

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105>
УДК 615.322



Обзорная статья/Review article

Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов (обзор)

А. А. Орлова¹, Й. Стругар¹, О. Ю. Штарк², В. А. Жуков², В. Г. Лужанин¹, М. Н. Повыдыш^{1*}

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

2 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии» (ФГБНУ ВНИИСХМ), 196608, Россия, г. Санкт-Петербург, Пушкин-8, шоссе Подбельского, д. 3

*Контактное лицо: Повыдыш Мария Николаевна. E-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com

ORCID: А. А. Орлова – <https://orcid.org/0000-0002-7836-5785>; Й. Стругар – <https://orcid.org/0000-0002-0816-2579>; О. Ю. Штарк – <https://orcid.org/0000-0002-3656-4559>;

В. А. Жуков – <https://orcid.org/0000-0002-2411-9191>; В. Г. Лужанин – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>; М. Н. Повыдыш – <https://orcid.org/0000-0002-7768-9059>.

Статья поступила: 25.12.2020. Статья принята в печать: 03.02.2021. Статья опубликована: 25.02.2021

Резюме

Введение. Целью аналитического обзора является обобщение данных современной научной литературы о направлениях и возможностях использования подходов метаболомики в анализе лекарственных растений, растительного сырья и фитопрепаратов.

Текст. Анализ литературных данных показал, что метаболомные подходы имеют большой потенциал в области контроля качества многокомпонентных фитопрепаратов и биологически активных добавок (БАД), выявления фальсификаций редкого и дорогостоящего растительного сырья, хемосистематики лекарственных растений, изучения механизмов действия и токсичности лекарственных растений и т. д.

Заключение. Метаболомный анализ может стать эффективной аналитической платформой как для фитохимического исследования растительного сырья, так и для регулярных мероприятий по контролю качества растительного материала и фитопрепаратов.

Ключевые слова: метаболомика, фитопрепараты, лекарственные растения, контроль качества, фитохимия.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. А. А. Орлова, Й. Стругар, М. Н. Повыдыш сделали подбор материалов, подготовку текста статьи. О. Ю. Штарк, В. А. Жуков, В. Г. Лужанин обсуждали результаты, редактировали текст статьи.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 20-16-00107.

Для цитирования: Орлова А. А., Стругар Й., Штарк О. Ю., Жуков В. А., Лужанин В. Г., Повыдыш М. Н. Использование подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):97–105. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105>

Use of Metabolomic Approaches in Analysis of Medicinal Plants and Phytopreparations (Review)

Anastasiia A. Orlova¹, Jovana Strugar¹, Oksana Yu. Shtark², Vladimir A. Zhukov²,
Vladimir G. Luzhanin¹, Maria N. Povydysh^{1*}

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

2 – Federal State Budgetary Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Agricultural Microbiology RAS», 3, Podbelsky chaussee, Pushkin 8, Saint-Petersburg, 196608, Russia

*Corresponding author: Maria N. Povydysh. E-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com

ORCID: Anastasiia A. Orlova – <https://orcid.org/0000-0002-7836-5785>; Jovana Strugar – <https://orcid.org/0000-0002-0816-2579>; Oksana Yu. Shtark – <https://orcid.org/0000-0002-3656-4559>;

Vladimir A. Zhukov – <https://orcid.org/0000-0002-2411-9191>; Vladimir G. Luzhanin – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>;

Maria N. Povydysh – <https://orcid.org/0000-0002-7768-9059>.

Received: 25.12.2020. Revised: 03.02.2021. Published: 25.02.2021

Abstract

Introduction. The purpose of the analytical review is to summarize the data of modern scientific literature on the directions and possibilities of using the approaches of metabolomics in the analysis of medicinal plants, plant raw materials and herbal drugs.

Text. Analysis of literature data showed that metabolomic approaches have great potential in the field of quality control of multicomponent phytopreparations and biologically active additives, detection of falsifications of rare and expensive plant materials, chemosystematics of medicinal plants, study of the mechanisms of action and toxicity of medicinal plants, etc.

Conclusion. Metabolic analysis can become an effective analytical platform both for phytochemical research of plant raw materials and for regular activities to control the quality of plant material and phytopreparations.

Keywords: metabolomics, phytopreparations, medicinal plants, quality control, phytochemistry.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Anastasiia A. Orlova, Jovana Strugar, Maria N. Povydysh – selection of materials, preparation of the text of the article; Oksana Yu. Shtark, Vladimir A. Zhukov, Vladimir G. Luzhanin – discussion of the results, editing the text of the article.

Acknowledgment. This work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 20-16-00107.

For citation: Orlova A. A., Strugar J., Shtark O. Yu., Zhukov V. A., Luzhanin V. G., Povydysh M. N. Use of metabolomic approaches in analysis of medicinal plants and phytopreparations. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-97-105>

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «метаболом» было впервые предложено в 1998 году Стивеном Оливером для обозначения всех низкомолекулярных соединений, синтезируемых организмом [1]. Метаболом растений является совокупностью всех первичных и вторичных метаболитов и может рассматриваться как результат реализации генетической информации, «связующее звено» между генотипом и фенотипом [2, 3]. В 2002 году Оливер Фиен ввел понятие «метаболомика» для обозначения всеобъемлющего анализа, включающего идентификацию и количественную оценку всех метаболитов организма [4].

Метаболомика растений обычно определяется как тотальный качественный и количественный анализ метаболитов, содержащихся в биологической системе в определенных условиях [5]. Методологию метаболомики можно условно разделить на целевую или таргетную (targeted metabolomics), и нецелевую или нетаргетную (untargeted metabolomics). Первая предполагает целевой поиск и, как правило, количественный анализ ограниченного числа заведомо известных веществ. *Нецелевая метаболомика* – это исчерпывающий анализ всех измеряемых метаболитов, в том числе неизвестных [6–8].

Ниже перечислены основные подходы, связанные с исследованиями метаболома:

1. *Метаболомика* (от греч. «*мета*» – изменение, и «*номос*» – набор правил или закономерностей) – обычно используется для исследования нерастительных организмов и подразумевает количественное определение эндогенных метаболитов, содержание которых динамически изменяется в живой системе в ответ на патофизиологические стимулы или генетическую модификацию. Для данного анализа обычно используют ткани и биологические жидкости. Может применяться для выявления механизмов действия растительных препаратов [9–11].
2. *Профилирование метаболитов*. Идентификация и количественная оценка комплекса метаболитов, связанных общим метаболическим путем или сходством химической структуры. Профиль метаболитов можно определить как набор всех метаболитов и/или их производных (идентифицированных или неизвестных), обнаруживаемых с помощью определенного метода анализа [12, 13].
3. «*Штрихкодирование*» (*Fingerprinting*). Быстрый и высокопроизводительный метод, направленный на получение профиля метаболитов в суммарных экстрактах. Обычно при использовании данного подхода метаболиты не идентифицируют и не определяют количественно [5, 14].
4. *Целевой анализ метаболитов*. Качественный и количественный анализ одного или нескольких заранее определенных метаболитов, связанных с конкретной метаболической реакцией. Такой подход основан на оптимизированном извлечении, разделении и обнаружении метаболитов [15, 16].

Современная англоязычная научная литература насчитывает десятки обзоров, посвященных как общим вопросам метаболомики растений [17–20], так и частным случаям ее применения в анализе лекарственных растений [21–24]. Быстро развивающееся направление нашло отражение и в ряде практических руководств и протоколов [25–28]. К сожалению, подобные статьи на русском языке очень немногочисленны [29–32].

