

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

**САВЕЛЬЄВА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА**

УДК: 615.074:615.322:615.453:615.22

**ЦІЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ  
НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ ДІЇ СЕРЕД ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИН  
*LAMIACEAE* ТА *RANUNCULACEAE***

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2018**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, доцент  
**ВЛАДИМИРОВА ІННА МИКОЛАЇВНА**  
Національний фармацевтичний університет,  
доцент кафедри фармакогнозії

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГРИЦИК АНДРІЙ РОМАНОВИЧ,**  
Івано-Франківський національний медичний  
університет,  
завідувач кафедри фармації

кандидат фармацевтичних наук, доцент  
**ДАРМОГРАЙ РОМАН ЄВДОКИМОВИЧ,**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького,  
завідувач кафедри фармакогнозії і ботаніки

Захист відбудеться «1» лютого 2019 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «27» грудня 2018 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянц

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** До одних з найбільш розповсюджених захворювань сьогодні належать неврологічні, що пов'язано з сучасним темпом життя, поширеністю стресів і впливом несприятливих факторів оточуючого середовища на організм людини.

Впродовж останніх десяти років відмічається значне зростання неврологічної патології в Україні, захворюваність на яку та її поширеність збільшились майже вдвічі. Така тенденція відзначається і в інших країнах світу. За даними європейських досліджень загальна кількість хворих, які страждають на різноманітні захворювання нервової системи, постійно збільшується.

Захворювання нервової системи можуть виникати в результаті цілого ряду причин: стресові ситуації, порушення режиму дня, малорухливий спосіб життя, тривале нервове напруження, що призводить до порушень сну, постійного головного болю, хронічної втоми. До найбільш поширених захворювань нервової системи людини відносяться невроз, неврастенія, депресія і стрес.

Застосування лікарських засобів рослинного походження представляє безперечний інтерес для сучасної фармакотерапії, зокрема лікування неврологічних розладів. Традиційно широкого застосування при порушеннях функцій нервової системи набули представники родин Глухокропивні (*Lamiaceae*) та Ранникові (*Ranunculaceae*), дослідженню яких присвячені роботи вітчизняних (Я.С. Колісник, 2015 р.) і зарубіжних вчених (Е.В. Гелла, 1991 р.; А.О. Кругла, 2012 р.), в яких, зокрема, представлені результати фармакогностичного вивчення трави м'яточки чорного. Дисертаційна робота Н.М. Мартинової (П'ятигорськ, 1995 р.) присвячена фармакогностичному вивченню рослин родини Ранникові, зокрема, рутвиці жовтої *Thalictrum flavum* L. У роботах (І.В. Сараєв, 2002 р.; Ю.М. Тертична, 2011 р.; Л.Ю. Самойлова, 2012 р.) досліджено калусні тканини рутвиці малої (*Thalictrum minus* L.) і рутвиці простої (*Thalictrum simplex* L.), біосинтез у них основних груп біологічно активних речовин, зокрема алкалоїдів. Робота Трофімової Н.М. (Іркутськ, 1999 р.) присвячена дослідженню тритерпенових глікозидів рутвиці малої. У роботі Луферова О.М. (Москва, 1984 р.) представлено морфолого-анатомічне дослідження видів роду Рутвиці (*Thalictrum* L.) в онтогенезі і розглянуті питання таксономічних ознак рослин цього роду.

Тому актуальним є системне дослідження та пошук нових видів лікарських рослин, які проявляють нейромедіаторну дію, їх фітохімічне та фармакологічне вивчення, стандартизація лікарської рослинної сировини та отриманих субстанцій, створення на їх основі лікарських засобів для профілактики та лікування відповідних патологій, розробка нормативної документації на одержані фітозасоби. Одержані в результаті досліджень фітотерапевтичні засоби сприятимуть розширенню асортименту лікарських препаратів, що застосовують при неврологічних порушеннях.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та Проблемної комісії «Фармація»

МОЗ та НАМН України та є фрагментом комплексної теми «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було фармакогностичне вивчення рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* та створення на їх основі лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз наукових літературних даних стосовно актуальності фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae*, ботанічної характеристики, хімічного складу та застосування рослин родів *Thalictrum* та *Pulsatilla*; проаналізувати номенклатуру седативних, снодійних та ноотропних засобів в Україні;

- провести апробацію методик контролю якості м'яточнику чорного трави у відповідності до вимог монографій ДФУ та ЄФ;

- провести морфолого-анатомічні дослідження зі встановленням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сону лучного трави;

- визначити у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях кількісний вміст груп біологічно активних речовин – макро- та мікроелементів, амінокислот, моносахаридів, фенольних сполук, жирних кислот, сапонінів;

- розробити критерії стандартизації рутвиці смердючої трави та сону лучного трави, визначити технологічні параметри сировини;

- провести дослідження з обґрунтування вибору екстрагенту для отримання екстрактів рутвиці смердючої трави, м'яточнику чорного трави та сону лучного трави;

- отримати екстракти з рослинної сировини, визначити їх фармако-технологічні параметри та показники якості, визначити їх нейромедіаторну активність;

- обґрунтувати склад, технологію отримання, визначити параметри стандартизації та розробити методики контролю добавки дієтичної «Мемофіт», визначити її нейромедіаторну дію та гостру токсичність.

*Об'єкт дослідження* – фармакогностичне вивчення рутвиці смердючої трави та коренів, сону лучного трави, стандартизація м'яточнику чорного трави, дослідження одержаних рослинних екстрактів та добавки дієтичної «Мемофіт».

*Предмет дослідження* – дослідження хімічного складу (визначення макро- та мікроелементів, амінокислот, моносахаридів, фенольних сполук, жирних кислот, сапонінів) та стандартизація лікарської рослинної сировини – сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренів; апробація методик контролю якості м'яточнику чорного трави у відповідності до вимог монографій ДФУ та ЄФ; одержання та стандартизація екстрактів з даних видів сировини; розробка та стандартизація профілактичного комбінованого засобу у вигляді твердих желатинових капсул «Мемофіт»; дослідження нейромедіаторної дії отриманих субстанцій та розробленого фітозасобу.

**Методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань були використані методи дослідження: ТШХ, ВЕРХ, ГХ/МС, атомно-емісійний спектрографічний, гравіметричний, спектрофотометричний, методи макро- та мікроскопічного аналізу, технологічні, фармако-технологічні, мікробіологічні методи, хімічні реакції. Фармакологічні дослідження проводили *in vivo*. Результати експериментальних досліджень статистично оброблені, запропоновані методики контролю якості є прийнятними відповідно до вимог ДФУ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено фармакогностичне вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* роду *Thalictrum* та роду *Pulsatilla* – рутвиці смердючої (трава та корені) та соню лучного (трава). В досліджуваних видах сировини встановлена наявність та визначено кількісний вміст макро- та мікроелементів, амінокислот, моносахаридів, фенольних сполук, жирних кислот.

Вперше проведено морфолого-анатомічне дослідження з визначенням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та соню лучного трави. Для сировини визначені показники якості: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола, нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %), сторонні домішки (не більше 5 %), вміст флавоноїдів для рутвиці трави (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для соню трави (не менше 2 %).

Методом атомно-емісійної спектрографії визначено вміст 15 макро- та мікроелементів у соню лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях.

Вперше методом ГХ/МС визначено вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у соню лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризуються глютамінова та аспарагінова кислоти: у соню лучного трави  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно; у рутвиці трави -  $17,47$  та  $13,41$  мкг/мг, у рутвиці коренях -  $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг та  $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг відповідно.

Вперше методом ВЕРХ у соню лучного трави було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Ідентифіковано і визначено вміст флавоноїдів: рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, за вмістом переважали лютеолін ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г) та гіперозид ( $0,024 \pm 0,02$  мг/г).

Вперше методом ГХ/МС у сировині визначено вміст вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів з переважаючим вмістом останніх. У рутвиці смердючої трави визначено у найбільшій кількості ксилозу –  $13,89 \pm 0,01$  мг/г та глюкозу –  $4,79 \pm 0,05$  мг/г; у рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксилози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані. У соню лучного трави у найбільшій кількості містилась ксилоза ( $13,89 \pm 0,01$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,05$  мг/г), арабіноза ( $3,01 \pm 0,01$  мг/г).

