

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра химии природных соединений и нутрициологии**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**по теме: «ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ CICHORIUM  
INTYBUS»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования

группы Фм18(5,0д)и-11

специальности 226 Фармация, промышленная фармация

образовательной программы Фармация

Мохамед МЕТРИ

**Руководитель:** профессор заведения высшего образования

кафедры химии природных соединений и нутрициологии,

д.фарм.н., профессор, Андрей КОМИССАРЕНКО

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования кафедры

фармакогнозии, д.фарм.н., доцент Наталья БОРОДИНА

**Харьков – 2023 год**

## АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена фармакогностическому изучению травы цикория обыкновенного. Установлены показатели подлинности и доброкачественности ЛРС. Проведено исследование качественного и количественного состава биологически активных веществ в сырье.

*Ключевые слова:* Цикорий обыкновенный, трава, *Cichorium intybus*, диагностические признаки.

## ANNOTATION

Qualification work is devoted to pharmacognostic study of chicory herb. Indicators of authenticity and benignity of the herb were established. The study of qualitative and quantitative composition of biologically active substances in raw materials.

*Key words:* Chicory ordinary, herb, *Cichorium intybus*, diagnostic signs.

СОДЕРЖАНИЕ		
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ		5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>		6
<b>РАЗДЕЛ 1</b>	<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЦИКОРИЙ ОБЫКНОВЕННЫЙ</b>	9
	1.1 Ботаническая характеристика	9
	1.2 Использование и хозяйственное значение	12
	1.3 Биотехнология	12
	1.4 Использование в народной и традиционной медицине	13
	1.5 Химический состав	16
	1.6 Фармакологические свойства	22
<b>РАЗДЕЛ 2</b>	<b>ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ТРАВЫ ЦИКОРИЯ</b>	39
	2.1 Изучение химического состава методом ВЭЖХ	39
	2.2 Количественное определение суммы фенольных соединений травы цикория	45
	2.3 Накопление фенольных соединений в различных частях растения	48
	2.4 Накопление фенольных соединений в процессе онтогенеза растения	51
	2.5 Выбор режима сушки сырья	52

	2.6	Определение показателей качества и разработка нормативной документации на траву и листья цикория обыкновенного	55
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ			69
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ			70
ПРИЛОЖЕНИЯ			

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

БАС – биологически активные соединения;

БХ – бумажная хроматография;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГФУ – Государственная фармакопея Украины;

ЛРС – лекарственное растительное сырьё;

НД – нормативная документация;

НФаУ – Национальный фармацевтический университет;

СО – стандартный образец;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

УФ – ультрафиолетовый;

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** В настоящее время одним из приоритетов государственной политики в области лекарственного обеспечения расширение возможности применения системой здравоохранения доступных и эффективных лекарственных средств для населения. Решение задач в рамках обозначенного направления достигается путём проведения исследований по поиску новых активных субстанций и создание на их основе инновационных лекарственных средств.

Среди источников получения фармацевтических субстанций особое место занимают лекарственные растения. Многолетний опыт народной, традиционной и официальной медицины разных стран подтверждает эффективность применения лекарственных средств растительного происхождения для профилактики и лечения различных заболеваний. Преимущества их использования по сравнению с продуктами химического синтеза, определяют актуальность расширения номенклатуры применяемых в настоящее время лекарственных препаратов по средствам изучения новых видов растений.

В данном аспекте перспективными, на наш взгляд, объектами изучения являются представители семейства Астровых (Asteraceae) – цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.). Возможности комплексного использования растений позволяют обосновать и разработать концептуальную схему создания новых лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов растительного происхождения.

**Цель работы** – фармакогностическое изучение цикория обыкновенного, установление показателей доброкачественности.

**Задачи исследования.** Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- провести информационно-аналитическое исследование по данной проблеме и разработать концептуальную схему создания новых лекарственных средств на основе комплексного использования растений; изучить химический состав травы дикорастущего цикория обыкновенного, определить фармакогностические характеристики и показатели качества сырья, установить их нормы;
- обосновать использование сырья культивируемых растений для расширения сырьевой базы травы дикорастущего цикория обыкновенного;
- выявить закономерности накопления БАВ в траве цикория обыкновенного;
- исследовать товароведческие показатели корней дикорастущего и культивируемого цикория обыкновенного, определить основные группы вторичных метаболитов;

**Объект исследования.** фармакогностическое изучение травы цикория обыкновенного.

**Предмет исследования.** Изучение биологически активных веществ травы цикория обыкновенного, показатели доброкачественности травы цикория обыкновенного.

**Методы исследования:** качественный состав и количественное содержание БАВ определяли по фармакопейным методам: тонкослойной хроматографии (ТСХ), высокоэффективной жидкостью хроматографией (ВЭЖХ), специфическими качественными реакциями, спектрофотометрическим методом, статистические – обработка результатов экспериментальных исследований.

**Практическое значение полученных результатов.** В результате проведённых исследований показана возможность расширения ассортимента ЛРС за счёт использования травы цикория обыкновенного.

**Элементы научных исследований.** В траве дикорастущего цикория

методом ВЭЖХ-УФ-МС/МС идентифицированы соединения фенольного характера, представленные оксикумаринами (эскулетином и цикорином), гидроксикоричными кислотами (сложными эфирами кофейной, феруловой, кумаровой кислот с винной и хинной кислотами в различных сочетаниях) и флавоноидами (гликозидами кверцетина, кемпферола и лютеолина). Определены морфолого-анатомические признаки исследуемого сырья, установлены критерии его качества и нормы содержания фенольных соединений. Установлены показатели подлинности и доброкачественности ЛРС.

**Апробация результатов исследования и публикации.** Результаты исследования были представлены на V Международная научно-практическая интернет-конференция "Современные достижения фармацевтической науки в создании и стандартизации лекарственных средств и диетических добавок, содержащих компоненты природного происхождения" (14 апреля 2023 г.) в Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков) По результатам квалификационной работы опубликованы 1 тезисы доклада.

**Структура и объём квалификационной работы.** Работа состоит из введения, аннотации на русском и английском языках, обзора литературы, 2-х разделов собственных исследований, общих выводов, списка использованной литературы, который включает в себя 80 источников, в том числе 58 на иностранных языках, и приложений. Содержание работы изложено на 69 страницах основного текста и иллюстрировано 10 таблицами и 8 рисунками.



## РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЦИКОРИЙ ОБЫКНОВЕННЫЙ

Род *Cichorium* относится к семейству Астровых (*Asteraceae*) и включает 10 видов. На территории стран СНГ (бывшей СССР) встречаются 4 вида (*C. endivia*, *C. glabratum*, *C. glandulosum*, *C. intybus*, *C. pumilum*, *C. spinosum*), среди которых *C. intybus* является наиболее распространенным.

Название растения происходит от греческого и латинского языков. «*Cichorium*» означает поле, а «*intybus*» частично является производным от греческого «*éntomos*» (резать), обозначающее изрезанный край листьев и частично из латинского «*tubus*» - свидетельствующее о полом стебле [74].

### 1.1 Ботаническая характеристика

Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.) - многолетнее травянистое растение высотой 20 - 150 см, зеленое или сизовато-зеленое; стебли прямостоячие, обычно разветвленные, часто с сильно отклоненными в стороны и несколько утолщающимися к верхушке ветвями, щетинисто- или курчавоволосистые, нередко голые или почти голые; листья с нижней стороны обычно щетинисто- и курчавоволосистые, с верхней стороны курчавоволосистые, прикорневые обычно сохраняющиеся во время цветения растения, от струговидно перистараздельных до цельных, но более или менее зубчатых по краю, у основания постепенно суженные в крылатый черешок, стеблевые (кроме самых нижних, сходных с прикорневыми) относительно немногочисленные и сильно уменьшенные, от ланцетно-яйцевидных до ланцетных, стеблеобъемлющие, с закругленными или стреловидными, часто зубчатыми ушками. Корзинки обычно многочисленные, одиночные или скученные по несколько на верхушке стебля и его боковых ветвей, а также в пазухах средних и верхних стеблевых листьев; обертки 8 - 14 мм длиной;

наружные листочки их в 1,5 - 2 раза короче внутренних и обычно от них отстоящие, неодинаковой длины и формы, в нижней части относительно тонкокожистые, по краю более или менее реснитчатые, снаружи также часто волосистые, с простыми или железистыми волосками, нередко совершенно голые; внутренние листочки в верхней части обычно волосистые или реснитчатые; венчики цветков 15 - 25 мм дл., голубые разных оттенков, иногда беловатые, в воде быстро обесцвечивающиеся; семянки 2 - 3 мм длиной с хохолком длиной 0,2 - 0,3 мм. Цветение июль - сентябрь.



Рисунок 1.1 – Цикорий обыкновенный – *Cichorium intybus* L.

Цикорий обыкновенный произрастает на лугах, лесных полянах, травянистых склонах, часто как сорное растение у дорог, на полях, близ населенных пунктов; в горах до среднего горного пояса. Распространен на Европейской части (Рисунок 1.2): все районы; Кавказе (повсеместно); Западной Сибири.; Восточной Сибири.; Средней Азии. Общий ареал распространения: почти вся Европа, Северная Африка, Передняя Азия, Иран, западные провинции

Китая; как заносное растение - в Южной Африке, Северной и Южной Америке, Австралии и Новой Зеландии [59].



Рисунок 1.2 – Зона распространения цикория обыкновенного [1]

Культивируемые сорта цикория можно разделить на несколько категорий в зависимости от их использования:

- «Промышленный» или «корневой» цикорий (выращивается в основном в Северо-западной Европе, Индии, Южной Африке и Чили; используется для получения инулина и производства заменителя кофе);
- «Brussels» или «witloof» цикорий (самый распространенный салатный промышленный сорт Европы);
- «Листовой» цикорий, используемый в свежем или вареном виде;
- «Пастбищный» цикорий (специально выведенные из дикорастущих растений сорта для обогащения рациона питания пастбищных животных)

## 1.2 Использование и хозяйственное значение

Введение в культуру цикория обыкновенного было вызвано, прежде всего, возможностью использования его корней в производстве заменителей кофе и чая. Родиной «цикорного кофе» является Франция, которая и в настоящее время остается одним из крупнейших мировых производителей и экспортеров этого продукта.

Корнеплоды культивируемого цикория после обжарки используют для получения «цикориевого кофе» [17].

Благодаря продолжительному времени цветения, цикорий является хорошим медоносом. С одного гектара можно получить до 100 кг высококачественного мёда, в то время как аналогичный показатель для гречихи составляет 70 кг [30].

Обладая высокопитательными характеристиками и лечебными свойствами, все части цикория обыкновенного являются особо ценными кормовыми продуктами для сельскохозяйственных животных, [16]. В 100 кг корнеплодов цикория содержится 25,7 кормовых единиц, что в два раза выше, чем у кормовой свеклы [64]. Некоторые сорта «пастбищного» цикория, специально выведенные в Новой Зеландии (например, *Cichorium intybus* cv. Puna - Grasslands Puna или Puna chicory) по пищевой ценности сопоставимы с люцерной.

## 1.3 Биотехнология

Кроме того, цикорий обыкновенный характеризуется высокой способностью к регенерации в культуре клеток *in vitro*, быстро накапливает вегетативную массу, что делает его привлекательным для биотехнологии и

генной инженерии [32, 65]. Проведены эксперименты по трансформации семядолей цикория диким штаммом *Agrobacterium rhizogenes* A4 из культуры «бородатых» корней и получены трансгенные растения *Cichorium intybus* L. var. *foliosum* Negi, которые несут ген интерферона- $\alpha 2b$  человека или гены *esxA::fbpVTMD* антигенов ESAT6 и Ag85B *Mycobacterium tuberculosis*. Показана возможность прямого (без образования каллусной ткани) формирования побегов из трансгенных корней на питательной среде без регуляторов роста. Перенос и транскрипция генов в растениях подтверждены результатами ПЦР-анализа [51].

Наряду с использованием в пищевом производстве и биотехнологии, цикорий во многих странах мира рассматривается и как лекарственное растение.

#### 1.4 Использование в народной и традиционной медицине

Цикорий обыкновенный не описан в Европейской, Британской, Американской фармакопеях, однако, широко используется в традиционных национальных системах лечения и народной медицине многих стран мира (Таблица 1.1).

Трава и корни цикория обыкновенного и цикория железистого включены в Китайскую фармакопею [21]. В гомеопатической практике используют цветки, траву и цветущее растение, в Германской гомеопатической фармакопеи описан отвар из корней цикория обыкновенного [7].

Таблица 1.1

##### Использование в традиционной медицине цикория обыкновенного

Страна	Использование	Часть растения	Форма применения	Источник информации
Афганистан	Малярия	Корни	водный экстракт	[63]

Босния и Герцеговина	Диарея, нарушение функций простаты и других репродуктивных органов, рак легких,	Надземная часть, цветки, корни	Нет данных	[56]
	Нарушение функций печени. В качестве желчегонного, спазмолитического, антисептического средства	Надземная часть	Отвар	[61]
Болгария	В качестве желчегонного и гипогликемического средства	Корни, надземная часть	Отвар	[20]
Индия	Заболевания печени, головная боль, астма, расстройства пищеварения	Семена	Нет данных	[71, 73]
	Сахарный диабет	Цельное растение	Нет данных	[66]
	Желтуха, увеличение печени, подагра и ревматизм	Корни	Отвар	[66]
Иран	Диспепсические расстройства. В качестве, желудочного, очищающие, желчегонное, слабительное, гипотензивное, тонизирующее, и жаропонижающего средства	Все растение	Нет данных	[61]
Италия	«Очищение крови»	Листья	Нет данных	[27]
	Повышенное артериальное давление	Листья	Отвар	[172]
	«Очищение крови», артериосклероз, противодартритное средство. В качестве спазмолитического средства	Листья/корни	Отвар	[20]

	В качестве очищающего средства	Цельное растение	Отвар	[57]
	Желтуха. В качестве желчегонного, гепатопротекторного, легкого слабительного, гипогликемического средства	Листья	Отвар измельченных свежих листьев	[65]
Иордания	Внутренние кровотечения, успокаивающее при брюшном тифе	Цельное растение	Нет данных	[71]
Марокко	Почечная недостаточность	Надземная часть/корни	Нет данных	[55]
	Заболевания почек, сахарный диабет	Цельное растение	Отвар	[51]
Пакистан	Сахарный диабет	Корни	Отвар	[66]
Польша	Нарушение пищеварения, отсутствие аппетита	Корни	Чай	[58]
Сербия	Диарея	Цветки	Настой	[1]
	Нарушение функций печени. В качестве мочегонного, желудочного слабительного, противовоспалительного, гипогликемического средства	Корни	Отвар, чай	[77]
	В качестве желчегонного, желудочного, гипогликемического средства	Надземная часть/корни	Нет данных	[45]
Южная Африка	Желтуха. В качестве тонизирующего средства	Листья, семена, корни	Нет данных	[70]
Турция	Рак, мочекаменная болезнь	Корни	Отвар	[30]
	Раны	Листья	Мазь	[67]
	Геморрой, нарушение мочеиспускания	Надземная часть	Чай	[54]

## 1.5 Химический состав

Согласно данным литературы, все части цикория обыкновенного (корни, трава, листья, цветки, семена) содержат биологически активные вещества.

В корнях накапливается инулин, его содержание в «корневых» сортах культивируемых растений может достигать 68 % в пересчете на сухой вес [75]. Изучение накопления инулина в цикории показало, что его образование в растении происходит на уровне шейки корня из моносахаридов, синтезированных в листьях, что объясняет его отсутствие в надземной части. Накопление инулина сопровождается также образованием инулидов - сходных веществ с меньшей степенью полимеризации фруктозы (псевдоинулин, инуленин, левулин и т.д.) [15].

Одной из основных групп БАВ корней также являются сесквитерпено-вые лактоны: гермакранолиды (лактучин, лактукопикрин и 8-дезоксилактуцин), а также гуанолиды (цикриозиды В и С, сончюзид С) [20, 67]. На примере кормовых сортов цикория было показано, что их содержание в течение вегетационного периода обычно снижается или остается постоянной, в то время как качественный состав варьирует среди видов кормового цикория [18]. В исследованиях было показано, что и трансформированная корневая культура («бородатые корни») продуцирует сесквитерпеновые лактоны гуанолидного и гермакранового типа: лактукопикрин, 8-дезоксилактуцин и гликозиды: крепидиазид В, сончюзид А и иксеризозид на ранней стационарной фазе культивирования [21].

В корнях накапливается до 0,1-0,02 % горького гликозида интибина (придающего корням при обжарке специфический вкус кофе); гидроксикоричные кислоты, тритерпеновые соединения.



Преобладающей группой соединений надземной части являются производные оксикоричной кислоты, представленные сложными эфирами кофейной, феруловой, кумаровой кислот с органическими кислотами – винной и хинной в различных сочетаниях), оксикумарины (эскулетин и его гликозиды) и флавоноиды (гликозиды кверцетина, кемпферола и лютеолина). Наибольшее суммарное содержание фенольных соединений отмечено в листьях, и может достигать 865,91 мг/100 г. в пересчете на галловую кислоту и сухое сырье [44], что больше, чем в некоторых фруктах и овощах [20].

В цветках накапливаются кумарины (эскулетин и его гликозиды, умбеллиферон и скополетин), флавоноиды, стерины, эфирные масла. Окраска цветков обусловлена наличием антоцианов (гликозидов цианидина и дельфинидина) [78].

Наряду с этим, в цикории обыкновенном обнаружены дубильные вещества, холин, жирные кислоты, белки, витамины, макро- и микроэлементы [56, 74].

Обобщенные сведения о химическом составе вторичных метаболитов цикория обыкновенного и их локализации в растении приведены в таблице 1.2.

