

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

КИСЛИЧЕНКО ОЛЕКСАНДРА АНАТОЛІЇВНА

УДК 615.322:54.061/.062: 543.544: 543.42: 582.29: 582.794.1: 582.584.25

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ РОСЛИН ДЛЯ РОЗРОБКИ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ**

15.00.02 – Фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий
консультант:**

докторка фармацевтичних наук, професорка
ЖУРАВЕЛЬ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА
Національний фармацевтичний університет,
професорка кафедри хімії природних сполук і
нутриціології

Офіційні опоненти:

докторка фармацевтичних наук, професорка
МАРЧИШИН СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА,
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського,
завідувачка кафедри фармакогнозії з медичною
ботанікою;

доктор фармацевтичних наук, професор
ПАНАСЕНКО ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри природничих дисциплін для
іноземних студентів та токсикологічної хімії;

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

Захист відбудеться «29» вересня 2020 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

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

Автореферат розісланий «___» серпня 2020 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради, професорка

В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання є основною причиною інвалідизації та смертності населення у більшості країн світу. За даними порівняльних статистичних досліджень ВООЗ, Україна посідає перше місце в Європейському регіоні та друге у світі за поширеністю патологій серцево-судинної системи у населення. МОЗ України констатувало, що протягом кількох останніх десятиліть хвороби серця та системи кровообігу стали причиною 67 % смертей. Щорічно в Україні реєструється понад 150 тисяч нових випадків захворюваності на серцево-судинні патології. При цьому характерно значне зростання частки хворих працездатного віку, що має негативний вплив на демографічну ситуацію та темпи економічного росту в країні. Зважаючи на масштабність, проблема ефективного лікування патологій серця та судин поступово переросла із суто медичної в медико-соціальну.

Кардіологічні хвороби характеризуються хронічним перебігом із частими рецидивами та високим ризиком приєднання супутніх захворювань. Важливим чинником при виборі адекватної терапії кардіоваскулярних захворювань є ефективність та безпечність лікарських засобів. Препарати рослинного походження у порівнянні із синтетичними виявляють виражену терапевтичну дію при тривалому застосуванні, значно рідше викликають алергічні прояви та мають порівняно низьку токсичність.

Окисно-відновні реакції лежать в основі усіх метаболічних процесів в організмі людини. Із розвитком кардіоміопатії неадекватне постачання кисню провокує та форсифікує каскад вільнорадикальних реакцій, які дестабілізують ліпопротеїни клітинних мембран серцевого м'яза та сприяють накопиченню недоокиснених метаболітів. Ці зміни, зі свого боку, приводять до порушення цілісності мембран кардіоміоцитів, знижують синтез та біодоступність нітрогену оксиду, блокують доставку АТФ до кардіоміоцитів, що впливає на рівень енергозабезпечення серця, ускладнює перебіг захворювання і може мати летальні наслідки. Пошук ефективних антиоксидантних, зокрема кардіопротекторних, лікарських засобів перебуває у фокусі сучасної медичної науки і передбачає інтенсивне упровадження їх у клінічну практику (Ю. С. Рудик, 2019).

Перспективними джерелами антиоксидантів є морква дика та її підвид морква посівна, канна садова, рослини родів хоста та пармелія. Несистемні, фрагментарні, розрізнені дані літератури свідчать про переважання в їх хімічному складі сполук із доведеними антиоксидантними властивостями. У традиційній медицині одержані з цих рослин лікарські засоби використовують для профілактики і лікування захворювань серця та судин. Крім того, морква посівна широко культивується у сільському господарстві для потреб харчової промисловості, канна садова та види хости належать до популярних орнаментальних рослин і повсюдно вирощуються для озеленення, пармелія перлинова занесена до Червоної книги України, але її сировина імпортується з інших країн. Інші види пармелії поширені у листяних лісах України та мають достатню сировинну базу.

Українськими науковцями проводилось вивчення особливостей інтродукції хости подорожникової, хости вздутої (І. В. Бойко, 2010) та канни індійської

(М. Ю. Мазура, 2018), а також розроблялися склад і технологія лікарських засобів, до складу яких входять ліпофільні екстракти з плодів моркви дикої (В. І. Горлачова, 2016; Ткачук 2017).

На фармацевтичний ринок України надходять препарати, до складу яких входять рідкі екстракти з плодів моркви дикої (Уролесан, Холелесан, Урохолум, Моркви дикої плодів екстракт рідкий, Моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракт рідкий), які застосовуються для лікування захворювань органів малого таза. Вітчизняні вчені П. М. Макаренко та О. П. Комісаренко у 70-х роках минулого століття розробили технологію й упровадили у виробництво коронаролітичний препарат із плодів моркви Даукарин. Проте на сьогоднішній день цей лікарський засіб в Україні не випускається. До України імпортується сировина пармелії перлинової казахського походження та індійський препарат Конфідо на основі сухого екстракту зі сланей пармелії перлинової, що використовують для корекції статевих дисфункцій у чоловіків.

Слані пармелії перлинової внесено до Аюрведичної фармакопеї Індії, моркви дикої плоди входять до фармакопеї Народної Республіки Китай, трава цієї рослини – до Британської трав'яної фармакопеї, в Україні якість плодів моркви дикої регламентується застарілою ТФС 42-2817-91. Проте сировина моркви дикої, моркви посівної, канни садової, видів хости та пармелії в Україні є нефармакопейною і потребує стандартизації.

Зважаючи на інтенсивність росту та масштаб розповсюдження захворювань кардіологічного профілю, гостру необхідність розширення асортименту антиоксидантних препаратів у клінічній практиці, а також перспективність та забезпечену сировинну базу моркви дикої та моркви посівної, канни садової, видів хости та пармелії, фармакогностичне вивчення цих рослин для розробки кардіопротекторних та антиоксидантних лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань є актуальним.

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

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було створення теоретичного та практичного підґрунтя для цілеспрямованого пошуку перспективних джерел лікарських рослинних засобів серед представників родів Морква, Канна, Хоста, Пармелія на підставі комплексного фармакогностичного дослідження, розробка лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань, стандартизація сировини та лікарських засобів на її основі.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

➤ провести критичний аналіз та узагальнення наукової інформації стосовно сучасного стану поширеності захворювань серцево-судинної системи, ступеня значущості БАР і лікарських рослинних засобів у профілактиці та лікуванні цих патологій, а також сировинної бази, ботанічної характеристики, хімічного складу та застосування в медицині моркви дикої, моркви посівної, канни садової, деяких видів

хости та пармелії для аргументації вибору об'єктів дослідження;

- провести маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, довести необхідність розробки нових лікарських рослинних засобів;
- провести системне комплексне фармакогностичне вивчення сировини моркви дикої, моркви посівної, канни садової, досліджуваних видів хости та пармелії;
- на підставі результатів фармакогностичного вивчення досліджуваних об'єктів визначити показники якості за вимогами ДФУ, встановити основні параметри стандартизації, розробити проекти національних монографій ДФУ та методи контролю якості на лікарську рослинну сировину;
- опрацювати технології та одержати лікарські засоби з досліджуваної сировини, вивчити їх хімічний склад, розробити проекти методів контролю якості на запропоновані субстанції;
- розробити методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР у капсулах дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил, дослідити їх хімічний склад, установити показники якості та запропонувати параметри їх стандартизації;
- розробити проекти методів контролю якості на дієтичну добавку Мемокор та лікарський засіб Неокардил;
- за допомогою сучасних комп'ютерних технологій провести прогнозування біологічної активності домінуючих БАР одержаних лікарських засобів та визначення перспективності їх застосування у кардіології;
- підтвердити можливість застосування запропонованих лікарських засобів для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань фармакологічними дослідженнями.

Об'єкт дослідження – комплексне порівняльне фармакогностичне вивчення лікарської рослинної сировини, перспективної для розробки лікарських рослинних засобів для лікування серцево-судинних захворювань та їх стандартизація.

Предмет дослідження – ідентифікація основних груп БАР та визначення їх кількісного вмісту в сировині моркви дикої, моркви посівної, канни садової, досліджуваних видів хости та пармелії, лікарських засобів на їх основі; стандартизація досліджуваних видів сировини, одержаних лікарських рослинних засобів, дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил; прогнозування біологічної активності домінуючих БАР одержаних субстанцій та експериментальне підтвердження результатів.

Методи дослідження. Вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту досліджуваних видів сировини, одержаних екстрактів, капсул дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил проводили методами хроматографії (ПХ, ТШХ, ВЕРХ, УЕРХ, ГХ), спектрофотометрії (УФ, видимий спектр), титриметрії, гравіметрії, перегонки з водяною парою, атомно-абсорбційної спектроскопії. Опитування респондентів при дослідженні споживчих переваг проводили методом прямого групового та індивідуального анкетування типу SAWI. Анатомічну будову мікропрепаратів досліджуваних видів сировини моркви дикої та моркви посівної, канни садової, деяких видів хости та пармелії вивчали методом світлової мікроскопії. Оптимальні умови екстракції підбирали методами

математичного планування експерименту. Прогнозування біологічної активності БАР проводили методами *in silico* (PASS-прогнозування, молекулярний докінг), дослідження антиоксидантної активності – *in vitro*, антиоксидантної та кардіопротекторної активностей – *in vivo*. Статистичну обробку даних здійснювали відповідно до вимог ДФУ за допомогою програми Statistica 10,0.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі представлено оригінальні результати наукового обґрунтування та практичного вирішення проблеми розробки вітчизняних лікарських засобів на рослинній основі.

Проведено аналіз наявності на вітчизняному фармацевтичному ринку лікарських засобів природного походження для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, визначено перспективну нішу, що дало теоретичне підґрунтя для розробки нових вітчизняних лікарських засобів на рослинній основі.

Уперше проведено вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту основних груп БАР, що впливають на серцево-судинну систему, у коренеплодах, траві та плодах моркви дикої та моркви посівної, траві канни садової, траві досліджуваних видів хости та сланях досліджуваних видів пармелії. Методами ПХ та ТШХ у зазначених видах сировини виявлено мономери цукрів, органічні кислоти, амінокислоти, гідроксикоричні кислоти, поліфенольні сполуки, флавоноїди, антоціани, проціанідини, хлорофіли, каротиноїди, сполуки стероїдної природи. У сланях досліджуваних видів пармелії ідентифіковано лишайникові кислоти. Методами ВЕРХ, УЕРХ ідентифіковано та визначено вміст сполук фенольної природи, методом ГХ – жирних кислот, терпенових та стероїдних сполук, методом ААС – мінеральних елементів, методом абсорбційної спектрофотометрії – гідроксикоричних кислот, поліфенольних сполук, кумаринів, флавоноїдів, антоціанів, проціанідинів, хлорофілів, каротиноїдів, лікопіну, суми стероїдних сполук, методом перегонки з водяною парою – ефірної олії.

Уперше розроблено методика визначення кількісного вмісту суми лишайникових кислот у сланях пармелії бороздчатої та пармелії бороздчатої сланей екстракті сухому, визначено основні валідаційні характеристики цієї методики відповідно до вимог ДФУ.

Досліджено морфологічну та анатомічну будову коренеплодів, трави та плодів моркви дикої та моркви посівної, трави канни садової, трави хости ланцетолистої, хости подорожникової, хости вздутої, хости Зібольда, пармелії перлинової, пармелії бороздчатої та пармелії блукаючої та надано їх порівняльну характеристику.

Уперше одержано моркви посівної коренеплодів екстракт густий, моркви трави екстракт густий, моркви плодів екстракт сухий, канни садової трави екстракт густий, хости ланцетолистої трави екстракт сухий та пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий, досліджено їх хімічний склад та запропоновано параметри їх стандартизації.

Уперше визначено числові показники якості досліджуваних видів сировини згідно з вимогами ДФУ.

Уперше запропоновано параметри стандартизації та розроблено проект національної монографії «Моркви дикої плоди^N», МКЯ «Моркви посівної коренеплоди», «Моркви трава», «Хости ланцетолистої трава», «Канни садової трава», «Пармелії бороздчатої слані».

Проведено прогнозування спектра біологічної активності превалюючих БАР

одержаних екстрактів методами *in silico*.

Уперше розроблено програмне забезпечення для прогнозування напівлетальної дози екстрактів із лікарської рослинної сировини.

Уперше досліджено антиоксидантний та кардіопротекторний потенціал одержаних екстрактів.

Проведено фітохімічне вивчення складу капсул дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил. За результатами досліджень розроблено методики ідентифікації фенольних сполук методом ТШХ, ідентифікації та кількісного визначення пуерарину методом ВЕРХ, визначення кількісного вмісту поліфенолів та флавоноїдів методом абсорбційної спектрофотометрії.

Наукову новизну досліджень підтверджено патентами України на корисну модель «Лікарський рослинний засіб з кардіопротекторною активністю» № 132582 від 25.02.2019 р., «Кардіопротекторний лікарський засіб» № 132583 від 25.02.2019 р. та «Лікарський рослинний засіб з антиоксидантною та кардіопротекторною активністю» № 137367 від 10.10.2019 р.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведених досліджень розроблено проєкт національної монографії «Моркви дикої плоди^N» ДФУ 2.4, що підтверджено актами впровадження про участь в розробці проєкту монографії № 11/49-5 від 11.01.19 р., № 11/47-5 від 11.01.19 р., № 11/50-5 від 11.01.19 р. та №11/48-5 від 11.01.19 р. Розроблено проєкти МКЯ «Моркви посівної коренеплоди», «Моркви трава», «Канни садової трава», «Хости ланцетолистої трава», «Пармелії бороздчатої слані», «Моркви посівної коренеплодів екстракт густий», «Моркви трави екстракт густий», «Моркви плодів екстракт сухий», «Канни садової трави екстракт густий», «Хости ланцетолистої трави екстракт сухий», «Пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий», «Мемокор» та «Неокардил».

Розроблено методики ідентифікації фенольних сполук методом ТШХ, ідентифікації та кількісного вмісту пуерарину методом ВЕРХ, визначення кількісного вмісту поліфенолів та флавоноїдів методом абсорбційної спектрофотометрії дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил, які були апробовані, упроваджені у промисловий процес ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», включено до специфікацій на дієтичну добавку Мемокор (ТУ У 15.8-34414427-002:2008) та лікарський засіб Неокардил (реєстраційне посвідчення UA/11357/01/01), що підтверджено актами впровадження ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» від 17.03.2017 р. та 12.09.2017 р. відповідно.

За результатами дослідження мікроскопічних ознак коренеплодів моркви посівної розроблено й упроваджено у галузі охорони здоров'я інформаційний лист «Анатомічні ознаки коренеплодів моркви посівної» № 160-2017 від 19.04.2017 р.

Результати експериментальних досліджень дисертаційної роботи упроваджено у науково-дослідну роботу кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін Казахського Національного медичного університету С. Д. Асфендіярова, кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін АТ «Національний медичний університет» (Казахстан), кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармації Вінницького

національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії ПВНЗ «Київський медичний університет», кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармакогнозії Одеського національного медичного університету, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка», Instrumental Analysis Open Access Center of Faculty of Natural Science of Vitautas Magnus University (Литва).

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором:

- здійснено пошук та узагальнення даних наукових першоджерел за темою дисертаційної роботи;
- проведено маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, розроблено анкету для опитування;
- вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст полісахаридів, органічних, гідроксикоричних та амінокислот, поліфенольних сполук, кумаринів, флавоноїдів, антоціанів, проціанідинів, лишайникових кислот, хлорофілів, каротиноїдів, лікопіну, ефірної олії, суми стероїдних сполук у досліджуваних видах сировини;
- досліджено морфологічну та анатомічну будову аналізованих об'єктів, встановлено їх основні діагностичні ознаки;
- визначено числові показники якості досліджуваних видів сировини згідно з вимогами ДФУ;
- розроблено технологію та одержано моркви посівної коренеплодів екстракт густий, моркви трави екстракт густий, моркви плодів екстракт сухий, канни садової трави екстракт густий, хости ланцетолистої трави екстракт сухий, пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий;
- проведено якісний та кількісний аналіз фенольних сполук одержаних екстрактів;
- проведено фітохімічне дослідження вмісту капсул дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил та розроблено методики ідентифікації фенольних сполук методом ТШХ, ідентифікації та визначення кількісного вмісту пуерарину методом ВЕРХ, визначення кількісного вмісту поліфенолів та флавоноїдів методом абсорбційної спектрофотометрії;
- розроблено параметри стандартизації усіх досліджуваних об'єктів;
- розроблено проєкт національної монографії «Моркви дикої плоди^N» ДФУ 2.4;
- проведено прогнозування біологічної активності одержаних екстрактів методами *in silico*.