Вперше методом ГХ/МС ідентифіковано та визначено кількісний вміст жирних кислот: у соню лучного трави – 13, у рутвиці смердючої трави – 8, у рутвиці коренях – 10; у найбільшій кількості містилися пальмітинова, ліноленова, ліолева та лігноцерінова кислоти.

Розроблена технологія отримання сухих екстрактів з м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави, для яких розроблені параметри стандартизації, визначена фармакологічна дія. Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 111636 «Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини».

Отримано сону лучного трави екстракт рідкий, визначено його параметри стандартизації та досліджено фармакологічну дію. Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 110388 «Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини».

Вперше розроблено добавку дієтичну комбінованого складу «Мемофіт», визначені її параметри стандартизації, розроблено методики контролю, досліджено нейромедіаторну дію та гостру токсичність.

**Практичне значення отриманих результатів.** В результаті проведених досліджень з апробації методик контролю якості м'яточнику чорного трави розроблено монографію ДФУ 2.0 Т. 3 «М'яточник чорний» (Акт впровадження від 22.05.2018 р. №11/625 -5).

Визначено параметри стандартизації для сону лучного трави та рутвиці смердючої трави. За результатами отриманих експериментальних даних оформлено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави» (Рішення ПК «Фармація», протокол № 103 від 25.10.2017 р.).

Результати досліджень з розробки параметрів стандартизації м'яточнику чорного трави були використані при розробці ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних» (Акт впровадження від 21.12.2017 р.).

Розроблено зміну № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин». Розроблені параметри стандартизації та методики контролю добавки дієтичної «Мемофіт».

Розроблена в результаті досліджень добавка дієтична «Мемофіт» впроваджена у промислове виробництво в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦІС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (м. Харків) (Акт впровадження від 21.12.2017 р.).

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-практичну діяльність кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини ПВНЗ «Київський медичний університет»; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»; кафедри фармації Буковинського державного медичного

університету; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету; кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Усі експериментальні дослідження, наведені у дисертаційній роботі, виконані дисертантом особисто: аналіз наукових літературних даних щодо поширеності та сучасного стану захворювань нервової системи в Україні, фармакогностичне вивчення досліджуваних видів ЛРС та їх стандартизація; розробка та стандартизація напівпродуктів та готової форми з ЛРС; узагальнення та інтерпретація отриманих результатів.

Експериментальні дослідження виконані на базі ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС», Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету та Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М., Тішакова Т. С., Крюкова А. І., Котов А. Г., Левашова О. Л.) працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях: Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 19-20 березня 2015 р.); науковому симпозіуму з міжнародною участю «Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття – університет здоров'я», (Київ, 29 травня 2015 р.); The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015» (Kaunas, Lithuania, November 5-6 th, 2015); III Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабря 2015 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета, «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 4-5 февраля 2016 г.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації» (Вінниця, 16 березня 2016 р.); 85-ій Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р.); I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 24-25 березня 2016 р.); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 21-23 березня 2016 р.); Науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 21-22 квітня 2016 р.); XXIII

International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Kharkiv, April 21, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 14-16 вересня 2016 р.); Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference «Innovations and prospects in pharmaceutical practice» (Varna, October 27-29, 2017); Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section) «Technology transfer: innovative solutions in medicine» (Tallinn, Estonia, October 26, 2017); II International Scientific and Practical Conference «Topical problems of modern science» (Warsaw, Poland, November 18, 2017); Proceedings of the International Scientific Conference «Scientific development and achievements» (Scotland, UK, December 1, 2017); IV International Scientific and Practical Conference «Science and Education - Our Future» (Dubai, UAE November 30, 2017); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових робіт, у тому числі 9 статей (8 – у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному виданні, що індексується у базі Scopus), 18 тез доповідей, 2 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 240 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 15 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 27 таблицями, 58 рисунками. Список використаних джерел містить 181 найменування, з них 104 кирилицею та 77 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Розділ 1. Актуальність фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* (огляд літератури).** В огляді літератури проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових літературних джерел щодо поширеності та стану захворювань нервової системи в Україні; наведено аналіз основних типів порушень функцій нервової системи, причини та основні фактори, що сприяють їх виникненню; представлено роль фітотерапевтичних засобів при порушеннях нервової системи. Визначено, що важливим є застосування засобів рослинного походження, що впливає на етіологічні чинники, патогенетичні ланки та усуває клінічні прояви захворювання. Тому дослідження нових видів рослинної сировини нейромедіаторної дії, що мають достатню сировинну базу, є ефективним, економічним та перспективним напрямком пошуку рослинних джерел отримання нових безпечних лікарських засобів. Для профілактики та лікування нервових захворювань в народній та офіційній медицині найбільш часто застосовують представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae*.

Наведено ботанічну характеристику, хімічний склад та застосування рослин родів *Thalictrum* L. та *Pulsatilla* L. На підставі вищенаведеного обґрунтовано



актуальність фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* та створення на їх основі фітотерапевтичних засобів.

**Розділ 2. Обґрунтування вибору об'єктів дослідження. Методи дослідження.** З метою обґрунтування вибору рослинних об'єктів дослідження, з урахуванням даних, наведених у розділі 1, нами досліджено номенклатуру седативних, снодійних та ноотропних засобів, зареєстрованих в Україні, що застосовують при лікуванні захворювань нервової системи, їх компонентний склад (моно- та багатокомпонентні рослинні засоби, комбіновані рослинні засоби), фармакотерапевтичні групи, лікарські форми, виробники тощо. Визначено, що рослинні засоби у номенклатурі седативних препаратів мають частку понад 70 %, серед яких монопрепарати представлені лікарськими засобами валеріани, півонії та кропиви собачої. Одноманітними є лікарські форми для цієї групи – настойка, пачка/фільтр пакет. Аналіз ноотропних засобів показав надзвичайно низьку долю ринку препаратів рослинного походження – 13 %, які представлені лише препаратами гінґко дволопатевого у формі таблеток, за виключенням одного препарату у вигляді крапель. Встановлено, що асортимент препаратів, до складу яких входить сон лучний, представлений 5 найменуваннями лише імпортного виробництва. На ринку представлені тільки гомеопатичні засоби у різних лікарських формах: краплі, спрей назальний, супозиторії ректальні, таблетки, сироп.

У розділі також наведені об'єкти та методи дослідження.

**Розділ 3. Фармакогностичне вивчення та стандартизація досліджуваних видів лікарської рослинної сировини.** Проведено дослідження 5 серій м'яточника чорного трави (серії №№ 1-5, постачальники «Світ трав» (м. Харків), «Лечец» (м. Київ), «Лекарственные травы для всех» (м. Чернігів)) у відповідності з вимогами монографії ЄФ 8.3 «Black horehound» із апробації методик контролю якості монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний». Дослідження проводились під керівництвом начальника відділу ДФУ докт. фарм. наук, ст.н.с. Котова А.Г. та завідувача сектору «Експериментальна підтримка розробки монографій на ЛРС» ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» ст.н.с. Котової Е. Е.

Для м'яточника чорного трави були визначені діагностичні макро- та мікроскопічні ознаки, що відповідали вимогам монографії ДФУ. Ідентифікацію проводили методом ТШХ: система розчинників *мурашина кислота безводна P - оцтова кислота льодяна P - вода P - етилацетат P (7.5:7.5:18:67)*, ТШХ пластинка із шаром *сілікагелю P*, стандартні зразки *хлорогенової кислоти P* і *рутину P*. Підтверджено відповідність зон на хроматограмі випробуваного розчину з послідовністю зон на хроматограмі розчину порівняння.

При стандартизації сировини досліджено показники якості м'яточнику чорного трави: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 13 %), кількісний вміст суми похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти у перерахунку на актеозид (не менше 1,5 %) (табл. 1).

В Україні обмеженими є відомості щодо морфолого-анатомічного вивчення сону лучного трави і рутвиці смердючої трави (постачальник сировини «Світ трав»,

м. Харків), тому дані дослідження нами були проведені як один з етапів фармакогностичного вивчення ЛРС з подальшою розробкою нормативної документації. Результати дослідження наведені на рис. 1-4.

