

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра фармакогнозії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ФІТОХІМІЧНЕ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЕКСТРАКТІВ ЗОЛОТУШНИКА ЗВИЧАЙНОГО (*SOLIDAGO
VIRGAUREA L.*)»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм21(1,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юрій ГРИЦИК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії, д.фарм.н., професор Олег КОШОВИЙ

Рецензент: завідувачка кафедри медичної хімії,
д.фарм.н., професор Ліна ПЕРЕХОДА

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проведено дослідження фітохімічного складу та фармакологічної активності екстрактів трави золотушника звичайного, отриманого різними розчинниками, та показана перспектива створення на їх основі нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю.

Кваліфікаційна робота викладена на 77 сторінках машинописного тексту. Обсяг основного тексту кваліфікаційної роботи складає 57 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 9 таблицями та 2 рисунками, включає 2 додатки.

Ключові слова: золотушник звичайний, трава, екстракти, біологічно активні речовини, гепатопротекторна активність

ANNOTATION

In the qualification work a study of the phytochemical composition and pharmacological activity of extracts of the common goldenrod herb obtained with various solvents was carried out, and the prospect of creating new medicinal products with hepatoprotective activity based on them was shown.

Qualification work is presented on 77 pages of typewritten text. The volume of the main text of the qualifying work is 57 pages of printed text. The work is illustrated with 9 tables and 2 figures, includes 2 appendices.

Key words: *Solidago virgaurea*, herb, extracts, biologically active substances, hepatoprotective activity

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. <i>SOLIDAGO VIRGAUREA</i> L.: ЗАСТОСУВАННЯ, ФІТОХІМІЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ (огляд літератури).....	8
1.1. Загальна характеристика представників роду <i>Solidago</i> L.....	8
1.2. Етнофармакологічне застосування представників роду <i>Solidago</i> L.	11
1.3. Хімічний склад сировини <i>S. virgaurea</i>	15
1.4. Фармакологічна активність та лікарські засоби представників роду <i>Solidago</i>	21
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	35
РОЗДІЛ 3. ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕКСТРАКТІВ ЗОЛОТУШНИКА ЗВИЧАЙНОГО	40
3.1. Одержання екстрактів з трави золотушника звичайного	40
3.2. Якісне визначення БАР у екстрактах золотушника звичайного	41
3.3. Кількісне визначення БАР у екстрактах золотушника звичайного	44
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЗОЛОТУШНИКА ЗВИЧАЙНОГО.....	48
4.1. Встановлення токсичності екстрактів	48
4.2. Вивчення антимікробної та антифунгальної активності екстрактів	49
4.3. Вивчення протизапальної активності екстрактів золотушника	51
4.4. Вивчення гепатопротекторної активності екстрактів трави золотушника звичайного	53
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	56
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	58
ДОДАТКИ.....	77

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

S. – *Solidaglo*;

АлАТ – аланінамінотрансферази;

БАР – біологічно активні речовини;

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;

ГХ-МС - газова хромато-мас-спектрометрія;

ДФУ – Державна фармакопея України;

З. – золотушник;

ЗЗ-В - екстракт золотушника звичайного (екстрагент – вода очищена);

ЗЗ-4 - екстракт золотушника звичайного (екстрагент – 40 % етанол);

ЗЗ-7 - екстракт золотушника звичайного (екстрагент – 70 % етанол);

ЗЗ-9 - екстракт золотушника звичайного (екстрагент – 90 % етанол);

ЛРС – лікарська рослинна сировина;

НТД – нормативно-технічна документація;

ПХ - паперова хроматографія;

СФМ – спектрофотометрія;

ТШХ - тонкошарова хроматографія;

ФС – фармакопейна стаття.

ВСТУП

Актуальність теми. Види роду Золотушник (З.) (*Solidago* L.) – багаторічні трав'янисті рослини родини Айстрові (*Asteraceae*). У світовій флорі відомо понад 100 видів, на території країн СНД зростає 16 дикорослих та 5 – 6 здичавілих видів. Батьківщиною рослини є Північна Америка. В медичній практиці застосовують з. канадський (*Solidago canadensis* L.) або з. гігантський (*Solidago gigantea* L.). Народна медицина застосовує з. звичайний (*Solidago virgaurea* L.). В Україні з. канадський вирощують як декоративну рослину, яка іноді дичавіє і росте як бур'ян на городах чи в садах.

Види роду Золотушник вміщують велику кількість БАР. Трава з. канадського вміщує флавоноїди, ефірну олію, гідроксикоричні кислоти, кумарини, дубильні речовини, сапоніни, каротин, вітаміни РР і С, макро- і мікроелементи. Хімічний склад з. звичайного вивчено недостатньо. Відомо, що рослина містить флавоноїди, ефірну олію, сапоніни, органічні кислоти, каротин, дубильні, гіркі та слизисті сполуки, смоли.

Препарати видів золотушника проявляють сечогінні, жовчогінні, антибактеріальні, протизапальні та в'яжучі властивості. Їх застосовують при лікуванні пієліту, поліартрити, пієлонефриту та порушеннях роботи сечовидільної системи у літніх людей, а також для розчинення та виведення каменів з нирок. Сухий екстракт з. канадського входить до складу комплексних лікарських препаратів: Марелін, Фітолізін, Простамед.

В народній медицині настій трави золотушника вживають при захворюваннях нирок, сечовивідних шляхів, печінки тощо. Зовнішньо золотушник використовують при лікуванні гнійних ран, фурункульозу, абсцесів ясен у вигляді промивань і компресів.

Тому, актуальним є дослідження видів роду Золотушник, які мають багатий вміст природніх БАР, та розробка нових ефективних лікарських засобів рослинного походження.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів трави золотушника звичайного для встановлення перспективи створення на їх основі нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю.

Для вирішення поставленої мети впливають такі **завдання**:

- провести аналіз літературних джерел щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу та застосування в медицині видів роду Золотушник;
- одержати екстракти з трави з. звичайного використовуючи різні розчинники;
- дослідити хімічний склад екстрактів з трави з. звичайного;
- встановити токсичність та вивчити антимікробну, протигрибкову, протизапальну та гепатопротекторну активність екстрактів;

Об'єкти дослідження. Екстракти з трави з. звичайного, отримані різними розчинниками.

Предмет дослідження. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту основних груп БАР, вивчення хімічного складу екстрактів трави видів золотушника, опрацювання технологічних параметрів отримання екстрактів та вивчення фармакологічної активності екстрактів.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань використано наступні методи:

- фізичні, фізико-хімічні та хімічні – ідентифікація та кількісне визначення БАР в екстрактах;
- токсикологічні – вивчення гострої токсичності екстрактів трави золотушника;
- фармакологічні – вивчення протизапальної та гепатопротекторної активності екстрактів трави золотушника;
- мікробіологічні – вивчення протимікробної та протигрибкової активності екстрактів трави золотушника;

- статистичні – обробка результатів досліджень з використанням критерію Ст'юдента.

Наукова новизна. Розроблено способи одержання та проведено визначення основних груп БАР у екстрактах трави з. звичайного, досліджено їх гостру токсичність, протизапальну, гепатопротекторну, антимікробну та протигрибкову дію.

Практичне значення. Розробку і обґрунтування технології одержання екстрактів трави золотушника звичайного. Доведено нетоксичність екстрактів трави золотушника звичайного, встановлено їх антимікробну, протизапальну та гепатопротекторну активність.

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 2 тез доповідей.

1. Koshovyi Oleh, Huzio Natalia, Hrytsyk Yurii. (2022). Prospects for expanding Solidago herba base among the representatives of the genus / 70th International Congress and Annual meeting of the society for Medical Plants and Natural Product research (GA), Theealoniki, Greece, August 28-31, 2022, P.530
2. Грицик Ю. А., Кошовий О. М., Ковальова А. М., Ільїна Т.В. Екстракти золотушника звичайного трави – перспективні субстанції для створення лікарських засобів з гепатопротекторною активністю. Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23-25 листопада 2022 р.: Х. : НФаУ, 2022. С.62-63.

Обсяг і структура дипломної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 77 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків та списку використаних джерел. Обсяг основного тексту кваліфікаційної роботи складає 57 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 9 таблицями та 2 рисунками, включає 2 додатки. Список використаних джерел налічує 170 найменувань.

РОЗДІЛ 1.

SOLIDAGO VIRGAUREA L.: ЗАСТОСУВАННЯ, ФІТОХІМІЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ (огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика представників роду *Solidago* L.

Рід *Solidago* L. включає близько 190 видів і внутрішньовидових таксонів (підвидів і різновидів) з прийнятим статусом і близько 330 видів і внутрішньовидових таксонів з неоднозначним статусом [1]. Вони широко поширені в усьому світі, більшість з них походять з Північної Америки [2]. Більшість видів *Solidago* L. є трав'янистими квітковими рослинами, які зустрічаються в дикому вигляді або культивуються як декоративні рослини [3]. Сировина золотушника має довгу і широку історію використання в традиційній медицині різних частин світу: *S. virgaurea* L. (золотушник європейський) найбільш поширений в Європі та Азії; *S. canadensis* L. (золотушник канадський), *S. gigantea* Aiton (Золотушника гігантський), *S. odora* Aiton – у Північній Америці; *S. chilensis* Meyen – у Південній Америці [4, 5]. За даними Flora Europaea, на континенті налічується 5 представників роду *Solidago*: *S. virgaurea* L., *S. canadensis* L., *S. gigantea* Aiton., *S. altissima* L. і *S. graminifolia* L. Salisb [6].

Латинська назва роду походить від слів «здоровий», «міцний» (лат. *Solidus* - міцний + *agere* - робити). Українська назва золотушник, а російська назва золотарник походить від слова золото, за рахунок золотисто-жовтих квітів рослини. Назва золота різка дана за формою стебла та суцвіття. Французька назва *Verged'or* походить від двох слів *verge* – різка та *or* – золото. Англійська назва *Goldenrod* походить від слів *golden* – золото і *rod* – різка [6, 7].

Надземні частини золотушник європейського століттями відомі і використовуються як протизапальні, спазмолітичні та сечогінні засоби в народній медицині для лікування багатьох захворювань, особливо як

урологічний засіб при запаленні нирок і сечового міхура, сечокам'яній хворобі та циститі [3,4,8–12]. За даними Європейського агентства з лікарських засобів, *S. virgaurea* є одним із найбільш використовуваних і досліджених видів роду *Solidago* в Європі [9].

Інтерес наукової спільноти до *S. virgaurea* стрімко зростає. На рис. 1.1 зображено загальну кількість статей (загалом 580), опублікованих про *S. virgaurea* в період 1944–2020 рр. Для цього були використані дві відомі у всьому світі прикладні наукові бази даних (MEDLINE (PubMed) і HINARI), а також Google Scholar. Кількість опублікованих статей про цей вид зросла за останні два десятиліття (2000–2020).

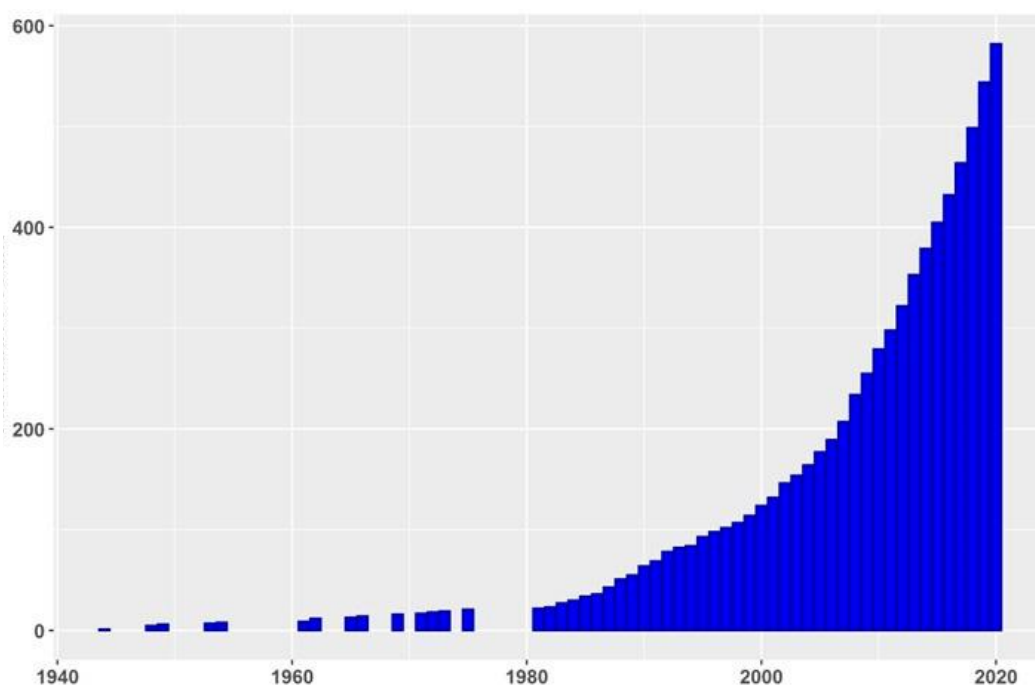


Рис. 1.1. Динаміка публікацій щодо *S. virgaurea* (Джерело: PubMed).

S. virgaurea – багаторічна трав'яниста рослина з косим дерев'янистим кореневищем циліндричної форми, позбавленим вузлів, на якому видно рубці на стеблах. Округле, прямостояче стебло може досягти висотою до 1 м, зверху розгалужений і опушений. Листки, розташовані почергово, прості, з приаксіальної сторони злегка опушені, з абаксіальної – опушені. Прикореневі листки мають яйцеподібні або яйцевидно-еліптичні лопаті з гострою верхівкою та крилатим черешком, тоді як верхні листки мають короткі

черешки та лінійно-ланцетні або еліптичні лопаті з зубчастими або цілісними краями. На променистих квіткових голівках морфологічно виділяються променеві (жіночі, язиковподібні) та дискові жовті квітки (гермафродитні, трубчасті). Квітки головки згруповані в просту кисть або волоть. Плід - сім'янка циліндричної форми з 8-10 ребрами і сосочком, що походить від видозміненої чашечки [13]. Анатомічні особливості, що становлять найбільший інтерес для точної ідентифікації *S. virgaurea* включають: перерозподіл продихів на обидва боки листка, аномоцитарне розташування продихів, конусоподібні або віялоподібні багатоклітинні трихоми на обох епідермісах, а також залозисті трихоми, дорзівентральна структура листка, судинні пучки колатеральні і відкриті, а також вивідні протоки в ніжці. Аномоцитозні продихи, про які повідомляють у листі, узгоджуються з висновками Szymura M. і Wolsky K. [14], які також встановили що аномотетрацитарні продихи були найпоширенішим типом в інших таксонах *Solidago*, зібраних у Польщі. Наявність двох категорій багатоклітинних трихом (конусоподібних і віялоподібних) на листі золотушника повідомляють і інші джерела [14, 15]: Буйнов М.В. на листі *S. dahurica* [16], Douglas M. et al. на листі *S. chilensis* [17] і Федотової В.В. на листі *S. caucasica* [18]. Для правильної ідентифікації потрібна обережність, оскільки в 19 столітті наукова стаття, написана лікарем (на основі його особистого досвіду), звернула увагу на ризик сплутати цю лікарську рослину з неефективним (і ймовірно небезпечним для здоров'я) *Senecio nemorensis* L. [19]. Згідно з низкою джерел [20,] *S. virgaurea* розглядається як таксономічна група, який складається з багаторічних трав'янистих видів, широко поширених від Європи до Східної Азії. Він зазвичай поділяється: у Європі рід представлений *S. virgaurea* L., у Сибіру та більшій частині Далекого Сходу – *S. dahurica* (Kitag.) Kitag. ex Juz. разом із *S. spiraeifolia* Fisch. ex Herder, і в Північній Америці рід представлений *S. multiradiata* Ait. [22].

Європейський *S. virgaurea* L. був описаний як «надзвичайно поліморфний таксон», і безліч вузькоспоріднених таксонів були включені до нього на різних рівнях (різновиди, підвиди, і навіть види) [22, 23]. У флорі Чеської Республіки, обговорюючи мінливість, S. Slavík (2004) визначив 17 таксонів, що належать до групи *S. virgaurea* L. (за винятком таксонів з Японії), з яких шість кваліфіковані як підвиди, тоді як одинадцять як «мікрОВиди» [22, 24]. Атлас британської та ірландської флори [25] описує *S. virgaurea* як дуже мінливу, з багатьма різними формами для різних місць зростання (екотипів). Були заявлені сильні кореляції між генотипами *S. virgaurea* та їх географією, а також сильна здатність до швидкої еволюції та екологічної диверсифікації виду [26].

Відповідно до звіту про оцінку *S. virgaurea*, підготовленого Європейським агентством з лікарських засобів [9] та World Flora Online [1], основними синонімами, що використовуються, є *Amphiraphis leiocarpa* Benth., *Amphiraphis pubescens* DC., *Aster virgaurea* (L.) Kuntze, *Dectis decurrens* Rafin. (Lour.), і *Doria virgaurea* Scop., *S. patagonica* Phil. Повідомлялося, що аргентинський зразок, ідентифікований як *S. patagonica*, який насправді був культиваром *S. virgaurea* [27]. Найбільш загальною назвою, яка використовувалась найчастіше для *S. virgaurea*, як і для інших видів *Solidago* є з золотушник. Іноді до цієї народної назви додають кваліфікатор «Європейський». За даними Американської ботанічної ради, інші поширені назви: *Solidago*, *Virgaurea*, *Woundwort*, *Aaron's rod* і *Yellowweed* [28]. Висушені квітучі надземні частини є сировиною Європейської трав'яної монографії [29].

1.2. Етнофармакологічне застосування представників роду *Solidago* L.

S. virgaurea має різноманітне використання у народній медицині на територіях, де він поширений. Ймовірно, його найвідоміше етнофармакологічне використання пов'язане з захворюваннями нирок (його часто можна знайти в чаях, призначених для полегшення виведення каменів з

нирок), інфекціями сечовивідних шляхів, синдромом гіперактивного сечового міхура та захворюваннями передміхурової залози [30-32], урологічне використання рослини згадується у роботах Арнольда фон Вілланови (1240–1311) [33]. Традиційно надземні частини рослини використовували для цілющих і антисептичних властивостей [9], а також для лікування діабету, алергії та шлунково-кишкових розладів [8, 32]. Настоя або відвари золотушника європейського використовують в традиційній медицині багатьох частин світу, як засоби з антибактеріальною та протизапальною дією [34], наприклад для полоскання при запаленні ротової порожнини та горла [32]. Золотушника європейського є перспективним джерелом рослинних препаратів [35]. У багатьох європейських країнах комбіновані засоби містять сировину золотушника [9].