Целью данного аналитического обзора является обобщение данных современной научной литературы о возможностях использования подходов метаболомики в анализе лекарственных растений и фитопрепаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Специалисты в области метаболомики во всем мире подчеркивают необходимость того, чтобы все этапы метаболомных исследований были стандартизированы, что позволит производить корректное сравнение данных, а также создать общедоступную базу данных, которая в сочетании с протеомными и транскриптомными базами данных будет использоваться в функциональной геномике и системной биологии [33–37]. В общем виде схема метаболомного анализа растений включает:

1. Пробоподготовку (заготовка растительного сырья, сушка, экстракция, дериватизация, очистка).
2. Анализ проб, основанный на различных видах масс-спектрометрии (ГЖХ-МС, ВЭЖХ-МС) или ЯМР-спектроскопии.
3. Обработку полученных результатов (нормализация данных, масштабирование, статистическое моделирование, идентификация хроматографических пиков).
4. Интерпретацию результатов.
5. В системной биологии далее следует формулирование гипотезы и ее экспериментальная проверка.

На сегодняшний день существует тенденция к созданию обобщенных протоколов для наиболее распространенных аналитических методов. Так, были формализованы протоколы метаболомики на основе ГХ-МС [38], на основе ВЭЖХ-МС [39], на основе ЯМР [19, 21] и некоторые другие [40, 41]. За последнее десятилетие был издан ряд практических руководств и обзоров, имеющих целью стандартизацию ключевых шагов в исследованиях метаболизма растений [25, 26, 42, 43]. Стадии пробоподготовки при работе с растительными объектами детально изложены в работе Н. К. Kim и R. Verpoorte (2010). Описывается влияние на результат исследований таких факторов, как время заготовки, выбор органа растения, особенности сушки растительного сырья и т. д. [44].

Ключевой проблемой современной метаболомики является работа с огромным количеством разрозненных данных [45, 46]. Существует ряд обзоров, описывающих существующие электронные базы данных для метаболомики растений, включая базы масс-

спектров для различных групп метаболитов, базы структур и химических характеристик природных соединений, базы данных о метаболических путях растений, базы данных компонентов растений традиционной медицины [47–49]. Перечень наиболее распространенных баз данных представлен на рисунке 1.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛОМИКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Анализ

многокомпонентных фитопрепаратов и БАД

Для стандартизации и контроля качества многокомпонентных извлечений из растительного сырья и препаратов с успехом используются метаболомные подходы, основанные главным образом на масс-спектрометрии и ^1H ЯМР [50, 51].

Так, с использованием методов ВЭЖХ-МС и ЯМР с последующей статистической обработкой методом главных компонент проведена сравнительная оценка состава метаболитов *Artemisia afra* и *A. annua* и пищевой добавки «Artemisia», которая, по описанию производителя, создана на основе экстракта *A. afra* и обладает противомаларийным эффектом, связанным с высоким содержанием артемизина. В результате ана-

лиза следов артемизинина в пробе *A. afra*, а также в растительном материале капсул обнаружено не было. Таким образом, данный метод может использоваться в качестве надежного метода контроля качества биологически активных добавок растительного происхождения и выявления фальсификатов [52]. Контроль качества традиционных и аюрведических препаратов также является значительной проблемой в современной фармации, так как химический состав этих многокомпонентных средств не всегда известен полностью. Метаболическое профилирование таких составов и изучение методов их стандартизации помогает получить убедительные научные доказательства и повысить их признание научным сообществом и потребителями [53, 17].

Выявление фальсификаций

В случае наличия в составе препарата редких или дорогостоящих видов сырья часто имеет место фальсификация, выявление которой в процессе контроля качества является важной задачей. Метаболическое профилирование с использованием многомерного анализа ^1H ЯМР-спектров позволяет идентифицировать близкие виды и распознать нежелательные примеси. Так, была показана возможность отличать ядовитую кору *Strychnos nux-vomica* (так называемой «ложной ангостуры») от коры тропического дере-

Базы данных масс-спектров Mass Spectrum Databases	Базы структур и химических характеристик природных соединений Bases of structures and chemical characteristics of natural compounds	Данные о метаболических путях растений Plant metabolic pathway	Данные анализа метаболомических профилей растений Analysis data of metabolic profiles of plants
MassBank - http://www.massbank.jp/	Chemical Abstract Service (CAS) - http://www.cas.org/	KEGG - https://www.genome.jp/kegg/pathway.html	PlantMetabolomics.org - http://www.plantmetabolomics.org
NIST - http://www.sisweb.com/software/ms/nist.htm	PubChem database in NCBI - http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov	UniPathway - http://www.unipathway.org/	Medicinal Plant Metabolomics Resource - http://metnetdb.org/mpmr_public/
Golm Metabolome Database (GMD) - http://gmd.mpimp-golm.mpg.de/Default.aspx	ChemSpider - http://www.chemspider.com/	SMPDB - http://www.smpdb.ca	MeKO database - http://prime.psc.riken.jp/meko/
Spectral Database for Organic Compounds (SDBS) - http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?langDeng	KEGG compound - http://www.genome.jp/kegg/compound/	iPath - http://pathways.embl.de	KOMICMarket - http://webs2.kazusa.or.jp/komics/
MassBase - http://webs2.kazusa.or.jp/massbase/	Plant Metabolome Database (PMDb) - http://www.sastra.edu/scbt/pmdb/	PlantCyc - http://www.plantcyc.org/	McGill MetabolomeDatabase - http://metabolomics.mcgill.ca/
MetabolomeExpress and MetaboLights - https://www.metabolome-express.org/	Manchester Metabolomics Database (MMD) - http://dbkgroup.org/MMD/	BioCyc - http://biocyc.org/	
METLIN - http://metlin.scripps.edu			

Рисунок 1. Ресурсы, наиболее востребованные в метаболомных исследованиях растений

Figure 1. The most useful resources in plant metabolomics research

ва ангостура (*Angostura trifoliata*), применяемой в качестве тонизирующего средства или вкусовой добавки горьких спиртных напитков. Диагностическими соединениями оказались бруцин, логанин и жирные кислоты [54].

Показано, что использование ^1H ЯМР-спектроскопии без предварительного разделения метаболитов в сочетании с многомерным статистическим анализом позволяет эффективно различать образцы *Echinacea* (*E. purpurea*, *E. pallida* и *E. angustifolia*), которые нередко подвергаются подмене на европейском фармацевтическом рынке [55].

Хемосистематика лекарственных растений

Для видовой идентификации растений и построения ботанических систем применяются таргетный и нетаргетный подходы к профайлинговому исследованию метаболитов [56, 57]. Для распознавания близких видов рода *Panax* был проведен нетаргетный скрининг вторичных метаболитов методом высокоэффективной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Были определены три биомаркера – чикусетсусопонин IVa, гинзенозид Rf и гинзенозид Rc, как наиболее специфичные биомаркеры для *Panax ginseng* [58]. С использованием таргетного метаболомного анализа методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии изучена вариабельность 10 маркерных фенольных соединений и иридоидов (непеталактонов) в 12 видах рода *Nepeta*. В случае лекарственных растений выявление хемомаркеров имеет практическую значимость и может использоваться для отличия друг от друга морфологически сходных близких видов [59].

Изучение механизмов токсичности и биологической активности лекарственных растений

Установление механизмов токсического действия природных соединений помогает определить безопасные пути их использования в медицинской практике [60]. Zhang et al. (2006) использовали методы метаболомики для исследования токсичности аристолохиевой кислоты, содержащейся в растениях рода *Aristolochia*. Анализ биохимических показателей мочи крыс методом ^1H ЯМР после введения аристолохиевой кислоты и нескольких токсинов с известными механизмами действия позволил выявить поражение проксимальных канальцев и папиллярных узлов мочевыделительной системы, легкое поражение печени при воздействии на организм аристолохиевой кислоты, а также ее накопительное действие. Эти результаты были подтверждены общепринятыми клиническими биохимическими методами [61].