Таблица 1.2

### Биологически активные вещества цикория обыкновенного

Название	Локализация в растении
<b>Кумарины</b>	
Эскулетин (6,7-дигидроксикумарин)	Цветки, трава [17], семена [73]
Эскулин (эскулетин-6-глюкозид)	
Цикориин (эскулетин-7-глюкозид)	
6'-п-гидроксибензилцикориин ацетат	
Умбеллиферон (7-гидроксикумарин)	
Скополетин 6-метилэскулетин	
<b>Фенолкарбоновые, органические кислоты и их производные</b>	
Хлорогеновая	Корни [68]; трава [18]
Неохлорогеновая	
Изохлорогеновая	

Кофейная кислота	Корни [31]; листья [66, 69]
Коричная	Листья [66, 69]
3,4,5-метоксикоричная	Листья [66, 69]
Феруловая, изоферуловая	Листья [66, 69]
Цикориевая кислота	Трава [11, 18, 75]; листья [77]
Кафтаровая кислота (цис-, транс-)	Трава [75]; листья [68, 70]
<i>n</i> -кумаровая	Корни [66, 69]; листья [66, 69]
<i>n</i> -гидроксibenзойная	Корни [66, 69]; листья [66, 69]
4-кофеoilхинная	Листья [71]
3-кофеoilхинная	Листья [55]
5-кофеoilхинная	Листья [55]
5-кумарoilхинная	Листья [55]
5-ферулоoilхинная	Листья [55]
1,3-дикофеoilхинная	Листья [55]
1,4-дикофеoilхинная	Листья [55]
3,4-дикофеoilхинная	Листья [55]
Кофеoilферуoilвинная	Листья [62]
Кофеoilшикимовая	Листья [55]
Кофеoilвинная	Листья [62]
Диметоксициннамоил шикимовая кислота	Листья [55]
Сиреневая	Семена [73]
Ванилиновая	Семена [73]
Изованилиновая	Корни [66, 69]; листья [66, 69]
<i>n</i> -гидроксифенилуксусная кислота и её эфиры	Трава [73]
3-гидрокси-4-метоксибензойная кислота	Трава [73]
Гидроксibenзойной кислоты-О-гексозид	Листья [71]
Галловая	Листья [66, 69]
Бензойная	Листья [66, 69]
Эллаговая	Листья [66, 69]
Салициловая	Листья [66, 69]
Шикимовая	Листья [79]
Яблочная	Листья [55]
Хинная	Листья [79]
Щавелевая	Листья [79]
Янтарная	Листья [79]
<b>Флавоноиды</b>	
Кверцетин	Листья [64]

Апигенин	Трава [75]; листья [71]
Апигенин -7-О-глюкозид	Листья [55, 64]
Лютеолин-7-О-глюкуронид	Трава [62]; листья [55]
Лютеолин гексозид	Листья [71]
Кверцитрин	Трава [75]
Изокверцитрин	Трава [75]
Кверцетин-3-О-глюкуронид	Трава [11]; листья [55, 64]
Кверцетин-галактозид	Листья [55]
Кверцетин глюкозид	Листья [55, 64]
Кверцетин рутинозид (рутин)	Трава [75]; Листья [71]
Изорамнетин	Листья [71]
Изорамнетин-7-О-глюкозид	Листья [55]
Изорамнетин-7-О-глюкуронид	Листья [55]
Изорамнетин-7-О- (6'' - О-ацетил) -глюкозид	Листья [55]
Кемпферол-3-О-глюкозил-7-О- (6'' - Омалонил) -глюкозид	Листья [55]
Кемпферол-7-О-глюкозил-3-О- (6'' - малонил) -глюкозид	Листья [55]
Кемпферол-3-О-софорозид	Листья [55]
Кемпферол-7-О-глюкозид	Листья [55]
Кемпферол-3-О-глюкозид	Листья [55]
Кемпферол-7-О-рутинозид	Листья [55]
Кверцетин-7-оп-кумароилглюкозид	Листья [55]
Изорамнетин-7-О-неогесперидозид	Листья [55]
Кемпферол-7-О-глюкуронид	Листья [55]
Лютеолин	Листья [75]
Катехин	Листья [64]
<b>Танины</b>	
Эпикатехин	Корни [61]; трава [61];, листья [64],
Эпигаллокатехин галлат	
<b>Углеводы</b>	
Инулин	Корни (70,43–90,77 %); листья (38,2–72.11%); семена 31,66–34,72% [74], корни [74]
Моно-, дисахара	Корни [62]
Аминокислоты	Листья [65]; семена [74]
<b>Моно- и сесквитерпеноиды</b>	
Лактуцин	Корни [72, 77]

Лактупикрин	Корни [72, 77]
8-дезоксилактуцин	Корни [72, 77]
Крепидиозид В	Корни [74]
Сончузид А	Корни [74]
Сончузид С	Корни [74]
Цикориозид А	Корни [74]
Цикориозид В	Корни [72, 77]
Цикориозид С	Корни [74]
11( $\beta$ ),13-дигидролактупикрин	Корни [72, 77]
11( $\beta$ ),13-дигидролактуцин	Корни [77]
11( $\beta$ ),13-дигидро- 8дезоксилактуцинлактупикрин	Корни [77]
3,4- $\beta$ -дигидро-15-дегидролактокопикрин (иксеризозид D)	Корни [74]
Магнолиалид	Корни [72, 77]
Цикориолид	Корни [74]
Цикопумилид	Корни [74]
Артезин (артемизин)	Корни [72, 77]
Жаскуленин	Корни [62]
Интибулид А	
2 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 7 $\beta$ ,15-тетрагидроксигвайан-1(10), 4(5)диен-9 $\alpha$ ,12олид-7-О- $\beta$ -кофеоил-15-О- $\beta$ - D-глюкопиравозид (цикотибозид)	Семена [78]
Цикориолид А	Корни [67]
Эфирное масло. Летучие вещества (камфора, цимен, нонадекан, алифатические соединения и их производные	Корни [72, 77]; трава [64]; листья [71]
<b>Тритерпеноиды</b>	
$\alpha$ -амирин	Трава [73]
Тараксерон	
Бауренилацетат	
Лупеол	
$\psi$ -тараксастерол	
28 $\beta$ - гидрокситараксастерол	Трава [11]
Фриделин	Семена [73]
Бетулиновая кислота	Семена [73]
Бетуоин	Семена [73]
Бетулиновый альдегид	Семена [73]
18 $\alpha$ ,19 $\beta$ )20(30)-тараксастен-3 $\beta$ ,21 $\alpha$ -диол (цикоридиол)	Семена [73]

17-эпиметил-6-гидроксианголенсат (интибузолоид)	Семена [73]
<b>Стероиды</b>	
β-ситостерин	Трава [79]; семена [73]
Даукостерин	
Стигмастерин	Трава [79]; семена [73]
Кампестерин	Листья [71]
β-ситостерина 3-О-β-глюкопиранозид	Трава [79]
13,14-секосигма5(6), 14(15)-диен-3β-ол (цикостерол)	Семена [73]
ситоиндозид	Трава [79]
ситоиндозид	Трава [79]
<b>Каучук</b>	Корни 0,042 %
<b>Азотсодержащие соединения</b>	
Холин	Листья [71]
Путресцин	
Спермидин	
<b>Витамины</b>	
Аскорбиновая кислота	Корни [61]; трава [61]; семена [61]
<b>Другие гетероциклические кислородсодержащие соединения</b>	
цихорины D	Корни [68]
цихорины E	Корни [68]
антрахинонцихорин F	Корни [68]
<b>Полиацетиленовые соединения</b> (Понтикаэпоксид)	Корни
<b>Жирные кислоты и их производные</b>	
Пальмитиновая	Корни [68]; семена [61]
эйкозановая	Корни [68]; семена [61]
стеариновая	Корни [68]; семена [61]
Линолевая	Корни [68]; семена [61]
Линоленовая	Семена [61]
Миристиновая	Семена [61]
триакотанол	Трава [73]
<b>Халконы</b>	
4,4'-дигидроксихалкон	Трава [73]
3,3',4,4'-тетрагидроксихалкон	Трава [73]
<b>Антоцианы</b>	

Цианидин -3-(6-малонилглюкопиранозидо)-5-малонилглюкозид	Цветки [74], листья [55]
Цианидин—3-глюкозид	
Цианидин—3-галактозид	
Цианидин	
Дельфинидин	
Дельфинидин-3-(6-малонилглюкозидо)5-малоилглюкозид	
Дельфинидин-3,5-ди-О-(6-О-малонил-β-D-глюкозид)	
Дельфинидин-3-О-(6-О-малонил-β-D-глюкозидо)-5-О-β-D-глюкозид	
Дельфинидин-3-О-β-D-глюкозидо-5-О-(6-малонил-β-D-глюкозид)	
Дельфинидин-3,5-ди-О-β-D-глюкозид	

### 1.6 Фармакологические свойства

Благодаря разнообразному составу БАВ, различные части растения обладают гепатопротекторной, антидиабетической, антиоксидантной, антимикробной, антигельминтной и другой биологической активностью.

*Антиоксидантная активность* Румынскими учеными в опытах *in vitro* с помощью 2,2-дифенилпикрилгидразила (DPPH) и методики, основанной на оценки способности восстанавливать железо (FRAP) были изучены антиоксидантная активность настойки травы цикория обыкновенного для обоснования возможного механизма кардиопротекторного и нефропротекторного действия данного растения. На модели ишемии миокарда, вызванной изопrenalином, показано выраженное снижение системного окислительного стресса и воспалительной реакции. На модели острого повреждения печени, вызванного гентамицином, по показателям функций почек (креатинин сыворотки, мочевины сыворотки, креатинин мочи, мочевина мочи, клиренс креатинина) показано дозозависимое нефропротекторное действие настойки. Антиоксидантная активность настойки цикория, по мнению авторов,

обусловлена наличием флавоноидов и фенолокислот, главным образом, цикориевой кислоты. При этом, отмечено, что активность фенольных соединений *in vivo* выше, чем *in vitro* [75].

В результате изучения метанольного экстракта и различных фракций (н-бутанол, этилацетат, хлороформ и н-гексан) семян цикория, показано, что максимальную антиоксидантную активность проявляют суммарный метанольный экстракт и этилацетатная фракция [76].

Лиофилизированный экстракт, полученный из семян цикория, среди экстрактов различных частей растения, проявил наибольшие антиоксидантные свойства. Содержание полифенольных соединений в нем составило 10 %, включая 71 % дикаффеоилхиновых кислот [62].

Сравнительное изучение экстрактов листьев дикорастущих и культивируемых растений показало, что большей антиоксидантной активностью обладают извлечения дикорастущих экземпляров.

В эксперименте Dorostghoal M. et al. показали, что экстракт листьев цикория может предотвращать окислительный стресс, вызванный свинцом, и подавлять неблагоприятное воздействие свинца на репродуктивные органы самцов крыс [63].

*Гепатопротекторная активность* На модели окислительного стресса печени, вызванного метотрексатом показано, что у животных, получавших экстракт листьев цикория, было выявлено значительное увеличение активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы; снижение уровня малонового диальдегида (МА) по сравнению с группой, получавшей метотрексат. Данные результаты свидетельствуют об антиоксидантном механизме защиты печени [63]. Гепатопротекторные свойства экстракта листьев также подтверждены в исследовании Al-Malki A.L. et al. и Jamshidzadeh A. et al. [72, 75].

Лиофилизированный порошок этилацетатной фракции травы цикория на модели тетрахлорметанового гепатита при пероральном введении в дозах 6, 18 и 54 мг/кг в день продемонстрировал значительный гепатопротекторный эффект, особенно в дозе 54 мг/кг в день. Наблюдалось снижение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) ( $149,04 \pm 34,44$ ,  $P < 0,01$ ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) ( $100,72 \pm 27,19$ ,  $P < 0,01$ ), гексадеценовой кислоты ( $548,50 \pm 65,09$ ,  $P < 0,01$ ), ламинина ( $28,69 \pm 3,32$ ,  $P < 0,01$ ) и гидроксипролина ( $263,33 \pm 75,82$ ,  $P < 0,01$ ). Гепатопротекторное действие в дозе 54 г/кг в день показало наиболее значительный эффект за счет увеличения глутатион ( $3,11 \pm 0,81$ ), СОД ( $269,98 \pm 33,77$ ,  $P < 0,01$ ) и снижения МА ( $2,76 \pm 0,51$ ,  $P < 0,01$ ) в печени. Иммуногистологическим методом оценена экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) и  $\alpha$ актина гладких мышц ( $\alpha$ -SMA) и показано её дозозависимое снижение [76].

В эксперименте на 40 крысах-самцах в составе комплексного средства экстракт цикория улучшал липидный профиль, снижал активность ферментов печени на фоне высокожировой диеты [68]. Аналогичные данные были получены при исследовании экстракта семян [69].

Gilani A.H. et al. исследовали водно-метанольный экстракт семян цикория на гепатопротекторную активность в отношении поражения печени у мышей, вызванного ацетаминофеном и четыреххлористым углеродом. Авторами было отмечено снижение смертности животных, а также уровня сывороточных ферментов - щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ и АСТ [69]. Аналогичные результаты были получены другими учеными [71]. На основании биохимических анализов и гистологических исследований антигепатотоксическая активность установлена для экстракта корней и корневых каллусов [78].

При исследовании влияния экстракта семян цикория на стеатоз печени, вызванный ранней и поздней стадиями диабета у крыс (*in vivo*) и на клетках HepG2 (*in vitro*), инициированной комплексом БСА-олеиновой кислоты было



установлено, что экстракт является агонистом рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксиса (PPAR $\alpha$ ) и экспрессии белка-1с, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP-1с). Исследуемый экстракт способствовал высвобождению глицерина из клеток HepG2 и способствовал предотвращению первой и второй фазы стеатоза печени [75].

Sultana S. et al. установили дозозависимое действие фракции, полученной из спиртового экстракта листьев, направленное на опосредованное свободными радикалами повреждение дезоксирибозы ДНК (полученной из тимуса телят) и его корреляцию с гепатопротекторной активностью данного растения [63].

Изучение антигепатотоксических свойств экстрактов и фракций цикория, показало, что наибольшей активностью обладают метанольная и водная фракции. Другими исследователями показано, что гепатопротекторная активность экстракта корней цикория превосходит Карсил [11].

Одним из метаболитов, вносящих вклад в гепатопротекторное действие экстрактов цикория является эскулетин. Для исследования данного предположения Gilani AN et al. оценили предотвращение действия парацетамола на фоне токсического гепатита, вызванного тетрахлорметаном. Предварительное введение животным эскулетина (6 мг/кг) снижало показатель смертности мышей до 40 % по сравнению со 100 % контролем, а также предотвращало индуцированное парацетамолом (640 мг/кг) и тетрахлорметаном повышение сывороточных ферментов: ЩФ, АСТ и АЛТ.

Наряду с этим, было показано, что эскулетин предотвращает вызванное гепатотоксической дозой тетрахлорметана (1,5 мл/кг; перорально) удлинение времени фенобарбиталового сна, подтверждая тем самым гепатопротективную активность [68]. Цихотибозид (cichotyboside) выделенный из семян цикория проявил антигепатотоксическую активность, сравнимую с силимарином. Экстракт семян цикория проявил гепатопротекторное действие.

В результате изучения молекулярных механизмов антигепатотоксического действия *in silico* показано, что метил-4гидроксифенолацетат и 4-гидроксифенилуксусная кислота могут уменьшить повреждение печени, воздействуя на свои мишени (RAC- $\alpha$  серин/треонинпротеинкиназу (Akt-1) и каспазу-1), связанные с апоптозом или аутофагией [63].

Экстракт травы цикория обыкновенного входит в состав индийского препарата ЛИВ-52 (LIV-52). Результаты его клинических исследований показали, что по истечении 6 месяцев лечения, у пациенты с циррозом печени значительно улучшились показатели по шкале Чайлд-Пью, отмечено уменьшение асцита и снижение сывороточных ферментов АЛТ и АСТ [12]. Аналогичные результаты были получены в результате доклинического исследования другого комплексного индийского средства «Jigrine», содержащего экстракт листьев цикория [65].

*Антипаразитарная активность.* Наряду с высокой пищевой ценностью кормовых сортов цикория обыкновенного, преимуществом их использования является антигельминтное действие в отношении паразитарных нематод [57, 66]. В опытах *in vitro* было показано, что экстракты, полученные из свежих корней, пульпы корней (остатка после промышленного получения инулина) и листьев в отношении *Caenorhabditis elegans* и *Ascaris suum* показали высокую активность, при этом установлена их низкая токсичность на клетки млекопитающих. Наибольшим эффектом обладали экстракты пульпы, основными веществами которого являлись сесквитерпеновые лактоны [64].

Вместе с тем, Woolsey I.D. et al. были получены экстракты листьев и корней цикория (*Cichorium intybus* cv. Spadona), обогащенных сесквитерпеновыми лактонами. В опытах *in vitro* было установлено, что по активности против *Cryptosporidium parvum* оба экстракта оказывают дозозависимое действие, однако экстракт листьев проявляет большую активность по сравнению с экстрактом корней, при этом содержание сесквитерпеновых лактонов в первом

было в 2,5 раза меньше. Полученные авторами результаты позволяют предположить, что сесквитерпеновые лактоны являются не единственными метаболитами цикория, оказывающими антипротозойное действие [79].

В эксперименте на ягнятах, которые приобрели гельминтоз естественным путём, было показано, что выпас животных на пастбищах с цикорием позволяет снизить количество взрослых паразитов сычужных гельминтов более эффективнее по сравнению с *Lotus corniculatus* *Trifolium repens* [58].

*Противовирусная активность.* В опытах *in vitro* клеточных линий Vero, BSC-1, Hep-II и RD установлена активность экстракта цикория против гепатита, вызванного вирусом HSV-1 и в более высоких концентрациях - аденовируса типа 5 [60].

Цикориевая кислота, выделенная из цикория обыкновенного, на модели D-галактозамин-индуцированного повреждения гепатоцитов человека (HL-7702) проявила противовирусные свойства в отношении вируса гепатита В [60].

