

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**КУЗНЄЦОВА ВІКТОРІЯ ЮРІЇВНА**

**УДК 615. 32: 615. 254**

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЖЕРЕЛ ФЕНІЛПРОПАНОЇДІВ  
ТА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЇХ ОСНОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ**

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук**

**Харків – 2020**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**КИСЛИЧЕНКО ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА**  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри хімії природних сполук і нутриціології

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ**  
Запорізький державний медичний університет,  
професор кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків

доктор фармацевтичних наук, професор  
**МАРЧИШИН СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА**  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського  
завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою

доктор фармацевтичних наук, професор  
**МАРТИНОВ АРТУР ВІКТОРОВИЧ**  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології  
імені І. І. Мечникова НАМН України»  
завідувач лабораторії та клінічного відділу  
молекулярної імунофармакології

Захист відбудеться «10» квітня 2020 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «    » березня 2020 року.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянци

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Запальні процеси, які виникають в організмі людини, ускладнюють перебіг багатьох захворювань, підвищують ризики розвитку хронічних патологій, що становить загрозу для здоров'я людини.

Захворювання сечостатевої системи є однією з найбільш важливих проблем сучасної медицини, що обумовлено стійкою тенденцією до зростання кількості пацієнтів на захворювання цієї системи як у світі, так і в Україні. Це, в свою чергу, є причиною зниження якості життя та працездатності, підвищення інвалідизації, що створює низку проблем соціального та економічного характеру у суспільстві. Запальні процеси органів малого тазу можуть призводити до порушень репродуктивної функції, аномальних маткових кровотеч (АМК) у жінок різних вікових груп, а також викликають урологічні захворювання.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 р. було зафіксовано понад 1,7 млн уперше зареєстрованих випадків захворювань сечостатевої системи. Для їх лікування застосовуються як синтетичні препарати, так і лікарські засоби (ЛЗ) рослинного походження.

На сьогодні в Україні розроблено низку програм з розвитку імпортозаміщення ЛЗ. Концепцією розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки передбачена організація вітчизняного виробництва лікарських засобів, що використовуються у лікуванні найбільш поширених захворювань.

Фенілпропаноїди як група біологічно активних речовин (БАР) мають багатовекторну фармакологічну активність та можуть впливати на різні ланки патогенезу захворювань сечостатевої системи. Зокрема фенілпропаноїди мають протизапальну активність, механізм якої полягає у пригніченні активності ключових протеїнів запалення циклооксигенази-2, синтезі протизапальних цитокінів та мають доведений інгібуючий вплив на ферментативні системи каскаду арахідонової кислоти, яка продукує сигнальні молекули другої хвилі запалення.

Проте головною умовою використання рослинних джерел фенілпропаноїдів як ЛЗ є гарантія їх відповідної якості, що відповідає сучасним вимогам. До ДФУ наразі включено понад 250 монографій на лікарську рослинну сировину (ЛРС) та рослинні засоби. Із них понад 100 монографій на сировину, яку стандартизують за кількісним вмістом фенольних сполук, зокрема фенілпропаноїдів. Але далеко не всі види сировини, які представлені на фармацевтичному ринку України, мають сучасні методи контролю якості (МКЯ), що відповідають вимогам ДФУ.

Крім того, як повноцінні джерела фенілпропаноїдів можна розглядати вторинні ресурси плодово-овочеконсервних виробництв, й упровадити практику використання відходів однієї галузі, зокрема харчової, як сировини для фармацевтичної. Вторинна сировина містить значну кількість БАР, у тому числі фенілпропаноїди, які виявляють протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, імуномодулюючу дію. Тому актуальним є цілеспрямований пошук рослинних джерел фенілпропаноїдів із достатньою сировинною базою в Україні для розробки ЛЗ вітчизняного виробництва для лікування захворювань сечостатевої системи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково – дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження можливості розробки вітчизняних ЛЗ для лікування захворювань сечостатевої системи шляхом фармакогностичного дослідження та стандартизації ЛРС і лікарських рослинних засобів, що містять фенілпропаноїди.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- узагальнити дані наукової літератури щодо захворювань сечостатевої системи;
- провести аналіз сучасного стану досліджень щодо рослинних джерел фенілпропаноїдів, ботанічної характеристики, хімічного складу та застосування в медицині грициків звичайних, смородини чорної, цибулі ріпчастої, видів журавлини;
- провести маркетинговий аналіз асортименту ЛЗ для лікування АМК та урологічних захворювань, представлених на фармацевтичному ринку України, і визначити доцільність розробки лікарських рослинних засобів вітчизняного виробництва для лікування захворювань сечостатевої системи;
- провести комплексне порівняльне фітохімічне дослідження сировини сортів смородини чорної, журавлини дрібноплідної, журавлини великоплідної, червоних сортів цибулі ріпчастої, сировини грициків звичайних та обрати перспективні види сировини;
- визначити показники якості сировини, провести її стандартизацію, розробити проекти національних монографій та МКЯ;
- одержати лікарські рослинні засоби на основі обраної перспективної сировини;
- розробити МКЯ лікарських рослинних засобів на основі фенілпропаноїдів;
- підтвердити можливість використання розроблених лікарських рослинних засобів для лікування захворювань сечостатевої системи фармакологічними дослідженнями.

*Об'єкт дослідження* – комплексне фармакогностичне дослідження рослинних джерел фенілпропаноїдів та лікарських засобів на основі фенілпропаноїдів.

*Предмет дослідження* – експериментальне дослідження хімічного складу рослинних джерел фенілпропаноїдів (смородини чорної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок сортів Муза, Ядрена, Оріана, Краса Львова та Софія; журавлини дрібноплідної і журавлини великоплідної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок; цибулі ріпчастої лушпиння сортів Грейтфул Ред, Марс, Веселка, Ред Барон та Робін; грициків звичайних квіток, плодів, листя, трави, коренів), стандартизація перспективних видів сировини, одержання лікарських

рослинних засобів на її основі, розробка МКЯ лікарських засобів, що містять фенілпропаноїди.

**Методи дослідження.** Для ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР використовували методи: ПХ, ТШХ, ВЕРХ, ГХ (ГХ-МС), АЕС, абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій ділянках, титриметрії, гравіметрії, специфічні хімічні реакції. Показники якості сировини визначали за методиками, які наведено у ДФУ. Вивчення анатомічних ознак сировини проводили за допомогою світлової мікроскопії з фотофіксацією. Мікробіологічні дослідження проводили на моделях *in vitro*, фармакологічні дослідження – за стандартними методиками *in vivo*.

Результати експериментальних досліджень статистично оброблені, запропоновані МКЯ є прийнятними за результатами валідаційних досліджень відповідно до вимог ДФУ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі представлено результати оригінального наукового дослідження з теоретичного обґрунтування та практичного вирішення проблеми розробки та стандартизації вітчизняних лікарських рослинних засобів на основі фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи.

Обґрунтовано науково-практичні засади доцільності розробки нових вітчизняних ЛЗ рослинного походження для лікування АМК та урологічних захворювань із застосуванням методів маркетингового дослідження фармацевтичного ринку України.

Уперше проведено комплексне порівняльне фітохімічне дослідження рослинних джерел фенілпропаноїдів (смородини чорної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок сортів Муза, Ядрена, Оріана, Краса Львова та Софія; журавлини дрібноплідної та журавлини великоплідної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок; цибулі ріпчастої лушпиння сортів Грейтфул Ред, Марс, Веселка, Ред Барон та Робін; грициків звичайних квіток, плодів, листя, трави, коренів) як перспективних сировинних джерел для створення лікарських засобів для лікування захворювань сечостатевої системи. Проведеними дослідженнями ідентифіковано та визначено вміст фенілпропаноїдів та інших груп БАР, які можуть впливати на реалізацію протизапальної, протимікробної та кровоспинної активності при лікуванні захворювань сечостатевої системи.

Уперше валідовано методики визначення антоціанів, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, арбутину, філохінону у досліджуваній ЛРС методом ВЕРХ. Уперше для плодів смородини чорної, журавлини дрібноплідної та лушпиння цибулі ріпчастої червоних сортів запропоновано речовини-маркери.

Уперше розроблено підходи до стандартизації грициків трави, смородини чорної плодів свіжих та висушених, які впроваджені при розробці національної монографії ДФУ 2.2 «Грициків трава<sup>N</sup>» та проєктів національних монографій ДФУ 2.4 «Смородини плоди свіжі<sup>N</sup>» та «Смородини плоди висушені<sup>N</sup>».

Уперше розроблено критерії стандартизації відповідно до вимог ДФУ журавлини плодів свіжих та висушених, смородини чорної вичавок, цибулі ріпчастої лушпиння.

Одержано грициків трави екстракти густі, журавлини плодів екстракт сухий, цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий, брикети «Рігліцеп» та збір

«Оксирібурцеп» у формі брикетів, вивчено їх хімічний склад та запропоновано критерії стандартизації. Уперше для грициків трави екстракту густого, журавлини плодів екстракту сухого, цибулі ріпчастої лушпиння екстракту сухого та збору «Оксирібурцеп» у формі брикетів доведено протизапальну та антимикробну активність. Для грициків трави екстракту густого, крім того, підтверджено кровоспинну дію.

Новизну досліджень підтверджено патентами України № 86332 від 25 грудня 2013 р. «Лікарський засіб для корекції надлишкової маси тіла на основі харчових рослин» та № 100886 від 10 серпня 2015 р. «Застосування густого екстракту трави грициків як засобу мембраностабілізуювальної та протизапальної дії».

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень розроблено національну монографію ДФУ 2.2 «Грициків трава<sup>N</sup>» (акти впровадження від 17 травня 2018 р. № 11/593-5, № 11/595-4, № 11/596-5, № 11/602-5), проекти національних монографій ДФУ 2.4 «Смородини плоди свіжі<sup>N</sup>» (акти впровадження від 17 травня 2018 р. № 11/594-5, № 11/601-5, № 11/603-5, № 11/604-5) та «Смородини плоди висушені<sup>N</sup>» (акти впровадження від 17 травня 2018 р. № 11/597-5, № 11/598-5, № 11/599-5, № 11/600-5).

Розроблено проекти МКЯ «Смородини чорної вичавки», «Журавлини плоди свіжі», «Журавлини плоди висушені», «Цибулі ріпчастої лушпиння», «Грициків трави екстракт густий», «Журавлини плодів екстракт сухий», «Цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий».

Розроблено МКЯ лікарського засобу «Афлазин» (реєстраційне посвідчення № UA/11171/01/01 від 12 листопада 2015 р.) та дієтичної добавки «Діурол», які відтворюються у промислових умовах ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» (с. Чайки, Київська область), що підтверджено відповідними актами впровадження (від 17 березня 2017 р. та 12 вересня 2017 р.).

Технологію одержання та МКЯ брикетів «Рігліцеп» і збору «Оксирібурцеп» у формі брикетів апробовано в промислових умовах на базі ТОВ «Фіттекс» (м. Харків), що підтверджено відповідними актами впровадження (від 5 вересня 2019 р.).

Результати досліджень дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну роботу кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії ПВНЗ «Київський медичний університет», кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін

Казахського Національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова, кафедри біології факультету природничих наук Університету Вітовта Великого.

**Особистий внесок здобувача.** Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. Автором особисто здійснено: пошук та аналіз сучасних даних джерел літератури за темою дисертаційної роботи, розроблено оптимальний алгоритм проведення дослідження, автором особисто сплановано та здійснено усі експериментальні дослідження, які представлені в дисертаційній роботі, узагальнено та інтерпретовано одержані результати.

Вивчення хімічного складу, стандартизацію досліджуваної сировини, екстрактів та брикетів, вивчення анатомічних ознак сировини проводили на кафедрі хімії природних сполук і нутриціології НФаУ, кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я (за консультативної допомоги проф. Liudas Ivanauskas), кафедри біології Університету Вітовта Великого (за консультативної допомоги проф. Audrius Sigitas Maruška), вивчення протимікробної активності здійснювали на базі лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМНУ» під керівництвом канд. біол. наук, ст. наук. співроб. Осолодченко Т. П., фармакологічні дослідження проводили на базі лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ під керівництвом д. біол. наук, проф. Малоштан Л. М. та Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом ст. наук. співроб. Шаповал О. М., розробку національних монографій ДФУ проводили спільно з ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (за консультативної допомоги д. фарм. наук, ст. наук. співроб. Котова А. Г. та канд. фарм. наук, ст. наук. співроб. Котової Е. Е.).

Співавторами наукових праць дисертанта захищено кандидатські дисертації: Суцук Н. А. «Фармакогностичне дослідження продуктів комплексної переробки смородини чорної та створення фітозасобів на їх основі», Харків, 2014, 149 с.; Колісник Ю. С. «Фармакогностичне дослідження *Capsella bursa pastoris* (L.) Medik.», Харків, 2016, 163 с.

Разом із Суцук Н. А. проведено вивчення листя, вичавок та бруньок смородини чорної сорту Ядрена. У дисертаційній роботі представлено результати комплексного фармакогностичного вивчення плодів свіжих, плодів висушених та вичавок плодів сортів Муза, Оріана, Софія, Краса Львова та Ядрена, стандартизації сировини та розробки проєктів національних монографій «Смородини чорної плоди свіжі<sup>N</sup>» та «Смородини чорної плоди висушені<sup>N</sup>».

Разом із Колісник Ю. С. було досліджено траву грициків та вивчено деякі класи сполук, зокрема вуглеводи, карбонові кислоти, фенольні сполуки, одержано та досліджено ліпофільну фракцію сировини. Нами проведено порівняльне фітохімічне вивчення листя, квіток, плодів, трави та коренів грициків звичайних з вибором перспективної ЛРС, її стандартизацію та розробку національної монографії ДФУ «Грициків трава<sup>N</sup>».

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи були представлені на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях: 4-й науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 29-30 вересня 2011 р.); II науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 17-18 листопада 2011 р.); II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі» (Луганськ, 29 березня 2012 р.); III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р.); I Міжнародній науково-практичній конференції «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, 11-12 квітня 2013 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 20-21 грудня 2013 р.); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 7-8 листопада 2014 р.); X науково-практичної конференції «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» (Душанбе, 24 апреля 2015 г.); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 12-13 листопада 2015 р.); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 21-23 березня 2016 р.); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 24-25 березня 2016 р.); International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: The experience of Poland and Ukraine» (Lublin, 20-21 October 2017); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 14-15 листопада 2017 р.); Proceedings of articles the international scientific conference «Science and life» (Czech Republic, Karlovy Vary-Kyev, Ukraine, 16-17 November 2017); The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice (Kaunas, 15 December, 2017); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти рослинного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018 р.); 9th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2018» (Kaunas, 9 November, 2018); XI науково-практичній INTERNET-конференції «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 24 травня 2019 р.); XXII Tarptautinė Baltijos šalių konferencija BaltPharm Forum 2019 (Kaunas, 13-14 April 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 54 наукові праці, у тому числі 30 статей у наукових фахових виданнях (15 – у наукових фахових виданнях України, 15 – у зарубіжних фахових виданнях, з яких 4 входять



до наукометричної бази Scopus), 22 тези доповідей, 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 450 сторінках, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 7 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 295 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 56 таблицями та 124 рисунками. Список використаних джерел містить 401 найменування.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Розділ 1. Сучасний стан досліджень рослинних джерел фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи (Огляд літератури).** В огляді літератури наведено дані про сучасний стан захворюваності та напрямки фармакотерапії патологій сечостатевої системи, зокрема АМК, циститу та пієлонефриту.

Дані літератури свідчать, що фенілпропаноїди є перспективними в плані створення на їх основі ефективних лікарських засобів для лікування вищезазначених захворювань.

У розділі представлено інформацію про перспективи застосування грициків звичайних, смородини чорної, цибулі ріпчастої, видів журавлини як джерел фенілпропаноїдів, що стало підґрунтям для вибору об'єктів дослідження.

**Розділ 2. Теоретичне обґрунтування вибору об'єктів дослідження. Методи та методики дослідження.** У розділі наведено алгоритм проведення дослідження щодо теоретичного обґрунтування можливості розробки вітчизняних лікарських рослинних засобів на основі фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи (рис. 1).

Представлено обґрунтування вибору рослинних джерел фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи. Запропоновано схему вибору перспективних груп фенілпропаноїдів, які можуть бути використані у профілактиці та лікуванні АМК, циститу та пієлонефриту (рис. 2).

Серед груп фенілпропаноїдів флавоноїди, антоціани та гідроксикоричні кислоти раціонально поєднують антимікробну, протизапальну, спазмолітичну, кровоспинну, діуретичну, антиоксидантну, імуномодулюючу активність.

Сировинними джерелами флавоноїдів, антоціанів та гідроксикоричних кислот, які використовуються у традиційній та альтернативній медицині для лікування захворювань сечостатевої системи, із забезпеченою сировинною базою в Україні є грицики звичайні, смородина чорна, види журавлини та цибуля ріпчаста.