Таблиця 1

### Результати визначення показників якості м'яточнику чорного трави

Лікарська рослинна сировина	Показник		
	Втрата в масі при висушуванні, %, $\bar{x} \pm \Delta x$	Загальна зола, %, $\bar{x} \pm \Delta x$	Вміст суми похідних орто-дигідроксикоричної кислоти в перерахунку на актеозид, %, $\bar{x} \pm \Delta x$
Зразок № 1	10,43±0,25	12,38±0,31	2,50±0,01
Зразок № 2	10,21±0,19	11,73±0,29	2,60±0,02
Зразок № 3	10,84±0,20	12,05±0,24	2,40±0,02
Зразок № 4	9,42±0,18	11,13±0,20	2,50±0,01
Зразок № 5	10,73±0,21	12,40±0,25	2,60±0,01

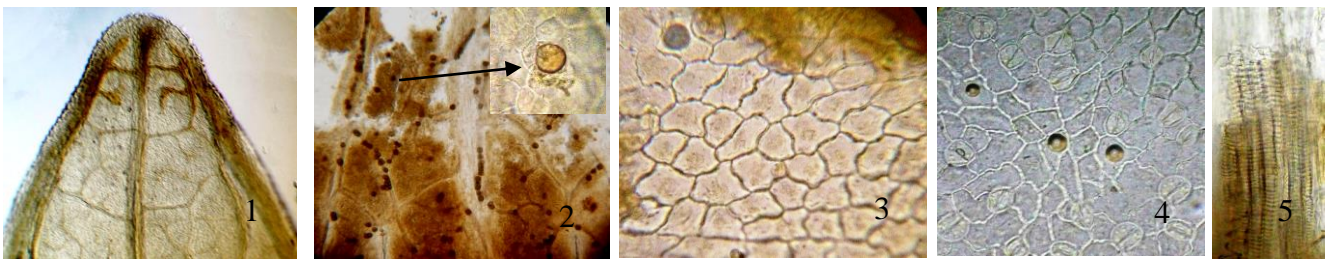


Рис. 1 Листкова пластинка рутвиці смердючої з поверхні: 1 – верхівка з загорнутим краєм, 2 – нижня сторона середньої частина пластинки з залозистими волосками, 3 – верхня епідерма, 4 – нижня епідерма з продихами і залозистими волосками, 5 – спіральні судини жилки

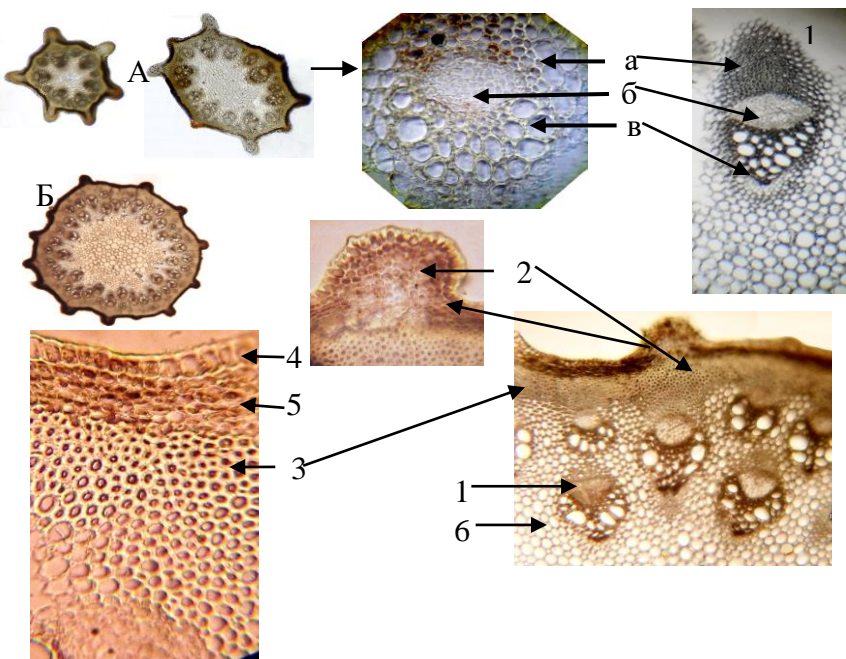


Рис. 2 Фрагменти поперечних зрізів рахісів, черешка (А) і стебла (Б) рутвиці смердючої: 1 – колатеральні провідні пучки: а – склеренхімна обкладка, б – флоєма, в – ксилема, 2 – коленхіма, 3 – перициклічна склеренхіма, 4 – епідерма, 5 – паренхіма первинної кори, 6 – паренхіма центрального циліндру.

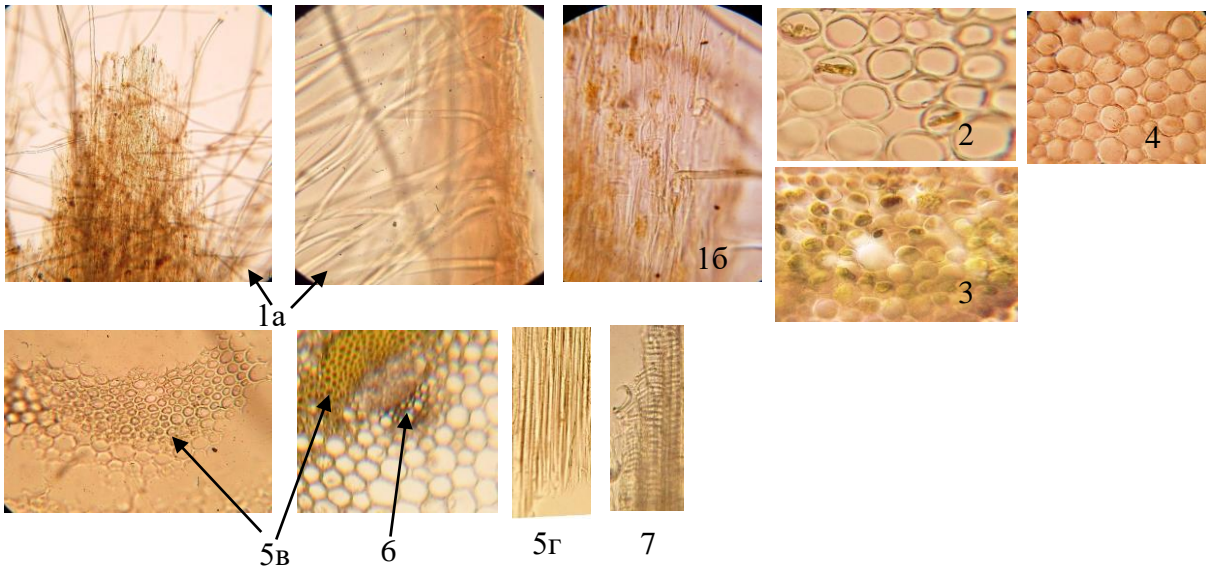


Рис. 3 Фрагменти частин і тканин стебла у порошку трави соню лучного: 1 – епідерма стебла з волосками (а) і продихами (б), 2 – пухка коленхіма у поперечному січенні, 3 – кора хлоренхіма, 4 – серцевинна паренхіма, 5 – склеренхімні волокна у поперечному (в) і поздовжньому (г) січенні, 6 – провідний пучок, 7 – спіральні судини ксилеми у поздовжньому січенні

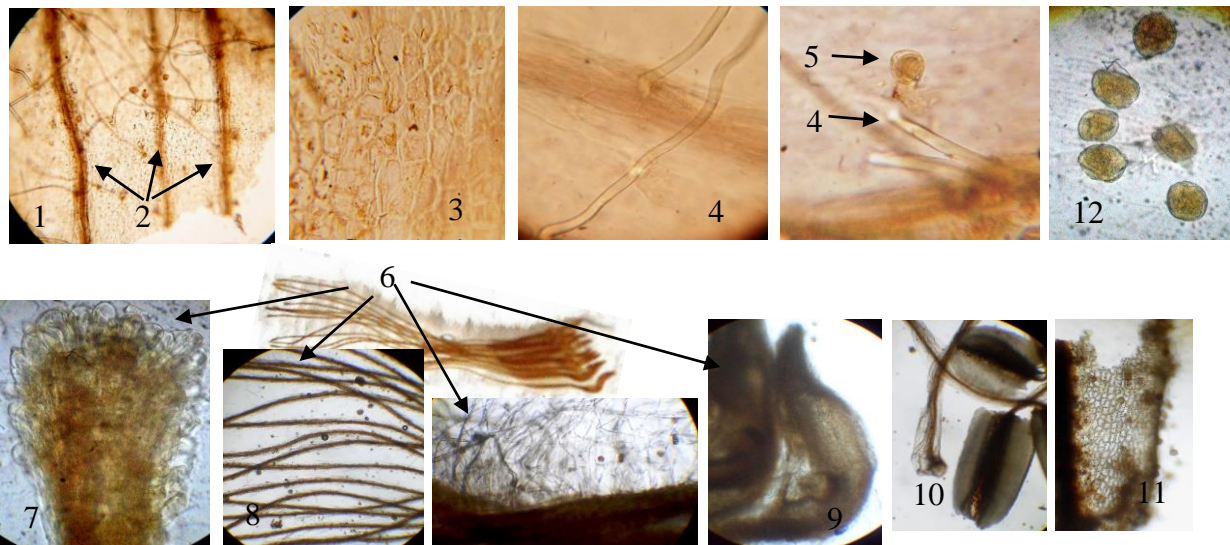


Рис. 4 Складові квіткі та їх фрагменти у порошку трави соню лучного: 1 – фрагмент квітколистка, 2 – провідні пучки, 3 – епідерма квітколистка, 4 – прості волоски, 5 – залозистий головчастий волосок, 6 – пучок маточок, 7 – приймочка, 8 – стовпчики, 9 – зав'язь, 10 – тичинки, 11 – епідерма пиляків, 12 – пилок

Для соню лучного трави і рутвиці смердючої трави визначені показники якості і встановлені нормування: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола, нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %), сторонні домішки (не більше 5 %), вміст флавоноїдів для рутвиці трави (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для соню трави (не менше 2 %).



У досліджуваних видах сировини атомно-емісійним спектрографічним методом визначено вміст 15 макро- та мікроелементів, який представлений у табл. 2.

Аналізуючи дані табл. 2 встановлено, що вміст визначених елементів у рутвиці смердючої коренях перевищував (для деяких елементів в декілька разів) вміст аналогічних елементів у рутвиці смердючої траві.

Таблиця 2

### Результати вмісту мінеральних речовин у досліджуваних видах ЛРС

№ з/п	Елемент	Вміст елементу, мкг/100 г		
		рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	сону лучного трава
1.	K	825,00	3760,00	<1,00
2.	Ca	550,00	845,00	120,00
3.	Mg	190,00	190,00	30,00
4.	Al	140,00	190,00	0,60
5.	P	93,00	120,00	5,90
6.	Na	33,00	95,00	5,90
7.	Si	440,00	1130,00	0,29
8.	Fe	220,00	280,00	0,15
9.	Mn	19,00	28,00	0,15
10.	Zn	3,80	23,00	3,00
11.	Sr	1,10	2,80	0,29
12.	Cu	0,55	2,30	0,29
13.	Ni	0,11	0,37	<0,03
14.	Mo	0,056	0,14	<0,03
15.	Pb	<0,03	0,23	<0,03

Примітка. Co<0,03 мкг/100 г; Cd<0,01 мкг/100 г; As<0,01 мкг/100 г; Hg<0,01 мкг/100 г.

Так, вміст калію у рутвиці смердючої коренях більший в 4,5 рази, сіліцію – у 2,5 рази, натрію у – 2,8 разів. Слід відзначити і відмінності вмісту серед мікроелементів: вміст цинку у рутвиці смердючої коренях в 6 разів вище його вмісту у траві, вміст купруму у – 4 рази, вміст молібдену у коренях перевищував його вміст у траві у 2,5 рази.

У соні лучного траві вміст визначених елементів значно нижчий, в порівнянні із сировиною рутвиці смердючої. Встановлений високий вміст кальцію (120 мкг/100 г), магнію (30 мкг/100 г), фосфору і натрію (5,9 мкг/100 г). Серед мікроелементів слід зазначити високий вміст цинку (3,0 мкг/100 г), купруму (0,29 мкг/100 г), феруму і мангану (0,15 мкг/100 г).

Методом ВЕРХ визначено якісний склад та встановлено кількісний вміст 15 амінокислот у рутвиці смердючої траві та коренях і соні лучного траві (табл. 3).

За кількісним вмістом у соні лучного траві значно переважали зв'язані амінокислоти (70,2±0,14 мкг/мг) в порівнянні з вмістом вільних амінокислот

( $18,03 \pm 0,12$  мкг/мг). Слід відзначити найбільший вміст аспарагінової кислоти, глютамінової кислоти (сумарно  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно).

Найбільшим вмістом у рутвиці смердючої траві характеризувались глютамінова та аспарагінова кислоти:  $17,47 \pm 0,05$  та  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг (сума вільних та зв'язаних амінокислот) і  $15,66 \pm 0,09$  та  $9,84 \pm 0,08$  мкг/мг відповідно у зв'язаному вигляді.

У рутвиці смердючої коренях переважали за вмістом аспарагінова кислота ( $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг), глютамінова кислота ( $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг), гліцин ( $13,11 \pm 0,34$  мкг/мг), аланін ( $12,71 \pm 0,09$  мкг/мг). Загальний вміст амінокислот у рутвиці смердючої коренях був значно вищим, ніж у траві.

Якісне визначення моносахаридів у сону лучного траві та рутвиці смердючої траві проводили методом ТШХ: система розчинників *оцтова кислота льодяна Р – хлороформ Р – вода Р (70:60:10)*, ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р, ФСЗ ДФУ фруктози, глюкози, сахарози, лактози.

Для проявлення обприскують сумішшю для виявлення (2 мл *аніліну Р* і 2 г *дифеніламіну Р* розчиняють у 100 мл *метанолу Р*, додають 15 мл *фосфорної кислоти Р* і перемішують) і нагрівають при температурі  $130^\circ\text{C}$  протягом 10 хв. Результати переглядали при денному світлі. Результати оцінювали за послідовністю зон на хроматограмах та значеннях  $R_f$  розчину порівняння та випробовуваного розчину (рис. 5).

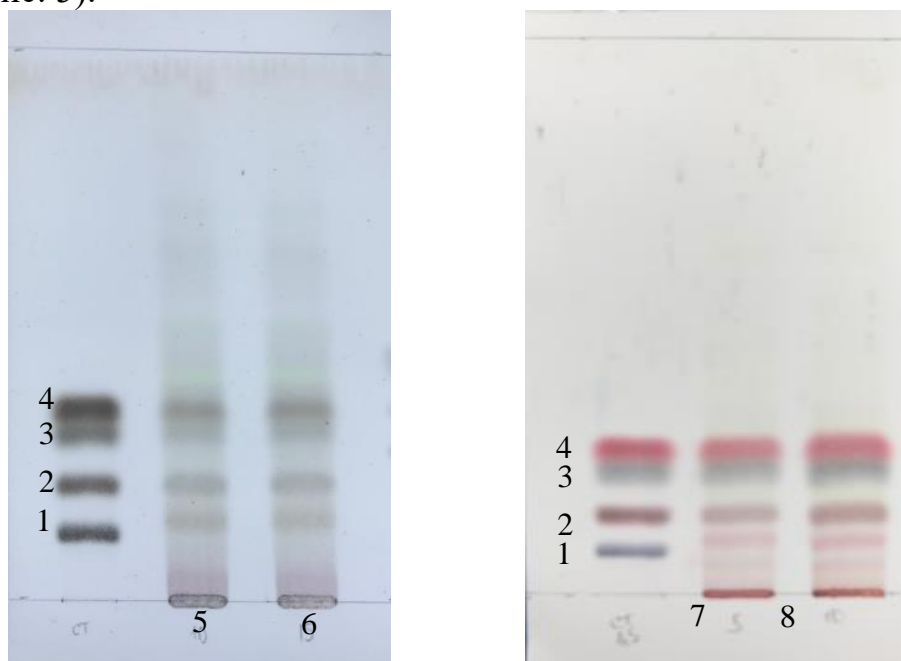


Рис. 5 Вид хроматограми у денному світлі на ТШХ пластинці із шаром силікагелю: 1 – СЗ лактози, 2 – СЗ сахарози, 3 – СЗ глюкози, 4 – СЗ фруктози, 5 і 6 – досліджувані розчини сону лучного траві, 7 і 8 – досліджувані розчини рутвиці смердючої траві

Методом газової хроматографії з мас-детектором визначений кількісний вміст вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів у рослинній сировині (табл. 4).

## Амінокислотний склад досліджуваних видів ЛРС

№ з/п	Назва амінокислоти	Вміст, мкг/мг								
		Вільні амінокислоти (n=5)			Сума вільних та зв'язаних амінокислот (n=5)			Зв'язані амінокислоти (n=5)		
		соню лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	соню лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	соню лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені
1.	Аспарагінова кислота	3,57±0,13	0,83±0,04	0,42±0,02	13,41±0,11	12,23±0,14	22,16±0,12	9,84±0,12	11,39±0,04	21,73±0,04
2.	Глютамінова кислота	1,82±0,12	0,71±0,02	0,34±0,17	17,47±0,16	11,66±0,09	27,12±0,45	15,66±0,09	10,95±0,08	26,77±0,03
3.	Серин	-	0,46±0,22	0,43±0,08	4,63±0,05	9,05±0,05	15,88±0,23	4,63±0,08	8,59±0,1	15,44±0,12
4.	Гістидин	-	0,30±0,12	0,10±0,13	1,80±0,12	2,37±0,19	3,98±0,11	1,80±0,10	2,07±0,34	3,87±0,07
5.	Гліцин	-	-	0,15±0,12	4,85±0,09	6,61±0,07	13,11±0,34	4,85±0,34	6,61±0,03	12,95±0,05
6.	Треонін	0,07±0,02	0,54±0,01	0,32±0,14	3,91±0,10	6,41±0,12	11,88±0,08	3,84±0,14	5,86±0,12	11,55±0,06
7.	Аргінін	0,66±0,04	6,60±0,24	0,21±0,22	5,10±0,11	8,81±0,33	12,71±0,09	4,44±0,06	2,21±0,08	12,50±0,11
8.	Аланін	0,68±0,01	0,87±0,03	0,71±0,05	4,38±0,24	6,80±0,12	13,34±0,01	3,70±0,02	5,92±0,07	12,63±0,08
9.	Тирозин	1,68±0,09	0,26±0,16	0,29±0,16	1,76±0,07	2,48±0,13	6,69±0,06	0,08±0,06	2,22±0,05	6,39±0,06
10.	Валін	0,03±0,01	0,40±0,28	0,45±0,18	4,37±0,03	4,49±0,04	10,32±0,12	4,34±0,03	4,09±0,01	9,87±0,12
11.	Фенілаланін	-	0,52±0,01	0,61±0,14	4,08±0,04	5,84±0,01	13,04±0,23	4,08±0,22	5,31±0,04	12,42±0,09
12.	Ізолейцин	0,80±0,02	0,32±0,04	0,44±0,04	3,87±0,08	4,48±0,03	11,14±0,04	3,08±0,12	4,16±0,04	10,70±0,11
13.	Лейцин	0,00	1,15±0,03	0,70±0,56	5,52±0,02	34,06±0,44	92,70±0,09	5,52±0,03	32,87±0,1	91,99±0,01
14.	Лізин	2,14±0,04	0,08±0,13	0,06±0,01	3,95±0,22	1,20±0,59	3,29±0,11	1,81±0,03	1,12±0,02	3,23±0,02
15.	Пролін	6,58±0,11	0,48±0,09	2,95±0,19	9,15±0,14	6,34±0,03	18,52±0,08	2,57±0,45	5,85±0,15	15,56±0,18

Примітка. «-» - речовина не визначена.

У рутвиці траві встановлено найбільший вміст наступних цукрів (мг/г): ксилоза –  $13,89 \pm 0,01$ ; глюкоза –  $4,79 \pm 0,05$ ; арабіноза –  $3,01 \pm 0,02$ ; галактоза –  $2,99 \pm 0,09$  та вільних цукрів (мг/г): фруктоза –  $4,16 \pm 0,16$ ; глюкоза –  $2,28 \pm 0,13$ ; сахароза –  $2,23 \pm 0,02$ .

Таблиця 4

**Результати визначення вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів у досліджуваних видах сировини**

№ з/п	Назва речовини	Вміст, мг/г					
		Сума вільних та зв'язаних цукрів (n=5)			Вільні цукри (n=5)		
		соню лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	соню лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені
1.	Рамноза	$1,49 \pm 0,11$	$3,10 \pm 0,15$	-	-	-	-
2.	Арабіноза	$3,01 \pm 0,02$	$5,70 \pm 0,05$	$4,57 \pm 0,1$	-	-	-
3.	Ксилоза	$13,89 \pm 0,01$	$2,19 \pm 0,02$	$6,92 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,02$	-	-
4.	Манноза	$0,74 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,01$	$1,34 \pm 0,09$	-	-	-
5.	Глюкоза	$4,79 \pm 0,05$	$26,92 \pm 0,04$	$14,83 \pm 0,06$	$2,28 \pm 0,13$	$2,89 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,01$
6.	Галактоза	$2,99 \pm 0,09$	$6,40 \pm 0,11$	$3,20 \pm 0,11$	-	-	-
7.	Манітол	$0,59 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,09$	$0,20 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$
8.	Сорбітол	внутрішній стандарт					
9.	Дульцитол (галактітол)	$0,69 \pm 0,09$	$1,44 \pm 0,05$	$1,27 \pm 0,11$	-	-	-
10.	Сахароза	-	$1,27 \pm 0,14$	$4,23 \pm 0,16$	$8,62 \pm 0,08$	$3,55 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,03$
11.	Фруктоза	-	-	-	$2,23 \pm 0,19$	$4,96 \pm 0,02$	-

Примітка. «-» - речовина не визначена.

У рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксилози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані; серед спиртів переважав манітол ( $3,20 \pm 0,12$  мг/г). Серед визначених цукрів після гідролізу у соню лучного траві в найбільшій кількості містились ксилоза ( $13,89 \pm 0,01$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,05$  мг/г), арабіноза ( $3,01 \pm 0,02$  мг/г) та галактоза ( $2,99 \pm 0,09$  мг/г).

Методом високоефективної рідинної хроматографії у соню лучного траві було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Були визначені флавоноїди рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, серед яких в найбільшій кількості містились апігенін-7-глюкозида ( $1,091 \pm 0,05$  мг/г), гіперозид ( $0,244 \pm 0,02$  мг/г) та лютеолін ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г) (табл. 5).

Визначення жирних кислот у соню лучного траві, у рутвиці смердючої траві та коренях проводили методом газової хроматографії з мас-детектором. В результаті проведеного аналізу у соню лучного траві було ідентифіковано 13 жирних кислот, у рутвиці смердючої траві – 8 жирних кислот, у коренях – 10 жирних кислот (табл. 6).

Таблиця 5

## Результати визначення фенольних сполук сону лучного трави

№ з/п	Час утримування, хв	Площа піку			Назва речовини	Вміст, мг/г (n=5)
		330 нм	280 нм	350 нм		
1.	22,10	67037	25264	29658	Кофейна кислота	0,026±0,01
2.	30,44	18396			Умбеліферон	0,077±0,02
3.	31,02	8266			Скополетин	0,004±0,001
4.	31,13	10610	15792	16363	Рутин	0,014±0,02
5.	31,63	11653			Ферулова кислота	0,023±0,01
6.	32,49	3807	62690	85435	Гіперозид	0,244±0,013
7.	36,28	786449	22840	51751	Апігенін-7глюкозид	1,091±0,05
8.	47,09	158470	86525	35068	Лютеолін	0,157±0,02
9.	47,3	39648	29385	10980	Кверцетин	0,033±0,014

Визначені кислоти за хімічною будовою відносяться до одноосновних насичених карбонових кислот (лауринова, міристинова, пальмітинова, маргарінова, стеаринова, арахінова, бегенова, лігноцеринова, валеріанова) та поліненасичених одноосновних карбонових кислот (пальмітолеїнова, лінолева, ліноленова).

Таблиця 6

## Результати визначення жирнокислотного складу досліджуваної сировини

№ з/п	Назва речовини	Вміст, мг/г (n=5)		
		сону лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені
1.	Лауринова кислота	Вн ст		
2.	Лимонна кислота	0,14±0,02	-	0,42±0,02
3.	Міристинова кислота	0,40±0,01	0,11±0,01	-
4.	Пальмітолеїнова кислота	0,13±0,04	-	-
5.	Пальмітинова кислота	3,58±0,01	4,21±0,08	0,89±0,01
6.	Маргарінова кислота	0,08±0,02	0,17±0,02	-
7.	Лінолева кислота	2,61±0,01	7,99±0,07	1,88±0,03
8.	Ліноленова кислота	3,83±0,03	-	-
9.	Стеаринова кислота	2,07±0,01	-	0,02±0,01
10.	Арахінова кислота	0,34±0,02	-	-
11.	Бегенова кислота	0,18±0,03	1,43±0,02	0,13±0,02
12.	Лігноцеринова кислота	0,27±0,05	1,78±0,01	0,37±0,04
13.	Валеріанова кислота	0,46±0,07	-	-
14.	Монтанова кислота	-	0,21±0,03	0,18±0,08
15.	Мелісова кислота	-	0,42±0,07	0,48±0,09
16.	n-кумарова кислота	-	-	2,08±0,04
17.	Церинова кислота	-	-	0,26±0,01

Примітка. «-» - вміст жирної кислоти не визначений



Серед ідентифікованих жирних кислот у сону лучного трави у найбільшій кількості містились пальмітинова ( $3,58 \pm 0,01$  мг/г), ліноленова ( $3,83 \pm 0,03$  мг/г), лінолева ( $2,61 \pm 0,01$  мг/г) та лігноцеринова кислоти ( $0,27 \pm 0,05$  мг/г). У рутвиці смердючої трави також встановлено високий вміст лінолевої ( $7,99 \pm 0,07$  мг/г) та пальмітинової кислот ( $4,21 \pm 0,08$  мг/г). Вміст жирних кислот у рутвиці коренях значно нижчий, у порівнянні з травою. Можна відзначити найбільший вміст лінолевої кислоти ( $1,88 \pm 0,03$  мг/г) та *n*-кумарової кислоти ( $2,08 \pm 0,04$  мг/г), яка серед досліджуваних видів сировини представлена лише у коренях.

**Розділ 4. Одержання та стандартизація рослинних екстрактів, дослідження їх фармакологічної активності.** Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини та екстрагента для м'яточнику чорного трави, рутвиці смердючої трави та сону лучного трави були визначені технологічні параметри та показники якості. Експериментальним шляхом обрано оптимальний екстрагент для отримання екстрактів з трави м'яточнику чорного трави, сону лучного трави та рутвиці смердючої трави – 50 % спирт етиловий для екстракції груп фенольних сполук та вода очищена для комплексної екстракції й інших груп БАР.

Розроблена технологія отримання сухих екстрактів з м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави, для яких визначені параметри стандартизації у відповідності з вимогами ДФУ: опис, ідентифікація гідроксикоричних кислот (для м'яточнику чорного трави екстракту сухого) та флавоноїдів (для рутвиці смердючої трави екстракту сухого), втрата в масі при висушуванні, вміст важких металів, мікробіологічна чистота, кількісне визначення гідроксикоричних кислот у перерахунку на актеозид та флавоноїдів у перерахунку на рутин відповідно. Для отриманих сухих екстрактів визначені фармако-технологічні показники. Отримано сону лучного трави екстракт рідкий.

Для отриманих екстрактів з ЛРС на моделі хронічного нервово-м'язового напруження у щурів встановлено нейротропну дію: антиоксидантну та стресмоделюючу дії (сухі екстракти м'яточнику та рутвиці), виражену седативну і снодійну дії (сону лучного трави екстракт рідкий). Фармакологічні дослідження проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету при консультативній підтримці к. б. н., завідувача біохімічним сектором Абрамової Л. П.

**Розділ 5. Одержання, стандартизація та вивчення фармакологічних властивостей капсул «Мемофіт».** З м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави одержані сухі екстракти, що увійшли до складу твердих желатинових капсул «Мемофіт», вивчені їх фармако-технологічні та мікробіологічні параметри. Обґрунтовано склад та визначені оптимальні технологічні параметри виробництва капсул «Мемофіт», представлені результати матеріального балансу серії, що підтверджують раціональність обраного технологічного процесу.

Для розробленої добавки дієтичної «Мемофіт», у відповідності до вимог ДФУ, визначені параметри стандартизації: опис, ідентифікація і кількісний вміст гідроксикоричних кислот, мікробіологічна чистота; визначений вміст токсичних елементів, пестицидів та радіонуклідів, які увійшли до зміни № 7 до ТУ У 15.8-

31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин» (технологію впроваджено в умовах «ДЗ «ГНЦЛС»).

За результатами проведених токсикологічних досліджень засіб «Мемофіт» віднесений до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» відповідно до класифікації К. К. Сидорова. Нейротропну активність капсул «Мемофіт» вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження за показниками перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи. За результатами дослідження встановлена виражена антиоксидантна дія. Також, зважаючи на поведінкові реакції щурів протягом експерименту, можна зробити висновок, що комбінований засіб «Мемофіт» має виражений седативний ефект.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення наукової задачі, що полягає у цілеспрямованому пошуку рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* родів *Thalictrum* та *Pulsatilla*, її фармакогностичному вивченні, створенні нових фітотерапевтичних засобів, їх стандартизації, дослідженні технологічних та фармакологічних властивостей.

1. У результаті проведеного аналізу наукових літературних даних встановлено актуальність фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* родів *Thalictrum* та *Pulsatilla*. Узагальнено дані щодо ботанічної характеристики, поширення, хімічного складу та застосування рослин даних родів. Проаналізовано асортимент седативних та снодійних засобів та встановлено, що фармацевтичні підприємства України займають 76,70 % ринку. Визначено, що засоби рослинного походження мають частку понад 70 %, проте характеризуються одноманітністю лікарських форм. Ноотропні препарати вітчизняного виробництва займають 57 % ринку і представлені в різних лікарських формах. Надзвичайно низькою долею ринку характеризуються препарати рослинного походження – 13 %, які представлені лише препаратами гінкго дволопатевого. Встановлено, що асортимент препаратів, до складу яких входить сон лучний, представлений 5 найменуваннями гомеопатичних засобів лише імпортного виробництва.

2. Проведено дослідження 5 серій м'яточника чорного трави у відповідності до вимог монографії ЄФ «Black horehound» із апробації методик контролю якості монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний». Визначено нормування показників таких, як ідентифікація (визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак), ТШХ (визначення хлорогенової кислоти та рутину), втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 13 %), кількісний вміст суми похідних орто-дигідроксикоричної кислоти у перерахунку на актеозид (не менше 1,5 %).

3. Проведене морфолого-анатомічне дослідження з визначенням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сону лучного трави. Для сировини визначені показники якості: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %),

сторонні домішки (не більше 5 %), вміст флавоноїдів для рутвиці трави (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для сону трави (не менше 2 %). На основі отриманих даних розроблено інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави».

4. Методом атомно-емісійної спектроскопії був визначений вміст 15 макро- та мікроелементів у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях. Встановлено, що вміст елементів у рутвиці коренях перевищував (для деяких елементів в декілька разів) вміст аналогічних елементів у траві. Так, вміст калію у траві складав 825 мкг/100 г, у коренях – 3760 мкг/100 г, що більше в 4,5 рази; сіліцію у траві 440 мкг/100 г, у коренях – 1130 мкг/100 г (більше в 2,5 рази); натрію у траві – 33 мкг/100 г, у коренях 95 мкг/100 г (більше в 2,8 разів). Вміст мінеральних речовин у сону лучного трави значно менший, в порівнянні із сировиною рутвиці смердючої. Встановлений високий вміст кальцію (120 мкг/100 г), магнію (30 мкг/100 г), фосфору і натрію (5,9 мкг/100 г). Серед мікроелементів слід зазначити високий вміст цинку (3,0 мкг/100 г), купруму (0,29 мкг/100 г), феруму і мангану (0,15 мкг/100 г). Вміст важких металів не перевищував їх допустимі норми в лікарській сировині.

5. Методом ГХ/МС був визначений вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризувалися глютамінова та аспарагінова кислоти: у сону лучного трави  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно; у рутвиці траві –  $17,47 \pm 0,05$  та  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг, у коренях –  $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг та  $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг відповідно.

6. Методом ВЕРХ у сону лучного трави було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Були ідентифіковані і визначені кількісно флавоноїди: рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, серед яких найбільшим вмістом характеризувалися гіперозид ( $0,244 \pm 0,02$  мг/г) та лютеоліна ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г).

7. Методом ГХ/МС у сировині визначені вільних цукри та сума вільних та зв'язаних цукрів з переважним вмістом останніх. У рутвиці смердючої трави визначено в найбільшій кількості містилися ксиліоза –  $13,89 \pm 0,01$  мг/г та глюкоза –  $4,79 \pm 0,05$  мг/г; у рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксиліози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані. Серед визначеної суми вільних та зв'язаних цукрів у сону лучного трави в найбільшій кількості містилися ксиліоза ( $13,89 \pm 0,05$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,02$  мг/г), арабіноза ( $3,01 \pm 0,01$  мг/г).

8. Серед ідентифікованих жирних кислот у сону лучного трави в найбільшій кількості містились пальмітинова ( $3,58 \pm 0,01$  мг/г), ліноленова ( $3,83 \pm 0,03$  мг/г), лінолева ( $2,61 \pm 0,01$  мг/г) та лігноцерінова кислоти ( $0,27 \pm 0,05$  мг/г). У рутвиці смердючої трави також встановлено високий вміст лінолевої ( $7,99 \pm 0,07$  мг/г) та пальмітинової кислот ( $4,21 \pm 0,08$  мг/г). Вміст жирних кислот у рутвиці коренів значно нижчий, у порівнянні з травою. Можна відзначити найбільший вміст лінолевої кислоти ( $1,88 \pm 0,03$  мг/г) та *n*-кумарової кислоти ( $2,08 \pm 0,04$  мг/г), яка серед досліджуваних видів сировини представлена лише у коренях.

9. Обґрунтовано вибір екстрагенту для отримання сухих (м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави) та рідкого (сону лучного трави) екстрактів, вивчені їх фармако-технологічні та мікробіологічні параметри. Для отриманих екстрактів з ЛРС на моделі хронічного нервово-м'язового напруження у щурів встановлено нейротропну дію: антиоксидантну та стресмоделюючу дії (екстракти м'яточнику та рутвиці), виражену седативну і снодійну дії (сону лучного екстракт).

10. Обґрунтовано склад та технологію отримання добавки дієтичної «Мемофіт», визначені показники якості та методики контролю, які увійшли до зміни № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин» (технологію впроваджено в умовах «ДЗ «ГНЦЛС»). Визначено нейромедіаторну дію капсул «Мемофіт» та за результатами токсикологічного дослідження віднесені до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» відповідно до класифікації К. К. Сидорова.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 40-43. (Особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
2. Стандартизація трави м'яточнику чорного за морфолого-анатомічними ознаками. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. *Фітотерапія Часопис*. 2015. № 4. С. 63-68. (Особистий внесок – підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті).
3. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні. *ScienceRise*. 2015. № 11/4 (16). С. 30-36. (Особистий внесок - проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)
4. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 57-59. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
5. Морфолого-анатомічне дослідження трави соню лучного (*Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.). Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. *Фітотерапія Часопис*. 2016. № 1. С. 55-60. (Особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
6. Savelieva E. V., Vladymyrova I. N., Tishakova T. S. Determination of effect of *Ballota nigra* extract on the state of lipid peroxidation and rats' antioxidant system under chronic immobilization stress. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8(5). P. 227-230. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)

7. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *Збірник наукових праць ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26, С. 401-406. (Особистий внесок - участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
8. Дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.). Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 2. С. 47-52. (Особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті)
9. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Розробка складу та технології комбінованого засобу нейромедіаторної дії «Мемофіт». *ScienceRise*. 2017. № 6 (10) С. 38-44. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
10. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини : пат. 111636 України. № у 2016 00824 ; заявл. 02.02.2016 ; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22. (Особистий внесок – проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень та оформленні матеріалів)
11. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини : пат. 110388 України. № у 2016 02965 ; заявл. 23.03.2016 ; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 19. (Особистий внесок - проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення матеріалів)
12. Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави. Савельєва О. В., Крюкова А. І., Сіра Л. М., Владимірова І. М. : інформ. лист № 21-2018 / Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. Вип. 3. 4 С. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 103 від 25.10.2017 р.).
13. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Котов А. Г. Актуальність розробки вітчизняної нормативної документації на траву м'ятчнику чорного. *Аналітична хімія у фармації* : матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19-20 берез. 2015 р. X., 2015. С. 106-107.
14. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Рациональна фітотерапія неврозів. *Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття – університет здоров'я* : матеріали наук. симпозиуму з міжнар. участю, м. Київ, 29 трав. 2015 р. Київ, 2015. С. 74-75.
15. Savelieva E., Shumova A., Vladymyrova I. The quantification of hydroxycinnamic acids in the grass of Black Horehound. *The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015»*, Kaunas, November 5-6 th, 2015. Kaunas, 2015. P. 29-30.

16. Савельева Е., Шумова А., Владимирова И. Изучение макро- и микроэлементного состава травы прострела лугового. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы III междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабр. 2015 г. *Республиканский научный журнал «Vestnik»*. 2015. Т. IV, № 4 (73). С. 120-122.
17. Савельева Е. В., Владимирова И. Н. Изучение оптимальных параметров экстракции травы белокудренника черного. *Университетская наука: взгляд в будущее* : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 81-летию Курского гос. мед. ун-та и 50-летию фармац. ф-та, г. Курск, 4-5 февр. 2016 г. Курск : ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2016. Т. III. С. 113-116.
18. Савельева О. В., Шумова Г. С., Владимирова И. М. Розробка методу ідентифікації фенольних сполук в траві *Ballota nigra* L. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 берез. 2016 р., Вінниця, 2016. С. 109-110.
19. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот у траві василистнику вонючого. *Інновації в медицині* : матеріали 85-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 берез. 2016 р. Ів.-Франківськ, 2016. С. 251-252.
20. Савельева О. В., Шумова Г. С., Владимирова И. М. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання екстракту сону лучного. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 берез. 2016 р., Х., 2016. С. 137-138.
21. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення числових показників трави м'яточнику чорного. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 берез. 2016 р., Х., 2016. С. 215-216.
22. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Огляд лікарських засобів на основі сону лучного, представлених на ринку України. *Хімія природних сполук* : матеріали наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 21-22 квіт. 2016 р., Тернопіль, 2016. С. 115-116.
23. Savelieva E. V. Shumova G. S., Vladymyrova I. M. Possibilities of Small Pasqueflower herb using as perspective plant. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, Kharkiv, April 21, 2016. In 2 vol. Vol.1. Kharkiv, 2016. P. 115.
24. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення вмісту моносахаридів у траві рутвиці смердючої *Thalictrum foetidum* L. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 14-16 верес. 2016 р., Х., 2016. С. 209.
25. Analys of hydroxycinnamic acids *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. Savelieva O., Vladymyrova I., Levashova O., Shumova G. *Innovations and prospects in*

- pharmaceutical practice* : abstract of Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference», Varna, October 27-29, 2017, Varna, 2017. P. 42.
26. Savelieva O., Vladymyrova I. Вивчення амінокислотного складу трави *Thalictrum foetidum* L. *Technology transfer: innovative solutions in medicine* : abstract of Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section), Estonia, 26 October 2017, Tallinn, 2017. P. 58-60.
27. Investigation of fatty acid composition of herb and roots of Fetid Meadow Rue (*Thalictrum foetidum* L.). Savelieva E. V., Vladymyrova I., Shumova G., Tishakova T. S. *Topical problems of modern science* : II International Scientific and Practical Conference, Poland, 18 November 2017, Warsaw, 2017. Vol. 5. P. 55-59.
28. Savelieva E. V., Vladymyrova I., Tishakova T. S. Study of monosaccharide composition of Meadow Pasqueflower. *Scientific development and achievements* : Proceedings of the International Scientific Conference, Scotland, UK, 1 December 2017, St. Andrews. Scotland, 2017. Part 1. P. 107-110.
29. Phenolic compounds composition of herb of Pulsatilla pratensis (L.) Mill. Shumova G. S., Savelieva E. V., Vladymyrova I., Tishakova T. S. *World Science*. 2017. Vol. 4, № 12 (28) : Science and Education - Our Future : IV International Scientific and Practical Conference, Dubai, UAE, 30 November 2017, Dubai, UAE. P. 35-38.
30. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Вивчення токсичності добавки дієтичної «Мемофіт». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали I Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квітня 2018 р., X., 2018. С. 113-114.

## АНОТАЦІЯ

**Савельєва О.В. Цілеспрямований пошук рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae*. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія, Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2018.

Вперше проведено фармакогностичне вивчення лікарських рослин рутвиці смердючої (трава та корені) та сону лучного (трава) та визначені параметри стандартизації для сировини. Проведені дослідження з апробації методик контролю якості м'яточнику чорного трави у відповідності до вимог монографій ДФУ та ЄФ, які використані при розробці монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний».

Вперше методом ГХ/МС був визначений вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризуються глютамінова та аспарагінова кислоти. Методом атомно-емісійної спектроскопії визначено вміст 15 макро- та мікроелементів. Вперше методом ВЕРХ у сону лучного трави було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Вперше методом ГХ/МС у сону лучного трави, рутвиці смердючої

траві та коренях визначені вільні цукри та сума вільних та зв'язаних цукрів з переважаючим вмістом останніх та вміст жирних кислот: у сону лучного трави – 13, у рутвиці смердючої трави – 8, у коренях – 10.

Одержано екстракти м'яточнику чорного трави, рутвиці смердючої трави та сону лучного трави, для яких розроблені параметри стандартизації, визначена фармакологічна дія. Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентами України на корисну модель.

Вперше розроблено добавку дієтичну комбінованого складу «Мемофіт» (виробник ТОВ «ФФ «Вертекс», м. Харків), визначені її параметри стандартизації, розроблені методики контролю, досліджено нейромедіаторну дію та гостру токсичність.

**Ключові слова:** рутвиця смердюча, сон лучний, мяточник чорний, трава, корені, фармакогностичне вивчення, біологічно активні речовини, екстракти, капсули, стандартизація, нейромедіаторна дія.

## АННОТАЦІЯ

**Савельєва Е.В. Целенаправленный поиск растительного сырья нейромедиаторного действия среди представителей семейств *Lamiaceae* та *Ranunculaceae*.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия, Национальный фармацевтический университет, Харьков, МЗ Украины, 2018.

Впервые проведено фармакогностическое изучение лекарственных растений нейромедиаторного действия среди представителей семейств *Lamiaceae* и *Ranunculaceae* родов *Thalictrum* и *Pulsatilla* – василистника вонючего (трава и корни) и прострела лугового (трава). В исследуемых видах сырья идентифицировано и определено количественное содержание макро- и микроэлементов, аминокислот, сахаров, фенольных соединений, жирных кислот, сапонинов.

Впервые проведено морфолого-анатомическое исследование с определением диагностических признаков василистника вонючего травы и прострела лугового травы. Для сырья определены показатели качества: потеря в массе при высушивании (не больше 12 %), общая зола (не больше 2 %), зола нерастворимая в кислоте хлористоводородной (не больше 1,5 %), посторонние примеси (не больше 5 %), содержание флавоноидов для василистника травы (не менее 1,5 %), содержащее сапонинов для прострела травы (не менее 2 %). По результатам полученных экспериментальных данных оформлено информационное письмо о нововведении в системе здравоохранения "Параметры стандартизации василистника вонючего травы". Проведены исследования по апробации методик контроля качества белокудренника черного травы в соответствии с требованиями монографий ГФУ и ЕФ, которые использованы при разработке монографии ГФУ 2.0 Т.3 «Белокудренник черный». Результаты исследований по разработки параметров стандартизации белокудренника черного травы были использованы при разработке



ТУ В 15.8-31062507-022:2009 "Сырье растительное, натуральное для производства добавок диетических".

Методом атомно-эмиссионной спектрографии было определено содержание 15 макро- и микроэлементов в прострела лугового траве, василистника вонючего траве и корнях. Впервые методом ГХ/МС было установлено содержание 15 свободных и связанных аминокислот в прострела лугового траве, василистника вонючего траве и корнях. Для всех видов сырья высоким содержанием характеризовались глютаминовая и аспарагиновая кислоты: в прострела лугового траве  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг и  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг соответственно; в василистника траве –  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг и  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг, в василистника корнях –  $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг и  $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг соответственно.

Впервые методом ВЭЖХ в прострела лугового траве было идентифицировано 9 соединений фенольной природы: 5 флавоноидов, 2 гидроксикоричные кислоты и 2 кумарина. Были определены количественно флавоноиды: рутин, гиперозида, апигенин-7-глюкозид, лютеолин и кверцетин, среди которых наибольшее содержание апигенин-7-глюкозида ( $1,091 \pm 0,06$  мг/г), гиперозида ( $0,244 \pm 0,02$  мг/г) и лютеолина ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г).

Впервые методом ГХ/МС в сырье определено содержание свободных сахаров и суммы свободных и связанных сахаров с преобладанием последних. В василистника вонючего траве в наибольшем количестве содержатся ксилоза –  $13,89 \pm 0,01$  мг/г и глюкоза –  $4,79 \pm 0,05$  мг/г; в корнях василистника определено высокое содержание глюкозы ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксилозы ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) и арабинозы ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) в свободном состоянии. Среди установленной суммы свободных и связанных сахаров в прострела лугового траве в наибольшем количестве содержатся ксилоза ( $13,89 \pm 0,05$  мг/г), глюкоза ( $4,7 \pm 0,02$  мг/г), арабиноза ( $3,01 \pm 0,01$  мг/г).

Впервые методом ГХ/МС идентифицировано и определено количественное содержание жирных кислот: в прострела лугового траве – 13, в василистника вонючего траве – 8, в корнях – 10. В наибольшем количестве содержатся пальмитиновая, линоленовая, линолевая, лигноцериновая кислоты.

Получены сухие экстракты белокудренника черного травы и василистника вонючего травы, для которых определены параметры стандартизации, изучены нейромедиаторное и антиоксидантное действия. Новизна диссертационных исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель № 111636 "Лечебно-профилактическое средство с нейромедиаторным и антиоксидантным действием на основе растительного сырья".

Получен прострела лугового травы экстракт жидкий, определены его параметры стандартизации и изучены седативное и снотворное действия. Новизна диссертационных исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель № 110388 "Лечебно-профилактическое средство с седативным и снотворным действием на основе растительного сырья".

Впервые разработана добавка диетическая комбинированного состава «Мемофит» (изменение № 7 к ТУ В 15.8-31062507-014: 2008 от 24.04.2017 г. "Добавка диетическая. Капсулы с растительными экстрактами серии "Защита

сосудов"), определены ее параметры стандартизации, разработаны методики контроля, исследовано нейромедиаторное действие и острая токсичность. Технология получения «Мемофит» внедрена в промышленное производство в условиях ООО "Опытный завод "ГНЦЛС" на заказ ООО "Фармацевтическая фирма "Вертекс" (г. Харьков).

**Ключевые слова:** василистник вонючий, прострел луговой, белокудренник черный, трава, корни, фармакогностическое изучение, биологически активные вещества, экстракты, капсулы, стандартизация, нейромедиаторное действие

### ABSTRACT

**Savelieva O.V. Targeted search of herbal raw material with neurally mediated action among the representatives of *Lamiaceae* and *Ranunculaceae*. – Qualifying scientific work as a manuscript.**

Thesis for a Candidate Degree in Pharmaceutical Sciences in the speciality 15.00.02 «Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy». – National university of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

Pharmacognostic study of medicinal plants stinking meadow-rue (herb and root) and meadow pasqueflower (herb) was performed for the first time. Quality control methods for black ballota herb were tested in accordance with the requirements of SPhU and EP, that were used at the development of monograph SPhU 2.0 V.3 «Ballota nigra».

The content of 15 macro- and microelements in the herb of meadow pasqueflower and in the herb and roots of stinking meadow-rue was determined by the atomic emission spectroscopy first. High level of glutamic and aspartic acid was found in all herbal raw material. Content of 15 macro- and microelements was found by atomic emission spectroscopy. 9 compounds of phenolic nature were identified in the meadow pasqueflower herb by HPLC for the first time: 5 flavonoids, 2 hydroxycinnamic acids and 2 coumarins. Free and general monosaccharides content was determined in the herb of meadow pasqueflower and in the herb and roots of stinking meadow-rue by GC/MS for the first time. Content of fatty acids was found for the first time too: in the herb of meadow pasqueflower – 13, in the meadow-rue herb – 8, in the roots of meadow-rue – 10.

Formulation technology was developed to obtain dry extracts from the herb of black ballota and stinking meadow-rue, for which standartization parameters were determined and pharmacological action was investigated. Novelty of thesis research is proved by the useful model patent of Ukraine

Dietary supplement «Memofit» of combined composition was developed first (manufacturer ООО «Pharmaceutical firm «Vertex», Kharkiv), standartization parameters were determined for this dietary supplement. Project of quality control methods was developed. Neurally mediated action and acute toxicity were investigated for this dietary supplement.

**Key words:** stinking meadow-rue, meadow pasqueflower, black ballota, herb, roots, pharmacognostic study, biologically active compounds, extracts, capsules, standartization, neurally mediated action.

Підписано до друку 15.12.2018. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.  
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.  
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311  
Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 941249 від 28.01.2003 р.