Наукові праці опубліковані у співавторстві з І. О. Журавель, В. В. Процькою, Д.-М. В. Рокунь (Пазюк), С. В. Тимофеевою, М. Ф. Дабабне, Н. Є. Бурдою, В. О. Пінкевич, О. М. Новосел, Л. М. Горячою, А. Г. Котовим,

Е. Е. Котовою, О. О. Соколовою, А. Г. Вовк, В. В. Гуцол, А. І. Федосовим, О. В. Добровольним, У. В. Гриненко, С. І. Корнієнком, О. М. Могильною.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проводились наукові дослідження. У наукових працях дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проводились разом із науковим консультантом. Аналіз одержаних результатів, наукові узагальнення та висновки виконані автором особисто.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі кандидатські дисертації: В. В. Процька «Фармакогностичне дослідження хости подорожникової та хости ланцетолистої», Харків, 2017 р., 224 с.; С. В. Тимофеева «Фармакогностичне дослідження канни садової та створення лікарських засобів на її основі», Харків, 2018 р., 207 с.; Д.-М. В. Рокунь «Фармакогностичне вивчення моркви посівної (*Daucus carota* L. var. *sativus*)», Харків, 2019 р., 190 с. Разом із В. В. Процькою було досліджено хімічний склад кореневищ з коренями, листя та квіток хости подорожникової та хости ланцетолистої, із С. В. Тимофеевою – кореневищ, коренів, листя та квіток канни садової, із Д.-М. В. Рокунь – коренеплодів 1 року вегетації та листя моркви посівної сортів Яскрава та Нантська харківська. Дисертантом для роботи було обрано перспективні для досліджень траву хости ланцетолистої, траву хости подорожникової, траву канни садової сортів Суєвія, Ліберті, Лівадія, Артек та Темна ніч, траву та плоди моркви посівної сортів Яскрава, Нантська харківська та Оленка, а також коренеплоди цих рослин 2 року вегетації. Положення, що виносилися на захист кандидатських дисертацій, на захист не виносяться.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень та основні положення дисертаційної роботи було представлено та обговорено на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях: V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 18 листопада 2016 р.), I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 30-31 березня 2017 р.), LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2017» (г. Минск, Белорусия, 17-19 апреля 2017 г.), XII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году молодёжи» «Роль молодёжи в развитии медицинской науки» (г. Душанбе, Таджикистан, 28 апреля 2017 г.), International conference on science and society «*Biopiracy and Phytomedicine*» (Mainz, Germany, 24-28 July 2017), Міжнародній науково-практичній конференції «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (м. Харків, 29-30 вересня 2017 р.), International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine» (Lublin, Republic of Poland, 20-21 October 2017), Proceedings of articles the international scientific conference «Science and life» (Karlovy Vary, Czech Republic, 16-17 November 2017), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків,

1-2 березня 2018 р.), I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 5 квітня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження д. фарм. н., проф. О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (м. Харків, 12-13 квітня 2018 р.), XXV International scientific and practical conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development» (м. Харків, 18-20 квітня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України) «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р.), II науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects» (м. Харків, 27 квітня 2018 р.), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-Технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.), I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 18 жовтня 2018 р.), I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації» (Харків, 25-26 жовтня 2018 р.), 9th international conference of pharmacy «Science and Practice» (Kaunas, Lithuania, 9 November 2018), 66 годичной научно-практической конференции с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (г. Душанбе, Таджикистан, 23 ноября 2018 г.), III Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (м. Харків, 26-28 листопада 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Universum View 10» (м. Вінниця, 15 грудня 2018 р.), I науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2019 р.), XI науково-практичній internet-конференції «Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (м. Харків, 24 травня 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць, а саме: 27 статей у наукових фахових виданнях, зокрема 11 у закордонних виданнях, з яких 5 входять до наукометричних баз Scopus та Web of science, 3 патенти України на корисну модель, 27 тез доповідей та 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 665 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 12 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 305 сторінок машинописного тексту. Робота проілюстрована 88 таблицями та 153 рисунками. Список використаних джерел містить 670 найменувань, із них 225 кирилицею та 445 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Характеристика серцево-судинних захворювань та підходи до їх фітотерапії. Сучасний стан досліджень представників рослин родів Морква, Канна, Хоста та Пармелія. Перспективи застосування в клінічній практиці лікарського засобу Неокардил та дієтичної добавки Мемокор (Огляд літератури). В огляді літератури наведено відомості стосовно етіології, симптоматики та патогенезу найпоширеніших в Україні серцево-судинних захворювань, коротку характеристику сучасних підходів до їх фармакотерапії, ботанічну характеристику, відомості стосовно хімічного складу та застосування в медицині деяких представників рослин родів Морква, Канна, Хоста та Пармелія. Крім того, надано інформаційну довідку щодо компонентного складу та результатів клінічних досліджень дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил.

Аналіз даних наукової літератури дозволив зробити висновок про перспективність моркви дикої, її підвиду моркви посівної, канни садової, деяких видів хости та пармелії як джерел БАР, що мають виражений вплив на розвиток і перебіг серцево-судинних патологій і тому можуть бути використані для розробки нових лікарських рослинних засобів для профілактики та лікування хвороб серця та судин.

Розділ 2. Обґрунтування вибору та коротка характеристика об'єктів дослідження, застосованих приладів, методів та методик. У розділі представлено загальний дизайн наукового дослідження, обґрунтовано вибір рослинних об'єктів для подальшого фітохімічного вивчення, стандартизації та розробки лікарських рослинних засобів із кардіопротекторною та антиоксидантною активністю на їх основі. Надано коротку характеристику приладам, методам та методикам, які було використано у ході проведення експериментальних досліджень.

Для проведення фармакогностичних досліджень використовували коренеплоди 2 року вегетації, траву та плоди моркви дикої та моркви посівної сортів Яскрава, Нантська харківська та Оленка, траву канни садової сортів Суевія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч, траву хости ланцетолистої, хости подорожникової, хости вздутої та хости Зібольда, слані пармелії перлинової, пармелії бороздчатої та пармелії перлинової. В одержаних з цих видів сировини екстрактах було вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст речовин фенольної природи.

Наукові фітохімічні дослідження вмісту капсул лікарського засобу Неокардил та дієтичної добавки Мемокор, до складу яких входили стандартизовані екстракти з листя та квіток глоду, листя гінкго дволопатевого, коренів пуерарії, були проведені для розробки методик контролю якості та подальшої стандартизації на прохання представників ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА». Зазначені лікарські засоби вже тривалий час широко застосовуються в клінічній практиці для лікування серцево-судинних захворювань і мають доведену ефективність, проте методи контролю їх якості застаріли і потребують перегляду відповідно до сучасних вимог ДФУ.

Розділ 3. Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему. Для з'ясування сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що застосовуються в кардіології, й установалення доцільності розробки нових кардіопротекторних

лікарських рослинних засобів було проведено маркетинговий аналіз.

Дослідження представленості лікарських засобів у Державному реєстрі лікарських засобів проводили у сегменті С «Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему», який поділяється на 9 підгруп відповідно до АТХ-класифікації. Станом на червень 2019 р. в Україні зареєстровано 1830 препаратів, що застосовуються в кардіології. Частку препаратів, зареєстрованих у підгрупах цього сегмента наведено на рис. 1.

У підгрупах С01 «Кардіологічні препарати», С04 «Периферичні вазодилататори» та С05 «Ангіопротектори» переважали препарати вітчизняного (65,0, 57,5 та 48,2 % відповідно), в інших групах цього сегмента – закордонного виробництва. Встановлено, що найбільшими імпортерами лікарських засобів, які застосовуються в кардіології, були Німеччина, Франція та Індія. Частка препаратів на основі діючих речовин у підгрупі С05 «Ангіопротектори» складала 40,4 %, у всіх інших підгрупах цей показник не перевищував 17,0 %. Серед зареєстрованих лікарських засобів переважали препарати у формі таблеток та капсул, лише у підгрупі С05 «Ангіопротектори» превалювали супозиторії та гелі.

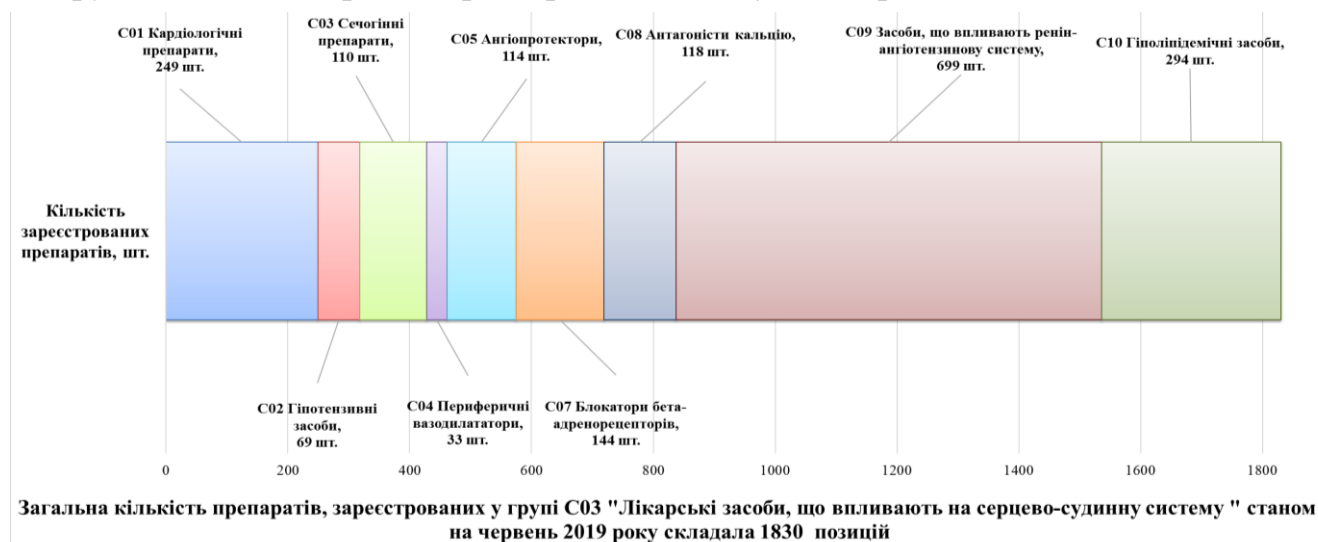


Рис. 1 Частка зареєстрованих лікарських засобів у підгрупах сегменту С «Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему»

Антиоксидантних препаратів нараховано 49 позицій серед усіх зареєстрованих у Держреєстрі лікарських засобів. Із них лише 12 препаратів використовувалися в клінічній практиці як кардіопротекторні засоби, що складало менше 1 % усіх препаратів, зареєстрованих у групі С «Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему». На теперішній час у Державному реєстрі лікарських засобів антиоксидантні препарати навіть не виділені в окрему групу.

Для оцінки попиту на лікарські засоби цієї групи було проведено опитування практикуючих провізорів, фармацевтів та лікарів із 13 найбільше густонаселених областей України (Полтавської, Київської, Сумської, Чернігівської, Вінницької, Волинської, Харківської, Хмельницької, Рівненської, Дніпропетровської, Одеської, Львівської та Житомирської) методом прямого групового та індивідуального анкетування типу САWІ з використанням online сервісу «Survio», який підтримує статистичну обробку одержаних результатів. Розроблена анкета доступна за

посиланням <https://www.surveio.com/survey/d/E4K2I6T9K0T4A5W7K>.

У результаті опитування встановлено, що серед хворих на серцево-судинні захворювання в усіх регіонах до лікарень та аптек майже у 75 % випадків звертались жінки, переважали пацієнти зрілого (45-60 років) та похилого (60-75 років) віку.

За даними опитування щодо структури серцево-судинних захворювань, з якими найчастіше звертались пацієнти, у досліджуваних областях переважала гіпертензія, на що вказало 71,80 % усіх опитаних. Майже вдвічі рідше респонденти відмічали стенокардію (36,50 %) та серцеву недостатність (33,50 %).

При виборі безрецептурних препаратів для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань споживачі передусім звертали увагу на їх ефективність та безпечність, дещо меншою мірою – на ціну та зручність застосування. Поряд із тим як засоби допоміжної терапії при лікуванні серцево-судинних захворювань пацієнтам частіше призначали лікарські засоби із діуретичною, спазмолітичною, седативною та кардіопротекторною діями (рис. 2). При цьому, за даними анкетування, лікарі усіх досліджуваних областей використовували кардіопротекторні препарати у схемах лікування як засоби допоміжної терапії.

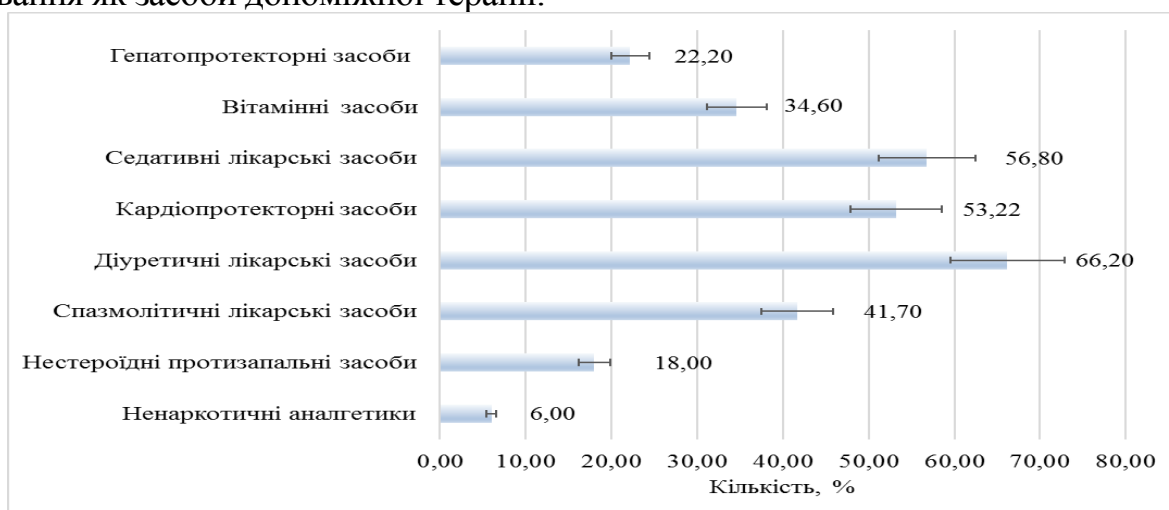


Рис. 2 Аналіз попиту на препарати з різною терапевтичною дією для оптимізації лікування серцево-судинних захворювань

За результатами дослідження, лікарські засоби вітчизняного та закордонного виробництва реалізовувались майже порівну (47,50 та 52,50 % відповідно). Прерогативною лікарською формою, на думку 75,90 % учасників анкетування, були таблетки та капсули, що характерно для усіх досліджуваних регіонів. Ін'єкційні препарати прописувались майже вдвічі рідше. Настойки та екстракти як пріоритетну лікарську форму відзначало близько третини респондентів. Найменшою популярністю майже в рівній кількості користувались збори, відвари і настої з ЛРС.

Проведений маркетинговий аналіз став підґрунтям для подальших експериментальних досліджень, оскільки його результати дозволили виявити дефіцит вітчизняних кардіопротекторних лікарських засобів на основі діючих речовин природного походження. Обмежена кількість зареєстрованих препаратів із кардіопротекторною активністю у порівнянні з переліком лікарських засобів інших фармакологічних груп у Державному реєстрі лікарських засобів, які застосовуються у кардіології як засоби допоміжної терапії, а також той факт, що

лікарі усіх регіонів України часто включають кардіопротектори до схем лікування найпоширеніших серцево-судинних захворювань, показали доцільність та необхідність розширення їх асортименту.

Розділ 4. Вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР досліджуваної сировини. Для визначення найперспективніших видів сировини було проведено їх комплексне порівняльне фітохімічне дослідження, результати якого взято за основу при розробці МКЯ.

Попереднє вивчення якісного складу усіх досліджуваних об'єктів проводили методами ПХ та ТШХ. У всіх об'єктах виявлено мономери цукрів (D-глюкозу), органічні (яблучну, лимонну, винну), гідроксикоричні (хлорогенову та кофейну) кислоти та амінокислоти (аспарагін, глутамінову кислоту, валін, лізин, лейцин), флавоноїди (лютеолін та гіперозид), антоціани, проціанідини, сполуки терпенової природи, зокрема хлорофіли, каротиноїди та стероїди. Крім того, у сланях досліджуваних видів пармелії було виявлено лишайникові кислоти.

Вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту фенольних сполук у досліджуваних видах сировини проводили методом ВЕРХ. У коренеплодах моркви дикої та моркви посівної сортів Яскрава, Нантська харківська та Оленка ідентифіковано кофейну, неохлаорогенову кислоти та лютеолін. Сумарний вміст фенольних сполук у коренеплодах моркви дикої та моркви посівної досліджуваних сортів відрізнявся незначно і знаходився в межах 252,39-274,41 мг/кг. Максимальний вміст неохлаорогенової кислоти відмічено у коренеплодах моркви посівної сорту Нантська харківська (212.40 мг/кг), кофейної кислоти (45,11 мг/кг) та лютеоліну (29,30 мг/кг) – сорту Яскрава.

У траві моркви дикої та моркви посівної ідентифіковано від 8 до 10 фенольних сполук: по 3 гідроксикоричні кислоти та по 2 флавоноїди в кожному об'єкті. ВЕРХ хроматограми фенольних сполук трави моркви дикої та моркви посівної на прикладі сорту Яскрава наведено на рис. 3.

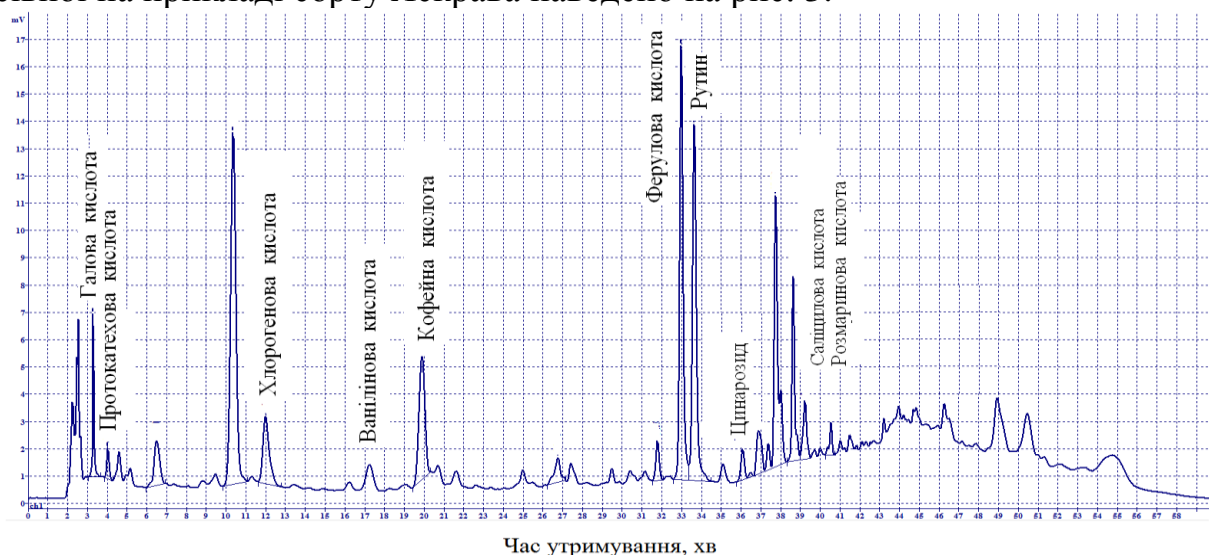


Рис. 3 ВЕРХ хроматограма фенольних сполук трави моркви посівної сорту Яскрава

За кількісним вмістом цих речовин зазначені види сировини відрізнялись незначно. Вміст фенольних сполук у траві моркви дикої та моркви посівної

коливався від 99,64 до 153,87 мг/кг. Серед гідроксикоричних кислот мажоритарними сполуками були хлорогенова та ферулова кислоти, серед флавоноїдів – рутин та цинарозид. Крім того, у траві моркви дикої та моркви посівної у значній кількості містилася саліцилова кислота, максимальний вміст якої зафіксовано у траві моркви посівної сорту Нантська харківська – 39,90 мг/кг.