Німеччина. Ієронім Бок (1498–1554), один із перших сучасних ботаніків у Німеччині, припустив, що німецькі племена використовували цю рослину у лікувальних цілях та вважали її «чудодійною травою» (Wunderkraut) [36]. Вважається, що батько німецької реформації Мартін Лютер (1438-1546) часто використовував золотушник для лікування своїх фізичних недуг [33]. Одне з перших повідомлень про його сечогінну та протизапальну дію приписують «батьку німецької ботаніки» (1525–1590), Якову Теодору Табернамонтану [37], який заявив, що золотушник «також очищає нирки та сечовивідні шляхи від усіх грубих слизів» [36]. Назва Heydnisch Wundkraut, яку використовували на німецьких територіях у Середньовіччі, нагадує про цілющі властивості трави. Інша народна німецька назва Unsegenkraut (проклята трава), вказує на віру того часу в його магичні здібності, в епоху, коли захворювання часто приписували чаклунству та метафізичним причинам, і опосередковано назва все ще може вказувати на його потенційні лікувальні властивості [38]. У німецькій народній медицині золотушник використовувався для лікування затримки сечі, сечокам'яної хвороби та геморою [36]. З середини 19-го століття його використання було повільно забуто в Німеччині, щоб

відродитися лише відносно недавно з відновленням інтересу до лікування травами [36]. На сьогодні в Німеччині золотушник прийнято застосувати при запальних захворюваннях сечовивідних шляхів, сечокам'яній хворобі та ниркових ураженнях. Використовуються різноманітні екстракти, зокрема сухі екстракти, отримані з надземних частин (*Solidaginis virgaureae herba*) з використанням 30–60 % етанолу [9]. У 2002 році в DAB була представлена монографія виду, яка також визнала *S. canadensis* і *S. gigantea* офіційними видами, незважаючи на певні відмінності в їх хімічному складі [33].

Чехія. Рослинний препарат, отриманий із *S. virgaurea*, включено до Чеської фармакопеї у 2009 р. [39]. Настій, отриманий з надземної частини рослини, використовують як допоміжний засіб при запальних станах сечовидільної системи, а також для профілактики каменів у нирках і сечовому міхурі [9]. Однак незрозуміло, чи таке використання є старою чеською традицією, оскільки чеська стаття про вид цитувала лише іноземні джерела, коли згадувалося про традиційне використання виду в медицині [39].

Польща. Традиційно настій, приготовлений із висушених надземних частин *S. virgaurea*, використовувався як сечогінний засіб і як допоміжний засіб при лікуванні захворювань сечовивідних шляхів [9]. У польському джерелі зазначено, що сировина цієї трави характеризується сечогінними, детоксикаційними, протизапальними та посилюючими жовчовиділення властивостями [35]. Польське джерело згадує його дезінфікуючі властивості як найважливіші серед традиційних застосувань, а також його корисні ефекти у прискоренні загоєння ран і в догляді за шкірою [40].

Україна. Застосування при туберкульозі також добре відомо в українській народній медицині, де назва рослини золотушник натякає на його використання у відварах як «добрий засіб проти золотухи, але вважалося, що рослина також має сечогінну дію [43].

Болгарія. Згідно з болгарським джерелом, надземні частини *S. virgaurea* L. використовуються як сечогінний, гіпотензивний та відхаркувальний засіб, а також у терапії ниркової недостатності та подагри [44].

Румунія та Республіка Молдова. *S. virgaurea* має довгу історію використання в румунській традиційній фітотерапії. Рослинний продукт *Solidaginis virgaureae herba* використовується в фітотерапії та продається спеціалізованими торговими точками з 1990 року [45]. Етнофармакологічні застосування цієї рослини пов'язані здебільшого з підтримкою здоров'я сечовивідних шляхів і нормального функціонування травної системи. Традиційно рекомендується як сечогінний, протизапальний, антисептичний, загоювальний або заспокійливий засіб. Для зовнішнього застосування найчастіше використовують настій або відвар надземної частини, або квітуче бадилля при лікуванні ран або виразок ротової порожнини [46, 47]. Зовнішнє застосування при рахіті, також визнане румунськими традиційними джерелами [48], що спростовують сучасні дослідження.

Корея. Корінь і надземні частини *S. virgaurea* subsp. *gigantea* (Nakai) Kitam використовувалися як стимулятор апетиту та сечогінний засіб у корейській народній медицині [49, 50].

Китай. Відвари, отримані з цілої рослини, використовували як антибактеріальні відхаркувальні та протизапальні засоби при інфекціях дихальних шляхів [51].

Використання в інших галузях. Окрім використання в медичних цілях, *S. virgaurea* був визнаний першокласним альтернативним джерелом для квітникарського бізнесу як на старому континенті, так і в новому світі [32]. Його також було запропоновано використовувати як ротаційну культуру як засіб боротьби зі шкідливими бур'янами в контексті органічного сільського господарства [35]. *Solidago* spp., включаючи *S. virgaurea*, потенційно можуть бути корисними для цілей фіторемедіації, ґрунтуючись на їх здатності переносити залізо з ґрунту в рослини поблизу промислових об'єктів переробки

заліза [35]; однак дослідження інших олігоелементів (таких як цинк) не виявили особливих властивостей гіперакумулятора для рослини [52], і в той час як було опубліковано ряд робіт про фітореMediaційний потенціал *S. canadensis* [53, 54]. Пилок *S. virgaurea* має хорошу якість, і його наявність може сприяти тому, що бджоли-довгожителі зможуть добре пережити важку зиму [55].

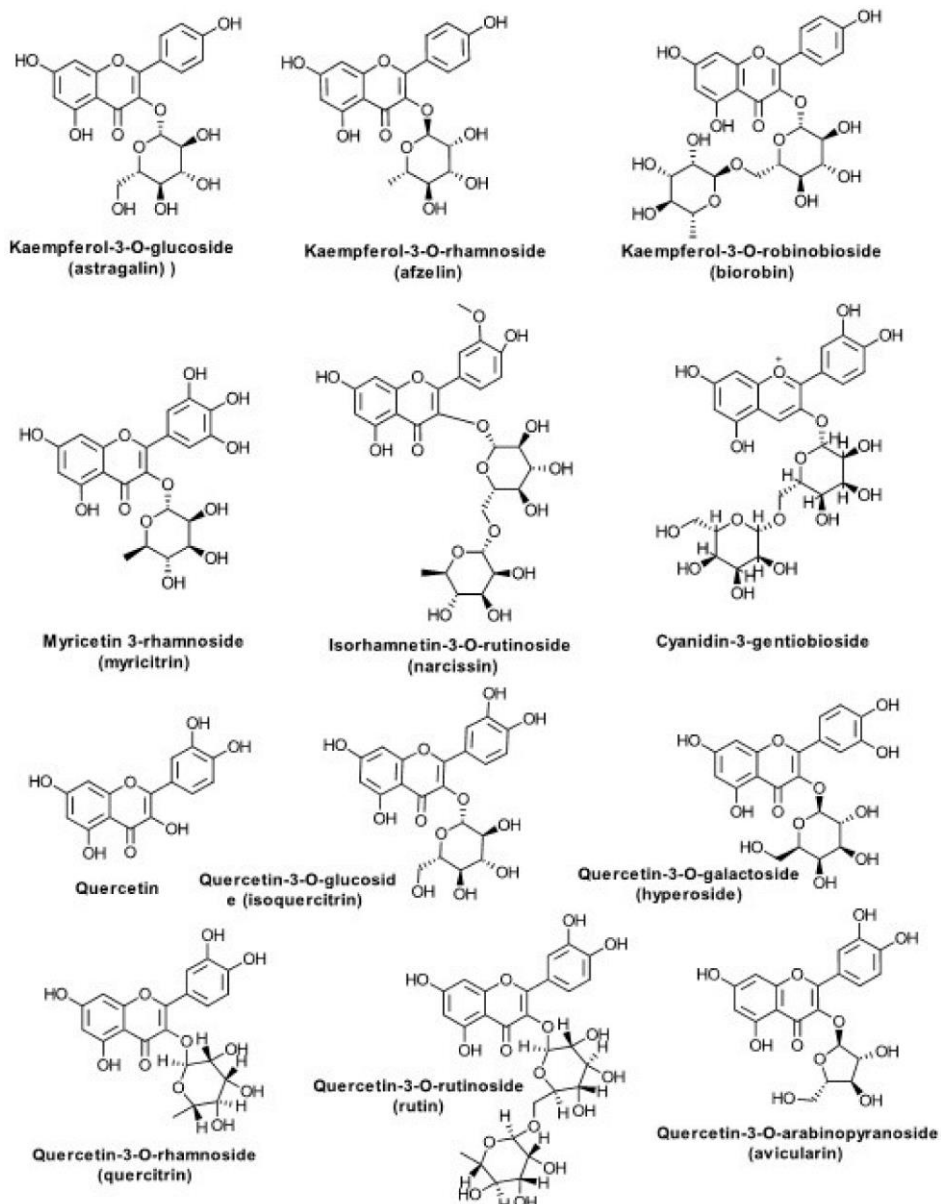
1.3. Хімічний склад сировини *S. virgaurea*

Екстракти *S. virgaurea* містять фенольні C₆-C₁ глікозиди (віргауреозид, лейокарпозид) та аглікони (ванілінова та галова кислоти) [4, 9, 56-58], C₆-C₃ поліфенольні кислоти (кафейна, хлорогенова, ферулова, синапінова, 3-гідроксифенілоцтова кислота, 3,4-дигідроксифенілоцтова, гомованілова кислоти) [3, 9, 10, 45, 53-57], низка флавоноїдів (переважно глікозиди кверцетину та кемпферолу, а також вільні аглікони та невеликі кількості похідні ціанідину) [3, 4, 9, 45, 49, 59-65], тритерпенові сапоніни олеананового типу [9,66-73], ефірні олії, що містять монотерпени (α - та β -пінен, мірцен, лімонен, сабінен) [35, 74-77] та сесквітерпени (гермакрен D, каріофілен, гумулен,), дитерпени типу клеродану [78], полісахариди [79] та поліацетилени [80]. У монографії Європейської фармакопеї для *S. virgaureae herba* флавоноїди розглядаються як маркери якості, і для сировини вимагається вміст щонайменше 0,5 % і максимум 1,5 %, у перерахунку на гіперозид [81]. Було припущення [3], що низка активних сполук екстрактів *S. virgaurea* (лейокарпозид, поліфенольні кислоти, флавоноїди, сапоніни) виявляють синергетичну активність у прояві протизапальних ефектів сировини, про які повідомлялося [56, 93]. Антиоксидантну активність приписують поліфенольним сполукам [3, 94-96], тоді як вважається, що флавоноїди відповідальні за спазмолітичну дію [3, 31, 97].

Флавоноїди. Серед флавоноїдів рутин, кверцетрин, астрагалін, нікотифлорин, біоробін і нарцисин вважаються «найбільш

репрезентативними» [62], і вони супроводжуються своїми агліконами [49, 84]. Нещодавно аглікони та глікозиди флаванонів також були виявлені та кількісно визначені в різних частинах рослини: еріодиктіол (найбільша кількість у квітках, потім у листі та стебла, переважно у вигляді глікозидів), нарінгенін (подібний кількісний розподіл у квітках, листі та стеблах, переважно у вигляді глікозидів) і дуже невеликі кількості гесперитину (окремо не оцінювався у кожній надземній частині) [98]. Еріодиктіол і нарінгенін присутні у формі обох R- і S-енантіомерів, тоді як гесперитин був виявлений лише як S-сенантіомер [98]. Усі гетерозиди флавоноїдів є 3-О-глікозидами, як і для більшості видів *Solidago* (помітним винятком є *S. graminifolia* L. Salisb, в якому також повідомлялося про моно- та ди-С-глікозилфлавоноїди [58], але який зараз вважається синонімом *Euthamia graminifolia* L. Nutt [1]. Наявність флавоноїд-С-гетерозидів у *S. virgaurea* також іноді стверджується у вторинних джерелах [59]. Ціанідин-3-гентіобіозид є основним антоціаном, присутнім у листі, але принаймні ще один ціанід-глікозид був виявлений у дуже невеликій кількості [99]. Флавоноїдні глікозиди, як правило, краще екстрагуються 70 % етанолом або у його вищих концентраціях [83]. Як згадувалося вище, гіперозид вважається ключовим флавоноїдом згідно Європейської фармакопеї [81]. Однак в іншій статті кверцитрин був основною флавоноїдною речовиною з кількісної точки зору [84], тоді як інші джерела повідомляли про рутин як домінуючий флавоноїд [59, 60] (Рис. 1.2).

Якісне та кількісне порівняльне дослідження флавоноїдів в екстрактах чотирьох видів *Solidago* у флорі Румунії було проведено Dobjanschi L. et al. [38, 49], які виявили загальний вміст флавоноїдів для *S. virgaurea* 4,06 % у перерахуєку на рутин. Виявили, що для *S. virgaurea* характерною була присутність рутину та гіперозиду [45, 64]. Спазмолітичний ефект [31, 97] та діуретичну активність [10] приписують флавоноїдам. Антиадипогенний ефект приписують кемпферол-3-О-рутинозиду [100].



1.2. Флавоноїди представників роду *Solidago*

Фенольні C_6-C_1 сполуки. Кілька основних сполук C_6-C_1 були виявлені в *S. virgaurea*, а саме глікозиди та аглікони: віргауреозид А, біс-десмозидний глікозид (2-бета-D-глюкопіранозилоксибензойна кислота-20-бета-D-глюкопіранозилоксибензиловий ефір) [101], лейкокарпозид (20-гідроксибензил-3-метоксибензоат-20,4-диглюкозид) [56], ванільна кислота, галова кислота [9, 102], бензойна кислота, 3-гідроксибензойна кислота, 4-гідроксибензойна кислота, 3,4-дигідроксибензойна (протокатехова) кислота та

2,5-дигідроксибензойна (гентизинова) кислота [85, 86]. Такі похідні бензойної кислоти часто зустрічаються в родині айстрові [103].

Детальну історію відкриття двох фенольних глікозидів надали L. Skrzypczak та ін. [103]. Лейокарпозид на даний момент вважається найважливішим, і було встановлено, що він максимально біосинтезується в квіткових бруньках (1,60 %) і в дворічних листках після цвітіння (1,05 %) [104]. Подібний вміст (0,4–1,6 %) повідомляли інші дослідники, залежно від низки змінних, таких як висота рослини під час збору врожаю, час збору або природний стан зразків трав [58]. Лейокарпозид привертає увагу своїм фармакологічним потенціалом, а саме протизапальним, знеболюючим, протикам'яним та сечогінним ефектами. У рослинах, культивованих *in vitro*, вміст лейокарпозиду був нижчий, ніж у природного походження (0,18 % проти 0,2–1,0 %) [58].

Сполуки C₆-C₂ і C₆-C₃. Різноманітність C₆-C₃ фенольних кислот було показано у різних дослідженнях. Серед найважливіших похідних кофейлхініни (хлорогенова кислота, а також 5-О-кофейлхінна (неохлорогенова) кислота, 5-*n*-кумаройлхінна кислота, 3,5-ді-О-кофейлхінна кислота, 3,4-ді-О-кофейлхінна кислота, 4,5-ді-О-кофеойлхінна кислота, метил 3,5-ді-О-кофейлхінат і 3,4,5-три-О-кофеойлхінна кислота, яка демонструє найкращий протизапальний ефект порівняно з іншими похідними ді-кофейлхінінів) [10, 49, 58, 59, 86, 90]. Кофейна, *n*-кумарова, ферулова, синапінова, 3-гідроксифенілоцтова, 3,4-дигідроксифенілоцтова і гомованілова кислоти, також були виявлені у *S. virgaurea* L. [86]. Хлорогенову кислоту було виявлено та виміряно (за допомогою ВЕРХ) її вміст, еллагову та розмаринову кислоти виявити не вдалося [87]. Вміст хлорогенової кислоти може значно відрізнятися, залежно від місця збору від 158,99 мг/100 г до 441,50 мг/кг [59]. Подібним чином розмаринова кислота коливалася в тому самому дослідженні між 256,38 мг/100 г і 898,70 мг/100 г [59], тоді як в іншому дослідженні її взагалі не вдалося виявити [87]. Як уже обговорювалося [88], ряд факторів, таких як частина

рослини, стадія онтогенетичного розвитку та умови навколишнього середовища, мають значний вплив на якісний і кількісний вміст у фенольних сполуках виду.

Кумарини. Повідомлялося про наявність у *Solidago irgaurea* умбіліферону (7-гідроксикумарину). Ескулетин і скополетин не виявлені у видів [91].

Терпени. Понад 60 сполук було описано в ефірній олії, отриманій із квітучих верхівок *S. virgaurea* L., зібраних у Польщі [74], тоді як у зразках із Литви 106 сполук було ідентифіковано в квітках і 95 у листі [105]. Основними речовинами (в трьох зразках із трьох різних місць Польщі) були монотерпени: α -пінен (27,4–34,1%), мірцен (7,8–17,9%), β -пінен (5,4–7,5%), лімонен (3,0–14,1%) і сабінен (0,4–11,8%), а також сесквітерпени: гермакрен D (8,2–17,0%) і у менших кількостях α -гумулен, β -каріофілен та α -мууролен [74]. У листі основними сполуками були каріофіленоксид, транс-вербенол, спатуленол, гумуленепоксид II, α -пінен (лише 5,21%) і гермакрен D; у квітках того ж походження домінуючими сполуками були каріофіленоксид, гумуленепоксид II, гермакрен D, транс-вербенол, спатуленол і борнілацетат [105]. Найбільшу частку в польських зразках складали монотерпенові вуглеводні (58–73%) і сесквітерпенові вуглеводні (17–31%); оксигеновані монотерпени та сесквітерпени (приблизно 3% кожний), бензойна та саліцилова кислоти (приблизно 1%), що складає менше 10% від загальної кількості олії [74]. Ефірна олія зразків, культивованих *in vitro* шляхом мікророзмноження, була подібною за вмістом монотерпенів, але сесквітерпени, очевидно, були менш представлені для *S. virgaurea* L. у цьому випадку [75]. Ткачов А.В. та ін. (2006) порівняли склад ефірної олії у надземних частинах, зібраних з двох різних висот на Алтаї, і виявили, що сировина, зібрана на меншій висоті (290 м), багатша на ефірну олію (0,22%) та містить більшу кількість α -пінену та мірцену порівняно з олією (0,07%), отриманою з рослин, зібраних на більшій висоті (650 м) [35]. Ключові сполуки в цьому дослідженні були майже такими

ж, як і в зразках із Польщі, єдиним помітним винятком був вищий вміст β -каріофілену в обох зразках (максимальний вміст у польських зразках становив 3,3%, тоді як у алтайських зразках вміст становив 6,3%) [35,74]

Крім терпенів ефірної олії, з надземних частин *S. virgaurea* L., у 1980-х роках було виявлено принаймні 12 *цис*-клероданових лактонів, вісім з яких були новими на момент публікації [92]. У 2010 році з цього виду було виділено додаткову групу з дев'яти нових клероданів, сім з яких мають відносно нетипову особливість карбонова кислота при C-19 (солідагові кислоти) [78]. Повідомлялося про ряд поліацетиленових сполук у коренях цього виду (ефір матрікарії, два матрікарії- γ -лактони, один лактон лахнофіллуму), які демонструють значні сезонні коливання [80]. У надземних пагонах виявлено лише ефір матрікарії [80].

