического состава эфирного масла корня тунисского эндемичного вида *Ferula tunetana*. Исследования Baccari W. показали, что эфирное масло корней данного вида, характеризуется абсолютным преобладанием сесквитерпенов, среди которых ключевую роль играют кислородсодержащие соединения. Основными компонентами масла являются оксид кариофиллена, alpha-циперон и 14-гидрокси-9-эпи-(E)-кариофиллен [77].

Турецкие учёные [101, с. 159-168] с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии определили содержание эфирного масла в экстракте *Ferula orientalis*, произрастающей в этой стране. Согласно полученным ими результатам, эфирное масло данного растения характеризуется высоким содержанием δ-3-каре-на, γ-терпинена, (E)-β-оцимена и β-фелландрена.

Несмотря на то, что имеется обширная информация о биологической активности представителей рода *Ferula* L., лишь в немногих исследованиях одновременно сравнивали несколько видов этого рода. Кроме того, многие из частей, используемых для изучения биологической активности, были подземными частями и, мало внимания уделялось содержанию биологически активных компонентов надземных частей, которые включают больше количество органов. В своей работе Fatma Z.R. и соавт. продемонстрировали, что плоды *F. tunetana* являются ценным источником эфирного масла. Авторы отмечают резкое различие в химическом составе разных частей растения: если корни накапливают преимущественно сесквитерпены, то в семенах преобладает alpha-пинен [122, с. 1451–1460].

Iman Ed-Dahmani и соавт. при изучении антиоксидантного потенциала химических компонентов водных экстрактов, полученных из корней *Ferula communis* установили, что основными компонентами этих экстрактов

являются лютеолин, ванилиновая кислота и кемпферол. Наряду с этими соединениями в экстракте были обнаружены флавоноиды и полифенолы, что позволяет экстракту продемонстрировать значительную антиоксидантную способность [148].

Иранская флора включает 30 видов рода *Ferula* L., некоторые из которых являются эндемичными. В этой связи, большинство из публикаций посвящённые химическому составу надземных и подземных частей различных представителей этого рода растений выполнены исследователями из этой страны [279, с. 1565-1570; 297].

К распространённым в Иране видам ферулы, относится и *F. cupularis*. Авторами [71, с. 114-123] при изучении химического состава эфирных масел из цветков, листьев и стеблей этого вида установлено, что эфирное масло из цветков содержит 15 монотерпеновых, 13 кислородсодержащих монотерпеновых и 2 сесквитерпеновых углеводорода. В эфирном масле, полученном из листьев этого вида, обнаружено 12 монотерпеновых, 13 кислородсодержащих монотерпеновых, 2 сесквитерпеновых, 6 кислородсодержащих сесквитерпеновых углеводородов и 3 нетерпеноидных компонента. Аналогичное масло, полученное из стебля, содержало один монотерпеновый, 23 кислородсодержащих монотерпеновых, 2 сесквитерпеновых и 6 кислородсодержащих сесквитерпеновых углеводородов.

Около 26 видов рода *Ferula* L., произрастают в Турции (Ирано-Туранском регионе), 16 из которых являются эндемиками [288, с. 245-249].

Другими турецкими исследователями был изучен компонентный состав корней эндемичного вида *F. turcica*. Из этанолового экстракта, наряду с тридцатью двумя известными вторичными метаболитами, ими было выделено шесть новых сесквитерпеновых кумаринов: турциканол А, ацетат турциканола А, турциканол В, кетон турцика, 11-дегидрокаратавицинол и

гальбанальдегид, а также новое серосодержащее соединение – турцикасульфид [86, 578 с.].

Компонентный состав экстрактов, полученных из различных видов *Ferula* L., в частности: *F. sinaica, F. sumbul, F. assa-foetidae, F. persica, F. siniangensis, F. teterrima, F. vesceritensis, F. sinaica, F. szowitsiana, F. latisecta, F. persica* и *F. narthex,* проанализирован многими Иранскими и исследователями из других стран Азии и Африки [107, с. 594–600; 118; 206, с. 1321-1328; 265, с. 31-39], которые, также сообщают, что сесквитерпены и сесквитерпеновые кумарины являются наиболее характерными компонентами представителей рода ферулы.

«Уникальным свойством многих видов ферулы является специфический запах, что обусловлен наличием летучих органических соединений. При этом основными источниками сильного запаха являются эфирные масла и другие химические компоненты, содержащие серу, альдегиды и кетоны. По данным Ahmed A., специфический чесночный запах *F. sinaica* обусловлен наличием летучих серосодержащих соединений в составе эфирного масла» [60, с. 109–112]. Аналогичного мнения придерживаются Sultana A. и соавт., отмечая, что серосодержащие компоненты, такие как (Z)-1-пропенил-секбутил-дисульфид, (E)-1-пропенилсекбутилдисульфид и (E)-1-пропенил-1-(метилтио) пропилди-сульфид, являются основными составляющими эфирных масел большинства видов рода *Ferula* L. [275, с. 16-22].

Серосодержащие растительные метаболиты имеют разные структуры, варьирующиеся от первичных метаболитов, таких как серосодержащие аминокислоты, до вторичных метаболитов, таких как глюкозинолаты. В данном контексте следует отметить, что производные фторбутилдисульфида обнаруживаются только в экстрактах, полученных из представителей рода *Ferula* L. [91, с. 786-791; 163, с. 2264–2268; 245, с. 59 -62].

Ферулы, как и многие другие растения, существуют в симбиозе с многочисленными микроорганизмами и грибами. Эндофитные грибы представляют собой разнообразную полифилетическую группу организмов, населяющих ткани растений. Обитая внутри хозяина, они способны повышать его жизнеспособность и стимулировать производство вторичных метаболитов. Исследования N. Safaie и соавт. подтвердили «наличие симбиотических связей у целого ряда видов грибов с *Ferula spp.* При этом для *F. ovina, F. galbaniflua* и *F. persica* были выявлены различные закономерности в составе грибных сообществ, что указывает на высокую специфичность эндофитов по отношению к конкретному виду растения-хозяина» [252].

Таким образом, анализ научной литературы, посвященный химическому составу представителей рода *Ferula* L., позволяет заключить, что надземные и подземные органы различных видов этого растения характеризуются широким фитохимическим разнообразием. Многие виды, в частности эндемики, существенно отличаются друг от друга по составу биологически активных соединений. Кроме того, для различных видов ферулы характерны специфический качественный состав и вариативность концентрации веществ в корнях, стеблях, цветках и плодах.

В данном контексте следует отметить, что в научной литературе отсутствует исчерпывающая информация о химическом составе представителей рода *Ferula* L., произрастающих на территории Республики Таджикистан. Сведения о фитохимических свойствах видов, эндемичных и субэндемичных для этого региона, практически отсутствует.

Исходя из вышеизложенного, одной из задач диссертационной работы стало исследование фитохимического состава трёх видов рода *Ferula* L. — F. violacea, F. kuhistanica и F. gigantea, произрастающих на территории нашей страны и ранее не подвергавшихся систематическому изучению.

1.5. Фенолы и антиоксидантная активность видов рода *Ferula* L.

Фенольные соединения растительного происхождения являются антиоксидантами, которые, оказывают полезное фармакологическое воздействие на многие функции организма [164]. Многочисленными исследованиями достоверно установлено, что полифенольные соединения, содержащиеся в различных органах представителей растений рода ферулы обладают противовоспалительным, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, иммуномодулирующим, антиоксидантным, кардиопротекторным, онкопротекторным, гипогликемическим и многими другими профилактическими и терапевтическими свойствами [192, с. 345-347; 202; 224].

Большое разнообразие биологически активных компонентов, содержащихся в надземных и подземных частях различных видов растений рода *Ferula* L. обеспечивает им пищевую ценность и широкий лечебно-профилактический эффект [93, с. 707-710]. Bagheri S.M. и соавт. сообщают, что асафетида может замедлить прогрессирование диабетической нефропатии благодаря наличию противовоспалительных и антиоксидантных свойств [78, с. 2485-2492].

Фенольные соединения и флавоноиды являются сильными антиоксидантами из-за своих восстановительных свойств. Многие виды *Ferula* L. характеризуются высоким содержанием полифенолов, которые придают им выраженный антиоксидантный потенциал [108, с. 771-783; 239, с. 213-221]. Несмотря на широкую изученность рода *Ferula* L., данные по биоактивности ряда региональных эндемиков до недавнего времени оставались фрагментарными. В ранее проведённых нами исследованиях было установлено, что среди малоизученных представителей рода *Ferula* L. максимальное содержание общих полифенолов и наиболее выраженная антиоксидантная активность характерны для корней и семян *F. violacea*. Это позволяет

выделить данный вид как наиболее перспективный источник природных антиоксидантов [259, с. 15-25; 261, с. 161].

Концентрация фенолов и флавоноидов в порошках, экстрактах и настойках лекарственных растений, в частности и у видов ферулы, варьирует в зависимости от факторов окружающей среды, стадии вегетации, части или органа растения, метода экстракции и используемого растворителя (экстрагента) [151, с. 97-106; 162, с. 77-81].

Экологические факторы и природно-климатические условия, включая солнечный свет, температура окружающей среды и количество осадков, высота произрастания над уровнем моря, а также генетические факторы, оказывают влияние на рост и развитие растений, следовательно, на содержание химических компонентов в органе или части растения [291, с. 1156-1161].

Интенсивность попадания солнечных лучей на надземную часть растений может варьировать в зависимости от исследуемых участков. Учитывая факт, что солнечные лучи играют решающую роль в регуляции синтеза фенольных соединений, можно резюмировать, что надземные ткани растений, произрастающие в высокогорьях, характеризуются более высоким содержанием фенольных соединений по сравнению с теми, которые выращиваются в условиях низкой освещённости, т.е. в низкогорных массивах [88]. Как отмечают Narimani R. и соавт., химический профиль и антиоксидантная активность эндемичных видов рода *Ferula* L. подвержены значительной популяционной изменчивостью, что обусловлено влиянием высотной поясности и комплекса экологических факторов [218].

Наряду с природно-климатическими факторами, критическое влияние на накопление полифенолов оказывает сезонная динамика. Применение высокоточных современных методов анализа позволило Ralepele F.M. и соавт. установить, что концентрация целевых фенольных соединений существенно колеблется в зависимости от фазы вегетации и физиологических ответов

растения на изменения климата [241, с. 107-115]. Это диктует необходимость строгого соблюдения сроков заготовки лекарственного растительного сырья, получаемого из видов рода *Ferula* L.

Исследователи [133, с. 1-12; 276, с. 2980-2987] сообщают о корреляции концентрации фенольных соединений с атмосферными осадками на территории места произрастания растений, относительной влажности, температуры окружающей среды и методами экстракции. В частности, более низкие температуры на участке произрастания могут быть причиной более высокого содержания общих фенолов на тканях вида *F. assa-foetidae*. Кроме того, содержание этой группы химических соединений в надземных частях растений коррелировало с кислотностью, известняком, содержимого песка и концентрации калия в почве.

Из числа тканей растений, лист показывает более высокие значения содержания общих фенолов и флавоноидов по сравнению с цветками и семенами. Данный факт объясняется тем, что листья подвергаются воздействию окружающей среды в течение более длительного периода времени, чем цветы или семена. Niazmand R., и соавт. обнаружили, что концентрация фенольных соединений в листьях *F. assa-foetidae* несколько повышена, чем в их камеди [221, с. 1151-1174],

Karakaya S. и соавт., «изучая содержание фенольных соединений и антиоксидантную активность экстрактов из корней и надземных частей (цветков и плодов) *F. longipedunculata*, установили, что наибольшее содержание фенольных соединений характерно для метаноловых экстрактов корней, а аналогичный экстракт, полученный из надземной части, характеризуется наименьшими показателями присутствия этой группы химических соединений. Экстракты показали значительный антиоксидантный потенциал, при этом экстракты корней и плодов проявили наибольшую эффективность» [161, с. 1654–1656].

О вариабельности концентрации фенольных соединений и антиоксидантного потенциала экстрактов и настоек, полученных из надземных и подземных органов представителей рода *Ferula* L., сообщают и другие исследователи [106, с. 29–34; 115, с. 6423–6432; 131, с. 1613–1623]. В частности, Fatma Z.R. и соавт., изучая биохимическую активность *F. communis* установили, что в листьях и цветках наблюдаются более высокие концентрации фенольных соединений по сравнению со стеблями. Высокое содержание фенольных соединений сильно коррелировало с высокой антиоксидантной активностью, особенно в метанольных экстрактах цветков [121, с. 3-14].

Maiuolo J. и соавт. сообщают, что «фенольные соединения являются основными фитохимическими веществами и ответственными за биологическую активность растений рода *Ferula* L. При этом растворитель или экстрагент влияет на количество и селективность экстрагируемых компонентов. Фенольные соединения и другие фитохимические вещества, содержащие гидроксильные группы, в первую очередь растворяются в полярных растворителях» [191].

По данным Gokhan Z. и соавт.: «*Ferula halophila* является богатым природным источником биологически активных соединений, особенно производных коричной кислоты. Благодаря своим антиоксидантным свойствам, это растение рассматривается как перспективное сырьё для разработки новых препаратов против диабета и нейродегенеративных заболеваний» [136, с. 374-382].

Yirdaw B. и соавт. «при изучении концентрации фенольных соединений в подземной части *F. communis*, выявили положительные результаты достаточной концентрации флавоноидов, кумаринов и танинов. При этом терпеноиды и антрахиноны были обнаружены только в метанольном экстракте» [298].

Давно известно, что фенолы и полифенольные соединения, такие как флавоноиды, широко встречаются в биоматериалах, полученных из растительных источников, и, как было показано, обладают значительной антиоксидантной активностью [126, с. 6-9; 215, с.157-164; 220, с. 2148-2159].

Кроме антиоксидантных свойств, для фенольных соединений характерно противовоспалительное, противоопухолевое, вирусингибирующее, антибактериальное и другие действия. В данном контексте необходимо отметить широкое применение биоматериалов, полученных из камеди, цветков и стебля видов ферулы для профилактики и терапии таких социально-значимых патологий, как сердечнососудистые и онкологические заболевания [216, с. 547-549].

Содержание фенольных соединений в надземных и подземных частях представителей рода ферулы вариабельно, следовательно, экстракты и настойки, полученные из их различных органов, обладают не одинаковым антиоксидантным потенциалом [113, с. 658-664].

Устанвлено, что «водно-спиртовые экстракты из цветков, стеблей и листьев вида *F. gummosa* обладают выраженным антиоксидантным потенциалом и антигемолитическим эффектом, что может быть обусловлено высоким содержанием фенольных соединений, в частности, флавоноидов» [109, с. 101-104]. При сравнительной оценке антиоксидантного эффекта различных экстрактов растений, произрастающих в Турции, установлено, что «метанольные и водные экстракты *F. elaeochytris*, ацетоновые и метанольные экстракты *F. stricta*, проявляют достаточно высокую антиоксидантную активность. Гексановые экстракты обоих видов растений демонстрировали низкий уровень антиоксидантного потенциала».

Таким образом, анализ данных научной литературы, посвященной изучению химического состава камеде-смол и экстрактов, полученных из надземных и подземных органов представителей рода *Ferula* L., позволяет резюмировать, что различные виды этой группы растений характеризуются

широким диапазоном варьирования суммы фенольных соединений. Концентрация последних напрямую коррелирует с факторами окружающей среды, стадией вегетации, а также морфологической частью или органом растения.

Каждый вид, популяция и отдельные ткани растения (надземной и подземной части) различаются по содержанию фенольных соединений, что сопровождается неодинаковым проявлением антиоксидантной активности. Установлено, что более выраженным содержанием фенолов и высоким антиоксидантным потенциалом характеризуются растения, произрастающие на значительных высотах над уровнем моря по сравнению с равнинными популяциями, что объясняется интенсивностью и длительностью солнечной инсоляции в различные периоды вегетации. Однако в доступной научной литературе практически отсутствуют сведения о содержании фенольных соединений и антиоксидантном потенциале представителей рода *Ferula* L., произрастающих на территории Таджикистана.

Исходя из этого, одной из задач нашей диссертационной работы явилось изучение содержания фенольных соединений и оценка антиоксидантного потенциала трёх видов ферулы, произрастающих в Таджикистане.

1.6. Противовирусные и антибактериальные свойства растений рода *Ferula* L.

1.6.1. Противовирусные свойства растений рода *Ferula* L.

Установлено, что «вирусные и бактериальные инфекции непрерывно сопровождают человечество, и с древних времён, человек использует растения, чтобы найти решение проблем, связанных с патологиями инфекционной природы. Существуют свидетельства того, что с этой целью египтяне использовали травяные препараты около 3500 лет назад до н.э., которые позже были усовершенствованы греками и римлянами и широко задокументированы в официальных источниках по лекарствам, известных фармакопее» [203, 24 с.; 226, с. 57-68].

Лекарственные растения использовались для лечения вирусных заболеваний задолго до открытия вирусов. Народные целители, не имея информации о существовании вирусов как этиологических агентов патологии инфекционной природы, применяли растения и травы при терапии натуральной оспы, гриппа и гриппоподобных заболеваний [87, с. 1-16; 281, с. 49–54]. В частности, на протяжении столетий коренные американцы использовали высушенную траву и настои саррацении пурпурной (*Sarracenia purpurea*) для лечения различных вирусных патологий. Согласно данным M. Moore и соавт., «экстракт *Sarracenia purpurea* исторически использовался коренными народами Америки для лечения оспы и кожных поражений» [210, с. 61].

«Во времена пандемии испанского гриппа люди использовали растительные средства, полученные из *Allium cepa, Gelsemium sempervirens, Eupatorium perfoliatum, Actaea Racemosa* и *Asclepias tuberosa*, чтобы облегчить тяжёлое течение болезни» [53, с. 214–221; 292].

Одной из проблем современной фармацевтической отрасли является недостаточный арсенал и малая эффективность противовирусных лекарственных препаратов. Следует отметить, что недостаточное разнообразие противовирусных препаратов является лишь одной стороной проблемы. В противовирусной защите детей и взрослых ключевую роль играет иммунный статус организма [201].

Другой, не менее важной составляющей этой проблемы является лекарственная устойчивость возбудителей вирусных инфекций, обусловленная формированием у патогенов резистентности к противовирусным препаратам. В частности, высокая мутационная изменчивость таких повсеместно распространенных вирусов, как грипп, способствует быстрой селекции устойчивых штаммов. Это приводит к значительному снижению или полной потере эффективности существующей терапии и, как следствие, диктует необходи-

мость поиска новых противовирусных средств природного и синтетического происхождения [134, с. 1159-1166; 135].

Серьезную проблему для современной медицины представляют генетическая изменчивость возбудителей (в частности, вирусов гриппа и COVID-19), а также риск развития побочных эффектов при использовании противовирусной химиотерапии [174, с. 174-183; 289, с. 12-19].

В настоящий момент потенциальные антивирусные средства либо довольно токсичны, либо их активность невысока. В данной ситуации «неоспоримое преимущество будут иметь препараты, эффективные в отношении многих вирусов и обладающие рядом других свойств, что позволит сочетать этиотропное и патогенетическое лечение» [196, с. 255-269; 303]. Именно поэтому «значительный интерес представляют вещества растительного происхождения, поскольку некоторые из них, являясь относительно малотоксичными, обладают достаточно широким спектром биологической активности, проявляя антимикробные, противовирусные, иммуномодулирующие и другие свойства» [145; 278].

Один из путей активного поиска новых высокоэффективных средств в мире растительных соединений – это систематическое изучение опыта народной медицины или этнофармокологии, так как она внесла огромный вклад в развитие фитотерапии заболеваний инфекционной и неинфекционной природы [57; 139, с. 510-515; 198].

Этнофармакология или народная медицина Таджикистана имеет глубокую многовековую историю, уходящую корнями во времена Авиценны. Еще в те периоды развития, народные целители Центрально-Азиатского региона, в частности врачеватели нынешнего Таджикистана широко использовали лекарственные растения для лечения, как инфекционных заболеваний, так и для патологии неинфекционного происхождения [26, с. 300.].

Несмотря на то, что на сегодня разработано и апробировано достаточно большое количество противогриппозных лекарственных препаратов и

различные варианты противогриппозных вакцин, по-прежнему, показатель заболеваемости и смертность от данной патологии остаётся высокой [102].

«Сегментированный геном РНК и животный резервуар вызывают генетическую реассортацию вируса. Появление новых источников вируса гриппа, способных преодолевать межвидовые барьеры, создает высокую скорость антигенного дрейфа и сдвига, что сопровождается появлением патогенного варианта вируса у новых хозяев» [97; 124].

«Примерно две тысячи лет назад Педаний Диоскорид в своей третьей книге «De Materia Medica» описал пять препаратов, полученных из видов ферулы, а именно: Нартекс (*F. communis*), Сагапенон (*F. persica*), Чалбане (Galbanum, *F. gummosa*), Ammoniakon (*F. tingitana* или *F. marmarica*) и Silphion, что свидетельствует о масштабах медицинского применения видов *Ferula* L. в древние времена» [140].

Противогриппозный эффект некоторых видов растений рода *Ferula* L. продемонстрирован во многих исследованиях. При этом, метилгальбанат и фарнезиферол С – соединения, с выраженной противогриппозной активностью (против вируса H1N1), которые содержатся только у видов *Ferula* L. [105, с. 1311-1316; 176].

Камедь, сок и экстракты многих видов рода *Ferula* L., благодаря наличию комплекса биологически активных соединений, обладают противовирусным действием. Однако при изучении противогриппозного эффекта представителей 12 родов растений, включая два вида рода ферулы (*F. gummosa* и *F. assa-foetidae*), иранскими исследователями было установлено, что «камедь, полученная из их корней, не проявляет активности в отношении вируса гриппа. В то же время экстракты *E. arvense, P. granatum* и *P. harmala* продемонстрировали высокую ингибирующую способность против данного вируса» [211, с. 843-851].

В данном контексте существенный интерес представляют результаты, полученные нами ранее при изучении вирусингибирующей активности трёх

видов рода *Ferula* L, произрастающих на территории Таджикистана. Проведённые исследования показали, «что изученные образцы камеди и этанольных экстрактов обладают выраженной активностью в отношении вирусов гриппа, превосходящей эффективность ряда коммерческих противовирусных препаратов» [260, с. 3254-3268].

Исследователи из Шри-Ланки [112, с. 135-139], проведя анализ научной литературы, посвящённой противовирусной активности представителей рода *Ferula* L. резюмируют, что олиго-камедь *F. foetida*, содержит пять сесквитерпеновых кумаринов, а именно: конферон, бадракемин, феслол, изосамаркандин и самаркандин, которые обладают противовирусными свойствами против риновируса (HRV) и гриппа A H1N1.

Китайскими учёными [178, с. 123-126] установлено, что сесквитерпеновые кумарины, содержащиеся в камеди из корня *F. assa-foetidae*, проявляют выраженную эффективность в отношении вируса гриппа A H1N1. При этом их ингибирующая способность в отношении данного штамма составляет 0,26-0,86 мкг/мл, что несколько эффективнее, чем аналогичный показатель противогриппозного препарата – Римантадин (IC50 = 0,92 мкг/мл).

Анализ научной литературы, посвященной противогриппозной активности представителей рода *Ferula* L., позволяет заключить, что благодаря содержанию некоторых сесквитерпеновых кумаринов, изученные виды демонстрируют выраженную активность в отношении штамма H1N1 вируса гриппа. Авторами [212, с. 1215-1218; 253, с. 373-377] установлено, что такие соединения как 5’S-гидроксиумбеллипренин, 8’-ацетокси-5'S-гидроксиумбеллипренин, метилгалбанат, гальбановая кислота, фарнезиферол C, фарнезиферол A, конферол, лигуперсин A и эпиконфердион, выделенные из *F. assafoetida*, проявляют значительную противовирусную активность против штамма H1N1. Эти результаты показывают, что сесквитерпеновые

кумарины могут быть ведущими потенциальными соединениями при разработке новых лекарств для лечения гриппа, вызванного штаммом H1N1.

1.6.2. Антибактериальная активность растений рода *Ferula* L.

Возникновение антибиотикорезистентности бактерий к различным классам противомикробных средств, таким как β-лактамы, хинолоны и макролиды, является серьезной проблемой для органов здравоохранения и правительства всех стран и отрицательно влияет на здоровье человека [111, с. 858-869]. Поэтому в течение последних двух десятилетий специалисты в области медицины и фармации уделяют большое внимание разработке антимикробных средств, особенно природного происхождения. Лечебно-профилактические препараты растительного происхождения, помимо своей эффективности нетоксичны, и поэтому их можно использовать в качестве безопасной стратегии лечения [85, с.1-25].

«Среди лекарственных растений представители рода *Ferula* L. считаются богатым источником противомикробных соединений, при этом различные виды ферулы обладают специфическим антибактериальным действием [146]. Проведенный нами ранее анализ научной литературы позволяет отметить, что антибактериальными свойствами обладают многие виды рода *Ferula* L., произрастающие в различных почвенно-климатических зонах. Широкий ареал распространения и адаптация данных растений к специфическим условиям среды обитания обуславливают вариабельность их вторичного метаболизма и, как следствие, выраженность их биологической активности» [40, с. 115-122].

Противомикробная активность видов *Ferula* L. «доказана действием биоматериалов, полученных из их подземных и надземных частей против широкого спектра патогенных бактерий (например, *Bacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis, Salmonella* spp. и *Pseudomonas*

aeruginosa) и грибов (например, *Candida* spp., *Trichophyton* spp. и *Aspergillus* spp.) в нескольких исследованиях» [242; 271].

Одним из наиболее всесторонне изученным и широко применяемым в промышленности и медицине видом ферулы является *F. assa-foetidae* и близкие к нему виды [240, с. 82-91; 257, с. 35-42]. По данным Mashael W. A., «антибактериальная активность материала, полученного из семян этого вида связана с такими соединениями как альфа-Д-Ксилофуранозид и метил-2,5-ди-О-метил-, (E)-1-пропенил-втор-бутил-дисульфид и (Z)-1-пропенил-втор-бутил-дисульфид, содержащиеся в эфирном масле» [193].

Daneshkazemi A. и соавт., изучая антимикробную активность эфирного масла, полученного из олео-гумми-смолы и семян *F. assa-foetidae* против четырёх бактерий полости рта *(Streptococcus mutans, Streptococcus sobrinus, Streptococcus sanguis, Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus rhamnosus*) установили, что «эфирное масло олео-гумми-смолы проявляет значительно более сильные антибактериальные свойства по сравнению с эфирным маслом из семян. При этом, зона задержки роста вокруг дисков, пропитанных эфирными маслами достоверно зависит от концентрации эфирного масла для всех бактерий» [103, с. 113-120].

Следует отметить, что не всеми исследователями получены одинаковые результаты при изучении антибактериальной активности *F. assa-foetidae* против микрофлоры полости рта. В частности, Fani M.M. и соавт. сообщают, что биологически активные компоненты *F. assa-foetida* демонстрируют различное противомикробное действие на наиболее часто встречаемые микроорганизмы поверхности десён и зубов - *S. mutans* и *S. sanguis* [120].

Данные научной литературы свидетельствуют о преимущественном противомикробном эффекте экстрактов и камеди из корня *F. ferulaeoides* в отношении *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis* и *Sarcina* и многих других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Liu T. и соавт. [181, с.

701-706] выделили некоторые производные терпеноидов из *F. ferulioides* и в экспериментах изучали их возможный антибактериальный эффект против лекарственно-устойчивого штамма *S. aureus*, включая SA1199B (устойчивый к фторхинолонам), XU212 (устойчивый как к тетрациклину, так и к метициллину), ATCC25923 (не обладающий устойчивостью), RN4220 (устойчивый к тетрациклину и метициллину) и другим госпитальным штаммам. Им установлено, что многие терпоеноиды этого вида ферулы обладают очевидной антибактериальной активностью.

Gao T.T. и соавт., анализируя литературные данные, посвящённые антибактериальным свойствам различных видов ферулы, пришли к заключению, что экстракты листьев *F. ferulaeoides* и *F. sinkiangensis* оказывают выраженное бактериостатическое действие на *S. aureus* и *B. subtilis*. При этом *F. ferulaeoides* обладает наиболее сильным ингибирующим эффектом [127, с. 156–158].

Исследователи [283] из Турции при изучении антибактериальной и противогрибковой активности эфирного масла экстрактов плодов и корня *F. drudeana,* выявили, что полученные ими образцы проявляют от слабой до умеренной степени активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Однако экстракт из корня, полученный петролейным эфиром, показал значительную ингибирующую активность против 2-х видов рода *Candida – C. krusei* и *C. utilis*.

Другая группа турецких исследователей, «изучая химический состав и антибактериальные свойства листьев и цветков эндемичных для этой страны видов *F. szowitsiana, F. turcica* и *F. latialata* выявили, что основными компонентами их эфирных масел являются бетаэудесмол, альфадеуэсмол и альфапинен, по видимому, которые обеспечивают им широкую микробицидную активность против достаточно большого количества патогенных микроорганизмов: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Salmonella typhimurium, Staphylococcus epidermidis,*

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, и *Candida albicans»* [228, с. 186–190].

Об антибактериальном и противогрибковом эффекте представителей рода *Ferula* L. сообщали и другие исследователи [209, с. 582-588; 249]. Так, по данным авторов [186; 229, с. 117-118; 233; 270, с. 108-112; 302] «выраженными противобактериальными свойствами обладают экстракты, полученные из корней таких видов как, *F. drudeana, F. lutea, F. vesceritensis, F. heuffelii, F. szowitsiana, F. glauca, F. glauca, F. assa-foetida, F. her-monis, F. latisecta* и многие другие виды из числа представителей рода *Ferula* L.».

Ferula hermonis является эндемичным растением Ливана, известное в местном масштабе как «шилш Эльзаллух» [147; 254, с. 499-508]. Камедь и экстракты этого вида широко используются в традиционной медицине как афродизиак. Её сырые экстракты и выделенные соединения содержат фитоэстрогенные вещества, обладающие широким спектром фармакологических свойств in vitro и in vivo, включая антимикробную и противогрибковую активность.

Исследователями [125, с. 399-400] «из корней *F. hermonis* были получены два новых эфира даукана: 14-(4'-гидроксибензоилокси) даук-4,8-диен (1) и 14-(4'-гидрокси-3'-метоксибензоилокси) даук-4,8-диен. Выделенные соединения проявляли антимикробную активность в отношении метициллинрезистентного *S. aureus*, который характеризуется множественной устойчивостью к противомикробным препаратам, включая резистентность к антибиотикам последнего поколения широкого спектра действия».

Авторами [234] проведено исследование растений рода *Ferula* L., произрастающих на территории стран юго-западной Европы, в частности на территории Сербской республики. Они сообщают, что основными компонентами эфирного масла, полученного из подземных частей *F. heuffelii* являются такие соединения как элемицин (35,4%) и миристицин (20,6%). Эфирное

масло этого вида проявляет наибольшую антимикробную активность в отношении двух штаммов *Candida albicans*, а также против *Micrococcus luteus, Staphylococcus epidermidis, Bacillus subtilis* и *Micrococcus flavus*.

Иранскими исследователями методом гидродистилляции были получены эфирные масла из листьев, цветков, незрелых и зрелых плодов эндемичного вида *F. pseudalliacea*. Авторы сообщают, что, как и у многих представителей этого рода, основным соединением во всех образцах является альфа-пинен. Все исследованные масла проявляют умеренную активность в отношении *Bacillus pumilus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* с зонами задержки роста более 15 мм и значениями МПК от 9 до 15 мг/мл [104, с. 170-178].

«К одним из распространённых видов рода *Ferula* L. относится ферула обыкновенная – *F. communis*. Kavaz D. и соавт. оценили антимикробную активность метанольных и спиртовых экстрактов, полученных из листьев данного вида, произрастающих на острове Кипр. Они сообщают, что как метанольные, так и спиртовые экстракты проявляют антимикробные свойства различной степени. Все экстракты обладали выраженным значением МИК в отношении *S. typhimurium* и проявляли слабый антибактериальный эффект в отношении *S. aureus*, а метанольный экстракт имел лучшую МИК против *E. coli*» [165].

Ferula vesceritensis широко распространена в Северной Африке и в изобилии встречается на юго-востоке Алжира. Авторами [301, с. 891-892] установлено, что основными биологически активными компонентами различных частей этого вида являются тетрадекадиин, гермакрен D, фарнезен и α-бисаболен. Они сообщают, что эфирное масло из этого вида ферулы проявляет сильную антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

По данным Sharopov F. и соавт., экстракт, полученный из корней *F. tadshikorum*, произрастающей на территории Республики Таджикистан,

обладает слабой противомикробной активностью. В то же время данные об антибактериальном эффекте остальных видов, произрастающих в этом регионе, на данный момент отсутствуют [266, с. 18-23].

Ed-Dahmani I. и соавт. исследовали антимикробную активность плодов *F. communis*, произрастающих на территории Марокко в отношении четырёх микробных штаммов: *B. subtilis, E. coli, S. aureus* и *C. albicans*. Сообщается, что метанольные и водные экстракты плодов *F. communis* продемонстрировали низкую антибактериальную активность по сравнению с контролем (ампициллином). Метанольный экстракт проявляет наибольшие ингибирующие свойства в отношении *B. subtilis*. За ней следует активность в отношении *E. coli* и затем *S. aureus*. Однако метанольный экстракт *F. communis* не проявил никакой активности против *C. albicans*. Водный экстракт, по своей антимикробной активности значительно уступал эффективности метанольного экстракта [114].

Авторы [59, с. 21-31] при оценке антибактериальных свойств эфирных масел *F. aucheri* установили, что «материалы, полученные из различных органов этого вида ферулы, демонстрируют различную степень бактерицидной активности. Так, антибактериальная активность эфирных масел плодов против *Kl. pneumonia, S. paratyphi*-A, *B. subtilis, S. dysenteriae* и *E. coli* были выше, чем положительный контроль - гентамицин. Фруктовые масла были более эффективны в отношении *S. paratyphi*-A, *Kl. pneumoniae* и *Sh. dysenteriae* по сравнению с положительным контролем - рифампицин. Эфирные масла, полученные из цветков демонстрировали более низкие МПК против бактериальных штаммов, таких как *S. paratyphi*-A, *Kl. pneumonia, B. subtilis, S. aureus* и *Sh. dysenteriae* в сравнении с гентамицином».

Kurkcuoglu M. и соавт. при изучении химического состава, антибактериальной и противогрибковой активности эндемичного для Турции вида ферулы - *F. halophila* установили, что гидродистиллированные эфирные масла сухофруктов данного вида проявляют ингибирующее действие на

многие виды бактерий, от слабой до умеренной степени эффекта. При этом, эфирные масла, полученные из июньских и июльских образцов растений, демонстрируют разную биологическую активность, в отношении использованных в работе тестовых микроорганизмов [177].

Авторы, изучая биологическую активность 2-х разных типов (красного и белого цвета), камедь из корня *F. assa-foetidae*, произрастающей на территории Индии пришли к выводу, что экстракты данного вида проявляют активность как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий [244].

Исследователями из Турции был изучен антимикробный и противогрибковый эффект экстрактов ферулы в зависимости от используемого экстрагента. Результаты их исследования показали, что хлороформный экстракт *F. halophila* не проявляет активности в отношении *E. faecalis, E. coli, P. aeruginosa* и *C. albicans*. В то же время метанольные извлечения продемонстрировали слабый эффект против *B. subtilis, B. cereus* и *S. aureus*. Это позволило авторам сделать вывод о том, что биологическая активность (включая антибактериальные и противогрибковые свойства) напрямую зависит от вида ферулы, соблюдения техники экстрагирования, выбора растворителя (экстрагента) и других факторов [84, с. 57-61].

В исследовании Kahraman C. и соавт. в качестве экстрагентов использовали хлороформ, этилацетат и метанол. Авторами было установлено, что экстракты, полученные с помощью хлороформа и этилацетата, проявляют наибольшую антиоксидантную способность и антимикробную активность [155, с. 525–531].

Таким образом, анализ научной литературы, посвящённой противовирусному, антибактериальному и противогрибковому потенциалу представителей рода *Ferula* L., свидетельствует о широком применении продуктов этого растения (сухих порошков, водных настоек камеди, экстрактов) в традиционной медицине с древних времён. На современном

этапе их эффективность подтверждена экспериментальными исследованиями учёных как в странах ближнего, так и дальнего зарубежья. Различные части растений рода *Ferula* L. находят применение в терапии инфекционных заболеваний вирусной, бактериальной, паразитарной и грибковой этиологии. Установлено, что биологическая активность извлечений напрямую зависит от используемого органа растения, вида экстрагента, а также температурного режима получения и хранения.

В связи с этим, в рамках данной диссертационной работы нами было запланировано исследование противовирусного, антибактериального и противогрибкового потенциала трёх видов рода *Ferula* L., произрастающих на территории Таджикистана.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Использованные виды растения.

В качестве объектов исследования использовали 3 вида растения рода *Ferula* L.: *F. violacea* Kor., *F. kuhistanica* и *F. gigantea*, собранные в различных природно-климатических регионах Республики Таджикистан**:** Варзобское ущелье и ГБАО**,** на высоте от 1180 до 2251 метров над уровнем моря (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1. -Этноботанические данные собранных видов *Ferula* L.

Вид	**Используемая часть**	**Место сбора растений**	**Дата сбора**	**Координаты**
F. violacea	корень, семена	Майхура, Варзобское ущелье	23/07/22	Широта: 38.48.31.9 Долгота: 68.49.05.23 Высота: 1180 м
F. kuhistanica	корень	Ванджский район, ГБАО	21/07/22	Широта: 37.47.88.7 Долгота: 71.59.68.2 Высота: 2269 м
F. gigantea	корень	Юго-западный склон Шугнанского хребта, ГБАО	21/07/22	Широта: 37.47887 Долгота: 71.59682 Высота: 2251 м

Образцы растений были идентифицированы по гербарным листам Московского университета и проверены сотрудниками Памирского биологического института имени ак. Х.Ю. Юсуфбекова Национальной академии наук Таджикистана.

В качестве исследуемого материала были использованы камедь и спиртовые экстракты из корней, а также выжимки и спиртовые экстракты из семян исследуемых растений.

2.2. Микроскопическое исследование.

Исследование было проведено по общепринятой методике микроструктурного анализа. Свежее сырьё для микроскопического анализа фиксировалось в смеси спирта этилового 96%, глицерина

ректифицированного и воды в соотношении 1:1:1. Срезы органов были сделаны лезвием бритвы от руки в трёх повторениях. Толщина анатомических срезов составляла 15-20 мкм. Готовые микропрепараты просматривались с помощью микроскопа Биолам Р-14. Фотографии были выполнены с помощью видеоокуляра НВ-200. Полученные препараты изучали при помощи микроскопа, используя окуляры с увеличением ×7, ×10, и объективы с увеличением ×10, ×40. Поперечные срезы корня проводили в фазу цветения, так как именно в эту фазу структурное анатомическое строение органов растений имеют наибольшую цельность.

2.3. Получение исследуемых образцов из корней и семян растений.

Образцы камеди, экстрактов и нативного сока из корней и семян исследуемых видов рода *Ferula* L. были получены с помощью разработанного нами модифицированного метода [194, с. 351-352].

2.3.1. Получение сухого этанольного экстракта из корней.

Для получения сухого экстракта из жидких спиртовых извлечений из корней исследованных видов ферулы тщательно промывали и высушивали с помощью стерильной бумажной салфетки. Затем, используя острый скальпель, корень разрезали на мелкие части (примерно 4 см х 4 см). Подготовленный растительный материал помещали в стеклянную лабораторную посуду, с конусовидным дном, плотно закрывали крышкой и заливали 70 %-ным раствором этанола в соотношении 1:1, и настаивали (мацерация) при комнатной температуре в течение 24 часов. После мацерации смесь помещали в воронку соковыжималки (в нашем случае была использована соковыжималка модель СПВ-2, производство Харьков, 1984 г.) и получали спиртовой экстракт. Полученный экстракт собирали в чашки Петри и высушивали в вакуумной печи (в нашем случае Drier Box DHG-9053A), при температуре 40–45 °С в течение 24 часов. Высушенный спиртовой экстракт хранили в герметичных флаконах для дальнейшего использования.

2.3.2. Получение сухого порошка из камеди корней.

Для получения сухого порошка из корней растения рода ферулы с помощью острого скальпеля разрезали на отдельные сектора и держали на поверхности стола в лабораторной комнате в течение 4 часов. Периодически, через каждые 30 минут появившийся на поверхности разрезов млечный сок (камедь) соскабливали стерильным скальпелем и собирали в чашку Петри. Затем чашку с собранной камедью помещали в вакуумную печь и высушивали при температуре 40–45 °C в течение 24 часов. Высушенный порошок хранили в герметичных флаконах для дальнейшего использования.

2.3.3. Получение сухого этанольного экстракта из семян.

Сто граммов разрезанных на 2 части семян ферулы погружали в 100 мл 70% этанола и настаивали (мацерация) при комнатной температуре в течение 24 часов. После мацерации смесь фильтровали посредством сита (диаметр пор - 1 мм), с целью удаления твёрдых частиц, а фильтрат высушивали в вакуумной печи при температуре 40–45 °C в течение 24 часов. Высушенный экстракт хранили в герметичных флаконах для дальнейшего использования.

2.3.4. Получение сухого порошка из выжимок семян.

Для получения сухого порошка из семян ферулы свежесобранные промытые семена помещали в воронку соковыжималки и получали сок, который собирали в чашку Петри и высушивали в вакуумной печи при температуре 40–45 °C в течение 24 часов. Высушенный спиртовой экстракт хранили в герметичных флаконах для дальнейшего использования.

2.4. Фитохимическое исследование.