У плодах моркви дикої та моркви посівної сортів Нантська харківська та Оленка ідентифіковано по 12, у плодах моркви посівної сорту Яскрава – 15 сполук фенольної природи. У плодах моркви посівної сорту Яскрава виявлено 12 флавоноїдів, у плодах моркви дикої та моркви посівної сорту Нантська харківська – по 10, у плодах моркви посівної сорту Оленка – 9 флавоноїдів. Якісний склад та кількісний вміст ідентифікованих сполук у плодах моркви дикої та моркви посівної досліджуваних сортів представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Якісний склад та кількісний вміст ідентифікованих сполук методом УЕРХ у плодах моркви дикої та моркви посівної (m = 5, p < 0,05)

Сполука	m/z	Кількісний вміст фенольних сполук у перерахунку на абсолютно суху сировину, мг/кг			
		Моркви посівної плоди сортів			Моркви дикої плоди
		Яскрава	Нантська харківська	Оленка	
Хлорогенова кислота	353	129,75 ± 3,24	242,48 ± 6,06	39,87 ± 1,00	42,18 ± 1,05
Розмаринова кислота	359	0,71 ± 0,02	—	0,57 ± 0,01	—
Загальний вміст гідроксикоричних кислот		130,46 ± 3,26	242,48 ± 6,06	40,44 ± 1,01	42,18 ± 1,05
Цинарозид	447	99,57 ± 2,49	80,45 ± 2,01	87,48 ± 2,19	82,66 ± 2,07
Рутин	609	14,91 ± 0,37	11,50 ± 0,29	11,61 ± 0,29	12,32 ± 0,31
Сколімозид	153	6,22 ± 0,16	5,10 ± 0,13	5,48 ± 0,14	5,24 ± 0,13
Апігенін	269	0,25 ± 0,01	—	—	—
Ізорамнетин	315	0,06 ± 0,01	—	—	—
Вітексин	431.1	0,15 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01
Флоридзин	435	0,09 ± 0,01	0,04 ± 0,01	-	0,05 ± 0,01
Астрагалін	447	3,15 ± 0,08	2,68 ± 0,07	2,65 ± 0,07	2,49 ± 0,06
Гіперозид	463	15,73 ± 0,39	12,23 ± 0,31	11,79 ± 0,29	13,62 ± 0,34
Ізорамнетин-3-О-глюкозид	477	6,86 ± 0,17	5,75 ± 0,14	6,40 ± 0,16	6,27 ± 0,16
Галангін	237	3,96 ± 0,10	2,80 ± 0,07	2,99 ± 0,07	2,91 ± 0,07
Сіненситин	342	0,10 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Загальний вміст флавоноїдів		151,05 ± 3,78	120,71 ± 3,02	128,58 ± 3,21	125,72 ± 3,14
Загальний вміст фенольних сполук		281,51 ± 7,04	363,19 ± 9,08	169,02 ± 4,23	167,90 ± 5,25
Загальний вміст ідентифікованих БАП		1447,94 ± 36,20	1043,39 ± 26,08	671,87 ± 16,80	700,26 ± 18,56

Найвищий вміст суми ідентифікованих фенольних сполук відмічено у плодах моркви посівної сорту Нантська харківська (363,19 мг/кг), гідроксикоричних кислот – у плодах моркви посівної сорту Нантська харківська (242,48 мг/кг). Загальний вміст флавоноїдів у зразках плодів моркви дикої та моркви посівної відрізнявся не значно і знаходився в межах від 120,71 до 151,05 мг/кг. У найбільшій кількості в усіх зразках плодів моркви дикої та моркви посівної акумулювалась хлорогенова кислота, вміст якої не перевищував 242,48 мг/кг. Серед флавоноїдів домінував цинарозид, вміст якого коливався від 80,45 до 99,57 мг/кг.

В усіх досліджуваних зразках трави канни садової методом ВЕРХ ідентифіковано галову кислоту, по 3 гідроксикоричні кислоти та по 6 флавоноїдів. Кількісний вміст цих сполук у сумі був майже однаковим для усіх досліджуваних сортів трави канни садової і коливався від 642,78 до 729,17 мг/кг. Домінуючою сполукою в усіх зразках був рутин. Вміст фенольних сполук трави канни садової на прикладі сорту Суевія наведено на рис.4.

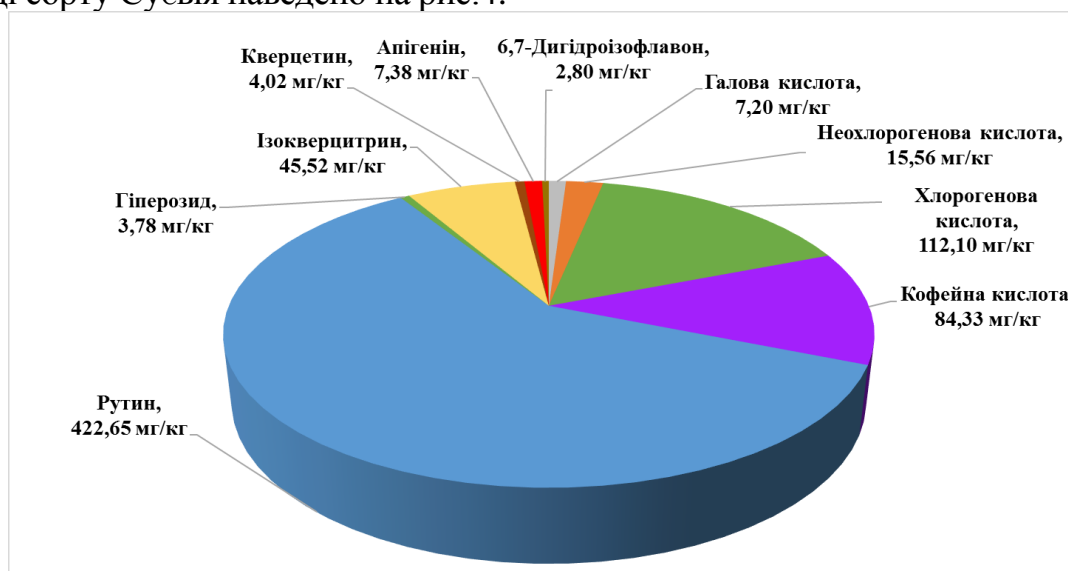


Рис. 4 Вміст фенольних сполук трави канни садової сорту Суевія

У траві досліджуваних видів хости ідентифіковано по 2 гідроксикоричні кислоти. У траві хости ланцетолистої та хости Зібольда виявлено по 6, у траві хости подорожникової та хости ланцетолистої – по 5 флавоноїдів. ВЕРХ хроматограму фенольних сполук трави досліджуваних видів хости на прикладі трави хости ланцетолистої наведено на рис. 5.

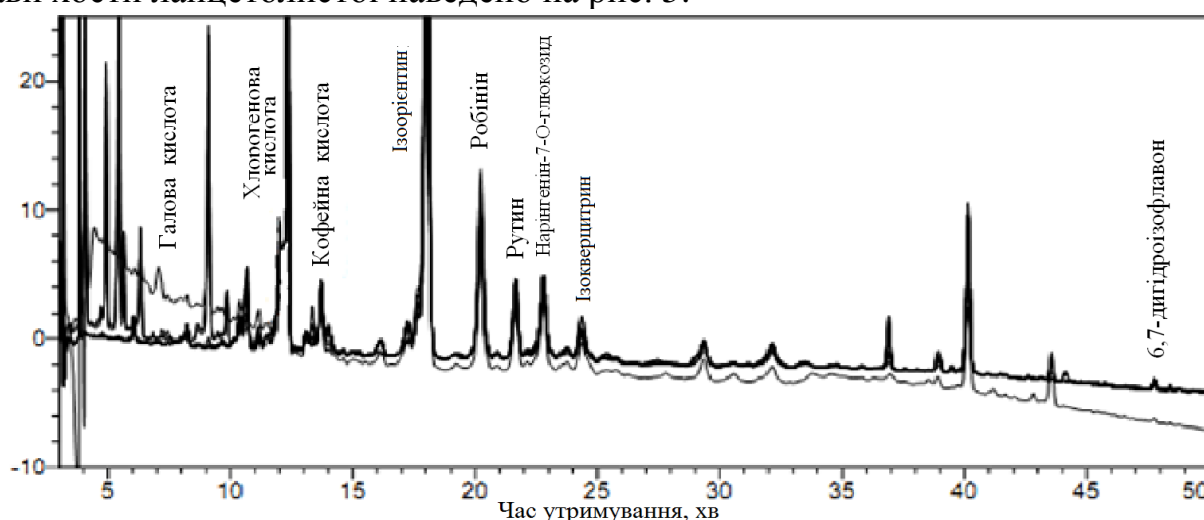


Рис. 5 ВЕРХ хроматограма фенольних сполук трави хости ланцетолистої

Найвищий вміст фенольних сполук був у траві хости ланцетолистої (1580,36 мг/кг). За вмістом у цій сировині переважали кофейна кислота (29,89 мг/кг), ізоорієнтин (730,43 мг/кг) та робінін (526,45 мг/кг). У траві хости подорожникової превалював ізокверцитрин (293,45 мг/кг) та гідроксикоричні хлорогенова та кофейна кислоти. Максимальний вміст кофейної

кислоти відмічено у траві хости вздутої – 92,96 мг/кг. Рутин (132,27 мг/кг) та кемпферол (292,04 мг/кг) були мажоритарними сполуками у траві хости Зібольда.

У сланях пармелії перлинової та пармелії бороздчатої ідентифіковано по 6 та по 5 сполук відповідно, у сланях пармелії блукаючої – 4 сполуки фенольної природи. Крім того, у сланях усіх досліджуваних видів пармелії містився емодин. Найвищий вміст фенольних сполук було відмічено у сланях пармелії бороздчатої – 235,79 мг/кг. Домінуючими флавоноїдами у сланях досліджуваних видів пармелії були гіперозид та рутин. ВЕРХ хроматограму фенольних сполук сланей досліджуваних видів пармелії на прикладі пармелії бороздчатої зображено на рис. 6.

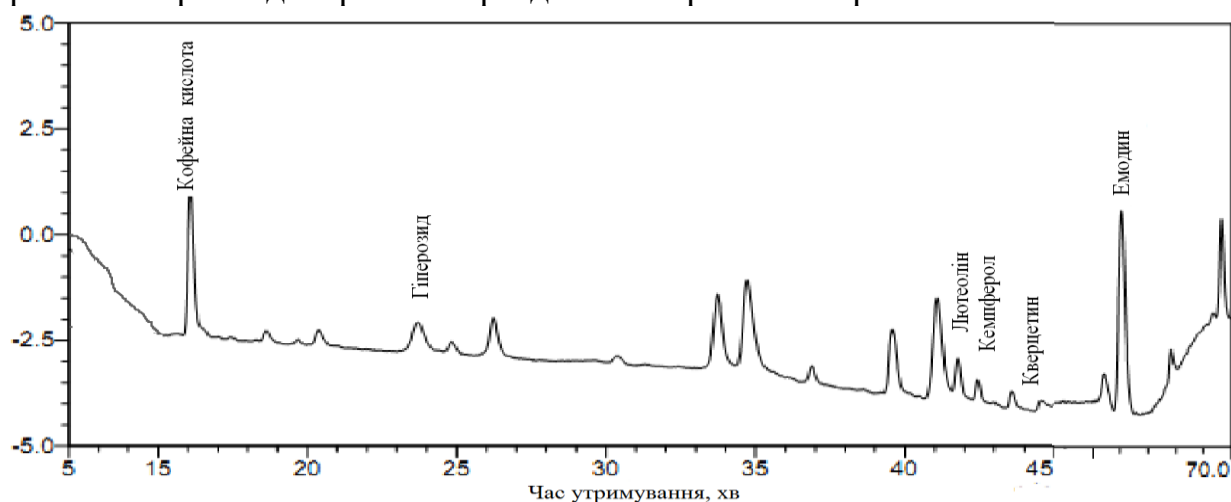


Рис. 6 ВЕРХ хроматограма фенольних сполук сланей пармелії бороздчатої

Методом ВЕРХ/МС у сланях усіх досліджуваних видів пармелії було ідентифіковано по 6 лишайникових кислот. ВЕРХ/МС хроматограму лишайникових кислот на прикладі сланей пармелії блукаючої зображено на рис. 7.

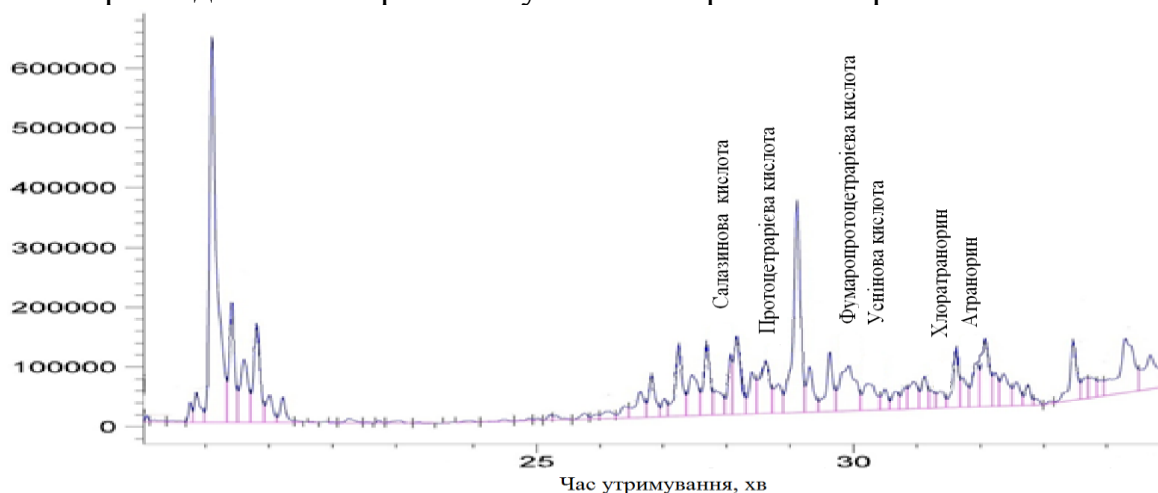


Рис. 7 ВЕРХ/МС хроматограма лишайникових кислот сланей пармелії бороздчатої в умовах позитивної іонізації

Якісний склад та кількісний вміст лишайникових кислот сланей досліджуваних видів пармелії наведено у табл. 2. За вмістом лишайникових кислот досліджувані зразки відрізнялись незначно. Найбільше їх накопичувалося у сланях пармелії бороздчатої – 20,20 мг/кг. Серед лишайникових кислот в усіх об'єктах переважала фумаропротоцетрарієва кислота.

Якісний склад та кількісний вміст лишайникових кислот у сланях досліджуваних видів пармелії (m = 5, P < 0,05)

Сполука	Кількісний вміст лишайникових кислот у перерахунку на абсолютно суху сировину, мг/кг					
	слані пармелії перлинової		слані пармелії бороздчатої		слані пармелії блукаючої	
	час утр., хв	вміст, мг/кг	час утр., хв	вміст, мг/кг	час утр., хв	вміст, мг/кг
Салазинова кислота	27,30	3,65 ± 0,09	27,26	3,88 ± 0,10	27,26	3,50 ± 0,09
Протоцетрарієва кислота	28,80	3,70 ± 0,09	28,87	3,74 ± 0,09	28,82	3,68 ± 0,09
Фумаропротоцетрарієва кислота	29,39	4,05 ± 0,10	29,91	4,74 ± 0,12	29,11	4,56 ± 0,11
Уснінова кислота	30,02	3,45 ± 0,09	30,19	3,44 ± 0,09	29,99	3,75 ± 0,09
Хлоратранорин	31,36	3,20 ± 0,08	31,37	4,09 ± 0,10	31,39	2,70 ± 0,07
Атранорин	32,18	3,72 ± 0,09	31,91	3,74 ± 0,09	32,25	3,93 ± 0,10
Загальний вміст лишайникових кислот	18,08 ± 0,45		20,20 ± 0,50		17,54 ± 0,44	

Методом іоннообмінної рідинно-колонкової хроматографії вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст амінокислот у досліджуваних видах сировини. За результатами експерименту, в плодах моркви дикої та моркви посівної було ідентифіковано по 17 амінокислот, у коренеплодах і траві цих рослин, а також у траві канни садової, траві аналізованих видів хости та сланях досліджуваних видів пармелії – по 18 амінокислот. Однаково високий вміст амінокислот відмічено у плодах моркви дикої та моркви посівної досліджуваних сортів – 148,00-159,57 мг/г. В усіх досліджуваних видах сировини ідентифіковано по 8 незамінних амінокислот. Відмічено значний вміст цистеїну, метіоніну та аспарагінової кислоти, що мають виражений вплив на функціонування серцево-судинної системи.

Методом ГХ в усіх зразках досліджено якісний склад та визначено вміст жирних кислот, летких та стероїдних сполук. Установлено, що в усіх зразках сировини моркви дикої та моркви посівної, канни садової, видів хости та пармелії переважали ненасичені жирні кислоти, домінуючими серед яких були олеїнова, лінолева та ліноленова. Найвищий вміст ненасичених жирних кислот був у плодах моркви дикої та моркви посівної – 86-92 %.

Серед терпенових сполук в усіх зразках моркви дикої та моркви посівної домінували каріофілен та каріофілен оксид, а також каротол, який можна розглядати як сполуку-маркер. Найвищий вміст терпенових сполук був у плодах моркви посівної сорту Оленка (4340,96 мг/кг). У траві досліджуваних сортів канни садової превалювали фарнезилацетон, гексагідроксифарнезилацетон та фітол. Найвищий вміст терпенових сполук відмічено у траві канни садової сорту Лівадія (1197,76 мг/кг). У траві досліджуваних видів хости переважали фітол, геранілацетон, β-неролідол. Найбільше терпеноїдів накопичувалось у траві хости Зібольда – 856,89 мг/кг. Вміст терпенових сполук у сланях досліджуваних видів пармелії відрізнявся незначно і коливався від 29,61 до 47,00 мг/кг. В усіх зразках домінував борнеол.

У результаті експерименту встановлено, що за вмістом стероїдні та тритерпенові сполуки переважали у траві моркви посівної сорту Нантська харківська

– 18160,31 мг/кг. У траві досліджуваних сортів канни садової вміст стероїдних сполук коливався від 474,75 до 722,14 мг/кг. Серед досліджуваних видів хости найвищий вміст стероїдних сполук був у траві хости вздутої (380,50 мг/кг), серед видів пармелії – у сланях пармелії бороздчатої (73,68 мг/кг). В усіх зразках сировини моркви дикої, моркви посівної, канни садової, видів хости домінуючими сполуками були кампестерол, стигмастерол та β -ситостерол. У траві хости ланцетолистої, крім того, переважав циклоартенол. У сланях досліджуваних видів пармелії мажоритарними стероїдними сполуками були ліхестерол та β -ситостерол.

Методом атомно-абсорбційної спектроскопії в усіх досліджуваних об'єктах було ідентифіковано та визначено вміст 19 мінеральних елементів. Домінуючими елементами в усіх зразках були калій, кальцій та силіцій. Серед мікроелементів у значній кількості містилися ферум та цинк. Вміст важких металів знаходився в межах гранично допустимих концентрацій для ЛРС згідно з вимогами ДФУ.