Сапоніни. Сапоніни *S. virgaurea* L. були об'єктом вивчення ще в 1930-х роках, але перші дані про їх структуру були надані К. Hiller та ін. у 1975 році [106]. У 1980-х роках G. Bader і співавт. були одними з перших, хто виділив і встановив хімічну структуру деацильованих сапонінів, знайдених у надземних частинах, названих авторами віргауреасапоніни 1–3 [37, 66, 68, 107]. Приблизно в той же час в Японії Y. Inose et al. із зразків японського походження виділили та з'ясували структури солідагосапонінів олеананового типу, багато з яких глікозильовані в положенні 16 аглікону окремо або крім положення 3 [51, 70], а пізніше та сама група додатково ідентифікувала солідагосапоніни [108]. Ті ж японські дослідники повідомили про наявність беллісапоніну BA2 [108], який раніше був виділений з *Bellis perennis* L. [109]. Пізніше інша європейська група виділила віргауреасапоніни 4–6 із *S. virgaurea* ssp. *alpestris* [73]. Кількісно вміст сапоніну подібний між *S. virgaurea*, *S. gigantea* і *S. canadensis* [71]. На відміну від *S. canadensis* і *S. gigantea*, які є похідними від біогеніну і мають більш складні цукрові ланцюги, сапоніни, виділені з *S. virgaurea*, походять від полігалацієвої кислоти та ацилюються карбоновими кислотами [37]. Як і для багатьох речовин рослинного

походження, деякі з сапонінів мають кілька синонімів, іноді плутають; наприклад, солідагосапонін, також відомий як віргауреасапонін С [73].

1.4. Фармакологічна активність та лікарські засоби представників роду *Solidago*

Антиоксидантні властивості. Поняття «антиоксиданти», яке увійшло в словниковий запас людей щодо харчування принаймні три десятиліття тому, залишається маловивченим у галузі наук про життя, а клінічне значення все ще досить розпливчата з багатьма прогалинами в знаннях [111]. Однак частково через те, що оцінка антиоксидантного потенціалу є легкодоступною та відносно дешевою для багатьох рослинних продуктів, антиоксидантні властивості неодноразово оцінювались, і *S. virgaurea* не є винятком, перше дослідження на цю тему датується 1995 роком [96]. У цьому дослідженні було показано, що етанольні екстракти рослини *in vitro* пригнічують шляхи ліпоксигенази та ксантиноксидази [96]. Екстракт метанолу, отриманий з молодих пагонів і листя, мав сильнішу антиоксидантну дію (виміряно *in vitro* за допомогою DPPH аналізу), ніж екстракт, приготований з гарячою водою [95]. Автоклавування 80% етанольного екстракту призвело до зниження ефекту поглинання DPPH і ABTS (пов'язаного зі зниженням вмісту поліфенолів та флавоноїдів), але це посилювало хелатну дію на іони заліза [112]. Хоча дещо вищий антиоксидантний ефект спостерігався при використанні екстракції під тиском ультразвуковим методом з листя *S. virgaurea* L. (94,0% проти 89,0% інгібування), різниця не була статистично значущою [91]. Порошок листя та стебла, а також екстракти, отримані з цих частин, запобігали окисленню ліпідів при нанесенні на зразки меленої свинини [113, 114]. Серед 23 видів рослин, досліджених на їх антиоксидантну дію, *S. virgaurea* L. мав середню антиоксидантну активність (у порядку зменшення займав 11 місце з 23) [44].

Основний компонент і маркер антиоксидантних властивостей *S. virgaurea* був знайдений M. Marks et al. (2020), а саме 3,5-дикафеїлхінова кислота (приблизно половина всієї поглинаючої активності, як для *S. canadensis* і *S. ×niedereideri*, але на відміну від *S. gigantea*, у якому головним компонентом є хлорогенова кислота) [88]. Для кількох перевірених видів золотушника активність була сильнішою для листя, ніж для суцвіть [88]. Показано, що радикал нейтралізуючі властивості похідних кверцетину з видів *Solidago* значно нижчі, ніж у кафеїлхінних похідних, але вищі, ніж у похідних кемпферолу, антиоксидантний потенціал яких незначний [88]. Дикофеїлхінні кислоти мають сильніший ефект поглинання радикалів, ніж монокофеїлхінні кислоти [88].

Протизапальна активність. Протизапальну активність екстрактів *S. virgaurea* або комплексів, виділених із виду, неодноразово оцінювали, підтверджували та приписували різним речовинам із його складу. У моделі на щурах Н. J. Jаскер та ін. (1981) показали, що фракція тритерпенових сапонінів, яку вводили у низькій дозі (1,25–2,5 мг/кг), викликала значне зменшення набряку, як виміряно плетизмографом [9, 115]. Хоча J. Metzner та ін. (1984) повідомили про деяку протизапальну дію лейокарпозиду (200 мг/кг) на моделі набряку, викликаного карагенаном у щурів, ефект був явно гіршим, ніж у фенілбутазону (3% проти 53% через дві години після введення) і 27% проти 54% зниження через п'ять годин після введення) [9, 56]. Рутин і кверцетин, а також 3,5-дикафеїлхінна кислота здатні інгібувати лейкоцитарну еластазу, ефект, який вважається синергічним з радикальним видаленням тих самих молекул у прояві їхньої протизапальної активності [33, 93]. Тоді як, сапоніни і лейокарпозид не продемонстрували такого інгібування еластази; ті ж автори стверджували, що ефіри сапонінів стимулюють вивільнення АКТГ шляхом їх взаємодії з клітинними мембранами клітин гіпофіза, і таким чином, послідовно глюкокортикоїди з протизапальною дією [33, 93]. Серед фенольних сполук *S. virgaurea* 3,4,5-О-трикафеїлхінна кислота має найвищий протизапальний

ефект (88% індометацину) у щурів (набряк лапи щурів з використанням карагенану) та пригнічує TNF- α і IL-1 β [10]. З іншого боку, інші дослідження повідомляли про стимуляцію секреції TNF- α макрофагами, що було ефектом спричиненим різними речовинами (2-метоксибензил-2-гідроксибензоат, бензил-2-гідрокси-6-метоксибензоат) [116], і залишається дослідити, в яких контекстах і під впливом яких змін той чи інший ефект буде переважати. Водні та етанольні екстракти *S. virgaurea* продемонстрували здатність зменшувати набряк лапи та об'єм лапи при артриті на моделях запалення у щурів [117]. Було описано деяке пригнічення дигідрофолатредуктази для водно-спиртового екстракту цього виду, і було припущено, що це сприяє протизапальній дії екстрактів *S. virgaurea*, оскільки відомо, що інгібітори ферменту, такі як метотрексат, дійсно мають протизапальну активність [118-120].

Стандартизована комбінація спиртових екстрактів *S. virgaurea*, *Populus tremula* L. і *Fraxinus excelsior* L. була розроблена як протиревматичний засіб і відносно широко досліджена [117, 121, 122].

Аналгетична дія. Дослідження *in vitro* оцінювало анальгетичний потенціал метанольного екстракту насіння шляхом визначення його спорідненості з трьома рецепторами, залученими до передачі сигналів гострого болю (брадикінін, нейрокінін 1 і кальцитонін). Екстракт демонстрував значне зв'язування з рецептором брадикініну, але цей ефект був знятий при додаванні PVP, що дозволило авторам припустити, що це, ймовірно, можна приписати неспецифічному зв'язуванню дубильних речовин або інших поліфенолів [123]. У тесті на гарячій пластині на мишах лейокарпозид продемонстрував дуже схожі знеболюючі ефекти до амінофеназону протягом першої години, але ці ефекти майже зникли після введення через другу годину [56].

Спазмолітична та антигіпертензивна активність. Дані *ex vivo*, отримані на ізольованих гладких м'язах кишківника морської свинки,

показали помірний спазмолітичний ефект етанолового екстракту *S. virgaurea* (менше 15% ефекту папаверину) [9, 124].

Екстракти *S. virgaurea* продемонстрували антиму斯卡ринову дію на ізольований сечовий міхур, пригнічуючи рецептори M2 і M3 [31]. Було заявлено, що всі види роду мають «гіпотензивну активність», включаючи *S. virgaurea*, який продемонстрував такий ефект у собак (екстракту листя, у дозі 150 мг/кг [119, 125, 126]. Водні витяжки з квітів і листя, що вводяться внутрішньовенно у щурів при дозах 180 і 360 мг/кг не виявили зниження артеріального тиску після перших 2–5 хв для обох екстрактів [127], незважаючи на окремі тлумачення протилежного [119]. Це було спекулятивно пов'язане з потенційним внеском флавоноїдів, на основі вазодилаторного ефекту, опосередкованому інгібуванні протеїнкінази C, що призводить до розслаблення гладкої мускулатури артерій [97]. У цьому дослідженні флавоноли мали сильніший ефект, ніж флавони, які, у свою чергу, мали сильніший ефект, ніж флаваноли [97], і, як показано вище, ключові флавоноїди *S. virgaurea* є похідними флавонолів (кверцетину та кемпферолу).

Діуретичний ефект і переваги при інших захворюваннях сечовивідних шляхів. Як показано вище, багато народних традицій приписують сечогінну дію екстрактам, отриманим із *S. virgaurea* L. В академічних джерелах він згадується принаймні з 17 століття (Шредер «Thesaurus pharmacologicus»). Протягом 20-го століття різні джерела також цитують цей фармакологічний ефект засобів *S. virgaurea* [9]. Діуретичний ефект пояснюється флавоноїдною фракцією (зокрема кверцетином і його похідними), який, як було показано, пригнічує нейтральну ендопептидазу, що призводить до посиленого потоку сечі [88, 93]. Інгібування нейтральної ендопептидази призводить до підвищення концентрації у плазмі натрійуретичних пептидів, які мають сильні натрійуретичні властивості [128]. А. Ходера та ін. (1991) виявили, що ця флавоноїдна фракція (25 мг/кг маси тіла) збільшує виділення сечі у щурів приблизно на 88% і спричиняє зниження екскреції натрію та калію, що

супроводжується збільшенням екскреції кальцію [9, 65]. Ці результати суперечать тим, які пізніше повідомили U. Kaspers et al. (1998), які не виявили збільшення об'єму сечі або електролітів для фракції флавоноїдів [9, 129]. Натомість вони повідомили, що фракція гідроксикоричної кислоти (100 мг/кг) і фракція сапонінів (25–100 мг/кг) мали ефект, який можна порівняти з ефектом фуросеміду [9, 129], включаючи збільшення екскреції натрію та калію, на відміну від Дані А. Chodera et al. (1991), які стверджували про зниження виведення цих іонів [9, 65]. Окрім флавоноїдної фракції, А. Chodera та ін. (1985) показали діуретичну активність лейокапрозиду (25 mg/kg, і.р.), еквівалентну приблизно 75% ефекту фуросеміду [9, 130]. Ті ж автори продемонстрували, що і.р. шлях призводить до вищої ефективності (приблизно 30%), ніж пероральний шлях, бо він має повільний початок (близько 5 годин) і триває до 24 годин [9,119,131]. Агліконова частина глікозиду (лейокарпінова кислота) не має діуретичної активності (у тій же дозі 25 мг/кг в.о.) [9, 132].

Крім передбачуваних сечогінних ефектів, *S. virgaurea* є рослиною, яку найчастіше використовують для отримання засобів для лікування дисфункції сечового міхура, включаючи синдром гіперактивного сечового міхура [31]. У цьому сенсі клінічні дані пацієнтів з дизурією стверджують, що *S. virgaurea* зменшує частоту сечовипускання (а також біль, пов'язаний з ним). У відносно великому (n = 512 пацієнтів), але відкритому та неконтрольованому дослідженні пацієнтів із хронічною рецидивуючою гіперактивністю сечового міхура 96% суб'єктів, які отримували 424,8 мг екстракту *S. virgaurea* тричі на день, повідомили про покращення загального клінічного стану і значне зниження болісного сечовипускання та потреби в сечовипусканні [133]. У меншому дослідженні (n = 74), також відкритому, проведеному на пацієнтках із дизурією, зменшення тих самих симптомів спостерігалось у 69% пацієнтів [133]. Ці результати викликають дещо здивування, оскільки діуретики, як правило, збільшують частоту сечовипускання, але дані про сечогінні засоби

отримані з доклінічних досліджень ізольованої сполуки (лейокарпозид) або флавоноїдної фракції, а не з екстрактом як таким. З іншого боку, відкритий характер і відсутність контрольної групи вказують на низьку якість цих даних, і необхідні більш переконливі докази, щоб зробити висновок про вплив *S. virgaurea* на сечовивідні шляхи. Дані *in vitro* показали, що екстракти рослини мають антимускаринову дію на рецептори M2 і M3, що призводить до інгібування скорочення сечового міхура [31]. Лейокарпозид (25 мг/кг перорально), який вводили протягом шести тижнів, значно пригнічував ріст сечових конкрементів людського походження, які потрапляли в сечовий міхур щурів [57].

Антибактеріальна активність. Дослідження антибактеріального потенціалу двох екстрактів, одного спиртового та іншого ліпофільного (з гексаном), виявило, що алкогольний екстракт мав найнижчу МІК для *Staphylococcus aureus*, тоді як ліпофільний для *P. aeruginosa* [134]. Значення МІК коливалися від 2,95 до 11,8 мг/мл для етанолу; для гексанового екстракту МІК становила 3,5 мг/мл для *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis* і *Pseudomonas aeruginosa* та вище 3,5 мг/мл для інших протестованих мікроорганізмів [134]. Хоча значення, нижчі за 16 мг/мл, іноді вважалися такими, що демонструють сильний антибактеріальний ефект [135], інші автори використовували більш суворі критерії: значення МІК <100 мкг/мл вважаються високоактивними, від 100 до 500 мкг/мл – активними, від 500 до 1000 мкг/мл – помірно активними, від 1000 до 2000 мкг/мл – з низькою активністю, а ті, що мають МІК > 2000 мкг/мл неактивні [136, 137]. Також було припущено, що для того, щоб «вважатися багатообіцяючою дією, неочищений екстракт повинен демонструвати МІК нижче 100 мкг/мл» (а чиста сполука — менше 16 мкг/мл) [138]. Інші дослідження також оцінювали антимікробну дію різних екстрактів, але МІК або МБК (мінімальна бактерицидна концентрація) також були для більшості видів вищими за 2000 мкг/мл [139-141]. З огляду на ці критерії з літератури, активності, що спостерігаються в цьому дослідженні,

не є «обіцяючими» і, оскільки вони перевищують 2000 мкг/мл, їх слід вважати неактивними.

У дослідженні, у якому порівнювали (серед іншого) етанольний і водний екстракти, отримані з листя і стебел *S. virgaurea* (метод дифузії на агаровому диску), зони інгібування були виявлені лише для етанольного екстракту і лише на *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus* (грампозитивні), і грамнегативні *Morganella morganii* [142]. В іншому дослідженні також повідомлено про відсутність інгібуючої дії водного екстракту на декілька мікробних видів [72]. Було запропоновано, що зони інгібування менше 9 мм слід вважати неактивними, ті, що коливаються між 9 і 12 мм, помірно активними, ті, що коливаються між 13 і 18 мм, активними, а ті, що знаходяться в діапазоні від 18 мм, слід класифікувати як дуже активні [136, 143]. Оскільки в цьому дослідженні всі зони інгібування мали розмір менше 9 мм [142], етаноловий екстракт також слід розглядати як практично неактивний. Однак А. Brantner і J. Grein (1994) повідомили про зони інгібування близько 11 мм на *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* для водного екстракту, виготовленого з надземних частин рослини [140]. Екстракт метанолу створював зони інгібування 15 мм для *Staphylococcus aureus* і *Bacillus cereus* і 20 мм для *Enterobacter fecalis* [95] (тобто екстракт можна вважати активний і дуже активний, відповідно, на ці мікробні види).

Екстракт коренів був фракціонований. За допомогою біологічного аналізу активними сполуками, відповідальними за антибактеріальну дію (на *Bacillus subtilis* і *Xanthomonas euvesicatoria*), були виявлені два ізомери ефіру матрикарії. Для екстракту визначена МІК становила 172 мкг/мл для *B. subtilis* і 86 мкг/мл для *X. euvesicatoria* [32]. Дев'ять дитерпенів клеродантового типу були оцінені щодо їх активності на *S. aureus*, і всі вони мали помірну активність, значно нижчу від активності ванкоміцину (найнижча МІК, що спостерігалася для другої сполуки клеродану, становила 30 мкг/мл, що в 15 разів вище, ніж у ванкоміцину, і перевищує 16 мкг/мл для чистої сполуки, яка

вважається «активною») [78]. Ткачов А. В. та ін. (2006) стверджували про повне пригнічення *S. aureus* для ефірної олії [35], але ці позитивні результати спостерігалися лише з нерозведеною ефірною олією та розведенням 1, 2, що має дуже незначне клінічне значення для системного застосування. Припускають пригнічення поділу бактеріальної клітини, пошкодження плазмалеми або клітинних мембран всередині клітини, що призводить до лізису клітин [134, 144] та інгібування дигідрофолатредуктази [9, 118]. як потенційні механізми передбачуваної антибактеріальної дії екстрактів *S. virgaurea*. Ефект пояснюється декількома фітохімічними групами: фенольними кислотами та флавоноїдами [134], терпенами та ефірними оліями [35, 134], ізомерами ефіру матрікарії [32] та дитерпенами клеродантового типу [78]. Беручи до уваги скромну антибактеріальну активність, про яку повідомляє більшість досліджень, обговорення цих механізмів (які в цілому підтверджуються загальною літературою про ці фітохімічні речовини [145-148]) є швидше спірними.