Для фитохимического анализа образцов использовали следующие реактивы и параметры: этанол (70% v/v), аналитической чистоты. Метанол (MeOH), муравьиная кислота (HCOOH), ≥98% чистоты. ацетонитрил (ACN), HPLC-градуса чистоты, вода деионизированная, Milli-Q (Merck Millipore, Германия).

Измельчение исследуемого образца: высушенный материал измельчали в мельнице с шариковыми жерновами до порошкообразного состояния (размер частиц менее 1 мм). Порошок хранили в герметичных контейнерах при температуре –20 °C.

Экстракция метаболитов проводилась в несколько этапов. На этапе мацерации 50 граммов порошка каждого образца помещали в стеклянные колбы объёмом 1 литр. Затем добавляли 500 мл 70% этанола и проводили экстракцию при комнатной температуре, с постоянным перемешиванием на магнитной мешалке в течение 72 часов.

После завершения экстракции суспензию фильтровали через фильтровальную бумагу Whatman №1. Полученный фильтрат собирали в чистые колбы. Далее фильтрат подвергали концентрированию под вакуумом, с использованием ротационного испарителя Rotavapor R-300 (Büchi, Швейцария) при температуре 40 °C, до получения сухого экстракта. Готовые сухие экстракты хранили в темноте при температуре – 20 °C до момента проведения анализа.

2.5. Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия.

Для подготовки экстрактов к анализу выполняли следующие этапы. На стадии растворения 10 мг сухого экстракта растворяли в 1 мл 70% метанола (MeOH), с добавлением 0,1% муравьиной кислоты (HCOOH). Полученные растворы подвергали ультразвуковой обработке, с использованием ультразвуковой ванны Sonicator VCX-130 (Branson, США), при частоте 40 кГц в течение 15 минут, для достижения полного растворения. После этого образцы подвергали центрифугированию на центрифуге Eppendorf 5430R (Германия) при скорости 10 000 × g в течение 10 минут при температуре 4 °C. Полученный после центрифугирования супернатант фильтровали через мембранные фильтры Millex-GV (Merck Millipore, США) с размером пор 0,22 мкм. Фильтрат собирали в автоэмплерные флаконы для дальнейшего анализа.

Для оптимизации ионизации в масс-спектрометре фильтрованные образцы дополнительно разбавляли до конечной концентрации 50% метанола (MeOH) и 50% воды, с добавлением 0,1% муравьиной кислоты (HCOOH). Этот этап обеспечивал стабильность и эффективность анализа.

2.6. Ультравысокопроизводительная жидкостная хроматография.

Для проведения анализа был использован масс-спектрометр высокого разрешения Bruker Daltonics maXis-II UHR-ESI-QqTOF-MS, работающий в положительном режиме электроспрейной ионизации (ESI). Основные параметры источника включали напряжение капилляра +4,5 кВ, температуру источника 250 °C, расход небулизирующего газа (азот) 10 л/мин, расход сушащего газа (азот) 5 л/мин, и давление небулайзера 2 бар. Диапазон масс-спектра составлял m/z 50–1300, с частотой сканирования 1 спектр в секунду. Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Metaboscape 2022b (Bruker Daltonics) для обработки сырых данных, XCMS Online (версия 1.10.9) для проведения метаболомного анализа, а также MetFrag Web и CFM-ID для идентификации метаболитов.

Процедура обработки данных включала несколько этапов. На этапе предварительной обработки осуществлялось выравнивание хроматограмм, обнаружение пиков и коррекция времени удерживания. На этапе идентификации метаболитов экспериментальные массы и фрагменты сопоставлялись с базами данных MetaboBASE и MONA, а инструменты MetFrag и CFM-ID использовались для подтверждения идентификации соединений. Завершающим этапом был качественный и количественный анализ, в ходе которого определялась интенсивность пиков (TIC), а соединения классифицировались по химическим группам.

2.7. Определение антиоксидантной активности.

Антиоксидантная активность растительных экстрактов оценивалась с использованием анализа ABTS, широко признанного метода оценки растительных образцов, слегка изменённого по сравнению с методикой,

описанной Уокером и Эвереттом. Измерения поглощения проводились при 734 нм, с использованием портативного спектрометра USB-650-VIS-NIR Red Tide, соединённого с программным обеспечением SpectraSuite. Для обеспечения точности экстракты разбавлялись по мере необходимости, чтобы соответствовать линейному диапазону стандартной кривой Trolox. Результаты выражались в микрограммах эквивалентов Trolox (TE) на грамм сырого веса (mkg TE g-1).

2.8. Анализ содержания общих полифенолов.

Оценка содержания общих полифенолов (СОП) в растительных экстрактах определяли модифицированным методом FolinCiocalteu (FC). Присутствие полифенола измерялось при 760 нм с помощью портативного спектрометра USB-650-VIS-NIR Red Tide, подключённого к программному обеспечению SpectraSuite. СОП количественно определялось, с использованием стандартной кривой галловой кислоты, с разбавлением, необходимым для обеспечения попадания концентраций образцов в линейный диапазон кривой. Результаты представлялись в виде микрограмм эквивалентов галловой кислоты (GAE) на грамм сырой массы (mkg/GAE g-1) исследуемого образца.

2.9. Изучение противогриппозной активности исследуемых объектов.

Для оценки противовирусной активности исследуемых объектов использовалась биологическая модель — 10-дневные развивающиеся куриные эмбрионы. Десятидневные куриные яйца и 50% суспензия куриных эритроцитов (cRBC) были получены из фермерского хозяйства «Алматинская куриная фабрика» (Алматы, Казахстан).

2.9.1. Вирусы, химические вещества и препараты сравнения.

Для определения противовирусной активности исследуемого экстракта были взяты штаммы вируса гриппа с различной антигенной формулой: вирус гриппа A/ Vlad/2/09 (H1N1) - из вирусной коллекции ФГБУ НИИ гриппа им.

Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия и A/Almaty/8/98(H3N2) и вирус гриппа А/Алматы/8/1998 (H3N2) - из НИИ проблем биологической безопасности, г. Гвардейский, Казахстан.

Для проведения исследования был использован фосфатно-солевой буфер (PBS, pH 7,4; Amresco, Солон, Огайо, США). Вся использованная в экспериментах вода прошла очистку, с использованием системы очистки воды E-pure с минимальным удельным сопротивлением 17,6 МОм·см (Барнстед, Дубьюк, Айова). Для оценки противовирусной эффективности исследуемых образцов в качестве препаратов сравнения использовали Римантадин и Тамифлю**.**

2.9.2. Изучение токсичности исследованных образцов.

Токсичность растительного препарата изучали при обработке 2% эритроцитов петуха, на культуре клеток MDCK и на 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах.

Получение исследуемых образцов начинали с изучения предела растворимости растительного препарата. Максимальная доза препарата**,** растворимого в спирте или ДМСО**,** составляла 100 мг/мл, поэтому для дальнейшего исследования использовались дозы, не превышающие эти значения. Серийные разведения препарата (10% сток раствор в спирте) разводили в буфере pH 7,2.

Кроме того, проводили исследования токсичности сублимированного препарата, растворённого в ДМСО, после сгорания 100 мг соединения (объём ДМСО был аналогичен тому, который использовался при растворении препарата). Первичное определение токсической (гемолитической) дозы растительного препарата проводили с использованием 2%-ным раствором эритроцитов петуха. Для этого исследуемый образец смешивали в соотношении 1:5 с 2 %-ным раствором эритроцитов петуха. Через 120 минут инкубации при 37^0 С, добавляли равный объём холодного физиологического раствора, центрифугировали 5 мин при 13000 об/мин. Оптическую плотность надосадоч-

ной жидкости замеряли на спектрофотометре M200 (Tecan, Швейцария) при 412 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (ТК50), при которой происходит 50% лизис эритроцитов. Исходя из значения ТК50, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Влияние исследуемого образца в разных дозах на жизнеспособность клеток (MDCK, 104 клеток/лунка), определяли методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест). МТТ-тест основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенил-тераразола (МТТ-реагента) до голубого кристаллического фармазана, растворимого в диметилсульфоксиде.

Раствор МТТ (Calbiochem, США) готовили на физиологическом растворе в концентрации 0,5 мкг/мл. Раствор МТТ вносили в предварительно отмытые от среды лунки с клетками в объёме 0,1 мл. После 1 часа контакта МТТ с клетками, лунки промывали и заливали 0,1 мл ДМСО, после чего оптическую плотность в лунках измеряли на спектрофотометре M200 (Tecan, Швейцария) при длине волны 535 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (ТК50), при которой происходит 50 %-ная деструкция клеток. Исходя из значения ТК50, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Токсичность исследуемого образца в разных дозах в отношении 10-дневных куриных эмбрионов (эмбриотоксичность) определяли при инокуляции 0,2 мл исследуемого препарата в хорионаллантоисную полость куриных эмбрионов. Токсичность препарата выявляли по гибели куриных эмбрионов в течение 4-х суток после инокуляции материалов.

2.9.3. Изучение влияния исследуемых образцов на гемагглютинирующую активность вирусов гриппа штаммов H1N1 и H3N2.

Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов при 37^0 С. Разные дозы исследуемого препарата смешивали с равным объёмом вируса с титром гемагглютинации

1:256. Через 30 мин инкубации при 37^0 С определяли гемагглютинирующую активность вируса стандартным методом при смешивании с 0,75 %-ным раствором эритроцитов. В качестве контроля использовали физраствор, pH 7,2. Подавление гемагглютинирующей активности рассчитывали путём сравнения титров гемагглютинации в контроле и исследуемом образце.

2.9.4. Оценка противовирусной активности экстрактов растений рода *Ferula* L. в отношении вирусов гриппа.

Специфическую вирусингибирующую активность исследуемых препаратов определяли в соответствии с методическими рекомендациями «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Разные дозы препарата смешивали с равным объёмом 100 ЭИД50/мл вируса. Через 30 мин инкубации при 370 С смесь инокулировали в 10-дневные куриные эмбрионы или MDCK. Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов (в зависимости от штамма вируса) при 370^0 С или 48-72 часа на культуре клеток. Наличие вируса определяли в реакции гемагглютинации (РГА) методом Рида Мюнха (Подавление репродукции вируса оценивали при сравнении результатов РГА в опытных и контрольном образцах). В качестве контроля использовали физраствор, pH 7,2. По результатам опытов определяли среднеэффективную вирусингибирующую концентрацию исследуемого препарата (ЭК50).

В качестве критерия специфического противовирусного действия соединений рассчитывали химиотерапевтический индекс (показатель ХТИ), определяемый отношением токсичной концентрации вещества (ТК50) к эффективной концентрации (ЭК50). Противогриппозное исследование проводилось на базе лаборатории Противовирусной защиты Института микробиологии и вирусологии КН МОН, г. Алматы.

2.10. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности.

2.10.1. Приготовление бумажных дисков. Для определения антимикробной и противогрибковой активности исследуемых образцов готовили диски согласно методике, предложенной сотрудниками лаборатории Раскина Ратгерского университета. Бумажные диски (Whatman GmbH, Germany) готовили таким образом: диски выкладывали на металлическом листе, затем исследуемый образец закапывали на каждый диск в объёме 90 мкл, следя за равномерным распределением экстракта. Диски высушивали с помощью вентилятора или при комнатной температуре. После сушки подготовленные диски помещали в полиэтиленовые пакеты с надёжной маркировкой с идентификационным номером.

2.10.2. Тестовые штаммы микроорганизмов. Антимикробную активность полученных экстрактов исследовали относительно четырёх видов стандартных музейных микроорганизмов (тест-штаммы): *Staphylococcus aureus* (ATCC 4929), *Escherichia coli* (ATCC 4928), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 4930) и *Klebsiella pneumoniae* (4927). Противогрибковую активность оценивали в отношении тестового штамма *Candida albicans* **(**ATCC 10231).

2.10.3. Питательные среды. Для выращивания эталонного (тестового) штамма золотистого стафилококка (*S. aureus*) использовали Muller Hinton-агар. Тестовый штамм синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa)* выращивали на среде Кинг А. Культуру тестового штамма клебсиеллы (*Kl. pneumonia)* выращивали на специальной среде Klebsiella-5-АСК 20. Для культивирования кишечной палочки (*E. coli*) использовали среды Эндо и Левина. Среда Сабуро была использована для выращивания культуры *C. albicans.*

2.10.4. Приготовление инокулята. Штаммы бактерий были посеяны на поверхности соответствующих питательных сред в чашках Петри. Впоследствии, чтобы получить чистую культуру, одну изолированную колонию определённого типа повторно высевали на соответствующую косую

агаровую среду. Суспензии (инокуляты) готовили из суточных культур исследуемых штаммов с использованием мутности Макфарланда 10 МЕ, доводя конечную концентрацию микроорганизмов до 2 × 106 КОЕ / мл.

2.10.5. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности. На чашки с питательной средой засевалась суспензия из предварительно разведённых штаммов микроорганизмов (инокулюм). Затем диски с камедью и экстрактами, полученными из различных органов исследуемого объекта накладывались на поверхность агара на расстоянии 1,5-2 см. Все чашки инкубировались при температуре 37 ^{0}С, 18-24 часа. После инкубации вели учёт результатов по зоне задержки роста микроорганизмов вокруг дисков с экстрактами.

2.11. Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10,0 (Statsoft, США). Нормальность распределения выборки определяли по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение нескольких независимых количественных групп проводилось по Н-критерию Краскела-Уоллиса. Сравнение независимых величин проводилось по U-критерию Манна-Уитни, зависимых – по Т-критерию Вилкоксон. Корреляция проводилась по критерию Пирсона.

Для статистической обработки противогриппозной активности исследованных образцов все результаты были подсчитаны и выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего арифметического (СОШ). Представлены результаты трёх независимых экспериментов, в каждом из которых было 4 повтора. Различия между более чем двумя группами анализировали на статистическую значимость, с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ КОРНЕЙ РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L.

3.1. Микроскопическое изучение корня *F. violacea*

На первом этапе изучения анатомо-морфологической характеристики исследованных растений нами было проведено микроскопическое исследование корня *F. violacea.*

Анатомическое строение корня *F. violacea* можно описать следующим образом (рисунок 3.1.). При анализе поперечного среза корня установлено, что пробка залегает по всей окружности корня и состоит из 9-16 рядов толстостенных клеток. Пробка имеет тёмно-коричневый цвет. При микрокопировании поверхности видно, что клетки пробки корня плотно прилегают друг к другу (рисунок -3.1.1. – А1) и имеют многоугольную (4-5 углов) слегка сглаженную форму (рисунок 3.1 - В.1).

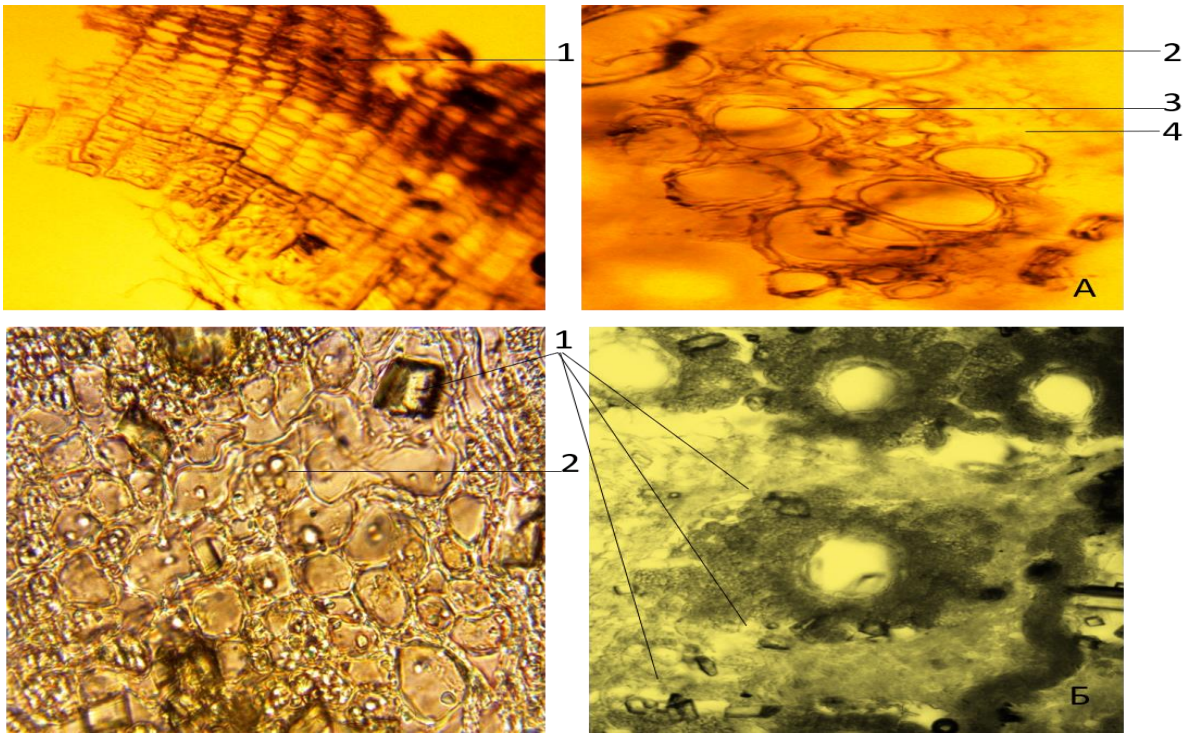

Рисунок 3.1. -Поперечный срез корня *F. violaceae*, фрагмент (×40)
Примечание: *А1 – пробка; А2-флоэма; А3-сосуды ксилемы; А4-паренхимные клетки; Б1-призматические кристаллы; Б2-паренхимные клетки заполненые крахмалом*

На поперечном срезе хорошо видны флоэма, сосуды ксилемы и паренхимные клетки (рисунок 3.1: А.2, А3 и А4). Полость паренхимных клеток

заполнена крахмалом (рисунок 3.1 - Б.2). Кроме схизогенного вместилища**,** в паренхимных клетках содержатся призматические кристаллы (рисунок 3.1. - Б1).

Основная часть корковой паренхимы представлена рыхло расположенными клетками и содержит многочисленные полости и разрывы. В толще паренхимы коры наблюдаются вместилища схизогенного происхождения, вытянутые на поперечном срезе (рисунок 3.2 - Б1 и Г1), сердцевинные лучи вытянуты в радиальном направлении (рисунок 3.1.2 – Б2), а также хорошо видны клетки паренхимы, заполненные запасным питательным веществом – крахмальными зёрнами (рисунок 3.2 - ГЗ).

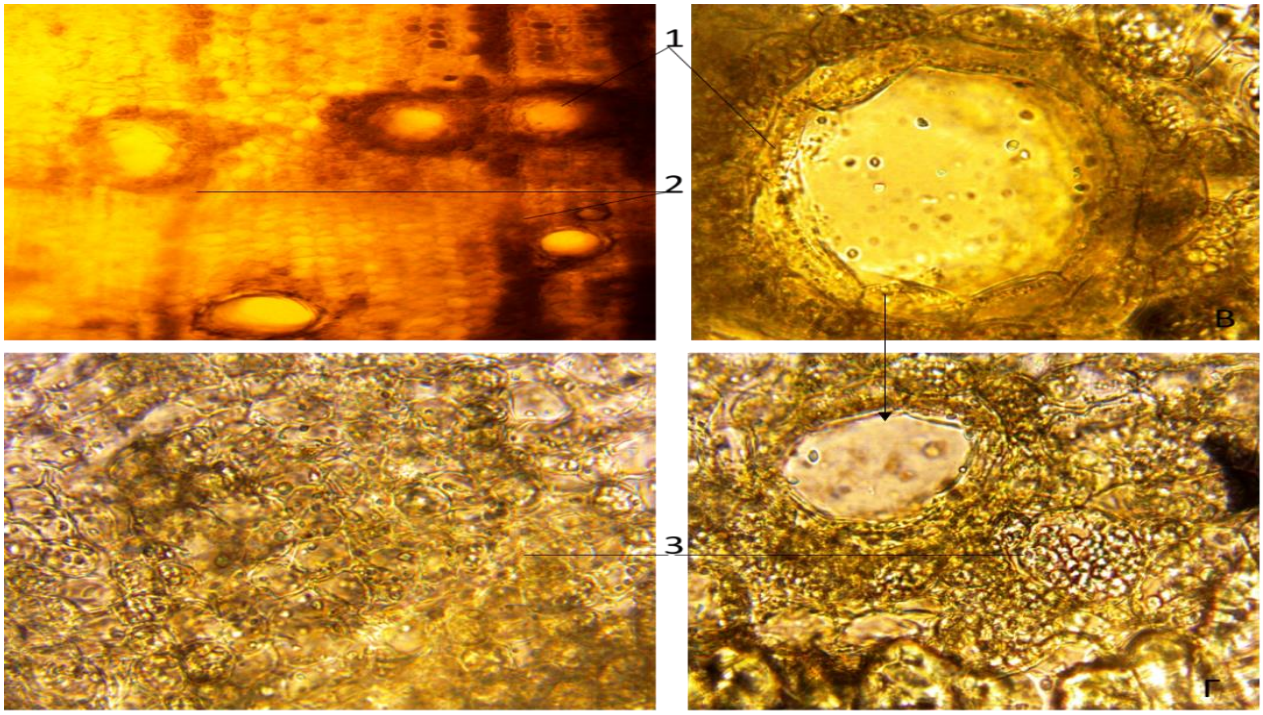

Рисунок 3.2. -Поперечный срез корня *F. violacea*, фрагмент (×40, ×100).
Примечание: *Б1 и Г1-полости схизогенного вместилища; Б2-сердцевинные лучи; ГЗ-клетки паренхимы, заполненные крахмальными зёрнами*

Перициклическая зона центрального цилиндра представлена основной тканью, которая заполнена многочисленными плазматическими кристаллами. Микроскопическое исследование выявило непучковый тип проводящей системы корня. Камбий расположен в виде сплошного кольца параллельно её поверхности.

3.2. Микроскопическое изучение корня *F. kuhistanica*

На втором этапе изучения анатомо-морфологической характеристики исследованных растений было проведено микроскопическое изучение корня вида ферулы *F. kuhistanica* **(**рисунок 3.3.**).** Установлено, что корень ферулы *F. kuhistanica,* как и корень ферулы фиолетовой**,** имеет округлую форму.

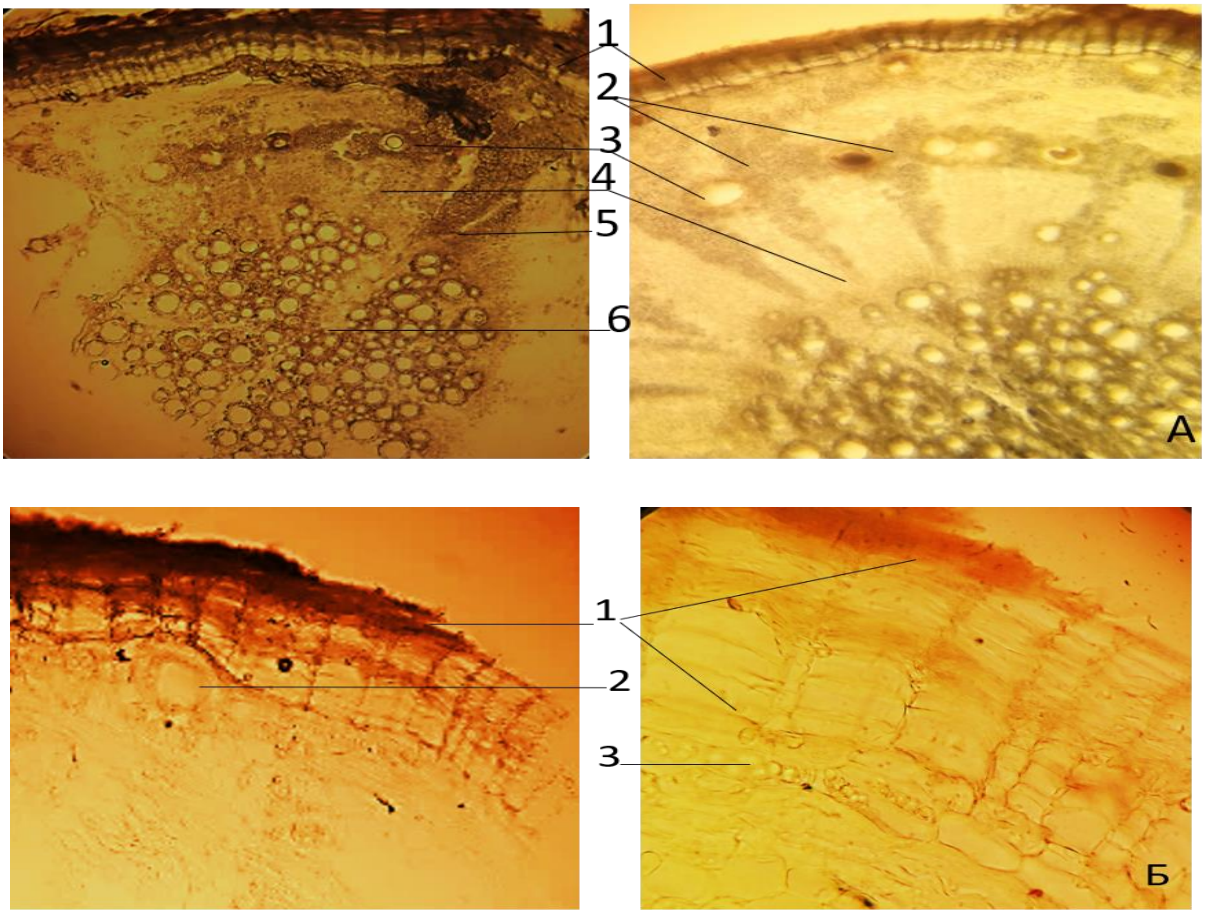

Рисунок 3.3. -Поперечный срез корня *F. kuhistanica* (×40)
Примечание: *А: 1 - пробка, 2 - радиальные лучи, 3 - схизогенные вместилища, 4 - камбиальная зона, 5 - флоэма; 6 - сердцевина; Б: 1 - пробка, 2 - схизогенные вместилища, 3 - клетки паренхимы, заполненные крахмальными зёрнами*

При микроскопии поперечного среза корня данного вида выделяются три зоны: пробка, первичная кора и центральный цилиндр. Пробка коричневатого цвета, покрывает корень снаружи, состоит из 7-8 слоёв одинакового размера, которые плотно прилегают друг к другу (рисунок 3.3 – А1 и Б1). Далее под пробкой располагаются радиальные лучи (рисунок 3.3 – А2), схизогенные вместилища (рисунок 3.3. – А3 и Б2), клетки паренхимы,

заполненные крахмальными зёрнами (рисунок 3.3. – Б3), сердцевина (рисунок 3.2.1 – А6), камбиальная зона (рисунок 3.3. – А4) и флоэма (рисунок 3.3. – А5).

Клетки основной паренхимы характеризуются крупным размером, оболочки слегка утолщённые, имеют округлую или овальную форму. Большинство клеток частично или полностью заполнены крахмальными зёрнами.

На поперечном срезе просматриваются крахмальные зёрна мелкого размера, несложной структуры, по форме округлые или овальные (рисунок 3.4. ¯ В1). Клетки сердцевинных лучей характеризуются наличием большого количества крахмала. В паренхиме клетки обращает на себя внимание наличие клеток, содержащих жёлтые пигменты (рисунок 3.4. –В2).

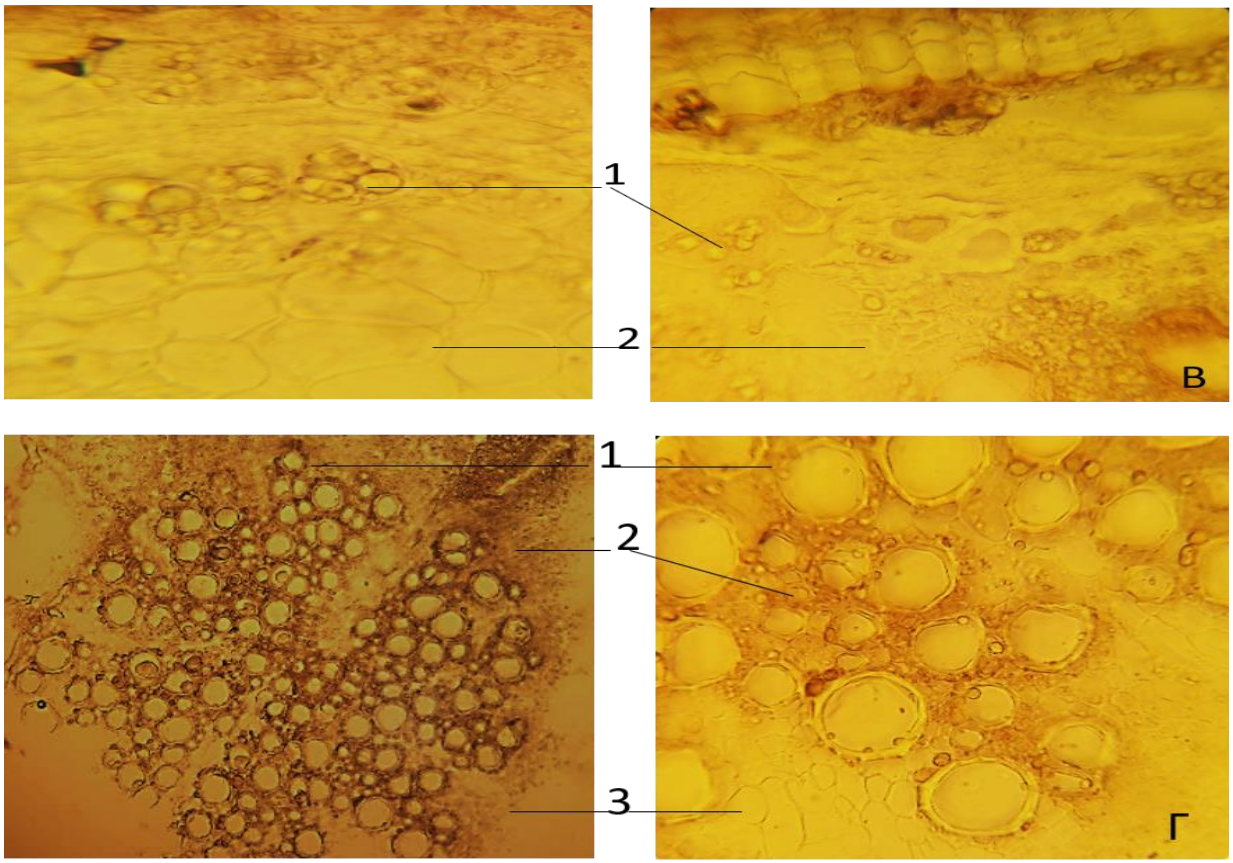

Рисунок 3.4. -Поперечный срез корня *F. kuhistanica* (×10×40)
Примечание: *В: 1 - крахмальные зёрна, 2 - жёлтые пигменты, Г: 1 - сосуды ксилемы, 2 - флоэма, 3 - клетки паренхимы*

Как можно было и ожидать, на срезе просматриваются сосуды ксилемы (рисунок 3.4 - Г1), флоэма (рисунок 3.4 - Г2) и клетки паренхимы (рисунок 3.4 –Г3), которые имеют округлую и вытянутую форму.

В целом, анализ результатов микроскопии поперечного среза корня *F. kuhistanica* показал, что флоэма занимает значительно меньший объём по сравнению с ксилемой. Сердцевина корневища преимущественно выполнена основной тканью из тонкостенных округлых клеток.

Таким образом, результаты микроскопического изучения поперечного среза корня *F. kuhistanica* позволяют резюмировать, что радиальные лучи этого органа растений – широкие, которые в области сердцевины становятся узкими. Между радиальными лучами находятся несколько схизогенных вместилищ. Далее внутри корня расположен центральный цилиндр, содержащий проводящие ткани, ксилему и флоэму. На поперечном срезе видно, что сосудистые элементы располагаются по одному и группами в радиальном направлении и занимают центральную часть концентрического круга.

Сосуды окружены мелкими удлинёнными клетками со слабо утолщёнными и одревесневшими оболочками, и имеют разные размеры**:** мелкие и крупные. Флоэма состоит, главным образом, из относительно мелких и тонкостенных клеток, внутри которых находятся хорошо заметные схизогенные вместилища.

3.3. Микроскопическое изучение корня *F. gigantea*

Третьим этапом анатомо-морфологического исследования являлось микроскопическое изучение корня *F. gigantea* – вида ферулы, также включённого в исследовательский процесс. Установлено, что корень *F. gigantea* имеет округлое строение. Снаружи он покрыт многослойной пробкой и состоит из широких и узких клеток **(**рисунок 3.5**).**

Кора занимает большую часть корня и состоит из тонкостенных узких клеток, вытянутых вдоль его окружности и почти не образующих межклетников. В коре расположены схизогенные вместилища (рисунок 3.5. -А1). Клетки корковой паренхимы (рисунок 3.5. -А2), как и остальные клетки, содержат запасные питательные вещества (крахмал).

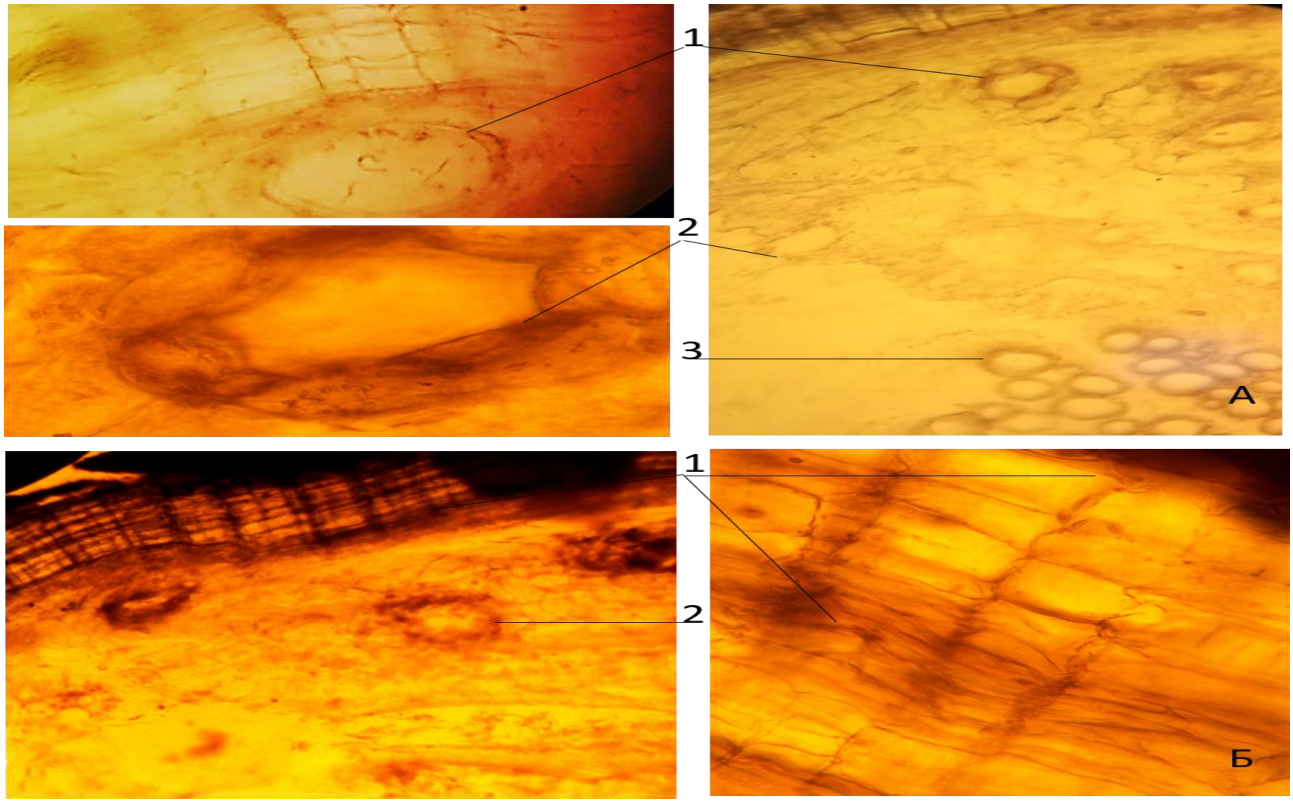

Рисунок 3.5. -Поперечный срез корня *F. gigantea*, фрагмент (×10 ×40)
Примечание: *А: 1 - схизогенное вместилище, 2 - паренхимная клетка, 3 - сосуды ксилемы, Б: 1- пробка, 2 - вместилища схизогенного характера*

Проводящие элементы (сосуды ксилемы) локализованы глубже, в центральном цилиндре (рисунок 3.5. -А3). На поперечном срезе отчетливо видны пробка (рисунок 3.5 -Б1) и схизогенные вместилища (рисунок 3.5 -Б2).

При микроскопическом анализе среза корня данного вида ферулы выявлено два типа сосудов: густо спиральные и лестнично-пористые (рисунок 3.5. -В1). Флоэмная часть выражена слабее (менее широкая); сердцевинные лучи доходят до корковой паренхимы. Ксилема развита хорошо, её сосуды многочисленны и сосуды крупнее периферийных.

Ксилема представлена одиночными сосудами или их группами. Клетки корковой паренхимы, как и прочие, содержат запасные питательные вещества (крахмальные зёрна) и схизогенные вместилища. Сосуды ксилемы локализованы строго в центральном цилиндре. Камбий слабо выражен. Ксилема хорошо развита и состоит из одиночных сосудов и их групп. Сосуды ксилемы многочисленные и доходят до центра корня. Сосуды, расположенные ближе к центру, крупнее, чем периферийные (рисунок 3.6 - Г1).

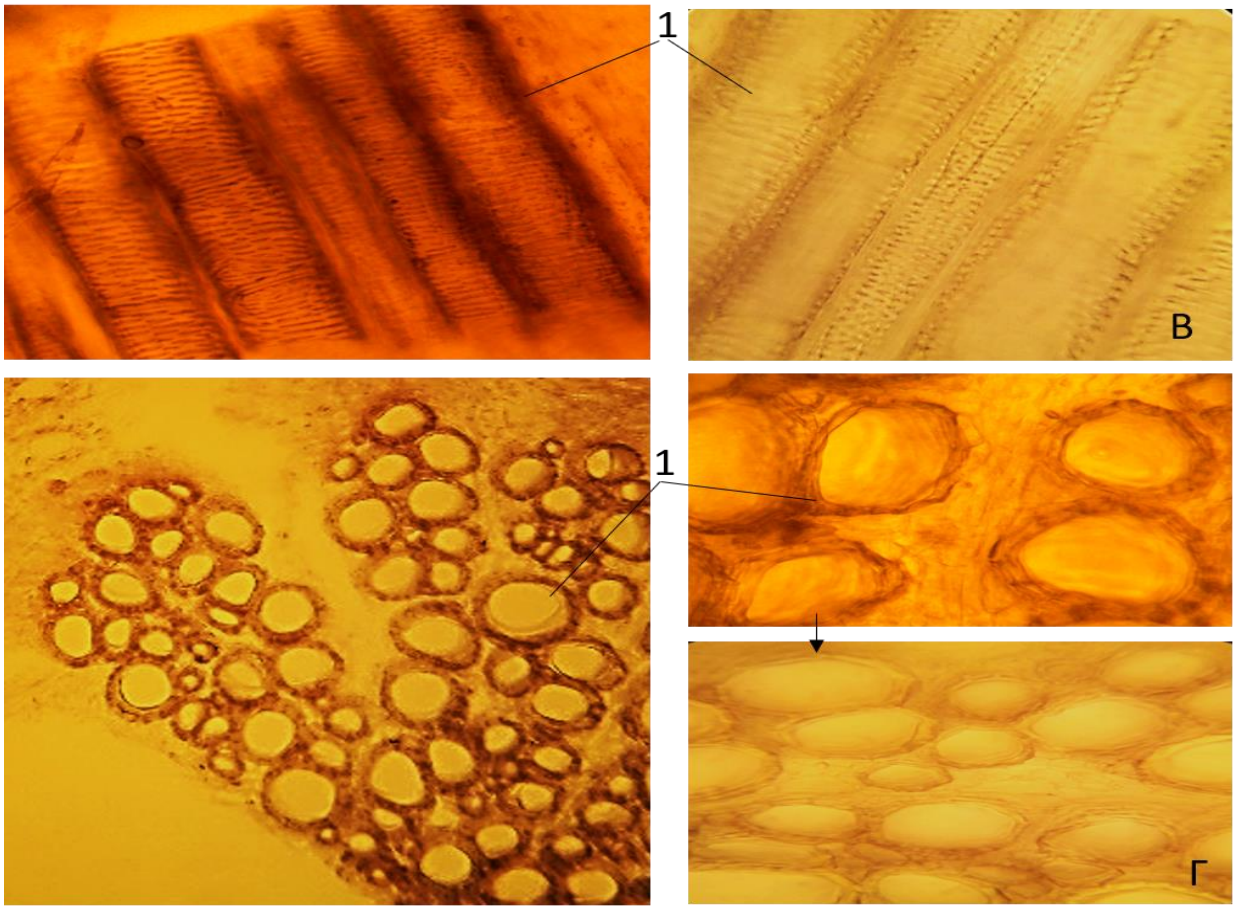

Рисунок 3.6. -Поперечный срез корня *F. gigantea*, фрагмент (×10 ×40)
Примечание: *Сосуды древесины: В1 –густо спиральные и лестнично-пористые; Г 1 - сосуды ксилемы*

Резюмируя результаты анатомо-морфологического изучения корня *F. gigantea*, можно заключить, что корковая система данного вида характеризуется некоторыми своими особенностями. В частности, она по своей морфологической структуре выраженно отличается наличием густо-

спиральных и лестнично-пористых сосудов, которые были менее заметны в корнях *F. violacea* и *F. kuhistanica*.