Обрані рослини є представниками флори України, для яких відсутні сучасні МКЯ сировини. У розділі наведено методи та методики, які використовувалися при дослідженні сировини та лікарських рослинних засобів.

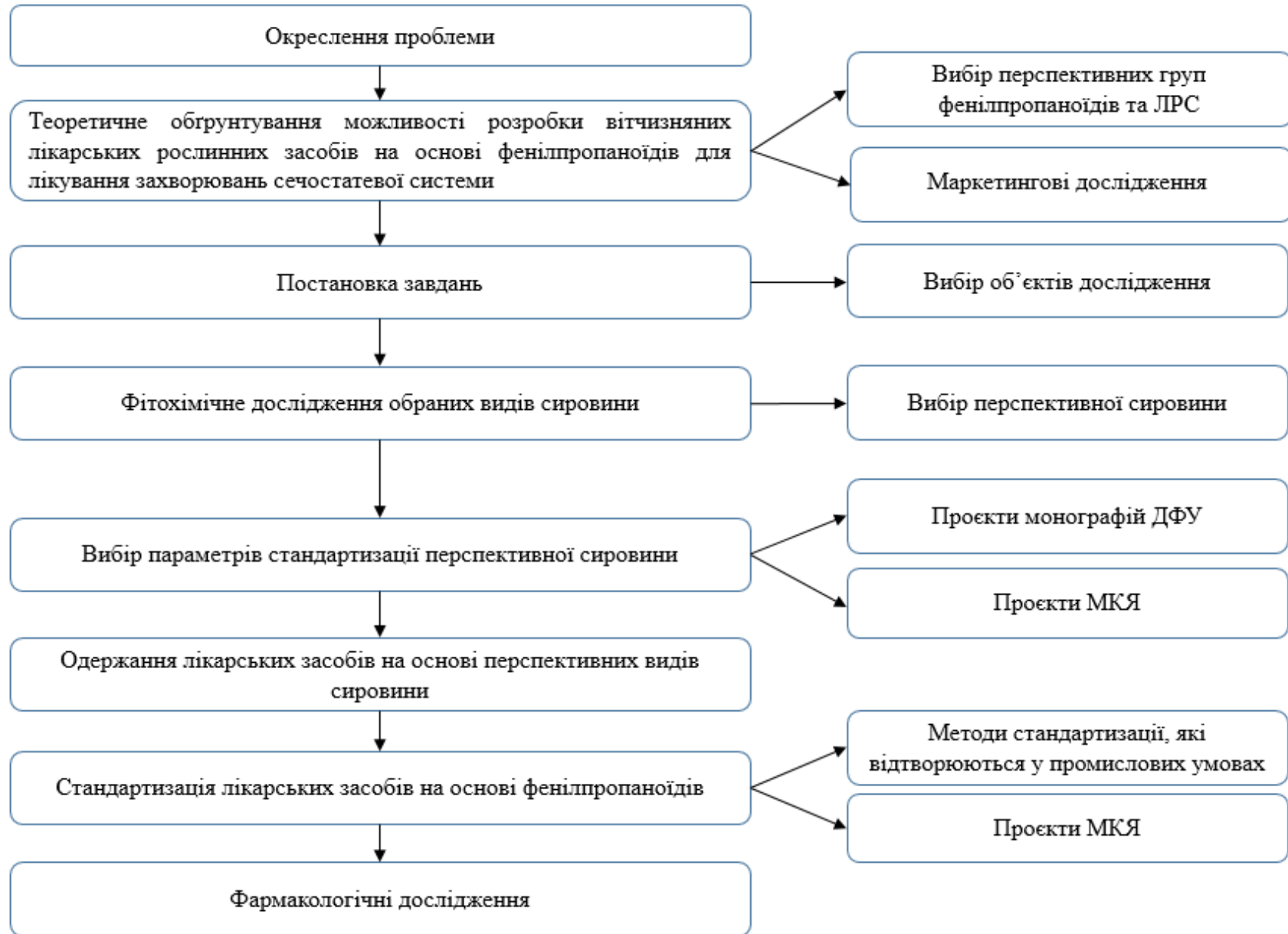


Рис. 1 Алгоритм проведення дослідження

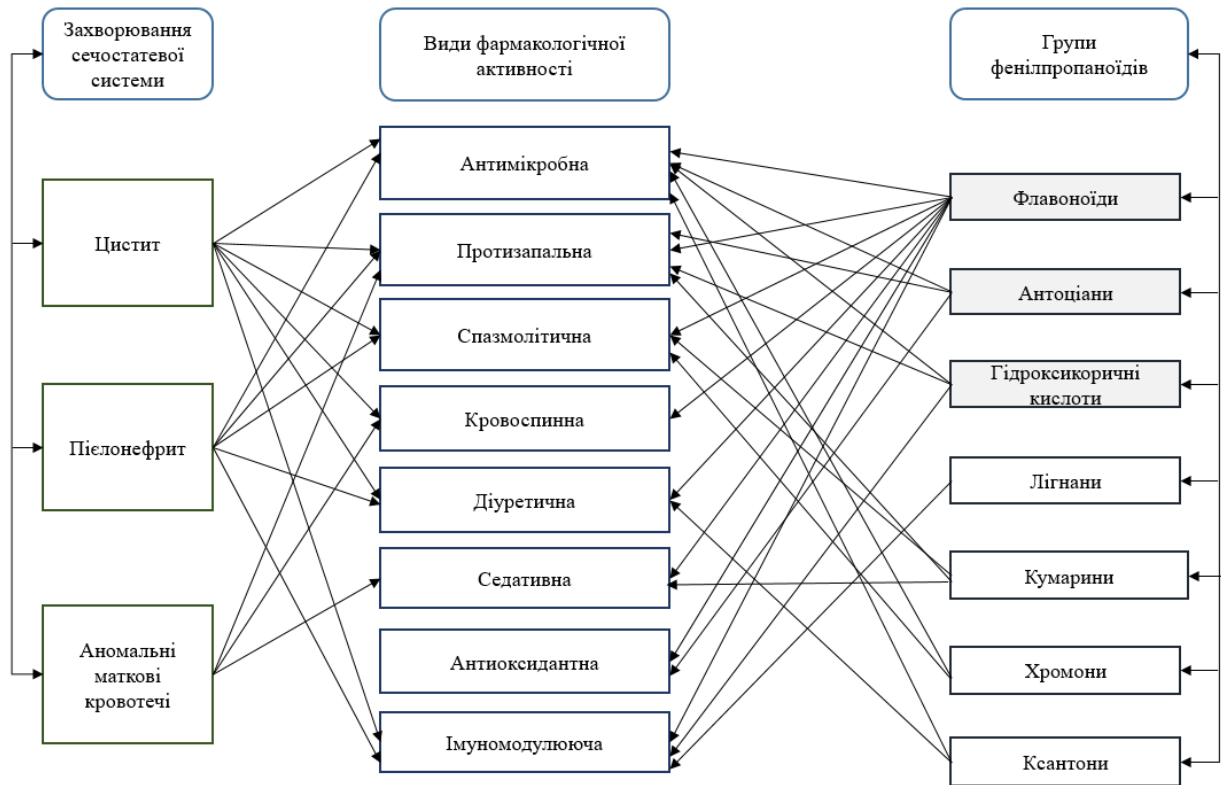


Рис. 2 Схема вибору перспективних груп фенілпропаноїдів, які можуть бути використані у профілактиці та лікуванні захворювань сечостатевої системи

**Розділ 3. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування аномальних маткових кровотеч та урологічних захворювань.** У розділі представлено результати аналізу ринку лікарських засобів для лікування АМК та урологічних захворювань.

При вивченні та визначенні структури ринку урологічних та антигеморагічних ЛЗ, зареєстрованих в Україні, було використано дані Державного реєстру лікарських засобів України, дослідницьких компаній та виробничих підприємств, інформаційних довідників «Компендіум», які узагальнено за допомогою методів маркетингового аналізу.

Установлено, що вітчизняний ринок препаратів для лікування урологічних захворювань та АМК хоча і характеризується широтою асортименту, але має обмежену кількість препаратів природного походження з вираженою протизапальною, антимікробною та кровоспинною активністю. Слід також зазначити, що БАР грициків звичайних, смородини чорної плодів, журавлини плодів не входять до складу жодного вітчизняного лікарського препарату для лікування захворювань сечостатевої системи. Це стало підґрунтям для їх комплексного фармакогностичного вивчення та створення лікарських засобів для лікування захворювань сечостатевої системи з протизапальною, антимікробною та кровоспинною дією.

**Розділ 4. Ідентифікація та визначення вмісту фенілпропаноїдів та інших груп фенольних сполук у досліджуваній сировині.** Попередніми фітохімічними дослідженнями у сировині грициків звичайних, смородини чорної, цибулі ріпчастої

червоних сортів та видів журавлини встановлено наявність флавоноїдів, антоціанів, гідроксикоричних кислот та інших груп фенольних сполук.

У результаті проведеного дослідження флавоноїдів методом ВЕРХ у смородини чорної плодах виявлено 5 сполук (кверцетин, кемпферол, гіперозид, ізокверцитрин, апігенін-7-глюкозид), у цибулі ріпчастої лушпинні – 4 сполуки (кверцетин, кемпферол, апігенін-7-глюкозид, гіперозид), у грициків звичайних траві – 7 сполук (лютеолін, кверцетин, кемпферол, ізокверцитрин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, 6,7-дигідроізофлавоон) та у журавлини дрібноплідної плодах – кверцетин. Хроматограми флавоноїдів на прикладі цибулі ріпчастої лушпиння сорту Марс наведено на рис. 3.

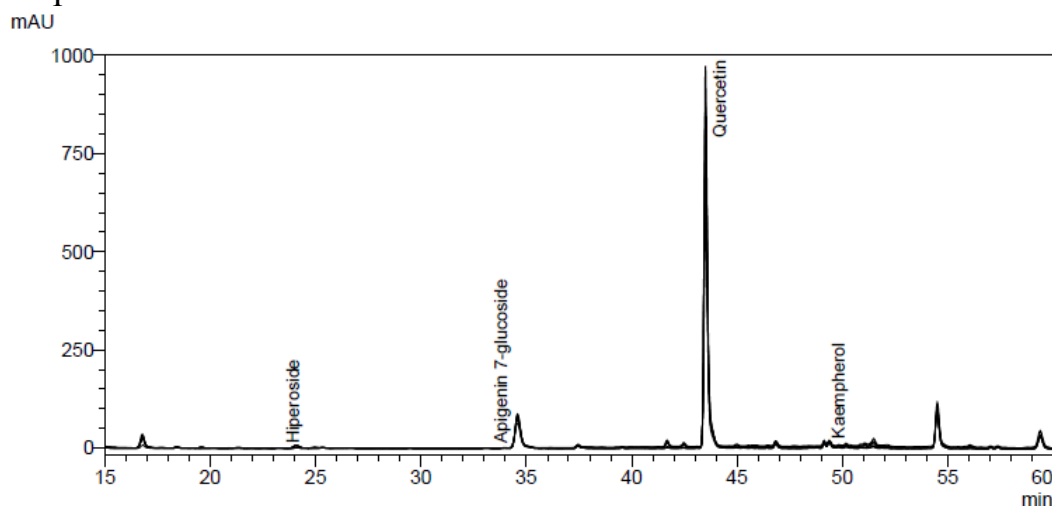


Рис. 3 Хроматограма флавоноїдів цибулі ріпчастої лушпиння

У смородини чорної плодах вміст апігенін-7-глюкозиду був найбільшим серед ідентифікованих сполук та склав 0,28 мг/г. Вміст кверцетину у журавлини дрібноплідної плодах свіжих був на рівні 0,16 мг/г. Апігенін-7-глюкозид та ізокверцитрин були домінуючими за вмістом флавоноїдами у грициків звичайних траві (0,63 мг/г та 0,57 мг/г відповідно). Цибулі ріпчастої лушпиння накопичувало значну кількість кверцетину – 10,22 мг/г.

Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст флавоноїдів у досліджуваній сировині. Значний вміст флавоноїдів визначено у цибулі ріпчастої лушпинні усіх сортів. Результати наведено у табл. 1.

Таблиця 1

**Кількісний вміст флавоноїдів у цибулі ріпчастої лушпинні червоних сортів**

Сорти цибулі ріпчастої	Вміст флавоноїдів, % у перерахунку на абсолютно суху сировину (m = 5)
Марс	4,34 ± 0,13
Ред Барон	4,13 ± 0,12
Веселка	3,89 ± 0,12
Робін	4,20 ± 0,13
Грейтфул Ред	4,29 ± 0,13

Примітка. Вірогідність похибки  $P < 0,05$ .

Установлено, що у сировині смородини чорної та видах журавлини вміст флавоноїдів зменшувався у ряду: плоди висушені > плоди свіжі > вичавки. У результаті проведених досліджень визначено, що значне накопичення флавоноїдів у грицках звичайних спостерігалось у надземній частині, зокрема у квітках та плодах, тоді як у коренях їх вміст був найменшим. Результати визначення кількісного вмісту флавоноїдів у сировині грициків звичайних наведено на рис. 4.

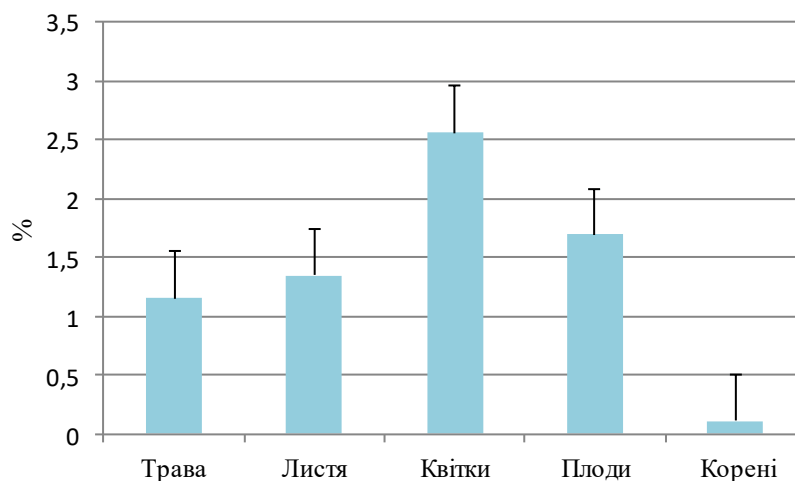


Рис. 4 Діаграма кількісного вмісту флавоноїдів у сировині грициків звичайних

Методом ВЕРХ у цибулі ріпчастої лушпинні сорту Марс, смородини чорної сорту Муза та журавлини дрібноплідної плодах свіжих ідентифіковано 11, 13 та 9 антоціанів відповідно. Хроматограму антоціанів на прикладі журавлини дрібноплідної плодів представлено на рис. 5.

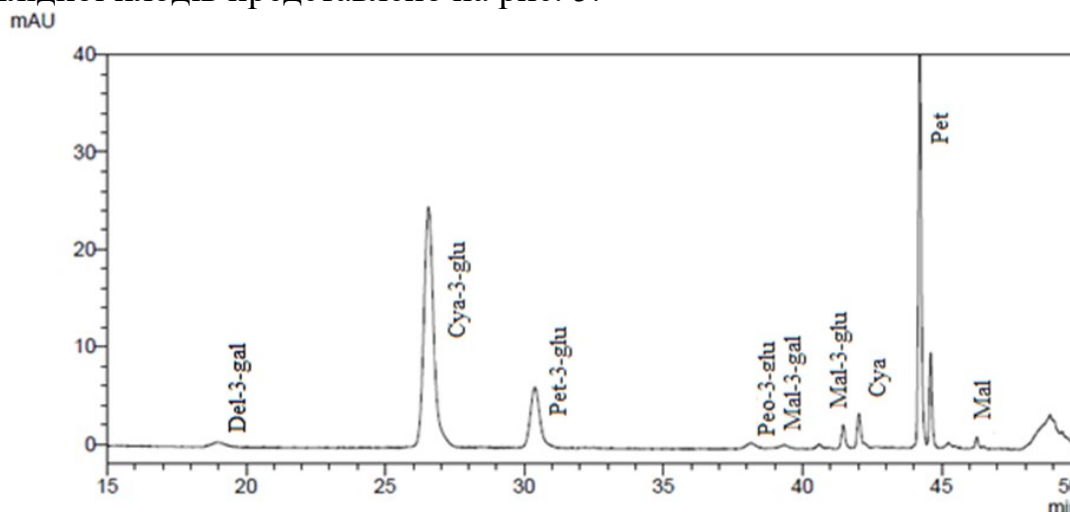


Рис. 5 Хроматограма антоціанів журавлини дрібноплідної плодів

Вміст антоціанів, визначений методом ВЕРХ, у смородини чорної плодах склав 26,91 мг/г, журавлини дрібноплідної плодах – 10,18 мг/г, цибулі ріпчастої лушпинні – 1,59 мг/г. Смородини чорної плоди накопичували переважно похідні дельфінідину, зокрема дельфінідину-3-*O*-арабінозид (13,40 мг/г), дельфінідин (9,42 мг/г) та дельфінідину-3-*O*-глюкозид (3,04 мг/г), частка яких складала понад

95 % (рис. 6 А). У журавлини плодах переважали похідні ціанідину (55,11 %), вміст яких складав 5,61 мг/г (рис. 6 Б). Похідні пеонідину в цибулі ріпчастої лушпинні визначено у найбільшій кількості (0,80 мг/г), що становило 50,31 %, вміст похідних ціанідину склав 0,43 мг/г (27,04 %) (рис. 6 В).