В последние годы был проведен ряд исследований по изучению путей метаболизма растительных экстрактов и их основных компонентов в организме в экспериментах *in vivo*. Подходы протеомики и мета-

боломики являются эффективными стратегиями для понимания механизмов воздействия лекарственных средств на возбудителей инфекционных заболеваний [62]. Так, в целях поиска новых лекарств для борьбы с инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, определяли метаболический профиль культуры *M. tuberculosis* после обработки экстрактами лекарственных растений и без нее. Метаболиты, которые различаются у обработанных и необработанных культур, позволяют выявить мишени и механизмы воздействия природных соединений [56].

Поиск растений – источников перспективных метаболитов. «Обратная» фармакогнозия

Новый подход к поиску источников перспективных природных соединений был назван «обратной фармакогнозией» («reverse pharmacognosy»). Классическая фармакогнозия использует растения для обнаружения в их составе новых биологически активных соединений, тогда как обратная фармакогнозия использует данные о природных соединениях для поиска новых свойств лекарственных растений [63]. Целью обратной фармакогнозии является поиск новых биологических мишеней для природных соединений путем виртуального или реального скрининга и выявления природных ресурсов, содержащих активные молекулы [64]. Такой подход использует богатые знания этнофармакологии наряду с современными техническими возможностями, включающими метаболомику и методы *in silico*. Для эффективного применения данного подхода необходимо располагать базами данных структур природных соединений, биологических мишеней, этнофармакологических знаний и ресурсами для виртуального скрининга [49].

Фармацевтическая промышленность испытывает недостаток лекарств-кандидатов, и репозиционирование лекарств, т. е. установление новых видов применения для существующих лекарств, в области фитопрепаратов может быть с успехом осуществлено путем комбинации подходов прямой и обратной фармакогнозии [65]. Поскольку большинство природных соединений проявляют плейотропные (множественные) эффекты при взаимодействии с различными мишенями, вычислительные методы являются незаменимыми в поиске новых лекарств природного происхождения. На примере изучения плейотропных терапевтических эффектов 50 лекарственных растений традиционной индийской медицины была показана эффективность применения компьютерных программ PASS и PharmaExpert для анализа спектров биологической активности фитокомпонентов как по отдельности, так и в комбинациях. Применение подходов *in silico*, в том числе виртуального скрининга, позволило выявить новые мишени для исследуемых природных молекул, выходящие за пределы традиционного использования соответствующих лекарственных растений [66, 67].

Направленное изменение синтеза вторичных метаболитов

Установлено, что взаимодействие с другими организмами оказывает непосредственное влияние на биохимические реакции растения: реакции защиты организма от патогена или паразита или же сигнальные каскады, направленные на взаимовыгодные отношения с симбионтом [68]. Н. С. Choi и др. (2006) в качестве модели исследования использовали листья табака, зараженные вирусом табачной мозаики, и выявили, что заражение приводит к увеличению содержания фенилпропаноидов, участвующих в укреплении клеточной стенки, а также кофеоилхинной кислоты, вовлеченной в защитные реакции организма [69]. Арбускулярная микориза является взаимовыгодным симбиозом растений с грибами *Glomeromycota*, развивающимся в корнях растений. Показано, что микоризованные растения производят большее количество терапевтически ценных соединений, таких как фитоэстрогены, алкалоиды, фуранокумарины и птерокарпаны, а также антиоксидантов и эссенциальных масел [70]. Под влиянием микоризации в листьях гороха (*Pisum sativum* L.) на поздних стадиях развития растений были затронуты пути биосинтеза монобактама и стероидов и метаболизма порфирина и хлорофиллов. Микоризация вызывала некоторое запаздывание изменений метаболома листьев, связанных с увеличением возраста растения [71].

Подходы метаболомики могут оказаться полезными также в процессе создания новых генетических линий с увеличенной продукцией целевых компонентов. Так, были получены *in vitro* 26 зародышевых линий *Scutellaria baicalensis* с различными фитохимическими профилями. Экстракты полученных образцов содержали более 2000 соединений. Нецелевой метаболомный подход был использован для установления корреляции между химическим составом и лекарственным потенциалом. В результате исследования были предложены критерии отбора наиболее перспективных линий на основании антиоксидантного потенциала, скорости роста, содержания байкалина, мелатонина и вогонина [72].

Производство лекарственных препаратов из клеточных культур растений имеет ряд преимуществ, связанных с возможностью использования различных биотических и абиотических элиситоров и лучшим контролем процессов накопления биологически активных веществ. Методом ВЭЖХ-МС и ЯМР-спектроскопии были идентифицированы вторичные метаболиты в культурах клеток *Panax japonicus*, *Tribulus terrestris* и *Dioscorea deltoidea*. Прогнозирование спектров биологической активности данных соединений с помощью программы PASS показало перспективы экспериментального также механизмы действия, связанные с проявлением антигипоксического эффекта, для каждого из соединений. Программное обеспече-

ние PharmaExpert позволило проанализировать возможные синергетические или аддитивные эффекты комбинаций метаболитов, связанные с данным видом активности. Прогноз *in silico* был подтвержден в экспериментальных исследованиях антигипоксического действия экстрактов на животных [73].

Влияние условий заготовки на метаболомный профиль

Известно, что проявление сезонной вариабельности в качественном и количественном составе вторичных метаболитов может отразиться на качестве сырья, используемого для производства фитопрепаратов и БАД. Исследования профилей вторичных метаболитов могут применяться для изучения изменчивости химического состава в зависимости от времени заготовки, условий сушки и первичной обработки и морфологической группы растительного сырья. Scognamiglio et al. (2014) продемонстрировали сезонные изменения состава метаболитов в извлечениях из листьев *Phillyrea angustifolia*, собранных с апреля по март, с использованием метода ¹H ЯМР-профилирования и многомерного анализа данных. В ходе данного исследования были установлены количественные изменения содержания иридоидов в течение года, а также различная выраженность фитотоксичности в отношении тестового растения *Triticum ovatum* [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор литературы показал, что использование метаболомики при работе с растительными объектами представляется удобным и эффективным инструментом для выявления фармакологически активных молекул, а также для решения целого ряда теоретических и прикладных проблем. Однако нельзя не отметить, что результаты подобных исследований по-прежнему трудно сопоставимы из-за большой вариабельности методологических и технических подходов к их проведению. Исходя из этого, актуальным развитием данного направления представляется разработка стандартных унифицированных процедур анализа и создание комплексных баз данных для развития информативной метаболомики.