В исследовании Shawky et al. с использованием метода молекулярного докинга цикорий обыкновенный рассматривали в качестве источника получения БАВ, потенциальных ингибиторов протеазы 3-химотипсина (3CLpro), папаин-подобной протеазы (PLpro) и РНК-зависимой РНКполимераза (RdRp) для создания лекарственного средства для борьбы с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Одним из перспективных классов вторичных метаболитов в отношении данной вирусной инфекции Adem Ş.et al. указывают производные кофейной кислоты [69].

*Антибактериальная и противогрибковая активность.* Цикорий обыкновенный активен в отношении грамположительных и отрицательных бактерий и дрожжей. Водные экстракты, наряду с другими извлечениями, семян проявляют наибольшую активность в отношении *Staphylococcus aureus* [62]. При исследовании экстрактов надземных частей цикория обыкновенного против *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. carotovora*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *S. pyogenes* и *C. albicans*, метольной экстракт показал более широкий спектр действия. Тогда как водный экстракт оказался сильнее против *S. epidermidis*, *S. pyogenes* и *S. aureus*, даже более активнее, чем стандартные антибиотики [74].

Этилацетатный экстракт корней по сравнению с водным и спиртовым в большей степени подавляет *B. subtilis*, *S. lutea*, *S. aureus*, *A. tumefaciens*, *E. carotovora*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* [72]. В отношении патогенных бактерий, таких как грамположительные (*B. subtilis*, *S. aureus* и *M. luteus*) и грамотрицательные (*E. coli* и *S. typhi*) бактерии методом диффузии в агар показано, что гексановый и этилацетатный экстракты корней цикория проявляют более выраженное ингибирование, чем хлороформный, петролейноэфирный и водный экстракты [73].

Исследования активности спиртового и этилацетатного извлечения из семян против *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *C. albicans* свидетельствуют о значительной антимикробной активности против тестируемых микроорганизмов, наиболее чувствителен к экстрактам оказался *S. ureus*. Водный экстракт проявил максимальную активность против *S. aureus* при этом не проявляя какой-либо значительной активности против других исследуемых бактерий. Mares D. et al. оценили возможной биологической активности экстракта корней цикория на грибах из различных экологических сред. Экстракты были неэффективны в отношении геофильных видов и испытанных фитопатогенов, за исключением *P. ultimum*, в то время как они подавляли рост

зоофильных и антропофильных дерматофитов, в частности *T. surans* var. *Sulfureum* [64].

*Гипогликемическая и гиполипидемическая активность* Экстракты различных частей растения могут использоваться для замедления темпов развития диабета и предотвращения развития его осложнений.

В эксперименте на крысах-самцах (Sprague-Dawley) на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета изучен 80 % спиртовой экстракт цикория (цельного растения). В результате было установлено, что экстракт в дозе 125 мг/кг проявляет наиболее сильный гипогликемический эффект. Отмечено снижение уровня глюкозы в сыворотке крови на 20 %, триглицеридов на 91 % и общего холестерина - на 16 %. Прямого влияния на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы не обнаружено. Однако замечено уменьшение активности печеночной глюкозо-6-фосфатазы по сравнению с контрольной группой, что может приводить к снижению выработки глюкозы в печени [66].

Внутрибрюшинное введение водного экстракта семян цикория (125 мг/кг в течение 28 дней) крысам на поздней и ранней стадии сахарного диабета 2 типа, индуцированного стрептозотоцином и комбинацией стрептозотоцина с ниацинамидом, продемонстрировало предотвращение потери веса и снижение сахара в крови. Наряду с этим, наблюдалось снижение активности АЛТ, уровня триацилглицеридов, общего холестерина и гликозилированного гемоглобина; увеличивалась концентрация NO. В отличие от диабета на поздних стадиях, у крыс с диабетом на ранней стадии, получавших цикорий, концентрация инсулина в сыворотке натоцак была выше, а характер теста толерантности к глюкозы был приближен к норме [79]. Гипогликемическое в сочетании с гиполипидемическим действием водного экстракта семян подтверждено и в работах К. Chandra et al. [77]. Для оценки дополнительной эффективности и безопасности данного экстракта этими же авторами проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 150 пациентов с

сахарным диабетом 2 типа. В результате было показано, что экстракт семян цикория в качестве пищевой добавки на фоне приема метформина способствовал уменьшению воспалительной реакции, окислительного стресса и гипертриглицеридемии, тем самым замедлял прогрессирование заболевания [67,78].

В исследовании M. Sharma et al. на крысах было показано кардиопротекторное действие экстракта семян цикория в дозах 250 и 500 мг/кг на диабетическую кардиомиопатию, вызванную стрептозотоцином. По мнению авторов, в основе механизма действия лежит ингибирование окислительного стресса и воспалительной реакции [67].

Преимуществом применения экстракта цикория Muthusamy V.S. et al. считают, то, что он снижает уровень глюкозы в крови, не вызывая адипогенез в адипоцитах 3T3-L1. Этими же авторами при изучении молекулярного механизма гипогликемического действие на модели диабета показана роль производных кофейной кислоты листьев цикория в нормализации биохимических показателей по средствам ингибирования протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B) как *in vitro*, так и *in vivo* [77]. Экстракт листьев цикория также рассматривается учеными в качестве средства профилактики метаболических осложнений, сопровождающих диабет [75].

D. Tusch et al. в опытах *in vitro* продемонстрировали потенциал использования производных кофейной кислоты, выделенных из цикория, в качестве противодиабетических средств [62]. J. Azay-Milhau et al. сравнивали эффекты кофейной, феруловой и цикориевой кислот (50 и 100 мкг/мл) в опытах *in vitro* на трёх основных тканях, участвующих в гликемической регуляции (поджелудочной железы, мышцы и печени), а также *in vivo* - на крысах Wistar (при внутрибрюшинном введении данных кислот в дозе 3, 15 или 30 мг/кг в течение 4 дней). Анализ полученных данных показал, что кофейная кислота в основном способствует снижению гликогенолиза в печени. Феруловая кислота

вызывает увеличение высвобождения инсулина и снижение гликогенолиза в печени, при этом ингибирует усвоения глюкозы мышцами. Цикориевая кислота вызывает увеличение высвобождения инсулина и поглощения глюкозы, при этом, не влияя на гликогенолиз в печени, т.е. оказывает антигипергликемический эффект, в основном, за счет периферического воздействия на усвоение глюкозы мышечной тканью. Все исследованные вещества не влияют на печеночную глюкозо-6-фосфатазу, в отличие от хлорогеновой кислоты, являющейся ингибитором данного фермента [69]. Аналогичный механизм действия цикориевой кислоты предположен и в работе К. Ferrare et al. [75].

На модели стрептозотоцинового диабета при сравнительном изучении настоев листьев *Cichorium intybus*, *Sonchus oleraceus* (100 мг/кг) и эскулетина (6 мг/кг), одного из доминирующих компонентов этих растений было установлено, что активность последнего значительно превышает действие суммарных экстрактов исследуемых растений [66]. В качестве механизма действия авторы предполагают антиоксидантный эффект эскулетина [58].

*Противовоспалительная активность* Наряду с гипогликемическим действием, лиофилизированный порошок водного экстракта семян (125 мг/кг) проявляет противовоспалительный эффект, только на ранних стадиях диабета и, следовательно, его активность, по-видимому, зависит от присутствия инсулина [76].

Водные и спиртовые экстракты корней цикория в опытах *in vivo* продемонстрировали значительное дозозависимое уменьшение отека лапы, вызванного каррагинаном. Наряду с этим, исследуемые экстракты снижают уровни сывороточного фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL-6 и IL-1), МА и увеличивают активность каталазы и глутатионпероксидазы в ткани лапы, а также способствуют уменьшению образования гранулемы, инициированной ватным шариком [70].

Olsen N.J. et al. опубликовали результаты 1 фазы клинических исследований с участием 40 пациентов старше 50 лет с остеоартрозом бедра или колена, при исследовании лечения возрастающими дозами запатентованного экстракта корней цикория в дозах 600 мг/день, 1200 мг/день и 1800 мг/день в течение 1 месяца. В когорте с самой высокой дозой 18 пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом, были проанализированы на эффективность. В этой группе 13 пациентов показали улучшение на 20 % в определенных областях ответа, таких как боль, скованность и общая оценка состояния. Токсических реакций не выявлено. Исследования носили предварительный характер и будут продолжены на более длительном курсе лечения или в комбинации с минимальными дозами нестероидных противовоспалительных препаратов [62].

Ripoll C et al. показали на модели отека лапы крысы, что экстракт корня цикория в дозе 50 и 100 мг/кг значительно уменьшал воспаление на 58 и 76 % соответственно через 24 часа после инъекции каррагинана. В модели артрита, индуцированного коллагеном, у мышей, экстракт цикория (200 мг/кг) уменьшал отек лапы на 71 % во время введения экстракта и на 31 % через 48 часов после прекращения приема экстракта. В основе механизма противовоспалительного действия лежит подавление экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL1 $\beta$ ) и NO-синтазы (iNOS), а также уменьшение продукции оксида азота в зависимости от дозы.

Дигидролактокопикарин и 8-дезоксилактуцин, выделенные из исследуемого экстракта, показали высокую ингибирующую активность в отношении оксида азота (IC<sub>50</sub> = 13 мкМ для обоих веществ). Также было показано, что дигидролактокопикрин подавляет экспрессию провоспалительных генов [71].

*Иммунomodулирующая активность* В работе Karimi M. et al. исследовали влияние экстракта корней этого растения на созревание и функцию дендритных



клеток (ДК) путем оценки экспрессии маркеров созревания ДК, их аллостимулирующей способности и высвобождения основных цитокинов Th1 и Th2. Результаты показали, что спиртовой экстракт корней цикория в более высоких концентрациях может ингибировать стимулирующую Т-клетки активность ДК, тогда как при более низких концентрациях может модулировать секрецию цитокинов в направлении Th1-паттерна. Эти данные могут частично предположить традиционное использование этого растения для лечения иммуноопосредованных заболеваний [259].

Этанольный экстракт корней цикория предотвращает иммуотоксические эффекты этанола у мышей. В исследовании Kim J.H. et al. было отмечено, что одновременный прием этанола с экстрактом цикория не изменяет массу тела животных, а также вес печени и селезенки. При этом наблюдалось восстановление маркеров иммунитета, а именно титра гемагглютинации, образования бляшек селезенки, выработки вторичных антител IgG, реакции гиперчувствительности замедленного типа (в ответ на подкожное введение эритроцитов барана в лапу), фагоцитарной активности, пролиферацию клеток и продукцию интерферона- $\gamma$  по сравнению с животными не получавшими экстракт цикория [150].

Среди традиционных растений Ирана цикорий обыкновенный (водноспиртовой экстракт корней) наряду с календулой лекарственной показал полное ингибирующее действие на пролиферацию лимфоцитов в присутствии фитогемагглютинин (диапазон SI 0,01 - 0,49) с помощью анализа пролиферации митогенов и реакции смешанных лимфоцитов (MLR)[76].

*Обезболивающая активность* Сесквитерпеновые лактоны корней цикория (лактучин, лактукопикрин и 11-бета, 13-дигидролактучин), показали обезболивающее действие в дозах 15 и 30 мг/кг в тесте с горячей пластиной, сопоставимое с действием ибупрофена в дозе 30 мг/кг. Анальгетическая активность соединений в дозе 30 мг/кг в тесте «взмах хвоста» была сравнима с

таковой ибупрофена, введенного в дозе 60 мг/кг. Лактукопикрин оказался наиболее сильнодействующим анальгетиком из трех испытанных соединений. Лактуцин и лактукопикрин, в отличие от 11-бета, 13-дигидролактуцина, также показали седативные свойства в тесте «спонтанная двигательная активность» [78].

*Антинейротоксическая активность* Исследования, проведенные с помощью поведенческих тестов (вращающегося стержня, дефекта стопы и горячей пластины), показали, что водно-метанольный экстракт корней цикория с положительным эффектом может в некоторой степени уменьшить признаки периферической нейропатии, вызванной пиридоксином. Эффективность подтверждена при гистологических исследованиях и при анализе уровня фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) в седалищном нерве крыс с нейропатией.

Исследования эффектов экстракта показали, что соединения корней цикория, такие как гликозиды и флавоноиды, повышают уровень экспрессии рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), особенно ГАМК типа А. Наряду с этим, гликозиды, стеринны, полифенолы, флавоноиды, дубильные вещества и терпеноиды обладают противовоспалительной активностью за счет снижения медиаторов воспаления, включая TNF- $\alpha$ , простагландинов, NO, интерлейкинов (IL-6 и IL-1); тритерпеноиды и сесквитерпеновый лактон обладают потенциалом ингибировать ЦОГ-2, что может также помимо снижения воспалительной реакции влиять на ГАМКергические нейроны [62].

*Противоопухолевая активность* Согласно данным литературы экстракты цикория обыкновенного проявляют цитотоксическое действие на клеточные линии рака груди (MCF7) [70], амеланотической меланомы (C32), рака простаты (LNCaP), аденокарциномы почек (ACHN) [68]; гексановый экстракт надземной части - лимфобластомной лейкемии (Т-клеточный лейкоз Jurkat) ; спиртовой экстракт корней - асцитной карциномы Эрлиха [268], рака простаты (PC-3) [59]; метанольный экстракт корней - клетки рака груди (T47D и SKBR3) [59].

Сесквитерпены, полученные из цикория, показали цитотоксическое действие на клеточных линиях рака яичников (A2780); магнолиолид, в отличие от других сесквитерпенов цикория – лейкемии человека (L-5178Y) [67, 72].

Обзор исследований метаболитов корней цикория позволил выявить вещества, включая гвайанолиды, 6-метоксифлавоны, эудесманолиды, гермакранолиды, полиацетилен, стерол, антоцианин, дельфинидин, 3,4 - дигидроксифенетил, многие из которых показали положительную цитотоксическую активность *in vitro* и противоопухолевое действие *in vivo* [72].

*Гипотензивная активность* В исследовании на 32 крысах-самцы (Wistar) было показано, что спиртовой экстракт цикория с содержанием флавоноидов и фенолов 8,21 и 27,19 мг/г сухого вещества соответственно, в дозе 50 мг / кг значительно снижает систолическое, диастолическое артериальное давление и среднее (медиан) по сравнению с контрольной группой и группами, получавшими экстракт 200 мг/кг. Авторы предполагают, что одним из механизмов этого действия является антиоксидантная активность экстракта, которая составляет 47,85% по методике с DPPH [78].

*Антималярийная активность* В некоторых областях Афганистана настой из свежих корней цикория используется как средство от малярийной лихорадки. Исследование Bischoff T.A. et al. показало, что горькие сесквитерпеновые соединения, а именно лактуцин, лактукопикрин и гвайанолид, выделенные из водных экстрактов корней цикория, являются противомаларийными компонентами растения, Лактуцин и лактукопикрин полностью ингибируют HB3 клон штамм Гондурас1 из малярийного плазмодия при концентрациях 10 и 50 мкг/мл, соответственно [72].

*Гастропротекторная активность* В Турции отвар корней цикория используется в народной медицине в качестве гастропротекторного средства. Для научного обоснования данного факта Gürbüz I. et al. оценили действие данного лечебного средства на модели язвенной болезни желудка, вызванной этанолом, у

крыс. Результаты гистологического анализа подтвердили, что отвар цикория обладает гастропротекторными свойствами [64].

*Другие виды активности* Исследования сосудорасширяющей активности цикориевой кислоты, выделенной из цикория на изолированных полосках аорты крысы показали медленную релаксационную активность против вызванного норэпинефрином

(НЭ) сокращения аорты крысы с/без эндотелия. Это соединение не влияло на сокращение, вызванное высокой концентрацией калия (60 мМ К<sup>+</sup>), в то время как она ингибировало НЭ-индуцированное сокращение сосудов в присутствии нитроглицерина. Данные результаты показывают, что ингибирование вазоконтракции, вызванной НЭ, связано с уменьшением притока кальция из внеклеточного пространства [71].

С целью поиска природных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) для повышения уровня ацетилхолина при болезни Альцгеймера, был проведен поиск биологически активных веществ среди неалкалоидных соединений. В ходе скрининга *in vitro* с использованием ферментативного анализа с реактивом Элмана дихлорметановый экстракт корней цикория 1 мг/мл показал 70 % ингибирующее действие на АХЭ. На основе трехмерной мультиконформационной базы данных молекулярных структур вторичных метаболитов цикория, известных из литературы, проведен виртуальный скрининг с использованием как модели фармакофоров, основанной на признаках, так и процедуры стыковки. Некоторые низкомолекулярные сесквитерпеноиды проявляли отчетливые взаимодействия с моделью фармакофора. Для подтверждения этого прогноза стратегии, было проведено фракционирование и выделены два сесквитерпеновых лактона, 8-дезоксилактуцин и лактукопикрин, демонстрирующих значительную и дозозависимую ингибирующую активность на АХЭ (IC<sub>50</sub> 308,1 мкМ [ДИ (95) 243,9 - 405,3 мкМ] и 150,3 мкМ [ДИ (95) 100,8 - 188,1 мкМ], соответственно) [61].

Lin Z. et al. исследовали инулин цикория на 60 самцах французских перепелов, получавших диету, обогащенную пуринами. Результаты показали, что диета, богатая пуринами, может способствовать развитию гиперурикемии, гипертриглицеридемии и абдоминального ожирения, тогда как прием инулина цикория снижает содержание мочевой кислоты и триглицеридов, а также способствует уменьшению отложения брюшного жира за счет изменения экспрессии белка ацетил-СоА-карбоксилазы и активности синтазы жирных кислот и ксантиноксидазы [59].