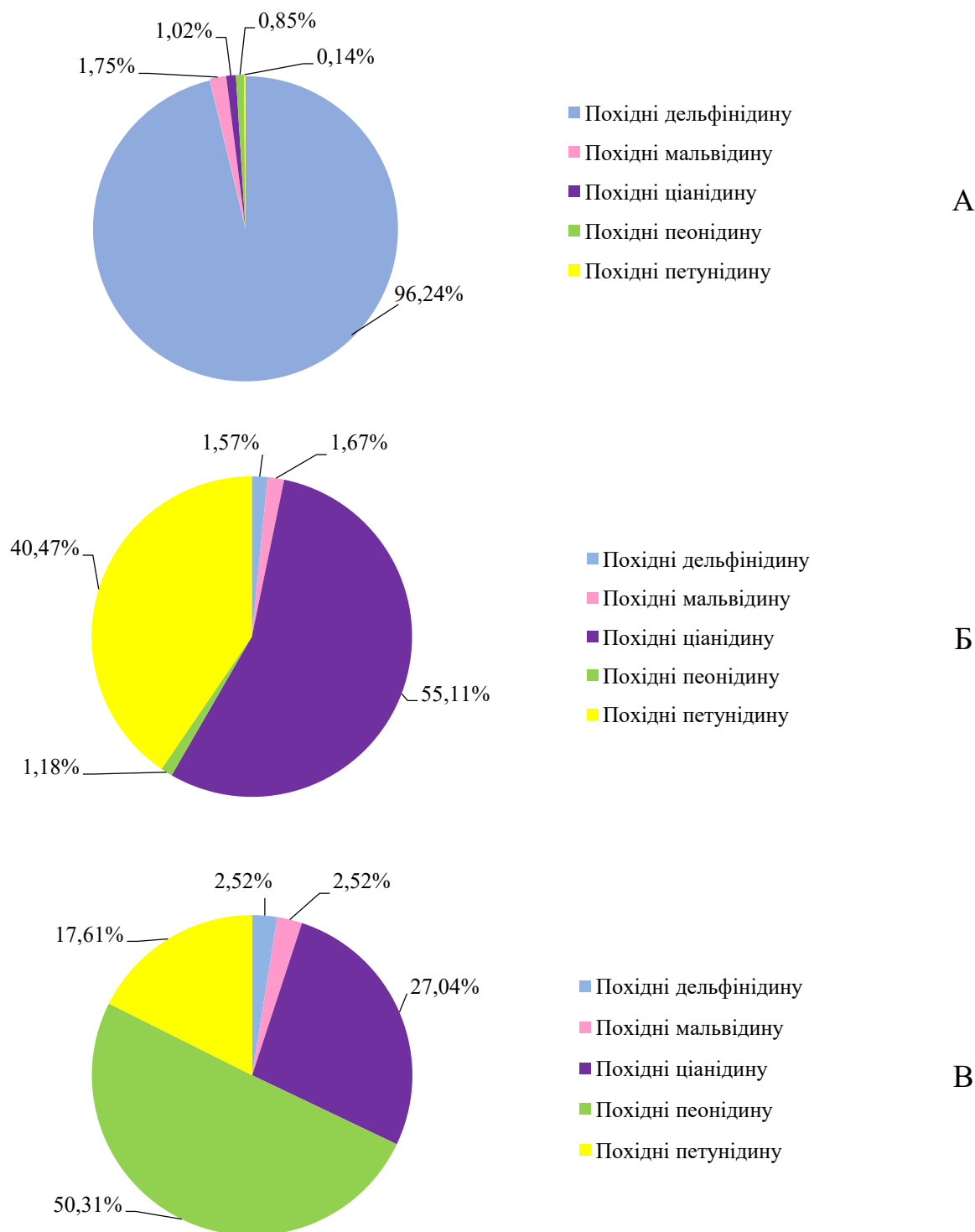


Рис. 6 Діаграма компонентного складу антоціанів смородини чорної плодів (А), журавлини дрібноплідної плодів (Б) та цибулі ріпчастої лушпиння (В)

Одержані дані свідчать, що сировина смородини чорної домінувала за вмістом антоціанів. Розподіл антоціанів визначено у ряду: вичавки > плоди свіжі > плоди висушені, що вказувало на переважне накопичення антоціанів у шкірці плодів. Найбільший вміст антоціанів серед досліджуваної сировини визначено у сировині смородини чорної сорту Муза, лушпинні цибулі ріпчастої сорту Марс та у сировині журавлини великоплідної.

Результати визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот спектрофотометричним методом представлено у табл. 2 на прикладі сировини смородини чорної сорту Муза, цибулі ріпчастої сорту Грейтфул Ред, журавлини дрібноплідної та грициків звичайних.

Таблиця 2

### Кількісний вміст гідроксикоричних кислот у досліджуваній сировині

Сировина		Вміст, % у перерахунку на абсолютно суху сировину (m = 5)
Смородина чорна сорту Муза	плоди свіжі	1,25 ± 0,04
	плоди висушені	1,49 ± 0,05
	вичавки	0,91 ± 0,03
Журавлина дрібноплідна	плоди свіжі	1,10 ± 0,04
	плоди висушені	1,22 ± 0,04
	вичавки	0,68 ± 0,02
Цибулі ріпчастої лушпиння сорту Грейтфул Ред		1,16 ± 0,04
Грицики звичайні	трава	5,42 ± 0,16
	листя	3,88 ± 0,14
	квітки	7,16 ± 0,21
	плоди	5,33 ± 0,16
	корені	0,55 ± 0,02

Примітка. Вірогідність похибки  $P < 0,05$ .

У результаті дослідження фенольних кислот методом ВЕРХ у смородині чорної плодах ідентифіковано *транс*-коричну, хлорогенову, кофейну та галову кислоти, у журавлини дрібноплідної плодах – хлорогенову, неохлорогенову, кофейну та *транс*-коричну кислоти, у грициків звичайних траві – хлорогенову, неохлорогенову, *транс*-коричну, ферулову та галову кислоти, у цибулі ріпчастої лушпинні – хлорогенову та кофейну кислоти.

Визначення вмісту проціанідинів проводили спектрофотометричним методом. Установлено, що проціанідини переважно накопичувалися у шкірці плодів смородини чорної усіх досліджуваних сортів (рис. 7), зокрема у вичавках смородини сорту Муза ( $2,70 \pm 0,08$  %) та вичавках плодів журавлини дрібноплідної ( $1,41 \pm 0,04$  %) та журавлини великоплідної ( $1,36 \pm 0,04$  %). У сировині цибулі ріпчастої максимальний вміст проціанідинів визначено у лушпинні сорту Робін ( $1,12 \pm 0,03$  %), у сировині грициків звичайних – у квітках ( $0,49 \pm 0,02$  %).

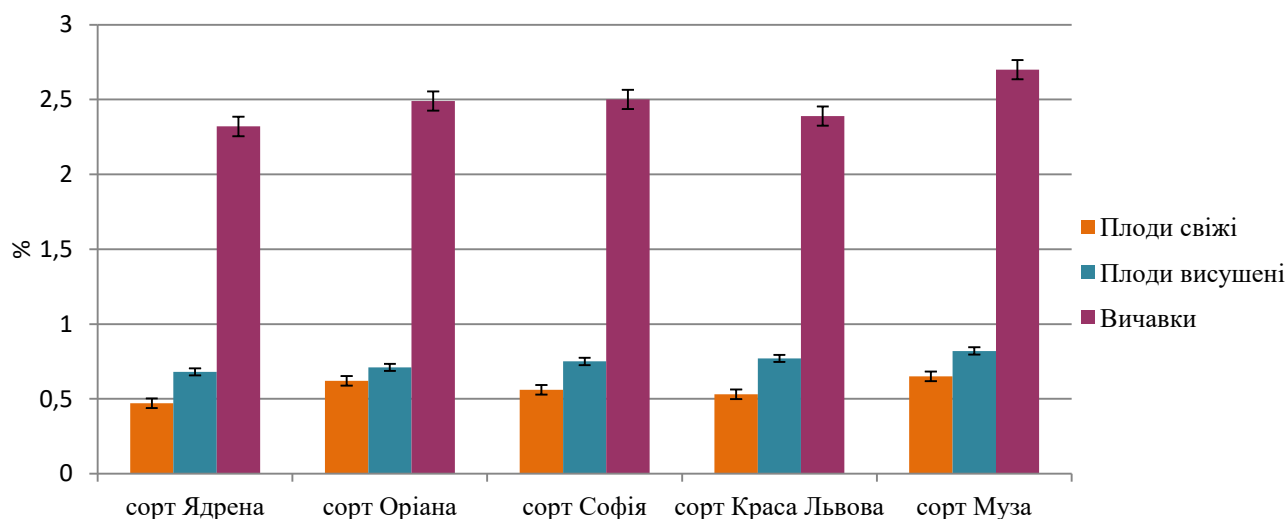


Рис. 7 Кількісний вміст проціанідинів у сировині смородини чорної

Вміст танінів та поліфенолів визначали методом абсорбційної спектрофотометрії за методикою ДФУ. Найбільший вміст поліфенолів і танінів спостерігався у смородини чорної плодах висушених сорту Муза ( $1,29 \pm 0,04$  % та  $1,75 \pm 0,05$  %) і квітках грициків ( $0,87 \pm 0,03$  % та  $1,33 \pm 0,05$  % відповідно). Результати дослідження наведено у табл. 3.

Таблиця 3

**Кількісний вміст танінів та поліфенолів у досліджуваній сировині**

Сировина			Вміст, % у перерахунку на абсолютно суху сировину ( $m = 5$ )	
			Таніни	Поліфеноли
1			2	3
Смородина чорна	Сорт Ядрена	Плоди свіжі	$0,32 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,02$
		Плоди висушені	$0,76 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,05$
		Вичавки	$0,21 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$
	Сорт Оріана	Плоди свіжі	$0,37 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,03$
		Плоди висушені	$0,92 \pm 0,03$	$1,56 \pm 0,05$
		Вичавки	$0,25 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,02$
	Сорт Софія	Плоди свіжі	$0,43 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,02$
		Плоди висушені	$0,98 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,05$
		Вичавки	$0,28 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,02$
	Сорт Краса Львова	Плоди свіжі	$0,29 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$
		Плоди висушені	$1,05 \pm 0,03$	$1,67 \pm 0,05$
		Вичавки	$0,18 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,01$
Сорт Муза	Плоди свіжі	$0,40 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03$	
	Плоди висушені	$1,29 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,05$	
	Вичавки	$0,26 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,02$	
Журавлина дрібноплідна	Плоди свіжі	$0,31 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$	
	Плоди висушені	$0,69 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,03$	
	Вичавки	$0,20 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	



1		2	3	
Журавлина великоплідна		Плоди свіжі	0,28 ± 0,01	0,47 ± 0,01
		Плоди висушені	0,61 ± 0,02	0,90 ± 0,03
		Вичавки	0,18 ± 0,01	0,39 ± 0,01
Цибуля ріпчаста	Сорт Марс	Лушпиння	0,20 ± 0,01	0,44 ± 0,01
	Сорт Ред Барон		0,16 ± 0,01	0,39 ± 0,01
	Сорт Веселка		0,15 ± 0,01	0,31 ± 0,01
	Сорт Робін		0,27 ± 0,01	0,57 ± 0,02
	Сорт Грейтфул Ред		0,24 ± 0,01	0,46 ± 0,02
Грицики звичайні	Трава		0,51 ± 0,02	0,98 ± 0,03
	Листя		0,65 ± 0,02	1,19 ± 0,03
	Квітки		0,87 ± 0,03	1,33 ± 0,05
	Плоди		0,74 ± 0,02	1,28 ± 0,04
	Корені		0,12 ± 0,01	0,35 ± 0,01

Примітка. Вірогідність похибки  $P < 0,05$ .

Методом ВЕРХ у журавлини дрібноплідної плодах був ідентифікований та визначений кількісний вміст арбутину в кількості 0,60 мг/г. Вміст суми фенологлікозидів у плодах журавлини дрібноплідної, визначений методом спектрофотометрії, склав  $3,14 \pm 0,12$  %.

Оксидативний стрес відіграє провідну роль у розвитку хронічного запалення, зокрема і захворювань сечостатевої системи. Тому методом ВЕРХ із постколонковою дериватизацією АВТС катіон-радикалом було визначено антиоксидантну активність досліджуваної сировини *in vitro*, яка склала 7,45 мг/г для смородини чорної плодів, 2,91 мг/г – для цибулі ріпчастої лушпиння, 1,13 мг/г – для журавлини дрібноплідної плодів та 0,35 мг/г – для грициків звичайних трави. Значна антиоксидантна активність смородини чорної плодів свіжих корелює з високим вмістом фенілпропаноїдів.

Для подальших фітохімічних досліджень як найбільш перспективну сировину було обрано сировину смородини чорної сорту Муза, цибулі ріпчастої сорту Марс та журавлини дрібноплідної з огляду на встановлений експериментальними дослідженнями найбільший кількісний вміст фенілпропаноїдів та інших груп фенольних сполук. Зважаючи на відсутність явної переваги вмісту фенілпропаноїдів у певному виді сировини грициків, для вибору перспективної сировини вирішено продовжити вивчення БАР у траві, листі, квітках, плодах грициків звичайних.

**Розділ 5. Ідентифікація та визначення вмісту інших груп БАР у перспективних видах сировини.** Органічні кислоти поряд із фенілпропаноїдами мають протизапальні властивості. Методом ГХ-МС було вивчено органічні кислоти в перспективних видах сировини.

Кількісний вміст ідентифікованих органічних кислот на прикладі грициків звичайних трави, смородини чорної плодів висушених та вичавок, журавлини дрібноплідної плодів висушених та вичавок, цибулі ріпчастої лушпиння наведено у табл. 4.

**Вміст органічних кислот у сировині смородини чорної, журавлини дрібноплідної, цибулі ріпчастої та грициків звичайних**

№ з/п	Кислота	Вміст, мг/кг					
		Грицики звичайні	Смородина чорна		Журавлина дрібноплідна		Цибуля ріпчаста
			Трава	Плоди	Вичавки	Плоди	Вичавки
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Капронова	15,90 ± 0,32	13,60 ± 0,41	11,80 ± 0,39	9,40 ± 0,28	10,30 ± 0,31	–
2	Щавлева	297,20 ± 8,92	3321,20 ± 99,64	2618,50 ± 78,56	3863,30 ± 115,90	2751,50 ± 85,55	120,00 ± 3,60
3	Малонова	156,40 ± 4,69	701,90 ± 21,06	684,80 ± 20,54	753,60 ± 22,61	703,50 ± 21,10	91,60 ± 2,75
4	Фумарова	316,50 ± 9,49	79,40 ± 2,38	38,20 ± 1,15	123,20 ± 3,69	67,80 ± 2,03	32,30 ± 0,97
5	Бурштинова	212,80 ± 6,38	453,60 ± 13,61	412,00 ± 12,36	564,30 ± 16,93	603,80 ± 18,11	420,30 ± 12,61
6	Бензойна	8,50 ± 0,26	79,60 ± 2,39	34,80 ± 1,04	84,10 ± 2,52	48,40 ± 1,45	26,10 ± 0,78
7	Глутарова	12,30 ± 0,37	–	–	–	–	8,90 ± 0,27
8	Фенілоцтова	6,80 ± 0,20	16,30 ± 0,49	7,90 ± 0,24	12,50 ± 0,37	4,60 ± 0,14	8,10 ± 0,24
9	Саліцилова	11,20 ± 0,34	78,80 ± 2,36	36,30 ± 1,09	81,60 ± 2,44	55,40 ± 1,66	3,20 ± 0,10
10	Лауринова	120,50 ± 3,61	65,20 ± 1,96	–	39,90 ± 1,19	35,20 ± 1,05	19,30 ± 0,58
11	Гепта-2,4-дієнова	1430,90 ± 42,93	–	–	–	–	–
12	Міристинова	100,40 ± 3,01	–	–	–	–	–
13	Яблучна	1958,80 ± 58,76	6523,10 ± 195,69	958,10 ± 28,74	7633,00 ± 228,99	1051,30 ± 31,54	994,60 ± 29,84
14	Пентадеканова	43,70 ± 1,31	–	–	–	–	–
15	Азелаїнова	67,80 ± 2,03	162,10 ± 4,86	124,40 ± 3,73	156,20 ± 4,68	110,30 ± 3,31	84,60 ± 2,54

Продовж. табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8
16	14-Метилпентадеканова	24,90 ± 0,75	–	–	–	–	–
17	Пальмітинова	2706,20 ± 81,18	–	–	–	–	–
18	Пальмітолеїнова	150,80 ± 4,52	–	–	–	–	–
19	Гептадеканова	41,90 ± 1,26	–	–	–	–	–
20	7,10,13-Гексакатриєнова	294,40 ± 8,83	–	–	–	–	–
21	Стеаринова	392,50 ± 11,77	–	–	–	–	–
22	Лимонна	2614,90 ± 78,44	9546,30 ± 286,39	5529,90 ± 165,89	10520,10 ± 315,60	6323,90 ± 189,72	795,60 ± 23,87
23	Олеїнова	366,00 ± 10,98	–	–	–	–	–
24	11-Октадеценева	186,50 ± 5,59	–	–	–	–	–
25	Лінолева	1699,00 ± 50,97	142,00 ± 4,26	–	–	–	–
26	Ліноленова	2646,70 ± 79,40	108,40 ± 3,25	–	–	–	–
27	Ванілінова	30,10 ± 0,90	36,10 ± 1,08	16,40 ± 0,49	22,40 ± 0,67	9,20 ± 0,27	–
28	Арахінова	89,10 ± 2,67	–	–	–	–	–
29	11-Ейкозенова	117,30 ± 3,52	–	–	–	–	–
30	Бегенова	34,40 ± 1,03	–	–	–	–	–
31	4-Гідроксибензойна	–	68,10 ± 2,04	87,80 ± 2,63	104,30 ± 3,13	114,90 ± 3,45	–
32	Тетракозанова	35,10 ± 1,05	–	–	–	–	–
33	Ферулова	85,00 ± 2,55	19,50 ± 0,58	–	11,90 ± 0,36	–	12,80 ± 0,38

Примітка. «–» – кислота не виявлена.