На сегодняшний день использование метаболомики при работе с лекарственными растениями в большинстве случаев ограничивается проведением метаболомного профилирования для выявления новых природных соединений. Анализ литературных данных показал, что метаболомные подходы также имеют огромный потенциал в рутинном и экспресс-анализе фитопрепаратов и биологически активных добавок, выявлении фальсификаций редких и дорогостоящих видов растительного сырья, хемосистематике, изучении механизмов действия и токсичности лекарственных растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oliver S. G., Winson M. K., Kell D. B., Baganz F. Systematic functional analysis of the yeast genome. *Trends in Biotechnology*. 1998;16(9):373–378. DOI:10.1016/S0167-7799(98)01214-1.
2. Sumner L. W., Mendes P., Dixon R. A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. *Phytochemistry*. 2003;62(6):817–836.
3. Li Y., Li K., Zhang X. Next generation metabolomics in lung cancer diagnosis, treatment and precision medicine: mini review. *Oncotarget*. 2017;8:115774–115786. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22404>.
4. Fiehn O. Metabolomics – the link between genotypes and phenotypes. *Plant Molecular Biology*. 2002;48:155–171. DOI: 10.1023/A:1013713905833.
5. Tugizimana F., Piater L., Dubery I. Plant metabolomics: A new frontier in phytochemical analysis. *South African Journal of Science*. 2013;109(5-6):1–11.
6. Гончаров Н. В., Уколов А. И., Орлова Т. И., Мигаловская Е. Д., Войтенко Н. Г. Метабомика: на пути интеграции биохимии, аналитической химии, информатики. *Успехи современной биологии*. 2015;135(1):3–17.
7. Bingol K. Recent advances in targeted and untargeted metabolomics by NMR and MS/NMR methods. *High-throughput*. 2018;7(9):1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/ht7020009>.
8. Gorrochategui E., Jaumot J., Lacorte S., Tauler R. Data analysis strategies for targeted and untargeted LC-MS metabolomic studies: Overview and workflow. *Trends in Analytical Chemistry*. 2016;82:425–442.
9. Ott K. H., Aranibar N., Singh B., Stockton G. W. Metabonomics classifies pathways affected by bioactive compounds. Artificial neural network classification of NMR spectra of plant extracts. *Phytochemistry*. 2003;62(6):971–985.
10. Yang J., Song S. L., Castro-Perez J., Plumb R. S., Xu G. W. Metabonomics and its Applications. *Chinese journal of biotechnology*. 2005;21(1):1–5.
11. Lindon J. C., Holmes E., Nicholson J. K. Metabonomics Techniques and Applications to Pharmaceutical Research & Development. *Pharmaceutical Researches*. 2006;23:1075–1088. DOI: 10.1007/s11095-006-0025-z.
12. Wolfender J. L., Marti G., Thomas A., Bertrand S. Current approaches and challenges for the metabolite profiling of complex natural extracts. *Journal of Chromatography A*. 2015;1382:136–164.
13. Sung J., Lee S., Lee Y., Ha S., Song B., Kim T., Waters B. W., Krishnan H. B. Metabolomic profiling from leaves and roots of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) plants grown under nitrogen, phosphorus or potassium-deficient condition. *Plant Science*. 2015;241:55–64. DOI: 10.1016/j.plantsci.2015.09.027.
14. Kim H. K., Choi Y. H., Erkelens C., Lefeber A. W. M., Verpoorte R. Metabolic Fingerprinting of Ephedra Species Using 1H-NMR Spectroscopy and Principal Component Analysis. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2005;53(1):105–109. DOI: 10.1248/cpb.53.105.
15. Shimizu T., Watanabe M., Fernie A. R., Tohge T. Targeted LC-MS analysis for plant secondary metabolites. *Plant Metabolomics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 2018;1778:171–181. DOI: 10.1007/978-1-4939-7819-9_12.
16. Sawada Y., Akiyama K., Sakata A., Kuwahara A., Otsuki H., Sakurai T., Saito K., Hirai M. Y. Widely Targeted Metabolomics Based on Large-Scale MS/MS Data for Elucidating Metabolite Accumulation Patterns in Plants. *Plant and Cell Physiology*. 2008;50(1):37–47. DOI: 10.1093/pcp/pcn183.
17. Okada T., Afendi F. M., Altaf-Ul-Amin M., Takahashi H., Nakamura K., Kanaya S. Metabolomics of Medicinal Plants: The Importance of Multivariate Analysis of Analytical Chemistry Data. *Current Computer Aided-Drug Design*. 2010;6(3):179–196. DOI: 10.2174/157340910791760055.
18. Cevallos-Cevallos J. M., Reyes-De-Corcuera J. I., Etcheberria E., Danyluk M. D., Rodrick G. E. Metabolomic analysis in food science: a review. *Trends in Food Science & Technology*. 2009;20(11-12):557–566. DOI: 10.1016/j.tifs.2009.07.002.
19. Kim H. K., Choi Y. H., Verpoorte R. NMR-based metabolomic analysis of plants. *Nature Protocols*. 2010;5(3):536–549. DOI: 10.1038/nprot.2009.237.
20. Kim H. K., Verpoorte R. Sample preparation for plant metabolomics. *Phytochemical Analysis*. 2010;21(1):4–13. DOI: 10.1002/pca.1188.
21. Kruger N. J., Troncoso-Ponce M. A., Ratcliffe R. G. 1H NMR metabolite fingerprinting and metabolomic analysis of perchloric acid extracts from plant tissues. *Nature Protocols*. 2008;3(6):1001–1012. DOI: 10.1038/nprot.2008.64.
22. Nair P., Kandasamy S., Zhang J., Ji X., Kirby C., Benkel B., Prithiviraj B. Transcriptional and metabolomic analysis of *Ascochylla nodosum* mediated freezing tolerance in *Arabidopsis thaliana*. *BMC Genomics*. 2012;13(1):643:1–23. DOI: 10.1186/1471-2164-13-643.
23. Angelcheva L., Mishra Y., Antti H., Kjellsen T. D., Funk C., Strimbeck R. G., Schröder W. P. Metabolomic analysis of extreme freezing tolerance in Siberian spruce (*Picea obovata*). *New Phytologist*. 2014;204(3):545–555. DOI: 10.1111/nph.12950.
24. Arora R., Malhotra, P., Mathur A. K., Mathur A., Govil C. M., Ahuja P. S. Anticancer alkaloids of *Catharanthus roseus*: transition from traditional to modern medicine. Herbal Medicine: A Cancer Chemopreventive and Therapeutic Perspective. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd; 2010. 292–310 p.
25. Weckwerth W., Kahl G. The handbook of plant metabolomics. Weinheim: John Wiley & Son; 2013. 424 p.
26. Putri S. P., Fukusaki E. Mass spectrometry-based metabolomics: a practical guide. Boca Raton: CRC Press; 2014. 294 p.
27. António C. Plant metabolomics: Methods and protocols. Totowa: Humana Press; 2018. 355 p.
28. Wehrens R., Salek R. Metabolomics: practical guide to design and analysis. Boca Raton: CRC Press; 2018. 290 p.
29. Прокопьев И. А., Порядина Л. Н., Конорева Л. А., Шаварда А. Л., Филиппова Г. В. Метаболомный профайлинг некоторых видов рода *Cladonia* (Cladoniaceae). *Растительные ресурсы*. 2018;54(1):98–105.
30. Лоскутов И. Г., Шеленга Т. В., Конарев А. В., Шаварда А. Л., Блинова Е. В., Дзюбенко Н. И. Метаболомный подход к сравнительному анализу диких и культурных видов овса (*Avena* L.). *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(5):636–642.
31. Пузанский Р. К., Емельянов В. В., Гавриленко Т. А., Шишова М. Ф. Перспективы метаболомных исследований растений картофеля. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(1):112–123.
32. Куркин В. А. Метабомика растений как методологическая основа стандартизации лекарственных растительных препаратов. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке»; 28 ноября, 2018. Москва: Российский университет дружбы народов. С. 107–109.
33. Peterson E. S., McCue L. A., Schrimpe-Rutledge A. C., Jensen J. L., Walker H., Kobold M. A., Webb S. R., Payne S. H., Ansong Ch., Adkins J. N., Cannon W. R., Webb-Robertson B.-J. M. VESPA: software to facilitate genomic annotation of prokaryotic organisms through integration of proteomic and transcriptomic data. *BMC Genomics*. 2012;13(1):131–142. DOI: 10.1186/1471-2164-13-131.
34. Kumar D., Bansal G., Narang A., Basak T., Abbas T., Dash D. Integrating transcriptome and proteome profiling: Strategies and applications. *PROTEOMICS*. 2016;16(19):2533–2544. DOI: 10.1002/pmic.201600140.
35. Gan H., Cai T., Lin X., Wu Y., Wang X., Yang F., Han C. Integrative Proteomic and Transcriptomic Analyses Reveal Multiple Post-transcriptional Regulatory Mechanisms of Mouse Spermatogenesis. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2013;12(5):1144–1157. DOI: 10.1074/mcp.m112.020123.
36. Xia J., Wishart D. S. Using MetaboAnalyst 3.0 for Comprehensive Metabolomics Data Analysis. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2016;55(1):1–91. DOI: 10.1002/cpbi.11.
37. Череди́нченко М. Ю., Доброно́гова А. С., Поливанова О. Б., Хлебникова Д. А., Сосина А. В. Фундаментальные и прикладные аспекты использования системной биологии. *Естественные и технические науки*. 2020;2(140):47–54.
38. Lisek J., Schauer N., Kopka J., Willmitzer L., Fernie A. R. Gas chromatography mass spectrometry-based metabolite profiling in plants. *Nature Protocols*. 2006;1:387–396. DOI: 10.1038/nprot.2006.59.
39. De Vos R., Moco S., Lommen A., Keurentjes J. J. B., Bino R. J., Hall R. D. Untargeted large-scale plant metabolomics using liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nature Protocols*. 2007;2:778–791. DOI: 10.1038/nprot.2007.95.