Для встановлення параметрів стандартизації та розробки МКЯ було визначено вміст БАР методом абсорбційної спектрофотометрії. В усіх зразках визначено вміст суми вільних амінокислот, поліфенолів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, кумаринів, антоціанів, проціанідинів, хлорофілів а та b, суми каротиноїдів, зокрема лікопін, суми стероїдних сполук, а також суми лишайникових кислот у сланях досліджуваних видів пармелії. В усіх об'єктах методом перегонки з водяною парою визначено вміст ефірної олії, гравіметричним методом – вміст полісахаридів, алкаліметричним – вміст органічних кислот. Максимальну кількість кумаринів було відмічено у плодах моркви дикої (0,85%), хлорофілу а найбільше накопичувалося у траві цієї рослини – 2494,67 мг/кг. Гідроксикоричні кислоти (2,65 %) та лікопін (73,12 мг/кг) у максимальній кількості містилися у траві моркви посівної сорту Нантська харківська, хлорофіл b – у траві моркви посівної сорту Яскрава (1622,00 мг/кг). При цьому однаково високий вміст ефірної олії спостерігали у плодах моркви дикої та моркви посівної – від 1,20 до 1,30 % (рис. 8).



Рис. 8 Кількісний вміст ефірної олії у досліджуваних видах сировини

Найвищий сумарний вміст флавоноїдів (2,59 %) і проціанідинів (530,26 мг/г) спостерігали у траві канни садової сорту Суевія. Кількісний вміст флавоноїдів у досліджуваній сировині наведено на рис. 9.

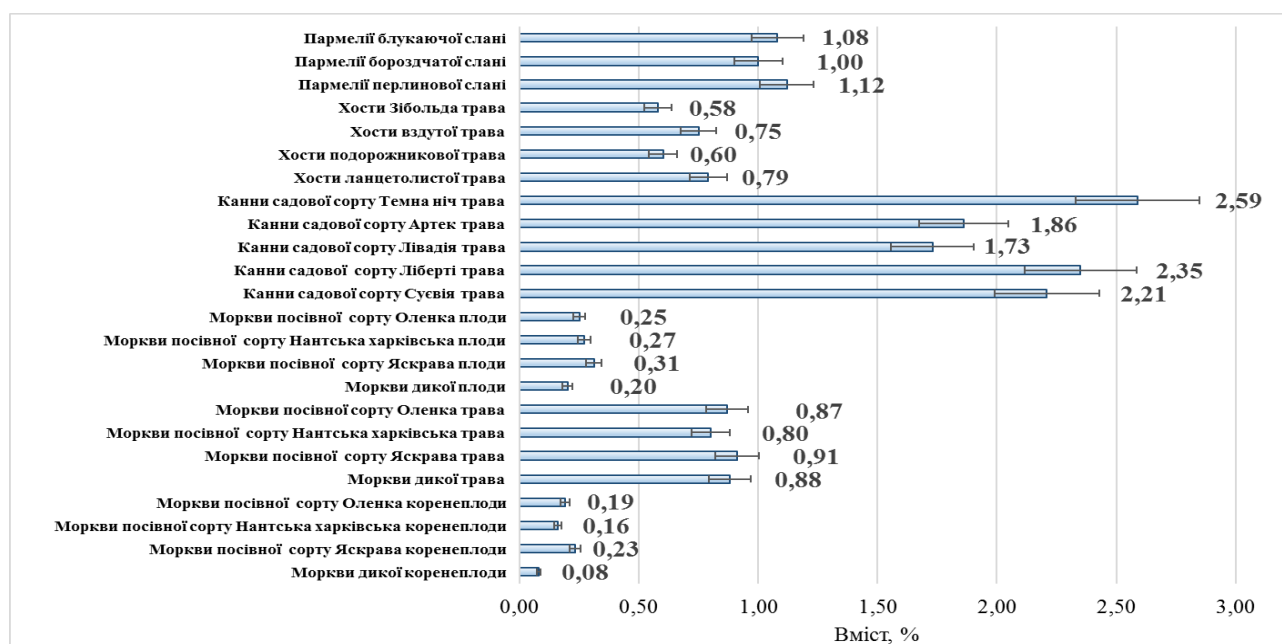


Рис. 9 Кількісний вміст флавоноїдів у досліджуваних видах сировини

У траві канни садової сорту Артек відмічено максимальний вміст каротиноїдів (386,05 мг/кг) та органічних кислот (6,28 %), у траві канни садової сорту Ліберті – полісахаридів (25,73 %), у траві канни садової сорту Темна ніч – антоціанів (2,01 мг/г). Найвищий вміст суми вільних амінокислот був у траві хости Зібольда (2,10 %), суми стероїдних сполук – у траві хости подорожникової (2,71 %). У сланях досліджуваних видів пармелії відмічено максимально високий вміст поліфенолів серед досліджуваних об'єктів – 7,26 до 8,92 %. У сланях досліджуваних видів пармелії вміст лишайникових кислот знаходився майже на однаковому рівні і не перевищував 1,45 %.

Розділ 5. Стандартизація досліджуваних видів лікарської рослинної сировини та одержання лікарських рослинних засобів на їх основі. Результати фітохімічного вивчення моркви дикої та моркви посівної сортів Яскрава, Нантська харківська та Оленка, показали, що за якісним складом ідентичні види сировини моркви дикої та моркви посівної відрізнялись незначно. Кількісний вміст БАР в аналогічних видах сировини моркви дикої та моркви посівної, незалежно від сорту, знаходився майже на одному рівні. Вищезазначене дає підставу стверджувати, що відповідні види сировини цих рослин є рівноцінними за хімічним складом і можуть використовуватися як взаємозамінні. Оскільки, за даними літератури та висновком дослідників з Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України, морква посівна є підвидом моркви дикої, для стандартизації було обрано коренеплоди, траву та плоди моркви дикої. Разом з тим, як аналог трави та плодів моркви дикої пропонується використовувати відповідну сировину моркви посівної, яка має забезпечену сировинну базу, оскільки широко культивується для потреб сільського господарства. В якісному складі БАР та їх кількісному вмісті у траві канни садової сортів Суєвія, Ліберті, Лівадія, Артек і Темна ніч суттєвої різниці виявлено не було, тому для стандартизації обрано траву канни садової без зазначення сорту. За результатами фітохімічного аналізу в якісному складі трави хости ланцетолістої, хости подорожникової, хости вздутої та хости Зібольда суттєвої різниці помічено не

було. Проте у траві хости ланцетолистої накопичувалася порівняно більша кількість БАР, зокрема сполук фенольної природи, тому для стандартизації та подальших досліджень було обрано траву хости ланцетолистої. Слані пармелії перлинової, пармелії бороздчатої та пармелії блукаючої за якісним складом БАР відрізнялись не значно, проте дещо вищий вміст цих сполук спостерігався у сланях пармелії бороздчатої. Крім того, пармелію перлинову занесено до Червоної книги України, що значно звужує її сировинну базу. Тому слані пармелії бороздчатої було обрано для стандартизації та одержання нових лікарських рослинних засобів.

Одним із важливих і необхідних етапів стандартизації ЛРС є дослідження її морфологічної та анатомічної будови з виділенням основних діагностичних ознак.

При дослідженні макро- та мікроскопічних ознак моркви дикої та моркви посівної встановлено, що за морфологічною та анатомічною будовою вони відрізнялись незначно, що свідчить про їх близьку спорідненість. До основних анатомічних діагностичних ознак віднесено наявність на поперечному перерізі у центрі коренеплоду веретеноподібної ділянки первинної деревини (рис. 10), ксилеми із судинними пучками, що мали вигляд вузьких темних смужок, які розміщувалися радіально (рис. 11) та чергувалися зі світлими смужками серцевинних променів, що горизонтально пронизували коренеплід від центру до периферії. Крім того, у товщі лубу цієї сировини розташовувались численні ефіроолійні канали схізогенного типу.

Характерними діагностичними ознаками трави моркви були діацитний тип продихового апарату. На епідермі черешка та стебла смуги із продихами чергувалися зі смугами без них. На епідермі з обох боків листової пластинки, стебел та черешків були присутні прості конусоподібні волоски (рис. 13). За анатомічною будовою черешки листків та стебла мали незначні відмінності. Під однорядною епідермою з волосками щільним шаром розташовувалась екзодерма із хлорофілоносними клітинами, яка чергувалась із осередками коленхіми. У стеблі широкий шар склеренхіми охоплював провідні пучки відкритого колатерального типу, прошарок склеренхіми у черешках був невеликий. У товщі мезофілу знаходилися відкриті колатеральні пучки овальної форми, поруч з якими розташовувались ефіроолійні схізогенні вмістилища (рис. 12). Пилкові зерна видовжено-овальної форми, дещо увігнуті по боках, екзина однорідна, потовщена, шорсткувата.

У ході дослідження морфолого-анатомічної будови плодів моркви дикої та моркви посівної виявлено деякі розбіжності в їх зовнішньому вигляді. Зокрема, об'єкти поділялись на плоди, мерикарпії яких мали шипи і волоски та без них, що пов'язано з особливістю обробки цього виду ЛРС, під час якого широко практикується шліфування. У процесі обробки поверхня плодів піддається механічному впливу, що призводить до втрати трихом. До анатомічних діагностичних ознак плодів моркви віднесено наявність багатоклітинних шипів на головних ребрах випуклого боку мерикарпії (рис. 14) та пари малих ребер, вкритих простими одноклітинними товстостінними волосками на абаксіальному боці нешліфованих плодів. У шліфованих плодів були присутні лише їх фрагменти. Крім того, характерною ознакою було розташування великих внутрішніх каналців схізогенного типу, що мали овально-трикутну форму (рис. 15) у великих ребрах, а також двох видовжено-овальних зближених

каналів у ребрах увігнутого боку мерикарпії (рис. 16).

До мікроскопічних діагностичних ознак канни садової можна віднести епідерму листка, яка представлена подвійним шаром клітин, та продиховий апарат парацитного типу з двома прямокутними допоміжними клітинами (рис. 17). У товщі мезофілу головної жилки листка та черешка наявний шар хлорофілоносних клітин, скупчення волокон склеренхіми із потовщеними оболонками, великі групи тонкостінних клітин аеренхіми та біколateralні пучки бобоподібної форми (рис. 18). Для квіток канни садової характерні аномоцитні продиhi, на епідермі зустрічаються залозисті трихоми з одноклітинною ніжкою та багатоклітинною голівкою (рис. 19). Пилкові зерна канни садової кулеподібні, можуть бути різних розмірів (рис. 20).

До мікроскопічних діагностичних ознак трави хости ланцетолистої віднесено тетраперигенний продиховий апарат листкової пластинки, черешка, квітконоса та квіток (рис. 21). На епідермі листка та квіток зустрічалися залозисті багатоклітинні булавоподібні волоски. У мезофілі листків, черешків та квіток наявні клітинні ідіобласти із кристалами кальцію оксалату у вигляді рафід (рис. 22). Пилкові зерна еліптичної форми з повздовжньою борозною і тонкою щільною екзиною (рис. 23).

До мікроскопічних ознак пармелії бороздчатої можна віднести гетеромерну будову сланей, що пов'язано із розташуванням фітобіонта окремим від грибниці шаром. Крім того, для сланей пармелії бороздчатої властиво наявність верхнього та нижнього прозоплектенхімного тонкого коркового шару, а також розташування клітин фітобіонту осередками безпосередньо під верхнім корковим шаром (рис. 24). Для подальшої стандартизації визначено числові показники якості згідно з вимогами ДФУ, зокрема втрату в масі при висушуванні, вміст загальної золи та золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті.

Незважаючи на те, що на фармацевтичний ринок України постачаються лікарські засоби для лікування захворювань сечовивідних шляхів, до складу яких входять моркви дикої плоди та рідкі екстракти з них, на сьогодні ця сировина є нефармакопейною, а її якість регламентується за якісним складом та кількісним вмістом ефірної олії застарілою ТФС 42-2817-91. Тому виникла потреба в розробці проєкту національної монографії ДФУ з використанням сучасних методів аналізу.

За результатами досліджень розроблено проєкт національної монографії «Моркви дикої плоди^N», яка увійшла до ДФУ 2.4. При розробці методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР були взяті уніфіковані та верифіковані методики ДФУ. Плоди моркви дикої запропоновано стандартизувати за макро- та мікроскопічними діагностичними ознаками. Ідентифікацію С проводили методом ТШХ у порівнянні із ФСЗ ДФУ моркви ефірної олії. Як рухому фазу використовували *етилацетат Р – толуол Р* (10 : 90). На хроматограмах випробовуваного розчину після обробки *анісового альдегіду розчином Р* мають проявлятися не менше 3 зон, що за кольором при перегляді у денному та УФ-світлі (рис. 25 А) та розташуванням мають відповідати зонам на хроматограмі розчину порівняння.

Ідентифікацію D проводили у порівнянні із ФСЗ ДФУ моркви екстракту у рухомій фазі *мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р* (10 : 10 : 30 : 50). На хроматограмах випробовуваного розчину в УФ-світлі після обробки хроматограм розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти*

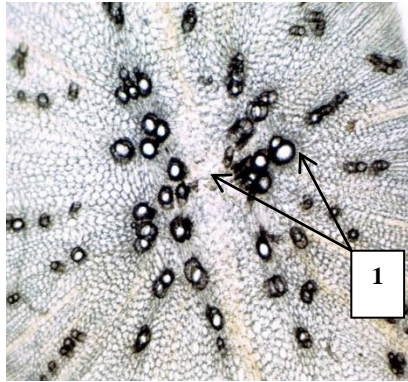


Рис. 10 Поперечний переріз коренеплоду моркви: 1 – ксилема центральної частини коренеплоду моркви:

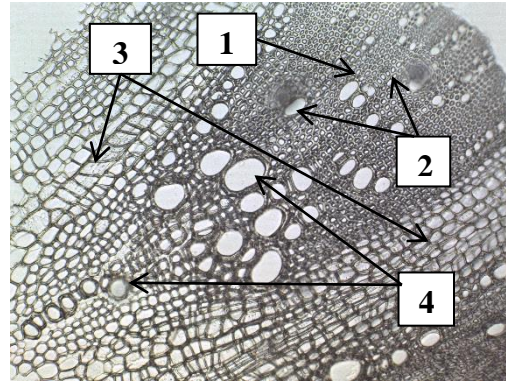


Рис. 11 Поперечний переріз коренеплоду моркви: 1 – вторинна флоема; 2 – схізогенні ефіроолійні канали; 3 – серцевинні промені; 4 – судини ксилеми

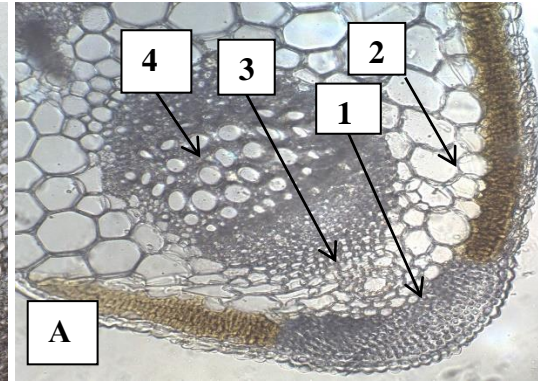


Рис. 12 Поперечний переріз черешка листка (А) та стебла моркви (Б): 1 – коленхіма; 2 – ектодерма; 3 – схізогенні секреторні вмістилища; 4 – провідні пучки; 5 – склеренхіма

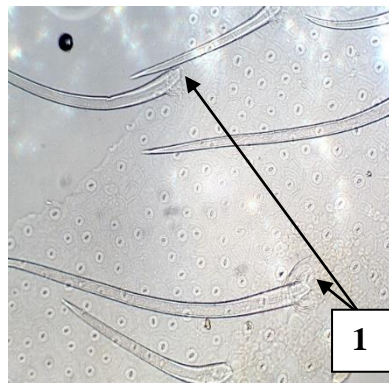
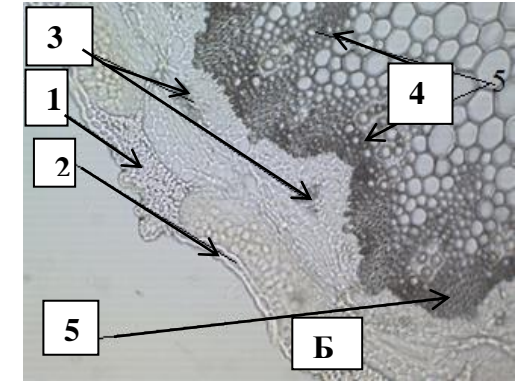


Рис. 13 Трихоми на нижній епідермі листка моркви: 1 – прості конусоподібні волоски

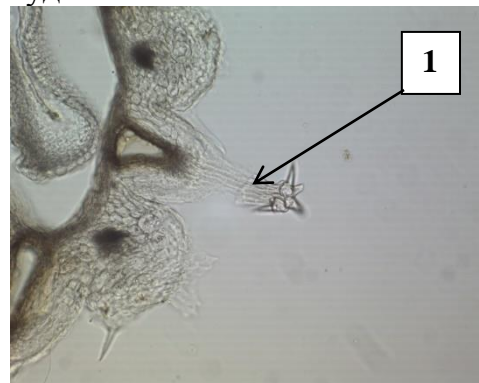


Рис. 14 Поперечний переріз нешліфованих плодів моркви: 1 – шипи на великих ребрах

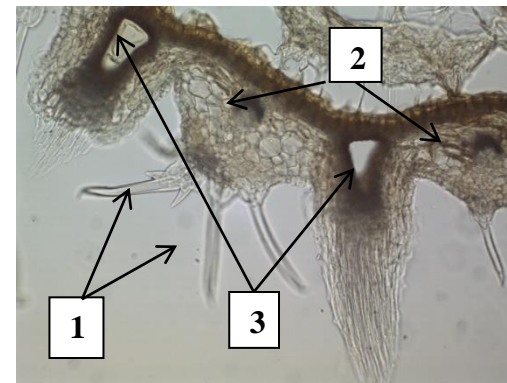


Рис. 15 Поперечний переріз плодів моркви: 1 – одноклітинні волоски на малому ребрі мерикарпіїв; 2 – провідний пучок закритого колатерального типу; 3 – схізогенні внутрішні каналці овально-трикутної форми

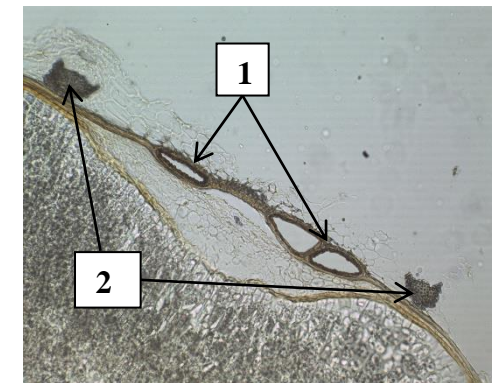


Рис. 16 Поперечний переріз плодів моркви: 1 – зближені внутрішні каналці на увігнутому боці плоду; 2 – провідні пучки