Таким образом, впервые нами проведено анатомо-морфологическое исследование корней трёх видов ферулы – *F. violacea*, – *F. kuhistanica* и *F. gigantea.* Установлено, что все проводящие ткани, как флоэма, так и ксилема, у корня *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea* развиты достаточно хорошо. У *F. violacea* в клетке корня основной паренхимы встречаются призматические кристаллы, которые при анатомическом исследовании корней других двух видов *(F. kuhistanica, F.gigantea)* не обнаружены. Детальное микроскопическое изучение анатомического строения корня *F. violacea* показало, что все паренхимные клетки корня данного вида интенсивно заполнены крахмальными зёрнами, чем другие 2 вида – *F. kuhistanica и F. gigantea.* Кроме того, у *F. violacea* более развитые сосуды по сравнению с двумя выше названными видами.

Полученные данные представляют большой теоретический интерес. Выявленные анатомо-морфологические признаки в дальнейшем могут быть включены в раздел микроскопической диагностики проекта фармакопейной статьи на корни *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea.*

ГЛАВА 4. НЕЦЕЛЕВОЕ МЕТАБОЛОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *FERULA VIOLACEA*

4.1. Идентификация метаболитов *F. violacea* с использованием нецелевой метаболомики

Нецелевой метаболомный анализ *F. violacea* был проведён с использованием масс-спектрометра (Bruker maXis-II UHR-ESI-QqTOF), сопряжённого с системой сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии. Таблица масс-характеристик была создана с помощью программного обеспечения Bruker MetaboScape, и после гармонизации данных, последующей обработки и курирования осталось 540 масс-характеристик. Предполагаемые метаболиты, уровень достоверности 2а и 3 были идентифицированы путём сопоставления спектров масс-характеристик с известными соединениями и библиотеками спектров in-silico.

Для установления природы выявленных соединений и подтверждения того, что они являются биологическими метаболитами, а не синтетическими веществами, были оценены показатели сходства с природными соединениями (ПС-сходство или NP-likeness).

При этом большинство выявленных химических структур (n = 470) получили оценку выше 0 (рисунок 4.1-А).

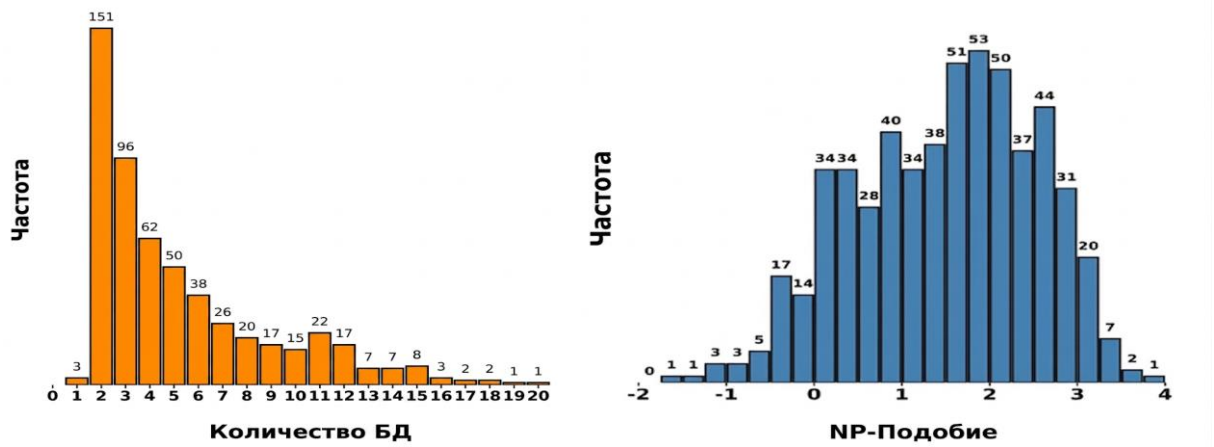

Рисунок 4.1. -(А) Распределение показателей NP-сходства для выявленных структур. (В) Распределение количества биохимических баз данных, в которых была найдена каждая присвоенная структура

Для дополнительного подтверждения биологической значимости структуры были сопоставлены с базой данных ChEBI (для первичных метаболитов) и несколькими коллекциями природных растительных соединений из базы данных COCONUT (для вторичных метаболитов). Из 540 аннотированных структур лишь три не были обнаружены в исследованных биохимических базах данных. В совокупности эти результаты подтверждают достоверность идентификации признаков как природных метаболитов (рисунок 4.4.1-B).

В таблице 4.1 представлен сравнительный анализ ранее описанных метаболитов у видов *Ferula* L., и тех, которые впервые описаны в этом исследовании. Наши результаты показывают расширение разнообразия метаболитов по нескольким биосинтетическим путям. Терпеноиды (1012 метоболитов) остаются наиболее разнообразными метаболитами, 213 из которых идентифицированы у вида *F. violacea,* 143 из них являются новыми.

Таблица 4.1. -Количество метаболитов, синтезирующихся различными метаболическими путями в *F. violacea*

Метаболический путь	**Количество:**	
	Раннее ивестные метаблиты в *Ferula* L.	**Метаболиты, идентифицированные в этом исследовании (впервые идентифицированные метаболиты)**
Терпеноиды	1102	213 **(143)**
Шикиматы и фенилпропаноиды + гибриды	781	121 **(83)**
Алколоиды + гибриды	28	56 **(56)**
Аминокислоты и пептиды + гибриды	6	51 **(45)**
Поликетиды + гибриды	1	38 **(37)**
Жирные кислоты + гибриды	149	24 **(23)**
Углеводы + гибриды	2	7 **(7)**
Неизвестные соединения	68	30 **(25)**

Аналогичным образом шикиматы и фенилпропаноиды представляют собой основной путь, включающий 121 идентифицированную в этом

исследовании структуру, из них 83 – ранее не описанные. Примечательно, что выраженное увеличение наблюдалось для алкалоидов и их гибридов с 56 новыми описанными метаболитами. Аналогичным образом разнообразие аминокислот и пептидных производных продемонстрировало заметное обогащение**:** от лишь 6**,** описанных ранее, метаболитов, до 45 описанных структур, из которых все являются новыми для рода. Аналогичным образом разнообразие аминокислот и пептидных производных продемонстрировало заметное обогащение: всего лишь от 6, описанных ранее, метаболитов до 45 структур, из которых все являются новыми для данного рода.

Почти все идентифицированные соединения производные поликетидов (38 метаболитов), ранее в роде *Ferula* L. не были описаны (37 метаболитов).

Другие пути биосинтеза, связанные с жирными кислотами и углеводами, также продемонстрировали рост химического разнообразия. Также обращает на себя внимание тот факт, что все семь химических соединений, относящихся к углеводам и их гибридам, впервые были выявлены в роде *Ferula* L.

Таблица 4.2 представляет распределение суперклассов терпеноидов в пределах рода *Ferula* L., сравнивая ранее описанные терпеноиды с теми, которые были впервые идентифицированы в этом исследовании. Наши результаты указывают на значительное увеличение разнообразия терпеноидов, особенно в суперклассах сесквитерпеноидов и монотерпеноидов.

Таблица 4.2. -Количество метаболитов из различных суперклассов, синтезирующихся терпеноидным метаболическим путём в *F. violacea*

Суперкласс	**Количество:**	
	Раннее известные метаболты в *Ferula* L.	**Метаболиты, идентифицированные в этом исследовании (впервые идентифицированные метаболиты)**
Сесквитерпеноиды+ гибриды	714	115 **(67)**
Монотерпеноиды	126	34 **(21)**
Меротерпеноиды	33	18 **(15)**

Продолжение таблица 4.2

Дитерпеноиды	4	16 **(12)**
Стероиды	95	10 **(9**)
Апокаротиноиды	1	9 **(8)**
Каротиноиды (C40)	3	2 **(2)**
Тритерпеноиды	21	1 **(1)**
Неизвестные соединения	20	8 **(8)**

Сесквитерпеноиды и их гибриды являются доминирующим суперклассом с 714 метаболитами, описанными ранее, и 115 метаболитами – идентифицированными в *F. violacea,* 67 из которых – новые структуры. Монотерпеноиды также продемонстрировали значительное разнообразие**:** 126 ранее описанных метаболитов и 34 – идентифицированы в этом исследовании, из которых 21 метаболит является новым для рода ферулы.

Разнообразие апокаротиноидов увеличилось. Ранее в *Ferula* L. был описан только 1 представитель этого суперкласса. Нам удалось вывить ещё 8 новых соединений этой группы.

Дитерпеноиды (4 ранее описанных в *Ferula* L., 12 неописанных) и меротерпеноиды (3 ранее описанных, 15 нововыявленных) продемонстрировали умеренное увеличение разнообразия.

В суперклассе стероидов наблюдалось выраженное увеличение: было идентифицировано 10 стероидов, почти все из которых ранее не были описаны для ферулы (9). Однак**о,** разнообразие тритерпеноидов оставалось относительно ограниченным: в данном исследовании был описан только один новый стероид, а также 2 новых каротиноида (C40).

Распределение природных продуктов *F. violacea*, образующихся в результате шикиматного и фенилпропаноидного метаболизма, представлено в таблице 4.2, где сравниваются ранее описанные метаболиты ферулы с метаболитами, впервые выявленными в данном исследовании. Было выявлено значительное количество ранее неописанных метаболитов из нескольких суперклассов, в частности, фенольных кислот, фенилпропанои-

Таблица 4.2. -Количество метаболитов из различных суперклассов, синтезирующихся шикиматным и фенилпропаноидными путями в *Ferula* L.

Суперкласс	Количество:	
	Раннее известные метаболиты в *Ferula* L.	**Метаболиты, идентифицированные в этом исследовании (впервые идентифицированные метаболиты)**
Фенолные кислоты (C6-C1) + гибриды	21	28 **(21)**
Фенилпропаноиды(C6-C3) + гибриды	57	28 **(21)**
Кумарины + гибриды	606	21 **(9)**
Флавоноиды	38	16 **(11)**
Лигнаны	21	5 **(4)**
Фенантреноиды	-	1 **(1)**
Стирилпироны	-	1 **(1)**
Малые пептиды	-	1 **(1)**
Стильбеноиды	4	1 **(1)**
Неизвестные соединения	30	19 **(17)**

дов и флавоноидов. Фенольные кислоты (C6-C1) и их гибриды, известные своей антиоксидантной активностью и сигнальными функциями, продемонстрировали наиболее существенное увеличение разнообразия: в данном исследовании было идентифицировано 28 метаболитов, 21 из которых ранее не был описан для ферулы.

Аналогичным образом фенилпропаноиды (C6-C3) и их гибриды, которые служат ключевыми промежуточными продуктами в биосинтезе лигнина и производстве биоактивных вторичных метаболитов, продемонстрировали новое разнообразие: идентифицировано 28 соединений, 17 из которых ранее не были описаны в роде *Ferula* L.

Кумарины показали умеренное увеличение разнообразия: 21 метаболит идентифицирован в *F. violacea*, включая 9 новых описанных структур.

Флавоноиды, известные своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, ранее были описаны в *Ferula* L.: 16 метаболитов были идентифицированы в этом исследовании, из которых 11 были описаны

впервые. Из числа 5 выявленных лигнанов 4 были идентифицированы впервые.

Помимо этих доминирующих суперклассов, в *F. violacea* были идентифицированы несколько структур**,** ранее неописанных низкомолекулярных производных фенилпропаноидов: 1 фенантреноид, 1 стильбеноид и 1 стирилпирон.

Алкалоиды представляют собой структурно разнообразный класс азотсодержащих вторичных метаболитов, со значительным фармакологическим потенциалом.

В таблице 4.3 приведено сравнение алкалоидов, идентифицированных в настоящем исследовании, с соединениями, ранее описанными для рода *Ferula* L. Результаты показывают, что все обнаруженные нами алкалоиды были впервые выявлены в данном роде.

Сюда включены 18 триптофановых, 7 антраниловых, 5 никотиновых структур и 3 тирозина, что подчёркивает роль метаболизма ароматических

Таблица 4.3. -Количество метаболитов из различных суперклассов, синтезирующихся, алкалоидным путем в *Ferula* L.

Суперкласс	**Количество:**	
	Раннее известные метаболиты в *Ferula* L.	**Метаболиты, идентифици--рованные в этом исследовании (впервые идентифицированные метаболиты)**
Триптофановые алкалоиды + гибриды	-	18 **(18)**
Алколоиды антраниловой кислоты	-	7 **(7)**
Никотиновая кислота + гибриды	-	5 **(5)**
Алколоиды тирозина	-	2 **(2)**
Пептидные алколоиды	-	1 **(1)**
Лизиновые алколоиды + гибриды	-	5 **(5)**
Алколоиды орнитина	-	1 **(1)**
Псевдоалколоиды	-	7 **(7)**
Тетраматные алкалоиды	-	2 **(2)**
Тирозиновые алкалоиды + гибриды	-	3 **(3)**
Неизвестные соединения	-	7 **(7)**

аминокислот в биосинтезе алкалоидов ферулы. Кроме того, идентификация новых описанных пептидных алкалоидов (1) и тетрамат/пептидных алкалоидов (2) предполагает ранее не идентифицированную нерибосомальную пептидсинтетазную активность в *Ferula* L

4.2. Метаболомное профилирование *F. violacea*

Химический состав *F. violacea* был исследован с помощью метаболомного профилирования для оценки относительного обилия различных биосинтетических путей и связанных с ними суперклассов. Примечательно, что многие метаболиты проявляли гибридные характеристики, принадлежащие к множеству путей биосинтеза, но были отнесены к основной присвоенной им классификации. На рисунке 4.2. показано распространение путей биосинтеза природных продуктов у *F. violacea*, где наиболее распространёнными метаболитами являются терпеноиды, аминокислоты и алкалоиды (рисунок 4.2. - A).

В терпеноидном метаболическом пути (рисунок 4.2.- B) сесквитерпеноиды были преобладающим суперклассом, что подчёркивает их значимость в хемосиссистематике и биологической активности видов рода ферулы.

Малые пептиды составляли большую часть метаболитов из аминокислотного и пептидного метаболического путей биосинтеза (рисунок 4.2. - C), с аминокислотами тирозин, триптофан, фенилаланин и аспарагин в высоком содержании (относительное содержание >1 %).

Малые пептиды составляли большую часть метаболитов из аминокислотного и пептидного метаболического путей биосинтеза (рисунок 4.2. - C), с аминокислотами тирозин, триптофан, фенилаланин и аспарагин в высоком содержании (относительное содержание >1 %).

Алкалоидный биосинтетический путь у *F. violacea* продемонстрировал обширное богатство метаболитов (рисунок 4.2.- D), при этом производные триптофана, никотиновой кислоты и лизина были наиболее распространен-

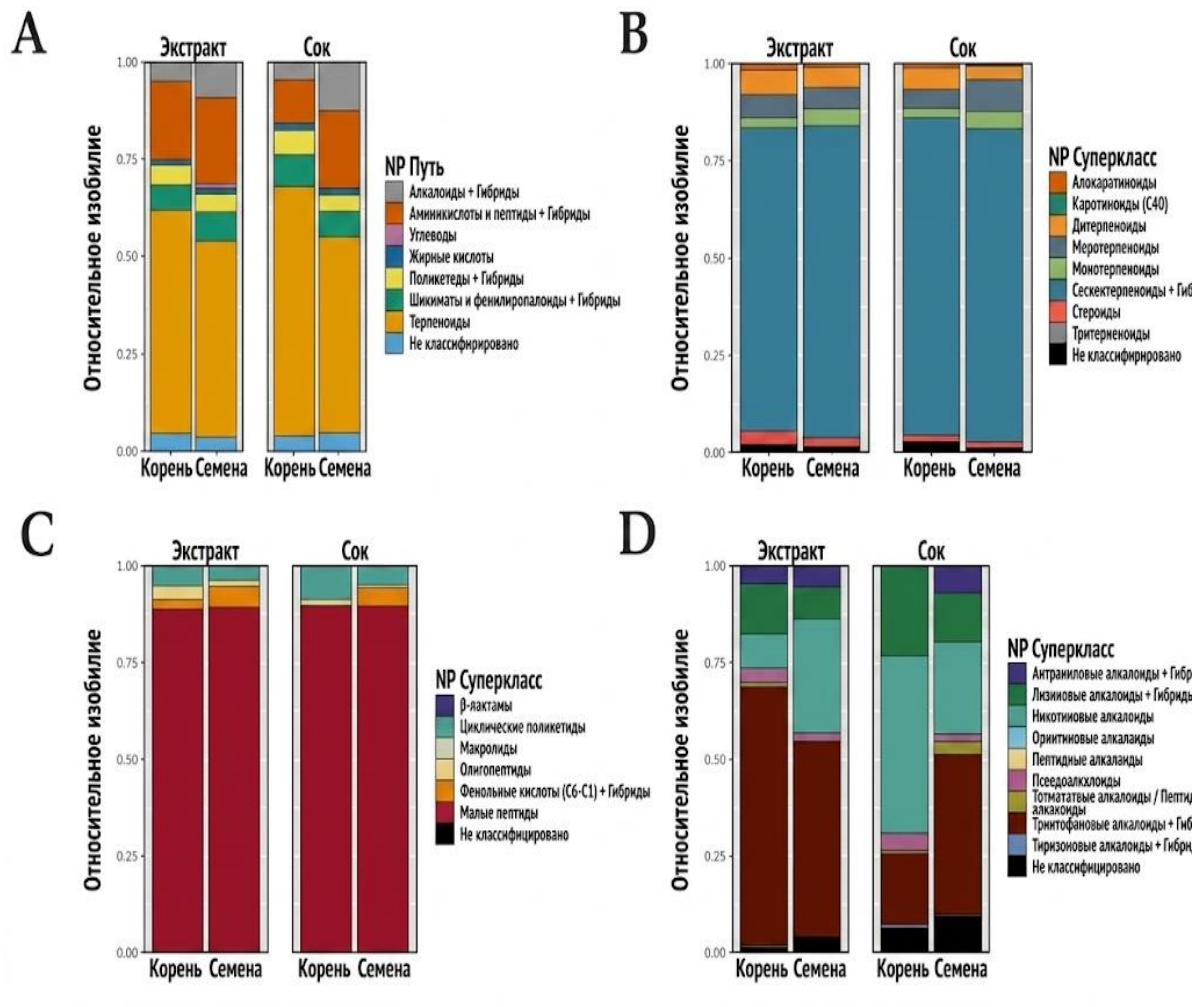

Рисунок 4.2. - Профили метаболитов образцов *F. violacea*

ными суперклассами. Высоко распространённые метаболиты алкалоидов (относительное содержание >1%) включали 3-индолакриловую кислоту и 1-(6-метил-пиридин-3-ил) этанамин. Значительное присутствие алкалоидов на основе индола согласуется с наблюдаемым расширением метаболитов, образующихся из триптофана, что указывает на сильную зависимость биосинтеза алкалоидов от метаболизма ароматических аминокислот.

На рисунке 4.3 и таблице 4.4 показано структурное разнообразие и распространённость терпеноидов в *F. violacea*. Некоторые соединения были идентифицированы как высококонсервативные и широко распространённые в образцах *F. violacea*. Среди них нестереохимические исходные соединения нуциферола, ванилата ферванола, фетидона B, меросесквитерпеноида и груп-

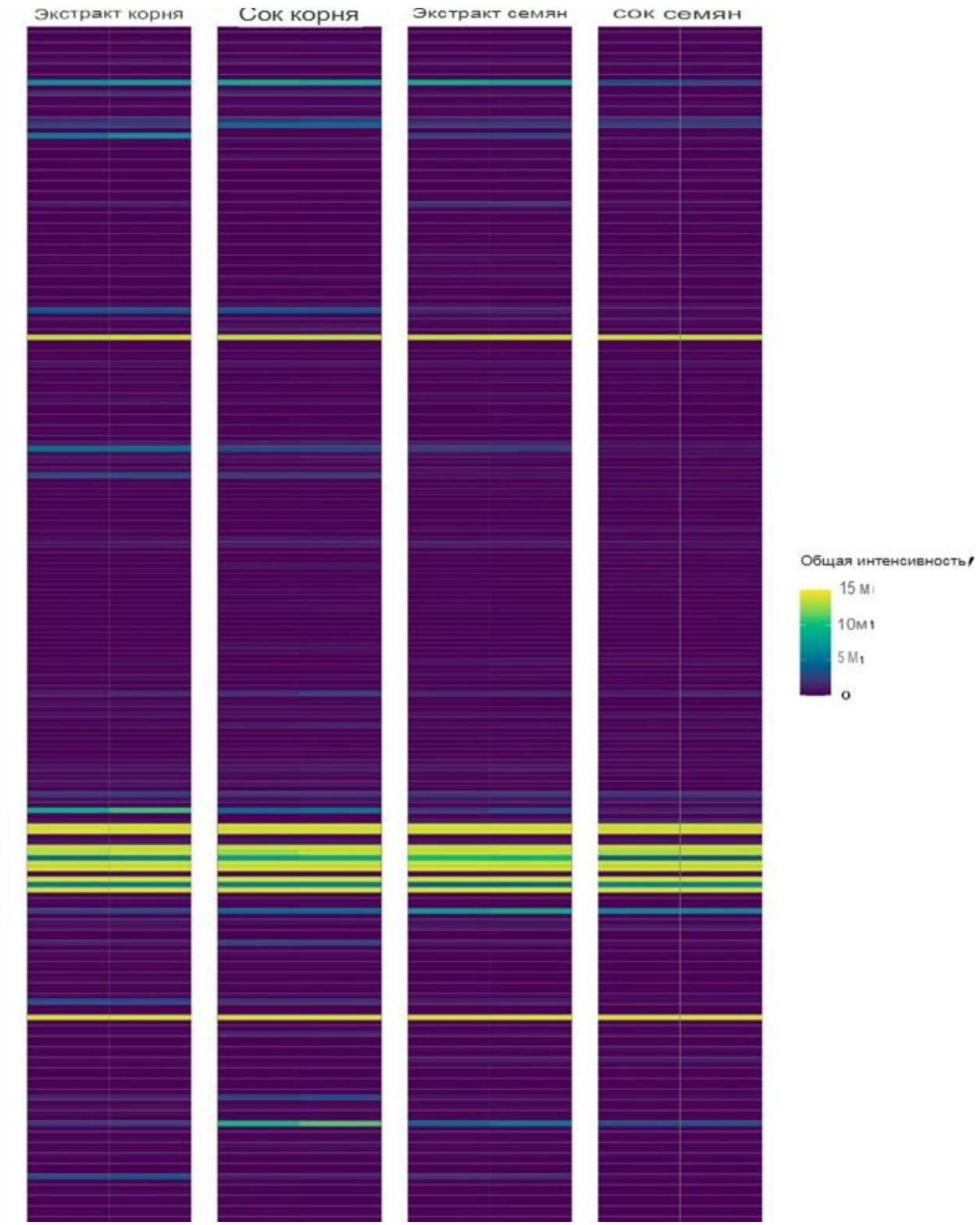

Рисунок 4.3. -Распространённость терпеноидов в надземных и подземных органах *F. violacea*

пы структурно родственных даукановых сесквитерпеноидов, которые продемонстрировали наибольшую интенсивность.

Таблица 4.5. -Основные терпеноиды, обнаруженные в *F. violacea*

Название соединений	Ключ InChI	Класс NP	Pub Chem CID	Относительная численность (%)	Интенсивность, ранг
(Z)-нутрицеферол*	NAYBZOUJGHGOLI-UHFFFAOYSA-N	Бисаболан сесквитерпеноиды	78409369	2.735	4
Ванилата фервано-ла*	WCPPMAAKIAIVQU-UHFFFAOYSA-N	Гумулан сесквтерпеноиды	75226815	2.681	9
Меросесквитерпено-ид	LSQRGMPMJOCLHX-UHFFFAOYSA-N	Merosesquiterpenoids	74135949	2.037	15
Фетидон B*	MGYFDYDNOJDWGH-UHFFFAOYSA-N	Купаран Сесквтерпеноиды	73123203	2.657	11
8-Дауцен-2,4,6-триол,O-(4-гидроксибензоил), 2-Ац*	CHQMIQBQLGDCJJ-UHFFFAOYSA-N	Даукановыесквитерпеноиды	14396665	2.763	2
Кухистаникаол Д*	GFKDYNPOYQBRJC-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноиды	163052177	2.736	3
Акиферидин*	ZIMLVLHAEPCXAJ-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноиды	14563781	2.732	5
Ферутидин*	PLWGJLHNBNMJOH-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноиды	14039831	2.730	6
Тефереин (ферутинол ваниллат)*	YEQVRBJRNFLOQJ-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноиды	496288	2.729	7
5alpha-4'-hydroxybenzoylferujaesenol*	FSOJCBVIWZXKTJ-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноиды	162925137	2.729	8
Ферутинин*	CYSHNJQMYORNJI-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноид	496289	2.676	10

(1R,3S,3aS,4S,7S,8aR)-1-(ацетилокси)-3,7-дигидрокси-3-изопропил-6,8а-диметил-1,2,3а,4,7,8-гексагидроазулен	MJRQFVHNBIOTNW-UHFFFAOYSA-N	Даукановые сесквитерпеноид	45783161	2.630	12
7альфа-гермакра-1(10),4(15)-диен-5бета,6альфадиол*	NWWKYVMTWNUWHC-UHFFFAOYSA-N	Гермакран сесквитерпеноиды	162979535	1.307	23
5альфа-3'-метокси-4'-идроксибензоил-феруйасенол*	JYYOKKXDQOIMGH-UHFFFAOYSA-N	Даукано-вые се-сквитерпе-ноид	163012281	1.229	24
3-гидрокси-3-изо-пропил-6,8а-диме-тил1,2,3а,4,5,8-гексагидроазулен-4-ил)3,4-димето-ксибензоат	DDEVDXKOTCTQPW-UHFFFAOYSA-N	Даукано-вые се-сквитерпе-ноид	14396667	1.097	25
Каламенен*	PGTJIOWQJWHTJJ-UHFFFAOYSA-N	Кади-нансес-квитерпе-ноиды	10224	1.053	26

Примечание: *InChI - международный генератор химических идентификаторов, NP - класс задач, верифицируемых за полиномиальное время. PubChem CID - идентификатор в базе данных PubChem, * синоним используемого стереохимического варианта*

На рисунке 4.4 представлен подробный структурный анализ наиболее распространённых терпеноидов, идентифицированных в *F. violacea*, подчёркивающий консервативную субструктуру и ключевые функциональные модификации. В рисунке 4.4. - А приведена общая подструктура высоко распространённой группы сесквитерпеноидов даукана.

В другой части рисунка (рисунок 4.4. -В) показаны структуры основных терпеноидов (относительное содержание>1 %), полученные с помощью нотации SMILES, с общей подструктурой, выделенной зелёным цветом. Соединения: 1 = феркомин; 2 = 8-гидроксикаламенен; 3 = 8-дауцен-2,4,6-триол, О-(4-гидрокси-бензоил), 2-Ас; 4 = 2-альфа-гидрокси ферутинин;

5 = (3-гидрокси-6,8а-диметил-3-пропан-2-ил-1,2,3а,4,5,8-гексагидро-азулен-4-ил) 4-метокси-бензоат; 6 = (3-гидрокси-3-изо-пропил-6,8а-диметил-1,2,3а,4,5,8-гексагидроа-зулен-4-ил) 4-гидрокси-3-меток-сибензоат; 7 = [(3R,4S,8aR)-3-гидрокси-3-изопропил-6,8а-диметил-7-оксо-2,3 а,4,8-тетрагид-

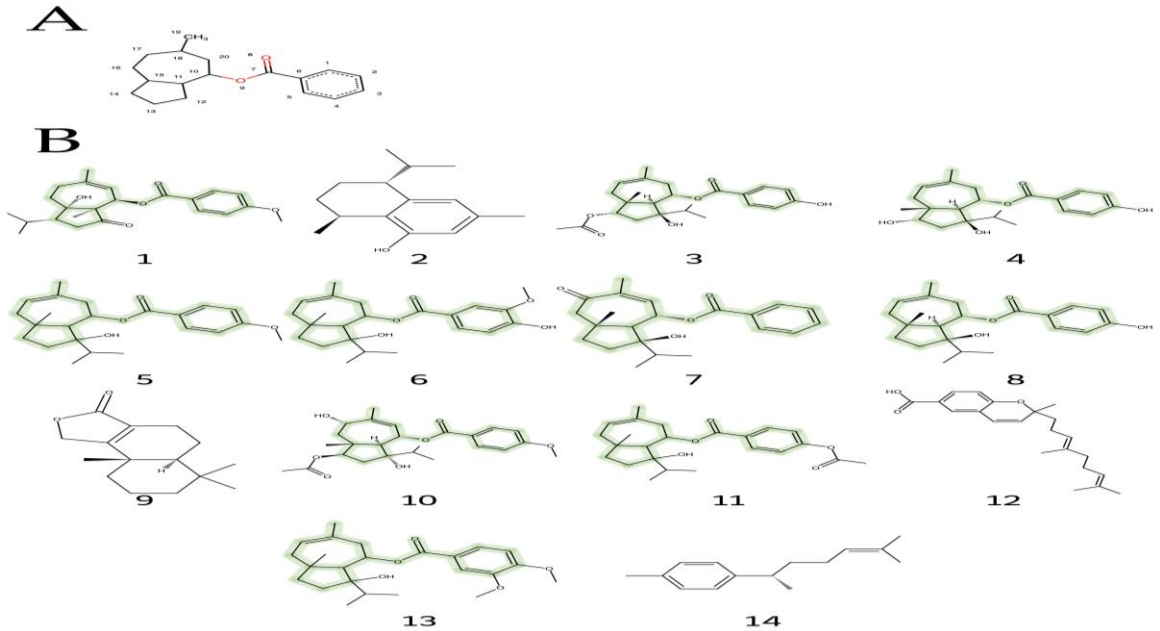

Рисунок 4.4. -Структуры основных терпеноидов, идентифицированных в образцах *F. violacea*

ро-1Н-азулен-4-ил] бензоат; 8 = ферутинин; 9 = конфертифо-лин; 10 = [(1R,3S,3aS,4S,7S,8aR)-1-ацетилокси-3,7-дигидрокси-6,8а-диметил-3 пропан-2-ил-1,2,3а,4,7,8-гекса-гидроазулен-4-ил] 4-метоксибензоат; 11 = нет в наличии; 12 = пиперохроменовая кислота; 13 = 3-гидрокси-6,8а-диметил-3-(пропан-2-ил)-1,2,3,3а,4,5,8,8а-октагидроазулен-4-ил 3,4-диметоксибензоат; 14 = альфа-куркумен. Однако модификации функциональных групп в положениях 2, 3, 4, 12, 13, 14 и 15 вносят изменчивость внутри группы.

Эти модификации, вероятно, влияют на биологическую активность, растворимость и взаимодействие этих соединений с молекулярными мишенями, способствуя их разнообразным фармакологическим свойствам. Высокая распространённость и консервативность этих соединений в образцах предполагают сильное биосинтетическое предпочтение этого

класса соединений в *F. violacea* и потенциальную фармакологическую значимость.

4.3. Метаболические различия между корнями и семенами *F. violacea*

Сравнительный анализ метаболитного состава корней и семян *F. violacea* позволил получить следующие результаты. Так, классификация органоспецифических метаболитов показала, что уникальные для корней и семян соединения относятся преимущественно к шикиматно-фенилпропаноидному, терпеноидному и алкалоидному путям биосинтеза (рисунок 4.5). Большинство этих соединений были обнаружены в относительно низкой концентрации, с интенсивностью менее 1 миллиона.

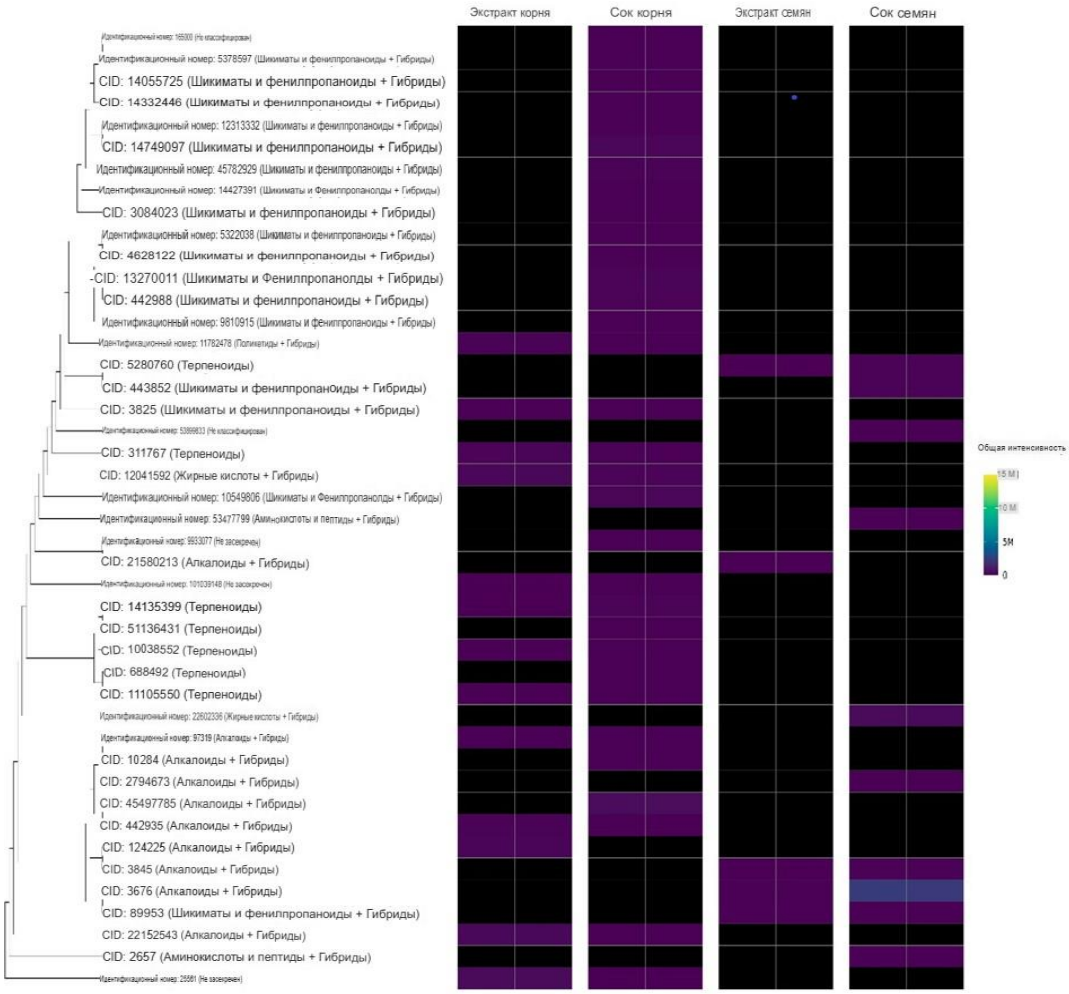

Рисунок 4.5. -Органоспецифичные соединения в образцах *F. violacea*

Примечательно, что корнеспецифические метаболиты включали отдельную группу флавоноидов и фенольных кислот из шикиматного и фенилпропаноидного метаболических путей, которые были обнаружены исключительно в образцах корневого сока. Это открытие предполагает органоспецифическую метаболическую адаптацию, потенциально связанную с защитными механизмами корней или специализированными биосинтетическими функциями.

Анализ дифференциального содержания выявил в общей сложности 60 метаболитов, которые обогащали корни, и 83 метаболита, обогащающие семена (логарифмическое изменение >1, FDR <0,05). Большинствометаболитов со значительными различиями в содержании между органами (FDR <0,05) демонстрировали логарифмические изменения ниже 5, хотя несколько метаболитов продемонстрировали логарифмические изменения выше 8 (рисунок 4.6), включая терпеноид фарнезил-4-гидроксибензоазид, обогащающий семена.

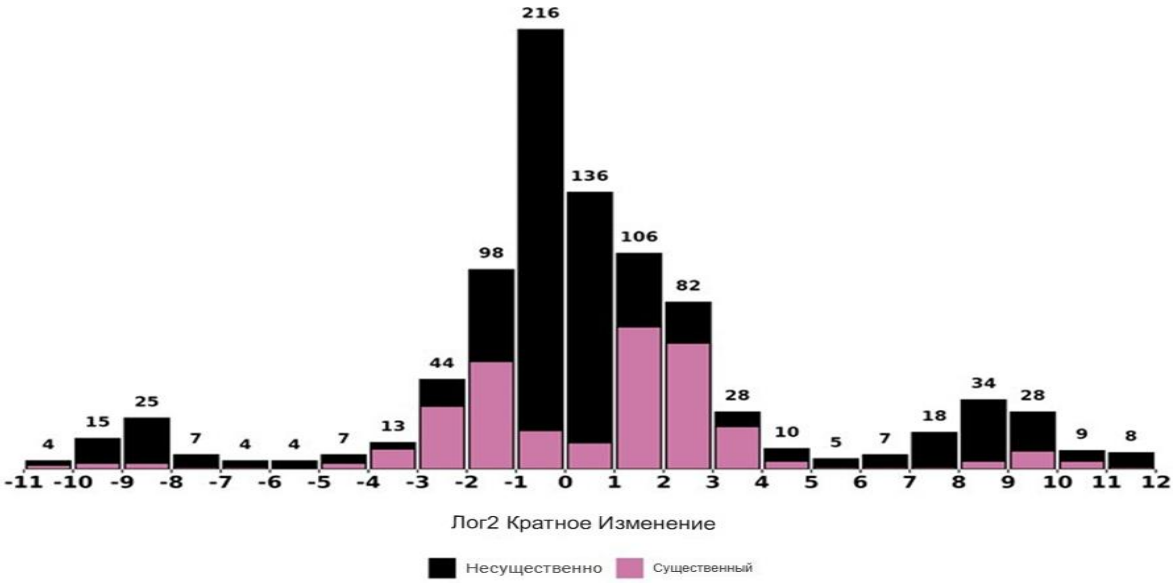

Рисунок 4.6. -Гистограмма log2-кратных изменений (семя/корень) в распространённости метаболитов между корнями и семенами *F. violacea*

Примечание: *Цифры над каждым столбцом указывает общее количество метаболитов, обнаруженных в каждом контейнере. Метаболиты со значительными различиями в распространённости (FDR <0,05) между органами окрашены в розовый цвет, а те, у которых нет значительных различий, окрашены в чёрный цвет*

Другие метаболиты, обогащающие семена, с интенсивностью, превышающей 1 миллион, были преимущественно алкалоидами и аминокислотами (рисунок 4.7). Это свидетельствует о том, что семена отдают приоритет биосинтезу алкалоидов, вероятно, для химической защиты или метаболических функций, связанных с прорастанием. Напротив, метаболиты, которыми богаты корни растения, с интенсивностью, превышающей 1 миллион, были в основном терпеноидами.

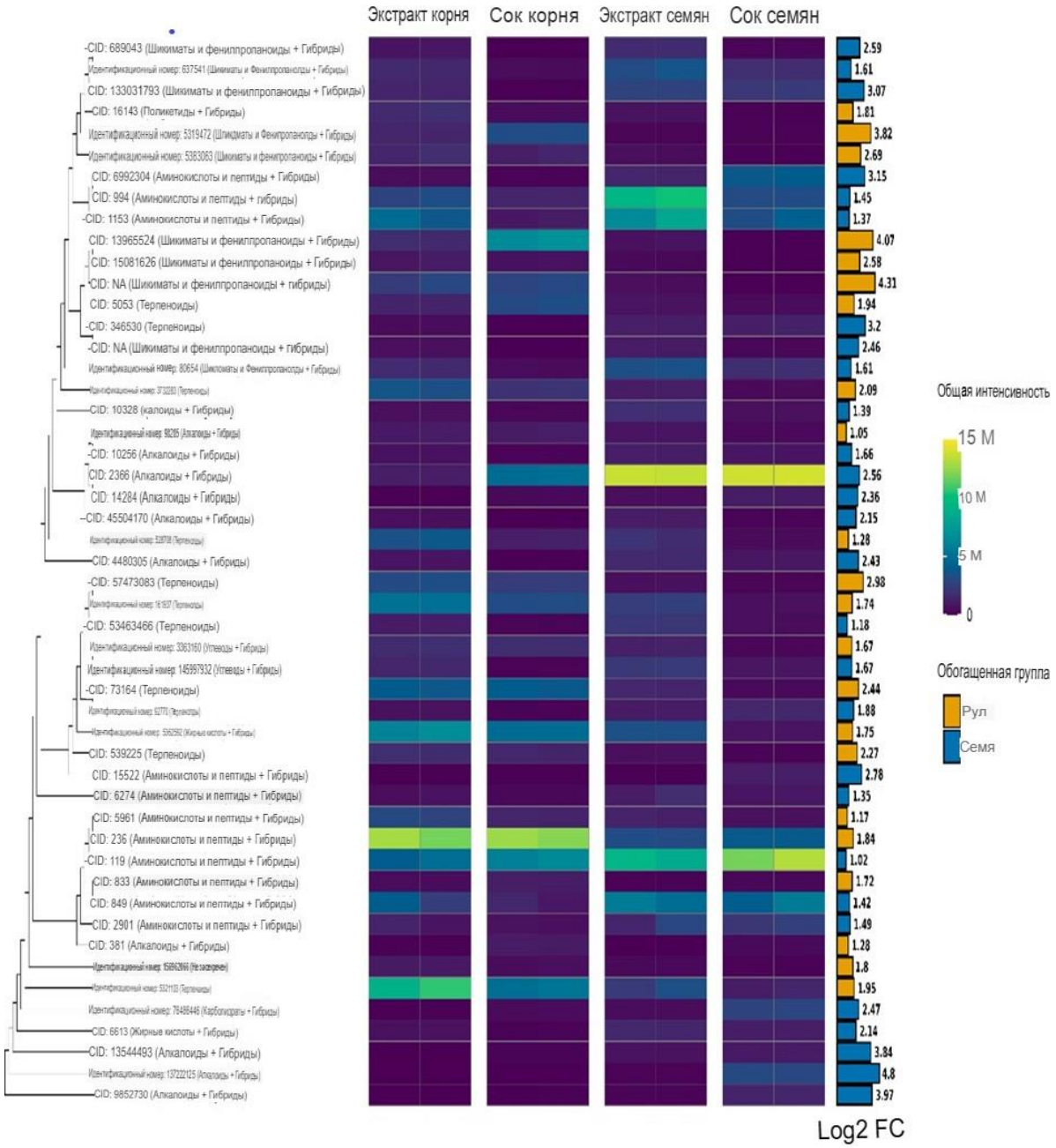

Рисунок 4.7. -Различия в содержании метаболитов в корнях и семенах *F. violacea*

Таким образом, полученные результаты подчёркивают чёткую метаболическую специализацию корней и семян *F. violacea*, отражающую их соответствующие физиологические и экологические роли.