40. Sawada Y., Hirai M. Y. Integrated LC-MS/MS system for plant metabolomics. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2013;4(5):1–6. DOI: 10.5936/csbj.201301011.
41. Hendriks M. M. W. B., Cruz-Juarez L., De Bont D., Hall R. D. Preprocessing and exploratory analysis of chromatographic profiles of plant extracts. *Analytica Chimica Acta*. 2005;545(1):53–64. DOI: 10.1016/j.aca.2005.04.026.
42. Sumner L. W., Huhman D. V., Urbanczyk-Wochniak E., Lei Z. Methods, applications and concepts of metabolite profiling: Secondary metabolism. *Plant Systems Biology. Experientia Supplementum*. 2007;97:195–212. DOI: 10.1007/978-3-7643-7439-6_9.
43. Hardy N. W., Hall R. D. Plant metabolomics: methods and protocols. *Humana Press*. 2012;860:1–10.
44. Kim H. K., Verpoorte R. Sample preparation for plant metabolomics. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*. 2010;21(1):4–13.
45. Доброногова А. С., Чердиченко М. Ю. Синтез вторичных метаболитов в биоонтологиях. Актуальные проблемы ботаники и охраны природы. 28–30 ноября. 2017; Симферополь. С. 146–152.
46. Мильман Б. Л., Журкович И. К. Избранная статистика использования библиотек масс-спектров. *Масс-спектрометрия*. 2014;11(2):123–125.
47. Fukushima A., Kusano M. Recent progress in the development of metabolome databases for plant systems biology. *Frontiers in plant science*. 2013;4:1–39. DOI: 10.3389/fpls.2013.00073.
48. Sorokina M., Steinbeck, C. Review on natural products databases: where to find data in 2020. *Journal of Cheminformatics*. 2020;12:1–51.
49. Nguyen-Vo T. H., Nguyen L., Do N., Nguyen T. N., Trinh K., Cao H., Le L. T. Plant Metabolite Databases: From Herbal Medicines to Modern Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2020;60(3):1101–1110. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00826>.
50. Mattoli L., Cangi F., Maidecchi A., Ghiara C., Ragazzi E., Tubaro M., Stella L., Tisato F., Traldi P. Metabolomic fingerprinting of plant extracts. *Journal of Mass Spectrometry*. 2006;41(12):1534–1545. DOI: 10.1002/jms.1099.
51. Wolfender J.-L., Glauser A. G., Boccardo J., Rudaz S. MS-based Plant Metabolomic Approaches for Biomarker Discovery. *Natural Product Communications*. 2009;4(10):1417–1430. DOI: 10.1177/1934578X0900401019.
52. Van der Kooy F., Verpoorte R., Meyer J. J. M. Metabolomic quality control of claimed anti-malarial *Artemisia afra* herbal remedy and *A. afra* and *A. annua* plant extracts. *South African Journal of Botany*. 2008;74(2):186–189. DOI: 10.1016/j.sajb.2007.10.004.
53. Mukherjee P. K., Harwansh R. K., Bshdsur S., Biswas S., Kuchibhatia L. N., Tetali S. D., Raghavendra A. S. Metabolomics of medicinal plants—a versatile tool for standardization of herbal products and quality evaluation of ayurvedic formulations. *Current Science*. 2016;111(10):1624–1630.
54. Frédéric M., Choi Y. H., Angenot L., Harnischfeger G., Lefebvre A. W. M., Verpoorte R. Metabolomic analysis of *Strychnos nux-vomica*, *Strychnos icaia* and *Strychnos ignatii* extracts by ¹H nuclear magnetic resonance spectrometry and multivariate analysis techniques. *Phytochemistry*. 2004;65(13):1993–2001.
55. Frédéric M., Jansen C., de Tullio P., Tits M., Demoulin V., Angenot L. Metabolomic analysis of *Echinacea* spp. by ¹H nuclear magnetic resonance spectrometry and multivariate data analysis technique. *Phytochemical Analysis*. 2010;21(1):61–65. DOI: 10.1002/pca.1156.
56. Tuyiringire N., Tusubira D., Munyampundu J.-P., Tolo C. U., Muvunyi C. M., Ogwang P. E. Application of metabolomics to drug discovery and understanding the mechanisms of action of medicinal plants with anti-tuberculosis activity. *Clinical and translational medicine*. 2018;7(29):1–12. DOI: 10.1186/s40169-018-0208-3.
57. Чадин И. Хемосистематика – основа изучения биохимического разнообразия растений. *Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН*. 2001;46:23–25.
58. Wang H. P., Liu Y., Chen C., Xiao H. B. Screening specific biomarkers of herbs using a metabolomics approach: a case study of *Panax ginseng*. *Scientific reports*. 2017;7(1):1–9.
59. Mišić D., Šiler B., Gašić U., Avramov S., Živković S., Nestorović Živković J., Milutinović M., Tešić Ž. Simultaneous UHPLC/DAD/(+/-) HESI-MS/MS Analysis of Phenolic Acids and Nepetalactones in Methanol Extracts of *Nepeta* Species: A Possible Application in Chemotaxonomic Studies. *Phytochemical Analysis*. 2015;26(1):72–85. DOI: 10.1002/pca.2538.
60. Sun B., Wu S., Li L., Li H., Zhang Q., Chen H., Li F., Dong F., Yan X. A metabolomic analysis of the toxicity of *Aconitum* sp. alkaloids in rats using gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2009;23(8):1221–1228. DOI: 10.1002/rcm.3992.
61. Zhang X., Wu H., Liao P., Li X., Ni J., Pei F. NMR-based metabolomic study on the subacute toxicity of aristolochic acid in rats. *Food and chemical toxicology*. 2006;44(7):1006–1014. DOI: 10.1016/j.fct.2005.12.004.
62. Mumtaz M. W., Hamid A. A., Akhtar M. T., Anwar F., Rashid U., Al-Zaidy M. H. An overview of recent developments in metabolomics and proteomics – phytotherapeutic research perspectives. *Frontiers in Life Science*. 2017;10(1):1–37. DOI: 10.1080/21553769.2017.1279573.
63. Yaseen K. M., Vimal K., Anuradha G., Niraj V., Siddharth P., Ameer B. Reverse Pharmacognosy in New Drug Discovery. *Current Pharma Research Journal*. 2007;1(5):31–36.
64. Do Q.-T., Renimel I., Andre P., Lugnier C., Muller C. D., Bernard P. Reverse pharmacognosy: application of Selnergy, a new tool for lead discovery. The example of ε-viniferin. *Current drug discovery technologies*. 2005;2(3):161–167.
65. Blondeau S., Do Q. T., Scior T., Bernard P., Morin-Alloy L. Reverse pharmacognosy: another way to harness the generosity of nature. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(15):1682–1696.
66. Лагунин А. А., Дружиловский Д. С., Рудик А. В., Филимонов Д. А., Гаванде Д., Суреш К., Гоел Р., Пороиков В. В. Возможности компьютерной оценки скрытого потенциала фитокомпонентов лекарственных растений из традиционной индийской медицины Аюрведа. *Биомедицинская химия*. 2015;61(2):286–297.
67. Lagunin A. A., Goel R. K., Gawande D. Y., Pahwa P., Glorioso T. A., Dmitriev A. V., Druzhilovsky D. S. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. *Natural product reports*. 2014;31(11):1585–1611.
68. Allwood J. W., Ellis D. I., Goodacre R. Metabolomic technologies and their application to the study of plants and plant–host interactions. *Physiologia Plantarum*. 2007;132:117–135. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2007.01001.x.
69. Choi H.-C., Kim H. K., Linthorst H. J. M., Hollander J. G., Lefebvre A. W. M., Erkelens C., Nuizlard J. M., Verpoorte R. NMR metabolomics to revisit the tobacco mosaic virus infection in *Nicotiana glauca* leaves. *Journal of Natural Products*. 2006;69:742–748. DOI: 10.1021/np050535b.
70. Avio L., Turrini A., Giovannetti M., Sbrana C. Designing the Ideotype Mycorrhizal Symbionts for the Production of Healthy Food. *Frontiers in Plant Science*. 2018;9:1–19. DOI: 10.3389/fpls.2018.01089.
71. Shtark O. Y., Puzanskiy R. K., Avdeeva G. S., Yurkov A. P., Smolikova G. N., Yemelyanov V. V., Kliukova M. S., Shavarda A. L., Kirpichnikova A. A., Zhernakov A. I., Afonin A. M., Tikhonovich I. A., Zhukov V. A., Shishova M. F. Metabolic alterations in pea leaves during arbuscular mycorrhiza development. *PeerJ*. 2019;7:e7495. DOI: 10.7717/peerj.7495.
72. Murch S. J., Rupasinghe H. P. V., Goodenow D., Saxena P. K. A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qin (*Scutellaria baicalensis* Georgi) genotypes: discovery of novel compounds. *Plant Cell Reports*. 2004;23(6):419–425. DOI: 10.1007/s00299-004-0862-3.
73. Lagunin A., Povydysh M., Ivkin D., Luzhanin V., Krasnova M., Okovityi S., Nosov A., Titova M., Tomilina S., Filimonov D., Porikov V. Antihypoxic Action of *Panax japonicus*, *Tribulus terrestris* and *Dioscorea deltoidea* Cell Cultures: In Silico and Animal Studies. *Molecular Informatics*. 2020;39:1–12. DOI: 10.1002/minf.202000093.
74. Scognamiglio M., D'Ambrosia B., Fiumano V., Golino M., Esposito A., Fiorentin A. Seasonal phytochemical changes in *Phillyrea angustifolia* L.: Metabolomic analysis and phytotoxicity assessment. *Phytochemistry Letters*. 2014;8:163–170. DOI: 10.1016/j.phytol.2013.08.012.