На модели мочекаменной болезни, вызванной 1 % раствором этиленгликоля на 24 крысах (Wistar) Emamiyan M.Z. et al. исследовали водный экстракт цветков цикория в дозах 50 и 200 мг/кг (внутрибрюшинно). В результате после 30-дневного введения было отмечено снижение уровня цитрата, оксалата ( $p > 0,05$ ) и креатинина ( $p < 0,05$ ) в моче, сывороточного кальция, креатинина ( $p < 0,05$ ) и мочевой кислоты ( $p < 0,001$ ), а также pH мочи ( $p < 0,05$ ), в группах, получавших экстракт [75].

*Токсикологические свойства* Paiyaraja N. et al. в опытах на крысах показали, что экстракт листьев цикория не вызывал каких-либо токсических симптомов при острой и субхронической токсичности [71].

Исследование субхронической токсичности экстракта корня цикория на самцах и самках крыс (Sprague-Dawley) не выявили мутагенной активности в тесте Эймса. В течение 28-дневного изучения на крысах в дозах 70, 350 или 1000 мг/кг/день (перорально) не наблюдалось побочных эффектов экстракта.

## Выводы к разделу 1

Согласно данным литературы особый интерес для детального изучения, в качестве перспективных источников получения БАВ, представляют растения семейства Астровых. Цикорий обыкновенный в дикорастущем виде характеризуется широким ареалом, что позволяет обеспечить достаточную сырьевую базу при производстве лекарственных средств. В свою очередь листья культивируемых сортов цикория, являясь вторичным сырьем пищевой промышленности, могут служить дополнительным источником получения целевых веществ.

Проведенный анализ данных научной литературы позволил сформулировать цель, определить задачи исследования, направленного на разработку новых лекарственных средств и функциональных продуктов на основе комплексного использования растений.

## РАЗДЕЛ 2 ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ТРАВЫ ЦИКОРИЯ

### 2.1. Изучение химического состава методом ВЭЖХ

Согласно данным литературы основными биологически активными веществами надземной части цикория являются низкомолекулярные метаболиты, преимущественного фенольного характера. В связи с этим для характеристики качественного состава нами использован метод ВЭЖХ-УФМС/МС, позволяющий идентифицировать гидрофильные вещества в извлечении из сырья по специфичным фрагментам ионного распада молекул, а также характеристикам УФ-спектра.

Качественный состав БАВ изучали методом ВЭЖХ-УФ-МС/МС. Условия анализа: ионизация - электрораспыление (ESI), сканирование масс в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов в диапазоне  $m/z$  100-1000; напряжение на капилляре источника ионизации 5 кВ; температура нагревательного блока 400 °С; поток газа осушителя (азота) 20 л/мин). Хроматографирование проводили на колонке Luna 5 $\mu$ m C18 100 Å (250 x 4,6 мм), при температуре термостатирования колонки 30 °С, скорости потока подвижной фазы 1 мл/мин, объем инъекции испытуемого раствора – 10 мкл. В качестве подвижной фазы использовали системы растворителей 0,2 % раствор муравьиной кислоты (А) и ацетонитрил (В) в градиентном режиме элюирования: (0-20 мин – 10 % В, 20-30 мин – 10-25 % В, 30-40 мин – 40 % В, 40-44 мин – 60 % В, 44-48 мин – 80 % В, 48-60 мин – 10 % В).

Оборудование: хромато-масс-система LCMC-8040 (Shimadzu, Япония), включающей ультраэффективный жидкостной хроматограф Nexera, диодноматричный и тройной квадрупольный детектор; хроматограф Prominence-I LC-2030C 3D (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором.

На рисунке 2.1 приведена хроматограмма извлечения травы дикорастущего цикория обыкновенного.

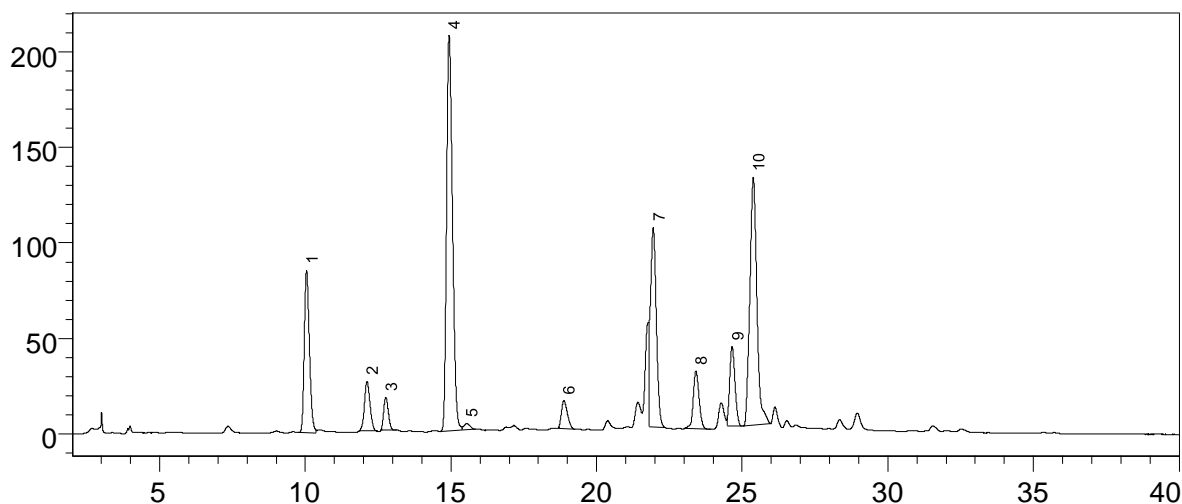


Рисунок 2.1 – ВЭЖХ-УФ-хроматограмма извлечения травы дикорастущего цикория обыкновенного (330 нм)

При исследовании УФ-спектров наиболее интенсивных пиков вторичных метаболитов травы цикория обыкновенного было установлено, что они представлены веществами фенольного характера: оксикумаринами, производными гидроксикоричных кислот и флавоноидами.

Соединения, относящиеся к оксикумаринам, имеют наиболее интенсивные пики с временами удерживания 10,0 мин (1) и 14,89 мин (4).

Масс-спектр вещества (4) имеет пик молекулярного иона  $[M-H]^-$  с  $m/z$  177,1. При этом, аналогичный ион присутствует и у метаболита (1), молекулярный ион которого  $[M-H]^-$  с  $m/z$  339,1, что свидетельствует о наличии единого фрагмента у данных веществ. По разнице молекулярных масс можно предположить, что одно из них является агликоном оксикумарина, а другое – его гликозидом. Основываясь на полученных данных, соединения (4) и (1) идентифицированы как эскулетин и его гликозид – цикорин соответственно. Производные гидроксикоричных кислот в траве цикория обыкновенного, как и у других видов семейства *Asteraceae* характеризуются довольно широким



разнообразием и представлены сложными эфирами кофейной, феруловой, винной, хинной кислот в различных сочетаниях [18, 19, 21]. УФ-спектры данных соединений имеет характерную спектральную кривую, с максимумом поглощения при 320-330 нм и плечом при 280-300 нм.

На хроматограмме исследуемого нами образца к этой группе отнесены пики веществ с временами удерживания: 12,02 мин (2), 12,73 мин (3), 15,50 мин (5), 24,62 мин (9), 25,35 мин (10). Наибольшую интенсивность имеет пик (10). Масс-спектр данного вещества характеризуется наличием пика молекулярного иона  $[M-H]^-$  с  $m/z$  473,1, а также иона димерного фрагмента  $[2M-H]^-$  с  $m/z$  947,4 и иона  $[M-H]^-$  с  $m/z$  311,2, соответствующего фрагменту после потери кофейной кислоты. Подобный распад свойствен дикафеоилвинной (цикориевой) кислоте [62]. Цикориевая кислота впервые была выделена именно из данного растения в 1958 г, от чего и получила своё тривиальное название [44].

Вещество (2) с временем удерживания 12,02 мин имеет характерный УФ-спектр и пик молекулярного иона  $[M-H]^-$  с  $m/z$  311,1, что позволило идентифицировать его как 2-кофеилвинную (кафтаровую) кислоту. Близкой по полярности кафтаровой кислоте является другая фенолкарбоновая кислота (3) с временем удерживания 12,73 мин с пиком молекулярного иона  $[M-H]^-$  с  $m/z$  353,2. По сопоставлению времени удерживания УФ- и масс-спектру с аналогичными характеристиками стандартного образца, установлено, что данное соединение представляет собой 3-кофеилхинную (хлорогеновую) кислоту. К хлорогеновым кислотам также отнесено соединение (9), имеющее пик молекулярного иона  $[M-H]^-$  с  $m/z$  515,1, идентифицированное нами как 3,5-дикафеолхинная (изохлорогеновая А) кислота [69, 79].

Меньшую интенсивность среди производных гидроксикоричных кислот на хроматограмме исследуемого образца имеет вещество (5) с временем удерживания 15,50 мин и  $m/z$  178,1, являющееся 3,4-дигидрокси-коричной

(кофейной) кислотой. Присутствие данного соединения также было подтверждено по характеристикам аутентичного стандартного образца.

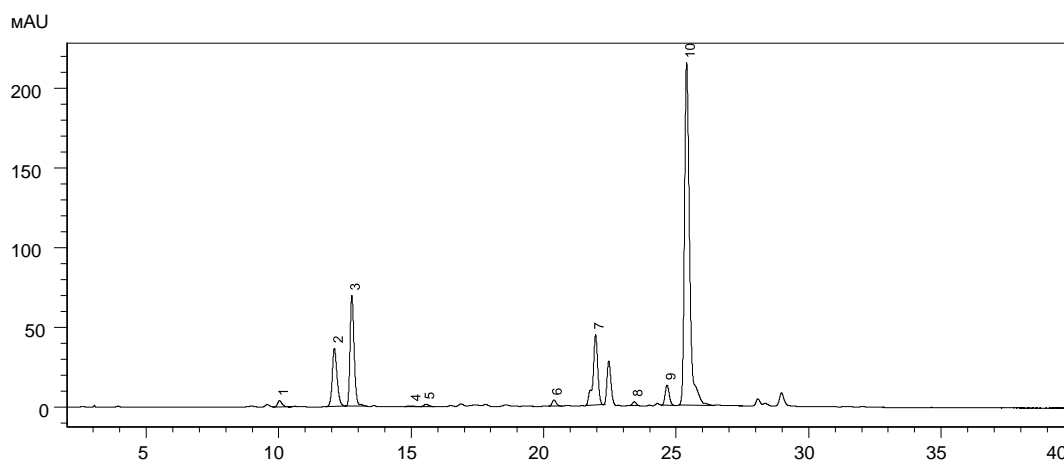
Производные флавоноидной природы в траве цикория обыкновенного, согласно данным литературы, представлены преимущественно гликозидами кверцетина и кемпферола [55]. При изучении УФ-спектров было определено, что вторичные метаболиты изучаемого суммарного экстракта с временем удерживания 20,35 мин (6), - 21,71 мин (7) и 23,4 мин (8) имеют схожий характер спектра с максимумами поглощения 255 и 350 нм (6); 256 и 353 нм (7); 264 и 342 нм (8). Сопоставление масс-спектров данных соединений со спектрами достоверных стандартных образцов позволило идентифицировать их как кверцетин-3-рутинозид (рутин) – (6), кверцетин-3-глюкозид (изокверцетин) – (7) и кемпферол-3-глюкозид (астрагалин) – (8). В целом, характеризуя фенольный комплекс травы цикория обыкновенного, следует отметить единые пути синтеза вторичных метаболитов. Как известно, основным механизмом формирования ароматического кольца в процессе образования фенольных соединений в растении является шикиматный путь, при этом биосинтез кумаринов генетически связан с биосинтезом гидроксикоричных кислот [55]. Являясь общим предшественником, *n*-оксикоричная (*n*-кумаровая) кислота при последовательном гидроксировании и метилировании преобразуются в различные гидроксикоричные кислоты, а также под действием фермента она может превращаться в неустойчивую *o*-оксикоричную (кумариновую) кислоту, которая в свою очередь лактонизируется с образованием кумарина - умбелиферона. Подобное превращение кофейной кислоты приводит к образованию эскулетина. Последующее преобразование *n*-гидроксикоричной кислоты в процессе вторичного метаболизма приводит к образованию флавоноидных соединений. Именно вещества из группы гидроксикоричных кислот, кумаринов и флавоноидов были идентифицированы в результате проведенного нами исследования.

На основании проведенного изучения, можно прогнозировать и фармакологическое действие субстанций, полученных из данного сырья. Так, например, эскулетин, являясь доминирующим компонентом дикорастущего растения, по данным литературы в опытах *in vivo* демонстрирует антигепатотоксическое действие. Предварительное пероральное введение эскулетина в дозе 6 мг/кг снижает уровень гибели животных на 40 % и предотвращает, вызванное тетрахлорметаном и парацетамолом повышение уровня сывороточных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), а также сокращает время индуцированного тетрахлорметаном удлиненного фенобарбиталового сна [68]. Эскулетин (40 мг / кг массы тела) оказывает защитное действие при диабете, ослабляя опосредованный гипергликемией окислительный стресс в тканях печени и почек; влияет на липогенез и глюкогенез [65].

В свою очередь цикориевая кислота, обладает гипогликемической активностью, увеличивая поглощение глюкозы в мышечных клетках и повышая выработку инсулина; проявляет гепатозащитное и противовирусное действие [61]

Таким образом, в траве дикорастущего цикория обыкновенного преобладающими соединениями являются эскулетин, цикориин, цикориевая, хлорогеновая и кафтаровая кислоты.

В отличие от травы дикорастущего растения, надземная часть культивируемого представлена листьями корневой розетки. При сравнительном исследовании хроматограмм извлечений из надземной части дикорастущего (травы) и культивируемого (листьев) цикория обыкновенного, было установлено, что состав метаболитов культивируемой формы данного растения представлен меньшим разнообразием (Рисунок 2.2).



МИН

Рисунок 2.2 – ВЭЖХ-УФ-хроматограмма экстракта листьев культивируемого цикория обыкновенного (330 нм)

Практически отсутствуют пики оксикумаринов – эскулетина и цикориина. В свою очередь показано, что пик с временем удерживания 25,35 мин, соответствующий цикориевой кислоте, значительно преобладает по интенсивности среди всех остальных пиков. Наряду с этим, по временам удерживания и масс-спектрам в листьях культивируемого цикория обыкновенного подтверждено наличие кафтаровой кислоты (12,03 мин), хлорогеновой кислоты (12,72 мин), изохлорогеновой А кислоты (24,63 мин), а также изокверцетина (21,73 мин).

Согласно полученным данным, комплекс фенольных соединений листьев культивируемого растения имеет схожий качественный состав гидроксикоричных кислот и флавоноидов с травой дикорастущей формы, однако характеризуются меньшим разнообразием. Оксикумарины в листьях обнаруживаются в следовых количествах.

Современные требования к качеству лекарственных средств обуславливают необходимость использования научно-обоснованного подхода к созданию фитопрепаратов, включающего оценку опыта народной и научной медицины, сочетающегося с установлением структуры действующих веществ, определением механизмов их фармакологического действия и возможных побочных эффектов. Одним из базисных этапов такого подхода являются исследования химического состава новых видов лекарственных растений, установление основных групп действующих веществ и разработка методик стандартизации.

## **2.2 Количественное определение суммы фенольных соединений травы цикория**

Изучение спектра поглощения спиртового извлечения из травы цикория обыкновенного показало, что в диапазоне от 200 до 400 нм, спектр имеет максимум поглощения при длине волны  $329\pm 2$  нм и  $298\pm 2$  нм (Рисунок 2.3). Наличие подобных максимумов характерно для гидроксикоричных кислот и соответствует аналогичным максимумам цикориевой кислоты, являющейся одним из доминирующих метаболитов исследуемого сырья.

Таким образом, в качестве аналитической длины волны предложено использовать  $329\pm 2$  нм и проводить определение содержания суммы фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту.

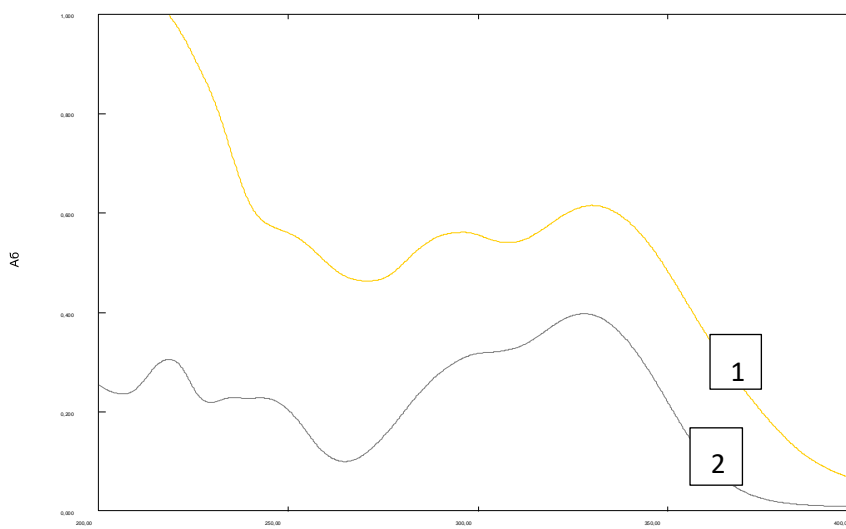


Рисунок 2.3 – Спектры поглощения извлечения из травы цикория обыкновенного (1) и раствора СО цикориевой кислоты (2)

В ходе дальнейших исследований было изучено влияние экстрагента, степени измельчения сырья, режима экстракции на выход фенольных соединений.

В качестве экстрагента нами были использованы вода и спирт этиловый различной концентрации (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

### Влияние экстрагента на выход фенольных соединений

Экстрагент	Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, %
Вода очищенная	3,41±0,16
Спирт этиловый 40 %	3,78±0,18
Спирт этиловый 50 %	3,22±0,15
Спирт этиловый 70 %	3,44±0,16
Спирт этиловый 96 %	1,50±0,07

По результатам проведенного анализа было установлено, что при использовании в качестве экстрагента спирта этилового в концентрации от 40 до 70 % достигается примерно равное извлечение фенольные соединений из сырья, однако использование спирта этилового 70 % позволяет получить прозрачное извлечение и избежать завышения результатов ввиду незначительной опалесценции, что наблюдается при экстракции спиртами меньшей концентрации.