Противгрибкова активність. Бадер Г. та ін. досліджували противгрибковий потенціал екстрактів *S. virgaurea* та повідомили, що деацильовані сапоніни, як правило, мають сильніший вплив на різні види *Candida* та *Cryptococcus neoformans*, ніж відповідна суміш складноефірних сапонінів, а серед деацильованих сапонінів бідесмозиди мали більш сильну активність, ніж монодесмозиди [9, 66, 67, 119, 149]. Пепельняк С. та ін. (1998) стверджували про противгрибкову дію на кілька видів дерматофітів (*Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum gypseum* і *Microsporum canis*) для водно-спиртового екстракту (75%) [150], але значення МІК (між 9,7% і 50%) видаються занадто високими, щоб підтвердити це. твердження для клінічних цілей, ефект у кращому випадку скромний. Шевальє М. та ін. (2012) повідомили про відсутність інгібуючої дії водного екстракту *S. virgaurea* на чотири штами *Candida albicans* на агаризованих середовищах або в рідкому середовищі, але вони виявили, що він здатний інгібувати перехід між

дріжджами та ростом гіф, значне інгібування утворення біоплівки, а також зменшення попередньо сформованих біоплівок *C. albicans*, ефект, який спекулятивно приписують сапоніновій фракції екстракту [72]. Це приписування здається обґрунтованим, враховуючи притаманні сапонінам властивості поверхнево-активної речовини, а також їх гемолітичні властивості та хелатори заліза, оскільки залізо є необхідним для росту та розвитку *Candida* [72,151]. Щоб підтвердити це, та ж дослідницька група провела фракціонування під контролем біоаналізу, яке призвело до виділення шести тритерпенових сапонінів (типу олеанану), чотири з яких спричинили значне інгібування *C. albicans* [73]. Яке клінічне значення має цей ефект, покаже лише час.

Протипаразитарна активність. В експерименті на мишах у дозі 500 мг/кг маси тіла екстракт надземних частин *S. virgaurea* продемонстрував найбільший вплив на *Acanthamoeba*, подовжуючи виживання тварин до 12 днів, тоді як контрольна група мала середній час виживання лише 4 дні. Інші три види, протестовані в тому ж експерименті, були пов'язані з меншим часом виживання [152]. Екстракт, отриманий із стебел, не мав помітної активності щодо паразитичних нематод *Haemonchus contortus* [153].

Цитотоксична та протипухлинна активність. У моделях саркоми на мишах (алогенна саркома-180 і сингенна фібросаркома DBA/2-МС.СC-1) була заявлена значна протипухлинна активність віргауреазапоніну Е, який вводили в низьких дозах (1 мг/кг/день) [9, 68, 69, 154]. Цей ефект сапоніну може бути принаймні частково пов'язаний з його здатністю індукувати вивільнення TNF α з макрофагів, а також з індукцією цитотоксичних макрофагів [154]. Дані щодо сапонінів із кількох видів, включаючи *S. virgaurea* L., оцінені на клітинах YAC-1 (Т-клітинна лімфома) і P-815 (мастоцитوما миші), показали, що глікозилювання Патерн (у положенні 3 або 28 атомів вуглецю) впливає на цитотоксичність і що, подібно до протигрибкового ефекту, бісдесмозиди, отримані з полігалакової кислоти, мають тенденцію бути більш активними,

ніж споріднені їм просапогеніни [155]. Не тільки віргауреазапонін Е здатний активувати макрофаги і TNF- α секрецію, а також дві сполуки C₆-C₁ (2-метоксибензил-2-гідроксибензоат, бензил-2-гідрокси-6-метоксибензоат) [116].

Метаноловий екстракт *S. virgaurea ssp. Gigantea* був активний проти лінії клітин меланоми SK-MEL-2 [50]. Фракціонування, кероване цитотоксичністю, призвело до виділення трьох активних сполук із розчинної в гексані фракції, оціненої на п'яти лініях пухлинних клітин людини: еритродіол-3-ацетат, α -токоферолхінон і 2-фітен-1-ол [50]. Однак ED₅₀ коливався між 5,9 і 54,8 мкМ, що кваліфікувало активність як досить помірну (найбільш активним, з ED₅₀ менше 10 мкМ на чотирьох із п'яти ліній ракових клітин, був α -токоферолхінон) [50]. Однак слід також враховувати, що якщо одним із важливих механізмів протипухлинної активності є стимуляція цитотоксичних макрофагів і вивільнення TNF- α , як обговорювалося вище [154], простий тест на цитотоксичність може бути недоцільним для оцінки протипухлинного потенціалу цих екстрактів.

Експерименти на клітинах PC3 показали, що в той час як водні та етанольні екстракти мали сильну цитотоксичну активність, екстракти хлороформу були позбавлені такої активності [34]. Екстракти із стебел були помітно менш активними, ніж ті, що приготовані з листя або квітів [34]. Ті ж автори також виявили, що попередня обробка протеазою призводить до майже повної втрати ефекту, що вказує на те, що за цю активність відповідає білок [34]. Модель раку простати у гризунів (AT6.1) показала, що і.р. введення мишам SCID активної фракції, що відповідає молекулярній масі приблизно 40 000 Да (у низькій дозі 5 мг/кг один раз на три дні), призвело до значного зменшення об'єму пухлини порівняно з тваринами, які не отримували лікування [34]. Оскільки миші SCID мають імунодефіцит, що складається з нестачі В- і Т-лімфоцитів, автори припустили, що ефект цієї фракції зумовлений прямим цитотоксичним ефектом, а не опосередкованим імунною

системою [34]. Це також було підтверджено збільшенням каспази-3 у клітинах, оброблених фракцією, і проточним цитометричним аналізом, який припустив, що фракція викликає зупинку клітинного циклу (у фазі G0/G1), запускаючи потім апоптоз [34]. Оскільки миші SCID, проте, мають макрофаги, імунний внесок не повинен бути обов'язково виключається за відсутності прямих доказів протилежного. Ent-germacra-4(15),5,10(14)-trien-1 β -ol, β -диктіоптерол і 3,5-ди-О-кофеїлхінна кислота показали «помірну цитотоксичність» проти п'яти ліній ракових клітин, з значенням ED50 між 1,52–18,57 мкМ (найбільш активний – ED50 між 1,52 і 18,57 мкМ – це β -диктіоптерол) [49]. Метил 3,5-дикафеїлквінат (MDQ) продемонстрував антиоксидантну активність, а також антипроліферативну дію *in vitro* в клітині HT-29, індукуючи зупинку клітинного циклу та апоптоз через інгібування PI3K/Akt і ERK сигнальних шляхів [156].

Антимутагенна активність. Гексанові екстракти трьох видів *Solidago* продемонстрували антимутагенну активність у тесті *S. typhimurium*, найактивнішим, очевидно, був *S. virgaurea* L; натомість етанольні екстракти були позбавлені будь-яких антимутагенних ефектів [134].

Антиадипогенна та антидіабетична активність. Після вражаючого скринінгу приблизно 300 рослинних екстрактів кемпферол-3-О-рутинозид був виділений з бутанолової фракції водного екстракту *S. virgaurea*, демонструючи сильну антиадипогенну дію, *in vitro* пригнічуючи експресію PPAR- γ та C/EBP α [100]. З ряду фенольних похідних цього виду, оцінених *in vitro* щодо їх антиадипогенного потенціалу, було виявлено, що 5-ді-О-кофеїлхінна кислота має найпотужніший інгібуючий ефект [157]. 10% спиртовий екстракт *S. virgaurea* також продемонстрував хороші антиадипогенні ефекти *in vitro* та *in vivo* на моделі на мишах, викликаючи зменшення маси тіла, маси печінки та величини жирової тканини [158]. Такі експериментальні дані заслуговують на подальше дослідження виду для його потенційного використання для зниження ваги.

У моделі діабету щурів, індукованого алоксаном, водно-спиртовий екстракт *S. virgaurea* викликав зниження глікемії, TNF- α , активності амілази в сироватці крові та малонового діальдегіду підшлункової залози, а також підвищення інсуліну в сироватці крові, печінкового глікогену, панкреатичної СОД і активності каталази [159, 162].

Кардіопротекторні ефекти. На моделі у щурів метанольний екстракт *S. virgaurea* L. мав захисний ефект від кардіотоксичності (індукованої ізопротеренолом) [160].

Ефекти проти старіння. Спиртовий екстракт *Solidago virgaurea* має дію проти старіння *in vitro* на фібробласти [161, 162], що відкриває двері для можливості використовувати його для уповільнення старіння в місцевих або системних препаратах.

На фармацевтичному ринку різних країн на основі БАР трави золотушника зареєстровано значну кількість комплексних препаратів, номенклатура яких наведена у табл. 1.1 [163, 164].

Таблиця 1.1

**Номенклатура фармацевтичних препаратів, до складу яких входить
золотушник**

Назва препарату	Країна виробник	Вид золотушника	Застосування
1	2	3	4
Простанорм	Росія	З. канадський	Простатит
Псоризер	Росія	З. звичайний	Псоріаз
Солідаго композитум С	Німеччина	З. звичайний	Гострі хронічні захворювання нирок
Нефронал Едас-928	Росія	З. звичайний	Нирковокам'яна хвороба
Антинік	Росія	Вид не вказано	Полегшує симптоми відміни нікотину
Цистиум солідаго розчин	Німеччина	З. гігантський	Інфекції сечовивідних шляхів і нирковокам'яна хвороба

Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4
Солідагорен моно	Німеччина	З. звичайний	Нефрит і нирково-кам'яна хвороба
Марелін	Україна	З. канадський	Нирковокам'яна хвороба
Фітодолор	Німеччина	З. звичайний	Поліартрит
Простамед	Німеччина	З. канадський	Простатит
Мен'с формула Простатафорте	США	З. пахучий	Простатит
Простамакс	Німеччина	З. звичайний	Простатит
Биофорс Солидаго комплекс	Німеччина	З. звичайний	Нирковокам'яна хвороба
Хомвіокорин–N	Німеччина	З. звичайний	Хронічна серцева недостатність
Чай Иван Кузьмич № 5	Польща	З. звичайний	Нирковокам'яна хвороба
Урофлюкс	Німеччина	Вид не вказано	Сечогінний засіб
Уронат медивіт	Польща	З. звичайний	Інфекції сечовивідних шляхів
Вітерган	США	З. звичайний	Інфекції сечовивідних шляхів
Біолайн Простейт	США	З. звичайний	Простатит
Фітолізін	Польща	З. канадський	Нирковокам'яна хвороба
Канафлавін	Німеччина	З. канадський	Нирковокам'яна хвороба
Уронефрон	Україна	Вид не вказаний	Нирковокам'яна хвороба
Золотушника канадського екстракт сухий	Росія	З. канадський	Діуретик

Висновки до розділу 1

S. virgaurea L. є найбільш поширеним видом у Європі з давньою традицією використання в медицині для різноманітних терапевтичних цілей: захворювання сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, цукровому діабеті, алергії і антисептичних цілях. Найбільший обсяг досліджень на сьогоднішній день був обмежений доклінічними експериментами. Клінічні дослідження були дуже обмеженими за масштабом і обсягом, а доступні клінічні дані не є найвищої якості (досі не було опубліковано жодного клінічного рандомізованого, контрольованого, подвійного сліпого дослідження). У той час як деякі фармакологічні дії не є багатообіцяючими (наприклад, антибактеріальний, протигрибковий або цитотоксичний ефекти здаються досить скромними), інші видаються більш цікавими та потребують подальших досліджень (наприклад, антиадипогенний, антивіковий або сприятливий ефект при дизурії і гіперактивному/роздратованому сечовому міхурі).

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження була екстракти трави з. звичайного, який був заготовлений на колекційній ділянці рослин Державного дендрологічного парку «Дружба» ім. З. Павлика Прикарпатського національного університету ім. Василя Стефаника.

Виявлення біологічно активних речовин у досліджуваних екстрактах трави золотушника звичайного проводили за допомогою якісних реакції ідентифікації.

Кількісне визначення танінів. Визначення кількісного вміст танінів проводили за фармакопейною методикою [165].

Кількісне визначення суми флавоноїдів. Визначення вмісту суми флавоноїдів проводили за фармакопейною методикою у перерахунку на гіперозид [165].

Кількісне визначення органічних кислот. Визначення кількісного вмісту вільних органічних кислот проводили титриметричним методом за фармакопейною методикою [165]. Вміст вільних органічних кислот у перерахунку на яблучну кислоту в абсолютно сухому екстракті у відсотках (X) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{V \times 0,0067 \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 10 \times (100 - W)}, \quad (2.2)$$

де 0,0067 – кількість яблучної кислоти, відповідає 1 мл розчину натрію гідроксиду (0,1 моль/л), в грамах; V – об'єм розчину натрію гідроксиду (0,1 моль/л), який пішов на титрування, в мл; m – маса сировини, в г; W – втрата в масі при висушуванні сировини, у %.

Вивчення органічних кислот екстрактів трави золотушника звичайного методом ВЕРХ. 0,3 г екстракту (точна наважка) поміщали в колбу місткістю 200 мл, додавали 70 мл води очищеної, нагрівали на киплячому водяному

огрівнику зі зворотнім холодильником впродовж 60 хв. Суміш фільтрували в мірну колбу об'ємом 100 мл через паперовий фільтр і об'єм доводили до мітки. Готували розчини порівняння органічних кислот: по 0,025 г аскорбінової, лимонної, щавлевої, яблучної, янтарної, винної кислот поміщали в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли в 25 мл розчину сірчаної кислоти, 0,005 М і доводили розчин до мітки тим же розчинником. Умови хроматографування: рідинний хроматограф фірми Agilent Technologies 1100, обладнаний діодно-матричним детектором, з використанням колонки Synergi Hydro-RP, температура колонки 60 °С, рухома фаза - кислота сірчана 0,005 М.

Кількісне визначення аскорбінової кислоти. Визначення вмісту аскорбінової кислоти проводили за фармакопейною методикою [54]. Вміст аскорбінової кислоти в перерахунку на абсолютно сухий екстракт у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{V \times 0,000088 \times 300 \times 100 \times 100}{m \times 1 \times (100 - W)}, \quad (2.3)$$

де 0,000088 – кількість аскорбінової кислоти, відповідає 1 мл розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолята натрію (0,001 моль / л), в грамах; V – об'єм розчину 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію (0,001 моль / л), витрачений на титрування, в мл; m – маса сировини, в г; W – втрата в масі при висушуванні сировини, у %.

Кількісне визначення амінокислот. Ідентифікацію та визначення вмісту амінокислот золотушника трави проводили на базі ДП «Івано-Франківський науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації» (атестат акредитації № 2Н098 від 20.06.2014 р.) [166].

Площі піків стандартного зразка і проби вимірюють для кожної амінокислоти. Вміст амінокислот в аналізованій пробі, ω, г/кг, обчислюють за формулами:

$$W = \frac{A_e \cdot c \cdot M \cdot V_e}{A_c \cdot m \cdot 1000},$$

$$W = \frac{A_e \cdot c \cdot M \cdot V_e}{A_c \cdot m \cdot 1000} \cdot \frac{A_{ic}}{A_{ie}},$$

де A_e – площа піку амінокислоти в гідролізаті і екстракті; c – молярна концентрація амінокислоти в стандартному розчині, в мол/дм³; M – молекулярна маса амінокислоти; V_e – загальний об'єм гідролізату або розрахований загальний об'єм розведень екстракту, мл; A_c – площа піку амінокислоти в стандартному розчині; m – маса аналізованої проби (з поправкою на первинну масу для сухих і / або знежирених зразків), в г; 1000 – коефіцієнт перерахунку одиниць об'єму; A_{ic} – площа піку внутрішнього стандарту в стандартному розчині; A_{ie} – площа піку внутрішнього стандарту в екстракті або гідролізаті.

Вивчення гострої токсичності екстрактів трави золотушника звичайного. Вивчення гострої токсичності проводили згідно методики доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів [167]. Ступінь токсичності екстрактів оцінювали за зміною загального стану тварин, летальністю, впливом на динаміку маси тіла тварин [167, 168].

Вивчення антимікробної та антифунгальної активності екстрактів трави золотушника звичайного. Дослідження антимікробної активності екстрактів виконано на клінічних ізолятах антибіотикочутливих і антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

Скринінг протимікробної дії рослинних екстрактів здійснювали за допомогою розробленого на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ мікрометоду дифузії в агар [169].

Вивчення протизапальної активності екстрактів трави з. звичайного. Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 130 – 150 г. Для вивчення впливу одержаних екстрактів золотушника на протікання ексудативної фази запалення використовували модель набряку лапи щура, викликана субплантарним введенням флогогенного агенту [168]. З цією метою під апоневроз підошви задньої лапи вводили 0,1 мл 2 % водного розчину формаліну.

Вивчення гепатопротекторної активності екстрактів трави золотушника звичайного. Дослідження гепатопротекторної дії екстрактів трави золотушника проводили на скринінговій моделі гострого

тетрахлорметанового гепатиту [168]. Патологію моделювали шляхом одноразового підшкірного введення 50 % олійного розчину тетрахлоретану.

Досліди проводили на білих щурах-самцях масою 0,18 - 0,25 кг, розділених на 7 груп по 6 тварин у кожній: перша – четверта групи – тварини, яким підшкірно вводили водний та водно-спиртовий екстракт трави золотушника в дозі 25 мг/кг відповідно; п'ята група – тварини, які одержували препарат порівняння «Силібор» (Фармацевтична компанія «Здоров'я») в дозі 25 мг/кг; шоста група – контрольна, тварини не отримували лікування; сьома група – інтактні тварини. Патологію печінки моделювали шляхом одноразового підшкірного введення тваринам першої – шостої груп 50 % розчину тетрахлорметану олійного в дозі 0,8 мл на 0,1 кг маси тварини протягом 2-х діб з проміжком 24 год. Досліджувані речовини та препарат порівняння вводили підшкірно тваринам першої – п'ятої групи за 1 год до і через 2 год після введення гепатотропної отрути [167].

Щурів декапітували на 3 добу з моменту першого введення тетрахлорметану. Висновок про фармакотерапевтичну ефективність досліджуваних екстрактів робили на основі біохімічних та функціональних показників стану печінки та сироватки крові, які визначали через 24 год після останнього введення тетрахлорметану. Одним з критеріїв гепатопротекторного ефекту досліджуваних речовин є відсоток виживання тварин [167].

Для первинної оцінки ступеня гепатопротекторного ефекту у фармакологічному скринінгу визначали активність аланінамінотрансфери (АлАТ) в сироватці крові та швидкість утворення і вміст продуктів ПОЛ в сироватці крові та тканині печінки – похідних тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів), які є гепатоспецифічними маркерами цитолізу.

Визначення активності АлАТ проводили уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля за допомогою стандартного набору реактивів фірми "SIMKOLtd".

Рівень продукту ПОЛ – ТБК-реактантів оцінювали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методикою

Е.Н. Коробейникової з використанням біохімічних наборів вітчизняного виробника (набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика», Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням пакету прикладних програм Windows – MS Excel 2007 та статистичних програм «Statistica – 7.0» (Statsoft, USA) за методикою Державної фармакопеї України.

РОЗДІЛ 3.

ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕКСТРАКТІВ ЗОЛОТУШНИКА ЗВИЧАЙНОГО

3.1. Одержання екстрактів з трави золотушника звичайного

Для одержання екстрактів з трави золотушника звичайного обрано метод бісмацерації. Бісмацерація або багаторазове настоювання сировини широко застосовується у фармацевтичній практиці.

