

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

КРИВОРУЧКО ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

УДК 615.322: 615.07:582.711.71: 582.788.1

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИН
РОЗОВІ ТА ДЕРЕНОВІ ЯК ДЖЕРЕЛ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Науковий консультант: заслужений діяч науки і техніки України,
доктор фармацевтичних наук, професор
КОВАЛЬОВ ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри фармакогнозії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії
та технології ліків ФПО;

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

доктор фармацевтичних наук, професор
МАРЧИШИН СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри
фармакогнозії з медичною ботанікою.

Захист відбудеться "13" травня 2016 року о 10⁰⁰ 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 "12" квітня 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових перспективних лікарських рослин флори України з достатньо забезпеченою сировинною базою і створення на їх основі нових лікарських засобів різної фармакологічної дії є актуальною задачею сучасної фармації.

Особливої уваги заслуговують рослини, які мають багатовікове застосування в медицині та сільському господарстві. До них належать представники родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина з родини Розові та роду Дерен з родини Деренові. Офіційною лікарською рослинною сировиною є плоди горобини звичайної і шипшини полівітамінної дії, плоди аронії чорноплідної свіжі і черемхи звичайної – гіпотензивної і в'язучої дії відповідно. Але чинна нормативна документація на ці види сировини потребує перегляду з урахуванням вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) і Європейської фармакопеї (ЄФ). Краще досліджено плоди, ніж інші органи рослин. Проте, в народній медицині для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту застосовують настої листя дерену справжнього, дерену лікарського, черемхи звичайної, черемхи віргінської, при хворобах нирок і печінки, подагрі, цукровому діабеті – настої листя горобини звичайної, горобини домашньої, дерену справжнього, дерену лікарського. Широкий спектр використання в народній медицині різних видів рослин родів Горобина, Черемха і Дерен вказує на необхідність їх поглибленого вивчення.

У зв'язку з цим фітохімічне, морфолого-анатомічне і фармакологічне дослідження представників родин Розові та Деренові, розробка нормативної документації на перспективну сировину і одержані з неї лікарські засоби є актуальним і обґрунтованим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України і є фрагментом комплексних наукових робіт Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (№ державної реєстрації 0103U000476) і «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на їх основі» (№ державної реєстрації 0114U000946).

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи було комплексне фармакогностичне дослідження перспективних видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина родини Розові та роду Дерен родини Деренові, створення теоретичного і практичного підґрунтя для розробки нормативної документації на досліджувану сировину і лікарські засоби різної фармакологічної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

– узагальнити дані наукових першоджерел щодо систематичного положення представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина родини Розові, роду Дерен родини Деренові, дослідження їх хімічного складу, фармакологічної активності, медичного застосування та народногосподарського значення;

- визначити хімічний склад та ідентифікувати біологічно активні речовини (БАР) у сировині представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина та Дерен; встановити вміст основних груп БАР у об'єктах дослідження;
- розробити технології одержання з перспективної сировини субстанцій та провести їх фітохімічне і фармакологічне дослідження;
- провести анатомічне вивчення листя перспективних видів родів Горобина, Черемха і Дерен; установити діагностичні морфолого-анатомічні ознаки плодів аронії чорноплідної, шипшини, листя горобини звичайної і дерену справжнього;
- визначити параметри стандартизації сировини та отриманих субстанцій, розробити проекти методик контролю якості (МКЯ);
- розробити проекти національних монографій ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені^N», «Аронії чорноплідної плоди свіжі^N», «Шипшина^N», гармонізувати з ЄФ монографію «Шипшина».

Об'єкт дослідження – комплексне фармакогностичне дослідження перспективних видів родів Горобина (*Sorbus*), Аронія (*Aronia*), Черемха (*Padus*), Шипшина (*Rosa*) родини Розові (*Rosaceae*), Дерен (*Cornus*) родини Деренові (*Cornaceae*); субстанції, одержані на їх основі.

Предмет дослідження – визначення якісного складу та кількісного вмісту БАР (полісахаридів, органічних, карбонових та гідроксикоричних кислот, амінокислот, аскорбінової кислоти, флавоноїдів, антоціанів, проціанідинів, поліфенольних сполук, терпеноїдів, жирної олії), макро- і мікроелементів у сировині 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен, та субстанціях, одержаних із перспективної сировини; основні технологічні параметри одержання субстанцій; визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак сировини; стандартизація сировини та субстанцій; встановлення фармакологічної активності субстанцій.

Методи дослідження. Морфолого-анатомічні – для встановлення морфологічних і анатомічних діагностичних ознак сировини; фізичні – визначення втрати в масі при висушуванні, загальної золи, розчинності; фізико-хімічні – паперова хроматографія (ПХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), газорідинна хроматографія (ГРХ), вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянках спектра, атомно-емісійна спектрометрія (АЕС); газова хроматографія – мас-спектрометрія (ГХ-МС); хімічні – реакції ідентифікації БАР; гравіметричний, титриметричний методи аналізу; технологічні; фармакологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* з використанням стандартних методик; статистичні – обробка результатів експериментів згідно з вимогами ДФУ.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплексне фітохімічне дослідження 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина та Дерен, теоретично обґрунтовано перспективні сировинні джерела одержання лікарських засобів. Проведено якісний аналіз досліджуваної сировини, в ній встановлено вміст основних груп БАР: гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, антоціанів, проціанідинів, поліфенолів, органічних, ароматичних і жирних кислот, амінокислот, аскорбінової кислоти, терпеноїдів, жирної олії, водорозчинних полісахаридів.

У сировині 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина та Дерен за допомогою методів ПХ, ТШХ, АЕС, ГРХ, ГХ-МС, ВЕРХ виявлено понад 180 сполук: 3 фенолкарбонові кислоти, 18 флавоноїдів, 50 терпеноїдів, 3 стероїдні сполуки, 27 органічних кислот, 32 жирні кислоти, 19 амінокислот, 24 ароматичні сполуки, 8 гетероциклічних і аліциклічних сполук, а також макро- і мікроелементи, алкани, алкени та їх похідні. Вперше в листі горобини глоговини ідентифіковано апігенін-7-О-софорозид, у листі горобини грецької – хлорогенову кислоту, рутин і 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид, у листі горобини бузинолистої – хлорогенову кислоту, в листі горобини сибірської – хлорогенову кислоту, рутин і астрагалін, у листі горобини домашньої – хлорогенову кислоту, рутин, кверцетин-3-О-глюкозид і кверцетин; у листі черемхи віргінської – рутин і кверцетин-3-О-рамнозид, у листі черемхи Маака – кверцетин-3-О-глюкозид і кемпферол-3-О-софорозид, у листі черемхи азійської – хлорогенову кислоту і рутин.

Одержано ліпофільні екстракти з листя 6 видів родів Горобина, Черемха і Дерен. Визначено в них вміст хлорофілів, каротиноїдів, жирних кислот і летких сполук. Методами ГРХ і ГХ-МС в екстрактах виявлено та ідентифіковано понад 40 сполук: 17 терпеноїдів, 11 ароматичних сполук, 1 стероїд, 1 гетероциклічна сполука, 11 жирних кислот, 2 похідні карбонових кислот, а також алкани, алкени та їх похідні.

Уперше проведено порівняльне дослідження анатомічної будови листя 6 видів горобини: горобини звичайної, горобини домашньої, горобини сибірської, горобини арії, горобини грецької і горобини глоговини, 5 видів черемхи: черемхи звичайної, черемхи віргінської, черемхи пізньої, черемхи Маака і черемхи азійської та 2 видів дерену: дерену справжнього і дерену лікарського. Встановлено загальні та специфічні анатомо-діагностичні ознаки досліджуваної сировини.

Розроблено технологію одержання оригінальної субстанції – горобини звичайної листя екстракту густого, в якому ідентифіковано та визначено вміст 37 сполук: 4 гідроксикоричних кислот, 8 флавонолів, 7 органічних, 10 ароматичних і 8 жирних кислот, а також 19 макро- і мікроелементів. Визначено його гостру токсичність, антиексудативну, антиальтеративну, протизапальну, антиоксидантну активності.

Уперше теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено технології одержання дерену справжнього листя екстрактів сухих «Корнуфен» і «Корнуфіт». У досліджуваних екстрактах визначено вміст основних груп БАР. У сухому екстракті «Корнуфіт» ідентифіковано та визначено вміст 30 сполук: 7 органічних, 5 ароматичних і 13 жирних кислот, 3 терпеноїдів, 1 гетероциклічного альдегіду, 1 похідного карбонової кислоти, а також 19 макро- і мікроелементів. Визначено гостру токсичність, гіпоглікемічну і гепатопротекторну активності дерену справжнього листя екстрактів сухих «Корнуфен» і «Корнуфіт».

Результати досліджень використані для розробки проектів МКЯ на горобини звичайної і дерену справжнього листя та отримані з них субстанції.

Одержано густі екстракти з плодів аронії чорноплідної, горобини звичайної та черемхи звичайної, вперше вивчено їх урикозуричну і діуретичну активності.

Одержано густі водні екстракти з дерену справжнього листя та черемхи звичайної листя, густі спиртові (50 %) екстракти з дерену справжнього листя і горобини звичайної листя, дерену справжнього листя хлороформний екстракт, дерену справжнього листя настойки (40 % і 70 %), досліджено їх антимікробну і протигрибкову активності.

Проведено теоретичне та експериментальне обґрунтування стандартизації аронії чорноплідної плодів висушених і свіжих, шипшини плодів і шипшини плодів із видаленими плодиками-горішками для розробки проектів монографій до ДФУ.

Новизну дисертаційних досліджень підтверджено патентами України на винахід «Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією» (№ 98175, Бюл. № 8 від 25.04.2012) та «Застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією» (№ 106894 Бюл. № 20 від 27.10.2014), патентами України на корисну модель «Антимікробний засіб» (№ 61596 Бюл. № 14 від 25.07.2011) та «Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією з листя кизилу» (№ 89735 Бюл. № 8 від 25.04.2014).

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведених досліджень розроблено проекти національних монографій ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені^N», «Аронії чорноплідної плоди свіжі^N» і «Шипшина^N», які рекомендовано ДП «Українським науковим фармакопейним центром якості лікарських засобів» до внесення в ДФУ 2.0 (акти впровадження № 11/848-4, № 11/850-4, № 11/852-4 від 02. 06. 2015 р. відповідно), гармонізовано з ЄФ монографію «Шипшина», яку внесено в ДФУ 2.0 (акт впровадження № 11/856-4 від 02. 06. 2015 р.).

Одержано 13 перспективних для подальшого впровадження субстанцій різної фармакологічної активності. За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Горобини звичайної листя», «Горобини звичайної листя екстракт густий», «Дерену справжнього листя», «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфіт» і «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфен».

Горобини звичайної листя екстракт густий протизапальної дії є перспективним для створення на його основі препаратів, що використовуються в комплексній терапії хронічних і помірно виражених запальних захворювань суглобів. На основі проведених досліджень розроблено інформаційний лист № 81 «Інноваційні перспективи застосування густого екстракту листя горобини звичайної в якості протизапального засобу».

Дерену справжнього листя сухі екстракти «Корнуфен» і «Корнуфіт» гіпоглікемічної і гепатопротекторної дії можуть використовуватися для лікування цукрового діабету та захворювань печінки. Аронії чорноплідної плодів екстракт густий урикозуричної дії перспективний для лікування подагри, серцево-судинних захворювань та метаболічного синдрому. Дерену справжнього листя настойка (40 %) і дерену справжнього листя екстракт густий спиртовий дозволять розширити арсенал існуючих антимікробних лікарських засобів.

Результати досліджень упроваджено в науково-навчальний процес кафедри ботаніки, кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології Національного фармацевтичного університету; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри

фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету; кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедри організації, економіки фармації та фармакогнозії Одеського національного медичного університету; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачем самостійно вивчено, проаналізовано та узагальнено дані наукових першоджерел з питань, що стосуються теми дисертації. Автору належить вирішальна роль у визначенні мети дослідження, шляхів її реалізації, плануванні та проведенні експерименту, обробці і узагальненні результатів, одержаних як самостійно, так і у співавторстві з іншими дослідниками, формулюванні основних положень і висновків, що захищаються.

Здобувачем самостійно:

- проведено анатомічне вивчення листя перспективних видів родів Горобина, Черемха та Дерен; встановлено діагностичні морфолого-анатомічні ознаки плодів аронії чорноплідної, шипшини, листя горобини звичайної і дерену справжнього;

- у сировині 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина та Дерен за допомогою методів ПХ, ТШХ, АЕС, ГРХ, ГХ-МС, ВЕРХ виявлено понад 180 сполук: 3 фенолкарбонові кислоти, 18 флавоноїдів, 50 терпеноїдів, 3 стероїдні сполуки, 27 органічних кислот, 32 жирні кислоти, 19 амінокислот, 24 ароматичні сполуки, 8 гетероциклічних і аліциклічних сполук, а також макро- і мікроелементи, алкани, алкени та їх похідні; встановлено вміст основних груп БАР у об'єктах дослідження;

- розроблено основні технологічні параметри одержання субстанцій, проведено фітохімічне дослідження субстанцій;

- визначено основні показники якості сировини та одержаних субстанцій;

- проаналізовано і систематизовано результати фармакологічних досліджень;

- розроблено проекти МКЯ «Горобини звичайної листя», «Горобини звичайної листя екстракт густий», «Дерену справжнього листя», «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфіт» і «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфен»;

- досліджено показники якості 7 серій аронії чорноплідної плодів висушених і свіжих, шипшини плодів і шипшини плодів із видаленими плодиками-горішками, розроблено проекти національних монографій ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені^N», «Аронії чорноплідної плоди свіжі^N» і «Шипшина^N», гармонізовано з ЄФ монографію «Шипшина».