Важным фактором, влияющим на интенсификацию диффузии и повышение выхода действующих веществ, является степень измельчения растительного материала. В экспериментах было использовано сырье со степенью измельчения 0,5 мм, 1 мм, 2 мм и 3 мм. Полученные данные свидетельствуют о повышении выхода фенольных соединений при уменьшении размера частиц сырья. Кроме того, следует отметить, что высушенное сырье цикория обыкновенного представлено стеблями различного диаметра с редкими листьями и цветками и отдельными листьями, поэтому более мелкое измельчение до 0,5 мм будет способствовать однородности аналитической пробы и получению воспроизводимых результатов количественного определения.

Наряду с этим, оптимальным соотношением сырье : экстрагент было выбрано 1 : 100, увеличение соотношения приводит к незначительному увеличению выхода фенольных соединений и находится в пределах ошибки анализа.

Для установления режима экстракции были изучено влияние времени и кратности экстракции на выход фенольных соединений. Полученные данные свидетельствуют о том, что оптимальным является проведение однократной экстракции в течение 60 минут. Наряду с этим изучение температуры экстракции показало, что с увеличением температуры её интенсивность увеличивается, поэтому извлечение проводили на кипящей водяной бане.

Подобранные оптимальные условия анализа были положены в основу методики количественного определения суммы фенольных соединений в надземной части цикория обыкновенного.

Методика проведения анализа: аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстия 0,5 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл и добавляют 100 мл спирта этилового 70 %, колбу закрывают пробкой и взвешивают с точностью до  $\pm 0,01$  г. Колбу присоединяют к обратному холодильнику, и нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 минут с момента закипания растворителя. Колбу охлаждают до комнатной температуры, доводят растворителем до первоначальной массы, перемешивают. Извлечение фильтруют через бумажный складчатый фильтр «синяя лента» (раствор А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл раствора А и доводят объем раствора до метки спиртом этиловым 70%, перемешивают (Раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряют на спектрофотометре при длине волны  $329 \pm 2$  нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют спирт этиловый 70 %. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) цикориевой кислоты. Испытуемый и стандартный образец анализируют в двух повторностях. В расчетной формуле используют среднюю навеску СО и среднюю оптическую плотность СО по результатам двух измерений.

### **2.3 Накопление фенольных соединений в различных частях растения**

На примере образцов сырья, было изучено накопление суммы фенольных соединений и доминирующих веществ в различных частях растения (Рисунок 2.3, таблица 2.2).



Таблица 2.2

**Содержание биологически активных веществ в различных частях  
цикория обыкновенного дикорастущего**

Часть растения	Сумма фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, %	Эскулетин, %	Цикориин, %	Цикориевая кислота, %	Кафтаровая кислота, %	Хлорогеновая кислота, %
Цветки	3,74±0,17	0,030±0,001	0,25±0,00	1,04±0,03	0,101±0,003	0,49±0,01
Цветоносные стебли	2,25±0,1	0,010±0,003	0,05±0,0	1,04±0,03	0,060±0,002	0,280±0,008
Стеблевые листья	7,19±0,33	0,000±0,00	0,02±0,00	3,91±0,12	0,210±0,006	0,98±0,03
Стебли	1,00±0,046	0,000±0,00	0,00±0,00	0,55±0,02	0,021±0,001	0,148±0,004
Трава	2,02±0,09	0,01±0,001	0,06±0,01	1,50±0,05	0,08±0,002	0,29±0,009



Рисунок 2.3 – Цикорий обыкновенный дикорастущий:  
цветоносные стебли (1), цветки (2), стеблевые листья (3), стебли (4)

В результате было показано, что наибольшее количество фенольных соединений ( $7,19 \pm 0,33$ ) % накапливается в стеблевых листьях, при этом доминирующим соединением этой части растения является цикориевая кислота ( $3,91 \pm 0,12$ ) %. В цветках также установлено значительное содержание фенольных соединений ( $3,74 \pm 0,17$ ) %, среди доминирующих соединений отмечено сравнительно высокое количество кумаринов – эскулетина и цикориина.

Несмотря на то, что в фазу цветения в листьях цикория обыкновенного накапливается больше фенольных соединений, чем в траве, в качестве сырья целесообразно заготавливать траву, что обусловлено почти в 2 раза большей урожайностью травы по сравнению с листьями.

Аналогичные закономерности были выявлены и для культивируемого растения второго года жизни (на примере сорта Александрит). Особенностью вегетации культивируемого цикория является редкие цветоносные побеги, большинство растений и в этот период представлено корневой розеткой листьев (Таблица 2.3).

Таблица 2.3

**Содержание биологически активных веществ в различных частях  
цикория обыкновенного культивируемого**

Часть растения	Сумма фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, %	Эскулетин, %	Цикориин, %	Цикориевая кислота, %	Кафтаровая кислота, %	Хлорогеновая кислота, %
Цветки	3,39±0,17	0,030±0,0	0,19±0,00	1,3±0,04	0,094±0,003	0,290±0,003
Цветоносные стебли	2,31±0,10	0,010±0,003	0,06±0,0	0,8±0,02	0,070±0,002	0,211±0,006
Стеблевые листья	5,79±0,33	0,000±0,00	0,01±0,00	3,8±0,11	0,211±0,006	0,43±0,01
Стебли	0,84±0,046	0,000±0,00	0,00±0,00	0,3±0,01	0,02±0,01	0,08±0,002
Трава	2,66±0,13	0,01±0,001	0,06±0,01	1,4±0,04	0,081±0,002	0,172±0,005
Корневая розетка	4,04±0,06	0,000±0,00	0,00±0,00	2,5±0,08	0,094±0,003	0,292±0,003

#### **2.4. Накопление фенольных соединений в процессе онтогенеза растения**

Определение содержания фенольных соединений в различных фазах вегетации растения проводили образце сырья цикория обыкновенного. На основании полученных данных установлено, что заготовку сырья целесообразно проводить в фазу бутонизации, цветения и конца вегетации растения.

**Содержание фенольных соединений в зависимости от фазы вегетации  
растения**

Фаза вегетации	Сумма фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, %	Эскулетин, %	Цикориин, %	Цикориевая кислота, %	Кафтаровая кислота, %	Хлорогеновая кислота, %
Фаза розеточные листья, ветвление	1,52±0,05	0,00	0,00	0,90±0,01	1,01±0,005	0,41±0,006
Фаза бутонизации	3,63±0,17	0,00	0,02±0,01	1,20±0,03	0,09±0,002	0,28±0,009
Фаза массового цветения	3,01±0,14	0,01±0,001	0,06±0,01	1,50±0,05	0,08±0,002	0,20±0,009
Фаза конца вегетации	4,33±0,20	0,01±0,001	0,05±0,01	1,470±0,04	0,07±0,002	0,29±0,009

Из данных таблицы следует, что наибольшее содержание фенольных соединений наблюдается в фазу конца вегетации, при этом кумарины (эскулетин и цикориин) начинают обнаруживаются в фазу бутонизации и достигают максимума содержания в фазу цветения. Вероятно, это связано с накоплением данных соединений только в цветках цикория. Такая локализация накопления свойственна кумаринам, а также характерна для растений семейства *Asteraceae*.

### 2.5 Выбор режима сушки сырья

Для определения оптимального режима сушки сырья образец свежесобранной травы цикория обыкновенного разделяли на части и высушивали в камерной сушилке при 60 °С, в помещении без доступа света при температуре воздуха не более 40 °С и на солнце в цельном и измельченном виде.

В высушенных образцах определяли содержание фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, а также изучали хроматографические профили извлечений (Таблица 2.5).

Таблица 2.5

**Влияние режима сушки травы цикория обыкновенного на содержание фенольных соединений**

Режим сушки	Сумма фенольных соединений, %
Камерная сушка 60 °С. Измельченная трава	1,26±0,06
Камерная сушка 60 °С. Цельная трава	1,40±0,07
Сушка на солнце. Измельченная трава	2,63±0,12
Сушка на солнце. Цельная трава	3,01±0,14
Сушка 40 °С без доступа света. Цельная трава	3,63±0,17
Сушка 40 °С без доступа света. Измельченная трава	3,32±0,16

По результатам проведенного исследования установлено, что сушка при температуре более 40 °С приводит к значительному снижению содержания гидроксикоричных кислот, особенно, цикориевой кислоты (на 46 %). Сушка цельного по сравнению с измельченным сырьем позволяет сохранить больше БАВ, однако, эти различия не существенные. Влияние солнечного света при сушке на открытом воздухе приводит к изменению цвета сырья, а также снижению содержания кумаринов (эскулетина и цикориина), более чем в 2 раза. Нагревание сырья до 60 °С позволяет ускорить время сушки, однако, при этом наблюдается процесс разрушения гидроксикоричных кислот и, как следствие, снижение содержания цикориевой кислоты в 3 раза, хлорогеновой – в 5, кафтаровой – в 2 раза) по сравнению с сушкой при 40 °С.

Аналогичные данные получены при изучении влияния температуры сушки травы культивируемых растений второго года жизни (Таблица 2.6). При медленном высушивании сырья при комнатной температуре содержание суммы

фенольных соединений определяется в среднем на 15 %, выше, чем при 60 °С, содержание цикориевой кислоты при этом повышается в среднем на 42 %. Возможно, это связано с содержанием цикориевой кислоты в данном растении в связанном состоянии, под действием ферментов при медленном высушивании происходит её образование, в свою очередь, при нагревании сырья до 60 °С происходит инактивация ферментов и прекращение биохимических реакций.

Таблица 2.6

**Содержание БАВ в сырье культивируемого растения в зависимости от способа сушки сырья**

Свежесобранное/ высушенное	Сумма фенольных соединений, %	Эскулетин, %	Цикориин, %	Цикориевая кислота, %	Хлорогеновая кислота, %
Александрит					
Свежесобранное	1,59±0,07	0,051±0,002	0,210±0,006	0,30±0,01	0,14±0,006
Сушка при 25°С	2,66±0,13	0,083±0,002	0,273±0,008	1,00±0,03	0,29±0,010
Сушка при 60°С	2,31±0,11	0,201±0,006	0,300±0,012	0,29±0,01	0,11±0,004
Tid					
Свежесобранное	1,88±0,09	0,081±0,002	0,421±0,020	0,32±0,01	0,17±0,07
Сушка при 25°С	2,18±0,10	0,010±0,001	0,082±0,003	0,73±0,03	0,38±0,010
Сушка при 60°С	1,93±0,09	0,051±0,002	0,071±0,003	0,35±0,01	0,11±0,003
Spica K					
Свежесобранное	1,38±0,06	0,070±0,002	0,44±0,02	0,202±0,008	0,122±0,004
Сушка при 25°С	2,39±0,11	0,022±0,006	0,15±0,006	0,480±0,020	0,17±0,007
Сушка при 60°С	1,80±0,08	0,15±0,005	0,40±0,02	0,231±0,009	0,07±0,03

Таким образом, оптимальным режимом сушки, позволяющими максимально сохранить фенольные соединения, является высушивание сырья при температуре не выше 40 °С без доступа солнечного света. Полученные данные положены в основу составления «Инструкции по сбору и сушке травы дикорастущего цикория обыкновенного».

## 2.6 Определение показателей качества и разработка нормативной документации на траву и листья цикория обыкновенного

Определение показателей качества травы цикория обыкновенного и установление их норм проводили на основании анализа пяти опытных партий сырья. В результате проведенных исследований составлено описание внешних признаков, выявлены диагностические признаки в анатомическом строении, определены нормы числовых показателей для сырья дикорастущего и культивируемого растения (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Трава цикория обыкновенного (дикорастущего)

*Внешние признаки травы дикорастущего растения.* Цельные или разрезанные на куски различной длины олиственные и безлистные стебли с цветочными корзинками и без них, отдельные стебли, листья, цветочные корзинки и их части. Стебли разветвленные, округлые, ребристые, полые, опушенные или почти голые. Прикорневые листья струговидно перистораздельные или цельные, зубчатые по краю, у основания постепенно суженные в крылатый черешок. Стеблевые листья очередные, сидячие, стеблеобъемлющие с закругленными или стреловидными ушками, ланцетнойцевидные или ланцетные; верхние – цельнокрайние, нижние –

острозубчатые. Все листья более или менее опушенные. Соцветия – корзинки одиночные или собраны по нескольку в пазухах листьев или на верхушках стеблей. Обертка корзинки двухрядная, наружные листочки в 1,5-2 раза короче внутренних, неодинаковой формы, сверху опушенные железистыми волосками. Цветки язычковые, пятизубчатые, обоеполые, венчик длиной до 25 мм. Цвет листьев зеленый, серовато-зеленый или коричневатозеленый; стеблей зеленый, серовато-зеленый или коричневатозеленый, иногда с фиолетовым оттенком; листочков обертки зеленый или серовато-зеленый; венчиков голубой, синефиолетовый, реже розоватый. Запах слабый. Вкус водного извлечения горьковатый.

*Микроскопические признаки травы дикорастущего растения.* При рассмотрении листа с поверхности клетки верхнего эпидермиса с прямыми и слабоизвилистыми стенками, нижнего – со слабоизвилистыми и извилистыми. Кутикула продольно морщинистая, около устьиц лучисто-морщинистая, местами стенки клеток четковидно утолщены. Устьица с обеих сторон листа, овально-округлые, окружены 3-6 околоустьичными клетками (аномоцитный тип). На обеих сторонах листа, чаще по жилкам и по краю, расположены простые многоклеточные волоски, одно- и многорядные с бородавчатой и гладкой поверхностью, нередко они имеют клетки со спавшимися стенками и могут быть обломаны. Вокруг волосков клетки эпидермиса часто образуют розетку. При опадении волосков хорошо заметны места их прикрепления. По краю листа волоски толстостенные и более короткие. Встречаются железистые волоски на многоклеточной, нередко двух-, трехрядной ножке с многоклеточной головкой.

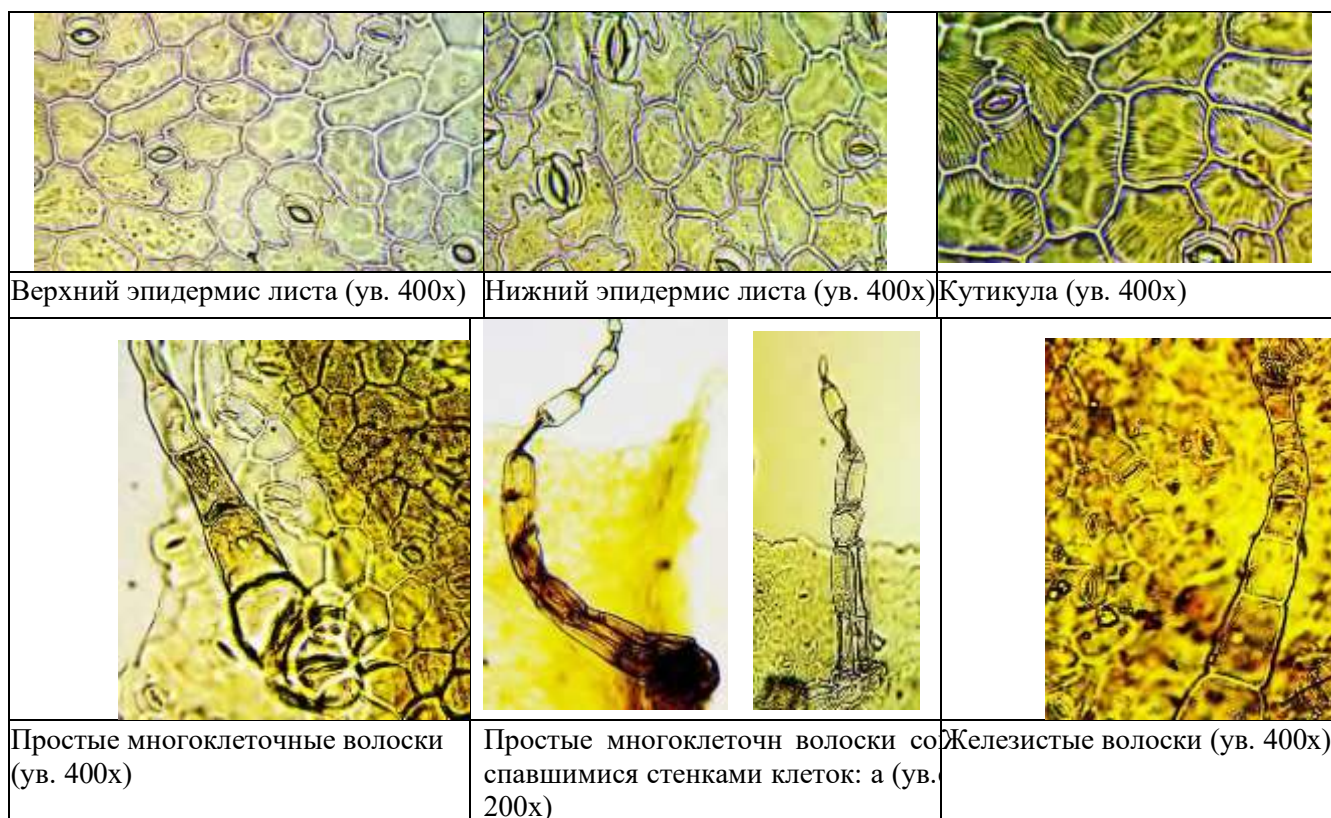
Клетки эпидермиса стебля слегка вытянутые по его длине с прямыми стенками, продольно складчатой кутикулой, устьицами аномоцитного типа. Встречаются волоски такого же строения как на листе.