Очищення витяжок. Отримані витяжки являють собою мутні рідини, що містять значну кількість завислих часток. Очищення проводять шляхом відстоюванням витяжки при температурі 8 - 10 °С до одержання прозорої рідини. Після відстоювання протягом не менше, як 2 діб, витяжки фільтрують через скляні фільтри чи бязь.

Згущування витяжки. Очищені водні витяжки упарюють під вакуумом при температурі 50 - 60 °С під вакуумом до необхідної консистенції..

З урахуванням хімічного складу трави золотушника, як екстрагент використовували воду очищену, 40 %, 70 % та 90 % етанол.

Наводимо технологію одержання екстракту трави з. звичайного, з використанням екстрагенту 70 % етанолу. Сировину заливали тричі рівними об'ємами екстрагенту. При розрахунку першої порції екстрагента враховували значення коефіцієнта поглинання сировини (встановлено експериментально). Висушену траву з. звичайного подрібнювали на млинку до розміру частинок 3 – 5 мм. В ємкість для настоювання завантажували подрібнену сировину, заливали першою порцією екстрагента до "дзеркала", товщиною 20 – 30 мм і залишали для набухання на 4 години. Потім додавали решту екстрагента і продовжували настоювання при періодичному струшуванні впродовж 20 год. Витяжку зливали, а сировину знову заливали свіжим екстрагентом до "дзеркала" і після настоювання протягом 3 годин одержували другий злив. Аналогічно одержували третій злив. Після закінчення екстрагування сировину

вивантажували і відтискали, одержані витяжки об'єднували. Очищення витяжки здійснювали шляхом відстоювання при температурі не вище 10 °С впродовж 48 год. Після цього витяжку фільтрували. Очищену витяжку упарювали на роторно-випарному апараті лабораторного типу до в'язкої консистенції. Аналогічно отримували екстракти з трави з. звичайного і іншими розчинниками. Водний екстракт отримували використовуючи стандартну технологію приготування настою. Характеристику одержаних густих екстрактів з трави видів золотушника наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика і вихід екстрактів з трави золотушника

Сировина	Екстрагент	Органолептичні показники екстракту			Вихід екстракту, %
		Колір	Запах	Консистенція	
Трава з. звичайного	Вода очищена	Темно-коричневий	Специфічний	В'язка	31,44
	40 % етанол	Темно-коричневий	Специфічний	В'язка	25,12
	70 % етанол	Темно-зелений	Специфічний	В'язка	21,35
	90 % етанол	Темно-зелений	Специфічний	В'язка	18,56

Одержано густі екстракти з трави золотушника звичайного з використанням води очищеної, 40 %, 70 % та 90 % етанолу. Отримані екстракти являють собою в'язкі маси темно-коричневого та темно-зеленого кольору із специфічним запахом. Вихід одержаних екстрактів становив 18,56 – 31,44 % залежно від екстрагенту.

3.2. Якісне визначення БАР у екстрактах золотушника звичайного

Попереднє виявлення БАР в екстрактах трави золотушника звичайного проводили за допомогою якісних реакцій ідентифікації наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Якісний вміст БАР в екстрактах трави золотушника звичайного

Група БАР	Реактив /реакція ідентифікації	Результат реакції	Наявність у екстракті, отриманого			
			Водою	40% етанол	70% етанол	96% етанол
1	2	3	4	5	6	7
Флавоно їди	Ціанідінова проба	Рожеве забарвлення	+	++	+++	++
	5 % розчин ферума (III) хлориду	Синє забарвлення	+++	+++	+++	+++
	2 % розчин натрію карбонату, 5 % спиртового розчин алюмінію хлориду	Жовте забарвлення	++	+++	+++	++
Сапонін и	Реакція піноутворенн я	Утворення піни	++	++	++	+
	10 % розчин плюмбуму ацетату	Утворення осаду	+	+	+	+
	Реакція Фонтан- Каделла	Висота піни у пробірках одинакова	+	+	+	+
Атрацен похідні	Реакція Чірха	Не виявлено	-	-	-	-

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7
Таніни	1% розчин хініну гідрохлориду	Помутніння розчину	++	++	++	++
	1 % розчин желатину	Аморфний осад, який при надлишку желатину зникає	+	+	+	+
	3 % розчин ферума (III) амонію сульфату	Темно-зелене забарвлення	++	++	++	+
Водорозчинні полісахариди	96 % етанол	Аморфний світло-коричневий осад	+++	++	+	-
Кумарини	Реакція з діазореактивом в лужному середовищі	Коричнево-червоне забарвлення	-	+	+	+
Амінокислоти	Біуретова реакція	Синьо-фіолетове забарвлення	+++	+++	+++	++
	Реакція з нінгідрином	Синьо-фіолетове забарвлення	+++	+++	+++	++
Алкалаїди	1 % розчин пікринової кислоти	Помутніння розчину	-	-	-	-
	10 % розчин таніну	Помутніння розчину	-	-	-	-
	реактив Драгендорфа	Помутніння	-	-	-	-

Примітка: «+» – реакція позитивна, кількість знаків свідчить про інтенсивність прояву аналітичного ефекту реакції; «-» вказує на відсутність аналітичного ефекту.

Таким чином в екстрактах з трави золотушника звичайного було виявлено полісахариди, амінокислоти, кумарини, флавоноїди, таніни та сапоніни.

3.3. Кількісне визначення БАР у екстрактах золотушника звичайного

Кількісне визначення танінів у досліджуваних екстрактах проводили спектрофотометричним методом в перерахунку на пірогалол (ДФУ 2.0) [165]. Результати дослідження наведені в табл. 3.3.

Вміст суму флавоноїдів у екстрактах з трави золотушника звичайного визначали за методикою, наведеною у розділі 2. Отримані результати наведено в табл. 3.3.

Визначення вмісту аскорбінової кислоти проводили за фармакопейною методикою. Результати проведених досліджень наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Вміст БАР в екстрактах з трави золотушника звичайного

Група БАР	Вміст БАР(% $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n=9) у екстрактах отриманих			
	Водою	40% етанол	70% етанол	96% етанол
Таніни	8,32 $\pm$ 0,02	7,70 $\pm$ 0,03	5,18 $\pm$ 0,02	3,67 $\pm$ 0,02
Флавоноїди	2,98 $\pm$ 0,02	3,96 $\pm$ 0,03	4,93 $\pm$ 0,02	3,09 $\pm$ 0,03
Аскорбінова к-та	0,09 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,001	0,07 $\pm$ 0,001
Органічні к-ти	1,42 $\pm$ 0,02	1,38 $\pm$ 0,03	1,40 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,04

Отримані результати дослідження свідчать, що вміст танінів в екстрактах з трави золотушника звичайного знаходиться в межах від 3,67 % до 8,32 % відповідно. Найбільший вміст танінів виявлено в екстракті трави з звичайного, отриманого водою.

На підставі отриманих результатів дослідження встановлено, що найбільшу екстракцію флавоноїдів забезпечує 70 % розчин етанолу.

За результатами проведених досліджень (табл. 3.6) встановлено, що вміст аскорбінової кислоти у екстрактах з трави золотушника звичайного становить 0,07– 0,11%.

Отримані результати вказують, що вміст органічних кислот знаходиться в межах 0,98 – 1,42 % залежно від виду екстрагенту.

Ідентифікацію та визначення вмісту органічних кислот екстрактах трави золотушника звичайного методом ВЕРХ проводили на рідинному хроматографі фірми Agilent Technologies 1100, обладнаному діодно-матричним детектором, з використанням колонки Synergi Hydro-RP. Результати дослідження представлено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Результати ідентифікації органічних кислот в траві видів роду

Золотушник

Назва компонента	Вміст органічних кислот у екстракті (%), отриманого			
	Водою	40% етанол	70% етанол	96% етанол
Лимонна кислота	0,22	0,21	0,18	0,15
Яблучна кислота	0,06	0,05	0,005	0,005
Янтарна кислота	0,13	0,12	0,12	0,9

Нами ідентифіковано наявність лимонної, яблучної та янтарної кислот. Встановлено найбільший вміст лимонної кислоти в екстрактах трави золотушника звичайного.

Ідентифікацію та кількісне визначення амінокислот трави золотушника кавказького проводили на базі ДП «Івано-Франківський науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації» (атестат акредитації № 2Н098 від 20.06.2014 р.) [166]. Результати дослідження представлені в табл.

3.5.

Таблиця 3.5

Амінокислотний склад екстрактів трави золотушника звичайного

Амінокислота	Вміст амінокислот (%) у екстракті, отриманому			
	Водою	40% етанол	70% етанол	96% етанол
<i>Замінні</i>				
Аспарагінова кислота	1,01	1,21	1,07	0,96
Глутамінова кислота	0,93	1,14	1,32	0,92
Серин	1,91	2,09	2,11	1,43
Тирозин	0,74	0,87	0,93	0,85
Гліцин	0,76	0,58	0,43	0,35
Аланін	0,41	0,46	0,36	0,31
<i>Незамінні</i>				
Треонін	0,67	0,75	0,82	0,65
Валін	0,17	0,18	0,13	0,11
Лейцин	0,54	0,62	0,71	0,57
Метіонін	0,25	0,33	0,31	0,29
Ізолейцин	0,81	0,86	0,93	0,87
Лізин	0,52	0,53	0,67	0,62
Фенілаланін	0,53	0,57	0,62	0,56
<i>Умовно незамінні</i>				
Гістидин	0,57	0,54	0,63	0,32

В екстрактах трави золотушника звичайного було ідентифіковано 15 амінокислот, з них моноаміномонокарбонових 10: фенілаланін, треонін, тирозин, серин, метіонін, лейцин, ізолейцин, гліцин, валін та аланін; моноамінодикарбонових 2: глутамінова та аспарагінова кислоти; діаміномонокарбонові 2: лізин та аргінін; гетероциклічна 1 – пролін. Серед виявлених амінокислот ідентифіковано 7 незамінних амінокислот

(фенілаланін, ізолейцин, метіонін, лізин, треонін, лейцин та валін) та 1 умовно незамінна (гістидин).

Висновки до розділу 3

1. В результаті проведеного фітохімічного аналізу у екстрактів з трави золотушника звичайного виявлено флавоноїди, таніни, амінокислоти, полісахарини, кумарини та сапоніни.

2. Встановлено вміст танінів, суми флавоноїдів, аскорбінової кислоти та вільних органічних кислот в одержаних екстрактах.

3. Ідентифіковано наявність та встановлено вміст лимонної, яблучної та янтарної кислот.

4. В екстрактах трави золотушника звичайного було ідентифіковано 15 амінокислот, з них моноаміномонокарбонових 10: фенілаланін, треонін, тирозин, серин, метіонін, лейцин, ізолейцин, гліцин, валін та аланін; моноамінодикарбонових 2: глютамінова та аспарагінова кислоти; діаміномонокарбонові 2: лізин та аргінін; гетероциклічна 1 – пролін. Серед виявлених амінокислот ідентифіковано 7 незамінних амінокислот (фенілаланін, ізолейцин, метіонін, лізин, треонін, лейцин та валін) та 1 умовно незамінна (гістидин).

РОЗДІЛ 4.

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЗОЛОТУШНИКА ЗВИЧАЙНОГО

4.1. Встановлення токсичності екстрактів

Щоб встановити безпечність нової субстанції необхідним є встановлення гострої токсичності [167, 168].

Дослідження проводили з урахуванням етичних та морально-правових принципів, які гарантують гуманне поводження з експериментальними тваринами з науковою та навчальною метою [170].

Весь практичний матеріал опрацьований методом варіаційної статистики з вирахуванням середнього арифметичного і його стандартної похибки. Достовірність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стюдента, рівень ймовірності прийнято $p \leq 0,05$ [165].

Вивчення гострої токсичності рослинних екстрактів золотушника звичайного, золотушника канадського та золотушника кавказького проведено на білих нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 19 - 21 г, вирощених у розпліднику віварію ІФНМУ, які були стандартизовані за фізіологічними і біохімічними показниками і знаходились згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні.

Вивчення гострої токсичності проводили згідно методики доклінічного вивчення нешкідливості лікарських засобів (Стефанова, 2001) [168]. Тварини були розділені на 7 груп по 6 голів у кожній. Досліджувані екстракти вводили внутрішньо шлунково, у кількості, що не перевищує максимальну при даному шляху введення (0,6 мл). Перша– друга групи – тварини, яким вводили водні розчини екстрактів трави з. звичайного (екстрагенти – вода очищена або 70 % етанол); тварини третьої групи були інтактні, яким вводили воду очищену. Спостереження за тваринами здійснювали впродовж 14 днів.

Ступінь токсичності субстанцій оцінювали за зміною загального стану тварин та летальністю. Клас токсичності визначали за загальноприйнятою класифікацією [168].

За LD₅₀ для досліджуваних екстрактів умовно прийняті максимально введені дози, оскільки вони не викликали загибелі тварин. Проведені дослідження показали, що після внутрішньошлункового введення екстрактів трави золотушника звичайного у дозі 6000 мг/кг загибелі тварин не спостерігали: тварини були охайними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом не спостерігали.

Таким чином, внутрішньо шлункове введенні екстрактів трави золотушника звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводило до летальності тварин, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, LD₅₀ > 5000 мг/кг).

4.2. Вивчення антимікробної та антифунгальної активності екстрактів

Для вивчення антимікробної та антифунгальної активності використали екстракти трави золотушника звичайного (екстрагенти – вода, 40 %, 70 % та 90 % етиловий спирт відповідно).

Дослідження антимікробної активності екстрактів виконано на клінічних ізолятах антибіотикочутливих і антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

Скринінг протимікробної дії рослинних екстрактів здійснювали за допомогою розробленого на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ мікрометоду дифузії в агар [169].

Метод характеризується високою чутливістю і дискримінаційною здатністю, що дозволяє надійно диференціювати активні екстракти від неактивних [169]. В чашки Петрі, розташовані на строго горизонтальній та

рівній поверхні, заливали по 30 мл агару. Після застигання середовища спеціальним пробійником з рівними краями виготовляли лунки діаметром 4,0 мм. Агар рівномірно засівали суспензією тест-культури (концентрації 1×10^7 КУО/мл). В дослідні лунки вносили по 20 мкл рослинних екстрактів, у контрольні – по 20 мкл екстрагентів (40 %, 70 % і 90 % водного етанолу). Після культивування впродовж 24 год визначали діаметри зон затримки росту бактеріальних тест-культур. Реєстрацію фунгістатичної активності проводили після 2 діб, фунгіцидної – після 4 діб культивування.

Оцінку активності досліджуваних екстрактів трави рослин роду Золотушник проводили на клінічних штамах мікроорганізмів, які характеризувалися різними ступенями резистентності до сучасних протимікробних препаратів.

Для дослідження антимікробної активності екстрактів видів роду Золотушник було обрано тест культури *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albican*, *Penicillium sp.*, *Staphylococcus aureus*, які є збудниками шкірних гнійничкових інфекцій, очних інфекцій, пневмонії, інфекцій сечостатевої системи тощо (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Результати дослідження антимікробної та антифунгальної активності екстрактів трави золотушника звичайного

Тест-культури мікроорганізмів	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм					
	33-4	33-7	33-9	40 % етанол	70 % етанол	90 % етанол
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	0	0	5,61±0,5	0	4,98±0,48	6,12±0,64
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	0	[5,13±0,76]	8,95±0,80	[6,14±0,45]	5,89±0,17	6,00±0,41
<i>S. haemolyticus</i> MRSH	0	5,50±0,28	7,00±0,23	0	0	5,31±0,16
<i>S. epidermidis</i> MLS-S (Бц)	0	5,46±0,32	6,45±0,39	0	0	5,37±0,18

<i>S. epidermidis</i> MLS-S (Бс)	0	[6,20±0,20]	[10,95±1,25]	[5,43±0,43]	0	[5,82±0,54]
<i>S. epidermidis</i> MLS-R (Бц)	0		6,62±0,43	0	0	5,71±0,58
<i>S. epidermidis</i> MLS-R (Бс)	0	[8,57±0,40]	[22,14±0,56]	0	0	[7,32±0,42]
<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i>	0	5,27±0,27	5,65±0,19	0	5,06±0,40	5,90±0,29
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	4,77±0,23
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Providencia</i> <i>stuartii</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Candida</i> <i>albicans</i>	0	5,65±0,52	[5,44±0,67]	0	[5,69±0,46]	5,85±0,79
<i>Candida</i> <i>tropicalis</i>	0	5,21±0,51	0	0		5,15±0,43
<i>Candida</i> <i>lipolytica</i>	0	[4,60±0,33]	0	0	4,89±0,46	5,37±0,48

Результати досліджень, наведені у табл. 4.1, свідчать, що антимікробну активність виявляють екстракти трави золотушника звичайного, отримані з використанням 70 % та 90 % етанолу. Екстракти, отримані з використанням 40 % етанолу, не виявляють антимікробної активності.

Кращу антимікробну та антифунгальну активність проявляють екстракти отримані з використанням 70 % етанолу. Жоден екстракт не виявляє активності проти *Pseudomonas aeruginosa*.

4.3. Вивчення протизапальної активності екстрактів золотушника

Для визначення протизапальної активності екстрактів золотушника звичайного використовували модель формалінового набряку лапи щура, викликаного субплантарним введенням флогогенного агенту. З цією метою під апоневроз підшви задньої лапи вводили 0,1 мл 2 % водного розчину формаліну, здатність якого викликати деструкцію мембранних білків

багаторазово доведена. Запалення, викликане формаліном призводить як до місцевих, так і до системних змін, в результаті чого виділяються медіатори зокрема простагландини. Патогенез формалінового набряку характеризується значною деструкцією мембранних білків. Пік запальної реакції відбувається на третю годину після введення флогогену.

Вплив досліджуваних екстрактів оцінювали за їх здатністю пригнічувати розвиток формалінового набряків лапки щурів в порівнянні з тваринами контрольної групи (табл. 4.2.).