4.4. Влияние методов обработки на метаболический состав растительного материала

Проведением Анализа главных компонентов (АГК) данных массовых характеристик и с помощью PERMANOVA (переменная: орган + метод обработки, R2: 30 %, p-значение: 0,013) установлено, что количество метаболитов в исследуемых образцах зависит от метода или способа их получения. Так, сравнение метаболитов в зависимости от метода обработки выявило 512 общих метаболитов в этаноловых экстрактах, причём 2 метаболита были обнаружены исключительно в спиртовых экстрактах (рисунок 4.8 -A). В натуральных образцах (камедь из корня или выжимка из семян) было идентифицировано 538 общих метаболитов, из которых 28 были уникальными таковых образцов (рисунок 4.8 -B).

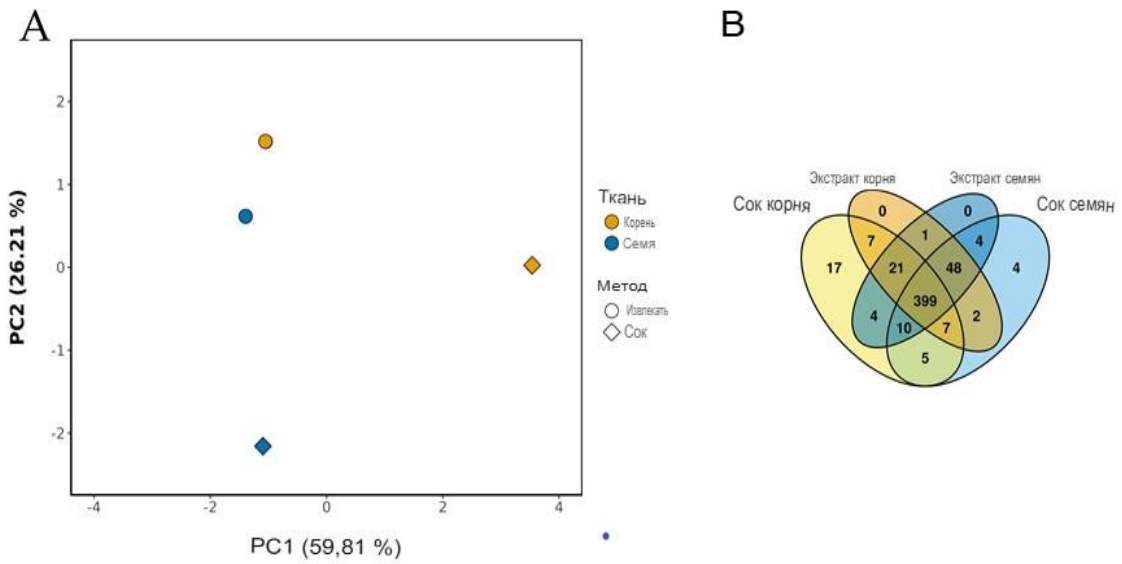

Рисунок 4.8. -Масштабный анализ массовых характеристик образцов *F. violacea*

Примечание: *(A) Анализ главных компонент (PCA) данных массовых характеристик, (B) Диаграмма Венна, показывающая распределение массовых характеристик между образцами*

Как было показано в разделе «Материалы и методы исследования», рабочие образцы были получены двумя способами (методами): сбором натуральных соков, т.е. камеди из корня и выжимок из семян, а также спиртовых экстрактов, полученных из этих частей *F. violacea.*

Как видно из рисунка 4.9 большинство метаболитов, специфичных для сока, были связаны с шикиматным и фенилпропаноидным путями, а также с терпеноидами. Эти специфичные для метода соединения, как правило, имели низкую распространённость, с интенсивностью менее 3,0 миллионов. Повторяющаяся группа структурно родственных производных шикиматных и фенилпропаноидных производных из суперклассов флавоноидов и фенольных кислот была обнаружена исключительно в образцах корневого сока (камеди), что указывает на преимущественную растворимость этих ме-

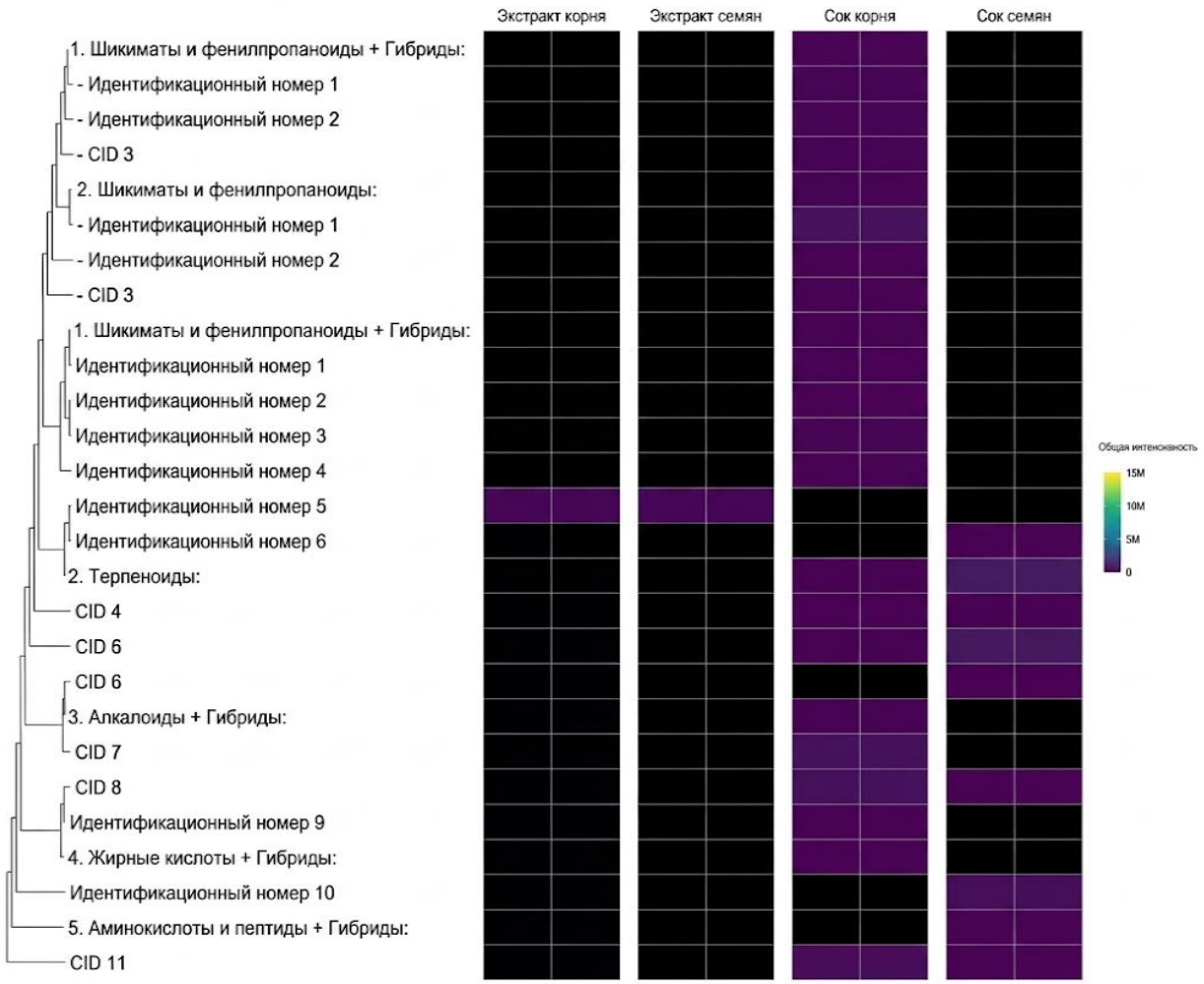

Рисунок 4.9. -Метаболиты, специфичные для экстрактов и сока *F. violacea*

таболитов в водных экстрактах, т.е. в натуральных образцах, которые содержат большую концентрацию воды.

Анализ дифференциального содержания выявил 65 метаболитов, обогащённых в экстрактах, и 32 – в соках. Многие метаболиты с дифференциальным содержанием, различающиеся между методами обработки, демонстрировали логарифмическое изменение менее 5 (рисунок 4.9).

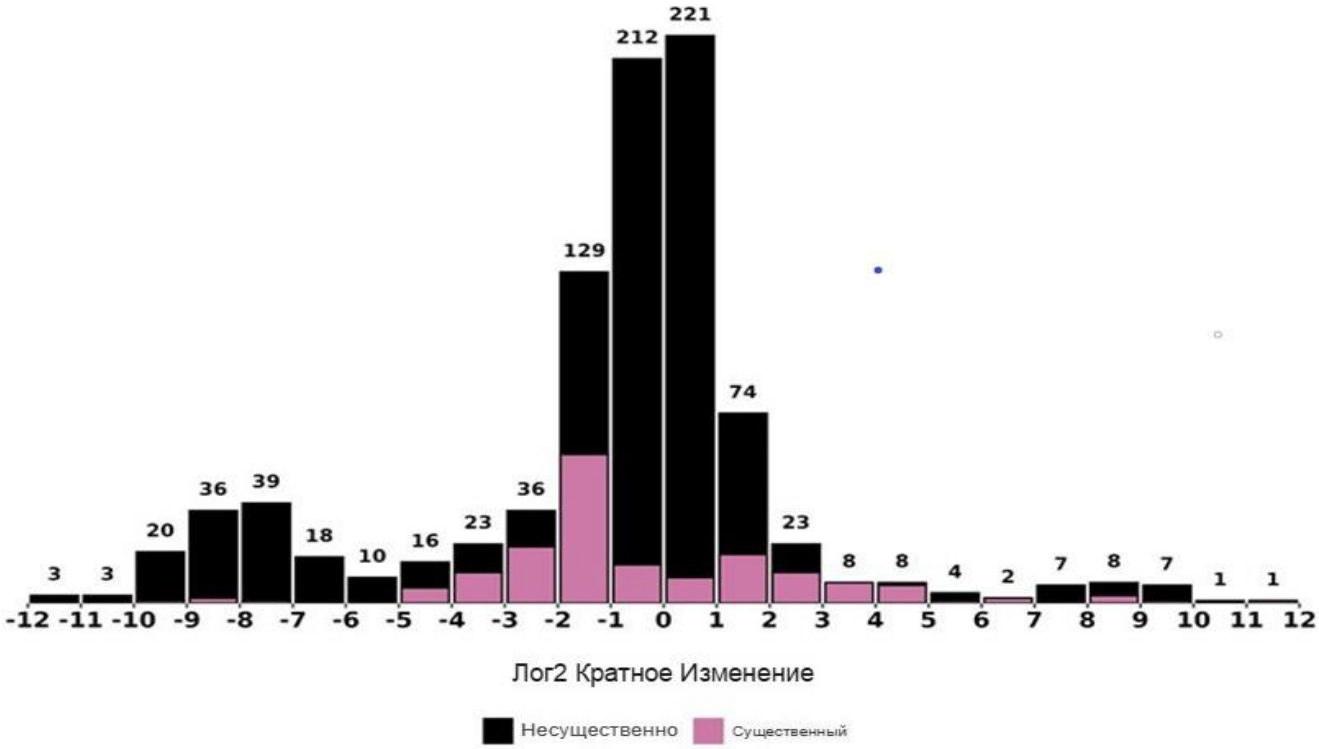

Рисунок 4.10. -Гистограмма логарифмических изменений в 2 раза (камеди, выжимка/экстракт) содержания метаболитов между методами обработки *F. violacea*

Практически все метаболиты с высоким содержанием, характеризующиеся дифференциальным содержанием (интенсивностью >1 миллиона), были обнаружены в спиртовых экстрактах (рисунок 4.11). Примечательно, что спиртовые экстракты содержали большее количество обогащённых терпеноидов с интенсивностью, превышающей 1 миллион, что подчёркивает различия в химических профилях, связанных с различными методами экстракции. В соках терпеноид фарнезил-4-гидроксибензоазид

(CID: 54248366) был высоко обогащён и присутствовал в большом количестве, особенно в соках (выжимки) из семян.

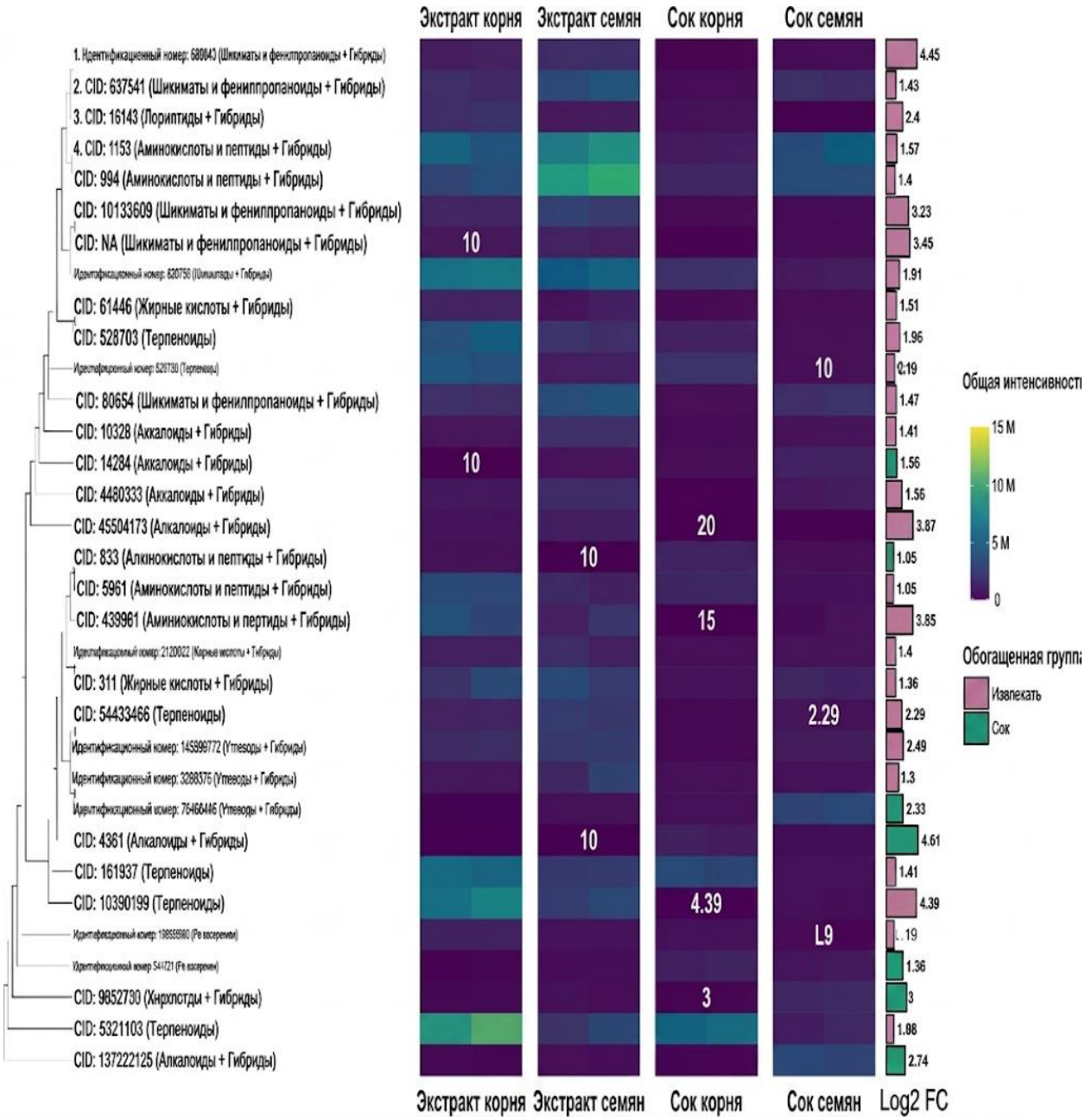

Рисунок 4.11. -Различное содержание метаболитов в экстрактах и соках F. violacea

Примечание: *Пометки слева указывают CID PubChem каждого метаболита (если доступно), с классификацией пути биосинтеза натурального продукта, показанной в скобках. Чёрные плитки тепловой карты указывают на метаболиты, которые не были обнаружены в соответствующем образце. Гистограмма log2-кратного изменения отображается справа от тепловой карты, а цвета представляют группу, в которой каждое соединение обогащено. M = миллион*

Полученные результаты позволяют резюмировать, что натуральные образцы (камедь или сок из корней и выжимка из семян) для исследования содержат почти всё разнообразие метаболитов в *F. violacea*. Эти метаболические различия подчёркивают влияние методов обработки образцов на состав метаболитов и специализированные биосинтетические возможности каждого органа, вероятно, отражая их различные физиологические и экологические функции

Таким образом, в данной главе впервые был проведён комплексный нецелевой метболомный анализ *F. violacea*, подчёркивающий его замечательное химическое разнообразие и раскрывающий значительное количество новых соединений в различных природных метаболомных путях. Используя UHPLC-HRMS, нам удалось идентифицировать уникальные соединения, существенно расширяя известное химическое пространство этого вида. Среди них были многочисленные, ранее неописанные соединения для рода *Ferula* L. в терпеноидных, шикиматных, фенилпропаноидных и алкалоидных путях биосинтеза.

Особенно были распространены сесквитерпеноиды и кумарины, что подчёркивает их потенциальное биологическое значение. В частности, открытие структурно родственных дауковых сесквитерпеноидов в качестве весьма распространённых компонентов подчёркивает их важность в химическом профиле *F. violacea*. Кроме того, выявлено значительное количество новых алкалоидов, что ещё больше подчёркивает уникальные метаболические возможности этого вида.

Дифференциальный анализ корней и семян выявил органоспецифичные и обогащённые метаболиты, демонстрирующие отчётливые биосинтетические специализации. Семена были обогащены аминокислотами и алкалоидами, в то время как корни показали более высокое содержание терпеноидов, что предполагает тканеспецифичные метаболические пути. Методы экстракции также глубоко повлияли на профиль метаболитов, давая

специфичные для метода обогащённые соединения, особенно в шикиматных и терпеноидных путях.

Традиционный метод экстрагированния, т.е. использование этанольного спирта в качестве экстрагента**,** позволил выявить большее количество массовых характеристик, связанных с шикиматами, фенилпропаноидами и терпеноидами, в то время как использование необработанной камеди, т.е. натурального сока из корней и выжимки из семян, позволило идентифицировать уникальные соединения в этих путях.

Несомненно, обширное химическое разнообразие, выявленное в этом исследовании, значительно расширяет метаболомный ландшафт рода *Ferula* L. и даёт ценную информацию о биосинтетических путях в надземных и подземных частях этого вида ферулы.

Полученные результаты закладывают прочную основу для будущих исследований фармакогностического, фармакологического и промышленного потенциала, а также помогают определить подлинность и доброкачественность лекарственного растительного сырья. Более того, используемые здесь методологии подчёркивают ценность передовых метаболомных инструментов в открытии новых метаболитов.

ГЛАВА 5. ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОРНЕЙ И СЕМЯН ИССЛЕДОВАННЫХ ВИДОВ ФЕРУЛЫ

5.1. Фитохимический анализ экстрактов, полученных из корней и семян *Ferula violacea*

На первом этапе проведения фитохимического анализа мы изучали химический состав спиртовых экстрактов из корня и семян *F. violacea* среди включённых в исследование видов ферулы.

Для нас особый интерес представляли химические соединения, которыми обусловлена биологическая активность данного вида ферулы: антибактериальная, противовирусная, антидиабетическая, противоопухолевая, гепатопротекторная, антиоксидантная и другие параметры, которые имеют лечебно-профилактическую значимость.

При фитохимическом анализе спиртового экстракта, полученного из корня ферулы фиолетовой, было выявлено большое количество химических соединений. Обращает на себя внимание наличие 5-о-ферулоилхинной и кафеиновой кислоты – химические соединения, обладающие мощными антиоксидантными свойствами; метоксибензойной (п-анисовой) кислоты, 6-метилхинолина, конфертифолина, альфа-куркумена и лактароруфина А, которые проявляют противомалярийный, противовирусный (анти-HSV) и антибактериальный эффект; эллаговой кислоты – характеризующаяся широкой биологической активностью: антиоксидантной, противовоспалительной, кардиопротекторной, противоопухолевой, антимутагенной, антиканцерогенной, ферментингибиторной и репаративной.

Также о широкой биологической активности спиртового экстракта из корня ферулы фиолетовой *F. violacea* свидетельствует наличие таких компонентов как: альфа-метил-м-тирамин – химическое соединение, способное расщеплять жир в клетках; эпинепеталактон – имеющий

противосудорожную способность; хлорогеновая кислота, L-тирозин, L-триптофан, L-карнитин и многие другие вещества, которые участвуют в различных метаболических процессах в организме человека.

На TIC-хроматограмме спиртового экстракта, полученного из корня этого вида растения (рисунок 5.1.1), выделены ключевые соединения**:** аспарагин, α-калакорин, аденин, триптофан, тирозин, аллиловый ацетат, феруловая кислота, α-фенилэтанол и другие.

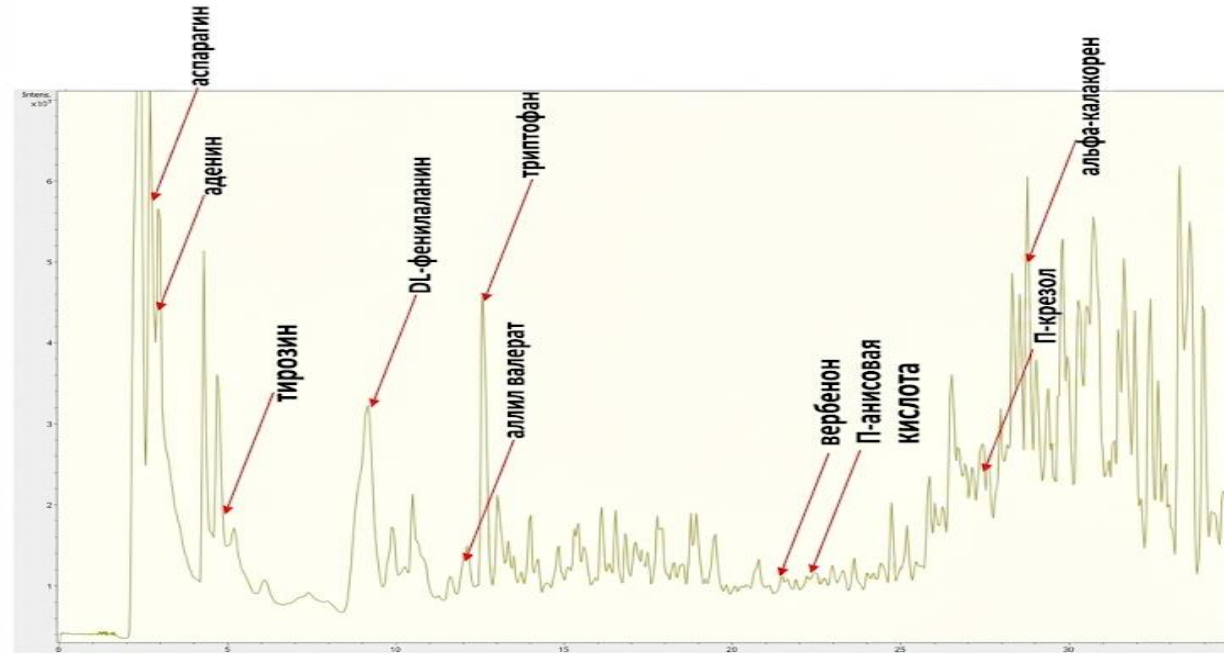

Рисунок 5.1. -Хроматограмма спиртового экстракта, полученного из корня *F. violacea*

Высота пиков, характерная для этих соединений, указывает на их высокую концентрацию в корнях растения. Более выраженные пики в области времени удерживания от 7 до 39 минут свидетельствуют о наличии соединений средней и высокой молекулярной массы.

Хроматограмма спиртового экстракта (рисунок 5.2), полученного из семян данного вида, также демонстрировала достаточно разнообразный химический состав. В частности, здесь были обнаружены гистадин, полин, лимонная кислота, галловая кислота, DL-фенилаланин, циклолевцин, кофейная кислота и другие соединения.

При этом временные интервалы находились между 2 и 10 минутами, что свидетельствует о высоком содержании низкомолекулярных химических соединений (метаболитов) в семенах.

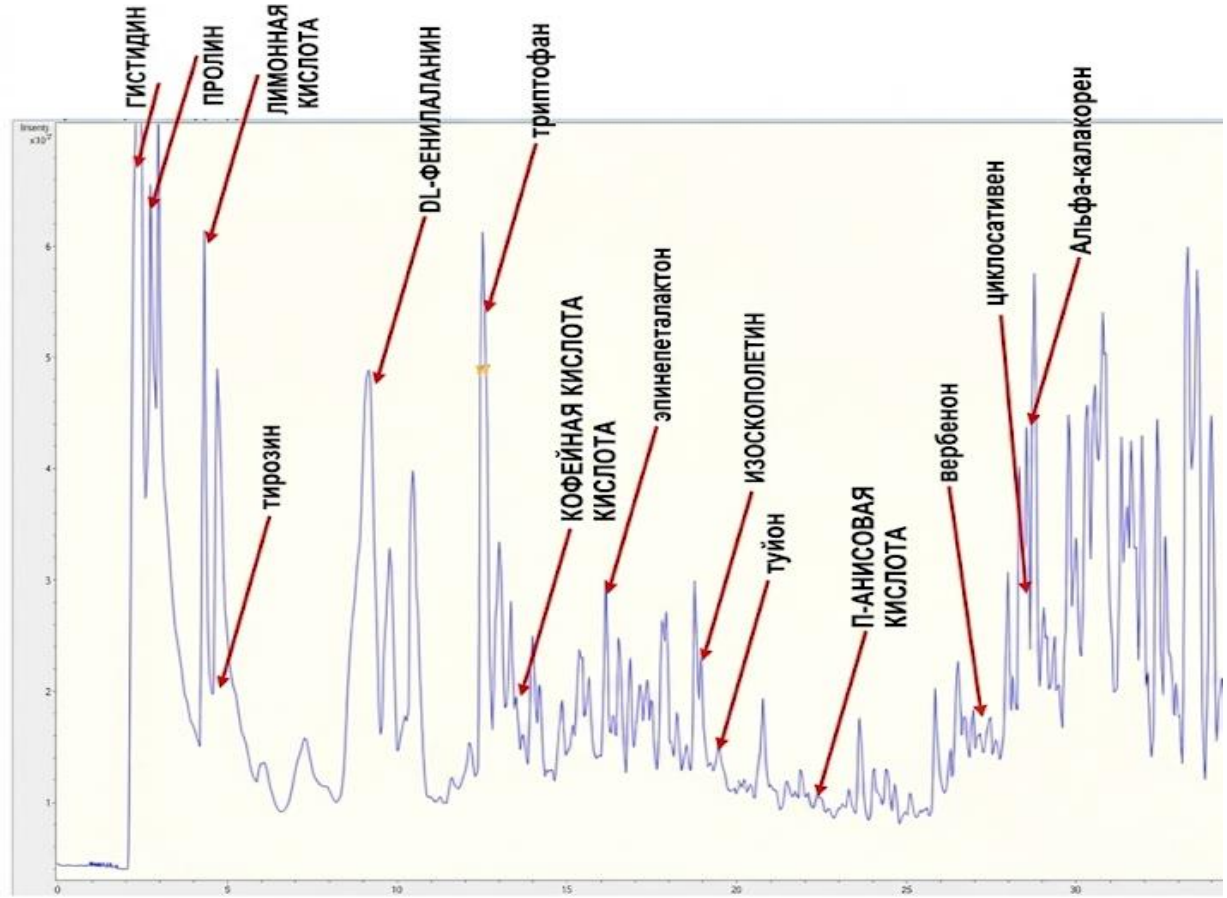

Рисунок 5.2. -Хроматограмма спиртового экстракта, полученного из семян *F. violacea*

Обращает на себя внимание тот факт, что феруловая кислота присутствует в образцах, полученных из подземной и надземной части ферулы фиолетовой, что свидетельствует об её важной роли в метаболизме растения. Однако, её концентрация значительно выше в корнях, чем в семенах, что подтверждается высотой соответствующего пика.

Дополнительный интерес представляют α-фенилэтанол и аллиловый ацетат, которые преимущественно обнаружены в корнях. Эти соединения могут быть связаны с антимикробными свойствами растения, так как корни находятся в постоянном контакте с почвенной микрофлорой.

Ниже представлены две итоговые таблицы для экстракта, полученного из семян ферулы *F. violacea*, сформированные на основе предоставленных данных LC-MS. В таблице 5.1 приводятся основные группы соединений с примерами, в таблице 5.2. — процентное соотношение каждой группы от общего TIC экстракта.

Данные распределения отражают разнообразие химического состава в семенах *F. violacea*, подчёркивая преобладание аминокислот и их производных, а также значительный вклад терпеноидов, флавоноидов и фенольных кислот в общий фитохимический состав этой части данного вида растения.

Таблица 5.1. -Группы химических соединений в спиртовом экстракте, полученном из семян *F. violacea*

Группа соединений	Примеры соединений
Аминокислоты и их производные	L-триптофан, L-тирозин, DL-фенилаланин, аспарагин, D-пролин, бетаин,
Фенольные кислоты и их производные	3-амино-4-гидроксибензойная кислота, кофейная кислота
Флавоноиды и гликозиды	Тюльпанозид B, другие флавоноидные гликозиды
Терпеноиды и терпеноидные производные	Эпинепеталактон, альфа-санталилацетат, резолвин D2 (из производных жирных кислот с терпеновой природой)
Алкалоиды и связанные соединения	Индольные и пиридиновые производные, азотсодержащие гетероциклы
Стероиды и стероидные производные	Производные преднизолона, 17а-гидроксипрогестерон,
Сахариды и их производные	Кожибиоз, глюкозилисомальтол
Органические кислоты и их производные	Лимонная кислота, пантотеновая кислота
Гетероциклические соединения	2-Этил-3,(5 или 6)-диметилпиразин, другие азотистые гетероциклы
Прочие органические соединения	Различные амиды, спирты, производные жирных кислот и другие уникальные структуры

Присутствие остальных групп химических соединений, включая алкалоиды, стероиды, сахариды, органические кислоты и гетероциклические

соединения, дополняют общую биохимическую картину экстракта, определяя его потенциальную фармакологическую активность и возможности применения в медицине, фармацевтике и смежных областях. При проведении фитохимического анализа спиртового экстракта, полученного из семян *F. violacea*, было выявлено около 500 химических соединений.

Результаты сравнительного анализа концентрации некоторых биологически активных компонентов, содержащихся в спиртовом экстракте данного вида, приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2. -Процентное соотношение групп химических соединений в спиртовом экстракте, полученном из семян *F. violacea*

Химическая группа	**Процент от общего TIC (%)**
Аминокислоты и их производные	30,0
Терпеноиды	20,0
Флавоноиды	12,0
Фенольные кислоты	8,0
Липиды и жирные кислоты	7,0
Остальные группы	23,0

Как видно из данной таблицы, основными химическими компонентами семян являются аминокислоты и их производные – до 30%, а также терпеноиды – до 20% от общего TIC экстракта. Наличие липидов, флавоноидов, жирных и фенольных кислот составляет от 7,0% до 12,0%. Здесь обращает на себя внимание наличие прочих химических соединений (23,0%), идентификация которых требовала дополнительного времени и затрат.

Ниже представлены две таблицы (таблица 5.3 и 5.4) для экстракта, полученного из корня *F. violacea*, сформированные на основе предоставленных данных LC-MS. В частности, в таблице 5.1.3 приведены основные группы химических соединений и примеры обнаруженных в экстрактах хи-

мических компонентов. Корень *F. violacea* характеризовался наличием аминокислот и их производных (L-триптофан, L-тирозин, бетаин, аспарагин, пролилсерин), фенольных кислот и их производных (тюльпанозид B, другие флавоноидные гликозиды), стероидов и стероидных производных, сахаридов и их производных (индольные и пиридиновые производные, азотсодержащие гетероциклы), органических кислот и их производных (лимонная кислота, пантотеновая кислота, макрофорин C) и достаточно много других химических соединений.

Таблица 5.3. -Химический состав спиртового экстракта, полученного из корня *F. violacea*

Группа соединений	Примеры соединений
Аминокислоты и их производные	L-триптофан, L-тирозин, бетаин, аспарагин, пролилсерин, 3-амино-4-гидроксибензойная кислота, кофейная кислота, 2-гидроксикоричная кислота
Фенольные кислоты и их производные	Магнолизид, тюльпанозид B, другие флавоноидные гликозиды
Стероиды и стероидные производные	Эпинепеталактон, туйон, резолвин Д2, альфа-санталал.
Сахариды и их производные	Азотсодержащие гетероциклы (например, индолин, N-бензилформамид), индол, 3-амино-4-гидроксибензойная кислота, кофейная кислота, 2-гидроксикоричная кислота
Органические кислоты и их производные	Пропановая кислота (ибупрофен), P-анизовая кислота, лимонная кислота, пантотеновая кислота, макрофорин C
Гетероциклические соединения	2-этил-3,(5 или 6)-диметилпиразин и другие азотистые гетероциклы
Прочие органические соединения	Разнообразные амиды, спирты, эфиры жирных кислот и другие уникальные структуры

В таблице 5.4 приводятся данные в процентном соотношении каждой группы химических соединений от общего TIC экстракта, полученного из корня *F. violacea*.

Таблица 5.4. -Процентное содержание химических соединений в спиртовом экстракте, полученном из корня *F. violace*

Группа соединений	% от общего TIC
Аминокислоты и их производные	30.0
Фенольные кислоты и их производные	25.0
Флавоноиды и гликозиды	15.0
Терпеноиды и терпеноидные производные	15.0
Алкалоиды и связанные соединения	8.0
Стероиды и стероидные производные	5.0
Сахариды и их производные	4.0
Органические кислоты и их производные	3.0
Гетероциклические соединения	2.0
Прочие органические соединения	1.0
Итоги	100.0

Данные таблицы свидетельствуют о широком химическом разнообразии спиртового экстракта, полученного из корня *F. violacea*, в котором преобладают аминокислоты и их производные, фенольные кислоты, флавоноиды, терпеноиды и алкалоиды. Такое распределение химических компонентов указывает на комплексный фитохимический профиль данного виды ферулы и его потенциальную фармакологическую значимость.

Качественный и количественный анализ спиртовых экстрактов из семян и корней *F. violacea* показали значительное разнообразие химических соединений, обладающих разнообразной биологической активностью. Результаты анализа представлены в таблице 5.5.

Проведённое исследование показало, что L-триптофан и тирозин как представители группы аминокислот и их производных являются наиболее преобладающими химическими соединениями в спиртовых экстрактах из корней и семян *F. violacea*.

При этом концентрация L-триптофана в корне (150,0 ± 5,0 мкм/мл) была несколько больше, чем в семенах (120,0± 4,0 мкМ/мл), что в процентном соотношении составляло 40 % и 30 % от общего TIC экстрактов соответственно.

Таблица 5.5. -Количественное и процентное содержание основных метаболитов в экстрактах из семян и корней *F. violacea*

Название соединения	Химическая группа	Концентрация в корнях (мкМ/мл)	Концентрация в семенах (мкМ/мл)	% общего TIC (в корнях)	% от общего TIC (в семенах)
L-триптофан	Аминокислоты и их производные	150,0±5,0	120,0± 4,0	40.0	30.0
Тирозин	Аминокислоты и их производные	100,0 ± 3,0	80,0 ± 2,5	40.0	30.0
Цитроптен	Кумарины	45,0 ± 1,5	30,0 ± 1,0	15.0	10.0
Скополетин	Кумарины	30,0 ± 1,0	20,0 ± 0,8	15.0	10.0
Тулипозид В	Флавоноиды	20,0 ± 0,5	24,0 ± 0,6	10.0	12.0
5,7-Диметоксифлаванон	Флавоноиды	10,0 ± 0,3	14,0 ± 0,4	10.0	12.0
Эпинепналактон	Терпеноиды	30,0 ± 1,2	40,0 ± 1,5	15.0	20.0
Альфа-Санталал	Терпеноиды	15,0 ± 0,5	0	15.0	20.0
3,4 Дигидроксибензойная кислота	Фенольные кислоты	24,0 ± 0,8	19,0 ± 0,6	12.0	8.0
Кафеальдегид	Фенольные кислоты	12,0 ± 0,4	8,0 ± 0,3	12.0	8.0
Ретинол	Липиды, производные жирных кислот	12,0 ± 2,0	35,0 ± 1,5	10.4	7.0
Метиловый эфир миристолеиновой кислоты	Липиды, производные жирных кислот	13,0 ± 0,4	18,0 ± 0,5	2.5	4.0
Бетаин	Азотсодержащие соединения (алкалоиды)	16,0 ± 0,5	10,0 ± 0,3	8.0	5.0
1,5-Нафталендиамин	Азотсодержащие соединения (алкалоиды)	8,0 ± 0,2	5,0 ± 0,1	8.0	5.0
Тулипосид В	Производные сахаридов	10,0 ± 0,3	7,0 ± 0,2	5.0	4.0
Кожибиозы	Производные сахаридов	5,0 ± 0,1	3,5 ± 0,1	5,05.0	4,0
Другие органические соединения	Прочие органические соединения	4,0 ± 0,1	8,0 ± 0,2	2,02.0	4,0

К наиболее часто встречаемым химическим соединениям в корне и семенах ферулы фиолетовой – *F. violacea* относятся кумарины. Так, концентрация цитроптена в корнях находилась на уровне 45,0 мкм/мл, что составляет 15 %, в семенах – 30,0 мкм/мл и 10 % от общего TIC экстрактов. Концентрация другого представителя этой группы – скополетина – в корнях

составляла 30,0 мкм/мл, в семенах – 20,0 мкм/мл (15 % и 10 % от общего TIC соответственно).

Терпеноиды составляли 15,0 % от общего TIC в корнях и 20,0 % в семенах. В корнях преобладают эпинепеталактон и альфа-санталол, концентрация которых составляет 30,0 мкм/мл и 15,0 мкм/мл соответственно. Обращает на себя особое внимание тот факт, что концентрация эпинепеталактона в семенах увеличивается до 40,0 мкм/мл, а альфа-санталол, который характеризуется способностью подавлять рост раковых клеток, не обнаруживался.

Фенольные кислоты составляют до 12,0 % от общего TIC в корнях и до 8,0 % в семенах. Основными соединениями в этой группы являлись 3,4-дигидроксибензойная кислота и кафеальдегид, концентрация которых составляет 24,0 мкм/мл и 12,0 мкМ/мл в корнях, в семенах – 19,0 мкм/мл и 8,0 мкМ/мл соответственно. Эти соединения обладают антиоксидантными свойствами и защищают растения от окислительного стресса.

Флавоноиды составляют 10,0 % от общего TIC в корнях и 12,0 % в семенах. Основные соединения в этой группе – тулипозид B (Tuliposide B) и 5,7-диметоксифлаванон, концентрация которых в корнях составляла 20,0 мкм/мл и 10,0 мкм/мл, а в семенах – 24,0 мкм/мл и 14,0 мкм/мл соответственно. Следует отметить, что эти флавоноиды обладают мощной антиоксидантной активностью, что способствует защите клеток от окислительного стресса и снижению риска развития хронических заболеваний.

Липиды и производные жирных кислот составляют до 10,4 % от общего TIC в корнях и до 7,0 % в семенах. Основные соединения – ретинол и метиловый эфир миристолеиновой кислоты имеют концентрации 12,0 мкм/мл и 13,0 мкм/мл в корнях и в семенах – 35,0 мкм/мл и 18,0 мкм/мл соответственно. Здесь следует отметить, что ретинол известен своими антиоксидантными свойствами и ролью в поддержании здоровья кожи и

зрения, а метиловый эфир миристолеиновой кислоты обладает противовоспалительными свойствами.

Азотсодержащие соединения (алкалоиды) составляют до 8,0 % от общего TIC в корнях и до 5,0 % в семенах. Концентрация основных соединений – бетаина и 1,5-нафталендиамина в корнях составляла 16,0 мкм/мл и 8,0 мкм/мл, а в семенах – 10,0 мкм/мл и 5,0 мкм/мл соответственно. Эти соединения обладают антимикробными и противораковыми свойствами, что подчёркивает их значимость в фармакологической активности экстрактов, полученных из надземных и подземных частей ферулы фиолетовой *F. violacea*.

Производные сахаридов составляют до 5,0 % от общего TIC в корнях и до 4,0 % в семенах. Концентрация основных соединений этой группы – тулипосида B и кожибиозов находилась на уровне 10,0 мкм/мл и 5,0 мкм/мл в корнях, а в семенах – 7,0 мкм/мл и 3,5 мкм/мл. Эти соединения способствуют стабильности и биоактивности экстракта, а также могут обладать дополнительными терапевтическими эффектами.