Эпидермис листочка обертки с внутренней стороны состоит из вытянутых клеток с прямыми и слабоизвилистыми стенками, с наружной стороны – из



многоугольных клеток с прямыми стенками (в основании) и с прямыми и слабоизвилистыми стенками (в средней части). Устьица с обеих сторон аномоцитного типа. По жилкам встречаются железистые волоски с многоклеточной головкой на многоклеточной двух-, трехрядной ножке, нередко волоски обломаны. На верхушках зубцов и по краю листочка обертки расположены 1-5-клеточные нитевидные и остроконусовидные 1-3-клеточные простые волоски и сосочковидные выросты.

При рассмотрении язычкового цветка видны вытянутые по длине клетки эпидермиса с прямыми, слабоизвилистыми (у основания) и извилистыми стенками и складчатостью кутикулы. На поверхности с обеих сторон многочисленные тонкостенные многоклеточные простые и головчатые волоски с одно-, реже двухрядным основанием, нередко со спавшимися стенками клеток; головчатые волоски с многоклеточной головкой. На верхушках зубцов расположены простые, головчатые волоски и сосочковидные выросты. Пыльца округлая, округлотрехгранная шиповатая трехпоровая.



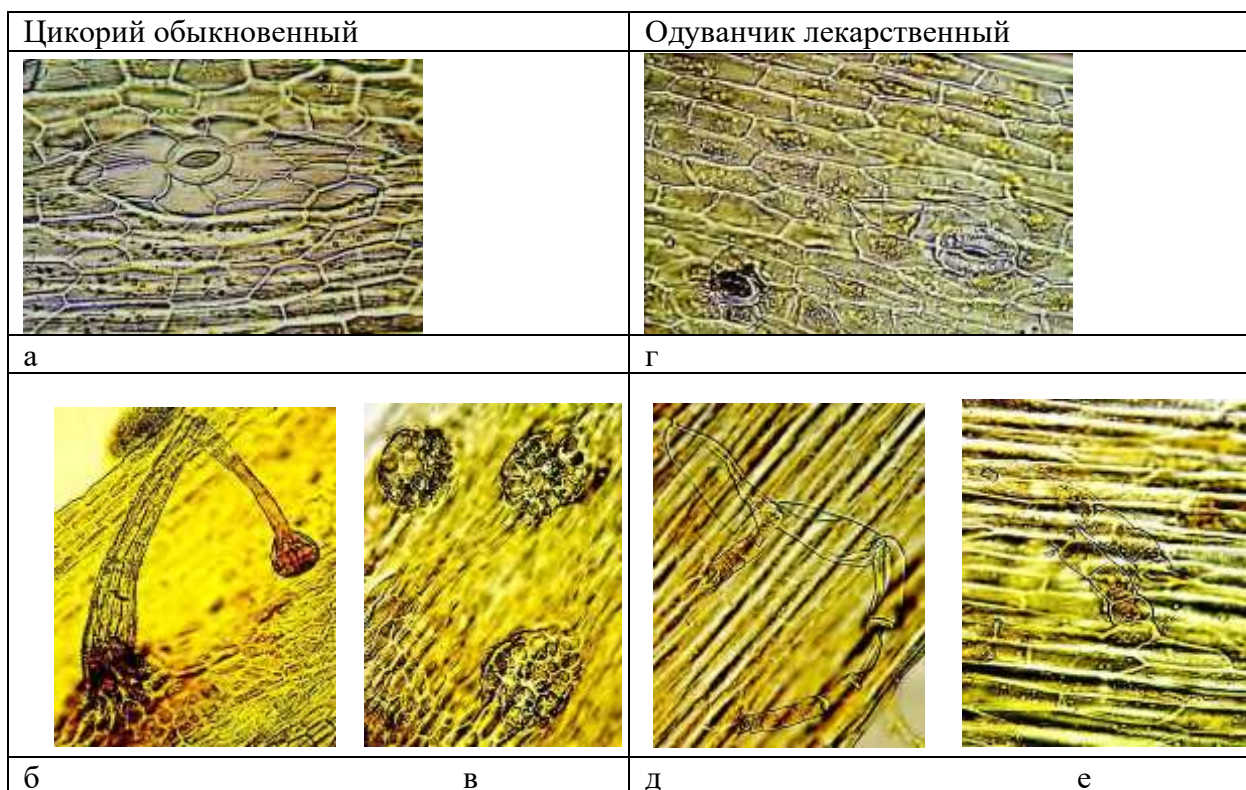


Цикорий обыкновенный и морфологически сходный с ним вид – одуванчик лекарственный имеют незначительные отличия в морфологических признаках листьев, которые не могут быть использованы для достоверной диагностики. В связи с этим, было проведено анатомическое изучение листа одуванчика лекарственного, как возможной примеси к траве цикория обыкновенного. При рассмотрении листа одуванчика лекарственного с поверхности установлено, что клетки верхнего эпидермиса имеют прямые и слабоизвилистые стенки, нижнего – извилистые. Устьица на обеих сторонах листа, аномоцитного типа, окружены 3-6 клетками эпидермиса (Рисунок 40), отмечено наличие устьиц разного размера. По жилкам листа расположены простые многоклеточные одно- и многорядные волоски. Однорядные волоски состоят из нескольких квадратных клеток в основании, затем более вытянутых тонкостенных, часто смятых клеток, и крупной конечной клетки, многорядные волоски длинные, могут иметь спавшиеся клетки и часто обламываются; при опадении волосков видны места прикрепления. Нередко вокруг оснований волосков заметна складчатость кутикулы. В мезофилле листа, вдоль жилок расположены млечники. В отличие от цикория обыкновенного, у одуванчика лекарственного на эпидермисе листа нет железистых волосков.

Также было проведено сравнительное изучение цветоноса одуванчика лекарственного и стебля цикория обыкновенного, анатомические особенности которых могут являться важным признаком в диагностике сырья. Эпидермис

цветоноса/стебля у исследуемых видов представлен слегка вытянутыми по длине многоугольными клетками с прямыми стенками, устьицами аномоцитного типа. У одуванчика лекарственного на эпидермисе цветоноса волоски простые многоклеточные однорядные, часто встречаются обломки в виде оснований волосков.

У цикория обыкновенного на эпидермисе стебля, кроме простых многоклеточных волосков, имеются железистые волоски, аналогичного строения, описанного ранее для листа, и характерные места прикрепления опавших волосков.



Сравнительные анатомо-диагностические признаки стебля цикория обыкновенного и цветоноса одуванчика лекарственного: а – эпидермис стебля (x400); б – железистый волосок (x200); в – места прикрепления волосков (x200); г – эпидермис цветоноса (x400); д – простые многоклеточные однорядные волоски (x200); е – обломки простых волосков (x400)

*Внешние признаки листьев культивируемого растения*

Прикорневые розеточные листья струговидно перистораздельные или цельные, по краю зубчатые, к основанию постепенно суженные в крылатый черешок, с заостренной или притупленной верхушкой, с хорошо заметной с обеих сторон главной жилкой, вдавленной сверху и выступающей снизу, шершавые, ломкие, частично скрученные. Длина листа с черешком до 32 см, ширина до 7 см. Цвет листьев зеленый, серовато-зеленый или коричневатозеленый. Запах слабый. Вкус водного извлечения горьковатый (Рисунок 2.5).

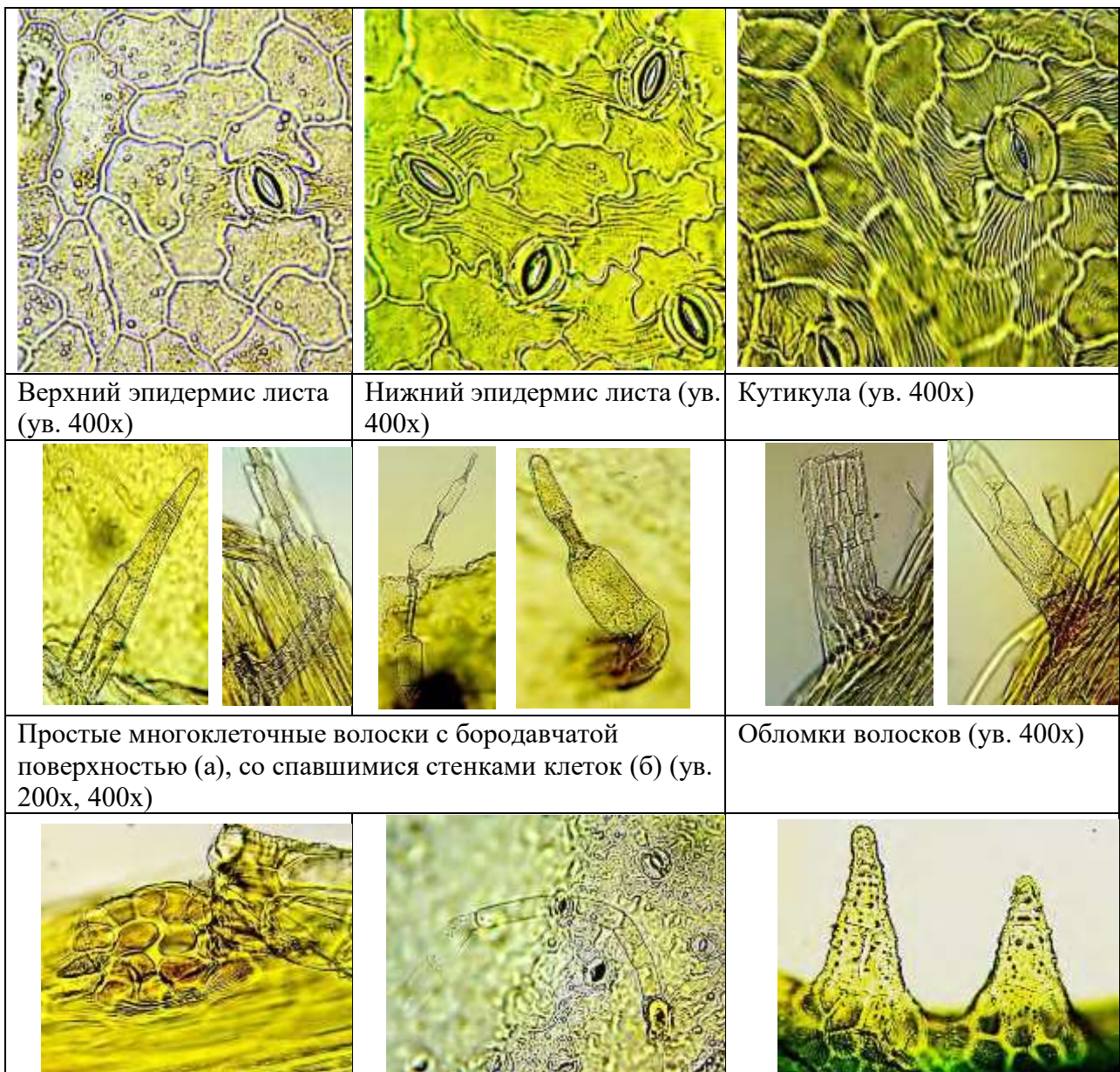


Рисунок 2.5 – Листья цикория обыкновенного (культивируемого)

*Микроскопические признаки листьев культивируемого растения.*

При микроскопическом исследовании листа культивируемого цикория выявлено, что стенки клеток верхнего эпидермиса прямые и слабоизвилистые, нижнего – слабоизвилистые и извилистые, местами стенки клеток четко видно утолщены (Рисунки 42, 43). Кутикула продольно морщинистая, вокруг устьиц лучисто-морщинистая (Рисунок 44). Устьица с обеих сторон листа, овально-округлые, аномоцитного типа, окружены 3-6 клетками эпидермиса. На обеих сторонах листа, чаще по жилкам и по краю расположены простые

многоклеточные, реже одноклеточные, в основном многорядные волоски, с бородавчатой и гладкой поверхностью, нередко волоски имеют клетки со спавшимися стенками и могут быть обломаны. Вокруг волосков клетки эпидермиса часто образуют розетку, при опадении волосков хорошо заметны места их прикрепления. По краю листа волоски толстостенные и более короткие. Встречаются железистые волоски на многоклеточной, часто двух-, трехрядной ножке с многоклеточной головкой. В мезофилле листа, вблизи жилок видны млечники.



Места прикрепления волосков (ув. 400х)	Простые многоклеточные волоски с гладкой поверхностью (ув. 400х)	Простые волоски по краю листа: (ув. 400х)
--	--	---

### *Определение основных биологически активных веществ*

Для подтверждения подлинности надземной части цикория нами выбран метод хроматографии в тонком слое сорбента, наиболее широко представленный в фармакопейных статьях на лекарственное растительное сырьё. В ходе исследования нами подобраны оптимальные условия анализа и предложена следующая методика. При этом для подтверждения подлинности травы дикорастущего растения использованы стандартные образцы цикориевой кислоты и эскулетина, тогда как для листьев культивируемого растения – только СО цикориевой кислоты.

#### Методика проведения анализа:

5,0 г измельченного сырья (травы дикорастущего или листьев культивируемого цикория обыкновенного) помещают в плоскодонную колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл спирта этилового 70 %, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане 60 мин. Извлечение охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через бумажный складчатый фильтр «белая лента» (Испытуемый раствор).

На линию старта аналитической хроматографической пластинки со слоем силикагеля наносят в виде полосы шириной 1 см по 5 мкл испытуемого раствора, раствора СО цикориевой кислоты и раствора СО эскулетина (для травы дикорастущего цикория обыкновенного). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 60 мин смесью растворителей *n*-бутанол, насыщенный водой – муравьиная кислота (100:1), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 9 см от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, обрабатывают 1 % раствором

дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира в спирте этиловом 96 % и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм (Рисунок 50).

На хроматограмме СО цикориевой кислоты должна обнаруживаться зона с Rf около 0,37 с желто-зеленой флуоресценцией, на хроматограмме СО эскулетина – зона с Rf около 0,46 с зеленовато-голубой флуоресценцией.

На хроматограмме испытуемого раствора травы цикория обыкновенного дикорастущего должна обнаруживаться не менее 5 зон адсорбции: с Rf около 0,14 желтой флуоресценцией, с Rf около 0,31 бурожелтой флуоресценцией, с Rf около 0,37 желто-зеленой флуоресценцией, соответствующая цикориевой кислоте, с Rf около 0,46 зеленовато-голубой флуоресценцией, соответствующей эскулетину, с Rf около 0,59 фиолетовой флуоресценцией. Допускается наличие других зон адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора листьев цикория обыкновенного культивируемого должны обнаруживаться не менее 7 зон адсорбции: с Rf около 0,14 зеленой флуоресценцией, с Rf около 0,27 с желтой флуоресценцией, с Rf около 0,30 зеленой флуоресценцией, с Rf около 0,37 с желто-зеленой флуоресценцией, соответствующая цикориевой кислоте, с Rf около 0,46 желто-зеленой флуоресценцией и с Rf около 0,56 краснооранжевой флуоресценцией.

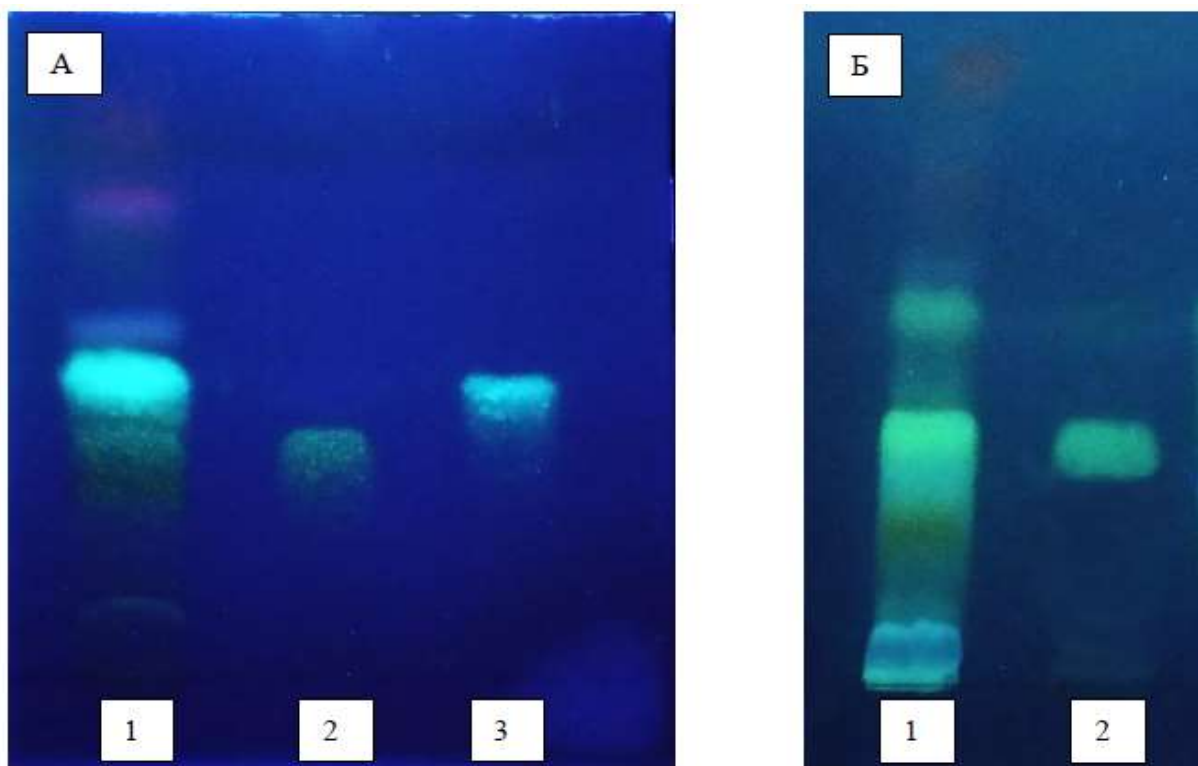


Рисунок 2.6 – ТСХ-хроматограмма (365 нм) после обработки 1 % спиртовым раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира спиртового извлечения из травы (А) и листьев (Б) цикория обыкновенного: 1 – испытуемый раствор, 2 – СО цикориевой кислоты, 3 – СО эскулетина

В соответствии с требованиями и с учетом результатов анализа опытных партий сырья дикорастущего цикория обыкновенного предложена следующая номенклатура числовых показателей: влажность; зола общая; зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте; сырьё, изменившее окраску (потемневшие, побуревшие); стебли; органическая примесь; минеральная примесь.