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях різного рівня: VII міжнародном Симпозиуме по фенольным соединениям «Фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2009 р.); Международной научно-практической конференции «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства» (Шимкент, 2009 р.); Ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення та перспективи»

(Харків, 2009 р.); Всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2009, 2010, 2012 рр.); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2009 р.); VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010 р.); 5-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013 р.); научно-методической конференции «II Гаммермановские чтения (Санкт-Петербург, 2014 р.); 79-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 79-летию КГМУ «Молодежная наука и современность» (Курськ, 2014 р.); International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Students «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2015 р.); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 38 статей, із них 27 у фахових виданнях України, 8 статей у зарубіжних наукометричних фахових виданнях, 2 статті в іноземній збірці наукових праць; 22 тези доповідей. Отримано 2 патенти України на винахід і 2 патенти України на корисну модель. Видано 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 350 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 241 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 60 таблицями і 88 рисунками. Список використаних джерел містить 357 найменувань, із них 195 кирилицею та 162 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасний стан фармакогностичного вивчення деяких представників родин Розові та Деренові (огляд літератури). В огляді літератури проаналізовано та узагальнено дані наукових першоджерел щодо систематики, розповсюдження у флорі України, ботанічної характеристики і застосування в медицині і сільському господарстві видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина родини Розові та роду Дерен родини Деренові. Визначено склад основних груп БАР представників виучуваних родів. Встановлено, що майже не досліджувалися сполуки первинного метаболізму, терпеноїди, дослідження фенольних сполук носить несистемний характер. Краще досліджено плоди, ніж інші види сировини рослин, які вивчалися. Аронії чорноплідної плоди свіжі і шипшини плоди є офіційними, але чинна нормативна документація на ці види сировини потребує перегляду з урахуванням вимог ДФУ і ЄФ. Відсутність комплексного фітохімічного дослідження видів обмежує їх медичне використання. Тому актуальним є подальше фітохімічне, морфолого-анатомічне і фармакологічне вивчення представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен, створення теоретичного і практичного підґрунтя для розробки нормативної

документації на досліджувану сировину та субстанції з різною фармакологічною активністю.

Розділ 2. Пошук і дослідження перспективних рослин родин Розові та Деренові як сировинних джерел одержання лікарських засобів. Проведено комплексне фітохімічне дослідження 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина та Дерен. Визначення вмісту полісахаридів і органічних кислот у представників досліджуваних родів проведено гравіметричним і титриметричним методами відповідно. Найбільший вміст полісахаридів визначено в листі черемхи віргінської – $(9,54 \pm 0,02) \%$, органічних кислот – у плодах дерену справжнього – $(4,58 \pm 0,03) \%$ (у перерахунку на яблучну кислоту і абсолютно суху сировину).

Уперше методом ГХ-МС досліджено склад карбонових кислот 10 зразків сировини 6 видів представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен. Ідентифіковано та визначено вміст 3 гідроксикислот, 1 кетокислоти, 10 двоосновних, 12 ароматичних і 32 жирних кислот (табл. 1). Із досліджуваної сировини найбільший вміст суми карбонових кислот відмічається в листі горобини арії, найменший – у плодах аронії чорноплідної.

Визначення вмісту аскорбінової кислоти в плодах представників родів Горобина, Черемха, Аронія, Шипшина та Дерен проведено спектрофотометричним, титриметричним і ВЕРХ методами. В плодах більшості видів шипшини, що поширені на території України, міститься незначна кількість аскорбінової кислоти (за результатами дослідження методом ВЕРХ – від 0,013 до 0,246 %). Результати дослідження враховані при розробці національної монографії ДФУ на шипшини плоди.

Методом ВЕРХ досліджено амінокислотний склад 7 зразків сировини 5 видів представників родів Горобина, Черемха і Дерен (табл. 2). В усіх зразках виявлено від 15 до 19 амінокислот, із яких 9 незамінних. При дослідженні вільних амінокислот у листі горобини арії виявлено 17 амінокислот, із яких 7 незамінних (рис. 1). Найбільший вміст суми амінокислот встановлено в квітках черемхи звичайної (21,79 %), найменший – у листі горобини арії (4,45 %). У більшості досліджуваних видів домінуючими є аспарагінова і глютамінова кислоти, лейцин, валін, аланін та метіонін. Значний вміст таких амінокислот, як аспарагінова, глютамінова кислоти і метіонін, може обумовлювати гепатопротекторну активність одержаних із досліджуваної сировини субстанцій.

Методом ВЕРХ досліджено 16 зразків сировини 15 видів представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен, у яких ідентифіковано 21 фенольну сполуку, з них 3 фенолкарбонові кислоти, 4 антоціани, 4 флаволи і 10 флавонолідів; частково ідентифіковано не менше 2 фенолкарбонових кислот і 16 флавоноїдів.

Карбонові кислоти представників родів Горобина, Черемха, Аронія, Шипшина та Дерен*

Кислота	Вміст у сировині, мг/кг									
	Листя горобини звичайної	Плоди горобини звичайної	Листя горобини арії	Плоди горобини арії	Плоди аронії чорноплідної	Плоди шипшини собачої	Листя черемхи звичайної	Плоди черемхи звичайної	Листя дерену справжнього	Плоди дерену справжнього
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Гідроксикислоти										
Яблучна	1825,5	2854,4	9816,3	8251,31	1786,9	578,7	2066,16	3066,89	3302,1	2584,2
Лимонна	1929,5	1089,7	15627,8	792,32	814,7	15381,3	1278,29	5806,30	873,1	280,8
Ізолимонна	–	–	157,1	–	–	48,2	–	–	–	40,4
Кетокислоти										
Левулінова	–	–	–	7482,07	–	–	291,89	7958,32	–	–
Двоосновні кислоти										
Щавлева	1288,0	410,3	12782,9	1134,19	129,3	2364,2	4287,37	624,78	835,2	86,4
Бурштинова	174,5	31,3	456,3	217,65	26,5	111,7	124,05	96,50	113,9	91,8
Метоксибурштинова	–	16,9	–	–	–	–	–	–	–	–
Малонова	176,9	50,1	887,5	163,17	38,8	47,9	229,76	208,98	63,1	136,1
3-Гідрокси-2-метилглутарова	–	–	2673,3	572,15	–	–	22,74	224,42	–	–
Фумарова	25,2	28,9	84,8	112,08	76,3	–	10,88	12,44	16,8	19,0
Суберова	–	–	–	–	–	–	23,75	–	–	–

Продовж. табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Азелаїнова	372,0	192,4	359,5	198,03	57,2	–	147,13	123,53	114,4	–
Гексацикарбонова	–	–	–	–	–	–	–	35,69	–	–
Тапсієва	–	–	–	509,76	–	–	62,76	–	–	–
Ароматичні кислоти										
Бензойна	232,1	50,6	162,5	32,74	106,8	–	46,84	281,47	10,9	5,8
<i>n</i> -Гідроксибензойна	–	–	–	–	–	–	34,89	–	–	–
Фенілоцтова	13,2	10,4	–	82,84	3,3	–	12,49	15,74	–	–
α -Гідроксифенілоцтова	–	–	–	202,19	–	–	619,26	761,16	–	–
Саліцилова	18,7	–	–	28,38	–	–	77,00	5,99	30,9	–
Гентизинова	–	–	–	–	–	–	33,58	5,47	–	–
Ванілінова	–	–	67,8	55,70	32,4	109,8	16,92	118,76	–	21,1
Бузкова	–	–	–	35,19	–	–	10,76	29,46	–	–
<i>n</i> -Кумарова	–	–	–	1482,16	–	–	172,36	–	–	–
Корична	–	–	–	–	–	–	–	–	16,5	–
<i>n</i> -Гідроксикорична	–	–	–	–	190,2	–	–	–	–	–
Ферулова	45,4	–	116,2	158,38	38,2	18,0	15,88	71,29	73,3	38,7
Жирні кислоти	7057,6	37706,6	6127,8	8758,35	5468,5	20131,1	7786,39	10903,2	6659,8	8149,0
Сума карбонових кислот	13158,6	42441,6	49319,8	30268,66	8769,1	38790,9	17371,15	30350,39	12110,0	11453,3

Примітка. * – Визначення вмісту карбонових кислот у сировині проводили методом ГХ-МС.

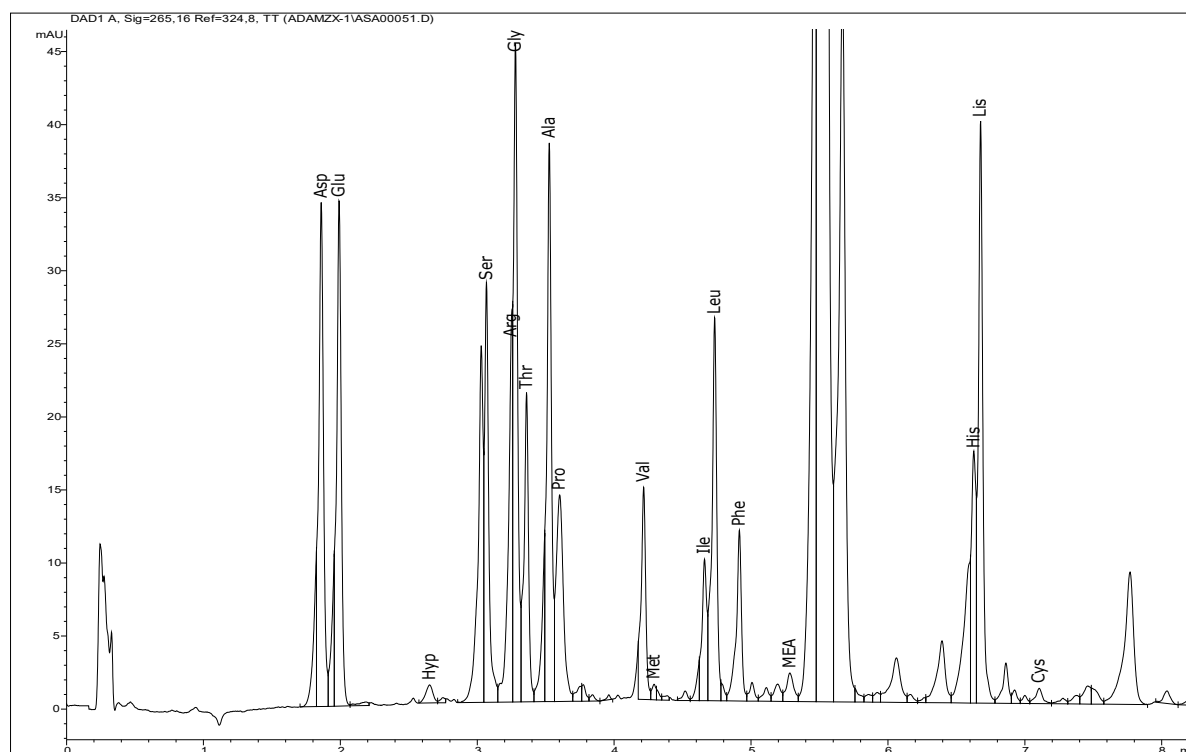


Рис. 1 ВЕРХ хроматограма суми амінокислот листя горобини арії

Таблиця 2

Амінокислоти представників родів Горобина, Черемха та Дерен*

Кислота	Вміст, %							
	Листя горобини арії (сума)	Листя горобини арії (вільні)	Листя горобини домашньої (сума)	Листя горобини звичайної (сума)	Квітки горобини звичайної (сума)	Листя черемхи звичайної (сума)	Квітки черемхи звичайної (сума)	Листя дерену справжн. (сума)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Аспарагінова	0,51	0,006	0,79	0,97	0,79	1,42	2,37	1,02
Глутамінова	0,56	0,024	2,49	2,94	2,49	3,66	3,85	2,80
Аспарагін	0,0	0,006	–	–	–	–	–	–
Глутамін	0,0	0,008	–	–	–	–	–	–
Серин	0,26	0,004	0,52	0,56	0,52	0,84	1,28	0,84
Аргінін**	0,45	0,005	0,59	0,65	0,59	0,76	0,79	0,87
Гліцин	0,26	0,001	0,36	0,49	0,38	0,74	1,39	0,73
Треонін**	0,24	0,006	0,38	0,43	0,39	0,59	0,68	0,69
Аланін	0,31	0,007	1,05	1,21	1,05	1,21	1,39	1,22
Пролін	0,28	0,004	0,0	0,0	0,0	1,14	1,09	0,0
Валін**	0,17	0,002	0,79	1,11	0,79	0,90	1,69	0,90
Метіонін**	0,02	0,0	0,25	0,35	0,25	0,50	0,73	0,47
Ізолейцин**	0,16	0,001	0,41	0,59	0,41	0,79	0,89	0,76
Лейцин**	0,38	0,002	1,23	1,49	1,23	1,18	2,45	1,20

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фенілаланін**	0,23	0,002	0,54	0,63	0,54	0,90	1,03	0,75
Гістидин**	0,14	0,0	0,28	0,32	0,28	0,42	0,59	0,38
Лізін**	0,29	0,002	0,38	0,47	0,37	0,65	0,71	0,59
Цистеїн	0,02	0,0002	–	–	–	–	–	–
Тирозин	0,17	0,003	0,39	0,52	0,39	0,60	0,86	0,58
Незамінні амінокислоти	2,08	0,02	4,85	6,04	4,85	6,69	9,56	6,61
Замінні амінокислоти	2,37	0,063	5,6	6,69	5,62	9,61	12,23	7,19
Сума	4,45	0,083	10,45	12,73	10,47	16,3	21,79	13,8

Примітки: * – Визначення вмісту амінокислот у сировині проводили методом ВЕРХ. ** – Незамінна амінокислота.

З 16 об'єктів дослідження (табл. 3) хлорогенова кислота міститься у 9, рутин – у 14. Найбільше хлорогенової кислоти накопичується в листі горобини бузинолистої (873,1 мг/100 г), рутину – в квітках дерену справжнього і дерену лікарського (1582,5 мг/100 г і 1033,8 мг/100 г відповідно), у листі черемхи пізньої його міститься 1456,8 мг/100 г, у листі дерену справжнього – 847,6 мг/100 г, у листі горобини звичайної – 34,7 мг/100 г (рис. 2). Тому стандартизувати листя горобини звичайної та дерену справжнього ми пропонуємо за вмістом у них гідроксикоричних кислот (у перерахунку на кислоту хлорогенову) і флавоноїдів (у перерахунку на рутин).