Прочие органические соединения составляли до 2,0 % от общего TIC в корнях и до 4,0 % в семенах. Эти соединения включают патулин, тефроватсин E, кубебинон и другие, их концентрации составляют до 4,0 мкм/мл в корнях и до 8,0 мкм/мл в семенах. Прочие соединения могут обладать уникальными биологическими свойствами и вносить вклад в общее биохимическое разнообразие надземных и подземных органов ферулы фиолетовой *F. violacea*.

В данном контексте можно резюмировать, что различия в химическом составе корней и семян *F. violacea* отражают их биологические функции. Корни и семена данного вида ферулы характеризуются специфическим химическим составом. Выявлены химические соединения, которые преимущественно встречаются только в одном органе растения. В частности, семена богаты терпеноидами, которые могут служить защитными агентами и

привлекать опылителей. Высокое содержание аминокислот в корнях может быть связано с метаболическими процессами растения. Наличие аминокислот и их производных указывает на важную роль этих соединений в метаболических процессах растения, а преобладание кумаринов и флавоноидов подчёркивает их значимость в фармакологической активности. Терпеноиды, фенольные кислоты и другие соединения также вносят вклад в общий биохимический профиль растения, обеспечивая широкий спектр биологических эффектов.

Таким образом, впервые был проведён сравнительный фитохимический анализ экстрактов, полученных из корней и семян *F. violacea.* Сравнительный хроматографический анализ образцов, полученных из корней и семян, позволил выявить значительные различия в их химическом составе. Корни характеризуются наличием соединений средней и высокой молекулярной массы, в то время как семена богаты низкомолекулярными соединениями. Установлено, что основными химическими компонентами данного вида ферулы являются кумарины, флавоноиды, терпеноиды (особенно сесквитерпеновые лактоны) и ганические кислоты**,** которые обусловливают её лечебные свойства (противовоспалительные, антиоксидантные, спазмолитические). Камедь богата серосодержащими соединениями, придающими ей характерный запах.

5.2. Фитохимический анализ спиртового экстракта, полученного из корней вида *Ferula kuhistanica*

Проведение фитохимического исследования экстракта, полученного из корней вида *F. kuhistanica,* с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (LC-MS) позволило нам выделить более 600 химических соединений, относящихся к различным химическим группам. Хроматограмма экстракта корней *F. kuhistanica*

(рисунок 5.1) демонстрирует широкое распределение пиков в диапазоне RT от 2 до 50 минут.

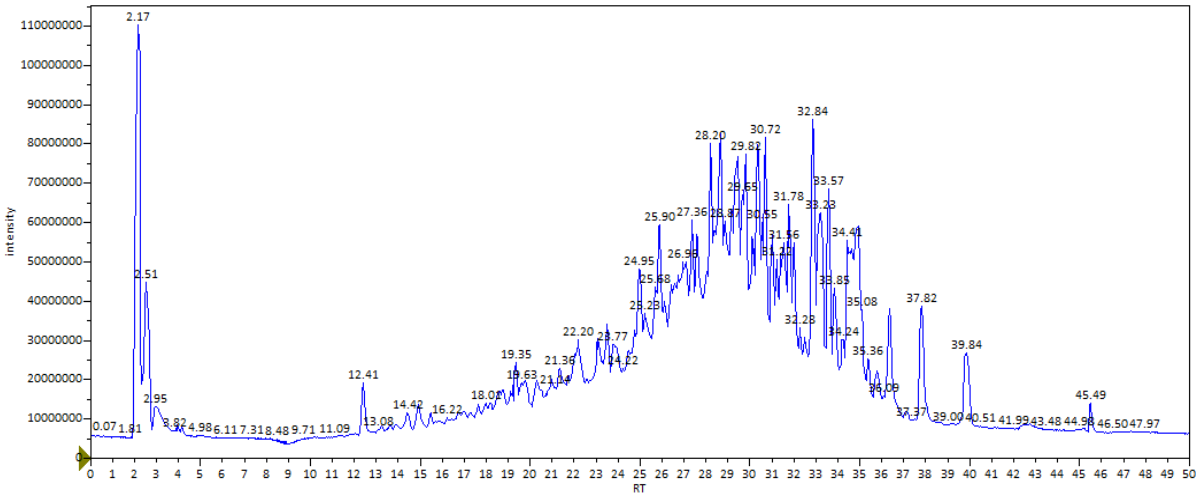

Рисунок 5.1. -Хроматограмма спиртового экстракта, полученного из корней *F. kuhistanica*

Интенсивные пики в области RT 25-35 минут свидетельствуют о наличии среднеполярных соединений, таких как сесквитерпены и флавоноиды. Следует отметить, что данный экстракт характеризовался примерно такими же параметрами тепловой карты, как экстракт, полученный из корней *F. violaceae* (рисунок 5.2).

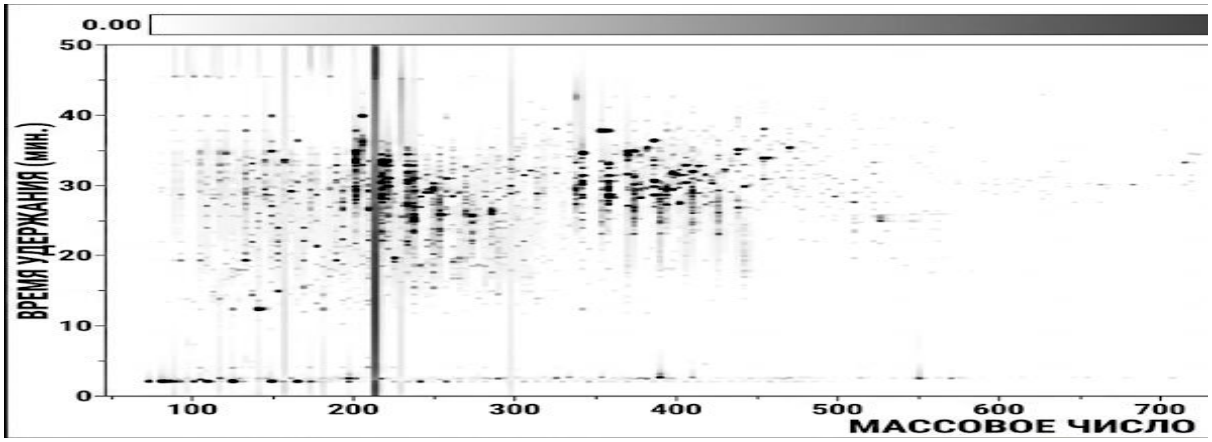

Рисунок 5.2. -Тепловая карта ЖХ-МС (RT против m/z) этанолового экстракта, полученного из корней *Ferula kuhistanica*

Как и в случае с экстрактом, полученным из корней *F. violaceae*, полуколичественный анализ метаболитов в экстракте из корней *F. kuhistanica* проводился с целью определения концентраций основных химических соединений, включая кумарины, флавоноиды, терпеноиды и фенольные кислоты.

В спиртовом экстракте, полученном из корней *F. kuhistanica***,** было выявлено множество химических групп и соединений. При этом кумарины являлись наиболее преобладающей группой химических соединений, составляя 40,3 % от общего TIC (таблица 5.1).

Наблюдается наиболее высокая концентрация ферутидина (18,7 %), теферина (12,1 %) и ферутинина (9,5 %), которые известны своими противовоспалительными и антимикробными свойствами, что подтверждает традиционное

Таблица 5.1. -Основные группы соединений в спиртовом экстракте, полученном из корня *F. kuhistanica*

Химическая группа	Примеры соединений	Процент от общего TIC (%)
Кумарины		**40.3**
	Ферутидин	18,7
	Теферин	12,1
	Ферутинин	9,5
Флавоноиды		**22.1**
	Танабалин	14,3
	Дигидроизоалантолактон	7,8
Терпеноиды		**15,7**
	β-кадинен	10,5
	р-мента-1,3,8-триен	5,2
Фенольные кислоты		**12,8**
	3,4-дигидроксибензойная кислота	9,8
	Кафеальдегид	3,0
Азотсодержащие соединения		**8,6**
	7-[(2,5-диметилфенил) метил]-2-[метил (пиридин-3-ил)]	**8,1**
Другие соединения		**0,5**

использование *F. kuhistanica* для лечения воспалительных заболеваний и инфекций.

Флавоноиды составляли 22,1 % от общего TIC, с танабалином (14,3%) и дигидроизоалантолактоном (7,8%) — в качестве основных компонентов, что свидетельствует о мощной антиоксидантной активности и способности защитить клетки организма от окислительного стресса и снижать риск развития хронических заболеваний.

Терпеноиды составляли 15,7 % от общего TIC, включая β-кадинен (10,5 %) и р-мента-1,3,8-триен (5,2 %). Данные соединения обладают антимикробной и противоопухолевой активностью, что может объяснять использование *F. kuhistanica* в качестве противораковых средств и антимикробных агентов.

Фенольные кислоты составляли 12, 8% от общего TIC, включая 3,4-дигидроксибензойную кислоту (9,8 %) и кафеальдегид (3,0 %), которые играют важную роль в антиоксидантной защите растений и обладают антиоксидантными свойствами, что делает их ценными компонентами в фармацевтическом производстве. Азотсодержащие соединения составляли 8,6%.

Таким образом, фитохимический анализ спиртового экстракта, полученного из корней *F. kuhistanica* свидетельствует, что кумарины, в частности ферутидин, теферин и ферутинин, а также некоторые представители флаваноидов, терпеноидов, фенольные и азотосодержащие соединения являются их основными химическими компонентами.

5.3. Фитохимический анализ спиртового экстракта, полученного из корней вида *Ferula gigantea*

Проведение фитохимического исследования экстракта, полученного из корней вида *F. gigantea,* с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (LC-MS), позволило

нам выявить более 600 химических соединений, относящихся к различным химическим группам. Особый интерес представляли химические соединения, которыми обусловлена биологическая активность данного вида, в частности, противовирусные, антибактериальные и противогрибковые свойства.

В связи с обнаружением достаточно большого количества химических соединений в экстракте из корней, мы приводим данные о наиболее значимых химических группах.

Хроматограмма экстракта, полученного из корней *F. gigantea* (рисунок 5.3), показывает множество пиков в диапазоне RT от 2 до 40 минут. Наиболее интенсивные пики наблюдаются в диапазоне RT 22–38 минут, что соответствует среднеполярным соединениям. В данном рисунке тепловая карта отражает распределение интенсивности сигналов по RT и m/z, что свидетельствует о богатом химическом составе исследуемого экстракта.

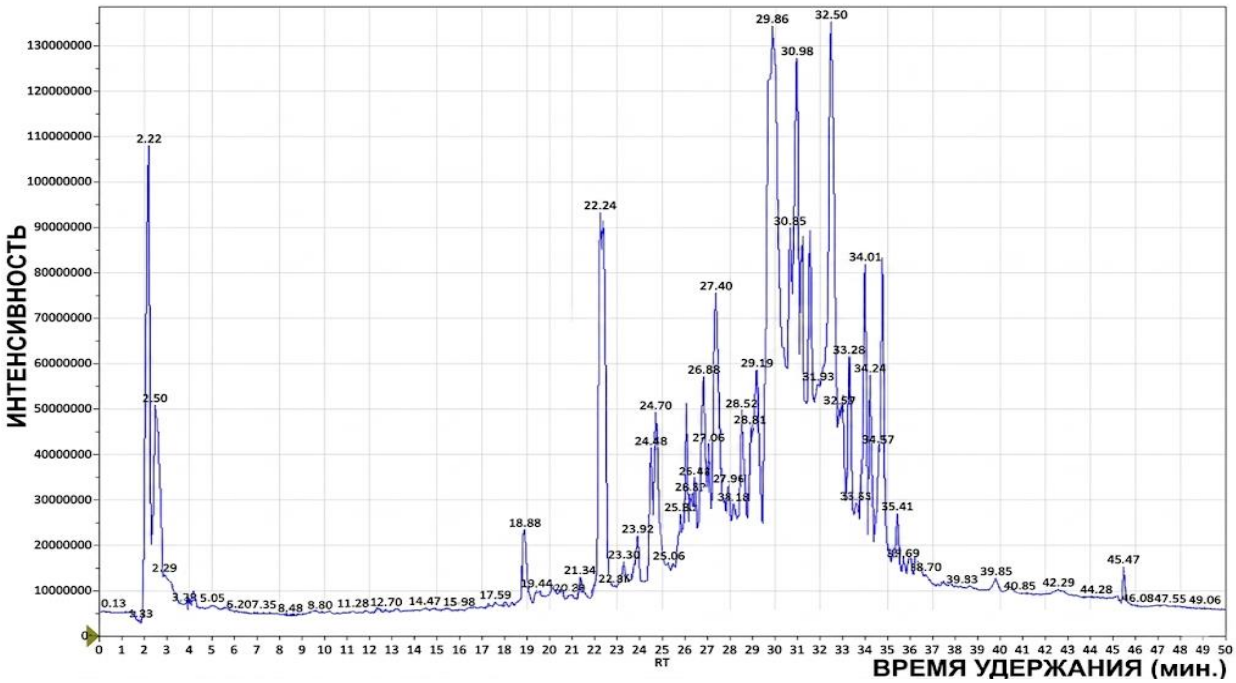

Рисунок 5.3. -Хроматограмма этанольного экстракта, полученного из корней *F. gigantea*

На тепловой карте LC-MS (рисунок 5.4), которая отражает зависимость времени удерживания (RT) от массово-зарядового соотношения (m/z),

представлен обработанный сигнал масс-спектрометра. Карта отображает интенсивность обнаруженных метаболитов, выраженную в виде

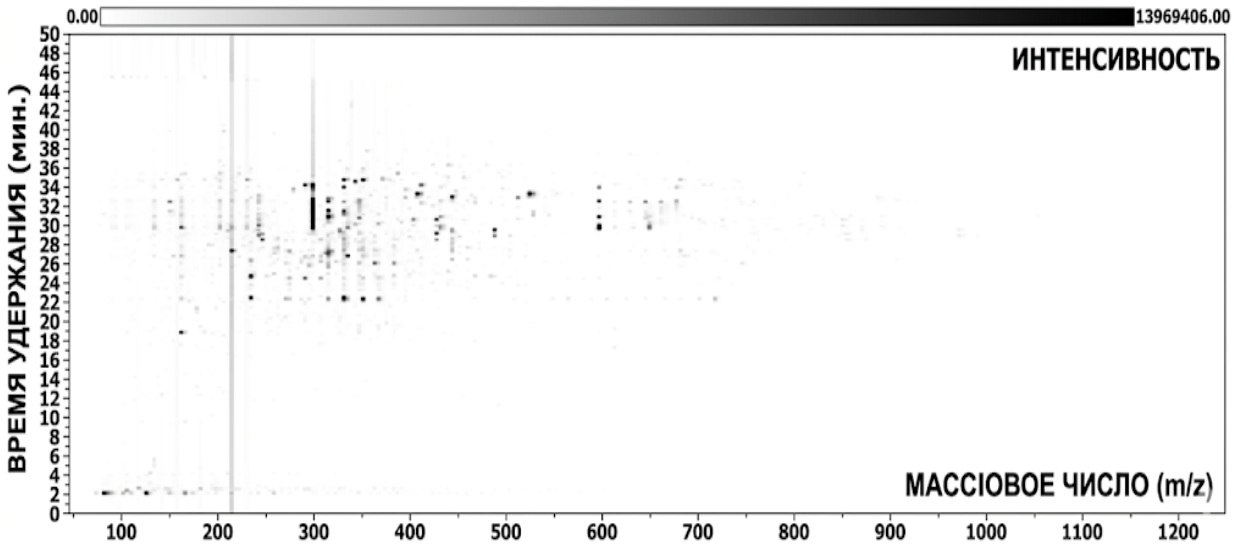

Рисунок 5.4. -Тепловая карта LC-MS (RT vs m/z) этанольного экстракта, полученного из корней *F. gigantea* (после обработки сигнала Масс-спектрометра)

светлых и тёмных областей. Максимальная интенсивность достигает значения 3.96×10^6, что отражает наличие соединений с высокой концентрацией в образце. Основные области сигналов сосредоточены в диапазоне значений m/z от 100 до 400 и RT от 0 до 35 минут. Это свидетельствует о том, что анализируемый образец содержит преимущественно низко и среднемолекулярные соединения, хорошо разделяемые в данных условиях.

Обнаружены отдельные пики с высоким значением m/z (до 1200), что может указывать на присутствие высокомолекулярных метаболитов или комплексных соединений, но их интенсивность значительно ниже по сравнению с основными сигналами. Пики в интервале RT от 0 до 10 минут соответствуют более полярным соединениям, которые быстрее элюируются из колонки.

Соединения с RT от 20 до 35 минут, вероятно, менее полярны и включают такие химические классы, как терпеноиды, фенольные соединения

и некоторые липиды. Зоны с повышенной интенсивностью в диапазоне m/z от 150 до 300 могут быть связаны с аминокислотами, органическими кислотами или другими первичными метаболитами. Наличие отдельных сигналов с m/z > 500 указывает на присутствие сложных органических соединений, таких как гликозиды или полифенолы.

Полученные результаты указывают на широкий спектр соединений, присутствующих в исследуемом образце, обнаруженные сигналы демонстрируют эффективность выбранных аналитических условий для идентификации метаболитов, включая полярные и менее полярные компоненты. Высокая интенсивность сигналов в области m/z от 100 до 400 подтверждает доминирование низко и среднемолекулярных метаболитов в образце.

Процесс идентификации химических соединений (метаболитов) в экстракте из корней *F. gigantea* был проведён с использованием комбинации методов жидкостной хроматографии и высокоразрешающей масс-спектрометрии. Идентификация включала несколько этапов, начиная от предварительного анализа полученных данных до подтверждения метаболитов, с использованием специализированных программных инструментов и баз данных. Идентифицировано 150 метаболитов, относящихся к различным химическим группам. Основные соединения и их характеристики представлены в таблице 5.2.

Первоначально, сырые данные, полученные методами UHPLC-HRMS, были обработаны с помощью программного обеспечения Metaboscape 2022b. Этот этап включал выравнивание хроматограмм, обнаружение и интеграцию пиков, а также удаление шумов и артефактов. В результате обработки были выделены значимые пики, соответствующие различным метаболитам, присутствующим в экстракте. Полученные результаты позволяют заключить, что наиболее интенсивными соединениями являются ферутинин, [(1R,2S)-1-(7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)], [(3S,3aR,4S,9aR,9bS)-3-ацетилокси], ани-

Таблица 5.2. -Основные идентифицированные метаболиты в экстракте корней *F. gigantea*

RT (мин)	m/z	Название соединения	Химическая группа
34,5	341	Ферутинин	Сесквитерпеновые кумарины
33,3	407	[(1R,2S)-1-(7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил).	Кумарины
30,6	425	[(3S,3aR,4S,9aR,9bS)-3-ацетилокси]	Сесквитерпены
29,9	297	Анизокумарин H	Кумарины
29,2	299	5,7-Диметокси-6-C-метилфлаванон	Флавоноиды
21,3	221	5,7-Диметокси-4-метил-2H-хромен-2-он	Флавоноиды

зокумарин H, 5,7-диметокси-6-C-метилфлаванон и другие химические соединения.

Результаты жидкостной хроматографии и высокоразрешающей масс-спектрометрии показали, что кумарины являются наиболее преобладающей группой химического состава корней данного вида растений и составляют 35,49 % от общего TIC (таблица 5.3). Несколько в меньших количествах содержатся флавоноиды – 20 %. Частота встречаемости фенольных кислот, сесквитерпенов и терпеноидов этого органа *F. gigantea* находится в пределах 10,0-15,0 %. Содержание спиртов, алкалоидов, стероидов, сесквитерпеновых кумаринов и других групп химических соединений не превышало 5,65 %.

Для дальнейшего уточнения структурных характеристик идентифицированных метаболитов необходимо проведение дополнительных спектроскопических исследований, таких как ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и инфракрасная спектроскопия (ИК). Это позволит подтвердить структуры соединений с высокой степенью достоверности. Кроме того,

дальнейшие исследования будут направлены на оценку биологической активности отдельных метаболитов в *in vitro*- и *in vivo*-моделях, что обеспе-

Таблица 5.3. -Процентный вклад каждой химической группы в общий TIC

Химическая группа	TIC [%]
Кумарины	35.49
Флавоноиды	20.00
Терпеноиды	15.00
Сесквитерпены	10.50
Фенольные кислоты	10.00
Стероиды	5.04
Алкалоиды	5.00
Спирты	2.91

чит понимание их механизма действия и потенциала для разработки новых лекарственных средств.

Таким образом, фитохимический анализ экстракта, полученного из корней *F. gigantea***,** свидетельствует о широком разнообразии химических соединений, которые играют ключевую роль в биологической активности растения. Высокая концентрация кумаринов и флавоноидов указывает на их значимость в фармакологическом потенциале *F. gigantea*.

Резюмируя данную главу диссертации**,** следует отметить, что впервые был проведён фитохимический анализ корней и семян рода ферулы *F. violacea, F. kuhistanica и F. gigantea*. Установлены выраженные различия химического состава как между корнями и семенами одного вида, так и между органами различных видов ферулы. Корни характеризуются наличием соединений средней и высокой молекулярной массы, таких как тирозин, триптофан и феруловая кислота, в то время как семена богаты низкомолекулярными соединениями, включая галловую и кофейную

кислоты, что свидетельствует о выраженном различии в метаболических функциях различных органов растения. Основными химическими компонентами, как корней, так и семян всех 3-х исследованных видов ферулы являются химические соединения, относящиеся к классам кумаринов, флавоноидов и терпеноидов.

В целом, можно заключить, что полученные нами результаты важны для дальнейших исследований, направленных на изучение биологической активности и потенциала использования отдельных компонентов экстрактов корней и семян в фармакологии и пищевой промышленности.

ГЛАВА 6. СОДЕРЖАНИЕ ОБЩИХ ПОЛИФЕНОЛОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КОРНЕЙ И СЕМЯН РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L.

6.1. Содержание общих полифенолов в корнях и семенах исследуемых видов рода *Ferula* L.

Проведённые нами исследования показали, что содержание общих полифенолов в корнях и семенах всех трёх включённых в исследование видов рода *Ferula* L. варьирует в широких диапазонах (таблица 6.1). Общее содержание фенольных соединений в камеди из корней исследованных видов ферулы варьировало от 985,7±14,4 μg GAE g-1 до 2772,7±57,3 μg GAE g-1. Статистически значимые различия (p<0,001) в содержании полифенолов были обнаружены между камедью из корней *F. violacea* (2772.7±57.3 μg GAE g-1) и *F. gigantea* (985,7±14,4 μg GAE g-1).

Таблица 6.1. -Содержание полифенолов в изучаемых растениях в μg GAE g-1 (M±SD)

Исследуемый образец	*F. violacea* (n =10)	*F. gigantea* (n =10)	*F. kuhistanica* (n =10)	P (df =2)
70%-этаноловый экстракт из корня	1582,3±21,0	990,7±4,9 p1 =0,033	2176,7±21,1 p1 =0,033 p2 <0,001	<0,001
Камедь из корня	2772,7±57,3	985,7±14,4 p1 <0,001	2054,4±384,8 p1 =0,016 p2 >0,05	<0,001
70%-этаноловый экстракт из семян	1148,1±28,2	862,5±46,9 p1 <0,001	1021,5±21,8 p1 =0,033 p2 =0,033	<0,001
Выжимка из семян	1592,9±54,2	855,4±32,5 p1 <0,001	983,6±20,3 p1 =0,033 p2 =0,033	<0,001

Примечание: *p – статистическая значимость различий показателей между всеми видами растений (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p1 – статистическая значимость различий показателей по отношению к F. violacea; p2 – статистическая значимость различий показателей по отношению к F. gigantea (post-hoc – по критерию Данна)*

Это значение для *F. kuhistanica* (2054,4±384,8 μg GAE g-1) также было близко к значению для *F. violacea* (p=0,016), но значительно превышало концентрацию фенольных соединений в камеди из корня *F. gigantea* (p <0,001).

В 70%-этаноловых экстрактах из корней наибольшее количество полифенолов было обнаружено у *F. kuhistanica* – 2176±21,1 μg GAE g-1, что было несколько ближе (p=0,033) к значению вида *F. violaceae* – 1582,3±21,0 μg GAE g-1, но значительно больше (p<0,001), чем у *F. gigantea* – 990,7±4,9 μg GAE g-1 (p<0,001).

Сравнительный анализ концентраций полифенолов в экстрактах из семян показал, что 70%-ные этаноловые экстракты *F. violacea* и *F. kuhistanica* содержат статистически близкие уровни фенольных соединений (p =0,033) с концентрацией 1148,1±28,2 μg GAE g-1 и 1021,5±21,8 μg GAE g-1 соответственно. Эти значения заметно выше, чем концентрация, наблюдаемая в *F. gigantea*, которая составила 862,5±46,9 μg GAE g-1 (p <0,001). Примечательно, что в соке (выжимке) семян только образцы *F. violacea* показали высокое содержание фенольных соединений (1592,9±54,2 μg GAE g-1), тогда как у *F. kuhistanica* их концентрация находилась на уровне 983,6 ± 20,3 μg GAE g-1, что сопоставимо с *F. gigantea* (855,4 ± 32,5 μg GAE g-1, p = 0,033), хотя и значительно ниже, чем у *F. violacea* (p <0,001).

Данное исследование представляет собой первую комплексную оценку содержания общих полифенолов в камеди из корней, соке (выжимке) из семян, а также в этаноловых экстрактах из корней и семян трёх видов ферулы: вида – *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea*. Повышенные концентрации полифенолов были особенно выражены в экстрактах камеди и этаноловых экстрактах, полученных из корней и семян *F. violacea* и *F. kuhistanica*. В сравнительном аспекте наибольшее содержание фенольных соединений наблюдается в камеди вида *F. violaceae*, чем в соке семян *F. kuhistanica* и во всех образцах, полученных из корня и семян *F. gigantea*.

6.2. Оценка антиоксидантного потенциала образцов, полученных из корней и семян исследуемых видов *Ferula* L.

Был оценён антиоксидантный потенциал исследуемых образцов, полученных из корней и семян трёх включённых в исследование видов рода *Ferula L.* Положительный контроль – тролокс продемонстрировал высокую концентрацию общих антиоксидантов, подтверждая как точность лабораторного оборудования, так и эффективность использованных химических реагентов, что подчёркивает достоверность результатов исследования.

При изучении антиоксидантного потенциала образцов (таблица 6.2), полученных из семян исследуемых видов *Ferula* L.**,** установлено, что наибольшую антиоксидантную активность демонстрирует выжимка из семян *F. violacea* ─ 83,7±1,3 μg TE g-1, что статистически достоверно выше (p<0,001), чем данный показатель у *F. kuhistanica* (30,6±1,0 μg TE g-1) и *F. gigantea* (31,5±0,9 μg TE g-1).

Таблица 6.2. -Антиоксидантная активность исследуемых растений в μg TE g-1 (M±SD)

Образец для исследования	***F. violaceae* (n =10)**	***F. kuhistanica* (n =10)**	***F. gigantea* (n =10)**	**P (df =2)**
Выжимка из семян	83,7±1,3	30,6±1,0 P1 <0,001	31,5±0,9 p1 =0,005 p2 >0,05	<0,001
70%-этаноловый экстракт из семян	57,6±0,9	33,2±1,1 p1 =0,033	19,8±0,8 P1 <0,001 p2 =0,033	<0,001
70%-этаноловый экстракт из корней	63,2±0,3	45,6±0,6 p1 =0,033	29,7±0,8 P1 <0,001 p2 =0,033	<0,001
Камедь из корней	38,4±0,7	34,0±1,8 p1 =0,033	45,7±0,6 p1 =0,033 P2 <0,001	<0,001

Примечание: *p – статистическая значимость различий показателей между всеми видами растений (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p1 – статистическая значимость различий показателей по отношению к F. violaceae; p2 – статистическая значимость различий показателей по отношению к F. kuhistanica (post-hoc – по критерию Данна)*

70%-этаноловый экстракт семян *F. violacea* по своей антиоксидантной активности (57,6±0,9 μg TE g-1) статистически значимо (p<0,001) превосходил образец, полученный из вида *F. gigantea* (19,8±0,8 μg TE g-1), проявляя несколько повышенное значение (p =0,033), чем *F. kuhistanica* (33,2±1,1 μg TE g-1). Примерно аналогичными значениями характеризовался 70%-этаноловый экстракт из корня данного вида растения (63,2±0,3 μg TE g-1), что достаточно больше (p<0,001), чем значения образца, полученного из *F. gigantea* (29,7±0,3 μg TE g-1) и ближе (p =0,033) к показателям из корня *F. kuhistanica* (45,6±0,6 μg TE g-1).

Обращает на себя внимание антиоксидантный потенциал камеди, полученной из корней исследуемых растений. Как видно из данных таблицы, представленной выше, камедь, полученная из корня *F. gigantea***,** проявляла близкое значение антиоксидантной активности (45,7±0,6 μg TE g-1) (p =0,033) к аналогичному образцу из *F. violacea* (38,4±0,7 μg TE g-1).

Полученные нами результаты представляют собой первую информацию об антиоксидантной активности семян и корней трёх видов *Ferula* L: *F. violaceae, F. kuhistanica* и *F. gigantea.*

Таким образом, впервые проведено изучение концентрации общих полифенолов и исследован антиоксидантный потенциал корней и семян трёх видов растений рода *Ferula* L**.**, произрастающих в Таджикистане. Установлено, что сок или выжимка из семян и 70%-ный этаноловый экстракт, полученный из корня *F. violacea***,** характеризуются высоким антиоксидантным потенциалом, что ещё раз подтверждает ценность данного вида как богатого источника природных антиоксидантов.

ГЛАВА 7. ВИРУСИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СВОЙСТВА РАСТЕНИЙ РОДА *FERULA* L.

7.1. Исследование активности исследуемых образцов против вирусов гриппа

Вирусингибирующая активность исследуемых образцов (камедь и спиртовые экстракты), полученных из корней и семян вида - *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea* была изучена по отношению 2-х эпидемиологически и социально-значимых штаммов вируса гриппа**:** A(H3N2) и A(H1N1). В качестве контрольных образцов были использованы коммерческие противогриппозные препараты Римантадин и Тамифлю.

Ингибирующую концентрацию (IC50**)** камеди или млечного сока из корней, выжимок или сока из семян и этаноловых экстрактов, полученных из корней и семян растений, определяли как концентрацию препарата, которая проявляла цитопатогенное действие вируса на 50 % (таблица 7.3).

Серия экспериментов показала, что в диапазоне доз от 1 до 100 мкг/мл

Таблица 7.3. -Ингибирующая концентрация камеди и экстрактов, полученных из корней и семян исследованных видов ферулы и контрольных препаратов

Вид растения и препараты сравнения	Камедь и экстракты	IC50
F. violacea	70%-спиртовый экстракт из корня	>100±6,742
F. violacea	Камедь из корней	>100±6,742
F. violacea	70%-спиртовый экстракт из семян	>100±6,742
F. violacea	Выжимка из семян	>100±6,742
F. kuhistanica	Камедь из корней	>100±6,742
F. gigantea	Камедь из корней	>100±6,742
Римантадин		>350±15,81
Тамифлю		>350±15,81

исследуемые образцы не вызывают цитотоксических клеточных изменений или летальности куриных эмбрионов. Следовательно, в последующих исследованиях использовались дозы образцов до 100 мкг/мл. Исследования, проведённые с образцами, полученными из корней и семян разных видов ферулы, показали одинаковый цитотоксический эффект на курином эмбрионе >100±6,7 мкг/мл, что несколько меньше цитотоксичности широко применяемых коммерческих противогриппозных препаратов Тамифлю и Римантадина, у которых данный показатель находился на уровне >350±15,81 мкг/мл.

Эффективная концентрация (EC50) — концентрация, вызывающая 50 % защитный эффект относительно вирусного контроля, является важным показателем противовирусного действия лечебного препарата или исследуемого соединения. В этой связи для нас большой интерес представляло значение эффективной концентрации (EC50) вида *F. violacea* как основного объекта исследования. Полученные результаты свидетельствуют, что выжимка (сок) и этаноловый экстракт, полученные из семян этого вида ферулы, обладают различной степенью EC50 (таблица 7.2). Значение данного показателя для штаммов A(H3N2) и A(H1N1) варьировало в пределах от 0,5 мкг/мл до 5,5 мкг/мл.

Таблица 7.2. -Эффективная концентрация выжимки и этанолового экстракта из семян *F. violacea* по отношению к исследуемым штаммам вируса гриппа (мкг/мл)

Экстракт, выжимка и препараты сравнения	**Штамм вируса**	
	A(H1N1)	**A(H3N2)**
Тамифлю	10,7±0,63	31,0±0,63
Римантадин	11,7±0,14	11,6±0,18
Выжимка	5,5±0,37	0,8±0,01
Этаноловый экстракт	5,5±0,37	0,5±0,01

Установлено, что этаноловый экстракт из семян *F. violacea* проявляет выраженную эффективную концентрацию в отношении штамма A(H3N2) при самой низкой эффективной концентрации (0,5 мкг/мл). Примерно такой же EC50 (0,8 мкг/мл) относительно данного штамма характеризовалась выжимка из этого органа растения (p>0,05). В отношении другого использованного в работе вируса, т.е. штамма A(H1N1), как выжимка, так и этаноловый экстракт проявляли одинаковый уровень эффективной концентрации - 5,5 мкг/мл.

При сравнительной оценке показателей EC50 исследованных образцов и противогриппозных препаратов установлено, что эффективность этанолового экстракта из семян *F. violacea* в отношении штамма A(H3N2) в 62 раза пре-восходит EC50 Тамифлю **(**0,5 мкг/мл против 31 мкг/мл) и в 23 раза эффективнее Римантадина (0,5 мкг/мл против 11,6 мкг/мл). Значения эффективной концентрации выжимки из семян для данного штамма в 38,8 раз превосходила значения EC50 препарата Тамифлю **(**0,8 мкг/мл против 31 мкг/мл) и в 14,5 раза – Римантадина (0,8 мкг/мл против 11,6 мкг/мл). Однако, значение EC50 данного образца (0,5 мкг/мл) в отношении штамма A(H1N1) только примерно в 2 раза превосходило EC50 Тамифлю (10,7 мкг/мл) и Римантадина (11,7 мкг/мл).

Достаточной степенью EC50 характеризовались этаноловый экстракт и камедь, полученные из корня этого вида ферулы**,** в отношении обоих использованных в исследовании вирусов (таблица 7.3).

Таблица 7.3. -Значение эффективной концентрации камеди и этанолового экстракта, полученных из корней *F. violacea* по отношению к исследуемым штаммам вируса гриппа (мкг/мл)

Исследуемые образцы и пре-параты сравнения	**Штамм вирус гриппа**	
	A(H1N1)	**A(H3N2)**
Тамифлю	10,7±0,63	31,0±0,63
Римантадин	11,7±0,14	11,6±0,18
Этаноловый экстракт	0,5±0,01	0,6±0,02
Камедь	0,7±0,03	0,38±0,01

Этаноловый экстракт проявлял примерно одинаковую эффективность в отношении вирусов A(H1N1) и A(H3N2)**:**0,5 ±0,01 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно (p>0,05). Некоторая статистически незначимая разница выявлена в значении показателя EC50 камеди из корня: A(H1N1) — 0,7 мкг/мл и A(H3N2) — 0,38 (p>0,05).

Анализ показателей эффективной концентрации камеди из корня *F. violacea* и препаратов сравнения позволяет заключить, что значения EC50 этого образца в отношении вируса A(H1N1) в 15,3 раза (0,7 мкг/мл против 10,7 мкг/мл) превосходит значения Тамифлю и 16,7 раза аналогичного показателя Римантадина (0,7 мкг/мл против 11,7 мкг/мл). Сравнительно высокой степенью EC50 в отношении данного вируса характеризовался и этаноловый экстракт из этого органа растения, который по данному значению в 21,4 раза превосходил Тамифлю (0,5 мкг/мл против 10,7 мкг/мл) и в 23,4 раза (0,5 мкг/мл против 11,7 мкг/мл) Римантадин.

Обращает на себя внимание сравнительно повышенный уровень эффективной концентрации камеди из корня *F. violacea* в отношении штамма A(H3N2) — 0,38 мкг/мл, чем показатель EC50 Тамифлю — 31,0 мкг/мл (в 81.6 раза) и несколько низкое значение, чем эффективность Римантадина — 11,6 мкг/мл (30,5 раза).

Сравнительная оценка эффективной концентрации камедей, полученных из корней трёх видов ферулы, показала, что значения данного показателя для камеди из корня *F. gigantea* в отношении обоих вирусов гриппа составляет >100 мкг/мл, что значительно ниже, чем показатель EC50 для образцов, полученных из камеди корней *F. kuhistanica* и *F. violaceae* (таблица 7.4).

Интересным представляется тот факт, что значения EC50 для камеди, полученной из корней *F. kuhistanica***,** в отношении штамма A(H1N1) и камеди, полученной из корней *F. violaceae***,** в отношении штамма A(H3N2) находятся на одном уровне — по 0.38 мкг/мл. В то же время**,** камедь из

корней *F. kuhistanica* показывает значительно низкий уровень эффективности в отношении штамма A(H3N2) - 4,0 мкг/мл.

Основываясь на полученных данных цитотоксичности (IC50) и эффективной концентрации (EC50) исследуемых образцов, был расчитан селективный (SI) или химиотерапевтический индекс (ХТИ).

Таблица 7.4. -Сравнительный анализ показателей эффективной концентрации камедей, полученных из корней *F. kuhistanica, F. gigantea* и *F. violaceae* по отношению к исследуемым штаммам вируса гриппа (мкг/мл)

Вид растения и препарат сравнения	**Штамм вирус гриппа**	
	A(H1N1)	**A(H3N2)**
F. gigantea	>100±3,015	>100±0,01
F. kuhistanica	0.38±0,02	4,0±0,06
F. violacea	0.7±0,03	0.38±0,01
Римантадин	11,7±0,14	11,6±0,18
Тамифлю	10,7±0,63	31,0±0,63

Проведённое нами исследование показало, что камедь и этаноловые экстракты, полученные из корней и семян исследованных видов ферулы, обладают неодинаковым химиотерапевтическим индексом (таблица 7.5).

Таблица 7.5. -Химиотерапевтический индекс исследованных образцов и препаратов сравнения

Вид растения и препарат сравнения	**Штамм вирус гриппа**	
	A(H1N1)	**A(H3N2)**
F. gigantea (камедь из корней)	1,0	1,0
F. kuhistanica (камедь из корней)	>263,0	>250,0
F. violacea (камедь из корней)	>142,3	>263,0
F. violacea (этаноловый экстракт из корней)	>200,0	>166,67
F. violacea (этаноловый экстракт из семян)	>18,2	>200,0
F. violacea (выжимка из семян)	>18,2	>125,0
Римантадин	>29,9	>30,0
Тамифлю	>11,3	>32,7

В частности, если камедь, полученная из корней *F. gigantea***,** не проявляла выраженный индекс селективности, то образцы из корней и семян двух других видов обладали различной степенью активности этого показателя.

Камедь из корней *F. kuhistanica* характеризовалась достаточно выраженным показателем ХТИ в отношении обоих штаммов вируса гриппа — A(H1N1) и A(H3N2): >263,0 и >250,0 соответственно.

Высокий уровень ХТИ для обоих штаммов вируса гриппа показали камедь и этаноловый экстракт из корней *F. violacea***:** от >142,3 до >263,0. В то же время, этаноловый экстракт и выжимка, полученные из семян этого вида растения, обладали низким уровнем ХТИ в отношении штамма A(H1N1) — >18,2. Для штамма A(H3N2) этот показатель был достаточно высоким и находился на уровне >200,0 и >125,0 (этаноловый экстракт и выжимка из семян) соответственно.

Сравнительный анализ противовирусной активности этаноловых экстрактов *F. violacea* и *F. kuhistanica* с препаратами сравнения показал, что ХТИ экстрактов растения в десятки раз превышает аналогичный показатель Римантадина и Тамифлю, у которых ХТИ не превышал 32,7.

Таким образом, впервые проведено исследование противовирусной активности трёх представителей рода *Ferula* L.: *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea*. Установлена вирусингибирующая эффективность камеди и этаноловых экстрактов, полученных из корней и семян видов *F. violacea* и *F. kuhistanica*. Камедь из корней *F. violacea* показывает высокую вирулицидную активность в отношении обоих использованных в работе штаммов вируса гриппа: (A(H1N1) и A(H3N2). Исследованные образцы характеризуются низкими значениями эффективной концентрации (EC50) и высокими значениями индекса селективности (SI) или химотирепаветического эффекта, что подтверждает их специфическую противовирусную эффективность. Следовательно, виды *F. violacea* и *F. kuhistanica* могут быть использованы

как природный источник при разработке новых эффективных противогриппозных препаратов.

7.2. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности

Изучение антибактериальной и противогрибковой активности образцов, полученных из корней и семян трёх видов рода *Ferula* L.**:** *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea***,** показало, что эталонный штамм *E. coli* не проявил чувствительность к исследуемым образцам. В то же время, камедь и этаноловые извлечения показывали разную степень антибактериального действия на тест-штаммы *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia* и *Escherichia coli*, а также неодинаковую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*.