Влажность исследованных партий травы цикория обыкновенного находилась в пределах от 8,6 % до 9,3 %. Норму по этому показателю предложено установить не более 13 % по аналогии с требованиями по данному показателю для лекарственного растительного сырья, представленного травой [18].



Содержание золы общей в опытных партиях сырья не превышало 13,18 % (от 12,05 % до 13,18 %). Норму по этому показателю предложено установить не более 14 %.

Содержание золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, в исследованных партиях сырья составило от 1,06 % до 1,12 %. Норму по данному показателю предложено установить не более 2 %.

Для характеристики качества сырья цикория обыкновенного в раздел «Посторонние примеси» введен показатель «сырье, изменившее окраску (потемневшее и почерневшее)». Качественный и количественный анализ биологически активных веществ методом СФ и ВЭЖХ-УФ показал, что в потемневшем и почерневшем сырье содержание суммы фенольных соединений ниже на 35 % по сравнению с сырьем, не изменившим окраску, при этом содержание основного метаболита данного сырья – цикориевой кислоты снижено в 5 раз (Таблица 2.7).

В исследованных партиях сырья содержание таких частей не превышает 4,22 %, норму по данному показателю предложено установить не более 5 %.

Таблица 2.7

#### Сравнительный анализ сырья, изменившего и не изменившего окраску

Показатель	Сырьё, не изменившее окраску	Сырьё, изменившее окраску
Сумма фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, %	3,16±0,15	2,05±0,09
Цикориевая кислота, %	1,08±0,03	0,23±0,01

Необходимость ограничения содержания стеблей в сырье обусловлено низким содержанием суммы фенольных соединений и цикориевой кислоты (Таблица 2.8). Норму по этому показателю рекомендовано установить не более

65 % на основании анализа исследованных партий сырья - от 46,00 % до 64,80 %, более высокое содержание их в сырье будет ухудшать его качество.

Таблица 2.8

### Содержание БАВ в стеблях

Показатель	Трава	Стебли
Сумма фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, %	2,02±0,09	1,00±0,05
Цикориевая кислота, %	1,18±0,04	0,26±0,01

Содержание органической примеси в исследованных партиях травы цикория обыкновенного колебалось от 0,09 % до 2,07 %. Норму по этому показателю предложено установить не более 3 %.

Содержание минеральной примеси установлено только в одной из пяти исследованных партий сырья. Однако, учитывая, что анализировались небольшие опытные партии сырья, норму содержания минеральной примеси предложено установить аналогично видам лекарственного растительного сырья, представленного травой, не более 1 % [18].

Поскольку трава цикория обыкновенного используется для получения экстракта сухого, содержащего комплекс метаболитов, то в качестве методики количественного определения выбран метод спектрофотометрии, позволяющий оценивать содержание суммы биологически активных веществ в пересчете на одно из доминирующих соединений – цикориевую кислоту (Раздел 4.2). Норма содержания по этому показателю установлена – не менее 2 %.

Для надземной части (листьев) культивируемого растения предложена следующая номенклатура числовых показателей: влажность; зола общая; зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте; сырьё, изменившее окраску (потемневшие, побуревшие); органическая примесь; минеральная примесь. Нормы по данным характеристикам качества заложены аналогичные таковым на

траву дикорастущего цикория. Однако по показателю «Количественное определение» предложено установить не менее 4 %.

По показателям безопасности, таким как «Тяжелые металлы и мышьяк», «Радионуклиды», «Остаточные количества пестицидов» и «Микробиологическая чистота» все опытные партии сырья дикорастущих и культивируемых растений отвечали требованиям соответствующих документов.

Упаковка, маркировка и транспортирование в соответствии с требованиями.

Срок годности - 2 года.

## **Выводы к разделу 2**

1. С использованием метода ВЭЖХ-УФ-МС/МС было установлено, что основными группами БАВ травы дикорастущего цикория обыкновенного являются оксикумарины, гидроксикоричные кислоты и флавоноиды; листьев культивируемого растения – гидроксикоричные кислоты и флавоноиды.

2. В результате проведенного скрининга установлено, что доминирующей группой БАВ, вносящей основной вклад в специфическое фармакологическое действие надземной части дикорастущего и культивируемого цикория являются фенольные соединения.

3. Анализ образца травы дикорастущего цикория обыкновенного различных мест произрастания, показал, что содержание суммы фенольных соединений колеблется в пределах от 1,95 до 6,25 %. При этом хроматографический профиль характеризуется единообразием и наличием основных пиков веществ: эскулетина, цикориина, цикориевой, хлорогеновой и кафтаровой кислот; отличительными признаками является различное соотношение интенсивностей пиков данных веществ. Полученные результаты

позволили регламентировать норму содержания фенольных соединений на уровне не менее 2 %.

4. На основании результатов изучения динамики накопления суммы фенольных соединений в зависимости от фазы вегетации установлено, что заготовку сырья рационально проводить в фазу бутонизации, массового цветения и конца вегетации, наряду с этим кумарины обнаруживаются начиная со стадии бутонизации, что свидетельствует о накоплении данных соединений только в цветках растения.

5. Изучение распределение фенольных веществ в растении показало, что наибольшее их содержание наблюдается в стеблевых листьях, а оксикумарины обнаруживаются только в цветках.

6. В ходе изучения режима сушки сырья, показано, что оптимальным условием, позволяющим сохранить максимальное количество БАВ, является высушивание сырья в защищенных от попадания прямых солнечных лучей и хорошо проветриваемых помещениях при температуре не выше 40 °С.

7. На основании анализа опытных партий сырья составлено описание внешних признаков травы дикорастущих и листьев культивируемых растений, выявлены диагностические признаки в анатомическом строении сырья, предложена номенклатура числовых показателей, критерии подлинности и установлены нормы содержания фенольных соединений.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Предложена схема создания новых лекарственных средств и функциональных продуктов, заключающаяся в комплексном использовании цикория и позволяющая разрабатывать ресурсосберегающие технологии получения фармацевтических субстанций и пищевых добавок со стабильными показателями качества.

2. В траве дикорастущего цикория методом ВЭЖХ-УФ-МС/МС идентифицированы соединения фенольного характера, представленные оксикумаринами (эскулетином и цикорином), гидроксикоричными кислотами (сложными эфирами кофейной, феруловой, кумаровой кислот с винной и хинной кислотами в различных сочетаниях) и флавоноидами (гликозидами кверцетина, кемпферола и лютеолина). Определены морфолого-анатомические признаки исследуемого сырья, установлены критерии его качества и нормы содержания фенольных соединений.

3. Установлена схожесть химического состава травы дикорастущих и листьев культивируемых растений, что подтверждает возможность использования сырья культивируемых сортов для расширения сырьевой базы дикорастущих видов.

4. Выявлены особенности распределения БАВ и их накопление в зависимости от места произрастания и сроков заготовки; определен оптимальный режим сушки сырья; проведено количественное определение суммы фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту в траве и листьях цикория обыкновенного.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Богатырева О.А. Биоресурсы цикория обыкновенного в условиях пойменных земель Кабардино-Балкарии и его хозяйственное использование: / Богатырева Ольга Александровна. Дисс...канд. биол. наук: 03.02.14: биологические ресурсы. – Владикавказ, 2010. – 154 с.
2. Булушева М.К. Разработка способа получения субстанции антимикробного действия на основе ройлеанонов из корней шалфея лекарственного / Булушева Мария Константиновна. Автореф. Дисс. канд фарм. наук: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. – Москва, 2018. – 24 с.
3. Вильчик В.А. Цикорий: рекомендации по выращиванию, уборке, переработки и использованию / В.А.Вильчик. – Ярославль, 1982. – 80 с.
4. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом / С.Г.Крылова, Ефимова Л.А., Вымятина З.К., Зуева Е.П. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – том. 69. - №6. – С.34-36.
5. Волкова Н.Н. Применение препарата ЛИВ.52 в симптоматической терапии острого вирусного гепатита с позиций доказательной медицины / Н.Н.Волкова // Русский медицинский журнал. – 2008. – №16. – С.1098
6. Воронова Н. С. Исследование химического состава и функциональных свойств белковых изолятов, полученных из подсолнечных семян и жмыха / Н.С. Воронова, А.Н. Бердина, Е.С. Кудлаева //Вестник НГИЭИ. – 2012. – № 8. – С. 37-45.
7. Вьютнова О.М. Селекция корневого цикория на урожайность и качество / Вьютнова Ольга Михайловна. Автореф. дисс...канд с-х. наук: 06.01.05

– селекция и семеноводство сельскохозяйственных растений. – Москва. – 2011. – 19 с.

8. Вьютнова О.М. Химический состав корнеплодов цикория / О.М.Вьютнова, И.А. Новикова // Овощи России. – 2019. – №1. – С. 83-85. DOI:10.18619/2072-9146-2019-1-83-85

9. ГОСТ Р 55512-2013 Цикорий натуральный растворимый

10. Вайнштейн В.А. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. / В. А. Вайнштейн, И. Е. Каухова. – СПб.: Проспект Науки, 2018. – 104 с.

11. Зилфикаров И.Н. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами / И.Н. Зилфикаров, В.А. Челомбитько, А.М. Алиев. Под редакцией В.А. Челомбитько. – Пятигорск, 2007. – 244 с.

12. Ивлеев В.А. Количественная спектроскопия ЯМР в идентификации и контроле качества лекарственных препаратов и растительных биологических активных композиций / В.А. Ивлеев, А.С. Прокопьев, Г.А. Калабин // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2015. – №1. – С.5-14.

13. Изучение состава фенольного компонента метаболома растений методом ЯМР / Шейченко В.И., Шейченко О.П., Ануфриева В.В., Толкачев О.Н., Дюмаев К.М., Сокольская Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. –2016. – т. 50. – № 2. – С. 16-22. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-2-16-22

14. Каухова И.Е. Новая методика получения растительных препаратов / И.Е. Каухова // Фармация. – 2006. – № 1. – С.37-39

15. Регенерация трансгенных растений из «бородатых» корней цикория *Cichorium intybus* L. Var.Foliosum Negl / Матвеева Н.А., Кищенко Е.М., Шаховский А.М. и др. // Цитология и генетика. – 2011. – № 5. – С.11-16.

16. Современные подходы к разработке стандартных образцов лекарственных средств / Щепочкина О.Ю., Гегечкори В.И., Прокофьева В.И. и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – т.54. – №7. – С.49-54.

17. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С. и др. / отв. ред. Е.И. Маевский. Пущино: Synchronobook, 2013. – 310 с.

18. Туева И.А. Фитохимическое исследование отходов переработки крупяных и масличных культур и получение на их основе биологически активных комплексов / Туева Ирина Александровна. Автореф.дис... канд фарм. наук: 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Томск, 2006. – 24 с.

19. Фитофармакотерапия заболеваний на основе системного подхода / Николаев С.М., Чимедрагчаа Ч..., Чукаев С.А., и др. // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 4(1). – С. 159-161.

20. Флора Европейской части СССР, том VIII. Отв.ред. Н.Н. Цвелев. –Л: Наука, 1989 г. – С.17.

21. Шеметова И. С., Романова Е. С., Кутаев Е. М. Особенности основных приемов агротехники цикория обыкновенного в условиях Предбайкалья / И. С.Шеметова, Е. С.Романова, Е. М. Кутаев //Научные междисциплинарные исследования. – 2020. – №. 3-1. – С. 83-90.

22. Эффективная агробактериальная трансформация растений цикория (*Cichorium intybus* L.) вектором с геном туберкулезного антигена ESAT6 / Матвеева Н.А., Василенко М.Ю., Шаховский А.М., и др. // Цитология и генетика. – 2011. – № 1. - С.11-17.

23. (+)-Germacrene A biosynthesis. The committed step in the biosynthesis of bitter sesquiterpene lactones in chicory / de Kraker J.W., Franssen M.C., de Groot A., Konig W.A., Bouwmeester H. // J. Plant Physiol. – 1998 – v. 117(4). – P. 1381-92. DOI: 10.1104/pp.117.4.1381.



24. Abu-Dahab R. Antiproliferative activity of selected medicinal plants of Jordan against a breast adenocarcinoma cell line (MCF7) / Abu-Dahab R., Afifi F. // *Scientia Pharmaceutica*. - 2007; - v. 75(3). - P.121-146. DOI: 10.3797/scipharm.2007.75.121.
25. Ahmed B. Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus* / Ahmed B., Al-Howiriny T. A., Siddiqui A. B. // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2003. - v. 87(2-3). - P. 237–240
26. Al-Malki A. L. Hepatoprotective efficacy of chicory alone or combined with dandelion leaves against induced liver damage / Al-Malki A. L., Abo-Golayel M. K. // *Life Science Journal*. - 2013. - v. 10(4). - P. 140-157.
27. alpha-Glucosidase inhibitory activity of triterpenoids from *Cichorium intybus* / Atta-ur-Rahman, Zareen S., Choudhary M.I. [et al.] // *J. Nat Prod*. - 2008. - v. 71(5). - P.10-3. DOI: 10.1021/np800001v.
28. Al-Snafi A. E. Medical importance of *Cichorium intybus* – A review / Al-Snafi A. E. // *IOSR Journal of Pharmacy* – 2016 – v. 6 (3). - P. 41-56
29. Amelioration by chicory seed extract of diabetes- and oleic acidinduced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) via modulation of PPAR $\alpha$  and SREBP-1. // Ziamajidi N., Khaghani S., Hassanzadeh G. [et al.] // *Food Chem Toxicol*. 2013. - v. 58. - P. 198-209. DOI: 10.1016/j.fct.2013.04.018.
30. Amirghofran Z. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants / Amirghofran Z., Azadbakht M., Karimi M.H. // *J. Ethnopharmacol*. - 2000. - v.72(1-2). - P.67-72. DOI: 10.1016/s0378-8741(00)00234-8.
31. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). Jarić S., Popović Z., Maćukanović-Jocić M. [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. - 2007. - v. 111(1). - P. 160–175.
32. Analysis of Phenolic Acids of Jerusalem Artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) Responding to Salt-Stress by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry

/ Fujia Chen, Xiaohua Long, Zhaopu Liu [et al.] // *ScientificWorldJournal*. – 2014. – v. 2014. – P. 568043. DOI: 10.1155/2014/568043

33. Anthelmintic and metabolomic analyses of chicory (*Cichorium intybus*) identify an industrial by-product with potent in vitro antinematodal activity / Peña-Espinoza M. [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2020. – T. 280. – C. 109088. DOI: 10.1016/j.vetpar.2020.109088

34. Antibacterial activity of *Cichorium intybus* / Petrovic J., Stanojkovic A., Comic Lj. [et al.] // *Fitoterapia*. – 2004. – v.75(7-8). – P.737-9. DOI: 10.1016/j.fitote.2004.05.001.

35. Anti-cancer activity of methanol extracts of *Cichorium intybus* on human breast cancer SKBR3 cell line. / Rahimipour A., Dehghan Nayeri N., Mehrandish R. [et al.] // *Razavi International Journal of Medicine*. – 2017. – v. 5(1). DOI: 10.5812/rijm.38369

36. Anticancer activity of n-hexane extract of *Cichorium intybus* on lymphoblastic leukemia cells (Jurkat cells) / Saleem M., Abbas K., Naseer F. [et al.] // *African Journal of plant science*. – 2014. – v. 8(6). – P. 315-319. DOI:10.5897/AJPS2013.1021.

37. Anti-diabetic effect of *Cichorium intybus* leaves and *Plantago ovate* seeds in high fat diet-streptozotocin induced diabetic rats / Emam A. Abdel-Rahim, Mohamed M. Rashed, Zeinab M. El-Hawary, [et al.] // *Journal of Food and Nutrition Research*. – 2016. – v. 4(5). – P. 276-281. DOI: 10.12691/jfnr-4-5-2.

38. Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats / Pushparaj P. N., Low H. K., Manikandan J. [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2007. – v. 11 (20). – P. 430–434.

39. Antidiabetic, toxicological, and metabolomic profiling of aqueous extract of *Cichorium intybus* seeds / Chandra K, Khan W, Jetley S, Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats / Pushparaj P. N., Low H. K.,

Manikandan J. [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2018. – v. 111(2). – P. 430–434 // Phcog Mag. – 2018. – v.14. – P. 377-83.

40. Anti-hepatotoxic activity of cichotyboside, a sesquiterpene glycoside from the seeds of *Cichorium intybus* / Ahmed B., Khan S., Masood M.H., [et al.] // J. Asian Nat Prod Res. – 2008. – v.10 (3-4). – P. 223-31. DOI: 10.1080/10286020701590764.

41. Antihyperglycemic effect of a natural chicoric acid extract of chicory (*Cichorium intybus* L.): a comparative in vitro study with the effects of caffeic and ferulic acids / Azay-Milhau J., Ferrare K., Leroy J. [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2013. – v.150(2). – P. 755-60. DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.046.

42. Anti-inflammatory activity of roots of *Cichorium intybus* due to its inhibitory effect on various cytokines and antioxidant activity / Rizvi W., Fayazuddin M., Shariq S. // Anc Sci Life. – 2014. – v.34(1). – P. 44-9. DOI: 10.4103/0257-7941.150780.

43. Anti-inflammatory effects of a sesquiterpene lactone extract from Chicory (*Cichorium intybus* L.) roots / Ripoll C., Schmidt B.M., Ilic N. [et al.] // Natural Product Communications. - 2007. DOI:10.1177/1934578X0700200702

44. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. / Azwanida N. N. // Med Aromat Plants. – 2015. – v.4(196). – P. 2167-0412. DOI: 10.4172/2167-0412.1000196.