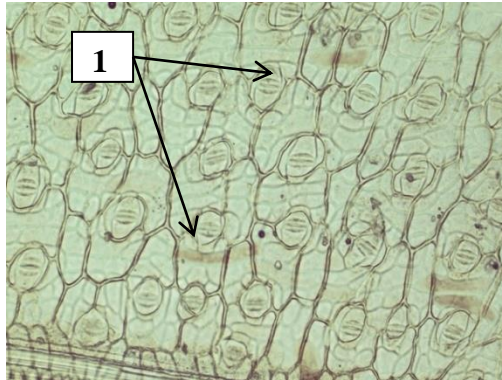


Рис. 17 Фрагмент нижньої епідерми листка канни садової: 1 – продихи

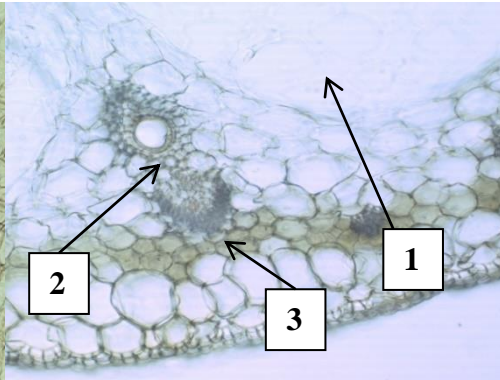


Рис. 18 Поперечний переріз листка канни садової: 1 – аеренхіма; 2 – провідний пучок біколлатерального типу; 3 – хлорофілоносний шар

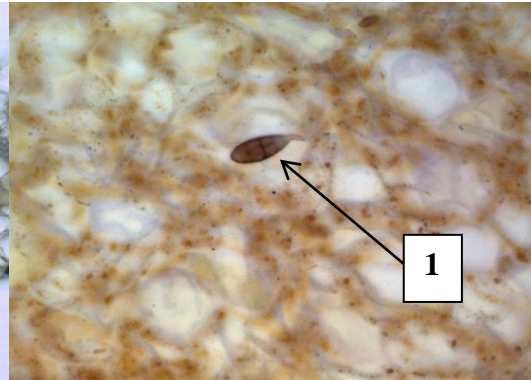


Рис. 19 Зовнішня епідерма квітки канни садової: 1 – залозисті трихоми

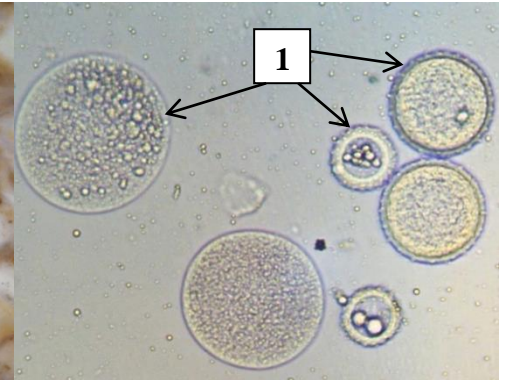


Рис. 20 Пилкові зерна канни садової: 1 – екзина

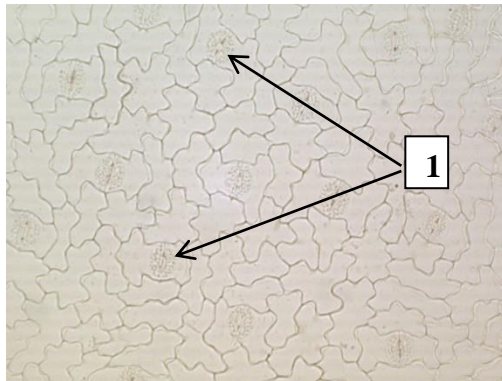


Рис. 21 Фрагмент нижньої епідерми листка хости ланцетолистої: 1 – продихи

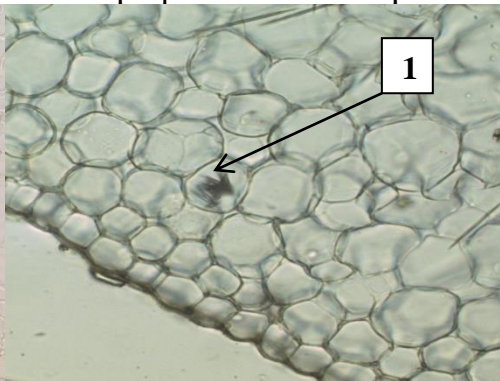


Рис. 22 Мезофіл листка хости ланцетолистої: 1 – ідіобласт з рафідами



Рис. 23 Пилкове зерно хости ланцетолистої: 1 – екзина

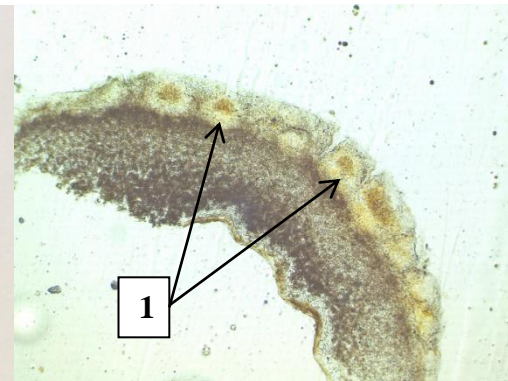


Рис. 24 Поперечний переріз сланей пармелії бороздчатої: 1 – фітобіонт

аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P*, потім розчином 50 г/л макроголу 400 *P* у метанолі *P* із подальшим висушуванням проявлялось не менше 4 зон одна під одною, колір флуоресценції яких та розташування співпадали із відповідними зонами на хроматограмі розчину порівняння (рис. 25 Б).

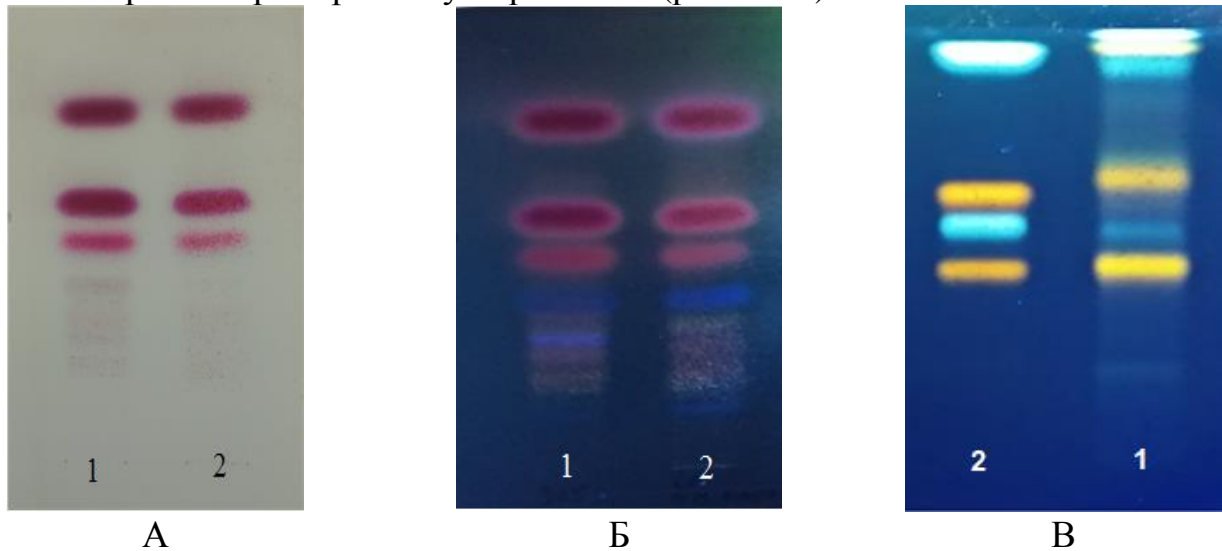


Рис. 25 ТШХ хроматограми ефірної олії у денному світлі (А), УФ-світлі (Б) та флавоноїдів в УФ-світлі (В): 1 – випробовуваний розчин; 2 – розчин порівняння

У монографії запропоновано регламентувати кількісний вміст ефірної олії при визначенні методом перегонки з водяною парою та флавоноїдів при визначенні методом абсорбційної спектрофотометрії. Вміст ефірної олії у плодах моркви дикої має бути не менше 12 мл/кг у перерахунку на суху сировину, флавоноїдів – не менше 0,20 % у перерахунку на лютеолін-7-глюкозид та абсолютно суху сировину.

За результатами фармакогностичних досліджень розроблено проекти МКЯ «Моркви посівної коренеплоди», «Моркви трава», «Канни садової трава», «Хости ланцетолистої трава» та «Пармелії бороздчатої слані». Моркви посівної коренеплоди та хости ланцетолистої траву пропонується стандартизувати за вмістом поліфенолів та гідроксикоричних кислот, моркви траву – за гідроксикоричними кислотами та флавоноїдами. Поліфеноли та флавоноїди обрано для стандартизації канни садової трави. Якість сланей пармелії бороздчатої запропоновано регламентувати за вмістом поліфенолів, гідроксикоричних та лишайникових кислот. Для стандартизації вмісту лишайникових кислот у пармелії бороздчатої сланях розроблено методику визначення кількісного вмісту суми лишайникових кислот методом абсорбційної спектрофотометрії та визначено її основні валідаційні характеристики відповідно з вимогами ДФУ.

Для стандартизованих видів сировини визначено вихід екстрактивних речовин, що вилучались водою та водно-етанольними сумішами зі зростаючою концентрацією етанолу, досліджено якісний склад та визначено кількісний вміст фенольних сполук у них. Це дозволило обрати оптимальний екстрагент для одержання лікарських засобів у подальшому, який вилучав максимальну кількість БАР. Так оптимальним екстрагентом для коренеплодів моркви посівної було обрано 80 % етанол, для трави моркви – 70 % етанол, для плодів моркви – 50 %, для трави канни садової, трави

хости ланцетолістої та сланей пармелії бороздчатої – 40 % етанол.

Ефективність процесу екстракції БАР із лікарської рослинної сировини значною мірою залежить від створених умов екстракції. Підбір оптимальних умов екстракції, при яких досягається максимальний вихід БАР, проводили методом математичного планування. При побудові математичного плану вихідними незалежними факторами (чинниками) було обрано температуру, кратність екстракції, а також співвідношення сировини й екстрагенту. Контрольні точки вихідних параметрів (факторів) установлювались на трьох рівнях: нижньому, центральному та верхньому. Якісну оцінку придатності побудованого математичного плану виводили, спираючись на відповідні параметри оптимізації. При побудові математичного плану вибору оптимальних умов розробки екстракту з обраних видів сировини параметрами оптимізації було обрано вихід екстрактивних речовин та суми поліфенольних сполук. Крім того, процес екстракції БАР із моркви дикої трави оцінювали за виходом гідроксикоричних кислот, канни садової трави та хости ланцетолістої трави – флавоноїдів, пармелії бороздчатої сланей – за виходом лишайникових кислот. При побудові математичного плану трьохфакторного дробного експерименту складала матрицю планування із зазначенням для кожної серії дослідів відповідних умов у контрольних точках (табл. 3).

Таблиця 3

Матриця планування трьохфакторного експерименту та результати визначення параметрів оптимізації при побудові математичного плану для процесу екстракції БАР із моркви посівної коренеплодів

Номер дослідів	Значення вихідних факторів у натуральних величинах			Параметри оптимізації функції	
	температура екстракції, °C (Фактор А)	співвідношення сировини і екстрагенту (Фактор В)	кратність екстракції (Фактор С)	вихід екстрактивних речовин (ЕР), %	вихід суми поліфенольних сполук (ПФ), %
1	25	0,10	1	29,18 ± 0,73	0,27 ± 0,01
2	25	0,15	3	32,22 ± 0,81	0,53 ± 0,02
3	25	0,20	2	32,81 ± 0,82	0,89 ± 0,02
4	60	0,10	1	40,8 ± 0,82	2,00 ± 0,05
5	60	0,15	3	40,67 ± 1,02	2,34 ± 0,06
6	60	0,20	2	41,90 ± 1,05	2,51 ± 0,06
7	95	0,10	1	34,47 ± 0,86	0,99 ± 0,02
8	95	0,15	3	35,23 ± 0,88	1,13 ± 0,03
9	95	0,20	2	39,88 ± 1,00	1,62 ± 0,04

За допомогою програмного забезпечення були розраховані коефіцієнти регресії і складено рівняння лінійної взаємодії другого порядку, яке описує процес екстракції екстрактивних речовин: $y(EP) = 36,35111 + 5,12333 \cdot A + 7,15833 \cdot A^2 - 0,46667 \cdot B + 249,33333 \cdot B^2 + 2,19667 \cdot C - 0,21333 \cdot C^2 + 0,67667 \cdot AB$;

Значущість обраних предикторів на процес виходу екстрактивних речовин наглядно демонструє карта Парето (рис. 26). За картою Парето чинники лінійної та квадратичної температури, лінійного співвідношення сировини й екстрагенту та лінійної кратності екстракції мали значення критерію Стюдента вище критичного ($p = 0,05$), що свідчить про їх статистичну значущість. Відповідно до графіка площини функції відгуку та її проєкції (рис. 27) максимальний вихід екстрактивних

речовин при сталій кратності слід очікувати при температурі процесу від 55 до 75°C і співвідношенні сировини й екстрагенту 0,20-0,22. За умов максимальних значень факторів температури та співвідношення сировини й екстрагенту очікуваний вихід екстрактивних речовин із моркви посівної коренеплодів при однократній екстракції становив 43,35 %, при двократній – 44,23 %, при трикратній – 45,55 %.

Поліном лінійної залежності виходу поліфенольних сполук другого порядку мав вигляд: $y(\text{ПФ}) = 1,364444 + 0,683333 \cdot A + 1,378333 \cdot A^2 + 0,586667 \cdot B - 0,046667 \cdot B^2 + 0,8900 \cdot C + 0,131667 \cdot C^2 + 0,136667 \cdot AB$;

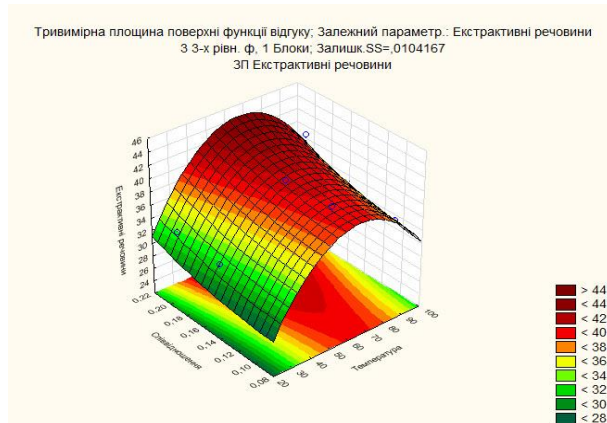
Статистичну значущість впливу обраних чинників на процес екстракції поліфенольних сполук із моркви посівної коренеплодів продемонстровано на карті Парето (рис. 28). Відповідно, найбільший вплив на процес екстракції поліфенольних сполук із моркви посівної коренеплодів мав чинник квадратичної температури. Проте усі вибрані для аналізу критерії були статистично значущими. Побудова поверхні площини функції відгуку та її проєкції (рис. 29) при виборі як параметра оптимізації поліфенольні сполуки дозволила виявити максимальний екстремум, який знаходився у точці, що відповідала температурі 60°C, та співвідношення сировини й екстрагенту – 0,22 при сталому значенні кратності екстракції. При фіксованих максимальних екстремумах функції факторів температури та співвідношенні сировини й екстрагенту вихід поліфенолів при однократній екстракції становив 2,67 %, двократній – 2,84 %, трикратній – 2,75 %.

Оптимальними умовами одержання моркви посівної коренеплодів е. г. були обрані співвідношення сировини й екстрагенту 0,20 (або 1 : 5), температура нагріву водяної бані – 60°C та кратність екстракції – 3. За таких умов прогнозоване значення виходу екстрактивних речовин при екстракції оптимальним екстрагентом (80 % етанолом) становило 45,26 %, поліфенольних сполук – 2,59 %, що складало 99,36 та 91,20 % відповідно від максимально можливих прогнозованих значень цих показників. За таких умов екстракції та при подальшому концентруванні витяжки на роторному вакуум-випарному апараті вихід готового продукту складав не менше 40,0 % від маси повітряно-сухої сировини.

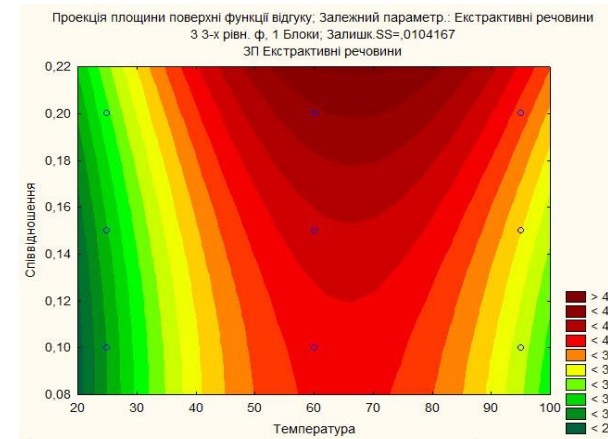
Аналогічним чином проводили підбір оптимальних умов при одержанні інших екстрактів. Так, моркви трави е.г. одержували методом трикратної дробної мацерації 70 % етанолом у співвідношенні сировини й екстрагенту 1 : 5 при температурі нагріву водяної бані 90° С. Вихід готового продукту складав не менше 36,0 % від маси сировини. Моркви плодів е. с. одержували методом двократної дробної мацерації при температурі нагріву водяної бані 60° С та співвідношенні сировини й екстрагенту 1 : 5, що забезпечувало оптимальний вихід екстракту – близько 14 %. Канни садової трави е. г. готували методом трикратної дробної мацерації 40 % етанолом у співвідношенні сировини й екстрагенту 1 : 5 при температурі нагріву водяної бані 60°C з подальшою концентрацією на роторному вакуум-випарному апараті. Вихід готового продукту становив не менше 32 % від маси повітряно-сухої сировини. Хости ланцетолистої трави е. с. готували методом трикратної дробної мацерації 40 % етанолом у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:5 при температурі нагріву водяної бані – 60°C. При цьому вихід готового продукту становив не менше 38,0 %. Екстракт зі сланей пармелії бороздчатої готували методом двократної дробної мацерації 40 % етанолом у



Рис. 26 Карта Парето значущості впливу критеріїв процесу екстракції на вихід екстрактивних речовин із моркви посівної коренеплодів



А

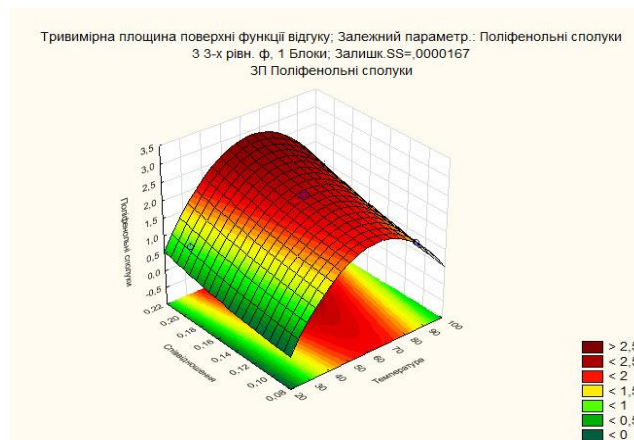


Б

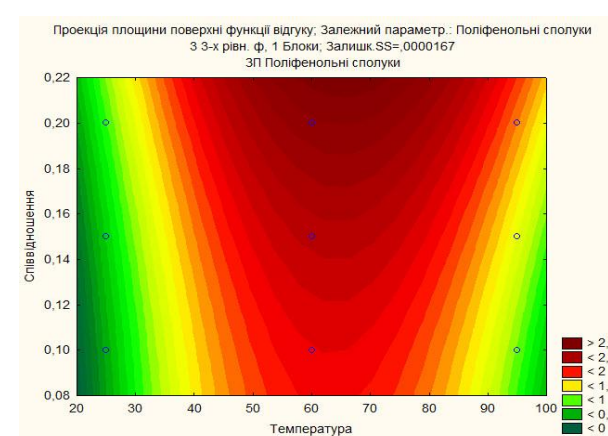
Рис. 27 Графік поверхні площини (А) та її проєкція (Б) функції відгуку виходу екстрактивних речовин із моркви посівної коренеплодів при сталому значенні кратності екстракції



Рис. 28 Карта Парето значущості впливу критеріїв процесу екстракції на вихід поліфенольних сполук із моркви посівної коренеплодів



А



Б

Рис. 29 Графік поверхні площини (А) та її проєкція (Б) функції відгуку виходу поліфенолів із моркви посівної коренеплодів при сталому значенні кратності екстракції

співвідношенні сировини й екстрагенту 1 : 5 при підвищеній до 50°C температурі нагріву водяної бані. Вихід екстракту складав не менше 15 % від маси сировини.