Как видно из таблицы 7.6, для тест-штамма *S. aureus,* диаметр зоны чувствительности к образцам из корней и семян *F. violacea* составлял от 17,0±0,7 до 19,6±0,5 мм, что статистически значимо (p<0,001) превышает

Таблица 7.6. -Антибактериальная активность *Ferula violaceae* относительно референс-штаммов микроорганизмов (M±SD)

Вид микроорганизма	70%- спирто-вый экстракт из корня	Камедь из корней	70%- спирто-вый экстракт из семян	Выжимка из семян	P (df =3)
S. aureus (n =10)	19,6±0,5	19,3±0,5 p1 >0,05	19,4±0,5 p1 >0,05 p2 >0,05	17,0±0,7 p1= 0,005 p2 =0,005 p3 =0,005	<0,001
Ps. aeruginosa (n =10)	11,5±0,9	9,8±0,3 p1 = 0,012	11,0±0,7 p1 >0,05 p2 =0,012	10,5±0,6 p1= 0,028 p2 =0,043 p3 >0,05	<0,001
Kl. pneumonia (n =10)	9,3±0,9	8,8±1,0 p1 >0,05	9,0±0,8 p1 >0,05 p2 >0,05	10,3±0,7 p1= 0,028 p2 =0,012 p3 =0,028	=0,002
C. albicans (n =10)	8,5±0,5	8,3±0,4	8,3±0,5	8,1±0,6	>0,05

показатель для *Ps. aeruginosa, Kl. pneumonia* и *C. albicans* - от 8,1±0,6 до 11,5±0,9 мм (p>0,05).

Зона ограничения роста тест-штамма *C. albicans* вокруг дисков, пропитанных камедью и этаноловым экстрактом, полученным из корней, а также выжимок и этанолового экстракта из семян этого вида растения, не превышала 8,5±0,5 мм, что свидетельствует об их возможном фунгистатическом действии.

В таблице 7.7 представлена сравнительная оценка антибактериальной активности камедей из корней всех трёх исследованных растений. Полученные результаты свидетельствуют, что повышенной противостафилококковой активностью (p<0,001) характеризуется камедь из

Таблица 7.7. -Сравнительная оценка антибактериальной активности камедей, полученных из корней трёх видов рода *Ferula* L.

Микроорганизм	Вид			
	F. violaceae **(n =10)**	***F. gigantea*** **(n =10)**	***F. kuhistanica*** **(n =10)**	**P (df =2)**
S. aureus	19,3±0,5	12,3±0,7 p1 <0,001	12,8±0,6 p1 = 0,003 p2 >0,05	<0,001
Ps. aeruginosa	9,8±0,3	9,9±0,9	9,9±0,9	>0,05
Kl. pneumonia	8,8±1,0	10,8±0,9 p1 = 0,002	10,0±0,7 p1 >0,05 p2 >0,05	=0,002
C. albicans	8,3±0,4	10,2±0,8 p1 <0,001	9,9±0,7 p1 = 0,002 p2 >0,05	<0,001

корней *F. violacea.* Диаметр зоны задержки роста тестового штамма *S. aureus* вокруг диска, пропитанного этой камедью**,** находился на уровне 19,3±0,5 мм, в то время как камедь, полученная из корней *F. gigantea и F. kuhistanica* продемонстрировала одинаковую активность в отношении этого микроорганизма. Так, ингибирующая зона роста этих микроорганизмов вокруг дисков составляла 12,3±0,7 мм и 12,8±0,6 мм соответственно.

Все камеди, полученные из корней исследуемых растений, не отличались между собой по уровню бактерицидного эффекта на тестовый штамм *Ps. aeruginosa*: от 9,8±0,3 мм до 9,9±0,9 мм (p>0,05). Низкой и примерно одинаковой антибактериальной активностью характеризовались все исследуемые образцы в отношении *Kl. pneumonia*: от 8,8±1,0 мм до 10,8±0,9 мм (p>0,05).

Как мы отметили ранее, камедь из корней *F. violacea* проявила фунгистатическое действие на *C. albicans*. Однако камедь, полученная из корней *F. gigantea*, показала несколько повышенный (10,2±0,8 мм) противогрибковый эффект против этого тестового штамма (p1<0,001), но схожее значение (p1 = 0,002) с образцом, полученным из корня вида *F. kuhistanica* (9,9±0,7 мм).

В нашем исследовании сок и этаноловые экстракты, полученные из семян, не проявили выраженной антимикробной активности: зона задержки роста вокруг дисков с соком и этаноловыми экстрактами, полученным из семян всех трёх видов ферулы, не превышала более 8,0±1,0 мм, что свидетельствует об их низком бактерицидном эффекте.

Таким образом, впервые было проведено скрининговое исследование для оценки антибактериальной и противогрибковой активности видов *Ferula* L., включённых в это исследование. Результаты показывают, что *in vitro* наибольшую антибактериальную активность проявляют все образцы, полученные из камеди и семян вида *F. violacea*, действуя, в первую очередь, на тестовый штамм *S. aureus*. Эти образцы проявили скромный антибактериальный эффект против референсных штаммов *P. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae* и продемонстрировали слабую фунгистатическую активность против *C. albicans*. Примечательно, что они не проявили бактерицидного или бактериостатического эффекта против референсного штамма *E. coli*.

Резюмируя результаты изучения противовирусного и антибактериального эффекта камеди и экстрактов из корней и семян видов

рода *Ferula* L.**,** можно сделать следующее заключение. Корни и семена всех трёх видов рода *Ferula* L. проявляют вирусингибирующую активность в отношении обоих штаммов вируса гриппа. Степень выраженности этой активности варьирует от незначительной до практически 100%, что коррелирует как с антигенной структурой штамма, так и со способом получения исследуемого образца. Наиболее эффективную антибактериальную активность, в частности, антистафилококковую, проявляла камедь из корня вида *F. violacea.*

Полученные результаты позволяют рекомендовать *F. violacea* и *F. kuhistanica* как перспективные виды рода *Ferula* L. для дальнейших, более углублённых, исследований, в качестве природных источников при разработке противовирусных и антибактериальных препаратов.

ГЛАВА 8. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы специалистами в области медицины, фармации и фармакологии большое внимание уделяется поиску биологически активных компонентов, полученных из дикорастущих лекарственных растений. Сок, камедь, выжимки, настойки и экстракты, полученные из надземных и подземных частей видов рода ферулы, широко применялись и используются в народной медицине стран, где они произрастают. В настоящее время на основе камеди и экстрактов из корней, цветков и листьев представителей этого семейства как в нашей стране, так и во многих других странах разработаны и производится множество биологически активных добавок и фитопрепаратов [133, с. 1-12].

Сравнительные микроскопические исследования надземных и подземных частей представителей семейства *Ferula* L. позволяют резюмировать, что популяции различного вида, возраста и географического происхождения по своим анатомо-морфологическим параметрам выраженно отличаются между собой [267, с. 49-51]. Анатомо-морфологическое строение подземных органов представителей семейства ферулы были изучены многими исследователями. В частности, по данным Коровина Е.П., подземная часть видов рода *Ferula* L. имеет цилиндрическую вздутую реповидную форму [15, с. 91]. Другие исследователи в своих работах отмечают, что у некоторых видов рода ферулы формируются реповидные стеблекорни [270, с. 108-112].

Однако в научной литературе данные относительно анатомо-морфологического строения эндемичных видов ферулы, произрастающих на территории нашей страны, региона со специфическими природно-экологическими условиями отсутствуют. Микроскопическое исследование надземных и подземных частей этих растений, включая локальные и региональные эндемичные виды, отечественными специалистами не

проводилось. Поэтому одной из задач нашей диссертационной работы являлось микроскопическое изучение корней исследованных нами видов *Ferula* L.

Исходя из данной задачи, впервые нами было проведено сравнительное микроскопическое исследование вида *F. violacea, F. kuhistanica и F. gigantea.* Установлено, что у представителей трёх видов ферулы все проводящие ткани, как флоэма, так и ксилема, у корней развиты достаточно хорошо. Однако, у *F. violacea* в клетках основной паренхимы встречаются призматические кристаллы, которые не выявлены при анатомическом исследовании корней *F. kuhistanica* и *F. gigantea.* Детальное микроскопическое изучение анатомического строения корня *F. violacea* показало, что все паренхимные клетки корня данного вида интенсивно заполнены крахмальными зёрнами. Кроме того, *F. violacea* характеризуется развитыми сосудами по сравнению с двумя выше названными видами.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что корни *F. kuhistanica, F. gigantea* и *F. violacea* по своим анатомо-морфологическим признакам выраженно отличаются между собой, и, следовательно, эти особенности можно использовать для внутривидовой идентификации и определения таксономической принадлежности видов ферулы .

Из надземных и подземных частей большинства различных видов ферулы выделено огромное количество биологически активных соединений, включая терпеноиды, кумарины, фурокумарины, флавоноиды, сесквитерпены, сложные эфиры терпеновых спиртов и ароматических кислот, эфирные масла и множество других химических компонентов [20, с. 178-181; 21, с. 275-284]. Свежее растительное сырьё, водные и спиртовые экстракты, камедь и настойки, полученные из надземных частей и корней различных видов ферулы, продемонстрировали широкий спектр фармакологических свойств [185; 190, с. 101-107; 225].

Метаболомика, или метаболомное профилирование, является новым научным направлением в биологии и медицине. Метаболомика как научный термин был введён в научную литературу только в 1998 году. Метаболомный анализ может являться эффективной аналитической платформой как для фитохимического исследования растительного сырья, так и для регулярных мероприятий по контролю качества растительного материала и фитопрепаратов [221, с.1151-1174].

Повышенная биологическая активность видов ферулы подчёркивает важность всесторонних фитохимических исследований представителей этого рода растений, которые признаны важным источником разнообразных вторичных метаболитов, обладающих существенным терапевтическим потенциалом. Углублённое изучение этих соединений с помощью передовых аналитических методов позволяет выявлять новые химические соединения и разработать эффективные фармацевтические препараты с возможным потенциалом улучшить качество жизни и здоровья человека [33, с. 77-78; 36, 365 с.].

В данном контексте следует отметить, что метаболомный профиль и фитохимический состав растений, принадлежащих к роду *Ferula* L., произрастающих в Таджикистане, до начала настоящего исследования оставался неизученным. Имеются единичные исследования, посвящённые частичному изучению химического состава и эфирных масел, полученных из корней вида *F. violacea* и *F. kuhistanica* [126, с. 6-9; 171].

Исходя из вышеизложенного, для нас особый научно-практический интерес представляла метаболомика и фитохимическая характеристика вида *F. violacea*, что и послужило основанием для формулировки следующей задачи настоящей диссертационной работы.

Применение современных и высокочувствительных спектрофотометрических методов исследования позволили нам выявить 540 уникальных химических соединений. При этом из числа выявленных соединений только три не были обнаружены ни в одной из известных биохимических баз данных.

Наиболее значительное химическое расширение наблюдалось в терпеноидных, шикиматных и алкалоидных метаболических путях, что позволяет считать *F. violacea* одним из химически богатых видов рода ферулы. Среди 213 идентифицированных нами терпеноидов наиболее распространёнными подклассами были сесквитерпеноиды и монотерпеноиды.

Сесквитерпены — подкласс терпенов, которые являются природными углеводородами, синтезируемые растениями, включая виды *Ferula*, посредством мевалонового пути метаболического процесса. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что сесквитерпеноиды и их гибриды, меротерпеноиды и дитерпеноиды являются доминирующим суперклассом в терпеноидном метаболическом пути у *F. violacea.* Эти соединения известны своими фармакологическими свойствами, включая антимикробную и цитотоксическую активность, что позволяет предположить, что *F. violacea* может служить ценным источником биоактивных терпеноидов [39, с. 114-121].

Шикиматный путь — это метаболический процесс, ответственный за биосинтез ароматических аминокислот [55, с. 1-4]. Шикиматный и фенилпропаноидные пути также продемонстрировали существенное увеличение новых химических соединений у *Ferula* L. Проведённое исследование позволило нам выявить достаточно большое количество неописанных ранее метаболитов**,** относящихся к таким суперклассам, как фенольные кислоты, фенилпропаноиды и флавоноиды [195]. Также обращает на себя внимание наличие метаболитов, относящихся к кумаринам, которые характеризуются антикоагулянтной активностью и к флавоноидам, обладающих широким спектром действий: сердечно-сосудистый [60, с. 109-112; 61] и нейропротекторный эффекты**,** и к лигнанам, способным проявлять эстрогеноподобную активность [68].

Алкалоиды — природные соединения в разнообразных видах растений, обладают огромным потенциалом для биологического,

медицинского и фармакологического применения [69, с. 67-76]. Идентификация тетраматных и пептидных алкалоидов предполагает наличие путей нерибосомальной пептидсинтетазы, необычной особенности видов *Ferula* L., которая может иметь биотехнологическое применение [70].

Фитохимические различия между корнями и семенами растений существенны, что отражает их специализированные функции в растении [77]. Нам удалось выявить выраженное различие между химическими профилями корней и семян *F. violacea*. Так, метаболом корня этого вида ферулы был обогащён производными шикимата и фенилпропаноида, которые могут способствовать биосинтезу лигнина и механизмам защиты корня. Напротив, семена содержали большее количество алкалоидов и аминокислот, что потенциально отражает их роль в химической защите и метаболизме, связанных с прорастанием. Органоспецифичное распределение метаболитов указывает на то, что вторичный метаболизм у *F. violacea* является высокоспециализированным и функционально адаптивным процессом.

Метод экстракции значительно влияет на доступность биоактивных соединений. Ранее было показано, что этаноловые экстракты особенно богаты общими флавоноидами, тогда как водные экстракты содержат более высокие уровни фенольных соединений [106, с. 29–34, 276, с. 2980–2987]. Результаты нашего исследования показывают, что экстракция, с использованием этанолового спирта, позволяет получить большое количество изолированных соединений, тогда как камедь из корней и выжимка из семян, в основном, содержат тканеспецифичные метаболиты. Эти исследуемые образцы характеризовались заметным обогащением соединений шикимата и фенилпропаноида, особенно камедь из корней. Полученный результат позволяет предположить, что эти метаболиты менее растворимы в этанольных экстрактах.

Этаноловые экстракты позволяют получить значительное количество обогащённых терпеноидов и аминокислот, что подтверждает важность

полярности растворителя в селективном извлечении биоактивных соединений [161, с. 1654-1656].

Сравнительный фитохимический анализ различных органов ферулы фиолетовой (*F. violacea*), ферулы кухистаника (*F. kuhistanica*) и ферулы гигантея (*F. gigantia*) представлял для нас большой научно-практический интерес, так как, до начала настоящего исследования**,** в научной литературе информация о фитохимических свойствах этих видов, произрастающих на территории Республики Таджикистан, отсутствовала.

При фитохимическом анализе спиртового экстракта, полученного из корня ферулы фиолетовой *F. violacea*, было выявлено большое количество химических соединений. Обращает на себя внимание наличие 5-о-ферулоил-хинной и кафеиновой кислоты — химические соединения, обладающие мощными антиоксидантными свойствами. Метоксибензойная (п-анисовая) кислота, 6-метилхинолин, конфертифолин, альфа-куркумин и лактароруфин А проявляют противомалярийный, противовирусный (анти-HSV) и антибактериальный эффекты; эллаговая кислота характеризуется широкой биологической активностью: антиоксидантной, противовоспалительной, кардиопротекторной, противоопухолевой, антимутагенной, антиканцерогенной, ферментингибиторной и репаративной свойствами. Также о широкой биологической активности спиртового экстракта из корня ферулы фиолетовой свидетельствует наличие таких компонентов**,** как альфаметил-м-тирамин, эпине-петалактон, хлорогеновая кислота, L-тирозин, L-триптофан, L-карнитин и многие другие вещества, которые участвуют в различных метаболических процессах в организме человека [125, с. 399-400].

При проведении фитохимического анализа спиртового экстракта, полученного из семян *F. violacea***,** было выявлено около пятисот химических соединений. Установлено, что основными химическими компонентами семян являются аминокислоты и их производные, а также терпеноиды, флавоноиды, жирные и фенольные кислоты.

Широким химическим разнообразием характеризовался и спиртовой эксттракт, полученный из корня *F. violacea*, в котором преобладали амино-кислоты и их производные, фенольные кислоты, флавоноиды, терпеноиды и алкалоиды; всё это указывает на комплексный фитохимический профиль данного виды ферулы и его потенциальную фармакологическую значимость. Следует отметить, что наиболее часто встречаемыми химическими соединениями корней и семян ферулы фиолетовой являлись кумарины.

Фитохимический анализ экстракта, полученного из корней вида *F. kuhistanica***,** позволил нам выделить более шестисот химических соединений, относящихся к различным химическим группам. В спиртовом экстракте, полученном из корней этого вида ферулы, было выявлено множество химических групп и соединений. Кумарины являлись наиболее преобладающей группой химических соединений**.** Также обращает на себя внимание высокая концентрация ферутидина, теферина и ферутинина.

При фитохимическом анализе экстракта, полученного из корней вида *F. gigantea***,** нам удалось выявить около шестисот химических соединений. Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее интенсивными соединениями экстракта из корней *F. gigantea* являются ферутинин, анизокумарин Н, 5,7-диметокси-6-С-метилфлаванон и другие химические соединения.

«Известно, что многие представители рода *Ferula L.* содержат множество фенольных соединений, обладающих выраженной антиоксидантной активностью и проявляют достаточный антимикробный и противогрибковый эффекты» [49, с. 7-11; 51, с. 109-111]. Однако такой информации относительно видов, произрастающих на территории Республики Таджикистан, в частности, *F. violaceae, F. kuhistanica и F. gigantea***,** отсутствует.

Исходя из вышеизложенного, следующей задачей нашего исследования являлось изучение содержания общих полифенолов и оценка

антиоксидантного потенциала камеди и спиртовых экстрактов, полученных из корней и семян растений трёх видов ферулы. Значение данных показателей оценивали методиками**,** разработанными в лаборатории Раскина Ратгерского университета США.

При изучении содержания фенольных соединений в корнях и семенах исследуемых растений установлено, что присутствие общих полифенолов, выраженных в эквиваленте галловой кислоты, в различных органах конкретного вида варьирует в больших диапазонах. Об этом сообщают и другие исследователи, которые оценивали содержание полифенолов в корнях, листьях, цветках и семенах растений других видов рода *Ferula* L. [52, 364 с.].

Полученные нами результаты свидетельствует, что самым высоким содержанием общих полифенолов характеризуются камедь и спиртовые экстракты, полученные из корней и семян растений видов *F. violacea* и *F. kuhistanica*, что несколько больше, чем в материалах, полученных из вида *F. gigantea.*

При определении антиоксидантного потенциала в качестве стандарта был использован «Тролох». Установлено, что камедь и экстракты, полученные из различных частей исследуемых растений, обладают неодинаковыми антиоксидантными свойствами. При этом значения этого показателя зависят как от органа растений, так и от вида рода *Ferula* L. Как можно было и ожидать, наибольшую степень антиоксидантной активности продемонстрировали образцы, полученные из корней и семян *F. violacea*, так как они характеризовались повышенным содержанием фенольных соединений. О возможной корреляции между уровнем концентрации полифенолов в органе растения и его антиоксидантной способности сообщают и другие исследователи [151, с. 97-106].

В данном контексте следует отметить, что полученные нами результаты представляют собой первую информацию о содержании

полифенолов в корнях и семенах *F. violacea, F. gigantea и F. kuhistanica* и об их антиоксидантной способности, что не позволило нам сопоставить наши данные с результатами, полученными другими авторами.

«Вирусы гриппа неизменно играют важную роль в истории человечества, тесно переплетаясь с эволюционной динамикой дикой природы и человечества. Исторические свидетельства неоднократно подчёркивают серьёзность вспышек гриппа, которые перерастали в глобальные эпидемии и пандемии. В частности, по оценкам специалистов, пандемия испанского гриппа («испанка») 1918–1920 годов унесла жизни от 25 до 50 миллионов человек по всему миру. Аналогичным образом пандемия гриппа в Гонконге 1957 года вызвала значительные человеческие страдания и экономический ущерб» [235, с. 444-458].

Несмотря на значительные достижения в области противовирусной терапии и разработки различных вакцин против гриппа, заболеваемость и смертность от гриппа остаются тревожно высокими. Периодичность и тяжесть этих вспышек во многом обусловлены способностью вируса подвергаться антигенному дрейфу — процессу, включающему незначительные, но критические изменения в его антигенной структуре, которые позволяют ему уклоняться от иммунного ответа организма и способствуют возникновению новых, потенциально широко распространённых вспышек [97].

Эта сохраняющаяся проблема подчёркивает острую необходимость в постоянных исследованиях, направленных на поиск и разработку новых, эффективных и безопасных противогриппозных средств. Такие усилия имеют решающее значение для смягчения повторяющегося воздействия вспышек гриппа на глобальное здравоохранение.

Информация о противовирусных свойствах растений ферулы крайне ограниченна. Установлено, что липидорастворимая фракция *F. ferulaeoides* обладает ингибирующим эффектом против вируса гепатита В. Эксперимен-

тально доказано, что сесквитерпеновые кумарины некоторых видов ферулы активны против штамма H1N1 вируса гриппа, герпесвирусов и нового коронавируса [91, с. 786-791].

Однако**,** в научной литературе нет информации о противовирусных свойствах растений рода *Ferula* L, произрастающих в Таджикистане.

Исходя из вышеизложенного, одной из задач нашего исследования являлось изучение оценки вирусингибирующей активности образцов, полученных из корней и семян растений трёх видов *Ferula* L., включённых в исследование**.** Полученные образцы были протестированы против двух антигенных формул вируса гриппа: A/Vladivostok/2/09 (H1N1) и A/Almaty/8/98 (H3N2).

Для сравнительного анализа были использованы коммерческие противогриппозные препараты Римантадин и Тамифлю, которые служили положительным контролем из-за их низких значений IC50 и широкого спектра противовирусных возможностей.

Обсуждая и анализируя результаты нашего исследования, хотелось бы отметить, что в связи с отсутствием в научной литературе информации о биологической активности вида *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea*, не представилась возможность сравнить полученные нами результаты с данными исследователей из других стран.

На первом этапе изучения противогриппозной активности трёх видов ферулы, включённых в исследование, была изучена 50 % ингибирующая концентрация (IC50) исследованных образцов в отношении тестовых штаммов вируса гриппа. Установлен их достаточный уровень ингибирующего эффекта в отношении штаммов вируса гриппа, с различной антигенной структурой. Так, проведённая нами сравнительная оценка показала, что исследуемые нами камедь и этаноловые экстракты, полученные из корней и семян вида *F. violacea*, а также камедь из корней *F. kuhistanica* и *F. gigantea,* проявляют несколько меньшую цитотоксичность, чем широко

применяемые коммерческие противогриппозные препараты Тамифлю и Римантадин.

К основным и ключевым критериям оценки эффективности противовирусных препаратов относятся показатели их эффективной концентрации. По показателям EC50 исследованные образцы, полученные из корней и семян *F. violacea*, значительно превосходили эффективную концентрацию широко применяемых коммерческих противогриппозных препаратов Римантадина и Тамифлю. В частности, экстракт из семян *F. violacea* по своей эффективной концентрации в отношении штамма A(H3N2) в 62 раза превосходил Тамифлю и в 23 раза Римантадин. В то же время, данный образец характеризовался низким показателем EC50 в отношении штамма A(H1N1): примерно только в 2 раза превосходил данный показатель EC50 Тамифлю и Римантадина.

Этаноловый экстракт и камедь, полученные из корней данного вида ферулы по своей эффективной концентрации несколько отличались от аналогичных показателей этанолового экстракта и выжимки из семян. Так, если экстракт и выжимка из семян проявляли разные степени EC50 в отношении использованных в работе вирусов гриппа, спиртовый экстракт и камедь из корней проявляли примерно одинаковую эффективность в отношении как штамма A(H1N1), так и штамма A(H3N2).

При анализе показателей эффективной концентрации камеди из корней и препаратов сравнения обращает на себя внимание сравнительно повышенный уровень эффективной концентрации камеди из корней *F. violacea* в отношении штамма A(H3N2). Так, камедь, полученная из корня этого вида ферулы, по уровню EC50 в 81.6 раза превосходила аналогичный показатель Тамифлю.

Интересным представляется тот факт, что значения EC50 для камеди, полученной из корней *F. kuhistanica*, в отношении штамма A(H1N1) и камеди, полученной из корней из *F. violacea*, в отношении штамма A(H3N2)

находились на одном уровне: по 0.38 мкг/мл. Однако, камедь из корней *F. kuhistanica* показала значительно низкий уровень эффективности в отношении штамма A(H3N2) — 4,0 мкг/мл.

Одним из информативных критериев эффективности противовирусного соединения или готового лекарственного препарата является широта его химиотерапевтического индекса (ХТИ) (или селективного индекса (SI)), представляющего собой отношение 50%-ной токсической концентрации препарата к его 50%-ной эффективной концентрации [11, с. 62-81]. Под термином «химиотерапевтический индекс» подразумевается показатель широты терапевтического действия химиотерапевтического средства, представляющий собой отношение его минимальной эффективной дозы к максимально переносимой [149].

В нашем случае была изучена широта противовирусного терапевтического действия исследованных образцов против двух штаммов вируса гриппа.

Результаты нашего исследования показали, что камедь, полученная из корней *F. gigantea*, характеризуется самым низким показателем ХТИ — не более 1. Повышенные показатели ХТИ проявляли камедь из корней *F. kuhistanica* и *F. violacea*: от >142,3 до >263,0. При сравнительном анализе противовирусной активности этаноловых экстрактов *F. violacea* и *F. kuhistanica* с препаратами сравнения показано, что ХТИ экстрактов растений в десятки раз превышает аналогичный показатель Римантадина и Тамифлю. Камедь из корней *F. kuhistanica* показала высокое значение ХТИ для штамма H1N1, что в 23,3 раза больше, чем у Тамифлю и 8,8, чем у Римантадина. Сравнительно высоким значением этого показателя против данного штамма характеризовался этаноловый экстракт из корня *F. violacea*: в 17,3 раза больше, чем Тамифлю и в 6,7 раза больше, чем Римантадин.

Образцы, полученные из корней *F. violacea* и *F. kuhistanica*, проявляли выраженное хемотерапевтическое воздействие в отношении вируса H3N2.

Так, показатели ХТИ камеди из корней этих видов ферулы примерно в 8 раз превосходили значения Тамифлю и в 8,8 раза значения Римантадина.

Патологии бактериальной природы занимают лидирующее место в структуре заболеваемости как у людей, так и у животных. При инфекциях бактериальной природы используют антибактериальные препараты. Однако, их применение очень часто приводит к различным осложнениям и побочным действиям: аллергические реакции, дисбактериоз, отрицательное воздействие на костный мозг, поражение зрительного и слухового нервов и других органов [103, с. 113-120]. Возникшая ситуация требует от специалистов поиска новых, действенных, но более щадящих антибактериальных лечебно-профилактических лекарственных средств.

Исходя из этого, одной из задач нашей работы являлось изучение антибактериальных и противогрибковых свойств камеди, соков и спиртовых экстрактов, полученных из корней и семян исследуемых нами растений.

Объектами бактерицидного воздействия (*in vitro*) на камедь и спиртовые экстракты исследуемых растений являлись тестовые штаммы микроорганизмов: *S. aureus, E. coli, Ps. aeruginosa, Kl. pneumonia* и грибы рода *Candida.*

Известно, что экстракты, полученные из надземных и подземных частей разных видов ферулы, проявляют неодинаковую противомикробную активность [56, с. 235-238]. Результаты наших исследований показали, что камедь, выжимки и спиртовые экстракты, полученные из корней и семян вида *F. violacea,* демонстрируют повышенную способность подавлять рост эталонного штамма золотистого стафилококка (*S. aureus).* В то же время, эти исследуемые образцы обладали пониженным бактерицидным эффектом в отношении других эталонных штаммов - *Ps. aeruginosa, Kl. pneumonia.*

Сравнительная оценка антибактериального действия исследуемых растений показала, что камедь из корней *F. violacea* проявляет значительно высокий противостафилококковый эффект, чем камедь, полученная из

корней *F. gigantea и F. kuhistanica*. Однако все камеди, полученные из корней исследуемых растений, продемонстрировали одинаковое бактерицидное воздействие к эталонным штаммам *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumonia*. Следует отметить слабо выраженную противомикробную и противогрибковую активность образцов, полученных из семян всех видов ферулы, включённых в данное исследование. Примечательно, что исследуемые образцы, полученные из всех трёх видов ферулы, не воздействовали на тестовый штамм *E. coli.* Следовательно, биологические добавки и препараты, которые будут изготавливаться из корней и семян исследованных видов ферулы, не будут воздействовать на нормальную микрофлору кишечника, что свидетельствует об их преимуществе перед синтетическими лечебно-профилактическими средствами.

Таким образом, данные научной литературы и полученные нами результаты позволяют заключить, что фармакогностическое изучение видов *F. violacea, F. kuhistanica и F. gigantea* до начала настоящего исследования оставались неизученными. Полученные нами результаты представляют собой первую научную информацию о фармакогностической характеристике этих видов рода *Ferula* L. Виды *F. violacea* и *F. kuhistanica* обладают многообещающим потенциалом для разработки новых БАВ и эффективных фитотерапевтических препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Определены морфолого-анатомические диагностические признаки корней видов - *F. violacea, F. kuhistanica* и *F. gigantea,* произрастающих в Таджикистане. У *F. violaceae* в клетках основной паренхимы корней встречаются призматические кристаллы, которые при анатомическом исследовании корней *F. kuhistanica* и *F. gigantea* не наблюдаются. Паренхимные клетки корней *F. violaceae,* в отличие от *F. kuhistanica и F. gigantea,* заполнены крахмальными зёрнами и имеют более развитые сосуды [15-А].
2. Представлен первый всесторонний нецелевой метаболомный анализ *F. violacea*, выявивший 419 ранее не описанных метаболитов для этого рода и значительно расширивший её известное химическое разнообразие. Многочисленные, ранее не описанные, метаболиты обнаружены в терпеноидных, шикиматно-фенилпропаноидных и алкалоидных метаболических путях. Широко распространены сесквитерпеноиды, кумарины и новые алкалоиды, что подчёркивает их значимость в химическом профиле и особые метаболитические возможности этого вида [7-А, 22-А].
3. Дифференциальный анализ корней и семян выявил органоспецифичное обогащение метаболитами, демонстрирующее чёткую биосинтетическую специализацию. Семена обогащены аминокислотами и алкалоидами, в то время как корни характеризуются более высоким содержанием терпеноидов. Профиль метаболитов в исследуемых образцах напрямую зависит от способа получения исследуемого образца: этаноловые экстракты позволяют выявлять большее количество метаболитов, связанных с шикиматами, фенилпропаноидами и терпеноидами, тогда как камедь и выжимки содержат соединения из класса фенилпропаноидов [7-А, 22-А].

4. Корни и семена исследованных видов ферулы характеризуются специфическим химическим составом. Корни характеризуются наличием химических соединений средней и высокой молекулярной массы, в то время как семена богаты низкомолекулярными соединениями. Основными химическими компонентами как корней, так семян всех трёх исследованных видов ферулы являются химические соединения, относящиеся к классам кумаринов, флавоноидов и терпеноидов [10-А, 14-А, 23-А].
5. Повышенная концентрация полифенолов обнаружена в камеди и спиртовых экстрактах, полученных из корней и семян видов *F. violaceae* и *F. kuhistanica*, что существенно отличается от значения выжимки из всех образцов, полученных из корней и семян вида *F. gigantea.* Выжимка из семян и этаноловый экстракт из корней *F. violaceae* характеризуются высоким антиоксидантным потенциалом [2-А, 16-А, 19-А].
6. Камедь из корней и семян *F. violacea* и *F. kuhistanica* обладает выраженной вирусингибирующей активностью в отношении штаммов вируса гриппа A(H1N1) и A(H3N2). Противовирусная активность камеди и этаноловых экстрактов характеризуется низкими значениями эффективной концентрации (EC50) и исключительно высокими значениями химиотерапевтического индекса (ХТИ), превосходящими аналогичные показатели коммерческих препаратов Тамифлю и Римантадин. [1-А, 5-А, 9-А, 11-А, 12-А, 13-А, 18-А, 20-А].
7. *In vitro* наибольшей антибактериальной активностью характеризуются все образцы, полученные из камеди и семян вида *F. violaceae,* которые преимущественно действуют на тестовый штамм золотистого стафилококка (*S. aureus*), проявляя незначительный антибактериальный эффект против тестовых штаммов *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumonia* [4-А, 6-А, 8-А, 17-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Результаты анатомо-морфологического изучения корней исследованных видов растений можно рекомендовать как один из способов идентификации представителей рода *Ferula* L.
2. Результаты метаболомного исследования корней и семян *F. violacea* закладывают прочную основу для дальнейшего изучения их фармакогностического, фармакологического и промышленного потенциала, а также позволяют объективно определить подлинность и доброкачественность лекарственного растительного сырья. Использованные в работе методологии подтверждают высокую эффективность современных инструментов метаболомики в поиске и идентификации новых метаболитов.
3. Результаты исследований по изучению химического состава основных групп биологически активных компонентов семян и корней можно рекомендовать для разработки фармакопейной статьи и лекарственных препаратов различного спектра действия.
4. Результаты изучения вирусингибирующей активности исследованных видов ферулы свидетельствуют о высоком противогриппозном эффекте камеди и семян вида *F. violacea*. Это позволяет рекомендовать данные материалы в качестве биологически активных добавок при терапии вирусных заболеваний верхних дыхательных путей.
5. Результаты оценки антибактериальной активности позволяют рекомендовать данные виды растений в качестве сырья для разработки препаратов против инфекционных заболеваний различной этиологии.
6. Результаты исследования рекомендуются для внедрения в учебный процесс кафедр фармакогнозии, фармакологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии медицинских ВУЗ-ов и колледжей, а также в деятельность научно-исследовательских центров. Материалы работы

могут быть использованы при выполнении научно-исследовательских проектов аспирантами и соискателями фармацевтического, химического и медицинского профилей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуали ибн Сина (Авиценна) [Text] / Канон врачебной науки (Т. 2). – Ташкент: Изд-во АН. Уз ССР, 1995. – 208 с.
2. Акмурадов, А., Рахманов, О.Х. Биоэкологические и фитотерапевтические особенности ферулы [Текст] / А. Акмурадов, О.Х. Рахманов // Туркменская наука на пути международных отношениях (Сборник научных статей) - Ашхабад: Ылым. -2013. – С.487-503.
3. Бекназарова, Х.А. Интродукция редких и исчезающих видов растений в условиях Памирского биологического института [Текст]: автореф. дис.канд. биол. наук / Х.А. Бекназарова. -Душанбе: ТНУ, 2022. – С 58.
4. Бекназарова, Х.А., Наврузшоев, Д. Биолого-морфологические особенности ферулы гиганской - *Ferula gigantea* B. Fedtch. в условиях Памирского ботанического сада [Текст] / Х.А. Бекназарова, Д. Наврузшоев // Доклады АН Республики Таджикистан. – 2014 – Т. 57. – № 4. – С. 321-326.
5. Вавилов, Н.И. Избранные труды [Текст] / Н.И. Вавилов // Проблемы происхождения, географии, генетики, селекции растений и агрономии. – М.: Наука, 1965. – С. 462-473.
6. Высочина, Г.И. Фенольные соединения в систематике и филогении семейства гречишные (Polygonaceae Juss.). Сообщ. I. Род Таран – Aconogonon (Meissn.) Reichenb. [Текст] / Г.И. Высочина // Turczaninowia – 2003. – Т. 6, вып. 1. – С. 73-87.
7. Джуманиязова, Ф.С., Мукумов И.У., Мамурова Г.Н. Распространение и химический состав Ferula L. на территории Навоийской области (Узбекистан) [Текст] / Ф.С. Джуманиязова, И.У. Мукумов, Г.Н. Мамурова // Вестник науки. – 2021. – № 5 (38). – Т. – С.173-181.
8. Зубайдова, Т.М. О фармакологическом изучении разных видов рода *Ferula* L. в медицине XX века [Текст] / Т.М. Зубайдова [и др.] // Вест-

ник Таджикского Национального Университета. Серия Естественных Наук. – 2014, – № 1-3. – С. 225-229.

9. Зубайдова, Т.М. Применение ферулы вонючей в древнетрадиционной и народной медицине [Текст] / Т.М. Зубайдова [и др.] // Вестник Таджикского Национального Университета. Серия Естественных Наук. – 2013. – № 1-2. – С. 205-213.
10. Иманбаева, А.А., Сарсенбаев, К.Н. Сагындыкова, М.С. Анатомическое строение надземных и подземных органов *Ferula foetida* (Bunge) Regel в случае популяций Мангистау [Текст] / А.А. Иманбаева, К.Н. Сарсенбаев, М.С. Сагындыкова // Сибирский экологический журнал. –2015. – № 6. – С. 899-208.
11. Казачинская, Е.И. Исследование ингибирующей активности экстрактов, фрций и вторичныхметаболитов Silene spp. (Caryophylaceae) и Serratula cupuliformis (Asteraceae) на репликацию коронавируса SARS-CoV-2 [Текст] / Е.И. Казачинская [и др.] // Юг России: экология, развитие. – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 62-81.
12. Камелин, Р.В. Кухистанский округ горной Средней Азии: Ботнико-географический анализ [Текст] / Р.В. Камелин: монография. – Л.: Наука, 1979. – 115 с.
13. Карцова, Л. А., Соловьёва, С. А. Применение хроматографических и электрофоретических методов в метаболомных исследованиях / Л.А. Карцова, С.А. Соловьёва [Текст] // Журн. Аналит. Химии. – 2019. – Т. 74. – № 4. – С. 243-253
14. Киселева, В.В. Фитохимическое исследование ферулы разноканальцевой *Ferula diversivittata* Rgl. etschmalh и разработка на ее основе лечебного препарата [Текст] / В.В. Киселева // автореф. дис. канд. фарм. наук. – Киев, 1976. – С.25.

15. Коровин, Е.П. Иллюстрированная монография рода Ferula (Tourn.) [Текст] / Е.П. Коровин: монография. – L. Ташкент: Изд. АН УзССР. – 1947. – С. 91.
16. Коровин, Е. П. Новые таксоны семейство зонтичных из Памиро-Алая (Сообщение 1) [Текст] / Е. П. Коровин // Изв. АН Тадж. ССР. Отд. биолог. наук. – 1973. – № 1(50). – С. 14-19.
17. Коровин, Е.П., Пименов М.Г., Кинзикаева Г.К. Дифференцирующая роль условия существования в эволюции растения рода *Ferula* L. [Текст] / Е.П. Коровин, М.Г. Пименов, Г.К. Кинзикаева // Растение и среда. – М.; Л. – 1940 – С. 237-274.
18. Коровин, Е.П., Пименов, М.Г., Кинзикаева Г.К. Род Ferula L. [Текст] / Е.П. Коровин, М.Г. Пименов, Г.К. Кинзикаева // Флора Таджикской ССР. – 1984 – Т. 7 – С. 161-194.
19. Коровин, Е.П. Род *Ferula* L. [Текст] / Е.П. Коровин // Флора СССР. Т.XVII. – М.; Л. – 1951. – С. 62-142.
20. Мавлоназарова, С.Н. Микроскопическое исследование корней *Ferula kuhistanica, Ferula gigantea, Ferula violacea*, произрастающих в Таджикистане [Текст] / С.Н. Мавлоназарова, С. Саторов, Ш.С. Холова // Конференсияи байналмилалӣ дар мавзуи: «Инкишофи боғпарварӣ, ангурпарварӣ ва сабзавотпарварӣ бо истифодаи аз технологияи муосир», бахшида ба 70-солагии корҳои илмию-педагогии аъзо вобастаи АМИТ, корманди шоистаи ҶТ, д.и.б., профессор Гулов С.М. – Душанбе, 2024. – С. 178-181.
21. Мукумов, И.У. Род ферула (Ferula L.) во флоре Кашкадарьинской области. [Текст] / И.У. Мукумов // Вестник Науки. – 2020. – № 1(22). – Т. 2. – С. 275-284.
22. Мукумов, И.У. Ферула во флоре хребта Нуратау [Текст] / И.У. Мукумов // Вестник науки. – 2020. – №5(26), – С. 142-147.

23. Мукумов, И.У., Зокиржонова Х. Распространение и химический состав рода ферула в туркестанском хребте [Текст] / И.У. Мукумов, Х. Зокиржонова // Вестник науки – 2023. – № 7(64). – Т. 2. – С. 237-244.
24. Нигматуллина, Н.В. Молекулярные маркеры, применяемые для определения генетического разнообразия и видоидентификации дикорастущих растений [Текст] / Н.В. Нигматуллина [и др.] // Биомика – 2018. – Т. 10(3). – С. 290-318.
25. Норбутаева, Д.А. Сравнительное исследование эстрогенной активности тенуфэрола и тефэстрола, созданных на основе ферулы тонкорассеченной [Текст] / Д.А. Норбутаева [и др.] // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2018. – № 1. – С. 42-44.
26. Нуралиев, Ю.Н. Медицинская система Ибн Сины [Текст] / Ю.Н. Нуралиев: монография. – Душанбе, РТ: Дониш, 2005. – 300 с
27. Орлова, А. А. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов [Текст] / А.А. Орлова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 97-105.
28. Пименов, М.Г. Запасы сырья *Ferula foetidissima* Regelet Schmalh. В бассейне р. Зеравшан (Таджикистан) [Текст] / М.Г. Пименов [и др.] // Растительные ресурсы. – 1983. – Т. 19. – № 1. – С. 35-42.
29. Пименов, М.Г. Классификация видов рода *Ferula* L. (Umbelliferae) с помощью метода иерархического кластер-анализа [Текст] / М.Г. Пименов [и др.] // Математические вопросы кибернетики. – 1978. – № 47. – С. 98-113.
30. Пименов, М.Г. Новый вид ферулы из подрода *Narthex* (Falcon.) Drude [Текст] / М.Г. Пименов // Бюллетень Главного Ботанического сада. – М.: Наука. – 1974. – Т. 94. – С. 54-58.