Установлено, що лимонна та яблучна кислоти переважали за кількісним вмістом у всіх об'єктах дослідження. Найбільший їх вміст визначено у журавлини дрібноплідної плодах (10520,10 мг/кг та 7633,00 мг/кг) та смородини чорної плодах (9546,30 мг/кг та 6523,10 мг/кг відповідно). Дані діаграми (рис. 8) чітко демонструють перевагу кількісного вмісту органічних кислот у плодах журавлини дрібноплідної та смородини чорної. Результати визначення вмісту суми вільних органічних кислот методом титриметрії представлені у табл. 5.

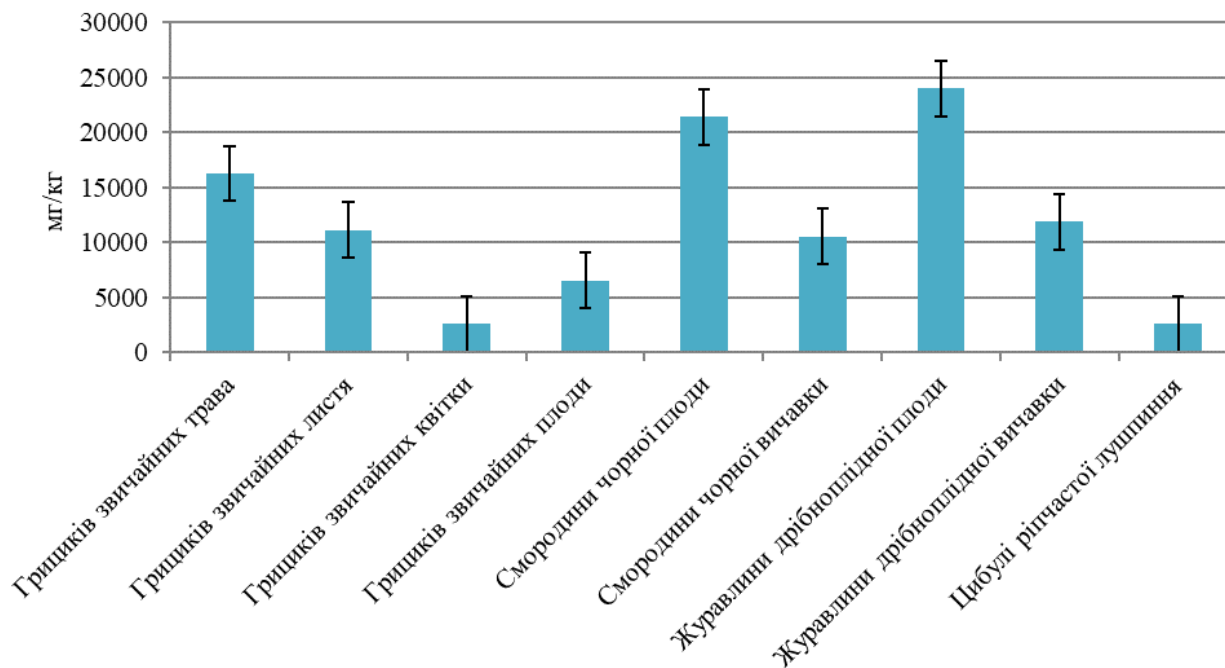


Рис. 8 Вміст органічних кислот у досліджуваній сировині, визначений методом ГХ-МС

Таблиця 5

**Кількісний вміст вільних органічних кислот у досліджуваній сировині**

№ з/п	Сировина	Вміст, % у перерахунку на абсолютно суху сировину (m = 5)
1	Смородини чорної плоди свіжі	3,47 ± 0,21
2	Смородини чорної плоди висушені	2,86 ± 0,14
3	Смородини чорної вичавки	1,44 ± 0,07
4	Журавлини дрібноплідної плоди свіжі	4,97 ± 0,30
5	Журавлини дрібноплідної плоди висушені	4,06 ± 0,20
6	Журавлини дрібноплідної вичавки	2,24 ± 0,13
7	Грициків звичайних трава	2,57 ± 0,13
8	Грициків звичайних листя	3,09 ± 0,15
9	Грициків звичайних квітки	1,13 ± 0,06
10	Грициків звичайних плоди	1,67 ± 0,10
11	Цибулі ріпчастої лушпиння	0,32 ± 0,02

Примітка. Вірогідність похибки  $P < 0,05$ .

Максимальний вміст суми вільних органічних кислот визначено у журавлини дрібноплідної плодах свіжих ( $4,97 \pm 0,30$  %), мінімальний – у цибулі ріпчастої лушпинні ( $0,32 \pm 0,02$  %).

Ненасичені викомолекулярні жирні кислоти сприяють послабленню запальних процесів в органах сечовидільної системи. Крім того, вони активно застосовуються при порушеннях гормонального стану, що актуально у лікуванні АМК. Методом ГХ вивчено жирнокислотний склад досліджуваної сировини. Хроматограму жирнокислотного складу ліпофільної фракції на прикладі цибулі ріпчастої лушпиння представлена на рис. 9. У ліпофільних фракціях усіх досліджуваних об'єктах превалювали за вмістом ненасичені жирні кислоти (рис. 10).

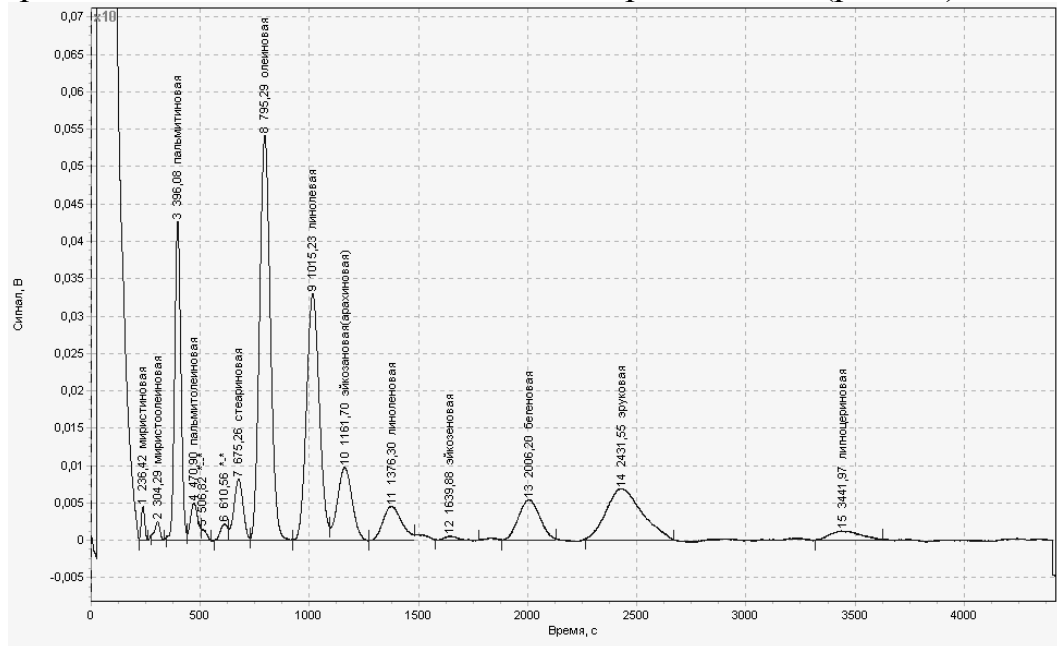


Рис. 9 Хроматограма жирнокислотного складу ліпофільної фракції цибулі ріпчастої лушпиння

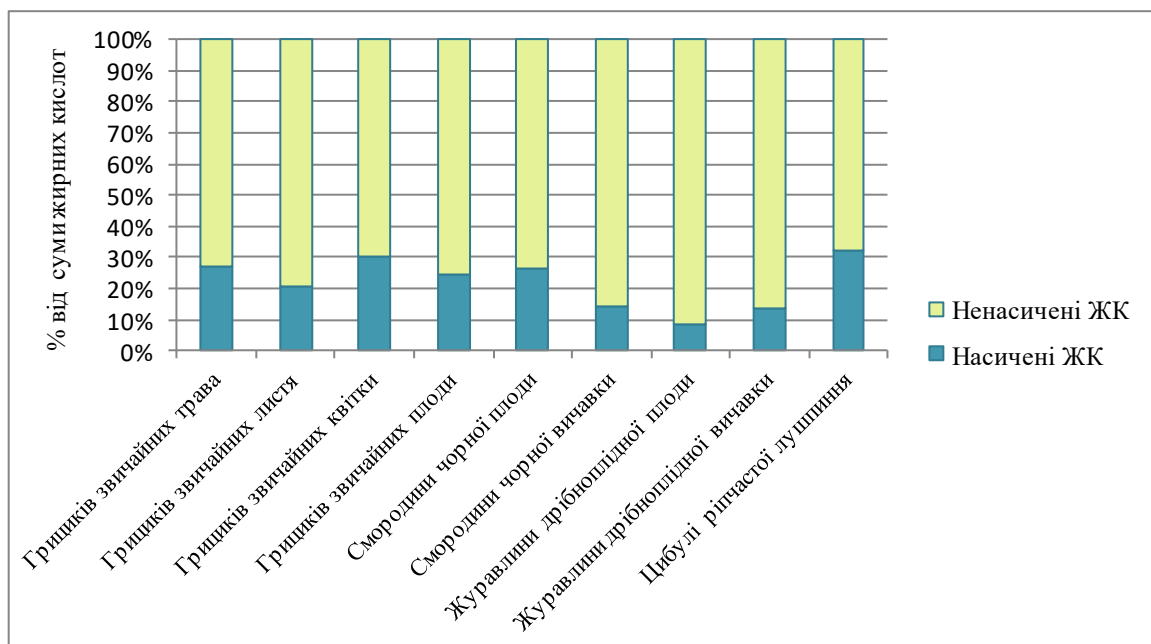


Рис. 10 Співвідношення вмісту жирних кислот у ліпофільних фракціях досліджуваної сировини

Найбільшу кількість ненасичених жирних кислот було визначено у журавлини плодах (91,54 % від суми жирних кислот), найменшу – у цибулі лушпинні (67,29 % від суми жирних кислот). У грициків звичайних траві та листі за кількісним вмістом переважала ліноленова кислота, у грициків звичайних квітках та плодах, смородини чорної та журавлини дрібноплідної плодах і вичавках – ліолева кислота, у цибулі ріпчастої лушпинні – олеїнова кислота.

Трава грициків – відомий кровоспинний засіб. Вітамін К робить свій внесок у цей вид фармакологічної активності. Останнім часом також повідомлялося про наявність вітаміну К і у журавлини плодах. Визначення вітаміну К проводили методом ВЕРХ. Вміст філохінону у грициків траві більш ніж у 4 рази перевищував його вміст у журавлини дрібноплідної плодах і становив 17,41 мг/г та 4,02 мг/г відповідно.

Методом АЕС для досліджуваної сировини визначено елементний склад. Установлено, що вміст важких металів відповідав вимогам ДФУ для ЛРС.

**Розділ 6. Стандартизація досліджуваної сировини.** Головною вимогою використання ЛРС у медицині є її належна якість та доведена фармакологічна активність. На підставі експертизи нормативної документації на досліджувану сировину було встановлено відсутність монографій у ДФУ, тому актуальною була їх розробка. Відповідно до концепції створення та введення монографій на ЛРС до ДФУ грициків трава належить до ЛРС, що описана в ДФ СРСР XI видання і відсутня в Ph. Eur, тому для цієї рослини актуальною була розробка національної монографії.

Аналіз критеріїв стандартизації грициків звичайних трави у монографіях ДФ СРСР XI видання, Британської трав'яної фармакопеї (ВНР, 1996), Французької фармакопеї (FPh, 1998) та Німецького фармацевтичного кодексу (2004) виявив дещо різні підходи до стандартизації, зокрема розділу «Ідентифікація», та відсутність регламентації кількісного вмісту БАР.

Стандартизацію грициків трави проводили за такими параметрами: ідентифікація А, В, С, D, випробування та кількісне визначення БАР. Запропоновано ідентифікацію В проводити за такими мікроскопічними діагностичними ознаками: клітини епідерми дещо звивистостінні (верхня епідерма) (рис. 11) або більш звивистостінні (нижня епідерма) (рис. 12) із рівномірно потовщеними оболонками; продиховий апарат анізоцитного типу; покривні волоски численні, трихоми декількох типів: великі, прямі, одноклітинні з бородавчастою поверхнею (рис. 13), одноклітинні, розгалужені, (3-7)-кінцеві з грубобородавчастою поверхнею та променями, які притиснуті до листкової пластинки (рис. 14), двокінцеві покривні волоски з променями, які піднімаються над поверхнею листкової пластинки (рис. 15); клітини епідерми стебла видовжені, прямоствінні, зустрічаються продихи; клітини епідерми пелюстки паренхімні зі злегка звивистими оболонками, біля верхівки сосочкоподібні (рис. 16); клітини епідерми чашолистика видовженої форми зі звивистими оболонками, продиховий апарат анізоцитного типу (рис. 17), зустрічаються довгі одноклітинні волоски (рис. 18); зовнішня епідерма оплодня представлена тонкостінними звивистими клітинами з продихами анізоцитного типу, внутрішня – вузькими, довгими, волокноподібними клітинами з потовщеними оболонками (рис. 19).

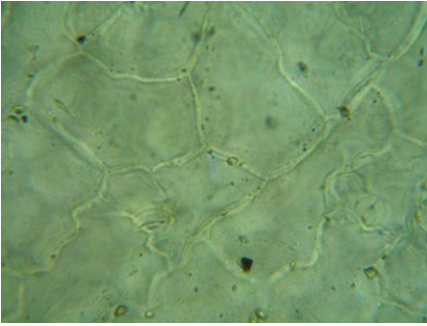


Рис. 11 Фрагмент верхньої епідерми листка

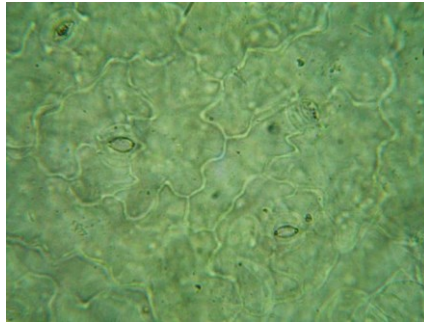


Рис. 12 Фрагмент нижньої епідерми листка

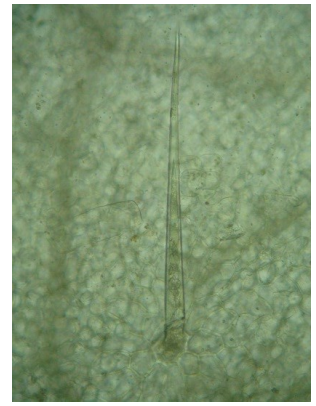


Рис. 13 Одноклітинний волосок



Рис. 14 Одноклітинний 5-кінцевий волосок



Рис. 15 Двокінцевий волосок

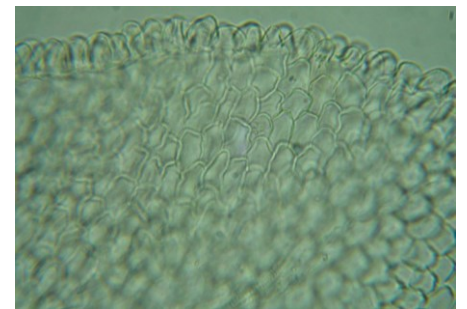


Рис. 16 Фрагмент епідерми пелюстки

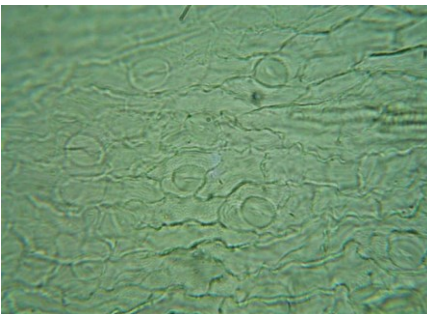


Рис. 17 Фрагмент епідерми чашолистика з продихами

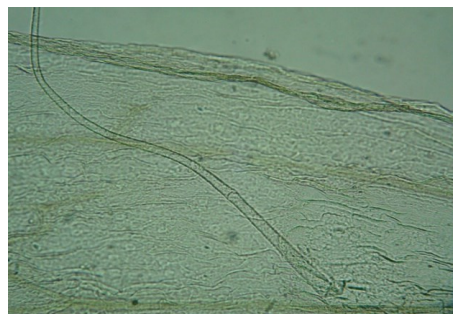


Рис. 18 Фрагмент епідерми чашолистика з простим волоском

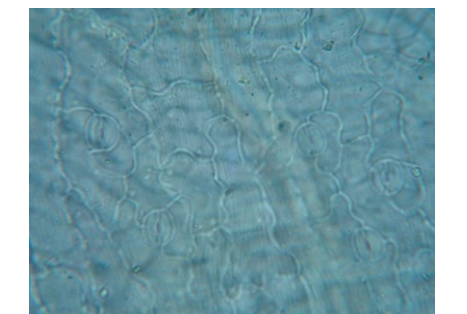


Рис. 19 Фрагмент внутрішньої епідерми оплодня

Спираючись на дані щодо хімічного складу та підходи до стандартизації грициків звичайних трави були обрані для ідентифікації С і D методом ТШХ флавоноїди, гідроксикоричні кислоти та амінокислоти.

Хроматограми розчинів порівняння та випробовуваних розчинів при ідентифікації флавоноїдів, гідроксикоричних кислот у траві грициків звичайних наведено на рис. 20 та амінокислот – на рис. 21.



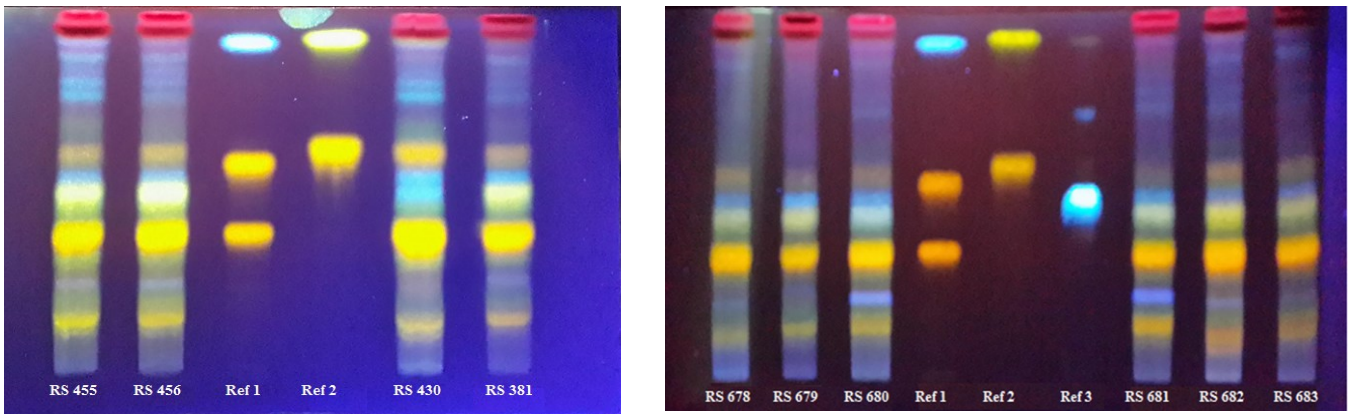


Рис. 20 Хроматограми випробовуваних розчинів серій грициків трави та речовин-свідків (Ref 1 – рутин, гіперозид, кофейна кислота; Ref 2 – лютеолін-7-глюкозид, лютеолін; Ref 3 – хлорогенова кислота; RS – серії грициків трави) за умов проведення експерименту

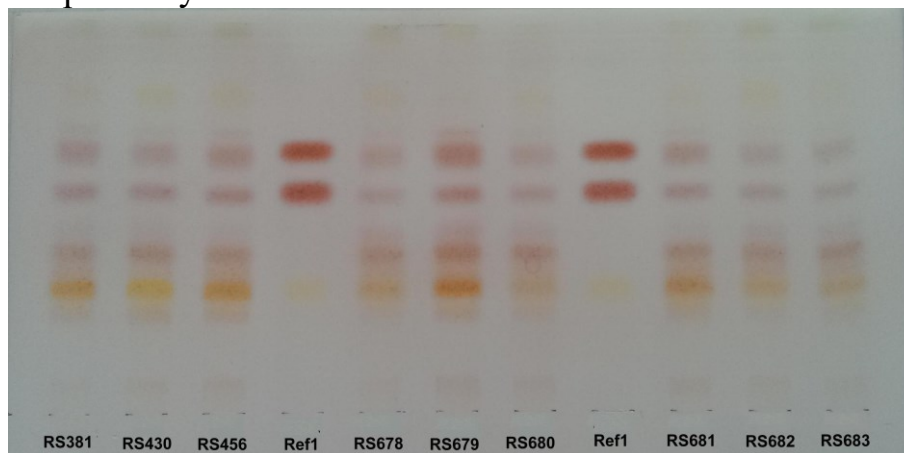


Рис. 21 Хроматограма випробовуваних розчинів серій грициків трави та речовин-свідків (Ref 1 – пролін, валін, лейцин; RS – серії грициків трави) в умовах розробки методики ідентифікації

До розділу «Випробування» запропоновано включити визначення сторонніх домішок (коренів та пожовклих листків – не більше 3 %, сторонніх часток – не більше 3 %), втрату в масі при висушуванні (не більше 10,0 %), загальної золи (не більше 10,0 %), екстрактивних речовин, що вилучаються водою (не менше 20,0 %).

В результаті проведених досліджень до розділу «Кількісне визначення» запропоновано включити методику кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на гіперозид із регламентацією не менше 1,0 %.

За результатами досліджень розроблено національну монографію ДФУ 2.2 «Грициків трава<sup>N</sup>» (акти впровадження від 17 травня 2018 р. № 11/593-5, № 11/595-4, № 11/596-5, № 11/602-5).

Проведено порівняльний аналіз підходів до стандартизації смородини чорної плодів за ВР 2012 р., ГОСТ 21450-75 «Плоди смородини чорної», ГОСТ 6829-2015 (UNECE STANDARD FFV-57 : 2010) «Смородина чорна свіжа», установлено, що стандарт на смородини плоди висушені є застарілим, оскільки не переглядався понад 40 років, монографія у ВР 2012 р. наводить лише декілька сучасних критеріїв стандартизації смородини чорної плодів свіжих, зокрема макроскопічні та мікроскопічні ознаки сировини. Разом з тим в усіх документах відсутні методи



ідентифікації та кількісного визначення БАР. Тому доцільною була розробка національних монографій на смородини чорної плоди висушені та свіжі.

Стандартизацію смородини чорної плодів свіжих та смородини чорної плодів висушених проводили за такими параметрами: ідентифікація А, В, С, випробування та кількісне визначення БАР.

Запропоновано ідентифікацію В смородини чорної плодів свіжих проводити за такими мікроскопічними діагностичними ознаками: клітин епідерми екзокарпія багатокутні прямокутні з чоткоподібними потовщеними оболонками (рис. 22) із пельтатними золотисто-жовтими залозистими волосками (рис. 23 а) та покривними довгими волосками з фіолетовим вмістом (рис. 23 б); клітин м'якоті паренхімні тонкостінні (рис. 24) із пучками тонких спіральних або драбинчастих трахеїдів, із групами видовжених склереїд зі здерев'янілими оболонками, зустрічаються дрібні друзи (рис. 25); клітини насінневої шкірки дрібні паренхімні товстостінні зі здерев'янілими оболонками; клітини ендосперму містять жирну олію та крохмаль; залишки плодоніжки та чашечки густо вкриті простими криючими трихомами (рис. 26-27).

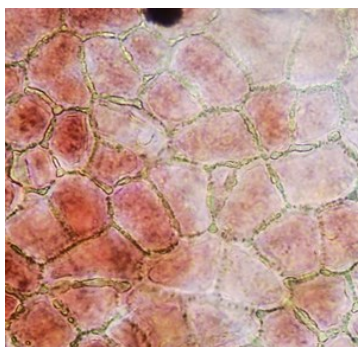


Рис. 22 Фрагмент епідерми екзокарпія

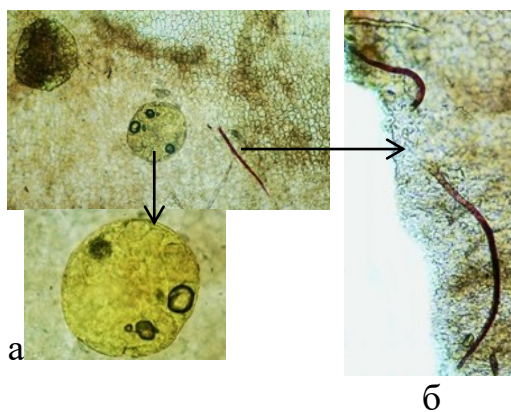


Рис. 23 Пельтатні залозисті волоски (а) та покривні волоски з фіолетовим вмістом (б)

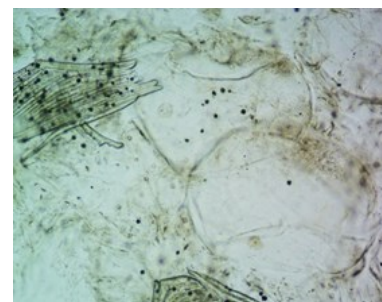


Рис. 24 Паренхімні тонкостінні клітини м'якоті



Рис. 25 Клітини м'якоті з групами склереїд та друзами



Рис. 26 Фрагмент епідерми плодоніжки з покривними трихомами



Рис. 27 Фрагмент епідерми чашечки з покривними трихомами

До розділу «Ідентифікація В» смородини чорної плодів висушених запропоновано включити такі мікроскопічні діагностичні ознаки: клітини епідерми екзокарпія багатокутні прямокутні з чоткоподібними потовщеними оболонками (рис. 28); клітини м'якоті паренхімні тонкостінні (рис. 29) із пучками тонких

спіральних або драбинчастих трахеїдів (рис. 30); клітини насінневої шкірки дрібні паренхімні товстостінні зі здерев'янілими оболонками (рис. 31); клітини ендосперму містять жирну олію та крохмаль (рис. 32); залишки чашечки густо вкриті простими покривними трихомами з бородавчастою кутикулою (рис. 33).

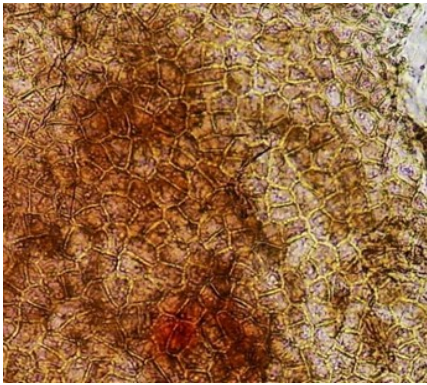


Рис. 28 Фрагмент екзокарпія

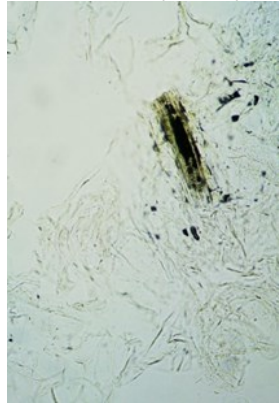


Рис. 29 Фрагмент м'якоті

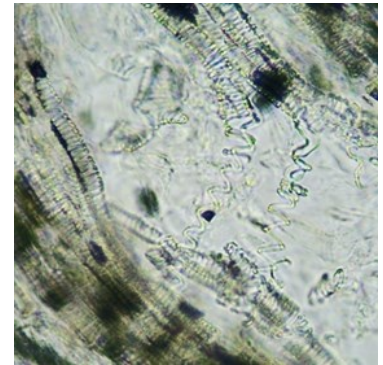


Рис. 30 Клітини м'якоті з трахеїдами

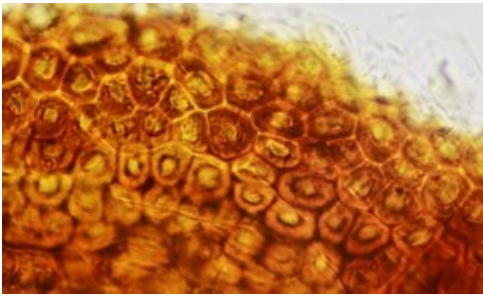


Рис. 31 Фрагмент насінневої шкірки

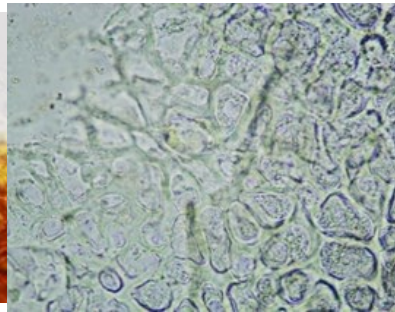


Рис. 32 Клітини ендосперму

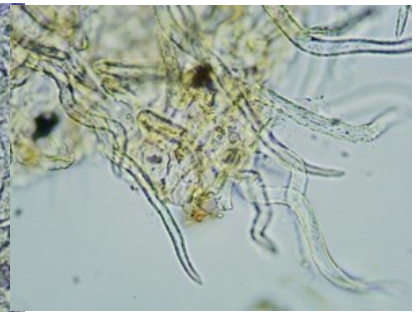


Рис. 33 Фрагмент епідерми чашечки

Результати проведених досліджень свідчать, що у смородини чорної плодах антоціани лишаються незмінними для сировини усіх досліджуваних сортів незалежно від регіону вирощування. Тому антоціани були обрані речовинами, за якими проводилася ідентифікація С. Хроматограму розчину порівняння та випробовуваних розчинів при ідентифікації антоціанів у смородини чорної плодах свіжих та висушених наведено на рис. 34.

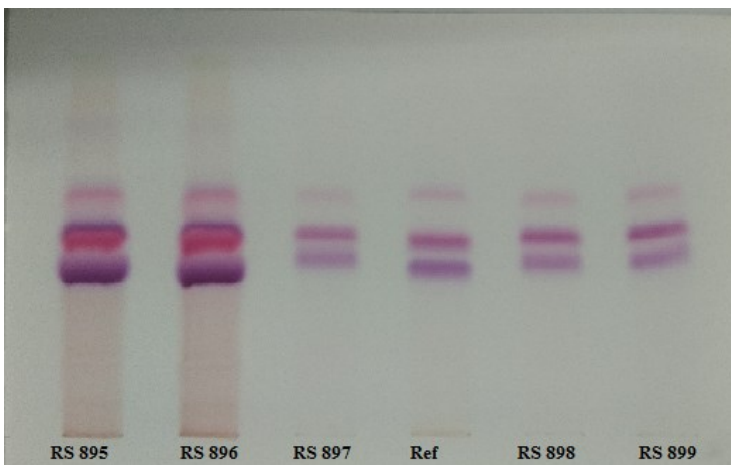


Рис. 34 Хроматограма випробовуваних розчинів серій смородини чорної плодів свіжих (RS 898, RS 899) та смородини чорної плодів висушених (RS 895, RS 896) і розчину порівняння (Ref ФСЗ ДФУ смородини екстракту) в умовах проведення експерименту

До розділу «Випробування» проекту національної монографії «Смородини чорної плоди свіжі<sup>N</sup>» запропоновано включити визначення сторонніх домішок (зокрема плодів перезрілих і механічно пошкоджених – не більше 2,0 %; плодів, які не досягли збиральної зрілості – не більше 3,0 %, зокрема незрілих (зелених) – не більше 0,5 %; органічної домішки – не більше 0,5 %), втрату в масі при висушуванні (від 75,0 % до 90,0 %), загальної золи (не більше 0,8 %); до проекту національної монографії «Смородини чорної плоди висушені<sup>N</sup>» – визначення сторонніх домішок (зокрема інших частин рослини – не більше 1,0 %; плодів недозрілих, бурих – не більше 5,0 %; плодів пересушених, підгорілих – не більше 3,0 %; плодів, які злиплися в грудки – не більше 4,0 %; органічної домішки – не більше 1,0 %; мінеральної домішки – не більше 0,5 %), втрату в масі при висушуванні (не більше 18,0 %), загальної золи (не більше 3,0 %).