Розділ 6. Фітохімічне дослідження та стандартизація одержаних екстрактів. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення БАР дієтичної добавки Мемокор, лікарського засобу Неокардил. Прогнозування та дослідження біологічної активності одержаних екстрактів. Якісний склад та вміст сполук фенольної природи в одержаних екстрактах вивчали методом ВЕРХ. За результатами експерименту у моркви посівної коренеплодів е. г. ідентифіковано лютеолін (4103,97 мг/кг), хлорогенову (6035,25 мг/кг) та кофейну (1928,87 мг/кг) кислоти. У моркви трави е. г. ідентифіковано 9 сполук фенольної природи, загальний вміст яких становив 445,18 г/кг. Домінуючою гідроксикоричною кислотою у цьому екстракті була хлорогенова кислота (153,00 г/кг). Серед флавоноїдів переважали лютеолін (128,20 г/кг) та рутин (65,82 г/кг). У моркви плодів е. с. ідентифіковано 2 гідроксикоричні кислоти, 8 флавоноїдів та аліциклічну хінну кислоту. Серед фенольних сполук у зазначеному екстракті превалювали хлорогенова кислота (603,49 мг/г), флавоноїди цинарозид (1997,36 мг/кг) та гіперозид (273,92 мг/кг). Якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук моркви трави е. г. проілюстровано на рис. 30, моркви плодів е. с. – на рис. 31.

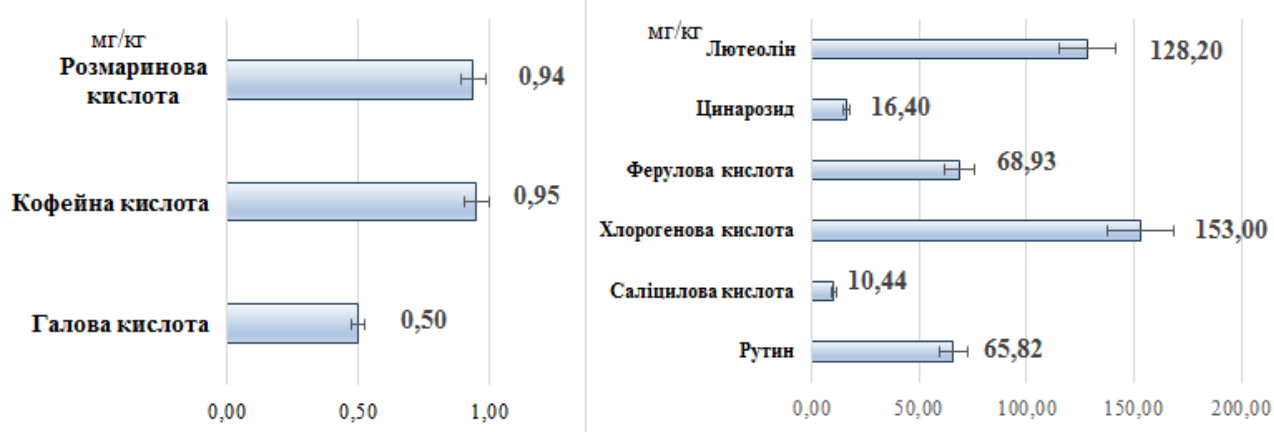


Рис. 30 Якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук у моркви трави екстракті густому

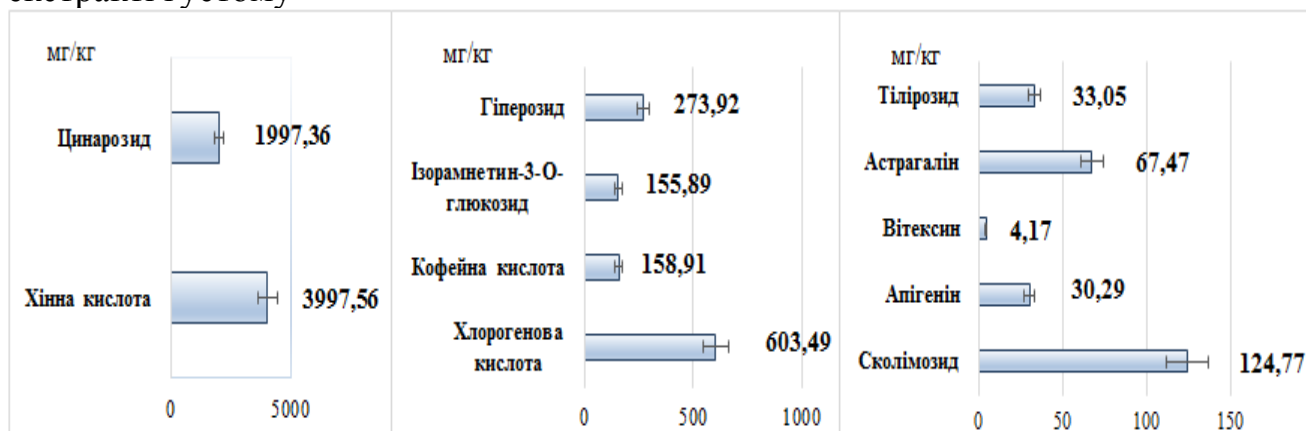


Рис. 31 Якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук у моркви плодів екстракті сухому

Якісний склад та кількісний вміст ідентифікованих фенольних сполук у

канни садової трави е. г., хости ланцетолістої трави е. с., пармелії бороздчатої сланей е.с. наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук у канни садової трави екстракті густому, хости ланцетолістої трави екстракті сухому та пармелії бороздчатої сланей екстракті сухому (m = 5, p < 0,05)

Ідентифіковані фенольні сполуки	Канни садової трави е. г.		Хости ланцетолістої трави е. с.		Пармелії бороздчатої сланей е. с.	
	час утр., хв	вміст, мг/кг	час утр., хв	вміст, мг/кг	час утр., хв	вміст, мг/кг
Галова кислота	6,08	17,34 ± 0,43	5,88	47,04 ± 1,18	-	-
Сума фенолкарбонічних кислот	-	17,34 ± 0,43	-	47,04 ± 1,18	-	-
Неохлорогенова кислота	8,75	38,80 ± 7,59	-	-	-	-
Хлорогенова кислота	11,43	56,42 ± 0,97	-	-	-	-
Кофейна кислота	13,93	303,70 ± 1,41	13,76	355,40 ± 8,88	13,20	80,78 ± 2,02
<i>п</i> -Кумарова кислота	19,89	75,56 ± 1,89	-	-	-	-
Сума гідроксикоричних кислот	-	474,48 ± 11,86	-	355,40 ± 8,88	-	80,78 ± 2,02
Ізоорієнтин	-	-	18,12	7803,80 ± 195,10	-	-
Робінін	-	-	20,34	6506,50 ± 162,66	-	-
Гіперозид	22,45	28,43 ± 0,71	-	-	23,67	33,30 ± 0,83
Рутин	23,23	643,29 ± 16,08	22,94	1368,83 ± 34,22	-	-
Ізокверцитрин	25,37	238,27 ± 5,96	24,46	649,98 ± 16,25	24,84	59,31 ± 1,48
Апігенін	48,81	46,61 ± 1,17	-	-	-	-
Кемпферол	-	-	-	-	48,17	9,62 ± 0,24
6,7-Дигідроізофлавіон	49,07	38,28 ± 0,95	47,85	2,45 ± 0,06	-	-
Сума флавоноїдів	-	994,88 ± 24,87	-	16331,56 ± 408,29	-	102,23 ± 2,56
Емодин	-	-	-	-	68,03	2,23 ± 0,06
Сума антраценпохідних	-	-	-	-	-	2,23 ± 0,06
Сума ідентифікованих фенольних сполук	-	1486,70 ± 37,17	-	16734,00 ± 418,35	-	185,24 ± 4,63

За результатами аналізу мажоритарною гідроксикоричною кислотою у канни садової трави е. г., хости ланцетолістої трави е. с. та пармелії бороздчатої сланей е. с. була кофейна кислота. При цьому серед флавоноїдів у канни садової трави е. г. кількісно переважав рутин, у хости ланцетолістої трави е. с. – ізоорієнтин та робінін, у пармелії бороздчатої сланей е. с. – ізокверцитрин. Крім того, у пармелії бороздчатої сланей е. с. було ідентифіковано емодин та б лишайникових кислот (рис. 32), серед яких домінувала уснінова кислота.

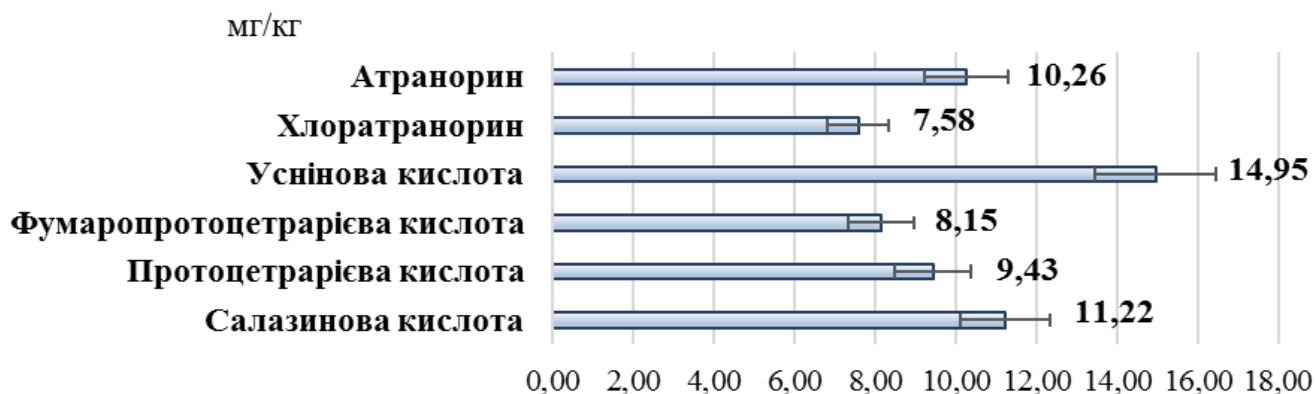


Рис. 32 Якісний склад та кількісний вміст лишайникових кислот у пармелії бороздчатої сланей екстракті сухому

Для подальшої стандартизації одержаних екстрактів було вивчено їх якісний склад методами ПХ та ТШХ, а також визначено кількісний вміст фенольних сполук методом абсорбційної спектрофотометрії. В усіх досліджуваних екстрактах було ідентифіковано хлорогенову та кофейну кислоти, кверцетин, лютеолін та гіперозид. Результати визначення кількісного вмісту БАР в одержаних екстрактах наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Кількісний вміст БАР у досліджуваних екстрактах ($m = 5$, $p < 0,05$)

Досліджуваний екстракт	Кількісний вміст БАР, %				
	поліфенольні сполуки	гідроксикоричні кислоти	флавоноїди	стероїдні сполуки	лишайникові кислоти
Моркви посівної коренеплодів е.г.	6,89 ± 0,17	3,46 ± 0,07	2,67 ± 0,07	0,26 ± 0,01	—
Моркви трави е.г.	11,70 ± 0,29	7,09 ± 0,18	3,01 ± 0,08	0,38 ± 0,01	—
Моркви плодів е.с.	12,43 ± 0,31	4,29 ± 0,11	0,61 ± 0,02	0,21 ± 0,01	—
Канни садової трави е.г.	14,83 ± 0,37	3,52 ± 0,09	6,97 ± 0,17	0,15 ± 0,01	—
Хости ланцетолістої трави е.с.	13,44 ± 0,34	4,12 ± 0,10	3,90 ± 0,10	0,74 ± 0,02	—
Пармелії бороздчатої сланей е.с.	23,70 ± 0,59	2,68 ± 0,07	3,95 ± 0,10	0,97 ± 0,02	6,11 ± 0,15

Примітка. «-» – не визначали.

За результатами проведених фітохімічних досліджень розроблено проекти МКЯ «Моркви посівної коренеплодів екстракт густий», «Моркви трави екстракт густий», «Моркви плодів екстракт сухий», «Канни садової трави екстракт густий», «Хости ланцетолістої трави екстракт сухий» та «Пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий».

Розроблено методики ідентифікації фенольних сполук методом ТШХ, ідентифікації та визначення кількісного вмісту пуерарину методом ВЕРХ, а також визначення кількісного вмісту поліфенолів та флавоноїдів методом абсорбційної спектрофотометрії відповідно до вимог ДФУ для дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил. Запропоновані методики контролю якості були апробовані й упроваджені у промислове виробництво ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», увійшли до відповідних специфікацій на дієтичну добавку Мемокор (ТУ У 15.8-34414427-002:2008) та лікарський засіб Неокардил (реєстраційне посвідчення UA/11357/01/01).

Із використанням сучасних комп'ютерних технологій методами *in silico* проведено прогнозування фармакологічної активності БАР, що превалювали в екстрактах: їх напівлетальної дози, класу токсичності, спектр біологічної активності.

На основі результатів визначення кількісного вмісту БАР в одержаних екстрактах, прогнозування їх LD₅₀ за допомогою програмного забезпечення GUSAR Online та зіставлення з результатами визначення гострої токсичності досліджуваних екстрактів у експерименті на тваринах було виведено лінійну залежність напівлетальної дози екстракту від прогнозованої LD₅₀ БАР, що входять до їх складу. Ця математична модель була взята за основу при розробці програмного забезпечення для прогнозування напівлетальної дози екстрактів під умовною назвою «TOTALTOX».

Попередні результати прогнозування за допомогою запропонованої програми показали, що напівлетальні дози досліджуваних екстрактів перевищують 5000 мг/кг, що співпадало із результатами фармакологічних досліджень. Це дозволило віднести їх до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова.

За допомогою платформи PASS Online було проведено експрес-скринінг біологічної активності домінуючих компонентів одержаних екстрактів. Результати досліджень дозволили прогнозувати для аналізованих екстрактів високу ймовірність прояву кардіопротекторної, антиоксидантної та ангіопротекторної дії.

Методом молекулярного докінгу досліджено перспективність БАР розроблених екстрактів як субстанцій із антиоксидантними та кардіопротекторними властивостями шляхом прогнозування їх афінності до пероксиредоксину-5 та ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду (рис. 33) – ключових білків, що відповідають в організмі за прояв кардіопротекторного та антиоксидантного ефектів відповідно.

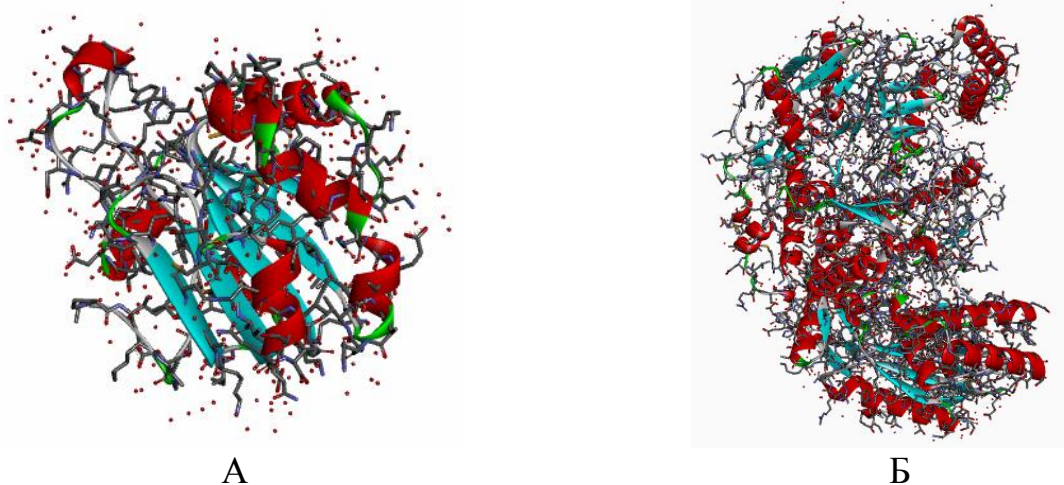


Рис. 33 Кристалічна структура 1HD2 пероксиредоксину-5 (А) та 1NSE ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду (Б)

Дослідження проводили з використанням програмного забезпечення MOE, візуалізацію результатів здійснювали за допомогою Discovery Studio Visualizer 3.0. Ступінь спорідненості лігандів до обраних білків оцінювали за значенням скорингової функції (табл. 6).

Таблиця 6

Результати обчислення скорингової функції

Сполука	Значення скорингової функції	
	пероксиредоксин-5 (PDB код 1HD2), Енергія нативного ліганду -3938,880 ккал/моль	ендотеліальна синтетаза нітрогену оксиду (PDB код 1NSE), Енергія нативного ліганду - 72,716 ккал/моль
1	2	3
Уснінова кислота	- 12136,572	32,138
Хлорогенова кислота	- 15170,298	- 3,062
Кофейна кислота	- 24812,427	- 21,477
Ферулова кислота	- 14974,810	- 57,994
Лютеолін	- 11863,200	- 360,599
Цинарозид	- 7197,118	- 100,120
Рутин	- 5873,200	- 532,321

1	2	3
Гіперозид	- 1254,110	- 90,101
Ізокверцитрин	- 533,386	0,785
Робінін	- 441,642	- 187,826
Ізоорієнтин	- 214,448	- 12,846

За результатами порівняння скорингових функцій серед обраних сполук найвищий афінитет до пероксиредоксину-5 виявила кофейна кислота (рис. 34), до ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду – рутин (рис. 35). Відмічено, що всі гідроксикоричні кислоти та уснінова кислота мали високу афінність до пероксиредоксину-5. Оптимальні значення скорингової функції було обчислено для лютеоліну (рис. 36). Високу афінність до ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду мали також флавоноїди робінін, цинарозид та гіперозид. Оскільки ці сполуки домінували в одержаних екстрактах із досліджуваних видів сировини було спрогнозовано наявність у них антиоксидантного та кардіопротекторного ефектів.