31. Попова, О.А. Получение и стандартизация сухого экстракта смолы F.assa-foetida [Текст] / О.А. Попова [и др.] // Биофармацевтический журнал – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 14-21.
32. Попова, О.А. Стандартизация и биологическая активность композиции тимогара и сухого экстракта смолы *Ferula assa-foetida* [Текст] / О.А. Попова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55. – № 8. – С. 34-39.
33. Рахимов, С. Некоторые биологические особенности Ferula violaceae Korov. [Текст] / С. Рахимов // Пути повышения продуктивности сельскохозяйственных культур. – Душанбе. – 1995. – С. 77-78.
34. Республика Таджикистан. Постановление Правительства Республики Таджикистан «О Государственной программе развития фармацевтической промышленности Республики Таджикистан на 2021–2025 годы» от 28 октября 2020 года, № 569 [Электронный ресурс] //«Адлия».-URL:http://adlia.tj/show_doc.fwx?demo=1&server=1&datum=28.10.2020&number=569 (дата обращения: 03.01.2022).
35. Рахмонов, Х. С., Рахимов С. *Ferula tadshikorum* M. Pimen. в Южном Таджикистане [Текст] / Х.С. Рахмонов, С. Рахимов // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2012 – № 4(181). – С. 7-11.
36. Рытов, М.В. Русские лекарственные растения [Текст]: монография. – Петроград: Издательство П.П. Сойкина, 1918.-365 с.
37. Саидова, Н.Г. Кодирова, Г.Х., Кароматов Дж. Лечебное растение ферула вонючая [Текст] / Н.Г. Саидова, Г.Х. Кодирова, Дж. Кароматов // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 9 – С. 58-77.
38. Самединов, Р.С., Набиев А.Н., Туляганов С.Х. [Текст] / Р.С. Самединов, А.Н. Набиев, С.Х. Туляганов / Исследование гонадотропного действия растения Ferula assa-foetida // Фармация. – 2022 – Т. 71. – № 3. – С. 52-56.

39. Саторов, С. Систематика, общая характеристика и применение растений рода *Ferula* L. в медицине. [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Здравоохранение Таджикистана. – 2024 – №2. – С. 114-121. ISSN 0514-2415.
40. Саторов, С. Противовирусные и антибактериальные свойства растений рода *Ferula* L. [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Здравоохранение Таджикистана – 2025. – №1. – С. 115-122. ISSN 0514-2415.
41. Саторов, С. Фитохимическое изучение эндемичных видов растений рода *Ferula*, произрастающих в Таджикистане [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, Дж. Бобокалонов // Конференсияи байналмилалӣ дар мавзуи: «Инкишофи боғпарварӣ, ангурпарварӣ ва сабзавотпарварӣ бо истифодаи аз технологияи муосир», бахшида ба 70-солагии корҳои илмию-педагогии аъзо-вобастаи АМИТ, корманди шоистаи ҶТ, д.и.б., профессор Гулов С.М. – Душанбе, 2024. – С. 256-259.
42. Сафаров, Н.М. Видовой состав флоры Центрального Памиро-Алая [Текст] / Н.М. Сафаров // Вестник Таджикского педагогического университета имени С. Айни. – 2013. – № 5 (54). – С. 9-74.
43. Сафина, Л.К., Пименов М.Г. Ферулы Казахстана [Текст]: монография / Л.К. Сафина, М.Г. Пименов. - Алма-Ата: Наука, 1984. – С. 159.
44. Сафина, Л.К. Пименов М. Г. Карпоанатомические особенности видов рода Ferula, подрода *Paucsedanoides (Apiacea)*, в связи с систематикой рода [Текст] / Л.К. Сафина, М.Г. Пименов // Ботанический журнал. – 1983. – Т.68. – № 6. – С. 730-739.
45. Тохирӣ, М. Использование «ферула–хит» в онкологии [Текст] / М. Тохири // В материалах международного конгресса «Фитотерапия и народная медицина эпохи Авиценны», Худжанд, 2008. – С. 29.
46. Тохирӣ, М. Тибетский «белый камень бессмертия», «замшевый камень» Авиценны или таджикский замч [Текст] / М. Тохири // В матери-

алах международного конгресса «Фитотерапия и народная медицина эпохи Авиценны», Худжанд, 2008. – С. 31.

47. Тохирӣ, М., Корсун В.Ф. Ферула лечит опухоли и омолаживает тело [Текст] // М. Тохирӣ, В.Ф. Корсун. – Москва, 2024. – С. 36.
48. Флора Таджикской ССР: Т. 7 [Текст]: монография / А.П. Чукавина. -Л.: Наука, 1984. – 563 с.
49. Хасанов, А.Ф. Биологические особенности ферулы гигантской в условиях Хатлонской области Республики Таджикистан [Текст] /А.Ф.Хасанов // В материалах научно-теоретической конференции преподавателей и студентов ФДТК с целью обобщения научных работ, Куляб, 2014. – С. 7 – 11.
50. Хасанов, А.Ф. Биолого-морфологические особенности и агрохимический анализ ферулы гигантской *Ferula gigantea* B. Fedtsch в условиях Кулябского региона Республики Таджикистан [Текст] / А.Ф. Хасанов // Вестник АПК Верхневолжья, Ярославль. – 2016. – №3(35). – С. 96-98.
51. Ходжамбергенова, П. Е. Сравнительная характеристика химико-биологических свойств различных видов ферулы, произрастающих на территории Южного Приаралья [Текст] / П. Е. Ходжамбергенова // Проблемы биологии и медицины – 2022. – № 6(141). – С. 109-111.
52. Ходжиматов, М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана [Текст]: монография /М. Ходжиматов. – Душанбе: Гл. научн. ред. Таджэнциклопедии, 1989. – С. 364.
53. Abascal, K., Yarnell E. Herbal treatments for pandemic influenza: Learning from the eclectics' experience [Text] / K. Abascal, E. Yarnell // Alternative Complementary Therapies. – 2006. – № 12(5). – P. 214-221.
54. Abaza, S. Recent advances in identification of potential drug targets and development of novel drugs in parasitic diseases: Part V: The value of natural products in drug discovery: Helminths. [Text] / S. Abaza // Parasitologists United Journal. – 2024. – V. 17 – №2. – P. 57-73.

55. Abbasi, M. Antidepressant Potential of *Ferula gummosa* Essential Oil in Mouse Models [Text] / M. Abbasi [et al.] // Research Journal of Pharmacognosy. – 2023. – № 10(3). – P. 1-4.
56. Abd El-Razek, M.H., Wu, Y.C., Chang, F.-R. Sesquiterpene Coumarins from *Ferula foetida* [Text] / M.H. Abd El-Razek, Y.C. Wu, F.-R. Chang // J. Chin. Chem. Soc. – 2007. – V. 54. – P. 235-238.
57. Ahad, B. Medicinal Plants and Herbal Drugs: An Overview. [Text] / B. Ahad [et al.] // Medicinal and Aromatic Plants. Springer, Cham. – 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-58975-21. (Дата обращения: 27.04.2024).
58. Ahmad, M.A. Unveiling the Therapeutic Potential: Metabolomics Insights into Medicinal Plants and Their Antidiabetic Effects [Text] / M.A. Ahmad [et al.] // Curr Food Sci Tech Rep. -2024, https://doi.org/10.1007/s43555-024-00022-y. (Дата обращения: 20. 03.2024).
59. Ahmadi, K. Chemical composition and biological activity of Ferula aucheri essential oil [Text] / K. Ahmadi [et al.] // Res. J. Pharmacogn. – 2020. –V. 7(2). – P. 21-31.
60. Ahmed, A. Corrigendum to “Sesquiterpene coumarins and sesquiterpenes from *Ferula sinaica* [Text] / A. Ahmed // Phytochemistry – 1999. – V. 50. – P. 109-112.
61. Ahmed, M. Proteomic and metabolomic signatures of U87 glioblastoma cells treated with cisplatin and/or paclitaxel [Text] / M. Ahmed [et al.] // Annals of Medicine. – 2023. – V.55(2). https://doi.org/10.1080/07853890. – 2024.2305308. (Дата обращения: 19.02.2024).
62. Akhmetova, A., Mukhitdinov, N., Ydyrys A. Anatomical indicators of the leaf structure of *Ferula iliensis*, growing in the eastern part of zailiyskiy alatau (big boguty mountains) [Text] / A. Akhmetova, N. Mukhitdinov, A. Ydyrys // Pak. J. Bot. – 2015. – V. 47(2). – P. 511-515.

63. Akalın, E. A. New Ferula (Apiaceae) Species from Southwest Anatolia*: Ferula pisidica* Akalın & Miski. [Text] / E. Akalın [et al.]// Plants. – 2020. – V. 9(6), 740. https://doi.org/10.3390/plants9060740. (Дата обращения: 23.06.2023).
64. Alcorta, A. Foods for Plant-Based Diets [Text] / A. Alcorta [et al.] // *Foods.* -2021, 10*(2),* 293; https://doi.org/10.3390/foods10020293. (Дата обращения 23.06.2023).
65. Alipour, Z., Taheri P., Samadi N. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oils from flower, leaf and stem of Ferula cupularis growing wild in Iran [Text] / Z. Alipour, P. Taheri, N. Samadi // Pharm. Biol. – 2015. – V. 53. – № 4. – P. 483-487.
66. Alizadeh, G.J. Investigation of antidiabetic effect of Ferula assa-foetida oleo gum resin and its essential oil on ovariectomized diabetic rats [Text] / G.J. Alizadeh // Ind. Journ. of Nat. Prod. and Res. – 2023. – V. 14. – P. 384-390.
67. Allwood, J. W. Unravelling plant responses to stress-the importance of targeted and untargeted metabolomics [Text] / J. W. Allwood [et al.] // Metabolites. – 2021, (11,558). doi:10.3390/metabo11080558. (Дата обращения: 03.08. 2022).
68. Al-Mutary, M.G. Effect of *Ferula hermonis* Boiss. on fertility potential in vitro and in vivo human and animal studies an update review [Text] / M.G. Al-Mutary // Journ. of King Saud. Univ. Scien. – 2023. https://doi.org/10.1016/j.jksus. (Дата обращения: 10.12.2023).
69. Al-Olayan, E., Therapeutic effectiveness of Ferula asafetida against Hymenolepis nana [Text] / E. Al-Olayan [et al.]// Arg. Bras. Med. Zootec. -2024. – V. 76(1). – P. 67-76.
70. Alonso, A, Marsal S, Julià A. Analytical methods in untargeted metabolomics: state of the art in 2015 [Text] / A. Alonso, S. Marsal, A. Julià // Front Bioeng Biotechnol. – 2015. doi: 10.3389/fbioe.2015.00023. (Дата обращения: 19.05. 2022).

71. Arjmand, Z, Dastan, D. Chemical characterization and biological activity of essential oils from the aerial part and root of *Ferula haussknechtii* [Text] // Z. Arjmand, D. Dastan // Flavour Fragr J. – 2020. – V. 35(1). – P. 114-123.
72. Arshiya, S. Oleo-gum-resin of Ferula asafoetida: A traditional culinary spice with versatile pharmacological activities [Text] / S. Arshiya [et al.] // Res. J. Recent. Sci. – 2015. – V. 4. – P. 16-22.
73. Asilbekova, D.T. Essential oil and lipids from leaves of *Ferula kuhistanica* [Text] / D.T. Asilbekova [et al.] // Chem. Nat. Compd. – 2019. – № 55 (6). – P. 993-998.
74. Babekov, A.U. Terpenoid coumarins and macro- and microelement composition of three types of roots of plants of the Genus Ferula L. [Text] / A.U. Babekov [et al.] // Web of Conf. V.537, SDEA. – 2024. https://doi.org/10.1051/e3sconf/202453705007. (Дата обращения: 10.08. 2024).
75. Babekov, A.U. Chemical Constituents of *Ferula lapidosa* [Text] / A.U. Babekov [et al.] // Chem Nat Compd. -2024, https://doi.org/10.1007/-s10600-024-04282-x. (Дата обращения: 15.02.2024).
76. Baby, J. Metabolomics of Important Medicinal Plants. [Text] / J. Baby [at al.] // Phytoch. Genom. – 2022, https://doi.org/10.1007/978-981-19-5779-6 11. (Дата обращения: 20.11.2023).
77. Baccari, W. The root essential oil from the Tunisian endemic plant Ferula tunetana: Chemical composition, biological evaluation, molecular docking analysis and drug-likeness prediction [Text] / W. Baccari [et al.] // Arab. Journ. of Chem. -2023. 16. 105044. 10.1016/j.arabjc.2023.105044. (Дата обращения: 16.03.2024).
78. Bagheri, S.M., Hakimizadeh, E., Allahtavakoli, M. Nephroprotective Effect of Ferula assa-foetida Oleo Gum Resin on Type 2 Diabetic Rats [Text] / S.M. Bagheri, E. Hakimizadeh, M. Allahtavakoli // Current Pharm. Design. – 2024. – V. 30. – № 31. – P. 2485-2492.

79. Bagheri, S.M, Esmailidehaj, M. A. Comprehensive Review of the Pharmacological Effects of Genus Ferula on Central Nervous System Disorders [Text] / S.M. Bagheri, M. Esmailidehaj // Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. – 2024. – V. 24(2). – P. 105-116.
80. Bagheri, S.M. Effect of *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin on renal function in normal Wistar rats [Text] / S.M. Bagheri [et al.] // Indian J. Nephrol. – 2016. – V. 26(6). – P. 419-422.
81. Bahetjan, Y, Chemistry, Bioactivity, and Prediction of the Quality Marker (Q-Marker) of Ferula Plants in China: A Review [Text] / Y. Bahetjan [et al] // Molecules. – 2023. 4;28(13):5191. doi: 10.3390/molecules28135191. (Дата обращения: 19.12.2023).
82. Bahetjan, Y. Ferula ferulaeoides ethyl acetate extract induces apoptosis in esophageal cancer cells via mitochondrial and PI3K/Akt/Bad pathways. [Text] / Y. Bahetjan [et al.] // Arab. Journ. of Chem. -2023. doi; https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.105291. (Дата обращения: 20.12.2023).
83. Bahrami-Taghanaki, H.R. The effect of Ferula assa-foetida L. oleo gum resin and tragacanth (Phytopaj) in patients with COVID-19: A randomized clinical trial [Text] / H.R. Bahrami-Taghanaki [et al.] // Avicenna J. Phytomed. – 2024. – V. 14(2). – P. 152-165.
84. Baldemir, A., Coşkun, M., Yıldız, S. Antimicrobial activity of Ferula halophila Peflmen [Text] / A. Baldemir, M. Coşkun, S. Yıldız // Fabad J. Pharm. Sci. – 2006. – V. 31. – P. 57-61.
85. Balkrishna, A. Mechanistic insight into antimicrobial and antioxidant potential of Jasminum species: A herbal approach for disease management [Text] / A. Balkrishna [et al.] // Plants. – 2021. – V. 10 (6). – P. 1-25.
86. Baytop, A.A dictionary of vemacular names of wild plants of Turkey [Text] / A. Baytop: monograph. - Ankara, Türkiye, Türk Dil Kurumu Yayınları Company. – 1997. – P. 578.

87. Berezin, V. Antiviral activities of extremophilic actinomycetes extracts from Kazakhstan's unique ecosystems against influenza viruses and paramyxoviruses [Text] / V. Berezin [et al.] // Virol. Journal. – 2019. – V. 16(1). – P. 1-16.
88. Bibi, N. Variations in total phenolic, total flavonoid contents, and free radicals scavenging potential of onion varieties planted under diverse environmental conditions [Text] / N. Bibi, N. [et al.] // Plants. – 2022. – V.11. –P. 950.
89. Bouchekrit, M. Chemical composition, antibacterial and antioxidant properties of Margotia gummifera essential oil. [Text] / M. Bouchekrit [et al.] // 3rd International Chemical Engineering and Chemical Technologies Conference Proceedings, November 23-24, İstanbul, Turkey. – 2015. – P. 153-163.
90. Boukhary, R. Review on chemical constituents and biological activities of genus ferula [Text] / R. Boukhary [et al.] // BAU Journal – Health and Wellbeing. – 2024 – V. 6: Iss. 1. DOI: https://doi.org/10.54729/2789-8288.1200. (Дата обращения: 04.08.2024).
91. Charostad, J. Antiviral activity *of Ferula assa-feotida* on HSV-1, 2 in vitro [Text] / J. Charostad [et al.] // Iran J. Microbiol. – 2024. – V. 16(6). – P. 786-791.
92. Chen, Z, Zhou G, Ma S. Research Progress of Ferula ferulaeoides: A Review [Text] / Z. Chen, G. Zhou, S. Ma // Molecules. -2023; 28(8):3579. https://doi.org/10.3390/molecules28083579. (Дата обращения: 04.08.2024).
93. Chen, B. Farnesyl hydroxybenzoic acid derivatives from 1405 Ferula kuhistanica. Chem [Text] / B. Chen [et al.] // Pharm. Bull. -2001 (Tokyo). 49, 707-710. PMID: 11411521. DOI: 10.1248/cpb.49.707. (Дата обращения: 11.05.2023).

94. Chen, B. Sesquiterpenoids from *Ferula kuhistanica* [Text] / B. Chen [et al.] // Phytochemistry. – 2000, 54, 717-722. DOI:10.1016/S0031-9422(00)00197-7. (Дата обращения: 11.05.2023).
95. Chen, H. A Holistic View of Berberine Inhibiting Intestinal Carcinogenesis in Conventional Mice Based on Microbiome-Metabolomics Analysis [Text] / H. Chen // Front. Immunol. – 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.588079. (Дата обращения: 23.04.023).
96. Chen, Y. Guide to Metabolomics Analysis: A Bioinformatics Workflow [Text] / Y. Chen [et al.] // Metabolites, 12(4), 357. https://doi.org/10.3390/-metabo12040357. (Дата обращения: 29.07.2025).
97. Chen, Z. Antigenic drift and epidemiological severity of seasonal influenza in Canada [Text] / Z. Chen [et al.] // Sci Rep. – 2022. https:// doi.org/10.1038/s41598-022-19996-7. (Дата обращения: 29.07.2023).
98. Choudhary, S., Walia B., Chaudhary G. Ferula asafetida (Hing): A Review Based Upon its Ayurvedic and Pharmacological Properties [Text] / S. Choudhary, B. Walia, G. Chaudhary // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2021. –V. 68(2). – № 6. – P. 31-39.
99. Christ, B. Contribution of untargeted metabolomics for future assessment of biotech crops [Text] // B. Christ [et al.] // Trends Plant Sci. – 2018, 23 (12), 1047-1056. doi: 10.1016/j.tplants.2018.09.01. (Дата обращения: 20.12.2022).
100. Dabbousy, R. Plant Metabolomics: The Future of Anticancer Drug Discovery [Text] / R. Dabbousy // Pharmaceuticals. – 2024, 17(10), 1307. https://doi.org/10.3390/ph17101307. (Дата обращения: 20.03.2025).
101. Dadaşoğlu, E. Chemical Composition, Antibacterial and Antioxidant Activity of Essential Oils and Extracts of *Ferula orientalis* [Text] / E. Dadaşoğlu [et al.] // Journ. of Agr. Product. – 2023. – № 4. – P. 159-168.
102. Daly, P. Influenza (flu): influenza activity in the United States during the 2022–23 season and composition of the 2023–24 influenza vaccine

[Text] / P. Daly [et al.] // Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023.https://www.cdc.gov/flu/spotlights/2023-2024/22-23-summary-echnical-report.htm. (Дата обращения: 20.03.2024).

103. Daneshkazemi, A. Antimicrobial Activity of the Essential Oil Obtained from the Seed and Oleo-Gum-Resin of Ferula Assa-Foetida against Oral Pathogens [Text] / A. Daneshkazemi [et al.] // Front Dent. – 2019. – V. 16(2). – P. 113-120.

104. Dastan, D. Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from Ferula pseudalliacea, and determination of their absolute configurations [Text] / D. Dastan D. [et al.] // Phytochemistry. – 2012. – V. 78. – P. 170-78.

105. Dastan, D. Chemical composition and bioactivities of essential oils from different plant parts of Ferula pseudalliacea Rech.f. as an endemic plant from Iran [Text] / D. Dastan [et al.] // Natural Product Research. – 2022. – V. 36(5). P. 1311-1316.

106. Dayal, B. Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds [Text] / B. Dayal [et al.] // Asian Journal of Organic & Medicinal Chemistry. – 2024. – V. 8(3). – P. 29-34.

107. Dehghan, H., Habibi, M. Phytochemistry and antimicrobial activity of the essential oil of Ferula latisecta Rech. f. & Aellen. oleo-gum resin.Journal of Essential Oil Bearing [Text] / H. Dehghan, M. Habibi // Plants. – 2024. – V.27(2). – P. 594-600.

108. Deveci, E., Tel-Çayan, G., Durua, M. E. Phenolic profile, antioxidant, anticholinesterase, and anti-tyrosinase activities of the various extracts of Ferula elaeochytris and Sideritis stricta [Text] / E. Deveci, G. Tel-Çayan, M.E. Duru // Intern. Journ.of Food Properties. – 2018. – V. 21. – P. 771-783.

109. Deveci, E., Tel-Çayan G., Duru M.E. Essential Oil Composition, Antioxidant, Anticholinesterase and Anti-tyrosinase Activities of Two Turkish Plant Species: *F. elaeochytris* and Sideritis stricta [Text] / E. Deveci, G. Tel-

Çayan, M.E. Duru // Natural Product Communications. – 2018. – V. 13. – № 1. – P. 101-104.

110. Diagnostic signs of aboveground and underground organs of Ferula Tenuisecta Korov. in natural conditions [Text] / G. Duschanova [et al.] // E3S Web Conf. 421 04005 (2023) DOI: 10.1051/e3sconf/202342104005. (Дата обращения: 20.03.2024).

111. Dinan, K., Dinan, T. Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly [Text] / K. Dinan, T. Dinan. // J. Intern. Med. – 2022. – V. 292(6) – P. 858-869

112. Dissanayake, K.G.C., Perera, W. P. R. Medicinal importance of Ferula asafetida oligo- gum resins against infective diseases [Text] / K.G.C. Dissanayake, W.P.R. Perera // Res. Journ. of Med. Plant. – 2020 – V.8. – P. 135-139.

113. Ebrahimzadeh, M. A. Antioxidant activity of hydroalcholic extract of *F. gummosa* Bois roots [Text] / M.A. Ebrahimzadeh [et al.] // Evr. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – V.15. – P. 658-664

114. Ed-Dahmani, I. Ferula communis leaf extract: antioxidant capacity, UHPLC–MS/MS analysis, and in vivo and in silico toxicity investigations. [Text] / I. Ed-Dahmani [et al.] // Sec. Chem. Biology. – 2024, V2. https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1485463 (Дата обращения: 15.02.2025).

115. Ed-Dahmani, I. Evaluation of Polyphenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities, and Toxicity Study of Ferula communis L. Fruits [Text] / I. Ed-Dahmani [et al.] // Trop. Journ. of Nat. Prod. Res. – 2024. –V. 8(2). – P. 6423-6432.

116. Eigner, D, Scholz, D. Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal [Text] // D. Eigner, D. Scholz // J. Ethnopharmacol. – 1999. V. 67(1). – P. 1-6.

117. Elshnoudy, I.A. Medicinal plants cultivated in Egypt with anticancer potential; a systematic review [Taxt] // I.A. Elshnoudy [et al.] // Phytochem. Rev. – 2024. – V. 24. https://doi.org/10.1007/s11101-024-09957-5. (Дата обращения: 25.05.2024).

118. Eruçar, F.M. Novel Cytotoxic Sesquiterpene Coumarin Ethers and Sulfur-Containing Compounds from the Roots of Ferula turcica [Text] / F.M. Eruçar [et al.] // Molecules. – 2023, 28(15), 5733. https://doi.org/10.3390/molecules28155733. (Дата обращения: 15.09.2023).

119. Estekhdami, P., Nasiri, A.D. Chemical Composition of Volatile Oil of Ferula Assafoetida L. [Text] / P. Estekhdami, A.D. Nasiri // Intern. Journ.of Res. Stud.in Agr. Scien. – 2019. – V. 5(8). – P. 9-14.

120. Fani, M.M. An in Vitro Study on the Antibacterial Effect of Ferula Assa-Foetida L. and Quercus Infectoria Olivier Extracts on Streptococcus Mutans and Streptococcus Sanguis. [Text] / M.M. Fani [et al.] // Avicenna J. Dent. Res. – 2015, 7(1). DOI:10.17795/ajdr-22656. (Дата обращения: 28.07.2023).

121. Fatma, Z. R. Biochemical characterization of fennel (Ferula communis L.) different parts through their essential oils, fatty acids and phenolics – [Text] / Z.R. Fatma [et al.] // Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus 2021 – V. 20(1). – P. 3-14.

122. Fatma, Z. R. Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of the Essential Volatile Oil from the Fruits of the Tunisian Endemic Ferula tunetana Pomel ex Batt [Text] / Z.R. Fatma [et al.] // Chemistry & Biodiversity. – 2016. – V. 13(11). – P. 1451-1460.

123. Fiehn, O. Metabolomics the link between genotypes and phenotypes [Text] / O. Fiehn // Plant Mol. Biol. – 2002. – V. 48. – P. 155-171.

124. Fossum, E. Antigenic drift and immunity gap explain reduction in protective responses against influenza A(H1N1) pdm09 and A(H3N2) viruses

during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study of human sera collected in 2019, 2021, 2022, and 2023 [Text] / E. Fossum [et al.] // *Virol. J. – 2023,* 21,57. https://doi.org/10.1186/s12985-024-02326-w. (Дата обращения: 25.11.2024).

125. Galal, A.M. Daucane sesquiterpenes from Ferula hermonis [Text] / A.M. Galal [et al.] // J. Nat. Prod. – 2001. – V. 64(3). – P. 399-400.

126. Gamal, M. A. B., Atraiki, R. A. M. Phytochemical constituents of plant extracts and their antimicrobial and antioxidant activity [Text] / M. A. B. Gamal, R. A. M. Atraiki // Leb. Med. Journ. – 2015. – Vol. 1. – P. 6-9

127. Gao, T.T., Yu, F.H., Tan, Y. Study on Antimicrobial Activity in vitro of Extracts from Three Species of Ferula Root [Text] / T.T. Gao, F.H. Yu, Y. Tan // Beifang Yuanyi. – 2013. – V. 24. – P. 156-158.

128. Gehlaut, R., Yadav, S. Metabolomics a new tool to molecular imaging technology [Text] / R. Gehlaut, S. Yadav // Intern. Journ. of Therap. Appl. – 2012. – V. 2. – P. 33-42

129. Ghadami, Sh. Oleo-gum-resin of *Ferula persica*: phytochemical analysis and enzyme inhibitory activity related to Alzheimer’s disease [Text] / Sh. Ghadami // Res. J. Pharmacogn. – 2024. – V. 11(4). – P. 39-48.

130. Ghaforzoda, L. Volatile Metabolites in Essential Oil of Ferula violacea [Text] / L. Ghaforzoda [et al.] // Chem. of Nat. Comp. – 2025. – V. 61. – P. 191-193

131. Ghasemi, Z. Antiinflammatory, antioxidant, and immunomodulatory activities of the genus Ferula and their constituents: A review [Text] // Z. Ghasemi [et al.] // Iran J. Basic Med. Sci. – 2021. – V. 24(12). – P. 1613-1623.

132. Gholizadeh, F.Z. Investigation of the antibacterial effect of *Ferula foetida* (Bunge) Regel oleo-gum-resin extracts and essential oil on methicillinresistant *Staphylococcus aureus* and its simultaneous effect with vanco-

mycin [Text] // F.Z. Gholizadeh [et al.] // J. Med. Plants. – 2024. – V. 23 (90). – P. 82-93.

133. Gholizadeh, M.N., Hosseini, B., Alirezalou, A. Evaluation of variation of some phytochemical indices of leaf extract of genotypes of different species of Barberry [Text] / M.N, Gholizadeh, B. Hosseini, A. Alirezalou // J. Ecoph. Med Plants. – 2017. – V. 3. P. 1-12.

134. Glebova, T.I. 2018–2019 antiviral drug sensitivity of the influenza virus strains isolated from various regions of Kazakhstan [Text] / T.I. Glebova [et al.] // Russ. Journ. of Inf. and Immun.-2021. – V. 11. – № 6. – P. 1159-1166.

135. Global Herbal Med. Market. -2024. Report ID:SQMIG35B2103 242.

136. Gokhan, Z. Characterization of phytochemical components of *Ferula halophila* extracts using HPLC-MS/MS and their pharmacological potentials: a multi-functional insight [Text] / Z. Gokhan [et al.] // Journ. of Pharm. and Biomed. Anal. – 2018. – V. 160. – P. 374-382

137. Golmohammadi, F. Traditional knowledge and economic importance of Ferula assa-foetida in the rural areas of southeastern Iran [Text] / F. Golmohammadi // Afr. J. Plant Sci. – 2022. – V. 16. – № 6. – P. 148-156.

138. Golmohammadi, F. Medical plant of Ferula assa-foetida and its cultivating, main characteristics and economical importance in South Khorasan province - east of Iran [Text] / F. Golmohammadi // Techn.Journ. of Engin.and Appl. Scienc. – 2013. – № 18. – P. 2334-2346.

139. Gorji, A., Khaleghi, G.M. History of headache in medieval Persian medicine [Text] / A. Gorji, G.M. Khaleghi // Lancet Neurol. – 2002. – V. 1(8). – P. 510-515.

140. Gunther, R.T. The Greek Herbal of Dioscorides [Text] / R.T. Gunther // Hafner Publishing Company: London, UK; New York, NY, USA – 1968.http://cesimadigital.pucsp.br/handle/bcd/5215.

141. Halkuzieva, M.A., Khamraeva, D.T., Bussmann, R.W. Biomorphological properties of *Ferula tadshikorum* Pimenov and *Ferula foetida* (Bunge) Regel under plantation conditions [Text] / M.A. Halkuzieva, D.T. Khamraeva, R.W. Bussmann // Plant Science Today. – 2022. – V. 9. – P. 79-84.

142. Hamzaeva, N.R. Dietary *Asafoetida (Ferula Asafetida*) [Text] / N.R. Hamzaeva [et al.] // Intern. Journ. of Hum. Comp. Stud., – 2021. – V. 3. – № 3. – P. 26-29.

143. Han, W. Editorial: Targeted and untargeted metabolomics for the evaluation of plant metabolites in response to the environment [Text] / W. Han [et al.] // Front. Plant. Sci. – 2023. DOI: 10.3389/fpls.2023.1167513 (Дата обращения: 19.02.2024).

144. Hao, Y. Plant metabolomics: applications and challenges in the era of multiomics big data [Text] / Y. Hao [et al.] // aBIOTECH. -2025, 116-132 https://doi.org/10.1007/s42994-024-00194-0. (Дата обращения: 25.02.2025).

145. Hassan, H. In silico exploration of disulfide derivatives of *Ferula foetida* oleo-gum (Covexir®) as promising therapeutics against SARS-CoV-2. [Text] / H. Hassan [et al.] // Comput. Biol. Med. -2022. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.105566. (Дата обращения: 28.03.2023).

146. Hulankova, R. Methods for Determination of Antimicrobial Activity of Essential Oils In Vitro — A Review [Text] / R. Hulankova / Plants. -2024, 13(19):2784. https://doi.org/10.3390/plants13192784. (Дата обращения: 18.12.2024).

147. Ibraheim, Z.Z. Antimicrobial antioxidant daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis Boiss* [Text] / Z.Z. Ibraheim [et al.] // Phytother. – 2012; 26:579-586. doi: 10.1002/ptr.3609. (Дата обращения: 02.03.2023).

148. Ed-Dahmani, I. Chemical Composition, Antioxidant Properties, Acute Toxicity, and Pharmacokinetic Evaluation of Aqueous Extract of Roots of

Ferula communis L. [Text] / I. Ed-Dahmani [et al.] // Chem. Selekt. – 2024. https://doi.org/10.1002/slct.202403973. (Дата обращения: 22.12.2024).

149. Iovine, N. Models for the No-Observed-Effect Concentration (NOEC) and Maximal Half-Effective Concentration (EC50) [Text] / N. Iovine [et al.] // Toxics. – 2024, 12, 425. https://doi.org/10.3390/toxics12060425. (Дата обращения: 27.11.2024).

150. Jafari, A., Ashena, A., Shahrokhabadi, K. Comparative Anatomical Study on FerulaL. species in NE Iran [Text] / A. Jafari, A. Ashena, K. Shahrokhabadi // Green. Journ. of Biol. Scien. – 2014. 4. 103-110. 10.15580/GJBS.2014.4.031014138. (Дата обращения: 10.08.2023).

151. Jalili, B. Variability in phenolic compounds, antioxidant capacity and essential oil profile in different tissues of *Ferula assa-foetida* L. populations in Iran: an opportunity for industrial products [Text] / B.Jalili [et al.] // Plant Genetic Resources: Characterization and Utilization. – 2024, 22, 97-106. https://doi.org/10.1017/ S1479262124000017. (Дата обращения: 15.12.2024).

152. Janigashvili, G. Effects and medical application of plantorigin polyphenols: A narrative review [Text] / G. Janigashvili [et al.] // Bioactive Compounds in Health and Disease. – 2024. – V. 7(8). – P. 375-385.

153. Javaid, R. ING (*Ferula foetida* Regel): A potent Unani Herb with its descriptive parameters of pharmacognosy and pharmacology: A Review [Text] / R. Javaid [et al.] //, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2020. – V. 10(5). – P. 362-367.

154. Jiang, M. Quality evaluation of four Ferula plants and identification of their key volatiles based on non-targeted metabolomics [Text] / M. Jiang [et al.] // Front Plant Sci. – 2024. doi: 10.3389/fpls.2023.1297449. (Дата обращения: 20.12.2024).

155. Kahraman, C. Phytochemical screening and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activities of Ferula caspica M. Bieb. Extracts [Text] / C. Kahraman [at al.] // Saudi Pharm. J. – 2019. – V. 7(4). – P. 525-531.

156. Kajimoto, T., Yahiro, K., Nohara, T. Sesquiterpenoid and Disulphide Derivatives from *Ferula assa-foetida* [Text] / T. Kajimoto, K. Yahiro, T. Nohara // Phytochem. – 1989. – V. 28. – P. 1761-1763.

157. Kalam, M.A. Ḥiltīt (Ferula asafoetida Regel.): Action and therapeutic uses in perspective of Unani medicine and pharmacological studies: A review [Text] / M.A. Kalam [et al.] // Intern. J. of Unani and Integrat. Med. – 2024. – V. 8(1). – P. 103-107.

158. Karademir, Y. Effects of Ferulic Acid on Cognitive Function: A Systematic Review [Text] / Y. Karademir, [et al.] // Mol. Nutr. Food Res. – 2024, DOI: 10.1017/S1479262124000017. (Дата обращения: 15.12.2024).

159. Karakaya, S. Phytochemical screening, biological evaluation, anatomical, and morphological investigation of Ferula tingitana L. (Apiaceae) [Text] / S. Karakaya [et al.] // Protoplasma. – 2023. – V. 260(6). – P. 1581-1601

160. Karakaya, S. Comparison of the Essential Oils of Ferula orientalis L., Ferulago sandrasica Peşmen and Quézel, and Hippomarathrum microcarpum Petrov and Their Antimicrobial Activity d morphological investigation of Ferula tingitana L. (Apiaceae) [Text] / S. Karakaya [et al.] // Turk J. Pharm. Sci. – 2019. – V. 16(1). – P. 69-75.

161. Karakaya, S. Determination of natural phenolic compounds of Ferula longipedunculata Peşmen and assessment their antioxidant and anticholinesterase potentials [Text] / S. Karakaya [et al.] // Nat. Prod. Res. – 2019. –V. 35(10). – P. 1654-1656.

162. Kareparamban, J. Determination and Quantification of Ferulic acid in *Ferula asafoetida* by a Validated HPTLC Method [Text] / J. Kareparamban [et al.] // Ind. J. of Pharm. Ed. and R. – 2013 – V. 47. – P.77-81.

163. Kasaian, J., Asili, J., Iranshahi, M. Sulphur-containing compounds in the essential oil of Ferula alliacea roots and their mass spectral fragmentation patterns [Text] / J. Kasaian, J. Asili, M. Iranshahi // Pharm. Biol. – 2016. – V. 54(10). – P. 2264-2268.

164. Kasali, F.M. Ethnomedical uses, chemical constituents, and evidence-based pharmacological properties of Chenopodium ambrosioides L.: extensive overview [Text] / F.M. Kasali [et al.] // Futur J. Pharm. Sci. – 2021. https://doi.org/10.1186/s43094-021-00306-3. (Дата обращения: 07.12.2023).

165. Kavaz, D., Faraj, R.E. Investigation of composition, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic characteristics from Juniperus Sabina and *F. communis* extracts [Text] / D. Kavaz, R.E. Faraj // Sci. Rep. –2023. https://doi.org/10.1038/s41598-023-34281-x. (Дата обращения: 19.12.2023).

166. Khalifaev, P.D. Chemical Composition of the Essential Oil from the Roots of Ferula kuhistanica Growing Wild in Tajikistan [Text] / P.D. Khalifaev [et al.] // *Nat. Prod. Comm.* – 2018;13(2). Doi: 10.1177/1934578X1801300226. (Дата обращения: 07.12.2022).

167. Khalimov, F. Composition and Structure of the Entomofauna of Ferula (Ferula kuhistanica) in Different Sections of the Zarafshan Ridge [Text] / F. Khalimov [et al.] // Journal of the Entomological Research Society. – 2023. – V. 25(2). – P. 275-286.

168. Khamraeva, D.T. Comparative anatomical study of underground and aboveground organs in Ferula tadshikorum Pimenov under natural and introduced environments [Text] / D.T. Khamraeva [et al.] // Acta Biol. Sib. – 2024. https://doi.org/10.5281/zenodo.10475286. (Дата обращения: 19.12.2024).

169. Khamraeva, D.T. Ferula tadshikorum Pimenov-introduction, chemical composition and use in folk medicine [Text] / D.T. Khamraeva [et al.] Ethn.

Res.and Appl. – 2023. http://dx.doi.org/10.32859/era.25.24.1-10. (Дата обращения: 24.12.2023).

170. Khamraeva, D.T., Khojimatov, O.K., Uralov, A.I. Growth and development of Ferula tadshikorumPimenovin culture [Text] / D.T. Khamraeva, O.K. Khojimatov, A.I. Uralov // Acta Biol. Sib. – 2019. – V. 5(3). – P. 172-177.

171. Khayat, M. T. *Ferula sikiangensis* (Chou-AWei, Chinese Ferula): Traditional Uses, Phytoconstituents, Biosynthesis, and Pharmacological Activities [Text] / M. T. Khayat [et al.] // Plants. – 2023. https://doi.org/10.3390/plants12040902. (Дата обращения: 11.12.2023).

172. Khojimatov, O.K., Bussmann, R,W., Khamraeva, D.T. Some aspects of morphobiology, conservation of resource potential, crop cultivation and harvesting of raw materials of promising Ferula species [Text] / O.K. Khojimatov, R,W. Bussmann, D.T. Khamraeva // Ethn. Res. Appl. – 2021. https://doi. org/10.32859/era.22.31.1-8. (Дата обращения: 20.12.2022).

173. Khosnutdinova T. Cumarins of genus *Ferula* L. (Apiaceae Lindl.) [Text] / T. Khosnutdinova [et al.] // Euras. Chem.-Techn. J. – 2023. DOI: https://doi.org/10.18321/ectj1494. (Дата обращения: 09.08.2023).

174. Kim, H., Webster, R.G., Webby, R.J. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen / H. Kim, R.G. Webster, R.J. Webby // Viral. Immunol. -2018. – V. 31(2). – P. 174-183.

175. Kir'yanova, I. Terpenoid coumarins of *Ferula violacea* and *F. eugenii* [Text] / I. Kir'yanova [et al.] // Chem. of Nat. Comp. – 1979. – V. 15(4). – P. 499.

176. Klimov, A. Influenza virus titration, antigenic characterization, and serological methods for antibody detection [Text] / A. Klimov [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2012, 865: 25-51. doi: 10.1007/978-1-61779-621-03. (Дата обращения: 20.11.2022).

177. Kurkcuoglu, M. Biological activity and chemical composition of the essential oil from the fruits of Ferula halophila Peşmen. [Text] / M. Kurkcuoglu [et al.] // Acta Pharm. Sci. – 2023. – V. 61:(1), DOI: 10.23893/1307-2080.APS6106. (Дата обращения: 20.12.2023).

178. Li, G. Two New sesquiterpene coumarins from the seeds of Ferula sinkiangensis [Text] / G. Li [et al.] // Phytoch. Lett. – 2015. – V.13. – P. 123-126.

179. Lindon, J. C. Metabonomics Techniques and Applications to Pharmaceutical Research & Development [Text] / J. C. Lindon [et al.] // Pharm. Res. – 2006. – V. 23. – P. 1075-1088.

180. Linnaeus, C. Species Plantarum [Text] / C. Linnaeus: -Stockholm: Impensis Laurentii Salvii. – 1753. – P. 246

181. Liu, T. Antibacterial Sesquiterpenoid Derivatives from Ferula ferulaeoides [Text] / T. Liu [et al.] // Planta medica. – 2013. – V. 79. – №8. – P. 701-706.

182. Liu, M. R. The taxonomic value of fruit wing types in the order Apiales [Text] / M. R. Liu [et al.] // Amer. J. Bot. – 2026. – V. 93 (9). – P. 1357-1368.

183. Lu, L. Metabolomics applications for plantbased foods origin tracing, cultivars identification and processing: Feasibility and future aspects [Text] / L. Lu [et al.] // Food. Chem. – 2024. – V. 449, https://doi.org/10.1016/j.foodchem. (Дата обращения: 25.12.2024).

184. Luo, X. Metabolomics identified new biomarkers for the precise diagnosis of pancreatic cancer and associated tissue metastasis [Text] / X. Luo [at al.] // Pharm. Res. – 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104805. (Дата обращения: 07.04.2023).

185. Macrì, R. Evaluation of the Potential Beneficial Effects of *Ferula communis* L. Extract Supplementation in Postmenopausal Discomfort [Text]

/ R. Macrì [et al.] // Nutrients. -2024, 16(16):2651. doi: 10.3390/nu16162651. (Дата обращения: 29.12.2024).

186. Maggi, F. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from *Ferula glauca L. (F. communis L. subsp. glauca*) growing in Marche (central Italy) [Text] / F. Maggi [et al.] // Fitoterapia. – 2009; doi: 10.1016/j.fitote.2008.10.001. (Дата обращения: 03.04.2022).

187. Mahboubi, M. The beneficial effects of Ferula asafoetida oleo-gum resin in gastrointestinal disorders. [Text] / M. Mahboubi // Bull. of Facul. of Pharm. Cairo University. -2021. – V. 59, doi.org/10.54634/2090-9101.1025. (Дата обращения: 13.08.2022).

188. Mahdizadeh, S, Khaleghi, G.M, Gorji, A. Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances [Text] / S, Mahdizadeh, G.M, Khaleghi, A. Gorji // Avicenna J. Phytomed. – 2015. – V. 5(3). – P. 182-202.

189. Mahendra, P. Ferula asafoetida: Traditional uses and pharmacological activity [Text] / P. Mahendra [et al.] // Phcog. Rev. – 2012. – № 6. – P. 141-146.

190. Mahran, G.H. A phytochemical study of volatile oil of Afghanian asafetida [Text] / G.H. Mahran [et al.] // Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. –, 1973. – № 12. – P.101-1077. (Дата обращения: 13.08.2022).

191. Maiuolo, J. *Ferula communis* L. (Apiaceae) Root Acetone-Water Extract: Phytochemical Analysis, Cytotoxicity and In Vitro Evaluation of Estrogenic Properties [Text] / J. Maiuolo [et al.] // Plants. – 2022; 11(15):1905. https://doi.org/10.3390/plants11151905. (Дата обращения: 10.02.2023).

192. Martirosyan, D., Christopher, S. The benefits of terpenoids as functional foods for the management of type 2 diabetes mellitus [Text] / D. Martirosyan, S. Christopher // Bioact. Comp. in Health and Disease. -2024. – V. 7(7). – P. 345-347.

193. Mashael, W. A. Antimicrobial effects of Ferula species- an herbal tactic for management of infectious diseases [Text] / W.A. Mashael // J. of King Saud. University - Science. – 2023. doi:10.1016/j.jksus.2023.102806. (Дата обращения: 19.10.2023).

194. Mavlonazarova, S.N. Modern classification, characteristics and pharmacognosy plants of the genus *Ferula* L. [Text] / S.N. Mavlonazarova // XVII научно-практическая конференция молодых ученых и студентов МСИТ «Актуальные вопросы современных научных исследований». – Душанбе, 2022. – P. 351-352.

195. Mavlonazarova, S. N. Untargeted Metabolomics Reveals Organ-Specific and Extraction-Dependent Metabolite Profiles in Endemic Tajik Species *Ferula violacea* Korovin / K. Acosta, R. Abzalimov, S. Satorov,V. Dushenkov // Plant Direct, 2026; 10: e70123. https: // doi.org/10.1002/pld3.70123 [SCOPUS]**.** ISSN:2475-4455.

196. McConnell, M.J. COVID-19 and liver injury: role of inflammatory endotheliopathy, platelet dysfunction and thrombosis [Text] / M.J. McConnell [et al.] // Hepatol. Commun. – 2022. – V. 6 (2). – P. 255-269.

197. Mehrpour, M., Kashefi, B., Moghaddam, M. Investigation of phytochemical and antioxidant compounds of different organs of the Angushei medicinal plant in two natural habitats of Semnan and Khorasan provinces [Text] / M. Mehrpour, B. Kashefi, M.J. Moghaddam // Ecoph. Med. Plants. – 2016. – V. 4. – P. 56-68.

198. Meiling, L. Apiaceae Medicinal Plants in China: A Review of Traditional Uses, Phytochemistry, Bolting and Flowering (BF), and BF Control Methods [Text] / Meiling, L. [et al.] *Molecules* – 2023, https://doi.org/10.3390/molecules28114384. (Дата обращения: 24.12.2023).

199. Meng, J. Analysis of the volatile components in different parts of three Ferula species via combined DHSA-GC-MS and multivariate statistical

analysis [Text] / J. Meng [et al.] // Food Scien. Techn. – 2020, 167, 113846, https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113846. (Дата обращения: 22.11.2022).

200. Miazga, K. Metabolomic analysis indicated changes in triacylglycerols' levels as a result of training in Whippet dogs [Text] / K. Miazga [et al.] // Sci. Rep. – 2023, 13, 18223. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45546-w. (Дата обращения: 19.11.2023).

201. Miles, E.A., Childs, C.E., Calder, P.C. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. [Text] / E.A. Miles, C.E. Childs, P.C. Calder // Nutrients. – 2021, 13(1), 247, https://doi.org/10.3390/nu13010247. (Дата обращения: 22.11.2022).

202. Miles, E.A. Calder PC: Effects of Citrus Fruit Juices and Their Bioactive Components on Inflammation and Immunity: A Narrative Review [Text] / E.A. Miles // Front. Imm. – 2021; https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.712608. (Дата обращения: 25.10.2022).

203. Millspaugh, C.F. Flora of West Virginia [Text] / C.F. Millspaugh // West Virginia Agr. and For. Exper. Stat. Bull. – 1892. – 24 p.

204. Miski, M. Biological activities of the essential oil, fruit and root extracts of Ferula drudeana Korovin [Text] / M. Miski [et al.] // Planta Med. – 2013; 79, https://doi.org/10.3390/plants12040830. (Дата обращения: 22.11.2022).

205. Mohammad, S. Pharmacological and Therapeutic Aspects of Plants from the Genus Ferula: A Comprehensive Review [Text] / S. Mohammad [et al.] // Med. Chem. – 2020. – V. 20(13). – P. 1233-1257.

206. Mohammadhosseini, M., Mahdavi, B., Shahnama, M. Chemical Composition of Essential Oils from Aerial Parts of Ferula gummosa (Apiaceae) in Jajarm Region, Iran Using Traditional Hydrodistillation and Solvent-Free

Microwave Extracti [Text] / M. Mohammadhosseini, B. Mahdavi, M. Shahnama // J. Ess. Oil Bear. Plants. – 2015. – V. 18. – P. 1321-1328.

207. Mohammadhosseini, M. The genus Ferula: ethnobotany, phytochemistry and bioactivities - a review [Text] / M. Mohammadhosseini [et al.] // Ind. Crops and Products – 2018. – V. 129. – P. 350-394.

208. Mohammadi, R. Antiviral Effect of Ferula Plants and their Potential for Treatment of COVID-19: A Comprehensive Review [Text] / R. Mohammadi [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2024, doi: 10.2174/0113892010285343240530040218. (Дата обращения: 28.11.2024).

209. Mohammadi, R. Antifungal activity of Ferula assa-foetida Against clinical agents of Mucormycosis [Text] / R. Mohammadi [et al.] // J. Isfahan Med. School – 2009. – V. 27. – № 100. – P. 582-588.

210. Moore, M., Langland, J.O. Sarracenia purpurea: a botanical extract with antipapilloma virus and oncolytic activity [Text] / M. Moore, J.O. Langland // Integr. Med. – 2018. – V. 17. – P. 61-61.

211. Moradi, M. In vitro anti influenza virus activity, antioxidant potential and total phenolic content of twelve Iranian medicinal plants [Text] / M. Moradi [et al.] // Marmara Pharm. J. – 2017. – V. 21(4). – P. 843-851.

212. Motai, T., Kitanaka, S. Sesquiterpene Coumarins from Ferula Fukanensis and Nitric Oxide Production Inhibitory Effects [Text] / T. Motai, S. Kitanaka // Chem. Pharm. Bull. – 2004. – V. 52. – P. 1215-1218.

213. Muhammad, W. Metabolomics analysis insight into medicinal plant science [Text] / W. Muhammad [at al.] // Trends in Anal. Chem. – 2022. – V.157. https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116795. (Дата обращения: 19.10.2023).

214. Mustafina, F.U. Comparative fruit morphology and its systematic significance in Ferula (Apiaceae) species from different growth habitats. [Text]

/ F.U. Mustafina [et al.] // Flora. – 2021. – № 283, https://doi.org/10.1016/j.flora.2021.151899. (Дата обращения: 20.11.2022).

215. Nabavi, S.M. Antioxidant and antihaemolytic activities of Ferula foetida regel (Umbelliferae) [Text] [et al.] / S.M. Nabavi // Europ. Rev. for Med. and Pharm. Scien. – 2011. – V. 15. – P.157-164.

216. Nabiev, A.A., Khasanov, T.K., Malikov, V.M. Terpenoid Coumarins of Ferula kokanica [Text[/ A.A. Nabiev, T.K. Khasanov, V.M. Malikov // Chem. Nat. Compd. – 1982. – V. 18. – P. 547-549.

217. Nannini, G. Metabolomics Profile in Gastrointestinal Cancers: Update and Future Perspectives [Text] / G. Nannini [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2020, doi:10.3748/wjg.v26.i20.2514 104805. (Дата обращения: 23.06.2024).

218. Narimani, R. Phytochemical variation within aerial parts of Ferula cupularis populations, an endangered medicinal plant from Iran [Text] / R. Narimani [et al.] // Chem. and Biodiv. – 2021, DOI: 10.1002/cbdv.202100551. (Дата обращения: 19.07.2022).

219. Nguir, A. Chemical composition and bioactivities of the essential oil from different organs of Ferula communis L. growing in Tunisia [Text] / A. Nguir [et al.] // Med. Chem. Res. – 2016, 25(3), DOI:10.1007/s00044-016-1506-1. (Дата обращения: 19.07.2022).

220. Niazmand, R., Razavizadeh, B.M. Ferula asafoetida: chemical composition, thermal beavior, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and gum hydroalcoholic extracts [Text] / R. Niazmand, B.M. Razavizadeh // Food Sci. Technol. – 2021. – V. 58(6). – P. 2148-2159.

221. Niazmand, R., Razavizadeh, B.M., Sabbagh, F. Simulating release model and antimicrobial efficiency of LDPE film carrying ferula asafetida leaf and gum extracts [Text] / R. Niazmand, B.M. Razavizadeh, F. Sabbagh // Polym. Bull. – 2022. – V. 79 – P.1151-1174.

222. Nicholson, J.K. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [Text] / J.K. Nicholson [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2002. – V.1. – №2. – P.153-161.

223. Nouhad, A. Antidiabetic Potential of Polysaccharide Extract from Ferula assa-foetida Gum Resin Harvested in Algerian Sahara. [Text] / A. Nouhad [et al.] // System. Rev. Pharm. – 2024. –V. 15(2). – P. 59-62.

224. Nouioura, G. Assessment of the acute and subacute toxicity of the aqueous extract of Moroccan Ferula communis fruit in a mouse model [Text / G. Nouioura [et al.] // Saudi Pharm. J. – 2023. 31(8):101701. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101701. (Дата обращения: 19.07.2024).

225. Nouioura, G. Comprehensive analysis of different solvent extracts of *Ferula communis* L. fruit reveals phenolic compounds and their biological properties via in vitro and in silico assays [Text] / G. Nouioura [et al.] // Sci Rep. – 2024. https://doi.org/10.1038/s41598-024-59087-3. (Дата обращения: 25.12.2024).

226. Nunn, J.F. Ancient Egyptian medicine [Text] / J.F. Nunn // Trans Med. Soc. Lond – 1996. – V. 113. – P. 57-68.

227. Oliver S. G. Systematic functional analysis of the yeast genome [Text] / S. G. Oliver [et al.] // Trends in Biotechn. – 1998. – V. 16. – № 9. – P. 373-378.

228. Özek, G. Composition and Antimicrobial Activity of the Oils of Ferula szowitsiana DC. from Turkey [Text] / G. Özek [et al.] // J. Essent. Oil Res. – 2008. – V. 20. – P. 186-190.

229. Ozek, T. Chemical composition of lipids and essential oil of Ferula kuhistanica from Uzbekistan. Flora Uzbekistan [Text] / T. Ozek [et al.] // 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds: Antalya, Turkey. – 2015. – P. 117-118.

230. Ozek, T., Özek, G., Yur, S. Phytochemical and Biological Characteristics of Apiaceae Species from Turkey [Text] / T. Ozek, G. Özek, S. Yur //

Med. and Arom. Plants of Turkey – 2023. DOI:10.1007/978-3-031-43312-2_4. (Дата обращения: 25.12.2023).

231. Ozodbek, A. Ecological Analysis of Species of the Genus Ferula L., Distributed in Navoi Region (Uzbekistan) [Text] / A. Ozodbek [et al.] // Amer. J. of Pl. Sc. – 2023. – V. 14. – P. 1248-1259.

232. Palá-Paúl, J. Chemical Composition of the Essential Oils of the Iberian Peninsula Endemic Species Eryngium dilatatum Lam [Text] / J. Palá-Paúl [et al.] // Molecules. – 2024, 29, 562. https://doi.org/ 10.3390/ molecules29030562. (Дата обращения: 28.12.2024).

233. Pavlović, I. Spasmolytic, Gastroprotective and Antioxidant Activities of Dry Methanol Extract of *F. heuffelii* Underground Parts [Text] / I. Pavlović [et al.] // Chem. Biodivers. – 2022; 19(5):e202200047. doi: 10.1002/cbdv.202200047. (Дата обращения: 18.05.2023).

234. Pavlović, I. Composition, antimicrobial, antiradical and spasmolytic activity of *F. heuffelii* G. ex Heuffel (Apiaceae) essential oil [Text] / I. Pavlović [et al.] // Food Chem. – 2012; doi: 10.1016/j.foodchem.2011.07.043. (Дата обращения: 18.05.2023).

235. Peckham, R. Viral surveillance and the 1968 Hong Kong flu pandemic [Text] / R. Peckham // J. of Glob. Hist. – 2020. – V. 15(3). – P. 444-458.

236. Perel'son, M.E. New Terpenoid Coumarins from Ferula tadshikorum [Text] / M.E. Perel'son [et al.] // Chem. Nat. Compd. -1976. – V. 12. – P. 533-537.

237. Plants of the World Online (POWO) [Text] / Ferula L. – 2023. https://powo.science.kew.org/taxon/30105171-2#publications. (Дата обращения: 20.12.2023).

238. Qin, H.H. The plastid genome of twenty-two species from Ferula, Talassia, and Soranthus: comparative analysis, phylogenetic implications, and adaptive evolution. [Text] / H.H. Qin // BMC Plant. Biol. – 2023.

https://doi.org/10.1186/s12870-022-04027-4. (Дата обращения: 20.12.2023).

239. Rahali, F. Z. Phytochemical composition and antioxidant activities of different aerial parts extracts of Ferula communis L. / F. Z. Rahali [et al.] // Plant Biosystems - An Intern. Journ. Deal. with All Aspects of Plant Biology. – 208. – V. 153(2). – P. 213-221.

240. Rakhymbayev, N. Component composition and antimicrobial activity of subcritical CO2 extract of Ferula asafoetida L., growing in the territory of Kazakhstan. [Text] / N. Rakhymbayev [et al.] // Science Rise: Pharmaceutical Science. – 2023. 82-91. 10.15587/2519-4852.2023.266654. (Дата обращения: 20.12.2023).

241. Ralepele, F.M. UPLC-DAD-QTOF-MS/MS analysis of targeted polyphenolic compounds from Moringa oleifera leaves as function of seasonal responses [Text] / F.M. Ralepele [et al.] // South Afr. Journ. of Bot. – 2021. – V.143. – P. 107-115.

242. Ravi, K. Ferula assa-foetida L., an important Central and South Asian traditional spice and medicinal herb: A comprehensive review [Text] / K. Ravi [et al.] // Journ. of Appl. Res.on Med. and Arom. Plants. -2024. – V. 41, https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2024.100548. (Дата обращения: 19.09.2024).

243. Ravi, K. Evaluation of *Ferula assa-foetida* L. accessions under different temperature regimes to overcome seed dormancy and different media mixtures to promote seedling growth [Text] / K. Ravi [et al.]. Canad. Journ. of Plant Sci. – 2024. – V. 105. – P. 1-12.

244. Richa, B., Rani, R., Dang, A.S. Antibacterial activity of Ferula asafoetida: a comparison of red and white type [Text] / B. Richa, R. Rani, A.S. Dang, // Journ. of Appl. Biol. and Biotechn. – 2015. – V. 3(0-2) – P. 18-12.

245. Righi, R.A. Antidiabetic Potential of Polysaccharide Extract from Ferula assa-foetida Gum Resin Harvested in Algerian Sahara [Text] / R.A. Righi, Syst. Rev. Pharm. -2024. – V. 15. – N. 2. – P. 59-62

246. Roberts, L. D. Targeted metabolomics [Text] / L. D. Roberts [at al.] // Curr. Protoc. Mol. Biol. – 2012, 30, 1-24. doi: 10.1002/0471142727.mb3002s98. (Дата обращения: 20.12.2021).

247. Rong, H. The Inhibitory Effect an Mechanism of Ferula akitschkensis Volatile Oil on Gastric Cancer. Evid. Based Complement [Text] / H. Rong [et al.] // Altern. Med. – 2022. 5092742. DOI: 10.1155/2022/5092742. (Дата обращения: 25.12.2022).

248. Sabzehzari, M. Pharmacological and therapeutic aspects of plants from the genus *Ferula*: a comprehensive review [Text] / M. Sabzehzari // Mini Rev. Med. Chem. – 2020, – V. 20(13). – P. 1233-1257.

249. Sadeghi, M. Influence of *Ferula assa-foetida* Loaded Chitosan Nano-particle Biofilm on Wound Healing in Full-Thickness Wounds Infected with Methicillin Resistant Staphylococcus aureus [Text] / M. Sadeghi // Iran. Journ. of Vet. Surg. – 2020. doi: 10.30500/ivsa.2019.201547.1200. (Дата обращения: 10.12.2022).

250. Sadeghi, R. Evaluation of structure and genetic diversity of wild populations of *Ferula assa-foetida* L. medicinal plant using ISSR molecular marker [Text] / R. Sadeghi [et al.] // MGj -2021. – P. 16 (4). – P. 309-319.

251. Saeidy, S. Structural characterization and thermal behavior of a gum extracted from Ferula assa foetida L. [Text] / S. Saeidy [et al.] // Carbohydrate polymers. – 2018. – V. 181. – P. 426-432.

252. Safaie, N. Culture-based diversity of endophytic fungi of three species of *Ferula* grown in Iran [Text] / N. Safaie [et al.] // Front Microbiol. – 2024. – V. 15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1363158. (Дата обращения: 15.12.2024).

253. Safdari, H. Potent and Selective Inhibitors of Class A β-Lactamase: 7-Prenyloxy Coumarins [Text] / H.J. Safdari [at al.[// Antibiot. – 2014. – V. 67. – P. 373-377.

254. Safi, R., El-Sabban, M., Najjar, F. Ferula hermonis: A Review of Current Use and Pharmacological Studies of its Sesquiterpene Ester Ferutinin [Taxt] / R. Safi, M. El-Sabban, F. Najjar // Curr. Drug Targets. – 2020. – V. 21(5). – P. 499-508.

255. Saidkhojaeva, D. M. Hypolipidemic and Antiatherosclerotic Activity of Polysaccharides of *Ferula Kuhistanica* [Text] / D. M. Saidkhojaeva [et al.] // Amer. Journ. of Med. and Med. Sci. – 2024. – V. 14. – № 1. – P. 144-146.

256. Saleem, M., Alam, A., Sultana, S. Asafoetida inhibits early events of carcinogenesis: a chemopreventive study [Text] / M. Saleem, A. Alam, S. Sultana // Life sciences. – 2001. – V. 68(16). – P. 1913-1921.

257. Samadi, N. Essential oil analysis and antibacterial activity of Ferula assa-foetida L. aerial parts from Neishabour mountains [Text] / N. Samadi [et al.] // Rese. Journ. of Pharmacogn. – 2016. – V. 3. – P.35-42.

258. Sangchooli, T. Chemical Composition, Antioxidant Properties, and Antimicrobial Activity of Ferula assa-foetida L. Essential Oil against Pathogenic Bacteria [Text] / T. Sangchooli [et al.] // Chem. Methodol. – 2024. –V. 8(5). – P. 364-385.

259. Satorov, S. Total Polyphenol Content, Antioxidant Potential, Antibacterial and Antifungal Properties of *Ferula* L. Species Growing in Tajikistan [Text] S. Satorov, S. Mavlonazarova, S. Yusufi, V. Dushenkov // Journal of drug and Alcohol Research. – 2024. – V.13. – P 15-25 [SCOPUS]. ISSN 2663-2187.

260. Satorov, S. Efficacy of *Ferula* L. species extracts from Tajikistan against influenza viruses [Text] / S. Satorov, S. Mavlonazarova, A. Bo-

goevlenskiy, S. Yusufi, V. Dushenkov // African Journal of Biological Sciences – 2024. – V. 6(9). – P. 3254-3268 [SCOPUS]. ISSN 2663-2187.

261. Satorov, Sh. Phytochemical characterization of plants of genus *Ferula* L. [Text] / Sh. Satorov, S.N. Mavlonazarova, M. Vakhidov, R. Amirova // Апрельская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов НОУ “Медико-социальный институт Таджикистана”: “Медико–социальное образование, инновационные подходы, опыт, проблемы и пути её решения”. – Душанбе, 2025. – С.161.

262. Scherer, N. Coupling metabolomics and exome sequencing reveals graded effects of rare damaging heterozygous variants on gene function and human traits [Text] / N. Scherer [et al.] // Nat. Genet. – 2025. – V.57. – P.193-205.

263. Segers, K. Analytical Techniques for Metabolomic Studies: A Review [Text] / K. Segers [et al.] // Bioanalysis. – 2019. – V. 11. – № 24. – P. 2297-2318.

264. Seo, H. Antituberculosis effect of microbiome therapeutic PMC205 in extensively drugresistant pulmonary tuberculosis in vivo [Text] / H. Seo // Int. J. Antimicrob. Agents. -2024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107274. (Дата обращения: 29.12.2024).

265. Shailja, C., Bhawna, W., Gitika C. Ferula asafetida (Hing): A Review Based Upon its Ayurvedic and Pharmacological Properties [Text] / C. Shailja, W. Bhawna, C. Gitika // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2021. – V. 68(2). – P. 31-39.

266. Sharopov, F.S. The Chemical Composition and Biological Activity of the Essential Oil from the Underground Parts of *Ferula tadshikorum* (Apiaceae) [Text] / F. Sharopov [et al.] // Rec. Nat. Prod. ¯ 2019. ¯ № 13(1). ¯ P. 18-23.

267. Sheikh, Z. Ul A. Chemical constituents from Ferula oopoda (Boiss. & Buhse) Boiss / [Text] / Z. Ul A. Sheikh [et al.] // Bioch. Syst. and Ecol – 2018. – V. 78. – P. 49-51.

268. Singh, S., Shukla, A., Semwal, B. Phytochemical and Pharmacological Potential of Ferula asafetida “Hing” [Text] / S. Singh, A. Shukla, B. Semwal // Current Bioact. Compounds. – 2024. Doi: 10.2174/1573407219666230626111830. (Дата обращения: 25.12.2024).

269. Skubel, S.A. Metabolomic differences between invasive alien plants from native and invaded habitats [Text] / S.A. Skubel [at al.] // Sci. Rep. – 2020. ttps://doi.org/10.1038/s41598-020-66477-w. (Дата обращения: 27.10.2022).

270. Soltani, S. Sulfur-containing compounds from the roots of Ferula latisecta and their cytotoxic activities [Text] / S. Soltani [et al.] // Fitoterapia. – 2018. – V. 124. – P. 108-112.

271. Sonia, S., Arpit, S., Bhupesh, C. S. Phytochemical and Pharmacological Potential of Ferula asafetida “Hing” [Text] / S. Sonia, S. Arpit, C.S. Bhupesh // Curr. Bioact. Comp. – 2024. – V. 20, DOI: 10.2174/15734072196662306. (Дата обращения: 27.12.2024).

272. Sonigra, P., Meena, M. Metabolic Profile, Bioactivities, and Variations in the Chemical Constituents of Essential Oils of the *Ferula* Genus (Apiaceae) [Text] / P. Sonigra, M. Meena // Front. in Pharmacol. – 2021 https://doi.org/10.3389/fphar.2020.608649. (Дата обращения: 20.11.2022).

273. Sousa, S.M. Editorial: Metabolomics in crop research-current and emerging methodologies [Text] / S.M. Sousa [et al.] // Plant Sci. – 2019, 10. doi: 10.3389/fpls.2019.01013 (Дата обращения: 23.07.2022).

274. Su, Y. Inorganic and organic constituent analysis: A data fusion strategy to differentiate between wines of different origins [Text] / Y. Su [at al.] // Food Control. – 2025. – V. 172.

https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2025.111150 (Дата обращения: 20.08.2025).

275. Sultana, A., Rahman, K., Rahman, S. Oleo-gum-resin of Ferula asa-foetida: A traditional culinary spice with versatile pharmacological activities [Text] / A. Sultana, K. Rahman, S. Rahman // Rese. J. Recent Sci. – 2015. – V. 4. – P. 16-22.

276. Taghinia, P., Haddad Khodaparast, M. H., Ahmadi, M. Free and bound phenolic and flavonoid compounds of *Ferula persica* obtained by different extraction methods and their antioxidant effects on stabilization of soybean oil [Text] / P. Taghinia, M.H. Haddad Khodaparast, M. Ahmadi // J. of Food Measurem. and Charact. -2019. – V. 13(4). – P. 2980-2987.

277. Talib, W.H. Plant-Derived Natural Products in Cancer Research: Extraction, Mechanism of Action, and Drug Formulation [Text] / Talib, W.H. [et al.] // Molecules. – 2020. doi: 10.3390/molecules25225319. (Дата обращения: 19.08.2023).

278. Tao, K. SARS-CoV-2 antiviral therapy [Text] / K. Tao [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2021. 34:e00109-21. https://doi.org/10.1128/CMR.00109-21. (Дата обращения: 03.04.2023).

279. Tazik, Z. LC-MS based identification of stylosin and tschimgine from fungal endophytes associated with Ferula ovina [Text] / Z. Tazik [et al.] // Iran J. Basic Med. Sci. – 2020. – V. 23(12). – P. 1565-1570.

280. The Plant List. – 2024. http://www.theplantlist.org

281. Thomas, C.M. Early and increased influenza activity among children—Tennessee, 2022-23 influenza season [Text] / C.M. Thomas [et al.] // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. – 2023. – V. 72. – P. 49-54.

282. Tobias, K., Oliver F. Strategies for dereplication of natural compounds using highresolution tandem mass spectrometry [Text] / K. Tobias, F. Oliver // Phytoch. Letters. -2017. – V. 21. – P. 313-319.

283. Tosun, F. Activities of the Fruit Essential Oil, Fruit, and Root Extracts of *Ferula drudeana Korovin*, the Putative Anatolian Ecotype of the Silphion Plant [Text] / F. Tosun [at al.] // Plants. – 2023. https://doi.org/10.3390/plants12040830. (Дата обращения: 22.11.2023).

284. Tripathi, A.K. A review on pharmacological actions of *F.asafoetida* oleo-gum-resin (Hingu) in the management of abdominal pain [Text] / A.K. Tripathi [at al.] // Curr. Med. Drug Res. – 2019. –V. 3(1). –P. 1-9.

285. Tufan, S., Toplan, G.G., Mat, A. Ethnobotanical usage of plants as aphrodisiac agents in Anatolian folk medicine [Text] / S. Tufan, G.G. Toplan, A. Mat // Marmara Pharm .J. -2018. – V. 22. – P. 142-151.

286. Tuncay, H.O. Two New Ferula (Apiaceae) Species from Central Anatolia: *F. turcica* and *F. latialata* [Text] / H.O. Tuncay [at al.] // Horticulturae. –2023. https://doi.org/10.3390. (Дата обращения: 03.10.2024).

287. Turmagambetova, A.S. New functionallyenhanced soy proteins as food ingredients with antiviral activity [Text] / A.S. Turmagambetova [et al.] // Virusdisease. – 2015. V. 26(3). – P. 123-132.

288. Tuyen, P.N.K., Duong, N.T.T., Lien, D.T.M. Insights into chemical constituents of *A.spinosus* L. (Amaranthaceae) [Text] / P.N.K. Tuyen N.T. Duong, D.T.M. Lien // Viet. J. Chem. -2019. –V. 57(2). –P. 245-249.

289. Vologzhanin, D.A. Liver damage in patients with COVID-19 [Text] / D.A. Vologzhanin [et al.] // Extreme Med. – 2022. – V. 1. – P. 12-19.

290. Vozhdehnazari, M. Variability in morphology and essential oil profile for 30 populations of Satureja species with respect to climatic paramours using multivariate analysis: an opportunity for industrial products [Text] / M. Vozhdehnazari [et al.] // J. of Ess. Oil Bearing Plants. – 2022 –V.25 – P. 994-1011.

291. Walker, R.B., Everette, J. D. Comparative reaction rates of various antioxidants with ABTS radical cation [Text] / R.B. Walker, J. D. Everette // J. Agricult. Food. Chemist, – 2009. – V. 57. – P. 1156-1161.

292. Welz, A.N., Emberger-Klein A., Menrad K. Why people use herbal medicine: Insights from a focus-group study in Germany [Text] / A.N. Welz, A. Emberger-Klein, K. Menrad // BMC Compl. Altern. Med. – 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2160-6. (Дата обращения: 13.12.2022).

293. Wenqi, S. Advances in High-Resolution Mass Spectrometry-Based Metabolomics: Applications in Food Analysis and Biomarker Discovery [Text] / S. Wenqi [et al.] // J. of Agricult. and Food Chem. – 2025. – V.73. – № 6. – P. 3305-3325.

294. Williams, R.J. Individual metabolic patterns and human disease: an exploratory study utilizing predominantly paper chromatographic methods [Text] / R.J. Williams [at al.] // Biochem. Inst. Stud. (Texas Univ Publ). – 1951. – № 4. – P.7-20.

295. Wong, CM, Influenza-associated mortality in Hong Kong [Text] / C.M.Wong [et al.] // Clin Infect Dis. – 2004. – V. 39. – P. 1611-1617.

296. Wu, C., Wang ,Y., Sun, H. Targeted and untargeted metabolomics reveals deep analysis of drought stress responses in needles and roots of pinus taeda seedlings [Text] / C. Wu, Y. Wang, H. Sun // Front. Plant Sci. – 2023, 13. doi: 10.3389/fpls.2022.1031466. (Дата обращения: 19.12.2023).

297. Yang, L. Analysis of complete chloroplast genome sequences and insight into the phylogenetic relationships of *Ferula* L. [Text] / L. Yang [et al.] // BMC Genomics**.** – 2022. https://doi.org/10.1186/s12864-022-08868-z. (Дата обращения: 28.07.2023).

298. Yirdaw, B., Kassa, T. Preliminary phytochemical screening and antibacterial effectsof root bark of *Ferula communis* (Apiaceae) [Text] / B. Yirdaw, T. Kassa // Vet. Med. Sci. – 2023. https://doi.org/10.1002/vms3.1170. (Дата обращения: 07.12.2023).

299. Yousef, A., Marvin, A. A new species of *Ferula* (umbelliferae) from southern Iran [Text] / A. Yousef, A. Marvin // Ediburg J. of Botany. -2008. – V. 65 (3). – P. 425-431.

300. Zare, H.R. Evaluating molecular and morphological diversity of Phlomis olivieri Benth (Lamiaceae) populations in Iran [Text] / H.R. Zare [et al.] // Biodiversity. – 2022.– V.23. – P. 81-95.

301. Zellagui, A. Phytochemical investigation and antimicrobial activity of crude extract of the roots of *Ferula vesceritensis* [Text] / A. Zellagui [et al.] // Chem. Nat. Compd. – 2012. – V. 48. – P. 891-892.

302. Zellagui, A., Gherraf N., Rhouati S. Chemical composition and anti-bacterial activity of the essential oils of *Ferula vesceritensis* Coss et Dur. leaves, endemic in Algeria [Text] / A. Zellagui, N. Gherraf, S. Rhouati // Org. Med. Chem. Lett. – 2012. https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-31. (Дата обращения: 12.02.2023).

303. Zhang, N., Wang M., Gao L., Zhang C., Tang X., Liu X., Bai C. (2024) Anti-HIV activity in traditional Chinese medicine: clinical implications of monomeric herbal remedies and compound decoctions. Front. Med. 11:1322870. doi: 10.3389/fmed.2024.1322870. (Дата обращения: 07.12.2023).

304. Zhuzzhan, K.E. Phytochemical studies of ferula foetida plant and its medical significance / K.E. Zhuzzhan [et al.] // Vestn. KaznMU. – 2022. – №1. – P. 565-570.

305. Znati, M. Chemical composition and in vitro evaluation of antimicrobial and anti-acetylcholinesterase properties of the flower oil of *Ferula lutea* [Text] / M. Znati [et al.] // Nat. Prod. Comm. – 2012. https://doi.org/10.1177/1934578X1200700738. (Дата обращения: 29.11.2022).

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Мавлоназарова, С.Н. Вирусингибирующий эффект растения вида *Ferula kuhistanica* Korovin, произрастающего в высогорных условиях Республики Таджикистан [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Здравоохранение Таджикистана. – 2023. – №2. – С. 100-105.

[2-А] Мавлоназарова, С.Н. Муҳтавои пайвастагиҳои фенолӣ ва фаъолнокии антиоксидантии намудӣ эндемикии растаниҳои чинси *Ferula violacea* Korovin [Текст] / С.Н. Мавлоназарова // Авҷи Зуҳал. – 2023. – № 4. – С. 99-102.

[3-А] Мавлоназарова, С.Н. Систематика, общая характеристика и применение растений рода *Ferula* L. в медицине. [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Здравоохранение Таджикистана. – 2024. – №2. – С. 114-121.

[4-А] Mavlonazarova, S.N. Total Polyphenol Content, Antioxidant Potential, Antibacterial and Antifungal Properties of *Ferula* L. Species Growing in Tajikistan [Text] S.Satorov, S.Mavlonazarova, S. Yusufi, V. Dushenkov // Journal of drug and Alcohol Research. – 2024. – V.13. – P 15-25 [SCOPUS].

[5-А] Mavlonazarova, S.N. Efficacy of *Ferula* L. species extracts from Tajikistan against influenza viruses [Text] / S. Satorov, S. Mavlonazarova, A. Bogoevlenskiy, S. Yusufi, V. Dushenkov // African Journal of Biological Sciences. – 2024. – V. 6(9). – P. 3254-3268 [SCOPUS]**.**

[6-А] Мавлоназарова, С.Н. Противовирусные и антибактериальные свойства растений рода *Ferula* L. [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Здравоохранение Таджикистана. – 2025. – №1. – С. 115-122.

[7-А] Mavlonazarova, S. Untargeted Metabolomics Reveals Organ-Specific and Extraction-Dependent Metabolite Profiles in Endemic Tajik Species *Ferula violacea* Korovin / K. Acosta, R. Abzalimov,S. Satorov, V. Dushenkov // Plant Direct, 2026; 10: e70123. https://doi.org/10.1002/pld3.70123.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференции

[8-A] Мавлоназарова, С.Н. Противомикробные свойства *Ferula kuhistanica* [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Материалы международной научно-практической конференции: «Таджикистан и современный мир: новые горизонты научно-технического, экономического и инновационного сотрудничества». – Кулоб, 2022. – С. 545-547.

[9-A] Mavlonazarova, S.N. Antiviral activity of the extract obtained from the root of *Ferula kuhistanica* Korovin [Text] S. Satorov, S. Mavlonazarova, S. Yusufi, // Материалы Республиканской научно-практической конференции: «Роль естественных, математических и точных наук в применении и развитии инновационной технологии и искусственный интеллект» посвященная 20-летию изучения и развития естественных, математических и точных наук на 2020-2040 годы и 30-летию 16-й сессии Верховного Совета Республики Таджикистан. – Кулоб, 2022. – С. 312-313.

[10-A] Mavlonazarova, S.N. Studies of some pharmacognostic parameters of an extract obtained from the underground part of *Ferula kuhistanica* [Text] / S.N. Mavlonazarova // Материалы научно-практической конференция молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: Актуальные вопросы современных научных исследований. – Душанбе, 2022. – С. 352.

[11-A] Мавлоназарова, С.Н. Противовирусный эффект материалов, полученных из корня *Feula kuhistanica* Korovin в зависимости от способа экстрагирования. [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, С.ДЖ. Юсуфи // Материалы международной научно-практической конференции: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы». – Кемерово, 2023. – С. 246-250.

[12-A] Мавлоназарова, С.Н. Вирусингибирующий эффект растения вида *Ferula kuhistanica* Korovin, произрастающего в высокогорных условиях

Республики Таджикистан [Текст] // С. Саторов, С.Н, Мавлоназарова // Вестник Медико-социального института Таджикистана. – 2023. – №2. – С. 38-39.

[13-А] Мавлоназарова, С.Н. Фитохимическое изучение эндемичных видов растений рода *Ferula*, произрастающих в Таджикистане [Текст] / С. Саторов, С.Н. Мавлоназарова, Дж. Бобокалонов // Конференсияи байналмилалӣ дар мавзуи: «Инкишофи боғпарварӣ, ангурпарварӣ ва сабзавотпарварӣ бо истифодаи аз технологияи муосир», бахшида ба 70-солагии корҳои илмию-педагогии аъзо-вобастаи АМИТ, корманди шоистаи ҶТ, д.и.б., профессор Гулов С.М. – Душанбе, 2024. – С. 256-259.

[14-А] Мавлоназарова, С.Н. Микроскопическое исследование корней *Ferula kuhistanica, Ferula gigantea, Ferula violacea*, произрастающих в Таджикистане [Текст] / С.Н. Мавлоназарова, С. Саторов, Ш.С. Холова // Конференсияи байналмилалӣ дар мавзуи: «Инкишофи боғпарварӣ, ангур-парварӣ ва сабзавотпарварӣ бо истифодаи аз технологияи муосир», бахшида ба 70-солагии корҳои илмию-педагогии аъзо вобастаи АМИТ, корманди шоистаи ҶТ, д.и.б., профессор Гулов С.М. – Душанбе, 2024. – С. 178-181.

[15-А] Mavlonazarova, S.N. In vitro antiviral activity against influence strains of tajik endemic plants *Ferula violacea* Korovin. [Text] / S. Satorov, S. Mavlonazarova, A. Bogoevlenskiy, S. Yusufi, E. Nilufar // International Conference on Clinical Microbiology. - Rome, Italy. – 2023. – P. 46.

[16-А] Mavlonazarova, S.N. Study of endemic species of *Ferula* growing in Tajikistan [Text] / S.N. Mavlonazarova, S. Satorov // Материалы ежегодной IV Республиканской научно-практической конференции НОУ “Медико-социальный институт Таджикистана” на тему: “Стратегия развития медицинской и социальной науки в РТ, опыт, проблемы и пути её решения”. – Душанбе, 2024. – С. 199-200.

[17-А] Mavlonazarova, S.N. Medicinal plants as natural souse of antiviral, antibacterial and fungicidal compounds [Text] / S. Satorov, F. Mirzoeva, S.N.

Mavlonazarova // Материалы ежегодной IV Республиканской научно-практической конференции НОУ “Медико-социальный институт Таджикистана”: Стратегия развития медицинской и социальной науки в РТ, опыт, проблемы и пути её решения. – Душанбе, 2024. – С. 197-198.

[18-A] Mavlonazarova, S.N. Efficacy of *Ferula* L. species extracts from Tajikistan against influenza viruses [Text] / S. Satorov, S. Mavlonazarova, A. Bogoevlenskiy, S. Yusufi, V. Dushenkov // Proceeding of international conference. – Vienna, Austria – 2024. – P. 23.

[19-A] Mavlonazarova, S.N. Pharmacognostic properties of endemic species of *Ferula* growing in Tajikistan. [Text] / S. Satorov, S. Mavlonazarova // The 2th International Conference on Natural Products and Chronic Diseases. – Jakarta, Indonesia, 2024. – P. 37.

[20-A] Мавлоназарова, С.Н. Эффективность экстрактов 3-х видов ферулы, произрастающих в Таджикистане против различных штаммов вируса гриппа [Текст] / С.Н. Мавлоназарова // Апрельская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов НОУ “Медико-социальный институт Таджикистана”: “Молодёжь – создатели науки и инноваций сегодня и завтра”. – Душанбе. -2024. – С. 65.

[21-A] Mavlonazarova, S.N. Development of the methods of obtaining gums and extracts from roots and seeds plants of the *Ferula* L. [Text] / S.N. Mavlonazarova // Апрельская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов НОУ “Медико-социальный институт Таджикистана”: Медико –социальное образование, инновационные подходы, опыт, проблемы и пути её решения. – Душанбе, 2025. – С. 149.

[22-A] Mavlonazarova, S.N. Comparative Development of the methods of btaining gums and extracts from roots and seeds plants of the *Ferula* [Текст] / S.N. Mavlonazarova // Апрельская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов НОУ-“Медико-социальный институт Таджикистана”:

Медико–социальное образование, инновационные подходы, опыт, проблемы и пути её решения. – Душанбе, 2025. – С. 149-150.

[23-A] Mavlonazarova, S.N. Phytochemical characterization of plants of genus *Ferula* L. [Text] / Sh. Satorov, S.N. Mavlonazarova, M. Vakhidov, R. Amirova // Апрельская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов НОУ-“Медико-социальный институт Таджикистана”: “Медико–социальное образование, инновационные подходы, опыт, проблемы и пути её решения”. – Душанбе, 2025.– С.161.