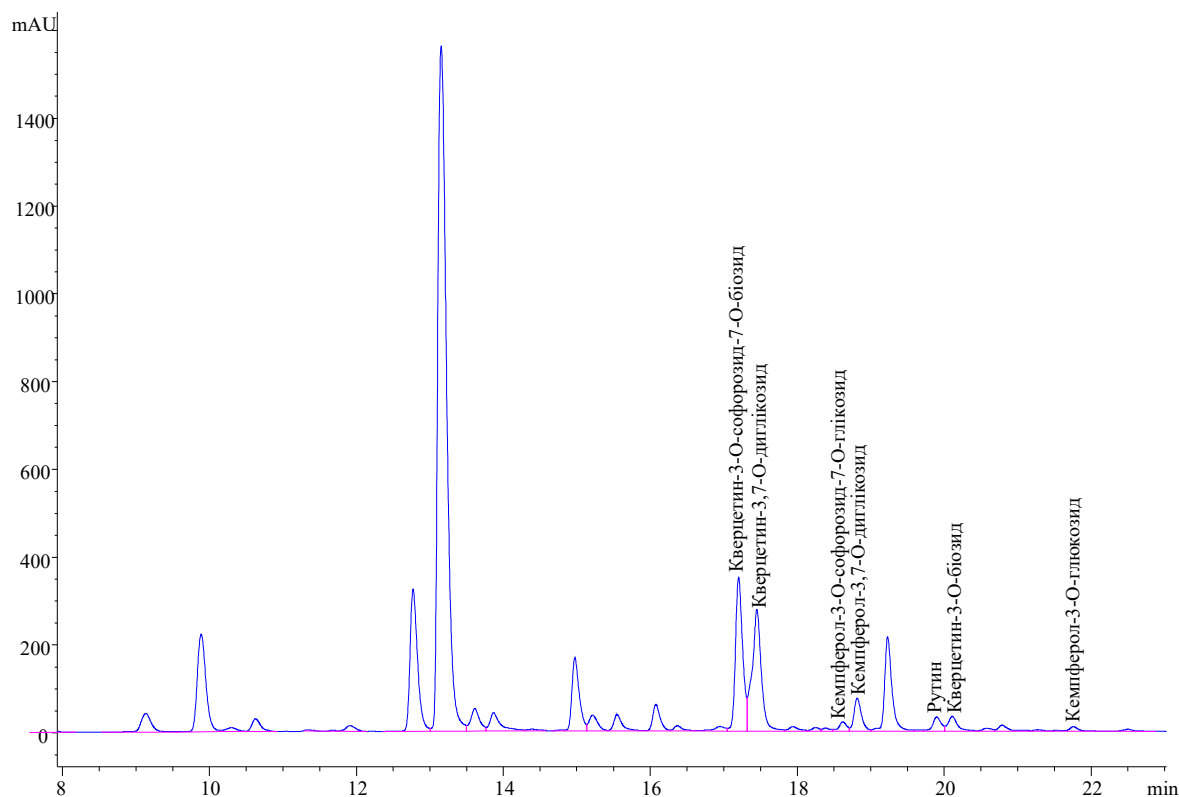


Рис. 2 ВЕРХ хроматограма фенольних сполук листя горобини звичайної

Таблиця 3

Фенольні сполуки представників родів Горобина, Аронія, Черемха та Дерен*

Сполука	Час утримання, хв	Вміст, мг/100 г															
		Листя горобини звичайної	Листя горобини арії	Листя горобини глоговини	Листя горобини грецької	Листя горобини бузинолистої	Листя горобини сибірської	Листя горобини домашньої	Плоди аронії чорноплідної	Листя черемхи звичайної	Листя черемхи віргінської	Листя черемхи пізньої	Листя черемхи Маака	Листя черемхи азійської	Листя дерену справжнього	Квітки дерену справжнього	Квітки дерену лікарського
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Хлорогенова кислота	12,54/ 16,20	–	–	–	97,1	873,1	404,4	185,6	61,5	–	–	438,0	–	89,2	–	30,8	96,1
Похідне <i>n</i> -кумарової кислоти	12,30/ 15,21/ 20,26	–	–	–	–	119,3	–	114,8	–	–	–	217,8	–	26,2	–	–	–
Кофейна кислота та її похідні	10,99/ 13,99/ 14,53/ 18,88	–	–	–	50,0	445,2	170,1	88,9	62,3	–	–	–	–	149,2	–	–	21,1
Кверцетин-3-О-со- форозид-7-О-біозид	17,17	319,8	–	–	–	–	–	–	–	228,7	–	–	–	–	–	–	–
Ціанідин-3-О- галактозид	17,24	–	–	–	–	–	–	–	600,8	–	–	–	–	–	–	–	–
Апігенін-7-О- софорозид	17,4	–	–	12,6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Кверцетин-3,7-О- диглікозид	17,45	325,3	–	–	–	–	–	–	–	217,5	–	–	–	–	–	–	–
Апігенін-7-О- диглюкозид	17,7	–	–	10,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ціанідин-3-О- глюкозид	17,71	–	–	–	–	–	–	–	37,8	–	–	–	–	–	–	–	–
Глікозид кверцетину	18,09 20,39	–	–	–	–	1514,3	171,7	–	–	–	–	318,2	–	617,9	–	–	78,0

Продовж. табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Кверцетин-3-О-софорозид-7-О-глікозид	18,22	–	–	–	–	–	–	–	–	271,3	–	–	–	–	–	–	–
Кверцетин-3-О-біозид-7-О-глікозид	18,36	–	–	–	–	–	–	–	–	68,7	–	–	–	–	–	–	–
Ціанідин-3-О-арабінозид	18,52	–	–	–	–	–	–	–	284,1	–	–	–	–	–	–	–	–
Кемпферол-3-О-софорозид-7-О-глікозид	18,6	21,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Кемпферол-3,7-О-диглікозид	18,8	71,6	–	–	–	–	–	–	–	51,0	–	–	–	–	–	–	–
Кверцетин-3-О-галактозид	19,53	–	–	–	–	–	–	–	33,6	–	–	–	–	–	–	–	–
Лютеолін-7-О-глюкозид	19,7	–	–	32,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Рутин	19,89/ 20,7	34,7	189,6	–	77,4	320,2	28,9	242,6	25,2	44,1	699,1	1456,8	–	409,2	847,6	1582,5	1033,8
Кверцетин-3-О-біозид	20,1/ 20,9	40,7	251,1	–	467,5	–	–	–	–	42,6	–	–	–	–	–	–	–
Ціанідин-3-О-ксилозид	20,30	–	–	–	–	–	–	–	27,5	–	–	–	–	–	–	–	–
Елагова кислота	20,44	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10,7	7,7
Кверцетин-3-О-глюкозид	20,65	–	59,1	–	–	–	–	209,9	–	–	–	1255,2	170,1	–	–	–	–
Кемпферол-3-О-софорозид	21,25	–	42,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Апігенін	21,3	–	–	191,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Кемпферол-3-О-біозид	21,48	–	196,9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Кверцетин-3-О-глікозид	21,6	–	–	–	–	–	–	118,0	–	–	56,9	59,8	–	–	–	–	–
Кемпферол-3-О-глюкозид	21,75	16,9	99,4	–	–	–	68,4	–	–	–	–	–	–	–	–	105,2	334,2

Продовж. табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Кверцетин-3-О-рамнозид	21,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18,9	—	—	—	—	—	—
Глікозид кверцетину	21,22/ 21,95	—	—	—	—	—	—	394,3 246,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4`-Метоксикверцетин-3-О-софорозид	21,9/ 22,43	—	59,7	—	148,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4`-Метоксикверцетин-3-О-біозид	22,12/ 22,91	—	54,8	—	33,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-софорозид	22,16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86,3	—	—	—	—
4`-Метоксикемпферол-3-О-софорозид	22,4	—	38,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Глікозид кемпферолу	22,41	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	88,9	—	—	—	—	—
4`-Метоксикемпферол-3-О-біозид	22,57	—	28,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кемпферол-3-О-глікозид	22,60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	205,6	—	—	—	—
Глікозид кверцетину	22,53/ 22,85	—	—	—	—	—	—	618,2 /45,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4`-Метоксикверцетин-3-О-глікозид	22,85	—	30,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4`-Метоксикверцетин-3-О-біозид	22,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	81,1	—	—	—	—
Кверцетин	23,40	—	—	—	—	—	—	13,3	2,9	—	—	12,2	—	—	—	17,2	2,9
Вміст неідентифікованих сполук		0	62,3	0	0	156,5	0	0	0	0	0	0	897,2	0	439,7	0	0
Вміст фенолкарбонових кислот		н/в**	н/в	н/в	147,1	1437,6	574,5	389,3	123,8	н/в	н/в	655,8	н/в	264,6	н/в	41,5	124,9
Вміст флавоноїдів		830,0	1050,6	246,3	727,1	1834,5	269,0	1887,7	1011,9	923,9	774,9	3191,1	543,1	1027,1	847,6	1704,9	1448,9
Разом		830,0	1112,9	246,3	874,2	3428,6	843,5	2277,0	1135,7	923,9	774,9	3846,9	1440,3	1291,7	1287,3	1746,4	1573,8

Примітки: * – Визначення вмісту сполук у сировині проводили методом ВЕРХ. ** – Вміст сполук не визначали.

Уперше в листі горобини глоговини ідентифіковано апігенін-7-О-софорозид, у листі горобини грецької – хлорогенову кислоту, рутин і 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид, у листі горобини бузинолистої – хлорогенову кислоту, в листі горобини сибірської – хлорогенову кислоту, рутин і астрагалін, у листі горобини домашньої – хлорогенову кислоту, рутин, кверцетин-3-О-глюкозид і кверцетин; у листі черемхи віргінської – рутин і кверцетин-3-О-рамнозид, у листі черемхи Маака – кемпферол-3-О-софорозид і кверцетин-3-О-глюкозид, у листі черемхи азіатської – хлорогенову кислоту і рутин.

Спектрофотометричним методом визначено вміст гідроксикоричних кислот, антоціанів, проціанідинів, флавоноїдів, танінів і поліфенолів у представників родів Горобина, Черемха, Аронія, Шипшина та Дерен. Найбільший вміст гідроксикоричних кислот має вересневе листя горобини арії – $(3,12 \pm 0,05)$ %, найменший – листя горобини грецької – $(1,25 \pm 0,04)$ % (у перерахунку на кислоту хлорогенову). Вміст антоціанів у свіжих плодах аронії чорноплідної становить від $(0,45 \pm 0,01)$ % до $(0,56 \pm 0,02)$ % (у перерахунку на ціанідин-3-О-глюкозиду хлорид і суху сировину); проціанідинів у плодах шипшини собачої – $(0,12 \pm 0,01)$ % (у перерахунку на ціанідину хлорид і суху сировину). Найбільший вміст флавоноїдів має вересневе листя дерену справжнього – $(2,01 \pm 0,12)$ %, найменший – травневе листя горобини арії – $(0,86 \pm 0,01)$ % (у перерахунку на рутин). Вміст танінів у плодах аронії чорноплідної становить від 0,83 до 2,41 %, поліфенолів – від 2,15 до 3,36 %. Вміст танінів і поліфенолів у листі дерену справжнього з травня по вересень збільшується майже вдвічі, і становить $(3,47 \pm 0,03)$ % і $(9,51 \pm 0,02)$ % відповідно. Найбільший вміст дубильних речовин при перманганатометричному визначенні має вересневе листя дерену справжнього – $(15,28 \pm 0,02)$ %, найменший – травневе листя горобини арії – $(1,03 \pm 0,01)$ % (у перерахунку на суху сировину). Одержані результати використані при розробці нормативної документації на рослинну сировину.

Уперше методом ГХ-МС досліджено компонентний склад ефірних олій 26 зразків сировини 22 видів представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен. У сировині виявлено та ідентифіковано понад 85 сполук, із яких 50 терпеноїдів, 24 ароматичні сполуки, 3 стероїди, 8 гетероциклічних і аліциклічних сполук, а також жирні кислоти, алкани, алкени та їх похідні. Виявлено домінуючі сполуки для досліджуваних видів сировини. Найбільш типовими сполуками для всіх об'єктів дослідження є тритерпен сквален (у біосинтезі є попередником багатьох тритерпеноїдів), який міститься у 25 досліджуваних зразках, фітол (є найпоширенішим у природі ізопреноїдом, тому що входить до складу хлорофілу) – в 15 зразках, β -іонон – у 14, гексагідрофарнезиллацетон – у 13, *транс*-ліналоолоксид і α -терпінеол – у 13, ліналоол – у 12; бензальдегід і β -фенілетиловий спирт зустрічаються відповідно у 16 і 11 зразках (у представників родини Розові), бензиловий спирт – у 10 зразках. Леткі сполуки 11 представників родів Горобина, Черемха, Шипшина та Дерен наведено в табл. 4.

Визначено вміст жирної олії у шипшини плодах при екстрагуванні сировини хлороформом (від $(3,67 \pm 0,05)$ % до $(4,49 \pm 0,02)$ %, у перерахунку на абсолютно суху сировину). Метод визначення вмісту жирної олії у шипшини плодах запропоновано для стандартизації сировини.