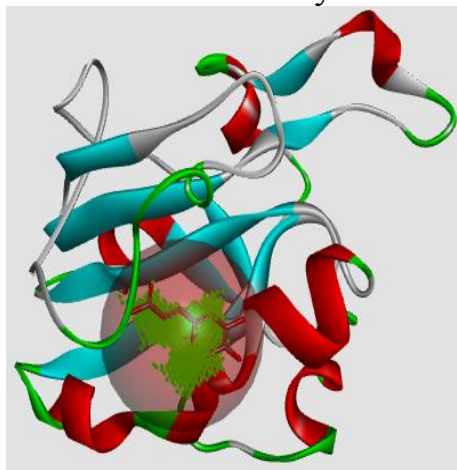


Рис. 34 Кофейна кислота в активному сайті пероксиредоксину-5

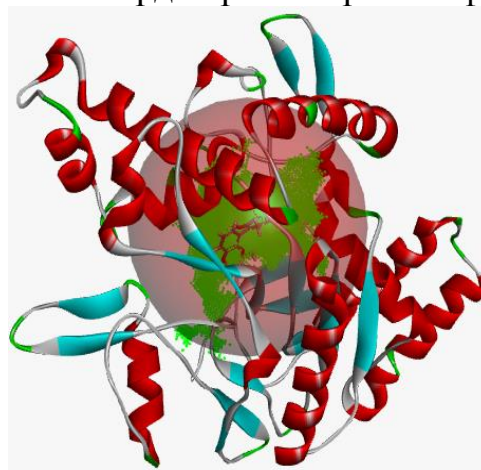
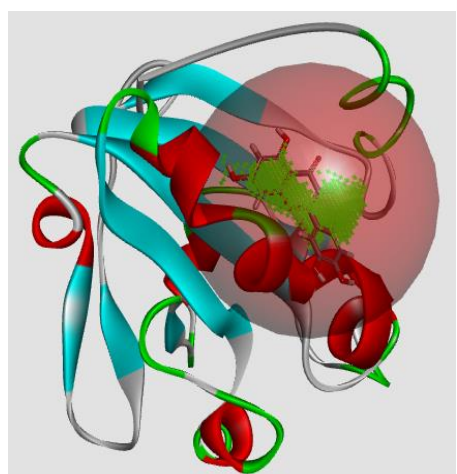
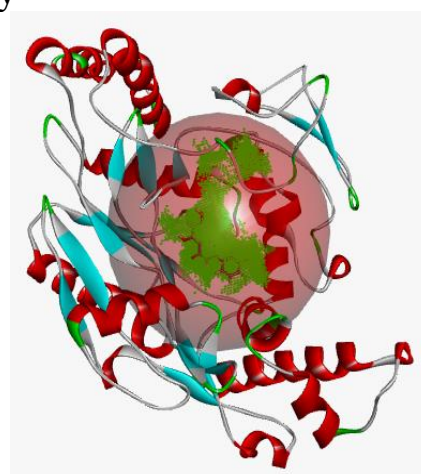


Рис. 35 Рутин в активному сайті ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду



А



Б

Рис. 36 Лютеолін в активному сайті пероксиредоксину-5 (А) та ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду (Б)

Результати докінгу підтверджено в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

Визначення антиоксидантного потенціалу проводили *in vitro* методом ВЕРХ в еквіваленті тролоксу. За результатами експерименту усі досліджувані екстракти мали антиоксидантний потенціал (рис. 37).



Рис. 37 Антиоксидантний потенціал одержаних екстрактів в еквіваленті тролоксу

Вивчення антиоксидантної та кардіопротекторної активності *in vivo* проводили на базі Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського під керівництвом д. біол. н., проф. Л. С. Фіри. Встановлено, що моркви посівної коренеплодів е. г. у дозі 200 мг/кг, моркви трави е. г., канни садової трави е. г. та пармелії бороздчатої сланей е. с. у дозі по 150 мг/кг, моркви плодів е. с. та хости ланцетолистої трави е. с. у дозі по 100 мг/кг виявляли виражену антиоксидантну та кардіопротекторну активність.

За результатами проведених фітохімічних та фармакологічних досліджень одержано патенти України на корисну модель «Лікарський рослинний засіб з кардіопротекторною активністю» № 132582 від 25.02.2019 р., «Кардіопротекторний лікарський засіб» № 132583 від 10.01.2019 р. та «Лікарський рослинний засіб з антиоксидантною та кардіопротекторною активністю» № 137367 від 10.10.2019 р.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено результати теоретичного обґрунтування та практичного вирішення проблеми цілеспрямованого пошуку перспективних джерел лікарських рослинних засобів, що впливають на серцево-судинну систему, розробки методів контролю якості за вимогами ДФУ на рослинну сировину та запропоновано лікарські засоби на основі комплексного фармакогностичного вивчення сировини моркви дикої, моркви посівної, канни садової, деяких видів хости та пармелії.

1. Критичний аналіз наукової інформації дозволив окреслити сучасний стан проблеми лікування серцево-судинних захворювань, виділити основні напрямки їх фітотерапії та раціонально аргументувати вибір об'єктів дослідження.

2. Проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку препаратів, що впливають на серцево-судинну систему, та вивчення попиту на них виявив дефіцит кардіопротекторних засобів, зокрема на основі БАР природного походження, що підтвердило доцільність розширення асортименту цього сегмента ринку та створило теоретичні підстави для подальших експериментальних досліджень.

3. В усіх досліджуваних об'єктах вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст полісахаридів, органічних, жирних та амінокислот, фенольних речовин, сполук терпенової природи, мінеральних елементів.

Методом ВЕРХ проведено ідентифікацію та кількісне визначення фенольних речовин. Установлено, що вміст фенольних сполук у коренеплодах моркви дикої та моркви посівної знаходився в межах 252,39-274,41 мг/кг, у траві – 27,50-35,98 г/кг, у плодах – 661,87-1447,94 мг/кг. Вміст фенольних сполук у траві канни садової не перевищував 729,17 мг/кг. Найвищий вміст фенольних сполук було відмічено у траві хости ланцетолистої – 1580,36 мг/кг та сланях пармелії бороздчатої – 235,79 мг/кг.

Методом іоннообмінної рідинно-колункової хроматографії досліджено амінокислотний склад сировини. В усіх об'єктах відмічено високий вміст цистеїну, метіоніну та аспарагінової кислоти.

Методом ГХ здійснено ідентифікацію та кількісне визначення жирних кислот, сполук терпенової природи, зокрема стероїдних речовин. Установлено, що в усіх зразках сировини переважали ненасичені жирні кислоти, домінуючими серед яких були олеїнова, лінолева та ліноленова кислоти.

Серед терпенових сполук в усіх зразках моркви дикої та моркви посівної домінували каротол, каріофілен та каріофілен оксид. Найвищий вміст терпенових сполук був у плодах моркви посівної сорту Оленка (4340,96 мг/кг). У траві досліджуваних сортів канни садової превалювали фарнезилацетон, гексагідроксифарнезилацетон та фітол. Найвищий вміст терпенових сполук відмічено у траві канни садової сорту Лівадія (1197,76 мг/кг). У траві досліджуваних видів хости переважали фітол, геранілацетон, β -неролідол. Найбільше терпеноїдів накопичувалось у траві хости Зібольда – 856,89 мг/кг. Вміст терпенових сполук у сланях досліджуваних видів пармелії відрізнявся незначно і коливався від 29,61 до 47,00 мг/кг. В усіх зразках домінував борнеол.

Методом ГХ встановлено, що в усіх зразках сировини моркви, канни та хости домінуючими сполуками були кампестерол, стигмастерол та β -ситостерол. У сланях досліджуваних видів пармелії переважали стероїди: ліхестерол та β -ситостерол. Найвищий вміст суми стероїдних сполук за результатами спектрофотометричного визначення був у траві хости подорожникової (2,71 %).

4. Методом абсорбційної спектрофотометрії визначено кількісний вміст різних БАР, найбільше значення серед яких встановлено: суми вільних амінокислот – у траві хости Зібольда (2,10 %), суми поліфенольних сполук – у сланях пармелії бороздчатої (8,92 %), гідроксикоричних кислот – у траві моркви посівної сорту Нантська харківська (2,65 %), флавоноїдів – у траві канни садової сорту Темна ніч (2,59 %), кумаринів – у плодах моркви дикої (0,85 %), антоціанів – у траві канни садової сорту Темна ніч (2,01 мг/кг), проціанідинів – у траві канни садової сорту Суєвія (530,26 мг/кг), хлорофілів а та b, суми каротиноїдів, лікопіну, суми стероїдних сполук – у траві хости подорожникової (2,71 %), суми лишайникових кислот – у сланях пармелії перлинової (1,45 %).

Методом перегонки з водяною парою визначено вміст ефірної олії (найвищий вміст у плодах моркви дикої та моркви посівної – від 1,20 до 1,30 %), гравіметричним методом – вміст полісахаридів (максимальний вміст у траві канни

садової сорту Ліберті – 25,73 %), алкаліметричним – вміст органічних кислот (максимальний вміст у траві канни садової сорту Артек – 6,28 %).

На основі проведених фітохімічних досліджень встановлено, що якісний склад та кількісний вміст БАР в однакових видах сировини моркви дикої та моркви посівної усіх сортів відрізнявся незначно. Хімічний склад трави канни садової за сортами був майже ідентичним. Найвищий вміст основних груп БАР було відмічено у траві хости ланцетолистої та сланях пармелії бороздчатої. Тому коренеплоди, траву та плоди моркви, траву канни садової, траву хости ланцетолистої та слані пармелії бороздчатої було обрано для подальших досліджень.

5. Для обраних видів лікарської рослинної сировини досліджено морфолого-анатомічну будову та встановлено основні діагностичні ознаки. Визначено показники якості згідно з вимогами ДФУ для обраних видів сировини. Розроблено проект національної монографії «Моркви дикої плоди^N», яка увійшла до ДФУ 2.4. Розроблено методику визначення кількісного вмісту суми лишайникових кислот у пармелії бороздчатої сланях та визначено її основні валідаційні характеристики за вимогами ДФУ. Розроблено проекти МКЯ «Моркви посівної коренеплоди», «Моркви трава», «Канни садової трава», «Хости ланцетолистої трава» та «Пармелії бороздчатої слані».

6. На основі результатів визначення в обраних видах сировини вмісту екстрактивних речовин та їх якісного складу визначено оптимальний екстрагент. Методом математичного планування дробного трьохфакторного експерименту здійснено підбір оптимальних умов екстракції БАР. Одержано моркви посівної коренеплодів екстракт густий, моркви трави екстракт густий, моркви плодів екстракт сухий, канни садової трави екстракт густий, хости ланцетолистої трави екстракт сухий та пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий.

7. Методом ВЕРХ в одержаних екстрактах ідентифіковано фенольні сполуки та визначено їх кількісний вміст. Хроматографічними методами досліджено якісний склад, спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст основних груп фенольних сполук, максимальний вміст яких був: поліфенолів – у пармелії бороздчатої сланей екстракті сухому (23,70 %), гідроксикоричних кислот – у моркви трави екстракті густому (7,09 %), флавоноїдів – у канни садової трави екстракті густому (6,97 %), суми стероїдних сполук – у пармелії бороздчатої сланей екстракті сухому (0,97 %), суми лишайникових кислот – у пармелії бороздчатої сланей екстракті сухому (6,11 %). Розроблено проекти МКЯ «Моркви посівної коренеплодів екстракт густий», «Моркви трави екстракт густий», «Моркви плодів екстракт сухий», «Канни садової трави екстракт густий», «Хости ланцетолистої трави екстракт сухий» та «Пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий».

8. Проведено фітохімічне дослідження вмісту капсул дієтичної добавки Мемокор та лікарського засобу Неокардил, в яких методами ПХ, ТШХ та ВЕРХ ідентифіковано гідроксикоричні кислоти, флавоноїди та терпенові сполуки. Спектрофотометричним методом у дієтичній добавці Мемокор та лікарському засобі Неокардил визначено кількісний вміст поліфенолів, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот, методом ВЕРХ – пуерарину. На основі проведених досліджень розроблено методики ідентифікації фенольних сполук методом ТШХ, ідентифікації та кількісного вмісту пуерарину, визначення кількісного вмісту

поліфенольних сполук та флавоноїдів та запропоновано проекти МКЯ «Мемокор» та «Неокардил». Розроблені методики аналізу було апробовано, впроваджено у промисловий процес ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» та використано при розробці відповідних специфікацій дієтичної добавки Мемокор (затверджено у ТУ У 15.8-34414427-002:2008) та лікарського засобу Неокардил (реєстраційне посвідчення UA/11357/01/01).

9. Прогнозування токсичності одержаних екстрактів та спектра біологічної активності проводили методами *in silico*. На підставі фітохімічного дослідження якісного складу та кількісного вмісту БАР в одержаних екстрактах та прогнозованої для них за допомогою програмного забезпечення GUSAR Online LD₅₀ розроблено проєкт програмного продукту для прогнозування напівлетальної дози одержаних екстрактів.

Методом молекулярного докінгу проведено прогнозування афінності домінуючих БАР до пероксиредоксину-5 та ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду. Установлено, що найвищий афінітет до пероксиредуктази-5 мали кофейна, хлорогенова, ферулова та уснінова кислоти, до ендотеліальної синтетази нітрогену оксиду – рутин. Оптимальні значення скорингової функції одночасно для обох досліджуваних білків показав лютеолін. Оскільки досліджувані БАР були мажоритарними в одержаних екстрактах, це дозволило прогнозувати наявність у них антиоксидантної та кардіопротекторної дії.

10. Результати комп'ютерного прогнозування були підтверджені у дослідах *in vitro* та *in vivo*. Антиоксидантний потенціал одержаних екстрактів у еквіваленті тролоксу визначали *in vitro* методом ВЕРХ. Усі одержані екстракти мали антиоксидантний потенціал. Найкращі результати показали моркви коренеплодів екстракт густий (10,37 мг/кг) та моркви плодів екстракт сухий (8,79 мг/кг).

Результати фармакологічних досліджень довели, що одержані екстракти належать до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова. Установлено, що моркви посівної коренеплодів екстракт густий у дозі 200 мг/кг, моркви трави екстракт густий у дозі 150 мг/кг, моркви плодів екстракт сухий у дозі 100 мг/кг, канни садової трави екстракт густий у дозі 150 мг/кг, хости ланцетолистої трави екстракт сухий у дозі 100 мг/кг та пармелії бороздчатої сланей екстракт сухий у дозі 150 мг/кг виявляли виражену кардіопротекторну та антиоксидантну активність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. The study of *Hosta lancifolia* rhizomes with roots, leaves and flowers volatile components / Mooen F. Dababneh, Victoria V. Protska, Olexandra A. Kyslychenko and Iryna O. Zhuravel. *Der Pharma Chemica*. 2016. V. 8 (20). P. 214-219. (Особистий внесок: огляд літературних джерел, планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

2. Вивчення жирнокислотного складу сировини моркви посівної сортів «Яскрава» та «Нантська харківська» / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, О. А. Кисличенко, Н. Є. Бурда. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 4. С. 21-24. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

3. Процька В. В., Кисличенко О. А., Журавель І. О. Аналіз жирнокислотного складу сировини хости ланцетолистої *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 2 (2). С. 24-29. (Особистий внесок: огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

4. Пазюк Д.-М. В., Кисличенко О. А., Журавель І. О. Порівняльний аналіз вмісту пігментів у траві моркви посівної сортів «Яскрава» та «Нантська харківська». *Фітотерапія. Часопис*. 2017. №3. С. 49-52. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту та оформлення матеріалів у друкованому вигляді).

5. HPLC determination of phenolic acids in the underground part of carrots of «Nantska Kharkivska» and «Yaskrava» varieties / Darina-Maria V. Pazyuk, Moeen F. Dababneh, Iryna A. Zhuravel, Alexandra A Kyslychenko, Nadezhda Ye. Burda, Sergey I. Korniyenko, and Elena N. Mogilnaya. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. V. 8(2). P. 1833-1836. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

6. Вивчення летких фракцій сировини моркви посівної сортів «Яскрава» та «Нантська харківська» / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, О. А. Кисличенко, Н. Є. Бурда *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. №3 (7). P. 32-37. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

7. Вивчення стероїдних сполук у сировини моркви посівної сортів «Яскрава» та «Нантська харківська» / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, О. А. Кисличенко, Н. Є. Бурда. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. №1. С. 31-33. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

8. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження жирних кислот у сланях пармелії перлинової. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 4. С. 40-43. (Особистий внесок – проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

9. Тимофеева С. В., Журавель И. А., Кисличенко А. А. Исследование жирнокислотного состава листьев и цветков канны садовой (*Canna×hybrida Hort.*) методом газовой хроматографии. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 4. С. 410-415. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

10. The determination of qualitative composition and quantitative content of steroidal compounds in *Hosta plantaginea* and *Hosta lancifolia* plant raw material / О. А. Kyslychenko, V. V. Protska, I. O. Zhuravel, V. V. Hutsol. *Journal of Pharmacy Research*. 2018. Vol. 12(3). P. 408-413. (Особистий внесок: проведено планування експерименту, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку).

11. The study of *Daucus carota* subsp. *sativus* fruits fatty acid composition of «Olenka», «Kharkivska Nantska» and «Yaskrava» varieties / О. А. Kyslychenko, V. V. Protska, I. O. Zhuravel, V. V. Hutsol *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. № 9 (6). P. 307-312. (Особистий внесок: планування

експерименту, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку).

12. The study of volatile compounds of *Parmelia perlata* thallus / O. A. Kyslychenko, V. V. Protska, I. O. Zhuravel, V. V. Hutsol *Pharmacia*. 2018. Vol. 65, №. 3. P. 11-16. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку).

13. Tymofieieva S., Kyslychenko O., Zhuravel I. The study of phenolic compounds in *Canna lily* flowers using HPLC. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2018. № 5(1). P. 18-20. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку).

14. Кисличенко А. А., Процька В. В., Журавель І. А. Определение содержания антоцианов и процианидинов в корневищах, листьях, цветках и траве канны садовой. *Рецепт*. 2018. № 3. С. 323-329. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів).

15. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Визначення кількісного вмісту лишайникових кислот у сланях пармелії бороздчатої, пармелії перлинової та пармелії блукаючої казахського та російського походження. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. №. 2. С. 46-51. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів).

16. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження первинних метаболітів сланей пармелії бороздчатої. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 3. С. 53-58. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів).

17. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту суми амінокислот у сировині моркви посівної сортів «Яскрава», «Нантська харківська», «Оленка», «Комет» та «Афалон». *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 1. С. 41-45. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів).

18. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Ідентифікація та визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів у листі, квітках та траві канни садової сортів «Америка», «Президент» та «Маестро». *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 16-25. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів).

19. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження мінерального складу сланей пармелії перлинової. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20. № 1. С. 117-122. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів, комп'ютерна обробка матеріалів).

20. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Підбір оптимальних умов при розробці технології отримання 50% етанольного екстракту плодів моркви посівної з використанням методу математичного планування. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 4. С. 67-71. (Особистий внесок: планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів).

21. Kyslychenko O., Protska V., Zhuravel I. Phytochemical research of vagrant *Parmelia* thalli as a prospective source of certain nutrients. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 30. P. 44-49. (Особистий внесок:

планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів, комп'ютерна обробка матеріалів, підготовка статті до друку).

22. Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O. HPLC determination of phenolic compounds content in *Parmelia sulcata* and *Parmelia vagans* thalli. *Pharmacia*. 2019. № 66 (4). P. 161-164. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів, комп'ютерна обробка матеріалів, підготовка статті до друку).

23. The Study of *Hosta sieboldiana*, *Hosta ventricosa* and *Hosta lancifolia* herb polyphenolic compounds by high performance liquid chromatography technique / Oleksandra A. Kyslychenko, Viktoriia V. Protska, Iryna O. Zhuravel, Andrii I. Fedosov, Oleksandr V. Dobrovolnyi. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. № 10. P. 1161-1165. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).

24. Дослідження анатомічних ознак плодів моркви дикої та моркви посівної / О. А. Кисличенко, О. О. Соколова, А. Г. Котов, В. В. Процька, І. О. Журавель, Е. Е. Котова *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 16-22. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення частини експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

25. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження фотосинтезувальних пігментів трави канни садової деяких сортів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. № 2. С. 141-147. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, комп'ютерна обробка матеріалів).

26. Кількісне визначення флавоноїдів у плодах моркви дикої та моркви посівної з використанням уніфікованої методики Державної Фармакопеї України / О. А. Кисличенко, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, В. В. Процька, І. О. Журавель. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 2. С. 29-33. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

27. Розробка методик ідентифікації плодів *Daucus carota* L. для включення в проект національної монографії Державної Фармакопеї України / О. А. Кисличенко, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, В. В. Процька, І. О. Журавель *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 1. С. 72-76. (Особистий внесок: планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

28. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Лікарський рослинний засіб з кардіопротекторною активністю: пат. на кор. мод. 132582 Україна. № u 201900175; заявл. 04.01.2019; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. (Особистий внесок: планування експерименту, одержання екстракту, аналіз та узагальнення результатів експерименту, оформлення патенту).

29. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Кардіопротекторний лікарський засіб: пат. на кор. мод. 132583 Україна. № u 201900269; заявл. 10.01.2019; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. (Особистий внесок: планування експерименту, одержання екстракту, аналіз та узагальнення результатів експерименту, оформлення патенту).

30. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Лікарський рослинний засіб з антиоксидантною та кардіопротекторною активністю: пат. на кор. мод. 137367 Україна. № u 201900152; заявл. 06.08.2019; опубл. 10.10.2019, Бюл. № 19.

(Особистий внесок: планування експерименту, одержання екстракту, аналіз та узагальнення результатів експерименту, оформлення патенту).

31. Процька В. В., Кисличенко О. А., Журавель І. О. Вивчення пігментів у листі хости подорожникової за стадіями вегетації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 18 листопада 2016 р. Харків. 2016. С. 486-488.

32. Вивчення ліпофільних фракцій з коренеплодів моркви посівної сортів «Яскрава» та «Нантська харківська» / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, О. А. Кисличенко, Н. Є. Бурда. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : мат. I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Харків. 2017. Т. 2. С. 253.

33. Процькая В. В., Кисличенко А. А. Количественное определение свободных карбоновых кислот в листьях хосты подорожниковой и хосты ланцетолистной по стадиям вегетации. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2017*: сб. тезисов докладов LXXI Междунар. научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Минск, 17-19 апреля 2017 г. Минск. 2017. С. 1553.

34. Тимофеева С. В., Кисличенко А. А. Определение содержания флавоноидов в листьях канны садовой. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки*: мат. XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящённой «Году молодёжи», Душанбе (Таджикистан), 28 апреля 2017. г. Душанбе. 2017. С. 327.

35. Usage of HPLC-MS technique for *Parmelia perlata* standardization by usnic acid content / O. Kyslychenko, O. Novosel, I. Zhuravel, O. Semenchenko. *Biopiracy and Phytomedicine: International conference on science and society*. Hilton Hotel & Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, July 24-28. 2017. Mainz, Germany. 2017. P. 78-79.

36. Пінкевич В. О., Кисличенко О. А., Новосел О. М. Визначення мономерного складу полісахаридів пармелії сланей. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє*: зб. наук. праць Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 29-30 вересня 2017. Харків. 2017. С. 100-101.

37. Кисличенко О. А., Пазюк Д.-М. В., Горяча Л. М., Журавель І. О. Ідентифікація фенольних сполук моркви посівної коренеплодів екстракту густого. *Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : International research and practice conference, Lublin, Republic of Poland, October 20-21, 2017. Lublin. 2017. P. 111-112.

38. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Динаміка накопичення суми стероїдних сполук в листі хости подорожникової. *Science and life* : Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 16-17 November 2017. Karlovy Vary. 2017. P. 157-159.

39. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання моркви посівної коренеплодів екстракту / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, Л. М. Горяча, О. А. Кисличенко *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє*: зб. наук. праць Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 29-30 вересня 2017. Харків. 2017. С. 97-98.

40. Кисличенко О. А., Пінкевич В. О. Перспективи дослідження лишайникових кислот. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*:

зб. наук. праць, вип. 4. м. Харків, 1-2 березня 2018. Харків. 2018. С. 106-109.

41. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження фенольних сполук у траві хости подорожникової. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : мат. І Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квітня 2018 р. Харків. 2018. С. 54.

42. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Визначення показників якості сланей пармелії бороздчатої. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження д. фарм. н., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квітня 2018 р. Харків. 2018. С. 273.

43. Kyslychenko O. A., Protska V. V. Determination of the quantitative content of flavonoids in the thalloms of *Parmelia sulcata* and *Parmelia perlata*. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv. NUPh 2018. P. 53.

44. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Визначення кількісного вмісту вільних карбонових кислот в сланях пармелії бороздчатої та пармелії перлинової. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації. (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України)*: мат. Всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р. Запоріжжя. 2018. С. 152-153.

45. Кисличенко А. А., Процькая В. В. Определение показателей качества слоевищ пармелии жемчужной. *Медицинская наука: новые возможности*: мат. XIII научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел», г. Душанбе, 27 апреля 2018 г., Душанбе. 2018. С. 29.

46. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження амінокислотного складу та визначення кількісного вмісту амінокислот в сланях пармелії бороздчатої та пармелії перлинової. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects* : матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. Харків. 2018. С. 163.

47. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Якісний та кількісний аналіз флавоноїдів у плодах моркви посівної сортів «Яскрава», «Нантська харківська» та «Оленка». *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : мат. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль. 2018. С. 23-25.

48. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження вуглеводів трави деяких видів хости. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матер. I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовтня 2018 р. Харків. 2018. С. 109.

49. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Аналіз сегменту лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему. *Науково-практичні засади загальної інженерної підготовки фахівців фармації* : мат. I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 25-26 жовтня 2018 р. Харків. 2018. С. 127-130.

50. Study of free aliphatic and aromatic carboxylic acids of *Daucus carota*

subsp. sativus fruits / O. A. Kyslychenko, V. V. Protska, I. O. Zhuravel, V. V. Hutsol *Science and Practice* : Abstracts of 9th international conference of pharmacy, Kaunas, 9th of November 2018. Kaunas. 2018. P. 100.

51. Кисличенко А. А., Процька В. В. Качественный и количественный анализ флавоноидов травы хосты. *Роль и место инновационных технологий в современной медицине*: матер. 66 годичной науч.-практ. конф. с междунар. участием. Душанбе, 23 ноября 2018. Душанбе. 2018. Т. II. С. 370.

52. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Стандартизація моркви посівної плодів екстракту сухого. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : мат. III Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків. 2018. С. 91-92.

53. Фармакопейна стандартизація плодів *Daucus carota* L. за макроскопічними ознаками / Е. Е. Котова, О. Г. Вовк, О. А. Кисличенко, Котов А. Г., Соколова О. О., Журавель І. О. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : мат. III Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків. 2018. С. 116-118.

54. Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O. Research on consumer's preferences at the pharmaceutical market of medicines that influence the cardiovascular system. *Universum View 10*: мат. Міжнар. наук.-практ. конф., м. Вінниця, 15 грудня 2018 р. Вінниця. 2018. С. 154-156.

55. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Вивчення якісного складу мономерних цукрів та визначення кількісного вмісту полісахаридів в траві канни садової деяких сортів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: мат. I наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 15 травня 2019 р. Харків. 2019. С. 97.

56. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Аналіз асортименту лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, на фармацевтичному ринку України. *Фармакоэкономика в Україні: стан і перспективи розвитку*: мат. XI наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 24 травня 2019 р. Харків. 2019. С. 49-51.

57. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот в траві канни садової деяких сортів. *Хімія природних сполук*: мат. Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 року. Тернопіль. 2019. С. 35-36.

58. Анатомічні ознаки коренеплодів моркви посівної: Інформаційний лист № 160-2017, протокол № 102 від 19.04.2017 р. / Д.-М. В. Пазюк, У. В. Гриненко, О. А. Кисличенко, І. О. Журавель К.: Укрмедпатентінформ, 2017. 4 с.

АНОТАЦІЯ

Кисличенко О. А. Фармакогностичне вивчення рослин для розробки лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. – Кваліфікаційна наукова праця 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, 2020

У дисертаційній роботі наведено результати теоретичного обґрунтування та

практичного вирішення проблеми цілеспрямованого пошуку перспективних джерел лікарських рослинних засобів, що впливають на серцево-судинну систему, розробки методів контролю якості за вимогами ДФУ на рослинну сировину та запропоновано лікарські засоби на основі комплексного фармакогностичного вивчення сировини моркви дикої, моркви посівної, канни садової, деяких видів хости та пармелії. Маркетингове дослідження дозволило виявити дефіцит кардіопротекторних лікарських засобів природного походження. Проведено фітохімічне вивчення та розроблено проєкт національної монографії ДФУ «Моркви дикої плоди^N», МКЯ на коренеплоди, траву та плоди моркви, траву канни садової, траву хости ланцетолистої, слані пармелії бороздчатої та лікарських засобів на їх основі. Розроблено методику визначення кількісного вмісту суми лишайникових кислот у сланях пармелії бороздчатої та визначено її основні валідаційні характеристики. Методом математичного планування було підбрано оптимальні умови екстракції БАР із досліджуваної сировини. Методами *in silico* проведено прогнозування антиоксидантної та кардіопротекторної активностей одержаних екстрактів. Розроблено програмне забезпечення для прогнозування напівлетальної дози екстрактів з ЛРС. Результати були підтвержені у досліджах *in vivo* та *in vitro*. Проведено наукові фітохімічні дослідження та розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР у дієтичній добавці Мемокор та лікарському засобі Неокардил.

Ключові слова: морква, канна, хоста, пармелія, стандартизація, екстракт, фенольні сполуки, Неокардил, Мемокор кардіопротекторна, антиоксидантна активність.

ANNOTATION

Kyslychenko O. A. Pharmacognostic study of plants for the development of drugs for the treatment of cardiovascular diseases. – Qualified scientific work as the manuscript.

The thesis for the Doctor of Pharmaceutical Sciences Degree in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis presents the results of theoretical substantiation and practical solution of the problem of purposeful search for promising sources of medicinal plants remedies that affect the cardiovascular system. The thesis present the development of Methods of Quality Control (MQC) according to the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine on plant raw materials, and proposed drugs based on complex pharmacognostic study of the plant raw material of *Daucus carota*, *Daucus carota* ssp. *sativus*, *Canna x hybrida*, and *Hosta* spp. and *Parmelia* spp.

Marketing study of drugs that affect the cardiovascular system has been conducted. Analysis of the State Register of Medicines has shown that there is a limited range of antioxidant and cardioprotective remedies. In addition, these drugs are not allocated to a separate group by ATX classification. A survey of practitioners, pharmacists and doctors from the most densely populated regions of Ukraine has revealed that there is a deficiency of domestic herbal remedies with cardioprotective activity in the pharmaceutical market of Ukraine.

Using modern methods of analysis (HPLC, GC, AAS, PC, TLC, spectrophotometry,

gravimetry, titrimetry, steam distillation), the quantitative content of polysaccharides, organic, fatty, hydroxycinnamic and amino acids, polyphenols, was identified and determined, coumarins, anthocyanins, procyanidines, essential oils, terpenes and steroid compounds, mineral elements, and the amount of lichen acids in the studied *Parmelia* thalli species. A method for determining the quantitative content of the amount of lichen acids in the *Parmelia sulcata* thalli is developed and its main validation characteristics are determined.

For the plant raw materials studied, numerical quality indicators were determined according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The morphological and anatomical structure of the analyzed objects was studied and their macro- and microscopic diagnostic features were determined. The project of the national monograph " *Dauci carotae* fructus^N", which is included into the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.4. The standardization parameters have been proposed and the MQC projects have been developed: "*Dauci carotae* ssp. *sativi* radices", "*Dauci carotae* herba", "*Cannae x hybridae* herba", "*Hostae lancifoliae* herba" and "*Parmeliae sulcatae* thalli".

The method of mathematical planning selected the optimal conditions of extraction in the development of technology for obtaining medicinal products from plant raw material of *Daucus carota*, *Daucus carota* ssp. *sativus*, *Canna x hybrida*, *Hosta lancifolia* and *Parmelia sulcata*. The qualitative composition and quantitative content of phenolic compounds was investigated. Projects of MQC "*Dauci carotae* ssp. *sativi* radicibus extractum spissum", "*Dauci carotae* herbae extractum spissum", "*Dauci carotae* fructuum extractum siccum", "*Cannae x hybridae* herbae extractum spissum", "*Hostae lancifoliae* herbae extractum siccum" and "*Parmeliae sulcatae* thalliorum extractum siccum" have been developed.

Scientific phytochemical research has been carried out and methods of identification of phenolic compounds by TLC method, identification and quantification of puerarin by HPLC method and determination of quantitative content of polyphenols and flavonoids by absorption spectrophotometry in dietary supplements Memocor and plant drug Neocardil that have been tested and incorporated into the manufacturing process of the Limited Liability Company "VALARTIN PHARMA" and were approved in the relevant specifications.

The *in silico* methods (molecular docking, PASS and GUSAR prediction) predicted the spectrum of biological activity and toxicity of the prevailing biologically active compounds in extracts. Software for forecasting half-lethal doses of medicinal plant extracts has been developed.

Molecular docking has established the affinity of these compounds to peroxyreductase-5 and endothelial nitrogen oxide synthase, the key proteins responsible for the antioxidant and cardioprotective effects in the body. The obtained results made it possible to predict the high probability of antioxidant and cardioprotective activity of the obtained extracts.

The prediction results were confirmed by *in vivo* and *in vitro* experiments. According to the results of pharmacological studies, all investigated extracts are classified as V class toxicity (almost non-toxic substances) according to the classification by Sydorov K.K. In the minimum conditionally therapeutic dose of 200 mg/kg for *Dauci carotae* ssp. *sativi* radicibus extractum spissum, 150 mg/kg for *Dauci carotae* herbae extractum spissum, *Cannae x hybridae* herbae extractum spissum and *Parmeliae sulcatae* thalliorum extractum siccum and 100 mg/kg for *Daucus carota* fructuum extractum siccum and *Hostae lancifoliae* herbae extractum siccum exhibited

expressed antioxidant and cardioprotective activity. In addition, the HPLC method determined the antioxidant potential of the obtained extracts in trolox equivalent.

Key words: *Daucus carota*, *Daucus carota* ssp. *sativus*, *Canna x hybrida*, *Hosta* spp., *Parmelia* spp., standardization, extract, phenolic compounds, Neocardil, Memocor, cardioprotective action, antioxidant action.

АННОТАЦИЯ

Кисличенко А. А. Фармакогностическое изучение растений для разработки лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. – Квалификационная научная работа 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, 2020.

В диссертационной работе представлены результаты теоретического обоснования и практического решения проблемы целенаправленного поиска перспективных источников лекарственных растительных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, разработки методов контроля качества по требованиям ГФУ на растительное сырье и предложены лекарственные средства на основе комплексного фармакогностического изучения сырья моркови дикой, моркови посевной, канны садовой, некоторых видов хосты и пармелии. Маркетинговое исследование позволило обнаружить дефицит кардиопротекторных ЛС природного происхождения. Проведены фитохимические исследования и разработаны проект национальной монографии ГФУ «Моркови дикой плоды^N», методы контроля качества на корнеплоды, траву та плоды моркови, траву канны садовой, траву хосты ланцетолистой и лекарственных средств на их основе. Разработана методика определения количественного содержания суммы лишайниковых кислот в слоевищах пармелии бороздчатой и установлены ее основные валидационные характеристики. Методом математического планирования были подобраны оптимальные условия экстракции БАВ из исследуемого сырья. Методами *in silico* проведено прогнозирование антиоксидантной и кардиопротекторной активностей полученных экстрактов. Разработано программное обеспечение для прогнозирования полулетальной дозы экстрактов из ЛРС. Результаты были подтверждены в опытах *in vivo* и *in vitro*. Проведены научные фитохимические исследования и разработаны методики идентификации и определения количественного содержания БАВ в диетической добавке Мемокор и лекарственном средстве Неокардил.

Ключевые слова: морковь, канна, хоста, пармелия, стандартизация, экстракт, фенольные соединения, Неокардил, Мемокор кардиопротекторная, антиоксидантная активность.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АСС – атомно-абсорбційна спектрофотометрія
АТХ – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація лікарських засобів
БАВ – биологически активные вещества
БАР – біологічно активні речовини
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ГХ – газова хроматографія
ГФУ – Государственная Фармакопея Украины
ДФУ – Державна Фармакопея України
е. г. – екстракт густий
е. с. – екстракт сухий
ЛРС – лікарська рослинна сировина
МКЯ – методи контролю якості
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
ПХ – паперова хроматографія
ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю
ТФС – Тимчасова фармакопейна стаття
ТШХ – тонкошарова хроматографія
Час утр. – час утримування
САWI – Computer Assisted Web Interviewing

Підписано до друку 19.08.2020. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman.
Умов.-друк. арк. 1,9. Тираж 100 пр. Зам. №0906/1-18.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстру юридичних та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 2400000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail: bookfabrik@mail.ua