45. Bahramsoltani R, Rahimi R. An Evaluation of Traditional Persian Medicine for the Management of SARS-CoV-2 //Front Pharmacol. – 2020. – v. 25. (11). – P.571434. DOI: 10.3389/fphar.2020.571434.

46. Balunas M. J., Kinghorn A. D. Drug discovery from medicinal plants // Life sciences. – 2005. – v. 78 (5). – P. 431-441. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.012.

47. Barszcz Marcin Dried Jerusalem artichoke tubers modified the microbiota ecology in the large intestine of young pigs / Marcin Barszcz, Marcin Taciak, Jacek Skomial // Arch Anim Nutr. – 2016. – v.70(4). – P.278-92.

48. Biochemical effects of *Cichorium intybus* and *Sonchus oleraceus* infusions and esculetin on streptozotocin-induced diabetic albino rats / Ahmed O. M., Hozayen, W. G. M., Bastawy M. [et al.] // *Journal of American Science*. – 2011. – v. 7(12). – P.1124-1137].

49. Chandra K., Jain S.K. Therapeutic potential of *Cichorium intybus* in lifestyle disorders: a review // *Asian J Pharm Clin Res*. – 2016. – v. 9 (3). – P.20-25.

50. Chicory (*Cichorium intybus* L.) as a food ingredient - Nutritional composition, bioactivity, safety, and health claims: A review / Perović J, Tumbas Šaponjac V, Kojić J. [et al] // *Food Chem*. – 2021. – v. 30(336). – P. 127676. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127676.

51. Chicory extracts from *Cichorium intybus* L. as potential antifungals. Mares D., Romagnoli C., Tosi B, [et al.] // *Mycopathologia*. – 2005. – v. 160(1). – P.85-91. DOI: 10.1007/s11046-004-6635-2.

52. *Cichorium intybus* attenuates streptozotocin induced diabetic cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response in rats / Sharma M., Afaque A., Dwivedi S. // *Interdiscip Toxicol*. – 2019. – v. 12(3). – P.111-119. DOI: 10.2478/intox-2019-0013.

53. Comparative evaluation of traditional prescriptions from *Cichorium intybus* L. for wound healing: stepwise isolation of an active component by in vivo bioassay and its mode of activity / S`untar I., Akkola, H. Kelesb E. K. [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2012. - v. 143(1). – P. 299–309

54. Composition of the essential oils of *Anthemis Hyalina* DC., *Achillea Nobilis* L and *Cichorium intybus* L. three *Asteraceae* herbs growing wild in Iran / Rustaiyan A., Masoudi S., Ezatpour L. [et al.] / *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. – 2011. – v. 14(4). – P. 472– 80. DOI:10.1080/0972060X.2011.10643603

55. Contemporary Insights on Antibacterial and Pharmacological Importance of *Cichorium intybus*: A Compendious Review / Upadhayay V.K., Gohar Taj., Pandey D. [et al.] // *Biomed J Sci & Tech Res*. – 2021. - 35(2). - P.5662

56. Crude extracts of hepatoprotective plants, *Solanum nigrum* and *Cichorium intybus* inhibit free radical-mediated DNA damage / Sultana S., Perwaiz S., Iqbal M. [et al.] // *J Ethnopharmacol.* – 1995. – v. 45(3). – P.189-92. DOI: 10.1016/0378-8741(94)01214-k.

57. Cytotoxicity of *Cichorium intybus* L. metabolites (Review) / Imam KMSU, Xie Y., Liu Y. [et al.] // *Oncol Rep.* – 2019. – v. 42(6). – P. 2196-2212. DOI: 10.3892/or.2019.7336.

58. Dalara A. *Cichorium intybus* from Eastern Anatolia: Phenolic composition, antioxidant and enzyme inhibitory activities / Dalara A., Konczak I. // *Industrial Crops and Products/* - 2014. – v. 60. – P. 79–85 DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.05.043

59. Determination of chlorogenic acid in coffee products according to din 10767 Edgar Naegele Agilent Technologies, Inc. Waldbronn, Germany. - URL: <https://www.gimitec.com/file/5991-2852EN.pdf>

60. Determination of some biochemicals, phytochemicals and antioxidant properties of different parts of *Cichorium intybus* L.: A comparative study / Shad M. A., Nawaz H., Rehman T., [et al.] // *The Journal of Animal & Plant. Science.* – 2013. – v.23(4). – P.1060–1066

61. Development of the method for standardization of the medicinal plant raw material of *Cichorium intybus* L. herb by the total amount of hydroxycinnamic acid derivatives / Proskurina K., Yevtifieieva O., Mala O., [et al.] // *Pharmacia.* – 2021. – v. 68(1). – P. 167–173. DOI:10.3897/pharmacia.68.e49273

62. Differentiation-inducing effect of magnolialide, a 1 betahydroxyeudesmanolide isolated from *Cichorium intybus*, on human leukemia cells / Lee K.T., Kim J.I., Park H.J., [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2000. – v. 23(8). – P.1005-7. DOI: 10.1248/bpb.23.1005.

63. Dorostghoal M. *Cichorium intybus* L. extract ameliorates testicular oxidative stress induced by lead acetate in male rats / Dorostghoal M., Seyyednejad

S.M., Nejad M.N.T. // Clin Exp Reprod Med. – 2020. – v. 47(3). – P.161-167. DOI: 10.5653/cerm.2019.03496.

64. Effect of chicory seed extract on glucose tolerance test (GTT) and metabolic profile in early and late stage diabetic rats / Ghamarian A., Abdollahi M., Su X., [et al.] // Daru. – 2012. – v. 20(1). – P.:56. DOI: 10.1186/2008-223120-56.

65. Effect of *Cichorium intybus* L. on the expression of hepatic NF- $\kappa$ B and IKK $\beta$  and serum TNF- $\alpha$  in STZ- and STZ+ niacinamide-induced diabetes in rats / Rezagholizadeh L., Pourfarjam Y., Nowrouzi A., [et al.] // Diabetology & metabolic syndrome. - 2016. – v.8(1). – P. 1-11. DOI: 10.1186 / s13098-016-01286

66. Effect of *Cichorium intybus* seeds supplementation on the markers of glycemic control, oxidative stress, inflammation, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind placebo study / Chandra K., Jain V., Jabin A., [et al.] // Phytother. Res. – 2020. – v. 34. – P. 1609–1618. DOI: 10.1002/ptr.6624.

67. Fermentation of purple Jerusalem artichoke extract to improve the  $\alpha$ glucosidase inhibitory effect *in vitro* and ameliorate blood glucose in *db/db* mice / Zhiqiang Wang, Seung Hwan Hwang, Sun Youb Lee, Soon Sung Lim // Nutr Res Pract. – 2016. – v. 10(3). – P. 282–287. DOI: 10.4162/nrp.2016.10.3.282.

68. Gadgoli C. Antihepatotoxic activity of *Cichorium intybus*. Gadgoli C., Mishra S.H. // J Ethnopharmacol. – 1997. – v.58(2). – P.131-4. DOI: 10.1016/s0378-8741(97)00090-1.

69. Gilani A.H. Esculetin prevents liver damage induced by paracetamol and CCL<sub>4</sub>. / Gilani A.H., Janbaz K.H., Shah B.H. // Pharmacol Res. – 1998. – v. 37(1). – P.31-5. DOI: 10.1006/phrs.1997.0262.

70. *Cichorium intybus* hydroalcoholic extract through GABAergic system / Hasannejad F., Ansar M.M., Rostampour M. [et al.] // J Physiol Sci. – 2019. – v. 69. – P. 465–476. DOI: 10.1007/s12576-019-00659-8

71. In silico analysis and experimental validation of active compounds from *Cichorium intybus* L. ameliorating liver injury / Li G.Y., Zheng Y.X., Sun F.Z., [et al.] // Int. J. Mol Sci. – 2015. – v.16(9). – P. 22190-204. DOI: 10.3390/ijms160922190.

72. Phytochemical and biological evaluation of *Cichorium intybus* L. seed / Fathalla N., Bishr M., Singab A. N., Salama O. // Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2015. – v.10(1). – P. 70–76. DOI:10.9790/3008-10137076.

73. Phytochemical compounds of *Cichorium intybus* by exploring its antioxidant and antidiabetic activities / Kanj D., Raafat K., El-Lakany A. [et al.] // Pharmacog J. – 2019. – v.11(2). – P.248-57. DOI: 10.5530/pj.2019.11.39

74. Phytochemical profile, antioxidant, cardioprotective and nephroprotective activity of romanian Chicory Extract / Epure A., Pârvu A.E., Vlase L. [et al.] // Plants. – 2021. – v.10. – P. 64. DOI: 10.3390/plants10010064

75. Polyphenol content and antiradical activity of *Cichorium intybus* L. from biodynamic and conventional farming / Heimler, D., Isolani, L., Vignolini, P., Romani, A. // Food Chemistry. – 2009. – v. 114(3). – P. 765–770. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.10.010

76. *Cichorium Intybus* Seeds Use in Traditional Medicine Systems in Pakistan / Rahimullah T.G. // Int. J. Basic Med Sci. Pharm. (IJBMS). – 2019. – v. 8. – P. 2049–4963.

77. Tumour inhibitory activity of chicory root extract against Ehrlich ascites carcinoma in mice / Hazra B., Sarkar R., Bhattacharyya S., Roy P. // Fitoterapia. – 2002. – v.73(7-8). – P.730-3. DOI: 10.1016/s0367-326x(02)00232-0.

78. Turmeric and chicory seed have beneficial effects on obesity markers and lipid profile in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / Ghaffari A, Rafrat M, Navekar R, [et al.] // Int J. Vitam Nutr Res. – 2019. – v. 89(5-6). – P,293-302. DOI: 10.1024/0300-9831/a000568. van Wyk B. E. Medicinal Plants of South Africa / van Wyk B. E., van Oudtshoorn B., Gericke N. – Briza Publications, Pretoria, South Africa, 1997.

79. Vasorelaxant activity of caffeic acid derivatives from *Cichorium intybus* and *Equisetum arvense* / Sakurai N., Iizuka T., Nakayama S. [et al.] // *Yakugaku Zasshi*. – 2003. – v.123(7). – P.593-8. DOI: 10.1248/yakushi.123.593.

80. Wen Ying, G. Chicory seeds: A potential source of nutrition for food and feed / Wen Ying, G., Jin Gui, L. // *Journal of Animal & Plant Science*. – 2012. – v. 13(2). – P.1736–1746.



## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение А



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
 НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ  
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
 КАФЕДРА ХІМІЇ ПРИРОДНИХ СПОЛУК І НУТРИЦІОЛОГІЇ

# СЕРТИФІКАТ

№ 162

Цим засвідчується, що

## Метрі Мохамед

брав(ла) участь у роботі V Міжнародної  
 науково-практичної Інтернет-конференції

**"СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ  
 В СТВОРЕННІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
 І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК, ЩО МІСТЯТЬ КОМПОНЕНТИ  
 ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ"**

(тривалість – 6 годин)  
 14 квітня 2023 р., м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,  
 д. фарм. н., проф.

Проректор з науково-педагогічної  
 роботи НФаУ, д. фарм. н., проф.

Завідувач кафедри хімії природних сполук  
 і нутриціології НФаУ, д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан  
Кафедра химии природных соединений и нутрициологии

Степень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация  
Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующая кафедрой**  
**химии природных**  
**соединений и**  
**нутрициологии**

---

**Виктория КИСЛИЧЕНКО**

“28” сентября 2022 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Мохамед МЕТРИ**

1. Тема квалификационной работы: «Фармакогностическое изучение *Cichorium intybus*», руководитель квалификационной работы: Андрей КОМИССАРЕНКО, д.фарм.н., профессор, утвержденный приказом НФаУ от “6” лютого 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: Фармакогностическое изучение *Cichorium intybus*
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): обосновать использование сырья культивируемых растений для расширения сырьевой базы травы дикорастущего цикория обыкновенного; выявить закономерности накопления БАВ в траве цикория обыкновенного; исследовать товароведческие показатели корней дикорастущего и культивируемого цикория обыкновенного, определить основные группы вторичных метаболитов;
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 10, рисунков – 8,

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Андрей КОМИССАРЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры химии природных соединений и нутрициологии	28.09.2022	28.09.2022
2	Андрей КОМИССАРЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры химии природных соединений и нутрициологии	02.12.2022	02.12.2022

7. Дата выдачи задания: «28» сентября 2022 года.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Выбор темы. Анализ научных первоисточников	Сентябрь-декабрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
2	Проведение экспериментальных исследований	Декабрь 2022 г.- Март 2023 г.	<b>выполнено</b>
3	Оформление работы и подготовка к защите	Март - апрель 2023 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Мохамед МЕТРИ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Андрей КОМИССАРЕНКО

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35**  
**По Національному фармацевтичному університету**  
**від 06 лютого 2023 року**

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
<b>• по кафедрі хімії природних сполук</b>				
Метрі Мохамед	Фармакогностичне дослідження <i>Cichorium intybus</i>	Pharmacognostic study of <i>Cichorium intybus</i>	проф. Комісаренко А.М.	Доц. Бородинна Н.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно, Секретар



**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 112694 від « 28 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Метрі Мохамед, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Фармакогностичне дослідження *Cichorium intybus* / Pharmacognostic study of *Cichorium intybus*», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**2%**

**24%**

## ОТЗЫВ

**научного руководителя на квалификационную работу степени высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

**Мохамед МЕТРИ**

**на тему: «Фармакогностическое изучение *Cichorium intybus*».**

**Актуальность темы.** Перспективным, на наш взгляд, объектом изучения является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.). Реализация возможности комплексного использования растения позволяют обосновать и разработать концептуальную схему создания новых лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов растительного происхождения.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.**

Материал магистерской работы изложен последовательно и логично, вся использованная литература и экспериментальные данные умело обобщены. Квалификационная работа посвящена проведению фармакогностическому изучению *Cichorium intybus*, проведению анализа основных показателей качества сырья

**Оценка работы.** Материал квалификационной работы изложен методически правильно, последовательно, логично, что свидетельствует об умении автора анализировать научные первоисточники, применять методики анализа лекарственного растительного сырья, обобщать литературные и экспериментальные данные.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Полученные результаты исследований по актуальности, научному и практическому значению отвечают требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, поэтому представленная работа может быть рекомендована к публичной защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель \_\_\_\_\_ Андрей КОМИССАРЕНКО

«05» апреля 2023 г.



## РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную степени высшего образования магистр  
специальности 226 Фармация, промышленная фармация

**Мохамед МЕТРИ**

на тему: «Фармакогностическое изучение *Cichorium intybus*».

**Актуальность темы.** Среди источников получения фармацевтических субстанций особое место занимают лекарственные растения. Многолетний опыт народной, традиционной и официальной медицины разных стран подтверждает эффективность применения лекарственных средств растительного происхождения для профилактики и лечения различных заболеваний. Преимущества их использования по сравнению с продуктами химического синтеза, определяют актуальность расширения номенклатуры применяемых в настоящее время лекарственных препаратов по средствам изучения новых видов растений.

В данном аспекте перспективными, на наш взгляд, объектами изучения являются представители семейства Астровых (*Asteraceae*) – цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.).

**Теоретический уровень работы.** Соискателем высшего образования обработано большое количество научной литературы на достаточно высоком теоретическом уровне. Содержание работы полностью соответствует поставленной задаче. По теме работы опубликованы 1 тезисы доклада.

**Предложения автора по теме исследования.** В результате проведённых исследований показана возможность расширения ассортимента ЛРС за счёт использования травы цикория обыкновенного.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.**

Полученные результаты имеют практическое и теоретическое значение, все результаты обработаны статистически, информация структурирована и логически представлена.

**Недостатки работы.** Среди недостатков можно отметить неточные выражения, не влияющие на научную и практическую ценность работы.

**Общий вывод и оценка работы.** Материал квалификационной работы изложен последовательно и систематически, что указывает на умение автора применять выборочный анализ научных первоисточников и критически их обобщать. Квалификационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к магистерским работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Наталья БОРОДИНА

«11» апреля 2023 г.

## **Витяг**

### **з протоколу засідання кафедри хімії природних сполук і нутриціології Національного фармацевтичного університету № 4 від 18 квітня 2023 року**

**ПРИСУТНІ:** Бурда Н.Є., Журавель І.О., Кисличенко В.С., Комісаренко А.М.,  
Король В.В., Новосел О.М., Попик А.І., Попова Н.В., Процька В.В.,  
Скребцова К.С., Тартинська Г.С., Хворост О.П.

#### **Порядок денний:**

1. Щодо допуску здобувачів вищої освіти до захисту кваліфікаційних робіт у  
Екзаменаційній комісії.

**СЛУХАЛИ:** про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії  
кваліфікаційної роботи на тему «Фармакогностичне дослідження  
*Cichorium intybus*» здобувача вищої освіти випускного курсу  
Фм18(5,0д)і-11 групи Мохамед МЕТРІ.

Науковий керівник: професор Андрій КОМІСАРЕНКО

Рецензент: доцент Наталія БОРОДИНА

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії  
кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Фм18(5,0д)і-11  
групи Мохамед МЕТРІ на тему «Фармакогностичне дослідження  
*Cichorium intybus*».

Завідувачка кафедри хімії природних  
сполук і нутриціології

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

Секретар кафедри ХПСіН

Надія БУРДА

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Мохамед МЕТРІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Фармакогностичне дослідження Cichorium intybus».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Мохамед МЕТРІ засвоїв основні методи фітохімічного аналізу, дана кваліфікаційна робота має практичне значення та відповідає вимогам, що висуваються до роботи певного рівня

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Андрій КОМІСАРЕНКО

«05» квітня 2023 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри  
хімії природних сполук  
і нутриціології

\_\_\_\_\_ Вікторія КИСЛИЧЕНКО

«18» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« \_\_\_\_ » июня 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ / Владимир ЯКОВЕНКО /