REFERENCES

1. Oliver S. G., Winson M. K., Kell D. B., Baganz F. Systematic functional analysis of the yeast genome. *Trends in Biotechnology*. 1998;16(9):373–378. DOI:10.1016/S0167-7799(98)01214-1.

2. Sumner L. W., Mendes P., Dixon R. A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. *Phytochemistry*. 2003;62(6):817–836.
3. Li Y., Li K., Zhang X. Next generation metabolomics in lung cancer diagnosis, treatment and precision medicine: mini review. *Oncotarget*. 2017;8:115774–115786. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22404>.
4. Fiehn O. Metabolomics – the link between genotypes and phenotypes. *Plant Molecular Biology*. 2002;48:155–171. DOI: 10.1023/A:1013713905833.
5. Tugizimana F., Piater L., Dubery I. Plant metabolomics: A new frontier in phytochemical analysis. *South African Journal of Science*. 2013;109(5-6):1–11.
6. Goncharov N. V., Ukolov A. I., Orlova T. I., Migalovskaia E. D., Voitenko N. G. Metabolomics: on the Way to Integration of Biochemistry, Analytical Chemistry, and Informatics. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015;135(1):3–17. (In Russ.).
7. Bingol K. Recent advances in targeted and untargeted metabolomics by NMR and MS/NMR methods. *High-throughput*. 2018;7(9):1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/ht7020009>.
8. Gorrochategui E., Jaumot J., Lacorte S., Tauler R. Data analysis strategies for targeted and untargeted LC-MS metabolomic studies: Overview and workflow. *Trends in Analytical Chemistry*. 2016;82:425–442.
9. Ott K. H., Aranibar N., Singh B., Stockton G. W. Metabonomics classifies pathways affected by bioactive compounds. Artificial neural network classification of NMR spectra of plant extracts. *Phytochemistry*. 2003;62(6):971–985.
10. Yang J., Song S. L., Castro-Perez J., Plumb R. S., Xu G. W. Metabonomics and its Applications. *Chinese journal of biotechnology*. 2005;21(1):1–5.
11. Lindon J. C., Holmes E., Nicholson J. K. Metabonomics Techniques and Applications to Pharmaceutical Research & Development. *Pharmaceutical Researches*. 2006;23:1075–1088. DOI: 10.1007/s11095-006-0025-z.
12. Wolfender J. L., Marti G., Thomas A., Bertrand S. Current approaches and challenges for the metabolite profiling of complex natural extracts. *Journal of Chromatography A*. 2015;1382:136–164.
13. Sung J., Lee S., Lee Y., Ha S., Song B., Kim T., Waters B. W., Krishnan H. B. Metabolomic profiling from leaves and roots of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) plants grown under nitrogen, phosphorus or potassium-deficient condition. *Plant Science*. 2015;241:55–64. DOI: 10.1016/j.plantsci.2015.09.027.
14. Kim H. K., Choi Y. H., Erkelens C., Lefeber A. W. M., Verpoorte R. Metabolic Fingerprinting of Ephedra Species Using ¹H-NMR Spectroscopy and Principal Component Analysis. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2005;53(1):105–109. DOI: 10.1248/cpb.53.105.
15. Shimizu T., Watanabe M., Fernie A. R., Tohge T. Targeted LC-MS analysis for plant secondary metabolites. *Plant Metabolomics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 2018;1778:171–181. DOI: 10.1007/978-1-4939-7819-9_12.
16. Sawada Y., Akiyama K., Sakata A., Kuwahara A., Otsuki H., Sakurai T., Saito K., Hirai M. Y. Widely Targeted Metabolomics Based on Large-Scale MS/MS Data for Elucidating Metabolite Accumulation Patterns in Plants. *Plant and Cell Physiology*. 2008;50(1):37–47. DOI: 10.1093/pcp/pcn183.
17. Okada T., Afendi F. M., Altaf-Ul-Amin M., Takahashi H., Nakamura K., Kanaya S. Metabolomics of Medicinal Plants: The Importance of Multivariate Analysis of Analytical Chemistry Data. *Current Computer Aided-Drug Design*. 2010;6(3):179–196. DOI: 10.2174/157340910791760055.
18. Cevallos-Cevallos J. M., Reyes-De-Corcuera J. I., Etxeberria E., Danyluk M. D., Rodrick G. E. Metabolomic analysis in food science: a review. *Trends in Food Science & Technology*. 2009;20(11-12):557–566. DOI: 10.1016/j.tifs.2009.07.002.
19. Kim H. K., Choi Y. H., Verpoorte R. NMR-based metabolomic analysis of plants. *Nature Protocols*. 2010;5(3):536–549. DOI: 10.1038/nprot.2009.237.
20. Kim H. K., Verpoorte R. Sample preparation for plant metabolomics. *Phytochemical Analysis*. 2010;21(1):4–13. DOI: 10.1002/pca.1188.
21. Kruger N. J., Troncoso-Ponce M. A., Ratcliffe R. G. ¹H NMR metabolite fingerprinting and metabolomic analysis of perchloric acid extracts from plant tissues. *Nature Protocols*. 2008;3(6):1001–1012. DOI: 10.1038/nprot.2008.64.
22. Nair P., Kandasamy S., Zhang J., Ji X., Kirby C., Benkel B., Prithiviraj B. Transcriptional and metabolomic analysis of Ascophyllum nodosum mediated freezing tolerance in Arabidopsis thaliana. *BMC Genomics*. 2012;13(1:643):1–23. DOI: 10.1186/1471-2164-13-643.
23. Angelcheva L., Mishra Y., Antti H., Kjellsen T. D., Funk C., Strimbeck R. G., Schröder W. P. Metabolomic analysis of extreme freezing tolerance in Siberian spruce (*Picea obovata*). *New Phytologist*. 2014;204(3):545–555. DOI: 10.1111/nph.12950.
24. Arora R., Malhotra P., Mathur A. K., Mathur A., Govil C. M., Ahuja P. S. Anticancer alkaloids of *Catharanthus roseus*: transition from traditional to modern medicine. Herbal Medicine: A Cancer Chemopreventive and Therapeutic Perspective. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd; 2010. 292–310 p.
25. Weckwerth W., Kahl G. The handbook of plant metabolomics. Weinheim: John Wiley & Son; 2013. 424 p.
26. Putri S. P., Fukusaki E. Mass spectrometry-based metabolomics: a practical guide. Boca Raton: CRC Press; 2014. 294 p.
27. António C. Plant metabolomics: Methods and protocols. Totowa: Humana Press; 2018. 355 p.
28. Wehrens R., Salek R. Metabolomics: practical guide to design and analysis. Boca Raton: CRC Press; 2018. 290 p.
29. Prokopiev I. A., Poryadina L. N., Konoreva L. A., Shavarda A. L., Filippova G. V. Metabolic profiling of *Cladonia* species (*Cladonia-ceae*). *Rastitelnye resursy*. 2018;54(1):98–105. (In Russ.).
30. Loskutov I. G., Shelenga T. V., Konarev A. V., Shavarda A. L., Blinova E. V., Dzubenko N. I. the metabolomic approach to the comparative analysis of wild and cultivated species of oats (*Avena* L.). *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(5):636–642. (In Russ.).
31. Puzanskiy R. K., Emelyanov V. V., Gavrilenko T. A., Shishova M. F. The perspectives of metabolomics studies of potato plants. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(1):112–123. (In Russ.).
32. Kurkin V. A. *Metabolomika rastenij kak metodologicheskaja osnova standartizacii lekarstvennyh rastitel'nyh preparatov. Sbornik tezisev Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Garmonizacija podhodov k farmaceuticheskoy razrabotke"* [Plant metabolomics as a methodological basis for the standardization of herbal medicinal products. Collection of abstracts of the International Scientific and Practical conference "Harmonization of approaches to pharmaceutical technical development"]; 28 Nov., 2018. Moscow: Peoples Friendship University of Russia. P. 107–109. (In Russ.).
33. Peterson E. S., McCue L. A., Schrimpe-Rutledge A. C., Jensen J. L., Walker H., Kobold M. A., Webb S. R., Payne S. H., Ansong Ch., Adkins J. N., Cannon W. R., Webb-Robertson B.-J. M. VESPA: software to facilitate genomic annotation of prokaryotic organisms through integration of proteomic and transcriptomic data. *BMC Genomics*. 2012;13(1:131):1–12. DOI: 10.1186/1471-2164-13-131.
34. Kumar D., Bansal G., Narang A., Basak T., Abbas T., Dash D. Integrating transcriptome and proteome profiling: Strategies and applications. *PROTEOMICS*. 2016;16(19):2533–2544. DOI: 10.1002/pmic.201600140.
35. Gan H., Cai T., Lin X., Wu Y., Wang X., Yang F., Han C. Integrative Proteomic and Transcriptomic Analyses Reveal Multiple Post-transcriptional Regulatory Mechanisms of Mouse Spermatogenesis. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2013;12(5):1144–1157. DOI: 10.1074/mcp.m112.020123.
36. Xia J., Wishart D. S. Using MetaboAnalyst 3.0 for Comprehensive Metabolomics Data Analysis. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2016;55(1):1–91. DOI: 10.1002/cpbi.11.
37. Cherednichenko M. Yu., Dobronogova A. S., Polivanova O. B., Khlebnikova D. A., Sosina A. V. Fundamental and applied aspects of using systems biology. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2020;2(140):47–54. (In Russ.).
38. Lisec J., Schauer N., Kopka J., Willmitzer L., Fernie A. R. Gas chromatography mass spectrometry-based metabolite profiling in plants. *Nature Protocols*. 2006;1:387–396. DOI: 10.1038/nprot.2006.59.
39. De Vos R., Moco S., Lommen A., Keurentjes J. J. B., Bino R. J., Hall R. D. Untargeted large-scale plant metabolomics using liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nature Protocols*. 2007;2:778–791. DOI: 10.1038/nprot.2007.95.