Таблиця 4.2

Протизапальна активність екстрактів золотушника звичайного

Група тварин	Доза мг/100г	Приріст об'єму лапи щура, у.о.: $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n=6		
		через 1 год	через 3 год	через 5 год
Контроль	-	123,22 $\pm$ 1,0097	135,41 $\pm$ 0,8229	152,18 $\pm$ 0,9292
33-В	10	113,17 $\pm$ 0,9082	116,89 $\pm$ 1,1465	122,87 $\pm$ 0,8390
33-7	10	107,84 $\pm$ 0,8953	109,86 $\pm$ 0,8873	116,27 $\pm$ 0,8452
Диклофенак натрію	0,8	105,33 $\pm$ 0,5581	107,08 $\pm$ 0,6312	112,48 $\pm$ 0,6699
№ групи	Назва препарату	Показник пригнічення запальної реакції, %		
		через 1 год	через 3 год	через 5 год
1	33-В	8,16	13,68	19,26
2	33-7	12,48*	18,87*	23,60*
3	Диклофенак натрію	14,52*	20,92*	26,09*

Примітка. * - відхилення показника достовірне по відношенню до даних контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Отримані дані свідчать про вплив дослідних екстрактів на ексудативну фазу запалення. Антиексудативна дія диклофенаку натрію становить 26,09 %. Через 5 год від початку експерименту досліджуваний екстракт трави золотушника звичайного (екстрагент – вода очищена) зменшував ступінь набряку на 19,26 %, а екстракт трави золотушника звичайного (екстрагент – 70 % етанол) зменшував ступінь набряку на 23,60 % і проявляв дію наближену до референс-препарату.

Фармакологічна дія золотушника звичайного пояснюється наявністю багатого вмісту БАР, зокрема флавоноїдів, які входять в склад екстракту, внаслідок чого зменшується проникливість кровоносних судин, що призводить до інволюції набряку.

Таким чином, отримані результати свідчать, що екстракти трави золотушника звичайного проявляють протизапальну активність. Найбільш виражену антиексудативну активність проявляє екстракт трави золотушника звичайного (екстрагент - 70 % етанол).

4.4. Вивчення гепатопротекторної активності екстрактів трави золотушника звичайного

Лікування хронічних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів потребує тривалого застосування лікарських засобів. Відносна обмеженість арсеналу вітчизняних гепатопротекторів обумовлює актуальність пошуку нових гепатозахисних засобів, зокрема рослинного походження.

Одним з критеріїв гепатопротекторного ефекту досліджуваних екстрактів є відсоток виживання тварин. Смертність у контрольній групі становила 16,7 %, в інших групах всі тварини залишались живими до кінця експерименту.

Вивчення біохімічних показників сироватки крові і гомогенату печінки проводили на базі Центру біоелементології ІФНМУ (атестат акредитації № 037/14 від 29 квітня 2014 р.). Результати біохімічних досліджень представлено в табл. 4.3.

Результати досліджень, наведені в табл. 4.3, свідчать, що ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалося значним порушенням її функціонального стану. Підвищення активності АлАТ в сироватці крові в 5,48 рази свідчить про розвиток цитолізу гепатоцитів. Підвищення вмісту ТБК-реактантів в сироватці крові та гомогенаті печінки нелікованих тварин у 1,65

та 2,3 раза відповідно, порівняно з показниками інтактних тварин, свідчить про наявність оксидативного стресу.

Таблиця 4.3

Вплив рослинних екстрактів на біохімічні показники сироватки крові та стану печінки при гострому гепатиті

Біохімічні і гематологічні показники	Об'єкти дослідження				
	33-В	33-7	«Силібор»	50% олійний розчин CCl ₄	Інтактні тварини
Доза, мг/0,1 кг	2,5	2,5	2,5	0,8 мл	-
Сироватка крові					
АлАТ, мкмоль/год.мл	0,80 ± 0,016**	0,87 ± 0,013*	0,28 ± 0,008*	1,37 ± 0,06	0,25 ± 0,015
ТБК-реактанти нмоль/мл	4,21 ± 0,014*	4,73 ± 0,014*	3,85 ± 0,05*	5,86 ± 0,33	3,54 ± 0,07
Гомогенат печінки					
ТБК-реактанти мкмоль/г	39,7 ± 0,97**	47,8 ± 0,62*	33,9 ± 0,87*	62,4 ± 2,01	26,6 ± 0,63

Примітка. * - достовірність відхилення по відношенню до даних групи інтактних тварин ($p \leq 0,05$).

** - достовірність відхилення по відношенню до даних контрольної групи тварин ($p \leq 0,05$).

Застосування екстрактів трави з. звичайного та препарату порівняння «Силібор» на тлі експериментального гепатиту позитивно впливало на стан печінки тварин. Під дією досліджуваних препаратів спостерігали зменшення запальних процесів у печінці тварин першої – третьої групи, про що свідчить зниження активності ферменту АлАТ та зменшення рівня ТБК-реактантів в сироватці крові та гомогенаті печінки в порівнянні з контрольною групою тварин.

При введенні екстрактів 33-В та 33-7 активність АлАТ знизилась у 1,71 та у 1,57 раза відповідно. Одночасне введення гепатотропної отрути та екстрактів 33-В і 33-7 привело до зниження рівня ТБК-реактантів в сироватці

крові у 1,39 та 1,24 рази відповідно, а в гомогенаті печінки – у 1,57 та 1,31 рази відповідно. Застосування препарату «Силібор» призводило до зниження активності АлАТ у 4,89 разів та зменшення рівня ТБК-реактантів в сироватці крові та гомогенаті печінки у 1,52 та 1,84 рази відповідно в порівнянні з тваринами контрольної групи.

Таким чином, одержані результати свідчать, що екстракти трави з. звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють помірну гепатопротекторну активність, яка дещо поступається препарату порівняння «Силібор». Застосування екстракту ЗЗ-В в дозі 25 мг/кг маси тіла тварини виявляло більш інтенсивніший та ефективніший вплив на гепатобіліарну систему в порівнянні з екстрактом ЗЗ-7.

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави золотушника звичайного (екстрагенти вода очищена або 70 % етанол) у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг).

2. Вивчено антимікробну та антифунгальну дії екстрактів трави золотушника звичайного. Встановлено, що антимікробну активність виявляють екстракти трави золотушника звичайного, отримані з використанням 70% та 90% етанолу. Екстракти, отримані з використанням 40% етанолу, не виявляють антимікробної активності.

3. Встановлено, що екстракти трави з. звичайного проявляють протизапальну активність. Найбільш виражену антиексудативну активність проявляє екстракт трави золотушника канадського (екстрагент - 70 % етанол), зменшуючи ступінь набряку на 23,6 %.

4. Екстракти трави з. звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють помірну гепатопротекторну активність, яка дещо поступається препарату порівняння «Силібор».

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі проведено дослідження фітохімічного складу та фармакологічної активності екстрактів трави золотушника звичайного, отриманого різними розчинниками, та показана перспектива створення на їх основі нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю.

1. Методом дробної мацерації одержано густі екстракти з трави золотушника звичайного, з використанням води очищеної, 40 %, 70 % та 90 % етанолу. Отримані екстракти являють собою в'язкі маси темно-коричневого та темно-зеленого кольору із специфічним запахом. Вихід одержаних екстрактів становив 18,56 – 31,44 % залежно від екстрагенту.

2. Фітохімічне дослідження екстрактів золотушника звичайного, отриманих водою, 40%, 70% та 96% етенолом, показало наявність полісахаридів, амінокислот, аскорбінової кислоти та вільних органічних кислот, флавоноїдів, танінів та сапоніннів. Спектрофотометричними та титриметричними методами встановлено вміст основних груп БАР. Ідентифіковано наявність лимонної, яблучної та янтарної кислот, 15 амінокислот, з них моноаміномонокарбонових 10: фенілаланін, треонін, тирозин, серин, метіонін, лейцин, ізолейцин, гліцин, валін та аланін; моноамінодикарбонових 2: глутамінова та аспарагінова кислоти; діаміномонокарбонові 2: лізин та аргінін; гетероциклічна 1 – пролін. Серед виявлених амінокислот ідентифіковано 7 незамінимих амінокислот (фенілаланін, ізолейцин, метіонін, лізин, треонін, лейцин та валін) та 1 умовно незамінна (гістидин).

Встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів золотушника звичайного у дозі 6000 мг/кг не викликає летальності тварин, що вказує на відсутність токсичності екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Вивчено антимікробну та антифунгальну дії екстрактів трави золотушника звичайного. Встановлено, що антимікробну активність

виявляють екстракти отримані з використанням 70 % та 90 % етанолу. Екстракти, отримані з використанням 40 % етанолу, не виявляють антимікробної активності.

Встановлено, що екстракти трави з. звичайного проявляють протизапальну активність. Найбільш виражену антиексудативну активність проявляє екстракт трави золотушника звичайного (екстрагент - 70 % етанол), зменшуючи ступінь набряку на 23,6 %. Екстракти трави з. звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють помірну гепатопротекторну активність, яка дещо поступається препарату порівняння «Силібор».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Flora Online. Consortium WFO (2020): World Flora Online. Available online: <http://www.worldfloraonline.org>
2. Beck, J.B.; Semple, J.C.; Brull, J.M.; Lance, S.L.; Phillips, M.M.; Hoot, S.B.; Meyer, G.A. Genus-Wide Microsatellite Primers for the Goldenrods (*Solidago*; Asteraceae). *Appl. Plant Sci.* 2014, 2, 1300093.
3. Toiu, A.; Vlase, L.; Vodnar, D.C.; Gheldiu, A.-M.; Oniga, I. *Solidago graminifolia* L. Salisb. (Asteraceae) as Valuable Source of Bioactive Polyphenols: HPLC Profile, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Potential. *Molecules* 2019, 24, 2666.
4. Woźniak, D.; Ślusarczyk, S.; Domaradzki, K.; Dryś, A.; Matkowski, A. Comparison of Polyphenol Profile and Antimutagenic and Antioxidant Activities in Two Species Used as Source of *Solidago* herba—Goldenrod. *Chem. Biodivers.* 2018, 15, e1800023.
5. Goulart, S.; Moritz, M.I.G.; Lang, K.L.; Liz, R.; Schenkel, E.P.; Fröde, T.S. Anti-inflammatory evaluation of *Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 113, 346–353.
6. Tutin, T.G.; Heywood, V.H.; Burges, N.A.; Moore, D.M.; Valentine, D.H.; Walters, S.M.; Webb, D.A. *Flora Europaea*. Volume 4. Plantaginaceae to Compositae (and Rubiaceae); Zenodo: Geneva, Switzerland, 1976.
7. Native Plant Trust. Go Botany. Available online: <https://gobotany.nativeplanttrust.org/species/euthamia/graminifolia/> (accessed on 1 September 2020).
8. Móricz, Á.M.; Jamshidi-Aidji, M.; Krüzselyi, D.; Darcsi, A.; Böszörményi, A.; Csontos, P.; Béni, S.; Ott, P.G.; Morlock, G.E. Distinction and valorization of 30 root extracts of five goldenrod (*Solidago*) species. *J. Chromatogr. A* 2020, 1611, 460602.
9. European Medicines Agency. Assessment Report on *Solidago virgaurea* L., Herba; European Medicines Agency: London, UK, 2008.

10. Abdel Motaal, A.; Ezzat, S.M.; Tadros, M.G.; El-Askary, H.I. In vivo anti-inflammatory activity of caeoylquinic acid derivatives from *Solidago virgaurea* in rats. *Pharm. Biol.* 2016, 54, 2864–2870.
11. Yarnell, E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J. Urol.* 2002, 20, 285–293.
12. Cai, T.; Caola, I.; Tessarolo, F.; Piccoli, F.; D'Elia, C.; Caciagli, P.; Nollo, G.; Malossini, G.; Nesi, G.; Mazzoli, S.; et al. *Solidago*, *orthosiphon*, *birch* and *cranberry* extracts can decrease microbial colonization and biofilm development in indwelling urinary catheter: A microbiologic and ultrastructural pilot study. *World J. Urol.* 2014, 32, 1007–1014.
13. Calalb, T.; Fursenco, C.; Ionita, O.; Ghendov, V. The morpho-anatomical study of *Solidago virgaurea* L. Species from the flora of Republic of Moldova. *East Eur. Sci. J.* 2018, 2-1, 4–13.
14. Szymura, M.; Wolski, K. Leaf Epidermis Traits as Tools to Identify *Solidago* L. Taxa in Poland. *Acta Biol. Crac. Ser. Bot.* 2011, 53.
15. Dobjanschi, L.; Vostinaru, O.; Tamas, M. Criteria for *Solidago* Species Differentiation. *Acta Univ. Cibiniensis Ser. F Chem.* 2005, 8, 41–44.
16. Buynov, M.; Goryachkina, Y.; Fedoseyeva, G. *Otlichitel'nyye Morfologicheskiye i Anatomo-Diagnosticheskiye Priznaki Vidov Zolotarnikov—Kanadskogo, Obyknoennogo, Daurskogo: Uchebnoye Posobiye*; IGMU: Irkutsk, Russia, 2013.
17. Souza, D.M.F.D.; Sá, R.D.; Araújo, E.L.; Randau, K.P. Anatomical, phytochemical and histochemical study of *Solidago chilensis* Meyen. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2018, 90, 2107–2120.
18. Fedotova, V.; Chelombit'sh, V. *Anatomo-diagnosticheskoye izucheniye zolotarnika kavkazskogo (Solidago caucasica Kem.-Nath.) flory Severnogo Kavkaza*. In *Razrabotka, Issledovaniye i Marketing Novoy Farmatsevticheskoy Produktsii*: Sb. nauch. tr.; Vyp. 67; The Publisher of Medicine and Pharmacy Institute of Pyatigorsk: Pyatigorsk, Russia, 2012.

19. Bley, L.F. Ueber Verwechselung der herba *Solidaginis virgaureae* mit herba *Senecion. nemorensis*. Arch. Pharm. 1850, 113, 34–37.
20. Semple, J. An intuitive phylogeny and summary of chromosome number variation in the goldenrod genus *Solidago* (Asteraceae: Astereae). Phytoneuron 2016, 32, 1–9. Biomolecules 2020, 10, 1619 25 of 31
21. Sakaguchi, S.; Kimura, T.; Kyan, R.; Maki, M.; Nishino, T.; Ishikawa, N.; Nagano, A.J.; Honjo, M.N.; Yasugi, M.; Kudoh, H.; et al. Phylogeographic analysis of the East Asian goldenrod (*Solidago virgaurea* complex, Asteraceae) reveals hidden ecological diversification with recurrent formation of ecotypes. Ann. Bot. 2018, 121, 489–500.
22. Kiełtyk, P.; Mirek, Z. Taxonomy of the *Solidago virgaurea* Group (Asteraceae) in Poland, with Special Reference to Variability along an Altitudinal Gradient. Folia Geobot. 2014, 49, 259–282.
23. Yuzepchuk, S. Zolotarnik—*Solidago* L. In Flora SSSR 25; Shishkin, B., Ed.; Izdatel'stvo Akademii Nauk SSSR: Moscow, Russia; Saint Petersburg, Russia, 1959; pp. 31–50.
24. Slavík, B. *Solidago* L.—zlatobýl. In Květena České Republiky 7 (Flora of the Czech Republic 7); Slavík, B., Štěpánková, J., Eds.; Academia: Prague, Czech Republic, 2004; pp. 114–123.
25. Botanical Society of Britain and Ireland; Biological Records Center; UK Center for Ecology and Hydrology; Joint Nature Conservation Committee. Online Atlas of the British and Irish Flora—*Solidago virgaurea*. Available online: <https://www.brc.ac.uk/plantatlas/plant/solidago-virgaurea> (accessed on 28 August 2020).
26. Sakaguchi, S.; Horie, K.; Ishikawa, N.; Nagano, A.J.; Yasugi, M.; Kudoh, H.; Ito, M. Simultaneous evaluation of the effects of geographic, environmental and temporal isolation in ecotypic populations of *Solidago virgaurea*. New Phytol. 2017, 216, 1268–1280.

27. Laphitz, R.M.L.; Semple, J.C. A Multivariate Morphometric Analysis of the *Solidago chilensis* Group in South America and Related Taxa in North America (Asteraceae, Astereae) 1. *Ann. Mo. Bot. Gard.* 2015, 100, 423–441.
28. American Botanical Council. *Solidago virgaurea* L. Available online: http://cms.herbalgram.org/MedPlantID/BotanicalEntries/Solidago_virgaurea.html (accessed on 28 August 2020).
29. European Medicines Agency. Community Herbal Monograph on *Solidago virgaurea* L. Herba, EMEA/HMPC/285758/2007 2008. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/finalcommunity-herbal-monograph-solidago-virgaurea-l-herba_en.pdf (accessed on 28 August 2020).
30. Blum, H. Goldenrod has increasing importance as a herbal drug. *Gemuse* 1999, 35, 431–432.
31. Borchert, V.E.; Czyborra, P.; Fetscher, C.; Goepel, M.; Michel, M.C. Extracts from *Rhois aromatica* and *Solidaginis virgaurea* inhibit rat and human bladder contraction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004, 369, 281–286.
32. Móricz, Á.M.; Ott, P.G.; Häbe, T.T.; Darcsi, A.; Böszörményi, A.; Alberti, Á.; Krüzselyi, D.; Csontos, P.; Béni, S.; Morlock, G.E. Effect-Directed Discovery of Bioactive Compounds Followed by Highly Targeted Characterization, Isolation and Identification, Exemplarily Shown for *Solidago virgaurea*. *Anal. Chem.* 2016, 88, 8202–8209.
33. Melzig, M.F. Goldenrod—A classical exponent in the urological phytotherapy. *Wien. Med. Wochenschr.* 2004, 154, 523–527.
34. Gross, S.C.; Goodarzi, G.; Watabe, M.; Bandyopadhyay, S.; Pai, S.K.; Watabe, K. Antineoplastic activity of *Solidago virgaurea* on prostatic tumor cells in an SCID mouse model. *Nutr. Cancer* 2002, 43, 76–81.
35. Tkachev, A.V.; Korolyuk, E.A.; Letchamo, W. Volatile Oil-Bearing Flora of Siberia VIII: Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of Wild

- Solidago virgaurea* L. from the Russian Altai. J. Essent. Oil Res. 2006, 18, 46–50.
36. Heger, M. Entzündliche Erkrankungen der Urogenitalorgane. In Naturheilverfahren in der Urologie; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2003; pp. 55–102. ISBN 978-3-662-08920-0.
 37. Bader, G.; Wray, V.; Hiller, K. The Main Saponins from the Aerial Parts and the Roots of *Solidago virgaurea* subsp. *virgaurea* *. Planta Med. 1995, 61, 158–161.
 38. A. Vogel. Plant Encyclopedia *Solidago virgaurea* L. Available online: https://www.avogel.com/plantencyclopaedia/solidago_virgaurea.php (accessed on 28 August 2020).
 39. Tománková, V.; Vlčková, A.; Anzenbacher, P.; Bachleda, P.; Anzenbacherová, E. Užívání přípravků ze zlatobýlu obecného (*Solidago virgaurea*) neovlivňuje metabolismus současně podávaných léčiv. Klin Farm. Farm 2016, 30, 11–15.
 40. Nawłóć pospolita (*Solidago virgaurea*). Available online: <https://www.plantago-sklep.pl/blog/nawlocpospolita/> (accessed on 28 August 2020).
 41. Malankina, Y. Zolotarnik: Lekarstvennyye svoystva i primeneniye. Available online: https://www.greeninfo.ru/grassy/solidago_canadensis.html/Article/_/aID/5959 (accessed on 28 August 2020).
 42. Suleymanova, F.S.; Nesterova, O.V. The historical background and prospects of Canadian goldenrod (*Solidago canadensis* L.) herb medicinal use. J. Sci. Artic. Health Educ. Millenn. 2017, 19, 142–149.
 43. Kolosova, V. Name–Text–Ritual: The Role of Plant Characteristics in Slavic Folk Medicine. Folklorika 2005, X, 44–61.
 44. Kiselova, Y.; Ivanova, D.; Chervenkov, T.; Geroval, D.; Galunska, B.; Yankova, T. Correlation between the In Vitro antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Bulgarian herbs. Phytother. Res. 2006, 20, 961–965.