Визначення кількісного вмісту антоціанів у смородини плодах свіжих та висушених проводили методом абсорбційної спектроскопії за уніфікованою методикою, яка наведена у монографії ДФУ «Чорниці плоди свіжі».

Установлено, що вміст антоціанів у зразках смородини чорної плодах висушених був незначним у порівнянні з плодами свіжими, тому запропоновано включити методику кількісного визначення антоціанів у перерахунку на ціанідин-3-*O*-глюкозиду хлорид лише до монографії «Смородини чорної плоди свіжі<sup>N</sup>» із регламентацією не менше 1,0 %. Для смородини чорної плодів висушених було запропоновано проводити визначення вмісту поліфенолів методом абсорбційної спектроскопії відповідно до монографії ДФУ з регламентацією не менше 1,5 %.

У результаті дослідження смородини чорної плодів розроблено проекти національних монографій «Смородини чорної плоди свіжі<sup>N</sup>» та «Смородини чорної плоди висушені<sup>N</sup>», які рекомендовано ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» до внесення в ДФУ 2.4 (акти впровадження від 17 травня 2018 р. № 11/594-5, № 11/601-5, № 11/603-5, № 11/604-5, № 11/597-5, № 11/598-5, № 11/599-5, № 11/600-5).

Відповідно до вимог ДФУ було розроблено МКЯ на смородини чорної вичавки, які запропоновано стандартизувати за такими параметрами: ідентифікація А, В та С (антоціани методом ТШХ), випробування (втрата в масі при висушуванні, загальна зола), кількісне визначення (не менше 1,0 % антоціанів у перерахунку на ціанідин-3-*O*-глюкозиду хлорид спектрофотометричним методом).

Журавлини плоди є нефармакопейною сировиною як в Україні так і в Європейських країнах. ДСТУ 5035-2008 «Журавлина свіжа» наводить параметри стандартизації плодів журавлини для споживання у свіжому вигляді. Тому нами були розроблені МКЯ відповідно до вимог ДФУ на журавлини плоди свіжі та журавлини плоди висушені.

Стандартизацію журавлини плодів свіжих та висушених проводили за такими параметрами: ідентифікація А, В, С, випробування та кількісне визначення БАР.

Запропоновано ідентифікацію В журавлини плодів свіжих проводити за такими мікроскопічними діагностичними ознаками: клітини епідерми екзокарпія паренхімні багатокутні прямостінні зі слабкопотовщеними оболонками (рис. 35); на поверхні епідерми зустрічаються клітини розеток трихом із темним вмістом (рис. 36); клітини гіподерми паренхімні з прямостінними тонкими оболонками; клітини



м'якоті паренхімні тонкостінні (рис. 37) із тонкими пучками спіральних або драбинчастих судин; насіннева шкірка складається з кількох шарів (рис. 38); клітини ендосперму округлі і містять жирну олію та крохмаль (рис. 39); залишки чашечки густо вкриті простими прямостоячими або загнутими покривними трихомами (рис. 40).

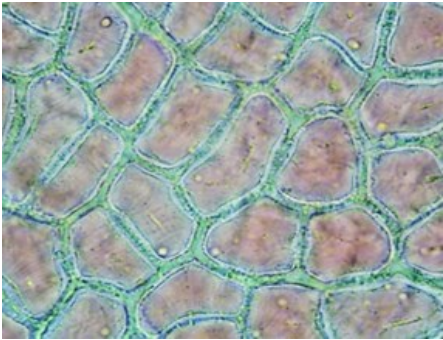


Рис. 35 Фрагмент екзокарпія

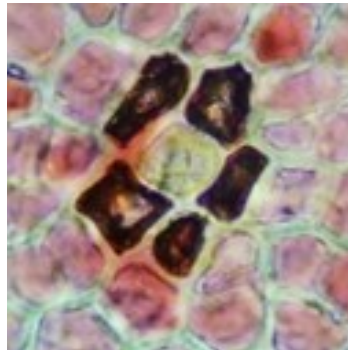


Рис. 36 Клітини розетки трихоми з темним вмістом

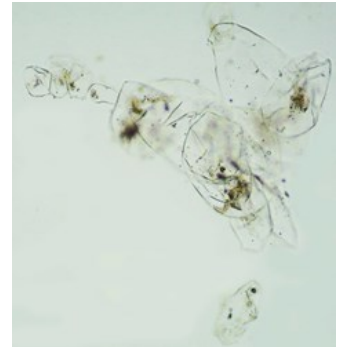


Рис. 37 Паренхімні клітини м'якоті

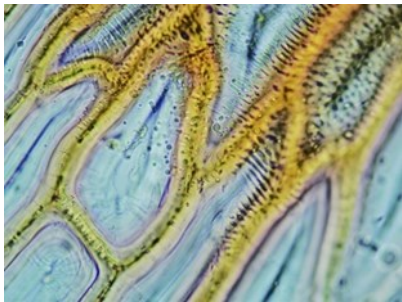


Рис. 38 Фрагмент насінневої шкірки

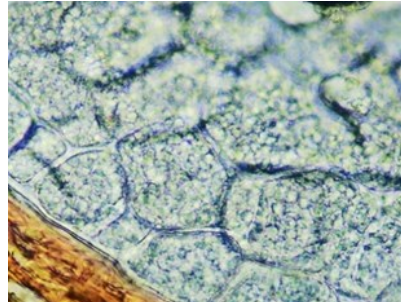


Рис. 39 Клітини ендосперму



Рис. 40 Фрагмент чашечки з покривними трихомами

Запропоновано ідентифікацію В журавлини плодів висушених проводити за такими мікроскопічними діагностичними ознаками: клітини епідерми екзокарпія паренхімні багатокутні прямих стінок зі слабкопотовщеними оболонками (рис. 41); клітини м'якоті паренхімні тонкостінні (рис. 42) із тонкими пучками спіральних або драбинчастих судин (рис. 43); насіннева шкірка складається з дрібних товстостінних клітин зі здерев'янілими оболонками (рис. 44); клітини ендосперму округлі і містять жирну олію та крохмаль (рис. 45); залишки чашечки густо вкриті простими покривними трихомами, різними за розмірами та формою (рис. 46).



Рис. 41 Фрагмент екзокарпія

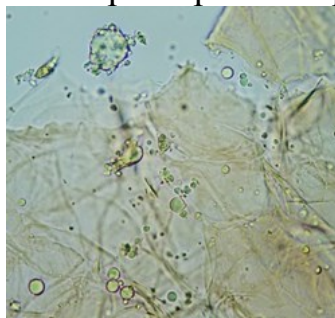


Рис. 42 Фрагмент м'якоті

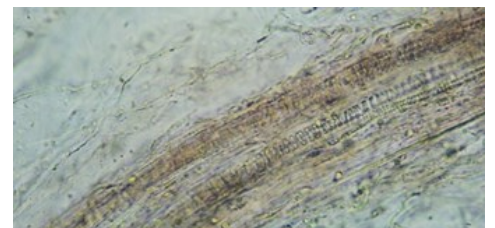


Рис. 43 Фрагмент пучків із судинами

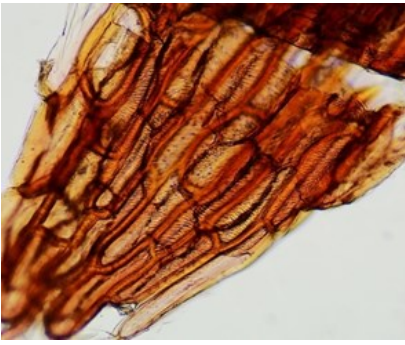


Рис. 44 Фрагмент насінневої шкірки

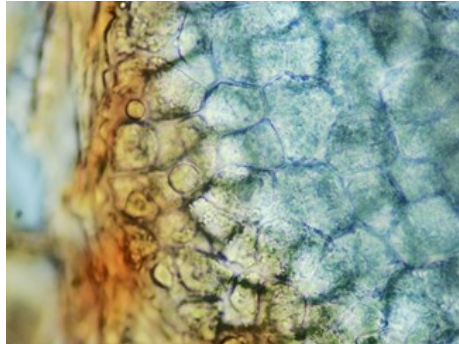


Рис. 45 Клітини ендосперму

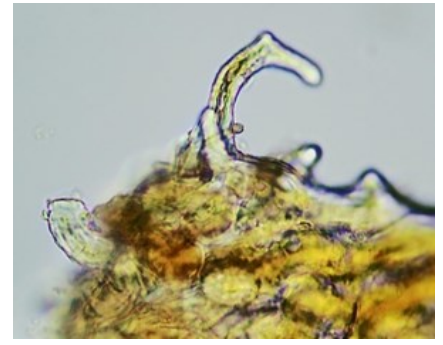


Рис. 46 Прості покривні трихоми

До розділу «Ідентифікація С» для журавлини плодів свіжих та висушених запропоновано включити ТШХ-аналіз органічних кислот; до розділу «Випробування» плодів свіжих – сторонні домішки (плодів недозрілих, механічно пошкоджених і висушлих – не допускається; органічних домішок – не більше 1,0 %), втрату в масі при висушуванні (від 75,0 % до 90,0 %) та загальну золу (не більше 0,8 %); до розділу «Випробування» плодів висушених – сторонні домішки (інших частин рослини – не більше 1,0 %; плодів недозрілих, бурих – не більше 5,0 %; плодів пересушених, підгорілих – не більше 3,0 %; плодів, які злиплися в грудки – не більше 4,0 %; органічної домішки – не більше 1,0 %; мінеральної домішки – не більше 0,5 %), втрату в масі при висушуванні (не більше 15,0 %) та загальну золу (не більше 3,0 %); до розділу «Кількісне визначення» – вміст проціанідинів (не менше 0,1 % у перерахунку на ціанідину хлорид спектрофотометричним методом для плодів свіжих та не менше 0,3 % – для плодів висушених) та органічних кислот (не менше 4,0 % у перерахунку на яблучну кислоту титриметричним методом для плодів свіжих та не менше 3,5 % – для плодів висушених).

Відповідно до вимог ДФУ було розроблено МКЯ на цибулі ріпчастої лушпиння. Пропонуємо такі параметри стандартизації: ідентифікація А, В (клітини верхнього шару лусок видовжені з прямостінними, слабо потовщеними оболонками (рис. 47); паренхімні клітини округлі з тонкими оболонками (рис. 48); кристали кальцію оксалату різної форми, поодинокі або схрещені (рис. 49) та С (флавоноїди та гідроксикоричні кислоти методом ТШХ), випробування (втрата в масі при висушуванні, загальна зола), кількісне визначення (не менше 4,0 % флавоноїдів у перерахунку на кверцетин спектрофотометричним методом).

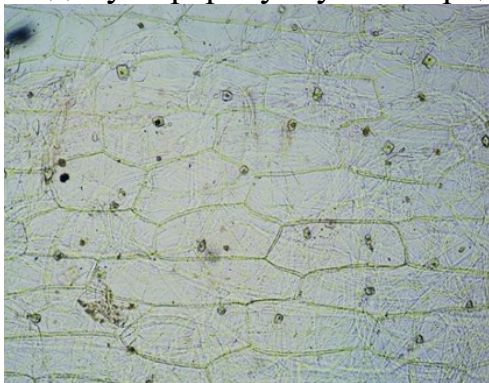


Рис. 47 Фрагмент верхнього шару луски

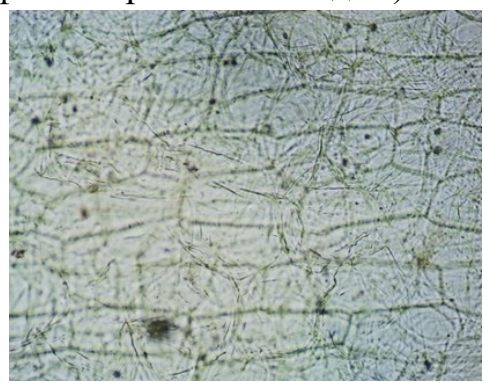


Рис. 48 Округлі паренхімні великі клітини розташовані під верхнім шаром



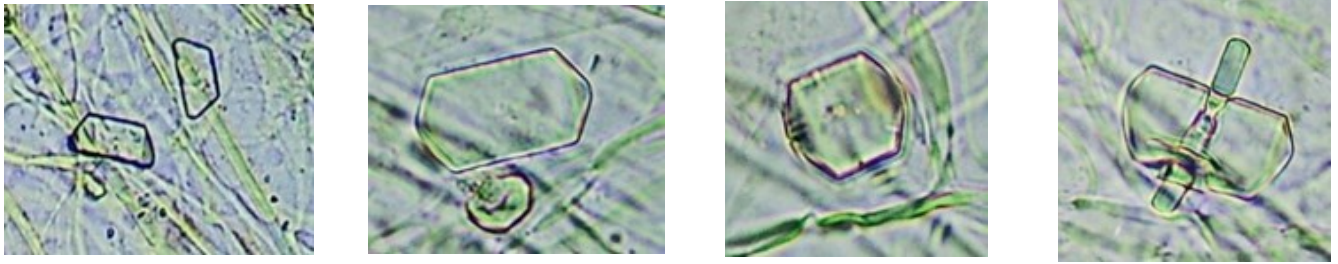


Рис. 49 Кристали кальцію оксалату

**Розділ 7. Одержання, стандартизація лікарських рослинних засобів та обговорення результатів їх фармакологічних досліджень.** За результатами проведених експериментальних досліджень були одержані густі екстракти грициків трави (ГТЕГ) (екстрагент 20 % та 70 % етанол), цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий (екстрагент 50 % етанол) та журавлини плодів свіжих екстракт сухий (екстрагент 50 % етанол).

За результатами дослідження густих екстрактів із трави грициків методом ВЕРХ у ГТЕГ 20 % та ГТЕГ 70 % ідентифіковано та визначено вміст філохінону (147,74 мг/г та 22,32 мг/г відповідно), неохлорогенової (0,31 мг/г та 0,08 мг/г відповідно) і хлорогенової (1,13 мг/г та 0,10 мг/г відповідно) кислот, лютеоліну (2,22 мг/г та 0,28 мг/г відповідно), кверцетину (0,63 мг/г та 0,18 мг/г відповідно). Галову кислоту ідентифіковано лише у ГТЕГ 70 %, гіперозид, ізокверцитрин та кемпферол – у ГТЕГ 20 %. У ГТЕГ 20 % спектрофотометричним методом визначено  $3,03 \pm 0,12$  % флавоноїдів, у ГТЕГ 70 % –  $1,32 \pm 0,07$  % у перерахунку на гіперозид. Методом ГХ-МС досліджено органічні кислоти одержаних екстрактів із трави грициків. Вміст ідентифікованих кислот представлено у табл. 6.

Таблиця 6

**Кількісний вміст органічних кислот у грициків трави екстрактах**

№ з/п	Назва кислоти	ГТЕГ 20 %		ГТЕГ 70 %	
		Час утр., хв	Вміст, мг/кг	Час утр., хв	Вміст, мг/кг
1	2	3	4	5	6
1	Капронова	6,06	$42,98 \pm 1,29$	6,31	$24,13 \pm 0,72$
2	Щавлева	10,85	$452,07 \pm 13,56$	10,74	$360,18 \pm 10,80$
3	Малонова	13,31	$2679,94 \pm 80,39$	13,30	$2159,36 \pm 64,78$
4	Фумарова	14,40	$4648,89 \pm 139,47$	14,29	$2810,85 \pm 84,32$
5	Левулінова	14,91	$7336,21 \pm 220,08$	14,93	$7931,08 \pm 237,93$
6	Бурштинова	15,54	$3666,97 \pm 110,01$	15,70	$1955,10 \pm 58,65$
7	Бензойна	15,93	$136,55 \pm 4,09$	15,85	$84,28 \pm 2,53$
8	Фенілоцтова	18,88	$133,88 \pm 4,02$	18,74	$140,39 \pm 4,21$
9	Саліцилова	19,19	$169,12 \pm 5,07$	19,22	$140,71 \pm 4,22$
10	2-Гідрокси-3-метилглутарова	22,47	$35,21 \pm 1,05$	–	–
11	Міристинова	23,88	$23,51 \pm 0,70$	23,95	$34,80 \pm 1,04$

1	2	3	4	5	6
12	Яблучна	24,44	20314,87 ± 609,44	24,43	15649,23 ± 469,47
13	Азелаїнова	26,44	600,14 ± 18,00	26,40	573,19 ± 17,19
14	Пальмітинова	27,63	230,50 ± 6,91	27,59	276,25 ± 8,28
15	Лимонна	31,85	20318,59 ± 609,56	31,94	13058,32 ± 391,75
16	Ванілінова	34,35	669,28 ± 20,08	34,28	149,22 ± 4,47
17	<i>n</i> -Кумарова	39,00	4341,80 ± 130,25	39,01	1482,09 ± 44,46
18	4-Гідрокси-бензойна	39,44	329,19 ± 9,57	39,39	266,22 ± 7,98
19	Бузкова	39,80	105,48 ± 3,16	39,82	109,74 ± 3,29
20	Гентизинова	40,30	179,97 ± 5,39	40,18	165,85 ± 4,97
21	Ферулова	42,70	1506,85 ± 45,20	42,59	1753,99 ± 52,62

За результатами проведених досліджень із визначення вмісту БАР в одержаних екстрактах грициків трави ГТЕГ 20 % обрано для подальшої стандартизації та фармакологічних досліджень.

Методом ВЕРХ досліджено склад фенольних сполук одержаного екстракту лушпиння цибулі. У домінуючій кількості в одержаному екстракті визначено кверцетин (16,20 мг/г). Серед антоціанів в екстракті встановлено наявність ціанідин-3-*O*-галактозид хлориду (0,57 мг/г), петунідин-3-*O*-глюкозид хлорид (0,43 мг/г), пеонідин-3-*O*-галактозид хлорид (0,66 мг/г) та пеонідин-3-*O*-арабінозид хлорид (0,54 мг/г).

Вміст флавоноїдів, визначений спектрофотометричним методом, у перерахунку на кверцетин в екстракті цибулі ріпчастої лушпиння склав  $6,46 \pm 0,19$  %.

Методом ВЕРХ в екстракті плодів журавлини ідентифіковано 3-*O*-глюкозиди ціанідину, петунідину, пеонідину та мальвідину, 3-*O*-галактозиди дельфінідину та мальвідину, хлориди ціанідину, пеонідину, мальвідину, кверцетин, арбутин. Вміст ціанідин-3-*O*-глюкозид хлориду, пеонідин хлориду та петунідин-3-*O*-глюкозид хлориду був найбільшим серед ідентифікованих антоціанів і склав 10,75 мг/г, 6,26 мг/г та 3,27 мг/г відповідно. Вміст проціанідинів визначали спектрофотометричним методом, органічних кислот – титриметричним, їх вміст в екстракті склав  $0,42 \pm 0,01$  % та  $9,64 \pm 0,57$  % відповідно.

Розроблено склад і технологію одержання збору у формі брикетів «Оксирібурцеп» та жувальних брикетів «Рігліцеп» для лікування та профілактики захворювань сечовидільної системи. Запропонована технологія та МКЯ брикетів відтворюються у промислових умовах ТОВ «Фіттекс», що підтверджено відповідними актами впровадження (від 5 вересня 2019 р.).

У результаті вивчення протимікробної активності одержаних лікарських засобів встановлено, що до грициків екстракту густого були високочутливі *Staphylococcus aureus* (діаметр зони затримки росту  $20,0 \pm 0,4$  мм) та *Bacillus subtilis* (діаметр зони затримки росту  $21,0 \pm 0,3$  мм). До журавлини плодів екстракту та лушпиння екстракту були чутливі *Escherichia coli* (діаметр зони затримки росту

21,0 ± 0,3 мм), *Staphylococcus aureus* (діаметр зони затримки росту 19,0 ± 0,4 мм) та *Bacillus subtilis* (діаметр зони затримки росту 15,0 ± 0,4 мм).

Встановлено, що всі одержані екстракти за токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова належать до IV класу токсичності – малотоксичні сполуки.

Протизапальну активність екстрактів та збору у формі брикетів «Оксирібурцеп» визначали на моделі гострого карагенінового запалення, як препарат порівняння використовували диклофенак натрію під торгівельною назвою «Ортофен» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я») у дозі 8 мг/кг. Найбільш виражений протизапальний ефект одержані ЛЗ виявляли у таких дозах: грициків трави екстракт густий – 50 мг/кг, журавлини плодів екстракт сухий – 100 мг/кг, цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий – 100 мг/кг, «Оксирібурцеп» – 6 мл/кг та 9 мл/кг.

Для густого екстракту трави грициків звичайних у дозі 50 мг/кг була підтверджена гемостатична дія.

Одержані дані дають підставу рекомендувати запропоновані лікарські рослинні засоби для профілактики та у комплексній терапії інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи.

Для ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» (с. Чайки, Київська область) було проведено наукові дослідження з розробки МКЯ на лікарський засіб «Афлазин» (реєстраційне посвідчення № UA/11171/01/01 від 12 листопада 2015 р.) та дієтичну добавку «Діурол», які є джерелами фенілпропаноїдів, органічних кислот і рекомендовані для комплексної терапії та профілактики захворювань сечовидільної системи, що підтверджено відповідними актами впровадження (від 17 березня 2017 р. та 12 вересня 2017 р.).

Розроблено проекти МКЯ «Журавлини плодів екстракт сухий», «Цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий», «Грициків трави екстракт густий», збору «Оксирібурцеп» у формі брикетів та брикетів «Рігліцеп».

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено результати експериментального вирішення наукової проблеми, яка полягає у комплексному фармакогностичному вивченні рослинних джерел фенілпропаноїдів, теоретичному обґрунтуванні вибору об'єктів дослідження, стандартизації сировини та розробці лікарських засобів для лікування захворювань сечостатевої системи.

1. Проведено теоретичне обґрунтування перспективності розробки лікарських засобів на основі фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи.

2. На засадах прикладних положень фармацевтичного маркетингу обґрунтовано доцільність розробки нових вітчизняних ЛЗ рослинного походження для лікування урологічних захворювань та АМК.

3. Проведено комплексне дослідження хімічного складу смородини чорної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок сортів Муза, Софія, Краса Львова, Оріана та Ядрена, журавлини дрібноплідної та журавлини великоплідної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок, цибулі ріпчастої лушпиння сортів Ред Барон,



Марс, Веселка, Грейтфул Ред та Робін, грициків звичайних трави, листя, квіток, коренів та плодів. У всіх об'єктах дослідження вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст фенілпропаноїдів та інших груп БАР. Методом ВЕРХ ідентифіковано та визначено кількісний вміст антоціанів, флавоноїдів, фенольних кислот, арбутину, філохінону. Високий вміст кверцетину (10,22 мг/г) визначено у лушпинні цибулі ріпчастої. Серед 13 ідентифікованих антоціанів у плодах смородини чорної кількісно переважав дельфінідин-3-*O*-арабінозид (13,40 мг/г). Кількісний вміст ідентифікованих антоціанів у плодах журавлини дрібноплідної склав 10,17 мг/г, з яких 5,32 мг/г становить ціанідин-3-*O*-глюкозид. Уперше для плодів смородини чорної, журавлини дрібноплідної та лушпиння цибулі ріпчастої червоних сортів запропоновано речовини-маркери.

4. Проведеними дослідженнями у грициків траві виявлено 5 фенольних кислот, у плодах смородини чорної та журавлини дрібноплідної – по 4 кислоти, у лушпинні цибулі ріпчастої – 2 фенольні кислоти. Хлорогенову кислоту було ідентифіковано в усіх досліджуваних об'єктах, максимальна концентрація якої спостерігалася у смородини чорної плодах. Вміст арбутину у плодах журавлини становив 0,60 мг/г, вміст філохінону у грициків траві – 17,41 мг/г. Визначена методом ВЕРХ антиоксидантна активність була найбільшою у плодах смородини чорної (7,45 мг/г). У досліджуваній сировині встановлено кількісний вміст флавоноїдів, антоціанів, гідроксикоричних кислот, проціанідинів, танінів та поліфенолів у перерахунку на пірогалол, полісахаридів та органічних кислот. Методом ГХ-МС ідентифіковано та визначено вміст органічних кислот та летких сполук. Досліджувані види сировини накопичували значну кількість лимонної та яблучної кислот, серед аліфатичних монокарбонових (жирних) кислот домінували ненасичені, зокрема лінолева та ліноленова кислоти.

5. Експериментальні дані фітохімічного вивчення об'єктів дослідження дали змогу обрати перспективну сировину для подальшої стандартизації та одержання лікарських засобів рослинного походження. Визначено основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки, а також показники якості для грициків трави, цибулі ріпчастої лушпиння, смородини чорної плодів свіжих, плодів висушених та вичавок, журавлини плодів свіжих та висушених.

6. На основі визначених показників якості сировини грициків трави, смородини чорної плодів свіжих та плодів висушених розроблено національну монографію «Грициків трава<sup>N</sup>», яку включено до ДФУ 2.2, та проекти національних монографій «Смородини чорної плоди свіжі<sup>N</sup>» та «Смородини чорної плоди висушені<sup>N</sup>», які рекомендовано до внесення в ДФУ 2.4.

7. Одержано лікарські рослинні засоби на основі перспективної сировини, що містить фенілпропаноїди: журавлини плодів свіжих екстракт сухий, грициків трави екстракт густий, цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий, збір «Оксирібурцеп» у формі брикетів, брикети «Рігліцеп», для яких проведено вивчення хімічного складу та визначення параметрів стандартизації.

8. За результатами фармакологічних досліджень одержаних лікарських рослинних засобів встановлено антимикробну активність відносно *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*,

*Candida albicans* та протизапальну активність на моделі карагенінового набряку. Для грициків трави екстракту густого підтверджено кровоспинну дію.

9. Розроблено проекти МКЯ «Журавлини плоди свіжі», «Журавлини плоди висушені», «Цибулі ріпчастої лушпиння», «Смородина чорної вичавки», «Журавлини плодів екстракт сухий», «Цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий», «Грициків трави екстракт густий», «Збір «Оксирібурцеп» у формі брикетів» та «Брикети «Рігліцеп», які відтворюються у промислових умовах ТОВ «Фіттекс».

10. Розроблено МКЯ препарату «Афлазин» (реєстраційне посвідчення № UA/11171/01/01 від 12 листопада 2015 р.) та дієтичної добавки «Діурол» виробництва ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», які містять рослинні джерела фенілпропаноїдів і використовуються для лікування та профілактики захворювань сечовидільної системи, що підтверджено відповідними актами впровадження.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Дослідження флавоноїдів трави грициків звичайних. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. Т. 6, № 3. С. 122–123. (Особистий внесок – постановка проблематики статті, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

2. Суцук Н. А., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю., Дьяконова Я. В. Вивчення поліфенольних сполук листя та вичавок смородина чорної. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. Т. 6, № 3. С. 124–126. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, проведенні дослідження, узагальненні отриманих результатів, написанні статті).

3. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Дослідження жирнокислотного складу ліпідів трави грициків звичайних. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2 (22). С. 51–53. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, узагальненні отриманих результатів дослідження, підготовці статті до друку).

4. Кисличенко В. С., Суцук Н. А., Кузнецова В. Ю. Дослідження жирнокислотного складу ліпідів смородина чорної. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 1. С. 76–78. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, узагальненні отриманих результатів дослідження, підготовці статті до друку).

5. Суцук Н. А., Колесник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Исследование компонентного состава летучих фракций травы пастушьей сумки и почек смородины черной. *Вестник Таджикского национального университета. Серия Естественных наук*. 2013. № 18 1/3 (110). С. 84–88. (Особистий внесок – постановка проблематики статті, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

6. Суцук Н. А., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Изучение хлорофиллов и каротиноидов выжимок плодов *Ribes nigrum*. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2013. № 25 (168), Вып. 24/1. С. 70–72. (Особистий внесок –

брала участь у плануванні експерименту, проведенні дослідження, узагальненні отриманих результатів, написанні статті).

7. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Пігменти трави грициків звичайних (*Capsella bursa pastoris*). *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 1. С. 75–77. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, проведенні дослідження, узагальненні отриманих результатів, написанні статті).

8. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Полісахариди та органічні кислоти трави грициків звичайних. *Фітотерапія. Часопис*. 2013. № 1. С. 55–58. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, узагальненні отриманих результатів дослідження, підготовці статті до друку).

9. Кисличенко В. С., Колесник Ю. С., Суцук Н. А., Кузнецова В. Ю. Елементний склад трави грициків звичайних та вичавок плодів смородини чорної. *Фітотерапія. Часопис*. 2013. № 4. С. 53–55. (Особистий внесок – постановка проблематики статті, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

10. Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю., Колісник Ю. С. Про необхідність розробки монографії «Грициків трава» для введення до Державної фармакопеї України. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупіка*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 281–287. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, аналізі одержаних даних, оформленні статті).

11. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Колісник Ю. С. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з трави грициків звичайних. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупіка*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 138–143. (Особистий внесок – постановка проблематики статті, планування експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку).

12. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Суцук Н. А. Вивчення карбонових кислот густого екстракту трави грициків звичайних. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 3. С. 54–56. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, узагальненні отриманих результатів дослідження, підготовці статті до друку).

13. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Котова Е. Е., Котов А. Г., Суцук Н. А. Розробка методики якісного аналізу грициків звичайних трави для включення у проект національної монографії до Державної фармакопеї України. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 4 (4). С. 24–29. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

14. Kyslychenko V. S., Kuznietsova V. Yu., Kolisnyk Yu. S., Sushchuk N. A. The anatomical study of shepherd's purse herb. *News of pharmacy*. 2016. № 3 (87). P. 28–31. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, проведенні дослідження, узагальненні отриманих результатів, підготовці статті до друку).

15. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Горячая Л. Н., Суцук Н. А. Процианидины плодов клюквы и смородины черной. *Вестник ЮКГФА*. 2017. № 4 (81), Т. VI. С. 5–8. (Особистий внесок – планування експерименту, проведення дослідження, узагальнення отриманих результатів, написання статті).

16. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Саякова Г. М. К вопросу о стандартизации травы пастушьей сумки. *Фармация Казахстана*. 2017. № 11.

С. 46–48. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, аналізі одержаних даних, написанні статті).

17. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Суцук Н. А. Анализ украинского фармацевтического рынка лекарственных средств, применяемых для лечения урологических заболеваний. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 6. С. 622–628. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, аналізі одержаних даних, написанні статті).

18. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Суцук Н. А. Дослідження антоціанів лушпиння цибулі ріпчастої. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 1 (74), Т. 20. С. 66–70. (Особистий внесок – планування експерименту, проведення дослідження, узагальнення отриманих результатів, написання статті).

19. Кузнецова В. Ю., Котов А. Г., Кисличенко В. С., Котова Е. Е. Смородины черной плоды – перспективна сировина для розробки національної монографії в Державну фармакопею України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2 (46). С. 11–16. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

20. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Горячая Л. Н., Суцук Н. А. Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения аномальных маточных кровотечений. *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 2. С. 231–237. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, аналізі одержаних даних, написанні статті).

21. Boyko N. N., Pisarev D., Zhilyakova E., Novikov O., Kuznietsova V., Sushchuk N. Modeling of solvent effects on phytochemicals' extraction from *glycyrrhizae radix*. *J Adv Pharm Technol Res*. 2018. Vol. 9 (3). P. 66–72. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, обробці та узагальненні одержаних результатів, оформленні статті).

22. Кузнецова В. Ю., Котов А. Г., Кисличенко В. С., Котова Е. Е. Розробка методики якісного аналізу смородины черної плодів для включення у національну монографію до Державної фармакопеї України. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 1. С. 51–55. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

23. Кузнецова В. Ю., Котов А. Г., Кисличенко В. С., Котова Э. Э., Урманова Ф. Ф. Применение унифицированных методик Государственной фармакопеи Украины для определения количественного содержания антоцианов и танинов в плодах смородины черной. *Фармацевтический журнал*. 2019. № 1. С. 61–64. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

24. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С. Изучение антоцианов смородины черной плодов, клюквы мелкоплодной плодов и лука репчатого шелухи методом ВЭЖХ. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 30. С. 49–52. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті,

розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

25. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С. Определение содержания арбутина в плодах клюквы мелкоплодной методом ВЭЖХ. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 31. С. 57–60. (Особистий внесок – брала участь в постановці проблематики статті, розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

26. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Горячая Л. Определение содержания филлохинона в траве и густом экстракте травы пастушьей сумки методом ВЭЖХ. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 32. С. 30–32. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, розробці аналітичних методик, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

27. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Горячая Л. Фенилпропаноиды как источник новых лекарственных средств. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 33. С. 37–41. (Особистий внесок – брала участь у постановці проблематики статті, проведенні експериментального дослідження, обробці та узагальненні одержаних результатів, написанні статті).

28. Boyko N., Zhilyakova E., Pravlotskaya A., Novikov O., Makarevich N., Kuznietsova V., Sushchuk N. Study and modeling of the distribution process phenolic compounds between the solid and liquid phases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2019. Vol. 10, is. 2. P. 56–62. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, обробці та узагальненні одержаних результатів, оформленні статті).

29. Boyko N. N., Pisarev D. I., Zhilyakova E. T., Maljutina A. Yu., Novikov O. O., Kuznietsova V. Yu., Sahaidak-Nikitiuk R. V., Blazheyevskiy M. Ye., Shpychak O. S., Sushchuk N. A. An innovative way for extraction of essential oil components from *Pimpinella anisum* L. fruits. *Int J App Pharm*. 2019. Vol. 11, is. 4. P. 83–87. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, обробці та узагальненні одержаних результатів, оформленні статті).

30. Boyko N., Tkachev A., Kovalenko A., Pisarev D., Kuznietsova V., Sushchuk N., Bondarev A. Phytochemical, microbiological, and technological studies in the field of obtaining a hydroalcoholic extract with antimicrobial activity from the liquorice root. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019. Vol. 12, № 1. P. 403–407. (Особистий внесок – брала участь у плануванні експерименту, обробці та узагальненні одержаних результатів, оформленні статті).

31. Кисличенко В. С., Вельма В. В., Ленчик Л. В., Наврузова Г. Ф., Зотікова О. А., Суцук Н. А., Кузнецова В. Ю., Саїдов Н. Б. Лікарський засіб для корекції надлишкової маси тіла на основі харчових рослин: пат. № 86332 Україна. № у 2013 08299; заявл. 01.07.13; опубл. 25.12.13, Бюл. № 24. (Особистий внесок – брала участь у здійсненні патентного пошуку, експериментальних дослідженнях, оформленні патенту).

32. Кисличенко В. С., Колісник Ю. С., Кузнецова В. Ю. Застосування густого екстракту трави грициків як засобу мембраностабілізуювальної та протизапальної дії: пат. № 100886 Україна. № у 2015 02339; заявл. 16.03.2015;

опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15. (Особистий внесок – брала участь у здійсненні патентного пошуку, експериментальних дослідженнях, оформленні патенту).

33. Суцук Н. А., Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю. Вибір оптимальних умов для екстракції антоціанів з вичавок смородини чорної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали 4-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 29-30 вересня 2011 р. Тернопіль ТДМУ «Укрмедкнига», 2011. С. 49.

34. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю. Вивчення якісного складу трави грициків звичайних. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 листопада 2011 р. Харків, 2011. С. 92–93.

35. Колісник Ю. С., Кузнєцова В. Ю. Визначення екстрактивних речовин трави грициків звичайних. *Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі*: зб. тез доп. II Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Луганськ, 29 березня 2012 р. Луганськ, 2012. С. 95–97.

36. Суцук Н. А., Кузнєцова В. Ю. Дослідження антоціанів вичавок плодів смородини чорної. *Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі*: матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Луганськ, 29 березня 2012 р. Луганськ, 2012. С. 105–106.

37. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю. Вивчення гідроксикоричних кислот трави грициків звичайних. *Хімія природних сполук*: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 26.

38. Колісник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю. Перспективи використання трави грициків звичайних для створення дієтичних добавок. *Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11-12 квітня 2013 р. Х. : ЕСЕН, 2013. С. 128.

39. Суцук Н. А., Кузнєцова В. Ю., Кисличенко В. С. Вичавка смородини чорної як перспективне джерело отримання дієтичних добавок. *Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11-12 квітня 2013 р. Харків: ЕСЕН, 2013. С. 219–220.

40. Колесник Ю. С., Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю. Изучение свободных аминокислот в траве пастушьей сумки. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики*: зб. тез наук. робіт уч. Міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 20-21 грудня 2013 р. Львів: Львівська медична спільнота, 2013. С. 100–102.

41. Кисличенко В. С., Кузнєцова В. Ю., Колісник Ю. С. Визначення впливу кратності екстракції на вихід біологічно активних речовин з трави грициків звичайних. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листопада 2014 р. Х.: НФаУ, 2014. С. 86–87.

42. Кузнєцова В. Ю., Колесник Ю. С. Карбоновые кислоты травы пастушьей сумки. *Внедрение достижений медицинской науки в клиническую*

практику: сб. материалов X науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 24 апреля 2015 г. Душанбе, 2015. С. 348.

43. Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю., Колісник Ю. С. Вивчення впливу густого екстракту трави грициків на згортання крові. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листопада 2015 р. Х.: НФаУ, 2015. С. 136–137.

44. Кузнецова В. Ю. Вивчення анатомічної будови квіток грициків звичайних. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 березня 2016 р. Харків, 2016. С. 145–146.

45. Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Изучение влияния густого экстракта травы пастушьей сумки на целостность клеточных. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. уч., м. Харків, 24-25 березня 2016 р. Х.: НФаУ, 2016. С. 126–127.

46. Кузнецова В. Ю., Сущук Н. А. Обґрунтування складу лікарського засобу для лікування захворювань сечовивідних шляхів. *Relevant issues of modern medicine: The experience of Poland and Ukraine: International research and practice conference*, Lublin, Republic of Poland, October 20-21 2017. Lublin, 2017. P. 129–131.

47. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С. Вивчення елементного складу лушпиння цибулі ріпчастої сорту «Ред барон». *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листопада 2017 р. Харків, 2017. С. 118–119.

48. Кузнецова В. Ю., Сущук Н. А. Дослідження пектинових речовин лушпиння цибулі ріпчастої. *Science and life: Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary-Kyev, Ukraine, 16-17 November 2017*. Karlovy Vary, 2017. С. 186–188.

49. Kuznietsova V. Ju., Kyslychenko V. S., Suschuk N. A. Fatty acids of red color Onion peels. *The 8th International Conference on Pharmaceutical Science and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy*, Kaunas, Lithuania, December 15 2017. Kaunas, 2017. P. 77–78.

50. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С. Визначення кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот лушпиння цибулі ріпчастої. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти рослинного походження*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 75.

51. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С. Визначення технологічних параметрів лушпиння цибулі ріпчастої. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій*: тези допов. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченій 80-річчю з дня народження д. ф. н., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 277.

52. Kuznietsova V. Yu., Kyslychenko V. S. *Alium cepa* L. flavonoids studying. *Science and practice 2018*: abs. of 9th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, Lithuania, 9 November, 2018. Kaunas. 2018. P. 101.

53. Kuznietsova V., Kyslychenko V. Antioxidant power assay for screening of antioxidants in cranberry fruits and onion peels. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали XI наук.-практ. INTERNET-конференції, м. Харків, 24 травня 2019 р. Харків, 2019. С. 148–150.

54. Kuznietsova V., Kyslychenko V. Identification of anthocyanins in Cranberry extract. *XXII Tarptautinė Baltijos šalių konferencija BaltPharm Forum 2019*, 13-14.04.2019, Kaunas. Lietuvos farmacijos žinios. № 1-2 (256-257). P. 8.

## АНОТАЦІЯ

**Кузнєцова В. Ю.** Фармакогностичне дослідження джерел фенілпропаноїдів та розробка лікарських засобів на їх основі для лікування захворювань сечостатевої системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Робота присвячена експериментальному вирішенню наукової проблеми фармакогностичного вивчення рослинних джерел фенілпропаноїдів, науковому обґрунтуванню вибору об'єктів дослідження, стандартизації сировини та розробці лікарських засобів для лікування захворювань сечостатевої системи.

Проведено експериментальне дослідження рослинних джерел фенілпропаноїдів та інших груп БАР, що використовуються для лікування захворювань сечостатевої системи: флавоноїдів, антоціанів, гідроксикоричних кислот, фенологікозидів, органічних та жирних кислот. За результатами фітохімічного вивчення обрано перспективну сировину для подальшої стандартизації та одержання лікарських засобів рослинного походження: смородини чорної плоди свіжі, висушені та вичавки, грициків звичайних трава, цибулі ріпчастої лушпиння, журавлини плоди свіжі та висушені. Для обраних видів ЛРС визначено основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки, а також показники якості, розроблено національну монографію «Грициків трава<sup>N</sup>» (ДФУ 2.2) та проекти національних монографій «Смородини чорної плоди свіжі<sup>N</sup>» та «Смородини чорної плоди висушені<sup>N</sup>», які рекомендовано для внесення до ДФУ 2.4.

Одержано лікарські рослинні засоби на основі перспективної сировини, для яких проведено вивчення хімічного складу, стандартизацію і встановлено антимікробну, протизапальну та кровоспинну активність. Розроблено методики контролю якості препарату «Афлазин» (реєстраційне посвідчення № UA/11171/01/01 від 12.11.2015 р.) та дієтичної добавки «Діурол» виробництва ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», які містять рослинні джерела фенілпропаноїдів і використовуються для лікування та профілактики захворювань сечовидільної системи.

**Ключові слова:** фармакогностичне вивчення, фенілпропаноїди, цистит, піелонефрит, аномальні маткові кровотечі.



## ANNOTATION

**Kuznetsova V. Yu.** Pharmacognostic study of the sources of phenylpropanoids and development of medicinal agents for the urogenital system disorders treatment on their basis. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a doctor of pharmaceutical sciences degree in specialty 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The work is devoted to the experimental solving of a scientific problem of pharmacognostic research on the herbal sources of phenylpropanoids, scientific grounding of the choice of the objects for the research, herbal raw material standardization and development of medicinal agents for the urogenital system disorders treatment.

The analysis of medicinal agents for the treatment of abnormal uterine bleedings and urological disorders in Ukrainian pharmaceutical market by assortment structure was carried out, and market segmentation by the country of origin, origin of active pharmaceutical ingredient and form of presentation was performed. Marketing research has shown limited assortment of medical agents of herbal origin, which became the basis for the search of herbal sources of phenylpropanoids with large raw material base, as well as the creation of domestic medicinal agents with the purpose of widening the assortment of medicines in the market segment of interest.

The experimental research on the herbal sources of phenylpropanoids and other groups of biologically active compounds, which are used in the urogenital system disorders treatment: flavonoids, anthocyanidins, hydroxycinnamic acids, phenolic glycosides, organic and fatty acids, was carried out.

Using HPLC method the high quercetin concentration (10.22 mg/g) was determined in husks of all the studied onion cultivars. Delphinidin-3-O-arabinoside was found to quantitatively prevail (13.40 mg/g) over 13 anthocyanidins identified in black currant fruits. The quantitative content of identified anthocyanidins in small cranberry fruits was 10.17 mg/g, 5.32 mg/g of which comprised cyanidin-3-O-glucoside. The received data indicate that black currant herbal raw material dominated by the content of anthocyanidins. The anthocyanidins distribution was determined in a row fruit pomace > fresh fruits > dried fruits, which signified the prevalent anthocyanidins accumulation in fruit skins. The highest content of anthocyanidins among the studied raw material was determined in black currant raw material of Muza cultivar, onion husks of Mars cultivar, and in large cranberry raw material.

The research carried out helped identifying 5 phenolic acids in shepherd's purse herb, 4 acids in black currant and small cranberry fruits each, and 2 phenolic acids in onion husks. Chlorogenic acid was identified in all the objects studied with its maximum concentration in black currant fruits. The arbutin content in cranberry fruits comprised 0.60 mg/g. The content of antioxidants was the highest in black currant fruits (7.45 mg/g), and the content of phylloquinone – in shepherd's purse herb (17.41 mg/g), which was determined by HPLC.

The GC-MS method allowed identifying and quantifying organic acids and volatile compounds. The studied plant material accumulated significant amount of citric and malic

acids; unsaturated fatty acids, in particular, linoleic and linolenic acids, dominated among aliphatic monocarboxylic (fatty) acids.

Experimental data of the phytochemical study of the objects of the research allowed choosing prospective raw material for the further standardization and herbal medicinal agents' development: black currant fruits in the fresh, dried and pomace state, shepherd's purse herb, onion husks, fresh and dried cranberry fruits. For the chosen herbal raw material types the main macro- and microscopic diagnostic features, as well as the quality parameters, were determined, which underlay the development of the national monograph "Shepherd's Purse Herb<sup>N</sup>", included in the SPU 2.2, and the projects of national monographs "Black currant Fruits Fresh<sup>N</sup>" and "Black currant Fruits Dried<sup>N</sup>", recommended for the inclusion into the SPU 2.4.

Herbal medicinal agents on the basis of prospective raw material, containing phenylpropanoids, were developed: fresh cranberry fruits dry extract, shepherd's purse herb thick extract, onion husks dry extract, "Oxyriburcep" species in the form of briquettes, "Riglycep" briquettes, for which the chemical composition was studied and standardization parameters were determined. The antimicrobial activity towards *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* and anti-inflammatory activity on the model of carrageenan-induced edema of the obtained herbal medicinal agents was determined by pharmacological studies. Antihemorrhagic activity was proven for the shepherd's purse herb thick extract.

The projects of quality control methods for "Cranberry fruits fresh", "Cranberry fruits dried", "Onion husks", "Black currant pomace", "Cranberry fruits dry extract", "Onion husks dry extract", "Shepherd's purse herb dry extract", "Oxyriburcep" species in the form of briquettes", and "Riglycep" briquettes" have been developed, which are reproduced under industrial conditions of "Fittex" LLC. The quality control methods for the medication "Aflazin" (registration certificate № UA/11171/01/01 of 12.11.2015) and a dietary supplement "Diurool" produced by Valartin Pharma LLC, which contain the herbal sources of phenylpropanoids and are used in the urogenital system disorders treatment and prophylaxis, were developed.

**Key words:** pharmacognostic study, phenylpropanoids, cystitis, pyelonephritis, abnormal uterine bleedings.

## АННОТАЦИЯ

**Кузнецова В. Ю.** Фармакогностическое исследование источников фенилпропаноидов и разработка лекарственных средств на их основе для лечения заболеваний мочеполовой системы. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2020.

Работа посвящена экспериментальному решению научной проблемы фармакогностического изучения растительных источников фенилпропаноидов,

научного обоснования выбора объектов исследования, стандартизации сырья и разработке лекарственных средств для лечения заболеваний мочеполовой системы.

Проведено экспериментальное исследование растительных источников фенилпропаноидов и других групп БАВ, которые используются для лечения заболеваний мочеполовой системы: флавоноидов, антоцианов, гидроксикоричных кислот, фенологликозидов, органических и жирных кислот. В результате фитохимического изучения выбрано перспективное сырье для дальнейшей стандартизации и получения лекарственных средств растительного происхождения: смородины черной плоды свежие, высушенные и выжимки, пастушьей сумки трава, лука репчатого шелуха, клюквы плоды свежие и высушенные. Для выбранных видов ЛРС определены основные макро- и микроскопические диагностические признаки, а также показатели качества, разработана национальная монография «Пастушьей сумки трава<sup>N</sup>» (ГФУ 2.2) и проекты национальных монографий «Смородины черной плоды свежие<sup>N</sup>» и «Смородины черной плоды высушенные<sup>N</sup>», которые рекомендовано для включения в ГФУ 2.4.

Получены лекарственные растительные средства на основе перспективного сырья, для которых проведено изучение химического состава, стандартизация и определена антимикробная, противовоспалительная и кровоостанавливающая активность. Разработаны методики контроля качества препарата «Афлазин» (регистрационное свидетельство №UA/11171/01/01 от 12.11.2015 г.) и диетической добавки «Диурол» производства ООО «ВАЛАРТИН ФАРМА», которые содержат растительные источники фенилпропаноидов и используются для лечения и профилактики заболеваний мочевыделительной системы.

**Ключевые слова:** фармакогностическое изучение, фенилпропаноиды, цистит, пиелонефрит, аномальные маточные кровотечения.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АЕС – атомно-емісійна спектрометрія;  
АМК – аномальні маткові кровотечі;  
БАР – біологічно активні речовини;  
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;  
ГХ – газова хроматографія;  
ГХ-МС – газова хроматографія з мас-детектором;  
ДСТ – Державний стандарт;  
ДФ СРСР – Державна фармакопея СРСР;  
ДФУ – Державна фармакопея України;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛРС – лікарська рослинна сировина;  
МКЯ – методи контролю якості;  
ПХ – паперова хроматографія;  
ТШХ – тонкошарова хроматографія;  
УФ-спектр – ультрафіолетовий спектр;  
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок;  
Час утр. – час утримування;  
ВНР – Британська трав'яна фармакопея;  
ВР – Британська фармакопея;  
FPh – Французька фармакопея;  
GC-MS – gas chromatography–mass spectrometry;  
HPLC – high performance liquid chromatography;  
Ph. Eur. – Європейська фармакопея;  
SPU – State Pharmacopoeia of Ukraine.