40. Sawada Y., Hirai M.Y. Integrated LC-MS/MS system for plant metabolomics. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2013;4(5):1–6. DOI: 10.5936/csbj.201301011.
41. Hendriks M. M.W.B., Cruz-Juarez L., De Bont D., Hall R. D. Preprocessing and exploratory analysis of chromatographic profiles of plant extracts. *Analytica Chimica Acta*. 2005;545(1):53–64. DOI: 10.1016/j.aca.2005.04.026.
42. Sumner L. W., Huhman D. V., Urbanczyk-Wochniak E., Lei Z. Methods, applications and concepts of metabolite profiling: Secondary metabolism. *Plant Systems Biology. Experientia Supplementum*. 2007;97:195–212. DOI: 10.1007/978-3-7643-7439-6_9.
43. Hardy N. W., Hall R. D. Plant metabolomics: methods and protocols. *Humana Press*. 2012;860:1–10.
44. Kim H. K., Verpoorte R. Sample preparation for plant metabolomics. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*. 2010;21(1):4–13.
45. Dobronogova A. S., Cherednichenko M. Yu. *Sintez vtorichnyh metabolitov v bioontologiyah. Aktual'nye problemy botaniki i ohrany prirody* [Synthesis of secondary metabolites in bioontology. Actual problems of botany and nature protection]. 28–30 Nov., 2017. Simferopol; P. 146–152. (In Russ.).
46. Milman B. L., Zhurkovich I. K. Selected statistics of the use of mass spectral libraries. *Mass-spektrometrija = Mass-spektrometria*. 2014;11(2):123–125. (In Russ.).
47. Fukushima A., Kusano M. Recent progress in the development of metabolome databases for plant systems biology. *Frontiers in plant science*. 2013;4:1–39. DOI: 10.3389/fpls.2013.00073.
48. Sorokina M., Steinbeck, C. Review on natural products databases: where to find data in 2020. *Journal of Cheminformatics*. 2020;12:1–51.
49. Nguyen-Vo T. H., Nguyen L., Do N., Nguyen T. N., Trinh K., Cao H., Le L. T. Plant Metabolite Databases: From Herbal Medicines to Modern Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2020;60(3):1101–1110. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00826>.
50. Mattoli L., Cangi F., Maidecchi A., Ghiara C., Ragazzi E., Tubaro M., Stella L., Tisato F., Traldi P. Metabolomic fingerprinting of plant extracts. *Journal of Mass Spectrometry*. 2006;41(12):1534–1545. DOI: 10.1002/jms.1099.
51. Wolfender J.-L., Glauser G., Bocardb J., Rudazb S. MS-based Plant Metabolomic Approaches for Biomarker Discovery. *Natural Product Communications*. 2009;4(10):1417–1430. DOI: 10.1177/1934578X0900401019.
52. Van der Kooy F., Verpoorte R., Meyer J.J.M. Metabolomic quality control of claimed anti-malarial *Artemisia afra* herbal remedy and *A. afra* and *A. annua* plant extracts. *South African Journal of Botany*. 2008;74(2):186–189. DOI: 10.1016/j.sajb.2007.10.004.
53. Mukherjee P. K., Harwansh R. K., Bshdsur S., Biswas S., Kuchibhatia L. N., Tetali S. D., Raghavendra A. S. Metabolomics of medicinal plants—a versatile tool for standardization of herbal products and quality evaluation of ayurvedic formulations. *Current Science*. 2016;111(10):1624–1630.
54. Frédéric M., Choi Y. H., Angenot L., Harnischfeger G., Lefebvre A. W. M., Verpoorte R. Metabolomic analysis of *Strychnos nux-vomica*, *Strychnos icaja* and *Strychnos ignatii* extracts by 1H nuclear magnetic resonance spectrometry and multivariate analysis techniques. *Phytochemistry*. 2004;65(13):1993–2001.
55. Tuyiringire N., Tusubira D., Munyampundu J.-P., Tolo C. U., Muvunyi C. M., Ogwang P. E. Application of metabolomics to drug discovery and understanding the mechanisms of action of medicinal plants with anti-tuberculosis activity. *Clinical and translational medicine*. 2018;7(29):1–12. DOI: 10.1186/s40169-018-0208-3.
56. Tuyiringire N., Tusubira D., Munyampundu J.-P., Tolo C. U., Muvunyi C. M., Ogwang P. E. Application of metabolomics to drug discovery and understanding the mechanisms of action of medicinal plants with anti-tuberculosis activity. *Clinical and translational medicine*. 2018;7(29):1–12. DOI: 10.1186/s40169-018-0208-3.
57. Chadin I. Chemosystematics – the basis for the study of plant biochemical diversity. *Vestnik Instituta biologii Komi NTs Uro RAN*. 2001;46:23–25. (In Russ.).
58. Wang H. P., Liu Y., Chen C., Xiao H. B. Screening specific biomarkers of herbs using a metabolomics approach: a case study of *Panax ginseng*. *Scientific reports*. 2017;7(1):1–9.
59. Mišić D., Šiler B., Gašić U., Avramov S., Živković S., Nestorović J., Ković J., Milutinović M., Tešić Ž. Simultaneous UHPLC/DAD/(+/-) HESI-MS/MS Analysis of Phenolic Acids and Nepetalactones in Methanol Extracts of *Nepeta* Species: A Possible Application in Chemotaxonomic Studies. *Phytochemical Analysis*. 2015;26(1):72–85. DOI: 10.1002/pca.2538.