45. Dobjanschi, L.; Paltinean, R.; Vlase, L.; Babota, M.; Fritea, L.; Tamas, M. Comparative phytochemical research of *Solidago* genus: *S. graminifolia*. Note I. Flavonoids. *Acta Biol. Marisiensis* 2018, 1, 18–26.
46. Calalb, T.; Bodrug, M. *Botanica Farmaceutică*; CEP Medicina: Chisinau, Moldova, 2009.
47. Tamas, M.; Toader, S. Acțiunea diuretică a unor specii de *Solidago*. *Clujul Med.* 1989, 62, 75–79.
48. Petran, M.; Dragos, D.; Gilca, M. Historical ethnobotanical review of medicinal plants used to treat children diseases in Romania (1860s–1970s). *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 2020, 16, 15.
49. Choi, S.Z.; Choi, S.U.; Lee, K.R. Pytochemical constituents of the aerial parts from *Solidago virga-aurea* var. *gigantea*. *Arch. Pharmacol. Res.* 2004, 27, 164–168.
50. Sung, J.H.; Lee, J.O.; Son, J.K.; Park, N.S.; Kim, M.R.; Kim, J.G.; Moon, D.C. Cytotoxic constituents from *Solidago virga-aurea* var. *gigantea* MIQ. *Arch. Pharmacol. Res.* 1999, 22, 633–637.
51. Inose, Y.; Miyase, T.; Ueno, A. Studies on the Constituents of *Solidago virga-aurea* L. I. Structural Elucidation of Saponins in the Herb. *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 2037–2042.
52. Dmuchowski, W.; Gozdowski, D.; Brzągoszewska, P.; Baczewska, A.H.; Suwara, I. Phytoremediation of zinc contaminated soils using silver birch (*Betula pendula* Roth). *Ecol. Eng.* 2014, 71, 32–35.
53. Bielecka, A.; Królak, E. The accumulation of Mn and Cu in the morphological parts of *Solidago canadensis* under different soil conditions. *PeerJ* 2019, 7, e8175.
54. Bielecka, A.; Królak, E. *Solidago canadensis* as a bioaccumulator and phytoremediator of Pb and Zn. *Environ. Sci. Pollut Res. Int.* 2019, 26, 36942–36951.
55. Oldroyd, B.P. What's Killing American Honey Bees? *PLoS Biol.* 2007, 5, e168.

56. Metzner, J.; Hirschelmann, R.; Hiller, K. Antiphlogistic and analgesic effects of leiocarposide, a phenolic bisglucoside of *Solidago virgaurea* L. *Pharmazie* 1984, 39, 869–870.
57. Chodera, A.; Dabrowska, K.; Bobkiewicz-Kozłowska, T.; Tkaczyk, J.; Skrzypczak, L.; Budzianowski, J. Effect of leiocarposide on experimental urinary calculi in rats. *Acta Pol. Pharm.* 1988, 45, 181–186.
58. Thiem, B.; Wesołowska, M.; Skrzypczak, L.; Budzianowski, J. Phenolic compounds in two *Solidago* L. Species from in vitro culture. *Acta Pol. Pharm.* 2001, 58, 277–281.
59. Roslon, W.; Osinska, E.; Mazur, K.; Geszprych, A. Chemical characteristics of European goldenrod (*Solidago virgaurea* L. subsp. *virgaurea*) from natural sites in central and Eastern Poland. *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus* 2014, 13, 55–65.
60. Borkowski, B.; Skrzypczakowa, L. Polyphenolic Compounds in Herbs of the Species *Solidago* L. *Acta Pol. Pharm.* 1962, 19, 491–495.
61. Budzianowski, J.; Skrzypczak, L.; Wesołowska, M. Flavonoid patterns in the genus *Solidago*. *Pharm. Weekbl. Method.* 1987, 9, 230.
62. Pietta, P.; Gardana, C.; Mauri, P.; Zecca, L. High-performance liquid chromatographic analysis of flavonol glycosides of *Solidago virgaurea*. *J. Chromatogr. A* 1991, 558, 296–301.
63. Tamas, M. Cercetări chemotaxonomice la genul *Solidago*. *Contrib. Bot. (Cluj-Napoca)* 1986, 110–113.
64. Dobjanschi, L.; Fritea, L.; Patay, E.B.; Tamas, M. Comparative study of the morphological and phytochemical characterization of Romanian *Solidago* species. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019, 32, 1571–1579.
65. Chodera, A.; Dabrowska, K.; Sloderbach, A.; Skrzypczak, L.; Budzianowski, J. Effect of flavonoid fractions of *Solidago virgaurea* L. on diuresis and levels of electrolytes. *Acta Pol. Pharm.* 1991, 48, 35–37.
66. Bader, G.; Binder, K.; Hiller, K.; Ziegler-Böhme, H. The antifungal action of triterpene saponins of *Solidago virgaurea* L. *Die Pharm.* 1987, 42, 140.

67. Bader, G.; Kulhanek, Y.; Ziegler-Böhme, H. Zur antimyzetischen Wirksamkeit von polygalasäureglycosiden. *Pharmazie* 1990, 45, 618–620.
68. Bader, G.; Plohmman, B.; Franz, G. Saponin from *Solidago virgaurea* L. Possible Agents for Therapy of Cancer? In Proceedings of the 44th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research and a Joint Meeting with the Czech Biotechnology Society, Prague, Czech Republic, 3–7 September 1996; Abstracts of Lectures and Poster Presentations. pp. 3–7.
69. Bader, G.; Wray, V.; Just, U.; Hiller, K. Enzymatic hydrolysis of the cytotoxic triterpenoid glycoside virgaureasaponin 1. *Phytochemistry* 1998, 49, 153–156.
70. Inose, Y.; Miyase, T.; Ueno, A. Studies on the Constituents of *Solidago virgaurea* L. II. Structures of Solidagosaponins X-XX. *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 946–953.
71. Dobjanschi, L.; Zdrinca, M.; Muresan, M.; Vicas, S.; Antonescu, A. The thin layer chromatography analysis of saponins belonging to *Solidago* species. *Fasc. Prot. Mediu.* 2013, 21, 56–60.
72. Chevalier, M.; Medioni, E.; Prêcheur, I. Inhibition of *Candida albicans* yeast–hyphal transition and biofilm formation by *Solidago virgaurea* water extracts. *J. Med. Microbiol.* 2012, 61, 1016–1022.
73. Laurençon, L.; Sarrazin, E.; Chevalier, M.; Prêcheur, I.; Herbette, G.; Fernandez, X. Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Solidago virgaurea alpestris* with inhibiting activity of *Candida albicans* yeast-hyphal conversion. *Phytochemistry* 2013, 86, 103–111.
74. Kalembe, D. Constituents of the essential oil of *Solidago virgaurea* L. *Flavour Fragr. J.* 1998, 13, 373–376.
75. Kalembe, D.; Thiem, B. Constituents of the essential oils of four micropropagated *Solidago* species. *Flavour Fragr. J.* 2004, 19, 40–43.
76. Fujita, Y.; Fujita, S.; Hayama, Y. Miscellaneous contributions to the essential oils of plants from various territories. Components of the essential oils of

- Solidago virgaurea* Linn. ssp. Nippon Nogeï Kagaku Kaishi 1990, 64, 1729–1732. (In Japanese).
77. Bertoli, A.; Cioni, P.L.; Flamini, G.; Morelli, I.; Spinelli, G.; Tomei, P.E. Constituents of the Essential Oil of *Solidago litoralis*, an Endemic Plant from Northern Tuscany (Italy). *J. Essent. Oil Res.* 1999, 11, 215–216.
 78. Starks, C.M.; Williams, R.B.; Goering, M.G.; O’Neil-Johnson, M.; Norman, V.L.; Hu, J.-F.; Garo, E.; Hough, G.W.; Rice, S.M.; Eldridge, G.R. Antibacterial clerodane diterpenes from Goldenrod (*Solidago virgaurea*). *Phytochemistry* 2010, 71, 104–109.
 79. Pychenkova, P.A. Dynamics of the amount and characteristics of the polysaccharides of *Solidago virgaurea*. *Chem. Nat. Compd.* 1987, 23, 246–247.
 80. Lam, J. Polyacetylenes of *Solidago virgaurea*: Their seasonal variation and NMR long-range spin coupling constants. *Phytochemistry* 1971, 10, 647–653.
 81. Council of Europe. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 10th ed.; Council of Europe: Strasbourg, France, 2019.
 82. Fuchs, L. Isolierung Von Quercitrin Aus *Solidago Virga Aurea* L., *S. Serotina* Ait und *S. Canadensis* L. *Sci. Pharm.* 1949, 17, 128–131.
 83. Apáti, P.; Szentmihályi, K.; Kristó, S.T.; Papp, I.; Vinkler, P.; Szoke, É.; Kéry, Á. Herbal remedies of *Solidago*—correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003, 32, 1045–1053.
 84. Kraujaliene, V.; Pukalskas, A.; Venskutonis, P.R. Biorefining of goldenrod (*Solidago virgaurea* L.) leaves by supercritical fluid and pressurized liquid extraction and evaluation of antioxidant properties and main phytochemicals in the fractions and plant material. *J. Funct. Foods* 2017, 37, 200–208.
 85. Kalembe, D. Phenolic acids in four *Solidago* species. *Pharmazie* 1992, 47, 471–472.
 86. Bajkacz, S.; Baranowska, I.; Buszewski, B.; Kowalski, B.; Ligor, M. Determination of Flavonoids and Phenolic Acids in Plant Materials Using SLE-SPE-UHPLC-MS/MS Method. *Food Anal. Methods* 2018, 11, 3563–3575.

87. Haghi, G.; Hatami, A. Simultaneous Quantification of Flavonoids and Phenolic Acids in Plant Materials by a Newly Developed Isocratic High-Performance Liquid Chromatography Approach. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 10812–10816.
88. Marksa, M.; Zymone, K.; Ivanauskas, L.; Radušienė, J.; Pukalskas, A.; Raudonė, L. Antioxidant profiles of leaves and inflorescences of native, invasive and hybrid *Solidago* species. *Ind. Crops Prod.* 2020, 145, 112123.
89. Fraisse, D.; Felgines, C.; Texier, O.; Lamaison, J.-L. Caffeoyl Derivatives: Major Antioxidant Compounds of Some Wild Herbs of the Asteraceae Family. *Food Nutr. Sci.* 2011, 02, 181–192.
90. Jaiswal, R.; Kiprotich, J.; Kuhnert, N. Determination of the hydroxycinnamate profile of 12 members of the Asteraceae family. *Phytochemistry* 2011, 72, 781–790.
91. Dobiáš, P.; Pavlíková, P.; Adam, M.; Eisner, A.; Beňňová, B.; Ventura, K. Comparison of pressurised fluid and ultrasonic extraction methods for analysis of plant antioxidants and their antioxidant capacity. *Open Chem.* 2010, 8, 87–95.
92. Goswami, A.; Barua, R.N.; Sharma, R.P.; Baruah, J.N.; Kulanthaivel, P.; Herz, W. Clerodanes from *Solidago virgaurea*. *Phytochemistry* 1984, 23, 837–841.
93. Melzig, M.; Löser, B.; Bader, G.; Papsdorf, G. European goldenrod as an anti-inflammatory drug: Investigations into the cyto- and molecular pharmacology for a better understanding of the anti-inflammatory activity of preparations from *Solidago virgaurea*. *Z. Phytother.* 2000, 21, 67–70.
94. Vuolo, M.M.; Lima, V.S.; Junior, M.R.M. Phenolic compounds: Structure, classification, and antioxidant power. In *Bioactive Compounds*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 33–50.
95. Demir, H.; Acik, L.; Bali, E.B.; Koç, L.Y.; Kaynak, G. Antioxidant and antimicrobial activities of *Solidago virgaurea* extracts. *Afr. J. Biotechnol.* 2009, 8, 2.

96. Meyer, B.; Schneider, W.; Elstner, E. Antioxidative properties of alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzneimittel-forschung* 1995, 45, 174.
97. Duarte, J.; Utrilla, P.; Jimenez, J.; Tamargo, J.; Zarzuelo, A.; Pérez Vizcaíno, F. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen. Pharmacol.* 1993, 24, 857–862.
98. Kruk, J.; Baranowska, I.; Buszewski, B.; Bajkacz, S.; Kowalski, B.; Ligor, M. Flavonoids enantiomer distribution in different parts of goldenrod (*Solidago virgaurea* L.), lucerne (*Medicago sativa* L.) and phacelia (*Phacelia tanacetifolia* Benth.). *Chirality* 2019, 31, 138–149.
99. Bjorkman, O.; Holmgren, P. Preliminary Observations on Anthocyanins and Other Flavonoid Compounds and Respiration Rates in Different Ecotypes of *Solidago virgaurea*. *Physiol. Plant.* 1958, 11, 154–157.
100. Jang, Y.; Wang, Z.; Lee, J.-M.; Lee, J.-Y.; Lim, S. Screening of Korean Natural Products for Anti-Adipogenesis Properties and Isolation of Kaempferol-3-O-rutinoside as a Potent Anti-Adipogenetic Compound from *Solidago virgaurea*. *Molecules* 2016, 21, 226.
101. Hiller, K.; Dube, G.; Zeigan, D. Virgaureoside aa new bisdesmosidic phenol glycoside from *Solidago virgaurea*. *Die Pharm.* 1985, 40, 795–796.
102. Paun, G.; Neagu, E.; Albu, C.; Radu, G.L. *Verbascum phlomoides* and *Solidago virgaurea* herbs as natural source for preventing neurodegenerative diseases. *J. Herb. Med.* 2016, 6, 180–186.
103. Skrzypczak, L.; Wesołowska, M.; Thiem, B.; Budzianowski, J. *Solidago* L. Species (Goldenrod): In Vitro Regeneration and Biologically Active Secondary Metabolites. In *Medicinal and Aromatic Plants XI*; Bajaj, Y.P.S., Ed.; Biotechnology in Agriculture and Forestry; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1999; Volume 43, pp. 384–403. ISBN 978-3-642-08363-1.
104. Bader, G.; Janka, M.; Hannig, H.; Hiller, K. Zur quantitativen Bestimmung von Leiocaposid in *Solidago virgaurea* L. *Die Pharm.* 1990, 45, 380–381.

105. Nkuimi Wandjou, J.G.; Quassinti, L.; Gudžinskas, Z.; Nagy, D.U.; Cianfaglione, K.; Bramucci, M.; Maggi, F. Chemical composition and antiproliferative effect of essential oils of four *Solidago* species (*S. canadensis*, *S. gigantea*, *S. virgaurea* and *S. × niederederi*). *Chem. Biodivers.* 2020.
106. Hiller, K.; Genzel, S.; Murach, M.; Franke, P. Zur Kenntnis der Saponine der Gattung *Solidago*. 1 Mitteilung: Über die Saponine von *Solidago virgaurea* L. *Pharmazie* 1975, 30, 188–190.
107. Bader, G.; Wray, V.; Hiller, K. Virgaureasaponin 3, a 3,28-bisdesmosidic triterpenoid saponin from *Solidago virgaurea*. *Phytochemistry* 1992, 31, 621–623.
108. Miyase, T.; Inose, Y.; Ueno, A. Studies on the Constituents of *Solidago virgaurea* L. III. Structures of *Solidagosaponins* XXI–XXIX. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 617–624.
109. Schöpke, T.; Wray, V.; Rzażewska, B.; Hiller, K. Bellissaponins BA1 and BA2, acylated saponins from *Bellis perennis*. *Phytochemistry* 1991, 30, 627–631.
110. Saluk-Juszczak, J.; Pawlaczyk, I.; Olas, B.; Kołodziejczyk, J.; Ponczek, M.; Nowak, P.; Tsirigotis-Wołoszczak, M.; Wachowicz, B.; Gancarz, R. The effect of polyphenolic-polysaccharide conjugates from selected medicinal plants of Asteraceae family on the peroxynitrite-induced changes in blood platelet proteins. *Int. J. Biol. Macromol.* 2010, 47, 700–705.
111. Salehi, B.; Martorell, M.; Arbiser, J.L.; Sureda, A.; Martins, N.; Maurya, P.K.; Sharifi-Rad, M.; Kumar, P.; Sharifi-Rad, J. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules* 2018, 8, 124.
112. Woo, J.H.; Shin, S.L.; Jeong, H.S.; Lee, C.H. Influence of Applied Pressure and Heat Treatment on Antioxidant Activities of Young Leaves from *Achillea alpina* and *Solidago virgaurea* subsp. *gigantea*. *Korean J. Plant Res.* 2010, 23, 123–130.
113. Kim, Y.-J.; Kim, H.-Y.; Choe, J.-H.; Park, J.-H.; Ham, Y.-K.; Yeo, E.-J.; Hwang, K.-E.; Kim, C.-J. Antioxidant activity of goldenrod (*Solidago virgaurea*)

- leaf and stem powder on raw ground pork during chilled storage. Korean J. Food Sci. Anim. Resour. 2013, 33, 1–8.
114. Choe, J.; Choi, Y.; Kim, H.; Han, D.; Kim, H.; Kim, Y.; Park, J.; Chung, H.; Kim, C. Effects of goldenrod (*Solidago virgaurea*) leaf and stem extracts on oxidative stability in cooked ground pork during chilled storage. In Proceedings of the International Congress of Meat Science and Technology, Ghent, Belgium, 7–12 August 2011; pp. 7–12.
 115. Jacker, H.; Voigt, G.; Hiller, K. Zum antiexsudativen verhalten einiger triterpensaponine. Pharmazie 1982, 37, 380–382.
 116. Choi, S.Z.; Choi, S.U.; Bae, S.Y.; Neung Pyo, S.; Lee, K.R. Immunobioloical activity of a new benzyl benzoate from the aerial parts of *Solidago virga-aurea* var. *gigantea*. Arch. Pharmacal. Res. 2005, 28, 49.
 117. El-Ghazaly, M.; Khayyal, M.; Okpanyi, S.; Arens-Corell, M. Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*. Arzneimittel-forschung 1992, 42, 333–336.
 118. Strehl, E.; Schneider, W.; Elstner, E.F. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. Arzneimittel-forschung 1995, 45, 172–173.
 119. ESCOP *Solidago virgaurea*. In Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs; European Scientific Cooperative on Phytotherapy Thieme: Exeter, UK; Stuttgart, Germany; New York, NY, USA, 2003; pp. 487–491. ISBN 1-58890-233-1.
 120. Schweitzer, B.I.; Dicker, A.P.; Bertino, J.R. Dihydrofolate reductase as a therapeutic target. FASEB J. 1990, 4, 2441–2452.
 121. Bonaterra, G.A.; Schwarzbach, H.; Kelber, O.; Weiser, D.; Kinscherf, R. Anti-inflammatory effects of Phytodolor® (STW 1) and components (poplar, ash and goldenrod) on human monocytes/macrophages. Phytomedicine 2019, 58, 152868.