Таблиця 4

Леткі сполуки представників родів Горобина, Черемха, Шипшина та Дерен*

Сполука	Вміст, мг/кг										
	Листя черемхи азійської	Листя горобини двокольорової	Листя горобини бузинолистої	Листя горобини сибірської	Листя горобини погуанської	Листя горобини змішаної	Листя горобини арії	Кора гілок горобини арії	Плоди дерену справжнього	Плоди шипшини собачої	Плоди шипшини сизої
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Терпеноїди											
Метилізоевгенол	–	–	–	–	–	–	–	2,29	–	–	–
Ліналоол	76,7	10,3	6,4	11,3	13,4	7,6	–	–	–	–	–
<i>транс</i> -Ліналоолоксид	48,0	5,5	–	10,0	21,1	7,3	–	–	0,12	0,19	0,04
<i>цис</i> -Ліналоолоксид	–	–	–	4,1	9,4	4,0	–	–	0,06	0,17	0,02
<i>транс</i> -Ліналоолоксидпіран	26,1	–	–	–	15,2	2,9	–	–	–	–	–
α -Терпінеол	39,4	–	9,6	7,5	9,7	–	1,2	–	–	0,04	–
Нерілацетон	–	–	–	–	–	–	–	8,60	–	–	–
Гераніол	–	–	–	–	15,5	–	–	–	–	–	–
Геранілацетон	135,5	13,7	–	67,1	25,2	15,3	–	–	–	–	–
β -Іонон-5,6-епоксид	–	–	–	–	–	–	6,0	–	–	–	–
β -Іонон	195,6	12,9	25,4	25,5	51,1	35,3	0,6	6,19	–	–	–
α -Іонон	–	–	–	–	–	3,1	–	–	–	–	–
Ліліаль	–	–	–	–	–	–	–	6,24	–	–	–
Дигідрометилжасмонат	–	–	–	–	–	–	–	16,95	–	–	–
Евгенол	626,3	–	–	–	–	–	1,2	–	–	–	–
Нерол	–	–	–	6,3	–	–	–	–	–	–	–
Гераніол	73,9	22,0	10,2	10,4	–	2,8	–	–	–	–	–
1,4- <i>цис</i> -1,7- <i>транс</i> -Акоренон	–	–	–	–	–	–	–	5,44	–	–	–
<i>цис</i> -Жасмон	–	–	–	–	–	3,6	–	–	–	–	–

Продовж. табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Геранілліналоол	41,9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гексагідрофарнезилацетон	129,5	20,0	45,4	126,0	58,3	20,3	–	–	–	–	–
α-Фарнезен	22,6	23,0	16,2	12,0	14,5	3,1	–	–	–	–	–
Фарнезилацетон	138,8	–	4,0	25,9	–	–	–	–	–	–	–
Фарнезол	–	–	–	–	–	–	–	5,11	–	–	–
Фітол	579,6	191,9	75,6	218,2	136,5	82,5	–	–	–	–	–
Сквален	51,3	13,9	16,1	13,8	20,0	4,2	105,6	268,9	11,14	1,01	6,38
Ароматичні сполуки											
Бензальдегід	8975,7	272,5	57,9	127,5	485,2	1187,0	–	84,97	–	–	–
Бензиловий спирт	87,1	11,6	–	–	7,0	9,5	7,8	–	–	–	–
Фенілацетальдегід	66,1	–	–	7,7	8,9	4,5	–	–	–	–	–
n-Гексилсаліцилат	–	–	–	–	–	–	–	6,05	–	–	–
Бензофенон	–	–	–	–	–	–	69,6	13,44	–	–	–
β-Фенілетиловий спирт	249,5	3,8	13,1	2,8	9,4	3,3	4,8	–	–	–	–
Метилсаліцилат	60,5	19,5	–	–	12,6	–	–	–	–	–	–
2-Метокси-4-вінілфенол	82,1	9,1	6,1	11,1	46,7	5,0	–	–	–	–	–
Бензилбензоат	44,8	–	–	–	9,7	17,2	–	–	–	–	–
2-(Фенілметиле)октаналь	–	–	–	–	–	–	–	7,12	–	–	–
Бензонітрил	33,9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7-Фенілтридекан	–	–	–	–	–	–	–	17,20	–	–	–
1-(Метилдодецил)-бензол	–	–	–	–	–	–	–	17,38	–	–	–
Хавікол	44,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Стероїдні сполуки	–	–	–	–	–	–	–	19,48	–	–	–
Гетероциклічні сполуки	31,1	–	–	10,1	20,2	27,4	1,8	–	–	0,05	–
Жирні кислоти та їх похідні	–	–	–	22,2	117,6	3,9	1743,1	637,64	1,75	0,31	1,69
Алкани, алкени та їх похідні	4035,9	195,5	306,0	238,4	943,8	244,1	115,3	466,47	8,66	4,55	46,22

Примітка. * – Визначення проводили методом ГХ-МС.

Методом АЕС досліджено елементний склад 23 зразків сировини 20 видів представників родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен. У сировині визначено вміст 19 елементів, із яких 6 макроелементів (К, Са, Mg, Na, P, Si) та 13 мікроелементів (Fe, Mn, Cu, Zn, Al, Pb, Sr, Ni, Mo, Co, Cd, As, Hg). Найбільше елементів накопичується у листі черемхи віргінської (6526,1 мг/100 г) та дерену справжнього (5636 мг/100 г), найменше – у плодах черемхи звичайної (1345,5 мг/100 г), аронії чорноплідної (1710,4 мг/100 г) та дерену справжнього (1812,7 мг/100 г). У досліджуваній сировині переважає К, також у значній кількості містяться Са, Si і Mg. У сировині відсутні або знаходяться за межами можливостей визначення приладу мікроелементи: Co, Cd, As і Hg.

Одержано ліпофільні екстракти з листя 6 видів родів Горобина, Черемха і Дерен, визначено в них вміст хлорофілів і каротиноїдів. Методом ГРХ у ліпофільних екстрактах виявлено 19 жирних кислот, із яких у всіх зразках ідентифіковано пальмітинову кислоту. Насичені жирні кислоти переважають у екстракті листя дерену справжнього, в інших – ненасичені жирні кислоти. ГХ-МС методом у досліджуваних ліпофільних екстрактах виявлено та ідентифіковано понад 40 сполук: 17 терпеноїдів, 11 ароматичних сполук, 1 стероїд, 1 гетероциклічна сполука, 11 жирних кислот, 2 похідні карбонових кислот, а також алкани, алкени та їх похідні (рис. 3, табл. 5).

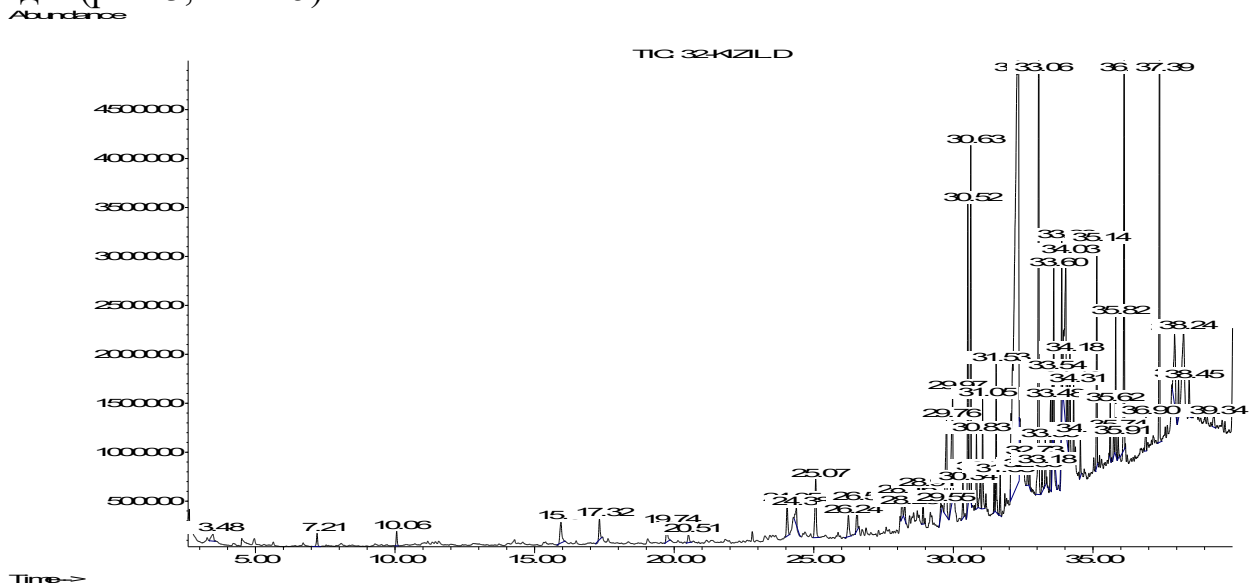


Рис. 3 Газова хроматограма летких сполук ліпофільного екстракту листя дерену справжнього

У результаті проведеного фітохімічного дослідження 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен визначено, що перспективними видами сировини для одержання з них лікарських засобів з різною фармакологічною активністю є плоди аронії чорноплідної, шипшини, горобини і черемхи, а також листя горобини звичайної і дерену справжнього. Виявлені в них фенольні сполуки, карбонові кислоти, терпеноїди, амінокислоти та інші БАР створюють підґрунтя для розробки із перспективної сировини технологій одержання субстанцій, дослідження їх протизапальної, антимикробної, антиоксидантної, гепатопротекторної, гіпоглікемічної, урикозуричної і діуретичної активностей.

**Леткі сполуки ліпофільних екстрактів представників родів Горобина,
Черемха та Дерен***

Сполука	Вміст у ліпофільному екстракті, %					
	Листя горобини звичайної	Листя горобини арії	Листя горобини глоговини	Листя черемхи звичайної	Листя черемхи віргінської	Листя дерену справжнього
1	2	3	4	5	6	7
Терпеноїди						
1-Гідроксиліналоол	0,31	–	–	–	–	–
8-Гідроксиліналоол	–	–	–	–	0,92	–
Геранілацетон	–	–	–	0,16	–	–
Нерілацетон	0,26	–	–	–	–	–
β -Іонон	0,37	–	–	0,23	–	–
α -Іонон	0,33	–	–	–	–	0,67
α -, β -Дигідро- β -іонон	–	0,28	–	–	–	–
Дигідроактинідіолід	0,57	–	–	0,74	0,48	1,32
3-Гідрокси- β -дамаскон	–	–	–	0,26	–	–
Лоліолід	0,25	2,35	1,78	–	–	2,57
Ізоліолід	–	–	–	–	–	0,19
Епіманойлоксид	–	–	–	–	–	0,34
Філокладен	–	–	–	–	–	7,44
Гексагідрофарнезилацетон	0,72	–	0,97	0,33	–	3,71
α -Фарнезен	–	–	2,17	–	–	–
Неофітадієн	3,02	2,13	8,31	2,24	0,53	3,67
<i>cis</i> -Неофітадієн	0,44	0,42	1,31	0,29	–	0,91
<i>trans</i> -Неофітадієн	1,15	0,84	2,86	0,88	–	1,33
Фітол	11,43	6,98	16,77	5,44	2,64	1,65
Фітилацетат	–	0,41	–	–	–	0,41
Сквален	22,01	54,23	24,61	27,55	–	–
Ароматичні сполуки						
Бензиловий спирт	–	–	–	0,31	0,58	–
Бензальдегід	–	–	–	1,44	3,25	–
Бензойна кислота	10,67	–	–	3,39	–	–
Етилбензоат	–	–	–	–	0,14	–
Малиновий кетон	–	0,88	–	–	–	–
Бузковий альдегід	0,33	–	–	–	–	–
β -Фенілетиловий спирт	–	–	–	0,38	0,12	–
Фенілоцтова кислота	–	–	–	0,21	–	–
α -Гідроксифенілоцтова кислота	–	–	–	14,00	5,76	–

1	2	3	4	5	6	7
α -Токоферол	–	–	–	1,62	–	–
δ -Токоферол	–	–	–	–	3,46	–
4-(1e)-3-Гідрокси-1-пропеніл)-2-метоксифенол	0,46	2,87	3,36	2,34	–	–
Стероїдні сполуки						
γ -Сітостерол	–	–	13,72	–	6,60	3,34
Гетероциклічні сполуки						
3-Етил-4-метил-1Н-пірол-2,5-діон	–	–	–	0,24	–	0,60
Карбонові кислоти та їх похідні						
Діетилсукцинат	–	–	–	–	0,30	–
Моноетилсукцинат	–	–	–	–	1,97	–
Жирні кислоти						
Капронова	0,66	1,15	–	1,11	–	–
<i>транс</i> -3-Гексенова	–	2,79	1,28	0,28	–	–
<i>транс</i> -2-Гексенова	0,26	0,38	–	6,51	–	–
Пеларгонова	–	–	–	–	0,17	–
Лауринова	0,94	–	0,94	–	0,16	–
Міристинова	0,42	–	–	0,20	–	2,22
Пентадеканова	–	–	–	–	–	0,58
Пальмітинова	5,19	1,59	2,66	2,07	20,64	31,14
Маргарінова	–	–	–	–	–	0,31
Ліноленова	0,87	–	–	–	–	4,09
Стеаринова	–	–	–	–	–	1,62
Похідні жирних кислот	0,37	–	–	0,71	18,23	0,71
Алкани, алкени та їх похідні	14,31	2,15	5,82	1,97	22,02	0,37

Примітка. * – Визначення проводили методом ГХ-МС.

Розділ 3. Порівняльне анатомічне дослідження листя представників родів Горобина, Черемха та Дерен. У результаті проведених досліджень встановлено спільні анатомо-діагностичні ознаки листя горобини звичайної, горобини домашньої та горобини сибірської: листок дорзовентрального типу; продиховий апарат аномоцитного типу, листкова пластинка гіпостоматична; прості одноклітинні ниткоподібні волоски розташовані з обох сторін листкової пластинки; структура рахісу і черешка по довжині змінюється однаково. Виявлено відмінні анатомо-діагностичні ознаки досліджуваної сировини: клітини верхньої епідерми листка горобини звичайної прямолінійно-округлі, горобини домашньої і горобини сибірської – округло-звивисті; губчаста паренхіма горобини звичайної і горобини домашньої 3–4 шарова, а горобини сибірської – 4–5 шарова; по краю листкової пластинки горобини домашньої на зубцях спостерігаються багатоклітинні залозки з брунатним вмістом (рис. 4), які часто відпадають; у горобини сибірської волоски на нижній епідермі листкової пластинки розташовані, головним чином, на центральній жилці, а

у інших видів – по всій поверхні, причому, у горобини звичайної менші за розміром прості волоски мають брунатний вміст (рис. 5); у базальній частині черешок у горобини домашньої має трикутносерпоподібну форму, а у горобини звичайної і горобини сибірської – округлу, в середній частині в усіх видів – округлу, з неглибокою (у горобини сибірської – з вузькою глибокою) виїмкою з адаксіального боку.

Виявлено спільні анатомо-діагностичні ознаки листя горобини арії, горобини глоговини та горобини грецької: продиховий апарат аномоцитного типу, листкова пластинка гіпостоматична; листок дорзовентрального типу; на нижній епідермі листка спостерігаються прості одноклітинні волоски. Виявлено відмінні анатомо-діагностичні ознаки сировини: верхня епідерма у горобини арії і горобини глоговини представлена звивистостінними клітинами (у горобини глоговини вони мають менш звивисті стінки, ніж у горобини арії), у горобини грецької – ізодіаметричними клітинами багатокутної форми, інколи з намистоподібними потовщеннями; нижня епідерма горобини арії і горобини грецької вкрита численними простими одноклітинними ниткоподібними волосками; у горобини глоговини вони розташовані, переважно, над жилками; у горобини арії і горобини глоговини – по краю листкової пластинки на зубцях, а у горобини грецької по жилках зустрічаються багатоклітинні секреторні залозки з брунатним вмістом (рис. 6); черешок листя горобини глоговини і горобини грецької у основи має трикутно-округлу форму, у середині та біля основи листкової пластинки – округлу, черешок горобини арії від основи до пластинки листка округлий; на черешку горобини арії є два симетричних вирости з нижнього боку, а у горобини глоговини і горобини грецької вони відсутні; із стебла горобини арії та горобини глоговини в черешок входять три провідних пучки колатерального типу, а у горобини грецької – п'ять; черешок листка горобини арії опушений такими ж волосками, як і листкова пластинка, а волоски на черешках листя горобини глоговини і горобини грецької коротші, ніж на листковій пластинці.

Встановлено спільні анатомо-діагностичні ознаки листя черемхи звичайної, черемхи віргінської, черемхи пізньої, черемхи Маака та черемхи азіатської: дорзовентральний тип листкової пластинки, 2-шарова стовбчаста і 3–6-шарова губчаста тканини, аномоцитний тип продихів, наявність друз оксалату кальцію в мезофілі листка (рис. 7), дорзовентральна будова черешка, 3-пучкова провідна система черешка в середній частині, дрібноклітинна епідерма та 3–4-шарова коленхіма черешка. Відрізняються досліджувані види формою клітин і контурами клітинних стінок верхньої і нижньої епідерми листка, розмірами та щільністю розташування клітин внутрішнього шару стовбчастої тканини, формою черешка на поперечному зрізі, наявністю волосків і залозок на листковій пластинці та черешку (рис. 8, 9, 10).

Встановлено основні анатомо-діагностичні ознаки листя дерену справжнього та дерену лікарського: листок дорзовентрального типу; листкова пластинка гіпостоматична; продиховий апарат аномоцитного типу; звивини клітин нижньої епідерми досить часто мають трикутні потовщення; Т-подібні грубобородавчасті волоски з одноклітинною ніжкою і одноклітинною голівкою (на нижній епідермі їх більше, ніж на верхній) (рис. 11); прості двокінцеві волоски з грубобородавчастою

або гладкою кутикулою і брунатним вмістом (у дерену лікарського) або без нього, розташовані в кутах бічних жилок листка (рис. 12); прості тонкостінні ниткоподібні волоски, іноді зі спірально-складчастою кутикулою розташовані на черешку; із стебла в черешок входять три провідних пучки колатерального типу, які зливаються в один у середній частині черешка, а потім знову діляться при входженні в листову пластинку; механічна обкладка пучків не розвинена.

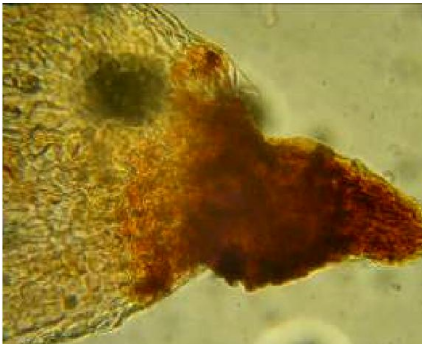


Рис. 4 Залозка по краю листка горобини домашньої

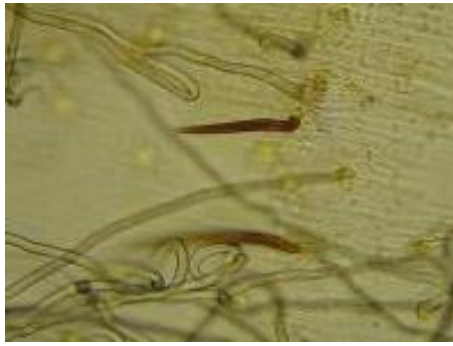


Рис. 5 Прості волоски на нижній епідермі листка горобини звичайної

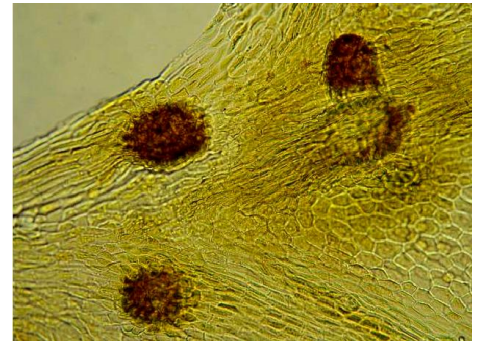


Рис. 6 Секреторні залозки з брунатним вмістом на жилці листка горобини грецької



Рис. 7 Зубці листка черемхи віргінської з кристалами оксалату кальцію



Рис. 8 Залозки з брунатним вмістом та волоски на прилиску черемхи Маака



Рис. 9 Залозка на зубці листка черемхи пізньої



Рис. 10 «Борідка» з простих волосків з боку центральної жилки листка черемхи пізньої



Рис. 11 Т-подібний волосок листка дерену справжнього

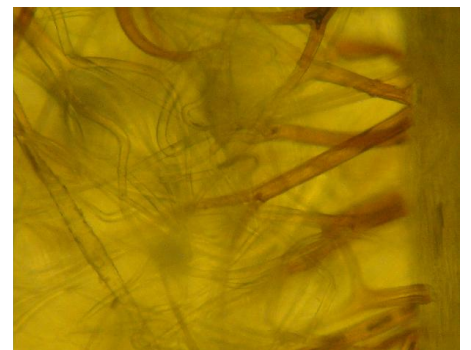


Рис. 12 Волоски з брунатним вмістом у кутах жилок листка дерену лікарського

Отримані результати використано для стандартизації горобини звичайної і дерену справжнього листа як найбільш перспективних видів сировини для подальшого дослідження.

Розділ 4. Розробка нормативної документації на рослинну сировину. Якість плодів шипшини регламентується вимогами статті 38 ДФ СРСР XI видання «Плоди шипшини» і монографії ЄФ 8 «Шипшина», плодів аронії чорноплідної свіжих – ФС 42–66–87 «Плоди аронії чорноплідної (горобини чорноплідної) свіжі», проте нормативна документація на ці види сировини потребує перегляду з використанням сучасних методів аналізу. Дослідження 7 серій зразків аронії чорноплідної плодів висушених, аронії чорноплідної плодів свіжих і шипшини плодів проводили під керівництвом начальника відділу Державної фармакопеї України ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» д. фарм. н., старшого наукового співробітника А. Г. Котова.

При стандартизації сировини «Аронії чорноплідної плоди висушені» було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- і мікроскопічні ознаки), ТШХ (визначення антоціанів), сторонні домішки (не більше 2,0 %); втрата в масі при висушуванні (не більше 14,0 %); загальна зола (не більше 5,0 %); вміст танінів (не менше 1,0 %, у перерахунку на пірогалол і суху сировину).

При стандартизації сировини «Аронії чорноплідної плоди свіжі» було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- і мікроскопічні ознаки), ТШХ (визначення антоціанів), сторонні домішки (не більше 2 % недозрілих плодів; не більше 0,5 % окремих гілочок, плодоніжок та інших частин рослини, в тому числі відділених при аналізі; не більше 5 % дроблених плодів, плодів із механічним пошкодженням зовнішньої оболонки; не більше 0,5 % домішок мінерального походження); втрата в масі при висушуванні (не менше 70,0 %); загальна зола (не більше 1,0 %); вміст антоціанів (не менше 0,30 %, у перерахунку на ціанідин-3-*O*-глюкозиду хлорид і суху сировину) (рис. 13).

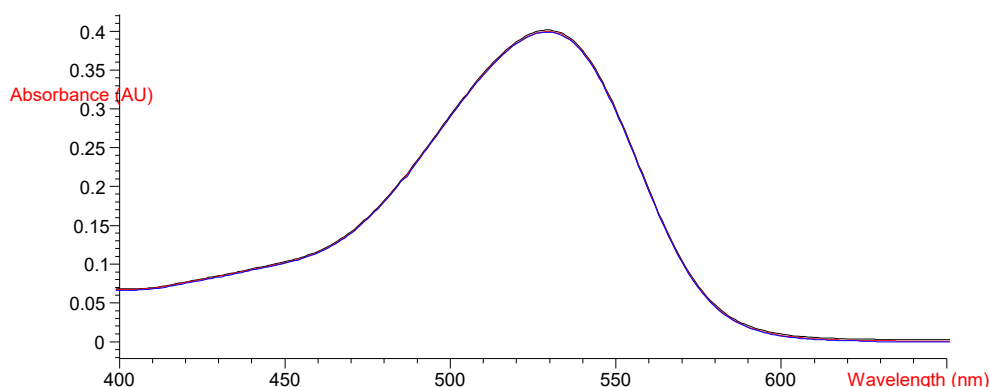


Рис. 13 Типовий спектр поглинання випробовуваного розчину аронії чорноплідної плодів свіжих при довжині хвилі 528 нм, що одержаний при визначенні вмісту антоціанів у сировині

Згідно з вимогами монографії «Dog rose» ЄФ 8 видання в країнах Європи офіційною рослинною сировиною є шипшини несправжні плоди, що складаються із квітколожа (гіпантія) з видаленими плодиками-горішками та залишків сухих чашолистків *Rosa canina* L., *R. pendulina* L. та інших видів роду *Rosa*. Для гармонізації національних вимог ДФУ з вимогами ЄФ у процесі розробки монографії «Шипшина» ми провели дослідження 7 серій зразків плодів шипшини, в яких плодики-горішки видалені. При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- і мікроскопічні ознаки), ТШХ (визначення аскорбінової кислоти), сторонні домішки (не більше 1 %); втрата в масі при висушуванні (не більше 10,0 %); загальна зола (не більше 7,0 %); вміст аскорбінової кислоти (не менше 0,3 %, у перерахунку на суху сировину). Проведені дослідження показали, що методики ЄФ є відтворюваними, речовини-свідки та реактиви є доступними. Але більшість серій сировини не відповідала вимогам ЄФ за хроматографічним профілем, оскільки аскорбінова кислота була виявлена лише в високовітамінних зразках. В Україні поки що не використовують шипшини плоди з видаленими плодиками-горішками, тому ми пропонуємо ввести до ДФУ також національну монографію «Шипшина^N», в якій ураховано якість вітчизняної сировини.

При стандартизації сировини «Шипшина^N» було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- і мікроскопічні ознаки), ТШХ (визначення каротиноїдів, розчин порівняння – ФСЗ ДФУ шипшини олія), сторонні домішки (не більше 2 %); втрата в масі при висушуванні (не більше 14,0 %); загальна зола (не більше 5,0 %); вміст проціанідинів (не менше 0,1 %, у перерахунку на ціанідину хлорид і суху сировину); вміст органічних кислот (не менше 2,6 %, у перерахунку на кислоту яблучну); вміст жирної олії (не менше 3,0 %, у перерахунку на суху сировину).

У результаті досліджень аронії чорноплідної плодів висушених, аронії чорноплідної плодів свіжих і шипшини плодів розроблено проекти національних монографій ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені^N», «Аронії чорноплідної плоди свіжі^N» і «Шипшина^N», які рекомендовано ДП «Українським науковим фармакопейним центром якості лікарських засобів» до внесення в ДФУ 2.0 (акти впровадження № 11/848-4, № 11/850-4, № 11/852-4 від 02. 06. 2015 р. відповідно).

У результаті гармонізації національних вимог ДФУ з вимогами ЄФ підготовлена і введена до ДФУ 2.0 монографія «Шипшина» (акт впровадження № 11/856-4 від 02. 06. 2015 р.).

Також за результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Горобини звичайної листя» і «Дерену справжнього листя».

Розділ 5. Одержання з досліджуваної сировини субстанцій різної фармакологічної активності, їх фітохімічне вивчення та стандартизація. Розроблено технології одержання горобини звичайної листя екстракту густого та дерену справжнього листя екстрактів сухих «Корнуфіт» і «Корнуфен». Новизну способу одержання дерену справжнього (кизилу) листя екстракту сухого «Корнуфіт» з гіпоглікемічною дією підтверджено патентом України на корисну модель № 89735 «Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією з листя кизилу».

Уперше в горобини звичайної листя екстракті густому методом ВЕРХ ідентифіковано 12 речовин фенольної природи (4 гідроксикоричні кислоти, 8 флавонолів). Вміст фенольних сполук у екстракті становить 1,68 %, з яких 71,2 % належить гідроксикоричним кислотам і 28,8 % – флавонолам. Домінуючими з гідроксикоричних кислот у горобини звичайної листя густому екстракті є хлорогенова кислота і похідні кофейної кислоти, з флавонолів – рутин та інші похідні кверцетину. Вміст похідних кверцетину у густому екстракті становить 343,7 мг/100 г, похідних кемпферолу – 107,1 мг/100 г, похідних ізорамнетину – 34,3 мг/100 г. Тому стандартизувати горобини звичайної листя густий екстракт доцільно за вмістом у ньому гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту) і флавоноїдів (у перерахунку на рутин).

Спектрофотометричним методом у горобини звичайної листя екстракті густому визначено вміст гідроксикоричних кислот і флавоноїдів, який становить $(4,57 \pm 0,07)$ % (у перерахунку на кислоту хлорогенову) і $(3,15 \pm 0,05)$ % (у перерахунку на рутин) відповідно; в екстрактах сухих «Корнуфіт» і «Корнуфен» – вміст флавоноїдів становить $(1,82 \pm 0,08)$ % і $(2,71 \pm 0,02)$ % (у перерахунку на рутин) відповідно.

Уперше методом ГХ-МС у горобини звичайної листя екстракті густому визначено вміст 25 карбонових кислот: 2 гідроксикислоти, 5 двоосновних, 10 ароматичних і 8 жирних. Загальний вміст карбонових кислот становить 28,0 %, з яких гідроксикислоти складають 73,8 %, двоосновні кислоти – 6,1 %, ароматичні кислоти – 15,3 %, жирні кислоти – 4,8 % (вміст насичених кислот становить 44,3 % від суми жирних кислот). Домінуючими кислотами є бензойна, лимонна та яблучна. У сухому екстракті «Корнуфіт» визначено вміст 18 карбонових кислот: 2 гідроксикислоти, 5 двоосновних, 5 ароматичних і 6 жирних. Загальний вміст карбонових кислот у екстракті становить 8,0 %, із яких гідроксикислоти складають 61,6 %, двоосновні кислоти – 4,8 %, ароматичні кислоти – 23,4 %, жирні кислоти – 10,2 % (вміст насичених кислот становить 43,4 % від суми жирних кислот). Домінуючими кислотами є яблучна, лимонна та *n*-кумарова.

Уперше методом ГХ-МС у дерену справжнього листя екстракті сухому «Корнуфіт» визначено вміст летких сполук, який становить 0,1 %. Переважають у екстракті жирні кислоти та їх похідні (56,5 %); алкани та їх похідні складають 17,8 %, терпеноїди – 16,4 %, похідні карбонових кислот – 7,5 %, гетероциклічні альдегіди – 1,8 %.

Уперше методом АЕС у горобини звичайної листя екстракті густому та екстрактах сухих «Корнуфен» і «Корнуфіт» визначено вміст 19 макро- і мікроелементів. У горобини звичайної листя екстракті густому виявлено таку закономірність вмісту елементів: $K > Mg > Ca > Mn > P > Na > Si > Al > Cu > Fe > Zn > Ni > Sr > Pb > Mo$. У сухому екстракті «Корнуфен» виявлено таку закономірність вмісту елементів: $K > Ca > Mg > Na > P > Si > Fe = Al > Mn > Sr > Zn = Cu > Ni > Pb = Mo$, у сухому екстракті «Корнуфіт» – $K > Si > Ca > Na > Mg > P > Al = Sr > Fe = Mn > Mo > Cu = Ni > Zn > Pb$. У досліджуваних екстрактах відсутні або знаходяться за межами можливостей визначення приладу мікроелементи Pb, Co, Cd, As і Hg.

У результаті проведених фітохімічних досліджень уперше розроблено проекти МКЯ «Горобини звичайної листя екстракт густий», «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфіт», «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфен».

Визначення гострої токсичності та протизапальної активності горобини звичайної листя екстракту густого проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом професора кафедри фармакології НФаУ С. М. Дроговоз. Встановлено, що горобини звичайної листя екстракт густий згідно з класифікацією К. К. Сидорова відноситься до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин. Визначено умовно-ефективну дозу горобини звичайної листя екстракту густого за антиексудативною активністю, яка складає 100 мг/кг. Антиексудативна активність густого екстракту співставляється з дією препарату порівняння кверцетину (39,2 % і 24,8 % відповідно).

Встановлено, що на моделі некротичних виразок у щурів горобини звичайної листя екстракт густий виявляє більш виражену антиальтеративну дію на відміну від препаратів порівняння кверцетину в 2,4 рази та диклофенаку натрію в 2,6 рази. Новизну дослідження антиальтеративної дії екстракту захищено патентом України на винахід № 106894 «Застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією».

На моделі ад'ювантного артриту у щурів доведено протизапальну дію горобини звичайної листя екстракту густого, який чинить нормалізуючий вплив на біохімічні показники крові, позитивно впливає на вільнорадикальне окиснення та антиоксидантну систему. Проведені дослідження доводять перспективність створення препаратів із протизапальною дією на основі горобини звичайної листя екстракту густого для використання в комплексній терапії хронічних і помірно виражених запальних захворювань суглобів.

Визначення гострої токсичності, гіпоглікемічної і гепатопротекторної активностей сухих екстрактів «Корнуфіт» і «Корнуфен» проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом завідувача кафедри фізіології та анатомії людини професора Л. М. Малоштан і доцента кафедри біології В. А. Рибак. Визначено, що дерену справжнього листя сухі екстракти «Корнуфіт» і «Корнуфен» належать до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини, за класифікацією токсичності сполук К. К. Сидорова. Визначено ефективну дозу екстракту сухого «Корнуфен» на моделі гострої гіперглікемії – 50 мг/кг. Встановлено гіпоглікемічну активність сухих екстрактів «Корнуфіт» і «Корнуфен» на моделі гострої гіперглікемії (табл. 6). Так, дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфіт» у дозі 50 мг/кг проявив більш виражену гіпоглікемічну дію, ніж препарат порівняння – метформін. Гіпоглікемічна активність сухого екстракту «Корнуфіт» через 2 години – вища в 1,2 рази, а через 4 та 6 годин – у 1,3 рази ніж дія метформіну. Гіпоглікемічна активність сухого екстракту «Корнуфен» у дозі 50 мг/кг через 2, 4 та 6 годин вища в 1,2 рази ніж дія препарату порівняння – метформіну.

Гіпоглікемічна активність сухих екстрактів «Корнуфіт» і «Корнуфен» на моделі перорального глюкозотолерантного тесту на кролях, (M ± m, n=5)

Групи тварин	Динаміка вмісту глюкози (С, ммоль/л)				
	Вихідні дані	Через 2 години	Через 4 години	Через 6 годин	Через 8 годин
Інтакт	0,51 ± 0,009	0,47 ± 0,018	0,47 ± 0,031	0,46 ± 0,003	0,48 ± 0,012
Контроль	0,53 ± 0,015*	1,78 ± 0,031*	1,62 ± 0,012*	1,27 ± 0,003*	0,89 ± 0,012*
Метформін (30 мг/кг)	0,46 ± 0,018**	1,42 ± 0,003**	1,20 ± 0,025**	0,88 ± 0,007**	0,60 ± 0,017**
«Корнуфіт» (50 мг/кг)	0,49 ± 0,003**	1,18 ± 0,017**	0,92 ± 0,012**	0,69 ± 0,007**	0,51 ± 0,003**
«Корнуфен» (50 мг/кг)	0,44 ± 0,012**	1,24 ± 0,015**	0,99 ± 0,011**	0,71 ± 0,006**	0,53 ± 0,009**

Примітки: * – $p \leq 0,001$ – по відношенню до інтакту; ** – $p \leq 0,001$ – по відношенню до контролю.

На моделі тетрахлорметанового гепатиту у щурів встановлено, що екстракт сухий «Корнуфіт» має більш виражені гепатозахисні властивості, ніж «Корнуфен» і препарат порівняння силібор, і може використовуватися для профілактики та лікування захворювань печінки. Встановлено виражену антиоксидантну активність екстракту сухого «Корнуфіт».

Одержано екстракти густі з плодів аронії чорноплідної, горобини звичайної та черемхи звичайної. Визначення їх урикозуричної та діуретичної активності проводили у дослідах на мишах-самцях за умови водного навантаження 5 % від маси тіла на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом завідувача кафедри фармакології НФаУ професора С. Ю. Штриголя. Новизну дослідження вираженої урикозуричної активності аронії чорноплідної плодів густого екстракту захищено патентом України на винахід № 98175 «Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією».

Одержано настойки і екстракти з листя дерену справжнього, горобини звичайної і черемхи звичайної. Визначення їх антимікробної і протигрибкової активності проводили методом дифузії в агар в ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом старшого наукового співробітника Н. М. Шульги. Перспективними для подальшого дослідження з метою створення на їх основі нових високоефективних антимікробних та протигрибкових лікарських засобів є дерену справжнього листя екстракт густий спиртовий та дерену справжнього листя 40 % настойка. Новизну дослідження антимікробної активності дерену справжнього листя 40 % настойки захищено патентом України на корисну модель № 61596 «Антимікробний засіб».

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і експериментальне вирішення наукової проблеми, яка полягає у комплексному фармакогностичному дослідженні перспективних видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина родини Розові і роду Дерен родини Деренові та розробці нормативної документації на досліджувану сировину і лікарські засоби з різною фармакологічною активністю:

1. На основі огляду наукових першоджерел щодо сучасного стану вивчення родів родин Розові та Деренові обрано об'єкти для подальшого фармакогностичного дослідження. Уперше проведено комплексне фітохімічне дослідження 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен, визначено перспективні сировинні джерела одержання лікарських засобів. Проведено якісний аналіз досліджуваної сировини, встановлено у ній вміст основних груп БАР: гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, антоціанів, проціанідинів, поліфенолів, органічних, ароматичних і жирних кислот, амінокислот, аскорбінової кислоти, терпеноїдів, жирних олій, полісахаридів.

2. У сировині 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен за допомогою методів ПХ, ТШХ, АЕС, ГРХ, ГХ-МС, ВЕРХ виявлено понад 180 сполук: 3 фенолкарбонові кислоти, 18 флавоноїдів, 50 терпеноїдів, 3 стероїдні сполуки, 27 органічних кислот, 32 жирні кислоти, 19 амінокислот, 24 ароматичні сполуки, 8 гетероциклічних і аліциклічних сполук, а також макро- і мікроелементи, алкани, алкени та їх похідні. Вперше в листі горобини глоговини ідентифіковано апігенін-7-О-софорозид, у листі горобини грецької – хлорогенову кислоту, рутин і 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид, у листі горобини бузинолистої – хлорогенову кислоту, в листі горобини сибірської – хлорогенову кислоту, рутин і астрагалін, у листі горобини домашньої – хлорогенову кислоту, рутин, кверцетин-3-О-глюкозид і кверцетин; у листі черемхи віргінської – рутин і кверцетин-3-О-рамнозид, у листі черемхи Маака – кверцетин-3-О-глюкозид і кемпферол-3-О-софорозид, у листі черемхи азійської – хлорогенову кислоту і рутин.

3. Одержано ліпофільні екстракти з листя 6 видів родів Горобина, Черемха і Дерен. Визначено в них вміст хлорофілів, каротиноїдів, жирних кислот і летких сполук. Методами ГРХ і ГХ-МС у досліджуваних екстрактах виявлено та ідентифіковано понад 40 сполук: 17 терпеноїдів, 11 ароматичних сполук, 1 стероїд, 1 гетероциклічна сполука, 11 жирних кислот, 2 похідні карбонових кислот, а також алкани, алкени та їх похідні.

4. Уперше проведено порівняльне дослідження анатомічної будови листя 6 видів горобини: горобини звичайної, горобини домашньої, горобини сибірської, горобини арії, горобини грецької і горобини глоговини, 5 видів черемхи: черемхи звичайної, черемхи віргінської, черемхи пізньої, черемхи Маака і черемхи азійської, та 2 видів дерену: дерену справжнього і дерену лікарського. Встановлено загальні та специфічні анатомо-діагностичні ознаки досліджуваної сировини.

5. Розроблено технологію одержання горобини звичайної листя екстракту густого, проведено його фітохімічне та фармакологічне вивчення. У горобини звичайної листя екстракті густому ідентифіковано та визначено вміст 37 сполук: 4 гідроксикоричних кислот, 8 флавонолів, 7 органічних, 10 ароматичних і 8 жирних кислот, а також 19 макро- і мікроелементів. У густому екстракті визначено вміст гідроксикоричних кислот і флавоноїдів, який становить $4,57 \pm 0,07$ % (у перерахунку на кислоту хлорогенову) і $3,15 \pm 0,08$ % (у перерахунку на рутин) відповідно. Встановлено, що горобини звичайної листя екстракт густий згідно з класифікацією К. К. Сидорова відноситься до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин ($LD_{50} > 10000$ мг/кг). Визначені антиексудативна, антиальтеративна, протизапальна, антиоксидантна активності горобини звичайної листя екстракту густого доводять перспективність створення препаратів з протизапальною дією на його основі для використання в комплексній терапії хронічних і помірно виражених запальних захворювань суглобів.

6. Розроблено технології одержання дерену справжнього листя екстрактів сухих «Корнуфен» і «Корнуфіт», проведено їх фітохімічне та фармакологічне вивчення. У сухому екстракті «Корнуфіт» ідентифіковано та визначено вміст 30 сполук: 7 органічних, 5 ароматичних і 13 жирних кислот, 3 терпеноїдів, 1 гетероциклічного альдегіду, 1 похідного карбонової кислоти, а також 19 макро- і мікроелементів. Вміст флавоноїдів у сухих екстрактах «Корнуфен» і «Корнуфіт» становить $2,71 \pm 0,02$ % і $1,82 \pm 0,08$ % (у перерахунку на рутин) відповідно. Визначено, що дерену справжнього листя сухі екстракти «Корнуфіт» і «Корнуфен» належать до V класу токсичності речовин – практично нетоксичні речовини, за класифікацією токсичності сполук К. К. Сидорова. Встановлено гіпоглікемічну і гепатопротекторну активності дерену справжнього листя екстрактів сухих «Корнуфен» і «Корнуфіт». Більш виражені гіпоглікемічну і гепатопротекторну активності має сухий екстракт «Корнуфіт».

7. Одержано екстракти густі з плодів аронії чорноплідної, горобини звичайної та черемхи звичайної, вперше вивчено їх урикозуричну і діуретичну активності. Встановлено виражену урикозуричну активність аронії чорноплідної плодів екстракту густого, який може використовуватися для лікування подагри, серцево-судинних захворювань та метаболічного синдрому.

8. Одержано екстракти густі водні з дерену справжнього листя та черемхи звичайної листя, екстракти густі спиртові (50 %) з дерену справжнього листя і горобини звичайної листя, дерену справжнього листя екстракт хлороформний, дерену справжнього листя настойки (40 % і 70 %), досліджено їх антимікробну і протигрибкову активності. Встановлено високу антимікробну активність дерену справжнього листя настоек і дерену справжнього листя екстракту густого спиртового.

9. Уперше за результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Горобини звичайної листя», «Горобини звичайної листя екстракт густий», «Дерену справжнього листя», «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфіт» і «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфен».

10. У результаті досліджень 7 серій зразків аронії чорноплідної плодів висушених, аронії чорноплідної плодів свіжих, шипшиши плодів і шипшиши плодів із видаленими плодиками-горішками розроблено проекти національних монографій ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені^N», «Аронії чорноплідної плоди свіжі^N» і «Шипшина^N» та гармонізовано з ЄФ монографію «Шипшина».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті

1. Криворучко О. В. Аналіз ліпофільного екстракту листя кизилу / О. В. Криворучко, В. М. Ковальов, В. А. Криворучко // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип. 1 (25). – С. 74 – 76. (*Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, проведенні експерименту, узагальненні результатів, написання статті*).

2. Криворучко О. В. Макро- і мікроелементний склад листя деяких видів черемхи / О. В. Криворучко, О. Б. Наріжна, В. І. Шатровська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2009. – Вип. 18 (3). – 728 с. – С. 459 – 464. (*Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, узагальнення результатів, написання статті*).

3. Криворучко О. В. Елементний склад листя деяких видів роду *Sorbus* / О. В. Криворучко, А. В. Кононенко, В. І. Шатровська // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 1 – С. 104 – 107. (*Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, узагальнення результатів, написання статті*).

4. Криворучко О. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких речовин листя і плодів аронії чорноплідної / О. В. Криворучко // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 1 (6). – С. 53 – 58.

5. Криворучко О. В. Хромато-мас-спектрометричний аналіз запашних речовин листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis* / О. В. Криворучко // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 102 – 106.

6. Криворучко О. В. Мінеральний та амінокислотний склад дерену справжнього / О. В. Криворучко, В. А. Самойлова, В. М. Ковальов // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2010. – Вип. 19 (3). – 952 с. – С. 637 – 643. (*Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, узагальненні результатів, написання статті*).

7. Криворучко О. В. Елементний та амінокислотний склад аронії чорноплідної / О. В. Криворучко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2010. – Вип. 19 (3). – С. 643 – 650.

8. Анатомічне вивчення листя черемхи звичайної та черемхи віргінської / О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко, О. В. Гамуля, В. М. Ковальов // Вісник фармації. – 2010. – № 4 (64). – С. 55 – 58. (*Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, проведенні експерименту, узагальненні результатів, написання статті*).

9. Кононенко А. В. Вивчення антиексудативної активності екстракту листя горобини звичайної // А. В. Кононенко, К. Г. Щокіна, О. В. Криворучко // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 5 (10). – С. 16–20. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів).
10. Антимікробна активність екстрактів з листя та кори гілок кизилю / О. В. Криворучко, Н. М. Шульга, В. А. Самойлова, В. М. Ковальов // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – № 2. – С. 48–50. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для скринінгу, їх фітохімічному дослідженні, узагальненні результатів, написання статті).
11. Криворучко Е. В. Исследование эфирного масла цветков *Aronia melanocarpa* / Е. В. Криворучко, В. Н. Ковалев // ХПС. – 2011. – № 4. – С. 566. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, обґрунтування та проведення пробопідготовки, участь в узагальненні результатів, написання статті).
12. Криворучко Е. В. Компонентний состав эфирного масла цветков *Cornus mas* / Е. В. Криворучко, В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев // ХПС. – 2011. – № 4. – С. 567–568. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь в обґрунтуванні та проведенні пробопідготовки, узагальненні результатів, написання статті).
13. Наріжна О. Б. Аналіз ліпофільних екстрактів листя черемхи звичайної та черемхи віргінської / О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. – 2011. – № 3 (24). – С. 56–59. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, проведенні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).
14. Панова О. М. Урикозурична активність і вплив на видільну функцію нирок водних екстрактів плодів аронії, горобини та черемхи / О. М. Панова, С. Ю. Штриголь, О. В. Криворучко // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 35–38. (Особистий внесок – постановка завдання, підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).
15. Наріжна О. Б. Амінокислотний та елементний склад листя і квіток черемхи звичайної / О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов // Вісник фармації. – 2012. – № 2 (70). – С. 64–66. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, узагальненні результатів, написанні статті).
16. Фітохімічне обґрунтування протизапальної активності біологічно активних речовин листя горобини звичайної / А. В. Кононенко, С. М. Дроговоз, О. В. Криворучко, Д. Б. Лобанова // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 51–54. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів).

17. Кононенко Г. В. Обґрунтування використання листя горобини звичайної як альтернативи її плодам / Г. В. Кононенко, С. М. Дроговоз, О. В. Криворучко // Вісник фармації. – 2012. – № 3 (71). – С. 72 – 74. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів).

18. Андрущенко О. О. Анатомічне вивчення листя *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis* / О. О. Андрущенко, О. В. Криворучко, О. В. Гамуля // Вісник фармації. – 2012. – № 4 (72). – С. 47 – 50. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, проведенні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).

19. Криворучко О. В. Амінокислотний склад листя *Sorbus aucuparia* та *Sorbus domestica* / О. В. Криворучко, А. В. Кононенко, О. О. Андрущенко // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 27 – 30. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, узагальнення результатів, написання статті).

20. Криворучко О. В. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і дубильних речовин у листі *Cornus mas* і *Cornus officinalis* / О. В. Криворучко, В. А. Рибак // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5 (додаток). – С. 149 – 150. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, підготовка зразків для аналізу, участь у проведенні експерименту, узагальнення результатів, написання статті).

21. Криворучко О. В. Анатомічне вивчення листя *Cornus mas* і *Cornus officinalis* / О. В. Криворучко, О. В. Гамуля, В. М. Ковальов // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ-Луганськ, 2012. – Вип. 5 (113). – С. 35 – 42. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, проведенні експерименту, узагальненні результатів, написання статті).

22. Криворучко О. В. Визначення ефективної дози та дослідження гіпоглікемічної активності екстракту листя кизилю / О. В. Криворучко, В. А. Рибак, В. М. Ковальов // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 1 (24). – С. 39 – 42. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).

23. Рибак В. А. Вивчення гепатопротекторної дії екстрактів листя кизилю в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту / В. А. Рибак, О. В. Криворучко, В. А. Самойлова // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 2. – С. 20 – 23. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).

24. Кононенко А. В. Листя горобини звичайної – перспективна сировина для отримання препаратів з антиартритною дією / А. В. Кононенко, С. М. Дроговоз, О. В. Криворучко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 2 (33). – С. 51 – 55. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів).

25. Андрущенко О. О. Аналіз ліпофільних екстрактів листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis* / О. О. Андрущенко, О. В. Криворучко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 73 – 75. (Особистий внесок – постановка завдання та планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, проведенні експерименту, узагальнення результатів, написання статті).

26. Рибак В. А. Дослідження гіпоглікемічної активності екстрактів листя кизилу / В. А. Рибак, О. В. Криворучко, Л. М. Малоштан // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 3 (26). – С. 28 – 30. (Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).

27. Карбоновые кислоты *Aronia melanocarpa* / В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев, В. А. Рибак, Е. В. Криворучко // ХПС. – 2013. – № 4. – С. 637 – 638. (Особистий внесок – участь у постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів, написанні статті).

28. Криворучко Е. В. Карбоновые кислоты *Sorbus aucuparia* и *Sorbus aria* / Е. В. Криворучко, О. А. Андрущенко, А. В. Кононенко // ХПС. – 2013. – № 4. – С. 635 – 636. (Особистий внесок – участь у постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів, написання статті).

29. Krivoruchko O. V. The anatomical study of *Sorbus aucuparia* and *Sorbus domestica* leaves / O. V. Krivoruchko, O. V. Gamulya // News of Pharmacy. – 2013. – № 4 (76). – С. 33 – 36. (Особистий внесок – постановка завдання, участь в експерименті, написання статті).

30. Андрущенко О. А. Аминокислоты листьев *Sorbus aria* / О. А. Андрущенко, Е. В. Криворучко // Вестник фармации. – 2013. – № 4 (62). – С. 39 – 43. (Особистий внесок – постановка завдання, планування експерименту, участь у підготовці зразків для аналізу, узагальненні результатів, написанні статті).

31. Криворучко Е. В. Исследование летучих веществ листьев рябины арии / Е. В. Криворучко, О. А. Андрущенко, А. В. Кононенко // Рецепт. – 2014. – № 1 (93). – С. 88 – 92. (Особистий внесок – постановка завдання, планування експерименту, участь в узагальненні результатів, написання статті).

32. Криворучко Е. В. Карбоновые кислоты плодов шиповника собачьего / Е. В. Криворучко // Вестник фармации. – 2014. – № 3 (65). – С. 38 – 41.

33. Криворучко О. В. Визначення вмісту аскорбінової кислоти в плодах шипшини / О. В. Криворучко // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 1. – С. 64 – 67.

34. Криворучко Е. В. Карбоновые кислоты *Cornus mas* / Е. В. Криворучко // ХПС. – 2014. – № 1. – С. 99.

35. Криворучко О. В. Леткі речовини плодів шипшини собачої / О. В. Криворучко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23 (4). – С. 301 – 307.

36. Криворучко О. В. Макро- і мікроелементний склад листя кизилу / О. В. Криворучко // Медична хімія. – 2008. – № 4. – С. 81 – 84.

37. Криворучко Е. В. Анализ эфирных масел листьев *Cornus mas* и *Cornus officinalis* / Е. В. Криворучко, В. Н. Ковалев, В. А. Криворучко // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства: сборник трудов междунар. науч.-практич. конф. – Шымкент, 2009. – Т. 1. – 303 с. – С. 241–245. *(Особистий внесок – участь у постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів, написання статті).*

38. Криворучко Е. В. Душистые вещества некоторых видов рода *Radix* / Е. В. Криворучко, О. Б. Нарижная, В. Н. Ковалев // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства: сборник трудов междунар. науч.-практич. конф. – Шымкент, 2009. – Т. 1. – 303 с. – С. 245–248. *(Особистий внесок – участь у постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів, написання статті).*

Патенти

39. Патент на винахід 98175 Україна, МПК А61К 36/73, А61Р 13/02, А61Р 19/06. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією / О. М. Панова, С. Ю. Штриголь, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 201007339; заявл. 14.06.2010; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8. *(Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у проведенні патентного пошуку, постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів, написанні патенту).*

40. Патент на винахід 106894 Україна, МПК А61К 36/73, А61Р 43/00. Застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією / А. В. Кононенко, С. М. Дроговоз, К. Г. Щокіна, О. В. Криворучко; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 201205318; заявл. 28.04.2012; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 20. *(Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів).*

41. Патент на корисну модель 61596 Україна, МПК А61К 9/08, А61К 36/40, А61Р 31/04. Антимікробний засіб / О. В. Криворучко, В. А. Самойлова, Н. М. Шульга, В. М. Ковальов; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № и 201015450; заявл. 21.12.2010; опубл. 25.07.2011, Бюл. № 14. *(Особистий внесок – постановка завдання, планування експерименту, проведення патентного пошуку, участь у підготовці зразків для скринінгу, їх фітохімічному дослідженні, узагальненні результатів, написання патенту).*

42. Патент на корисну модель 89735 Україна, МПК А61К 36/40, А61Р 3/10. Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією з листя кизилю / В. А. Рибак, О. В. Криворучко, Л. М. Малоштан, В. А. Самойлова, В. М. Ковальов; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № и 201314662; заявл. 16.12.2013; опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, участь у постановці завдання, плануванні експерименту, підготовці зразків для скринінгу, їх фітохімічному дослідженні, узагальненні результатів, написанні патенту).*

Інформаційний лист

43. Інноваційні перспективи застосування густого екстракту листа горобини звичайної в якості протизапального засобу: інформ. лист № 81 / А. В. Кононенко, К. Г. Щокіна, О. В. Криворучко, С. М. Дроговоз. – Київ, 2012. – Вип. 8. – З проблеми «Фармація». – 4 с. (*Особистий внесок – підготовка зразків для скринінгу, їх фітохімічне дослідження, участь у постановці завдання, плануванні експерименту, узагальненні результатів*).

Тези доповідей

44. Бунити А. Фенольные соединения кизила обыкновенного / А. Бунити, Е. В. Криворучко // Тези доп. Міжвуз. студ. наук. конф. «Наукові основи створення лікарських засобів» (14 – 15 квітня 2005 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 61.

45. Наріжна О. Б. Дубильні речовини черемхи звичайної / О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов // Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення та перспективи: Ювілейна наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 26 березня 2009 р.: тези доп. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 158.

46. Григорчук М. В. Черемха звичайна – джерело біологічно активних речовин / М. В. Григорчук, О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Харків, 23 – 24 квітня 2009 р.: тези доп. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 40.

47. Криворучко О. В. Вивчення антимікробної активності листа горобини звичайної та черемхи звичайної / О. В. Криворучко, Н. Ю. Шевельова, І. О. Івачов // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 1 – 2 жовт. 2009 р.: тези доп. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2009. – С. 121.

48. Наріжная О. Б. Фенольные соединения листьев черемухи обыкновенной / О. Б. Наріжная, Е. В. Криворучко, В. Н. Ковалев // Фундаментальные и прикладные аспекты: VII международный Симпозиум по фенольным соединениям, Москва, 19 – 23 октября 2009 г.: тезисы докл. – М.: Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева РАН, 2009. – С. 187 – 188.

49. Вивчення хімічного складу та антимікробної активності листа дерену справжнього / В. А. Самойлова, І. О. Івачов, О. В. Криворучко, Н. Ю. Шевельова та ін. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Харків, 21 – 22 квітня 2010 р.: тези доп. – Х.: вид-во НФаУ, 2010. – С. 99.

50. Григорчук М. В. Анатомічні ознаки листа черемхи Маака / М. В. Григорчук, О. В. Гамуля, О. В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Харків, 21 – 22 квітня 2010 р.: тези доп. – Х.: Вид-во НФаУ, 2010. – С. 47.

51. Наріжна О. Б. Органічні кислоти черемхи звичайної / О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Харків 21 – 22 квітня 2010 р.: тези доп. – Х.: вид-во НФаУ, 2010. – С. 82.

52. Кононенко А. В. Вивчення хімічного складу та протизапальної активності листя горобини звичайної / А. В. Кононенко, О. В. Криворучко, К. Г. Щокіна // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2010 р. – Харків: вид-во НФаУ, 2010. – С. 63.

53. Криворучко О. В. Дослідження спиртового екстракту квіток дерену справжнього / О. В. Криворучко, В. А. Самойлова, В. М. Ковальов // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фар мац. ун-т; ред. кол.: В. П. Черних (голова) та ін.; уклад.: Н. А. Третьякова та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 294.

54. Голубецька І. В. Макро- та мікроелементний склад кори черемхи звичайної / І. В. Голубецька, О. Б. Наріжна, О. В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21 – 22 квітня 2011 р. – Х.: вид-во НФаУ, 2011. – С. 52.

55. Вивчення деяких представників роду *Rosa* флори України / Ю. О. Коновал, Л. В. Сінченко, О. В. Криворучко та ін. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21 – 22 квітня 2011 р. – Х.: вид-во НФаУ, 2011. – С. 73.

56. Коркоценко М. Ю. Морфолого-анатомічні ознаки листя черемхи пізньої / М. Ю. Коркоценко, О. В. Гамуля, О. В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Харків, 21 – 22 квітня 2011 р.: тези доп. – Х.: Вид-во НФаУ, 2011. – С. 74.

57. Самойлова В. А. Вивчення вуглеводів листя дерену справжнього / В. А. Самойлова, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Харків, 21 – 22 квітня 2011 р.: тези доп. – Х.: вид-во НФаУ, 2011. – С. 117.

58. Сидорова Т. О. Елементний склад листя і квіток горобини домашньої, горобини арії та береки / Т. О. Сидорова, О. О. Андрущенко, О. В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 19–20 квітня 2012 р. – Х.: вид-во НФаУ, 2012. – С. 114.

59. Кононенко А. В. Визначення елементного складу плодів горобини звичайної та аронії / А. В. Кононенко, О. М. Панова, О. В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, Харків, 19 – 20 квітня 2012 р.: тези доп. – Х.: Вид-во НФаУ, 2012. – С. 77.

60. Самойлова В. А. Гідроксикоричні кислоти листя кизилу / В. А. Самойлова, О. В. Криворучко, В. М. Ковальов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 19 – 20 квітня 2012 р. – Х.: вид-во НФаУ, 2012. – С. 109.

61. Андрущенко О. О. Органічні кислоти *Sorbus aucuparia* та *Sorbus aria* / О. О. Андрущенко, О. В. Криворучко // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: 5 наук.-практ. конф. з

міжнар. участю, Тернопіль, 27 – 28 вер. 2013 р.: тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – С. 30 – 31.

62. Андрущенко О. А. Летучие вещества коры ветвей рябины арии / О. А. Андрущенко, Е. В. Криворучко // II Гаммермановские чтения: науч.-метод. конф., Санкт-Петербург, 3 – 6 февр. 2014 р.: тезисы докл. – СПб., 2014. – С. 21 – 22.

63. Бомбина Е. Д. Летучие вещества плодов шиповника сизого / Е. Д. Бомбина, Е. В. Криворучко // Молодежная наука и современность: 79 Всерос. науч. конф. студ. и мол. ученых с междунар. участием, посвящ. 79-летию КГМУ, Курск, 16 – 17 апреля 2014 г.: тезисы докл. – В 3 частях. Ч. II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 301.

64. Acalugarita I. Quantitative determination of fatty oils in Rose hips / I. Acalugarita, Ye. V. Krivoruchko // Topical issues of new drugs development: Abstracts of International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (April 23, 2015). – Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. – P. 56.

65. Криворучко Е. В. Фенольные соединения листьев рябины сибирской и рябины бузинолистной / Е. В. Криворучко // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации: республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Ташкент, 19 – 20 ноября 2015 г.: тезисы докл. – Ташкент, 2015. – С. 87 – 89.

Криворучко О. В. Фармакогностичне дослідження представників родин Розові та Деренові як джерел одержання лікарських засобів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2016.

Дисертаційну роботу присвячено комплексному фармакогностичному дослідженню перспективних рослин родин Розові та Деренові, розробці нормативної документації на досліджувану сировину і субстанції з різною фармакологічною активністю. Проведено якісний аналіз досліджуваної сировини, встановлено в ній вміст основних груп біологічно активних речовин. У сировині 28 видів родів Горобина, Аронія, Черемха, Шипшина і Дерен ідентифіковано понад 180 сполук. Проведено порівняльне дослідження анатомічної будови листя 6 видів горобини, 5 видів черемхи та 2 видів дерену, встановлено основні анатомодіагностичні ознаки досліджуваної сировини. Розроблено технології одержання горобини звичайної листя екстракту густого з протизапальною активністю, дерену справжнього листя екстрактів сухих «Корнуфен» і «Корнуфіт» з гіпоглікемічною і гепатопротекторною активностями. Досліджено урикозуричну і діуретичну активності екстрактів із плодів аронії чорноплідної, горобини і черемхи; антимікробну і протигрибкову активності настоек і екстрактів із листя дерену справжнього, горобини звичайної та черемхи звичайної. Проведено фітохімічне дослідження одержаних екстрактів.

Розроблено проекти МКЯ «Горобини звичайної листя», «Горобини звичайної листя екстракт густий», «Дерену справжнього листя», «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфіт» і «Дерену справжнього листя екстракт сухий «Корнуфен». Розроблено проекти національних монографій ДФУ «Аронії

чорноплідної плоди висушені^N», «Аронії чорноплідної плоди свіжі^N» і «Шипшина^N» та гармонізовано з ЄФ монографію «Шипшина».

Ключові слова: розові: горобина, аронія, черемха, шипшина; деренові: дерен; фармакогностичне дослідження, стандартизація, субстанції, фармакологічна активність.

Криворучко Е. В. Фармакогностическое исследование представителей семейств Розовые и Кизилловые как источников получения лекарственных средств. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2016.

Диссертационная работа посвящена комплексному фармакогностическому исследованию перспективных видов родов Рябина, Арония, Черемуха, Шиповник семейства Розовые и рода Кизил семейства Кизилловые, разработке нормативной документации на исследуемое сырье и лекарственные средства различной фармакологической активности. Проведено комплексное фитохимическое исследование 28 видов родов Рябина, Арония, Черемуха, Шиповник и Кизил, определены перспективные сырьевые источники получения лекарственных средств. Проведен качественный анализ исследуемого сырья, установлено в нем содержание основных групп биологически активных веществ: гидроксикоричных кислот, флавоноидов, антоцианов, процианидинов, полифенолов, органических, ароматических и жирных кислот, аминокислот, аскорбиновой кислоты, терпеноидов, жирных масел, полисахаридов.

В сырье 28 видов родов Рябина, Арония, Черемуха, Шиповник и Кизил идентифицировано более 180 соединений: 3 фенолкарбоновые кислоты, 18 флавоноидов, 50 терпеноидов, 3 стероидных соединения, 27 органических кислот, 32 жирные кислоты, 19 аминокислот, 24 ароматических соединения, 8 гетероциклических и алициклических соединений, а также алканы, алкены и их производные, макро- и микроэлементы. Впервые в листьях рябины глоговины идентифицировано апигенин-7-О-софорозид, в листьях рябины греческой – хлорогеновую кислоту, рутин и 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид, в листьях рябины бузинолистной – хлорогеновую кислоту, в листьях рябины сибирской – хлорогеновую кислоту, рутин и астрагалин, в листьях рябины домашней – хлорогеновую кислоту, рутин, кверцетин-3-О-глюкозид и кверцетин; в листьях черемухи виргинской – рутин и кверцетин-3-О-рамнозид, в листьях черемухи Маака – кверцетин-3-О-глюкозид и кемпферол-3-О-софорозид, в листьях черемухи азиатской – хлорогеновую кислоту и рутин.

Получены липофильные экстракты из листьев 6 видов родов Рябина, Черемуха и Кизил. Определено в них содержание хлорофиллов, каротиноидов, жирных кислот и летучих веществ. В экстрактах идентифицировано более 40 соединений: 17 терпеноидов, 11 ароматических соединений, 1 стероид, 1 гетероциклическое соединение, 11 жирных кислот, 2 производных карбоновых кислот, а также алканы, алкены и их производные.

Проведено сравнительное исследование анатомического строения листьев 6 видов рябины, 5 видов черемухи и 2 видов кизила, установлены общие и специфические анатомо-диагностические признаки исследуемого сырья.

Разработана технология получения оригинальной субстанции – рябины обыкновенной листьев экстракта густого. В экстракте идентифицировано и определено содержание 37 соединений: 4 гидроксикоричные кислоты, 8 флавонолов, 7 органических, 10 ароматических и 8 жирных кислот, а также 19 макро- и микроэлементов. В экстракте определено содержание гидроксикоричных кислот и флавоноидов. Определены антиэкссудативная, антиальтеративная, противовоспалительная, антиоксидантная активности рябины обыкновенной листьев экстракта густого.

Разработаны технологии получения кизила настоящего листьев экстрактов сухих «Корнуфен» и «Корнуфит». В сухом экстракте «Корнуфит» идентифицировано и определено содержание 30 соединений: 7 органических, 5 ароматических и 13 жирных кислот, 3 терпеноидов, 1 гетероциклического альдегида, 1 производного карбоновой кислоты, а также 19 макро- и микроэлементов. В экстрактах определено содержание флавоноидов. Определены гипогликемическая и гепатопротекторная активности кизила настоящего листьев экстрактов сухих «Корнуфен» и «Корнуфит». Более выраженной гипогликемической и гепатопротекторной активностями обладает сухой экстракт «Корнуфит».

Исследовано урикозурическую активность экстрактов густых из плодов аронии черноплодной, рябины обыкновенной и черемухи обыкновенной. Установлено выраженную урикозурическую активность аронии черноплодной плодов экстракта густого. Исследовано антимикробную и противогрибковую активности настоек и экстрактов из листьев кизила настоящего, рябины обыкновенной, черемухи обыкновенной. Установлено высокую антимикробную активность кизила настоящего листьев настоек (40 % и 70 %) и кизила настоящего листьев экстракта густого спиртового.

По результатам исследований разработаны проекты МКЯ «Рябины обыкновенной листья», «Рябины обыкновенной листьев экстракт густой», «Кизила настоящего листья», «Кизила настоящего листьев экстракт сухой «Корнуфит» и «Кизила настоящего листьев экстракт сухой «Корнуфен».

Разработаны проекты национальных монографий ГФУ «Аронии черноплодной плоды высушенные^N», «Аронии черноплодной плоды свежие^N» и «Шиповник^N», а также гармонизирована с ЕФ монография «Шиповник».

Ключевые слова: розовые: рябина, арония, черемуха, шиповник; кизил; фармакогностическое исследование, стандартизация, субстанции, фармакологическая активность.

Krivoruchko O. V. The pharmacognostic study of plants of *Rosaceae* and *Cornaceae* families as sources of herbal drugs. – Manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. National University of Pharmacy, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis is devoted to the complex pharmacognostic research of perspective plants of *Rosaceae* and *Cornaceae* families and development of normative documents on the raw material under research and substances with different pharmacological activities. The qualitative analysis of the studied raw material has been carried out, and the content of basic groups of biologically active substances has been determined. More than 180 substances have been identified in the raw material of 28 species of *Sorbus*, *Aronia*, *Padus*, *Rosa*, *Cornus* genera. A comparative study of the anatomical structure of leaves of 6 *Sorbus* species, 5 *Padus* species and 2 *Cornus* species has been conducted, and the main anatomical diagnostic features of the studied raw material have been determined. The manufacturing technologies for obtaining the soft extract with the anti-inflammatory activity from leaves of *Sorbus aucuparia* and dry extracts *Cornufen* and *Cornufit* with the hypoglycemic and hepatoprotective activities from cornelian cherry dogwood leaves have been developed. The uricosuric and diuretic activities of extracts from black chokeberry, mountain ash and bird cherry fruits, as well as the antibacterial and antifungal actions of tinctures and extracts of cornelian cherry dogwood leaves, mountain ash and bird cherry have been studied. The phytochemical study of obtained extracts has been conducted. The DMF drafts for “*Sorbi aucupariae folium*”, “*Sorbi aucupariae folii extractum spissum*”, “*Corni maris folium*”, “*Corni maris folii extractum siccum Cornufit*” and “*Corni maris folii extractum siccum Cornufen*” have been developed.

The draft monograph of the SPhU “*Aroniae melanocarpae fructus^N*”, “*Aroniae melanocarpae fructus recentes^N*” and “*Rosae fructus^N*” have been developed. “*Rosae pseudo-fructus*” has been harmonized with the monograph “*Rosae pseudo-fructus*” of the European Pharmacopoeia.

Key words: *Rosaceae*: *Sorbus*, *Aronia*, *Padus*, *Rosa*; *Cornaceae*: *Cornus*; pharmacognostic research, standardization, substances, pharmacological activity.