60. Sun B., Wu S., Li L., Li H., Zhang Q., Chen H., Li F., Dong F., Yan X. A metabolomic analysis of the toxicity of *Aconitum* sp. alkaloids in rats using gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2009;23(8):1221–1228. DOI: 10.1002/rcm.3992.
61. Zhang X., Wu H., Liao P., Li X., Ni J., Pei F. NMR-based metabonomic study on the subacute toxicity of aristolochic acid in rats. *Food and chemical toxicology*. 2006;44(7):1006–1014. DOI: 10.1016/j.fct.2005.12.004.
62. Mumtaz M. W., Hamid A. A., Akhtar M. T., Anwar F., Rashid U., Al-Zuaidy M. H. An overview of recent developments in metabolomics and proteomics – phytotherapeutic research perspectives. *Frontiers in Life Science*. 2017;10(1):1–37. DOI: 10.1080/21553769.2017.1279573.
63. Yaseen K. M., Vimal K., Anuradha G., Niraj V., Siddharth P., Ameer B. Reverse Pharmacognosy in New Drug Discovery. *Current Pharma Research Journal*. 2007;15(3):31–36.
64. Do Q.-T., Renimel I., Andre P., Lugnier C., Muller C. D., Bernard P. Reverse pharmacognosy: application of Selnergy, a new tool for lead discovery. The example of ϵ -viniferin. *Current drug discovery technologies*. 2005;2(3):161–167.
65. Blondeau S., Do Q. T., Scior T., Bernard P., Morin-Allory L. Reverse pharmacognosy: another way to harness the generosity of nature. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(15):1682–1696.
66. Lagunin A. A., Druzhilovskiy D. S., Rudik A. V., Filimonov D. A., Gawande D., Suresh K., Goel R., Poroikov V. V. Computer evaluation of hidden potential of phytochemicals of medicinal plants of the traditional Indian Ayurvedic medicine. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(2):286–297. (In Russ.).
67. Lagunin A. A., Goel R. K., Gawande D. Y., Pahwa P., Glorioso T. A., Dmitriev A. V., Druzhilovsky D. S. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. *Natural product reports*. 2014;31(11):1585–1611.
68. Allwood J. W., Ellis D. I., Goodacre R. Metabolomic technologies and their application to the study of plants and plant–host interactions. *Physiologia Plantarum*. 2007;132:117–135. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2007.01001.x.
69. Choi H.-C., Kim H. K., Linthorst H. J. M., Hollander J. G., Lefebvre A. W. M., Erkelens C., Nuizillard J. M., Verpoorte R. NMR metabolomics to revisit the tobacco mosaic virus infection in *Nicotiana glauca* leaves. *Journal of Natural Products*. 2006;69:742–748. DOI: 10.1021/np050535b.
70. Avio L., Turrini A., Giovannetti M., Sbrana C. Designing the Ideotype Mycorrhizal Symbionts for the Production of Healthy Food. *Frontiers in Plant Science*. 2018;9:1–19. DOI: 10.3389/fpls.2018.01089.
71. Shtark O. Y., Puzanskiy R. K., Avdeeva G. S., Yurkov A. P., Smolikova G. N., Yemelyanov V. V., Kliukova M. S., Shavarda A. L., Kirpichnikova A. A., Zhernakov A. I., Afonin A. M., Tikhonovich I. A., Zhukov V. A., Shishova M. F. Metabolic alterations in pea leaves during arbuscular mycorrhiza development. *PeerJ*. 2019;7:e7495. DOI: 10.7717/peerj.7495.
72. Murch S. J., Rupasinghe H. P. V., Goodenow D., Saxena P. K. A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qin (*Scutellaria baicalensis* Georgi) genotypes: discovery of novel compounds. *Plant Cell Reports*. 2004;23(6):419–425. DOI: 10.1007/s00299-004-0862-3.
73. Lagunin A., Povydysh M., Ivkin D., Luzhanin V., Krasnova M., Okovityi S., Nosov A., Titova M., Tomilina S., Filimonov D., Poroikov V. Antihypoxic Action of *Panax japonicus*, *Tribulus terrestris* and *Dioscorea deltoidea* Cell Cultures: In Silico and Animal Studies. *Molecular Informatics*. 2020;39:1–12. DOI: 10.1002/minf.202000093.
74. Scognamiglio M., D'Abrosca B., Fiumano V., Golino M., Esposito A., Fiorentin A. Seasonal phytochemical changes in *Phillyrea angustifolia* L.: Metabolomic analysis and phytotoxicity assessment. *Phytochemistry Letters*. 2014;8:163–170. DOI: 10.1016/j.phytol.2013.08.012.

XVI Международная конференция «Фармацевтический бизнес в России – 2021»

11 марта 2021 г., Москва

Полное погружение в реальность фармрынка.

Найдем болевые точки отрасли, назначим лечение
и проведем профилактику!

Возможность принять участие в формировании деловой повестки:

задайте свои вопросы ведущим фармэкспертам, и мы
гарантируем, что ответы на них прозвучат со сцены

Микс-формат:

примите участие очно, на площадке мероприятий, или
дистанционно, посредством подключения к интернет-трансляции

Максимум практической пользы!

Наши мероприятия предназначены для тех, кто хочет получить
новые знания и навыки, найти точки роста и драйверы
развития своей компании!