122. Von Kruedener, S.; Schneider, W.; Elstner, E. A combination of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior* as an anti-inflammatory and antirheumatic drug. A short review. *Arzneimittel-forschung* 1995, 45, 169–171.
123. Sampson, J.H.; Phillipson, J.D.; Bowery, N.G.; O'Neill, M.J.; Houston, J.G.; Lewis, J.A. Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: Indication of in vitro biological activity in receptor binding assays. *Phytother. Res.* 2000, 14, 24–29.
124. Westendorf, J.; Vahlensieck, W. Spasmolytische und kontraktile Einflüsse eines pflanzlichen Kombinations-präparates auf die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms. *Arzneimittel-forschung/Drug Res.* 1981, 31, 40–43.
125. Rácz, G.; Rácz-Kotilla, E.; Józsa, J. Hypotensive Activity-A Possible Pharmacotaxonomic Character of *Solidago* L. In *Proceedings of the II International Symposium on Spices and Medicinal Plants, Budapest, Hungary, 16–22 July 1979; Volume 96*, pp. 15–18.
126. Rácz-Kotilla, E.; Rácz, G. Hypotensive and sedative effect of extracts obtained from *Solidago virgaurea* L. [golden rod, drug plants]. *Planta Med.* 1978, 33, 300.
127. Lasserre, B.; Kaiser, R.; Chanh, P.H.; Ifansyah, N.; Gleye, J.; Moulis, C. Effects on rats of aqueous extracts of plants used in folk medicine as antihypertensive agents. *Naturwissenschaften* 1983, 70, 95–96.
128. Mangiafico, S.; Costello-Boerrigter, L.C.; Andersen, I.A.; Cataliotti, A.; Burnett, J.C. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: An evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur. Heart J.* 2013, 34, 886–893.
129. Kaspers, U.; Poetsch, F.; Nahrstedt, A.; Chatterjee, S. Diuretic effects of extracts and fractions obtained from different *Solidago* species. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1998, 358, R495.

130. Chodera, A.; Dabrowska, K.; Seńczuk, M.; Wasik-Olejniki, A.; Skrzypczak, L.; Budzianowski, J.; Ellnain-Wojtaszek, M. Diuretic effect of the glycoside from a plant of the *Solidago* L. genus. *Acta Pol. Pharm.* 1985, 42, 199–204.
131. Chodera, A.; Dabrowska, K.; Skrzypczak, L. Biological activity of Leiocarposide from *Solidago* L. *Acta Agron. Acad. Sci. Hung* 1985, 34, 112.
132. Budzianowski, J. Die urologische Wirkung des Leiocarposids. *Drogenreport* 1999, 12, 20–21.
133. Edwards, S.E.; Rocha, I.; Williamson, E.M.; Heinrich, M. *Phytopharmacy: An Evidence-Based Guide to Herbal Medical Products*; Wiley Blackwell: Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ, USA, 2015; ISBN 978-1-118-54345-0.
134. Kolodziej, B.; Kowalski, R.; Kedzia, B. Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three *Solidago* species: *Solidago virgaurea* L., *Solidago canadensis* L. and *Solidago gigantea* Ait. *J. Med. Plants Res.* 2011, 5, 6770–6779.
135. Bussmann, R.W.; Malca-García, G.; Glenn, A.; Sharon, D.; Chait, G.; Díaz, D.; Pourmand, K.; Jonat, B.; Somogy, S.; Guardado, G.; et al. Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. *J. Ethnopharmacol.* 2010, 132, 101–108.
136. Silva, A.C.O.; Santana, E.F.; Saraiva, A.M.; Coutinho, F.N.; Castro, R.H.A.; Pisciotto, M.N.C.; Amorim, E.L.C.; Albuquerque, U.P. Which approach is more effective in the selection of plants with antimicrobial activity? *Evid.-Based Complementary Altern. Med. ECAM* 2013, 2013, 308980.
137. Saraiva, M. In vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2011, 5, 1724–1731.
138. Bueno, J. In Vitro Antimicrobial Activity of Natural Products Using Minimum Inhibitory Concentrations: Looking for New Chemical Entities or Predicting Clinical Response. *Med. Aromat. Plants* 2012, 1.

139. Thiem, B.; Go'slińska, O. Antimicrobial activity of *Solidago virgaurea* L. from in vitro cultures. *Fitoterapia* 2002, 73, 514–516.
140. Brantner, A.; Grein, E. Antibacterial activity of plant extracts used externally in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* 1994, 44, 35–40.
141. Brantner, A. Die antimikrobielle Wirkung von *Solidago*-haltigen Phytourologica. *Drogen-Report* 1999, 12, 27–28.
142. Nair, R.; Kalariya, T.; Chanda, S. Antibacterial Activity of Some Plant Extracts Used in Folk Medicine. *J. Herb. Pharmacother.* 2008, 7, 191–201.
143. Alves, T.M.D.A.; Silva, A.F.; Brandão, M.; Grandi, T.S.M.; Smânia, E.D.F.A.; Smânia Júnior, A.; Zani, C.L. Biological screening of Brazilian medicinal plants. *Memórias Do Inst. Oswaldo Cruz* 2000, 95, 367–373.
144. Kalembe, D. Constituents and biological activity of the essential oils of some *Solidago* and *Artemisia* species. *Sci. Pap. Tech. Univ. Lodz* 2000, 857, 1–118.
145. Xie, Y.; Yang, W.; Tang, F.; Chen, X.; Ren, L. Antibacterial activities of flavonoids: Structure-activity relationship and mechanism. *Curr. Med. Chem.* 2015, 22, 132–149.
146. Liu, J.; Du, C.; Beaman, H.T.; Monroe, M.B.B. Characterization of Phenolic Acid Antimicrobial and Antioxidant Structure–Property Relationships. *Pharmaceutics* 2020, 12, 419.
147. Guimarães, A.C.; Meireles, L.M.; Lemos, M.F.; Guimarães, M.C.C.; Endringer, D.C.; Fronza, M.; Scherer, R. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. *Molecules* 2019, 24, 2471.
148. Wińska, K.; Mączka, W.; Łyczko, J.; Grabarczyk, M.; Czubaszek, A.; Szumny, A. Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative? *Molecules* 2019, 24, 2130.
149. Bader, G.; Seibold, M.; Tintelnot, K.; Hiller, K. Cytotoxicity of triterpenoid saponins. Part 2: Relationships between the structures of glycosides of polygalacic acid and their activities against pathogenic *Candida* species. *Pharmazie* 2000, 55, 72–74.

150. Pepeljnjak, S.; Kuštrak, D.; Vukušić, I. Investigation of the Antimycotic Activities of *Solidago virgaurea* and *Solidago gigantea* Extracts. In Proceedings of the 45th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research, Regensburg, Germany, 7–12 September 1997; Program and Abstracts. p. K18.
151. Matsuda, H. Studies on chemical structures and pharmacological activities of triterpene saponins. *Nat. Med.* 1999, 53, 223–228.
152. Derda, M.; Hada's, E.; Thiem, B. Plant extracts as natural amoebicidal agents. *Parasitol. Res.* 2009, 104, 705–708.
153. Váradyová, Z.; Písařčíková, J.; Babják, M.; Hodges, A.; Mravčáková, D.; Kišidayová, S.; Königová, A.; Vadlejch, J.; Várady, M. Ovicidal and larvicidal activity of extracts from medicinal-plants against *Haemonchus contortus*. *Exp. Parasitol.* 2018, 195, 71–77.
154. Plohmman, B.; Bader, G.; Hiller, K.; Franz, G. Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoidsaponins. *Die Pharm.* 1997, 52, 953–957.
155. Bader, G.; Plohmman, B.; Hiller, K.; Franz, G. Cytotoxicity of triterpenoid saponins. Part 1: Activities against tumor cells in vitro and hemolytical index. *Pharmazie* 1996, 51, 414–417.
156. Hu, W.; Shen, T.; Wang, M.-H. Cell cycle arrest and apoptosis induced by methyl 3,5-dicaffeoyl quinate in human colon cancer cells: Involvement of the PI3K/Akt and MAP kinase pathways. *Chem.-Biol. Interact.* 2011, 194, 48–57.
157. Jang, Y.S.; Kim, H.-Y.; Zuo, G.; Lee, E.H.; Kang, S.K.; Lim, S.S. Constituents from *Solidago virgaurea* var. *gigantea* and their inhibitory effect on lipid accumulation. *Fitoterapia* 2020, 146, 104683.
158. Wang, Z.; Kim, J.H.; Jang, Y.S.; Kim, C.H.; Lee, J.-Y.; Lim, S.S. Anti-obesity effect of *Solidago virgaurea* var. *gigantea* extract through regulation of adipogenesis and lipogenesis pathways in high-fat diet-induced obese mice (C57BL/6N). *Food Nutr. Res.* 2017, 61, 1273479.

159. Sanad, F.A.-A.; Ahmed, S.F.; El-Tantawy, W.H. Antidiabetic and hypolipidemic potentials of *Solidago virgaurea* extract in alloxan-induced diabetes type 1. *Arch. Physiol. Biochem.* 2020, 1–8.
160. El-Tantawy, W.H. Biochemical effects of *Solidago virgaurea* extract on experimental cardiotoxicity. *J. Physiol. Biochem.* 2014, 70, 33–42.
161. Lämmermann, I.; Terlecki-Zaniewicz, L.; Weinmüllner, R.; Schosserer, M.; Dellago, H.; de Matos Branco, A.D.; Autheried, D.; Sevcnikar, B.; Kleissl, L.; Berlin, I.; et al. Blocking negative effects of senescence in human skin fibroblasts with a plant extract. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2018, 4, 1–10.
162. Fursenco C., Calalb T., Uncu L., Dinu M., Ancuceanu R. *Solidago virgaurea* L.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Biomolecules* 2020, 10, 1619. doi:10.3390/biom10121619
163. Федотова В.В., Челомбитько В.А. Виды рода золотушник (*Solidago*): значение для медицинской практики, перспективы изучения. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина, Фармация. 2012. № 16 (135). Вып. 19. С. 136-145.
164. Державний реєстр лікарських засобів України. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>. – Назва з екрана.
165. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
166. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492-493. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>.
167. Grycyk R. A., Kireev I. V., Struk O. A., Ivanochko V. M. Investigation of acute toxicity and hepatoprotective effect of extracts of *Artemisia vulgaris* L. and

Artemisia absinthium L. herbs / Фармацевтичний часопис. 2019. 2. С. 67 – 75.

168. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / Під ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
169. Куцик Р.В. Скринінгове дослідження протимікробної активності лікарських рослин Прикарпаття відносно поліантибіотикорезистентних клінічних штамів стафілококів. Повідомлення 1. Галицький лікарський вісник. 2004. Т. 11. № 4. С. 44 – 48.
170. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 1991. No 1. P. 145 – 146.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ



Сертифікат

цим засвідчується, що

Грицик Ю. А.

брав(ла) участь у роботі

V Міжнародної науково – практичної Internet-конференції

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН

23-25 листопада 2022 року, м. Харків, Україна

Ректор НФаУ



Алла КОТВИЦЬКА

Проректор з НПР

Інна ВЛАДИМИРОВА

Завідувач кафедри фармакогнозії

Ольга МАЛА



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра фармакогнозії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармакогнозії

Ольга МАЛА

«28» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юрія ГРИЦИКА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (*Solidago Virgaurea* L.)», керівник кваліфікаційної роботи: Олег КОШОВИЙ, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів трави золотушника звичайного для встановлення перспективи створення на їх основі нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести аналіз літературних джерел щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу та застосування в медицині видів роду Золотушник; одержати екстракти з трави з звичайного використовуючи різні розчинники; дослідити хімічний склад екстрактів з трави з звичайного; встановити токсичність та вивчити антимікробну, протигрибкову, протизапальну та гепатопротекторну активність екстрактів.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 9 таблиць та 2 рисунки.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	28.09.22	28.09.22
2	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	06.10.22	06.10.22
3	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	19.10.22	19.10.22
4	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	19.10.22	19.10.22

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Загальна характеристика лікарської рослинної сировини (огляд літератури).	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2	Фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів золотушника звичайного.	вересень 2022 р. – грудень 2022 р	виконано
3	Написання кваліфікаційної роботи.	грудень 2022 р.	виконано
4	Підготовка до захисту.	січень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Юрій ГРИЦИК

Керівник кваліфікаційної роботи

Олег КОШОВИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 6 міс., заочна форми.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра фармакогнозії				
Гришук Юрій Андрійович	Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (<i>Solidago virgaurea</i> L.)	Phytochemical and pharmacological study of <i>Solidago virgaurea</i> L. extracts	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії Коповий О.М.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри медичної хімії Перехода Л.О.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 111030 від «3» січня 2023 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Грицик Юрія Андрійовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (*Solidago virgaurea* L.)/ Phytochemical and pharmacological study of *Solidago virgaurea* L. extracts», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

27%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Юрія ГРИЦИКА

**на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів
золотушника звичайного (*Solidago Virgaurea* L.)».**

Актуальність теми. У народній медицині засоби золотушника проявляють сечогінні, жовчогінні, антибактеріальні, протизапальні та в'язучі властивості. Їх застосовують при лікуванні захворювань сечовивідної системи. Сухий екстракт з канадського входить до складу комплексних лікарських препаратів: Марелін, Фітолізин, Простамед. Згідно досвіду традиційної медицини витяги золотушника впливають на роботу гепатобіліарної системи, тому фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів трави золотушника звичайного для встановлення перспективи створення на їх основі нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю є актуальною задачею сучасної фармацевтичної науки.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведені дослідження показали перспективу подальшого використання та створення нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю на основі екстрактів золотушника звичайного. Результати досліджень дають змогу розширити ринок та номенклатуру вітчизняних лікарських засобів з гепатопротекторною дією.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконувалась на кафедрі фармакогнозії НФаУ протягом 1 року. Юрій ГРИЦИК успішно виконав поставлені завдання, засвоїв роботу з науковою літературою та науковими статтями, методики аналізу лікарської рослинної сировини, які він застосовував у своїй роботі.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Отримані результати досліджень за актуальністю, науковим та практичним значенням відповідають вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, тому представлена робота Юрія ГРИЦИКА «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (*Solidago virgaurea* L.)» може бути рекомендована до публічного захисту у Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник
«07» грудня 2022 р.

Олег КОШОВИЙ

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Юрія ГРИЦИКА

на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів
золотушника звичайного (*Solidago Virgaurea* L.)».

Актуальність теми. На фармацевтичному ринку України представлено велику кількість ЛЗ для лікування захворювань гепатобіліарної системи, серед них також препарати, що мають гепатопротекторну та жовчогінну дію. Види роду Золотушник містять флавоноїди, ефірну олію, гідроксикоричні кислоти, кумарини, дубильні речовини, сапоніни, каротин, вітаміни РР і С, макро- і мікроелементи. Тому, актуальним є дослідження видів роду Золотушник, які мають багатий вміст природніх БАР, та розробка нових ефективних лікарських засобів рослинного походження, зокрема з гепатопротекторною активністю.

Теоретичний рівень роботи. Студентом оброблена велика кількість наукової літератури на досить високому теоретичному рівні. Зміст роботи повністю відповідає завданню, поставленому студентові.

Пропозиції автора з теми дослідження. У кваліфікаційній роботі обґрунтовано перспективність використання екстрактів золотушника звичайного для створення нових гепатопротекторних лікарських засобів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати фітохімічних та фармакологічних досліджень можуть бути використані для подальшої розробки лікарських засобів, до складу яких входять екстракти золотушника звичайного. Створені передумови для поглибленого вивчення досліджуваних екстрактів для розробки нових лікарських фітопрепаратів.

Недоліки роботи. У роботі іноді зустрічаються орфографічні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Матеріал кваліфікаційної роботи Юрія ГРИЦИКА викладено методично правильно, послідовно та логічно, що вказує на вміння автора користуватися літературою та узагальнювати літературні та експериментальні дані. Дана робота відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, тому може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

проф. Ліна ПЕРЕХОДА

«15» грудня 2022 р.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9
засідання кафедри фармакогнозії**

«21» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри
фармакогнозії

Голова: завідувач кафедри, канд. фарм. наук, доцент Мала О.С.

Секретар: канд. фарм. наук, ас. Комісаренко М. А

Присутні: зав. каф. доц. Мала О.С., проф. Ковальова А. М., проф. Гонтова Т.М., проф. Кошовий О.М., проф. Криворучко О.В., доц. Бородіна Н.В., доц. Демешко О.В., доц. Очкур О.В., доц. Машталер В.В., ас. Гончаров О.В., ас. Горяча О.В., ас. Комісаренко М.А.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Представлення кваліфікаційних робіт до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти Юрія ГРИЦИКА на тему «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (*Solidago virgaurea* L.)». Науковий керівник : д.фарм.н., проф. Олег КОШОВИЙ.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Ліна ПЕРЕХОДА

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь зав. каф. доц. Мала О.С., проф. Гонтова Т.М., проф. Криворучко О.В., доц. Машталер В.В., доц. Демешко О.В., ас. Гончаров О.В.

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту у Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Юрія ГРИЦИКА на тему «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (*Solidago virgaurea* L.)». Науковий керівник : д.фарм.н., проф. Олег КОШОВИЙ.

Голова

Завідувачка кафедри фармакогнозії

Секретар

Ольга МАЛА

Микола КОМІСАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Юрій ГРИЦИК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів золотушника звичайного (*Solidago virgaurea* L.)».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юрій ГРИЦИК успішно виконав поставлені завдання, засвоїв роботу з науковою літературою та науковими статтями, методики аналізу лікарської рослинної сировини, які він застосовував у своїй роботі.

Отримані результати досліджень за актуальністю, науковим та практичним значенням відповідають вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, тому представлена робота може бути рекомендована до публічного захисту у Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олег КОШОВИЙ

«07» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юрій ГРИЦИК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармакогнозії _____

Ольга МАЛА

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії
«09» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /