

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Дейнека Аміна Сергіївна

УДК 615.07:615.32:615.276:615.281.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Фармакогностичне вивчення космеї двічіперистої
(*Cosmos bipinnatus* Cav.)»**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.С. Дейнека

Науковий керівник Журавель Ірина Олександрівна, доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Дейнека А. С. Фармакогностичне вивчення космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.).

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена комплексному порівняльному фармакогностичному дослідженню сировини космеї двічіперистої – трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів сортів *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pinkie*, одержанню лікарських засобів на основі перспективної рослинної сировини, стандартизації сировини та одержаного лікарського рослинного засобу.

У першому розділі проведено аналіз та узагальнено дані сучасної наукової літератури щодо ботанічної характеристики, хімічного складу та фармакологічної дії рослин роду Космея (*Cosmos* Cav.). Встановлено, що рослини роду Космея широко культивуються в різних країнах світу, зокрема й в Україні, де найбільш популярним видом є космея двічіпериста та її декоративні сорти *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pinkie*. Результати літературного огляду показали, що найбільш вивченими біологічно активними речовинами рослин роду Космея є фенольні сполуки та терпеноїди. Закордонними науковцями доведено, що екстракти космеї виявляють антиоксидантну, цитотоксичну, гіпоглікемічну, гепатопротекторну, гіпотензивну, антимікробну, антифунгальну, протизапальну активності. В Україні види роду Космея є неофіційними. На сьогодні комплексного порівняльного дослідження сировини космеї також не проводилось, відсутні параметри стандартизації сировини. Тому проведення фармакогностичного вивчення сировини космеї двічіперистої, що культивується в Україні, є актуальним.

Другий розділ містить відомості щодо об'єктів, реактивів, методів і методик досліджень, які використовувались при вивченні якісного складу біологічно активних речовин, визначенні їхнього вмісту та фармакологічної активності ро-

слинної сировини космеї двічіперистої суміші сортів *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pinkie* та лікарського засобу на її основі.

У *третьому розділі* представлені результати фітохімічного аналізу сировини космеї двічіперистої.

При вивченні якісного складу біологічно активних речовин сировини космеї двічіперистої хімічними реакціями, хроматографічними методами та атомно-емісійною спектроскопією були виявлені полісахариди, гідроксикоричні, вільні органічні, жирні та амінокислоти, флавоноїди, зокрема антоціани, конденсовані дубильні речовини, ефірна олія, тритерпенові сапоніни, каротиноїди, хлорофіли, макро- та мікроелементи.

Паперовою та тонкошаровою хроматографією у космеї двічіперистої траві, листі, квітках, стеблах і насінні проведено ідентифікацію флавоноїдів, зокрема антоціанів, гідроксикоричних, вільних органічних і амінокислот.

Для більш детального вивчення біологічно активних речовин сировини космеї двічіперистої було проведено ВЕРХ, ГХ/МС і ГХ дослідження.

За допомогою ВЕРХ-аналізу вивчено якісний склад флавоноїдів, фенольних кислот і каротиноїдів. У результаті дослідження флавоноїдів у космеї двічіперистої траві та квітках виявлено та ідентифіковано по 11, у листі та стеблах – по 10, у насінні – 5 флавоноїдів. Лютеолін, кверцетин та ізокверцитрин ідентифіковані в усіх зразках рослинної сировини, що вивчалися. Лютеолін-7-глюкуронід не виявлений у листі та стеблах рослини. У космеї двічіперистої насінні наявні тріцин і хризоеріол. Домінуючою сполукою у траві, листі та квітках був ізокверцитрин ($9,60 \pm 0,56$ мг/100 г, $9,80 \pm 0,80$ мг/100 г і $8,50 \pm 0,90$ мг/100 г відповідно), у стеблах – рутин ($0,81 \pm 0,07$ мг/100 г), у насінні – кверцетин ($3,60 \pm 0,30$ мг/100 г).

Максимальний вміст халкону бутеїну визначений у космеї двічіперистої квітках – $4,51 \pm 0,27$ мг/100 г.

При ВЕРХ дослідженні фенольних кислот встановлено, що космеї двічіперистої трава, листя та квітки містили по 11, стебла – 10, насіння – 3 кислоти. За кількісним вмістом у космеї двічіперистої траві та листі переважали

гідроксибензойна ($52,36 \pm 3,84$ мг/100 г та $23,32 \pm 1,67$ мг/100 г) і *n*-кумарова ($37,62 \pm 1,56$ мг/100 г та $20,25 \pm 1,23$ мг/100 г), у квітках – гідроксибензойна ($24,02 \pm 1,78$ мг/100 г), *n*-кумарова ($16,12 \pm 0,80$ мг/100 г) та хлорогенова ($15,20 \pm 1,20$ мг/100 г), у стеблах – гідроксибензойна ($6,28 \pm 0,23$ мг/100 г), у насінні – ферулова ($1,20 \pm 0,09$ мг/100 г) кислоти.

У космеї двічіперистої траві та квітках ідентифіковано 5 і 6 каротиноїдів відповідно. Мажоритарними сполуками в обох зразках сировини були β -каротин і лютеїн – $70,15 \pm 1,05$ мг/кг і $78,50 \pm 1,18$ мг/кг, $37,24 \pm 0,56$ мг/кг та $52,15 \pm 0,78$ мг/кг відповідно.

Методом ГХ/МС визначено компонентний склад ефірної олії та тритерпеноїдів у сировині космеї двічіперистої. Встановлено, що компоненти ефірної олії космеї двічіперистої трави належать до моно-, сесквітерпенів і ароматичних сполук. Серед монотерпенових сполук за вмістом домінували β -оцимен ($15,88 \pm 0,32$ %), сабінен ($9,38 \pm 0,19$ %) і β -пінен ($8,09 \pm 0,16$ %), серед сесквітерпенів – гермакрен D ($12,02 \pm 0,24$ %) і каріофіленоксид ($7,71 \pm 0,15$ %), серед ароматичних сполук – *n*-цимен ($5,17 \pm 0,10$ %) та тимол ($2,39 \pm 0,05$ %), що узгоджується з даними, які були одержані закордонними вченими.

Тритерпенові сполуки космеї двічіперистої трави представлені 5, квіток – 7 речовинами, які належать до пента- та тетрациклічних сапонінів. β -Амірин мав найвищий вміст серед пентациклічних сапонінів як у траві, так й у квітках рослини – $45,20 \pm 3,12$ мг/кг і $19,37 \pm 0,98$ мг/кг відповідно. Серед тетрациклічних сапонінів домінуючою сполукою був циклоартан, вміст якого у траві становив $6,57 \pm 0,56$ мг/кг, у квітках – $7,56 \pm 0,47$ мг/кг.

Жирнокислотний склад сировини космеї двічіперистої визначали методом ГХ. У траві та квітках рослини виявлено по 13, у насінні – 11, у коренях – 12 жирних кислот, що представлені як насиченими, так і ненасиченими жирними кислотами. Серед насичених жирних кислот за вмістом домінувала пальмітинова кислота (у траві – $19,31 \pm 0,39$ %, у квітках – $15,12 \pm 0,30$ %, у насінні – $26,25 \pm 0,53$ %, у коренях – $28,07 \pm 0,56$ %), серед ненасичених жир-

них – лінолева кислота ($27,74 \pm 0,55$ %, $35,15 \pm 0,70$ %, $44,51 \pm 0,89$ % та $32,43 \pm 0,65$ % відповідно). У всіх досліджуваних зразках сировини за вмістом переважали ненасичені жирні кислоти.

Методом атомно-емісійної спектроскопії у космеї двічіперистої трави, листі, квітках, стеблах, насінні та коренях ідентифіковано й визначено вміст 19 мінеральних елементів. Серед макроелементів у найбільшій кількості в усіх видах сировини містилися калій і кальцій, а серед мікроелементів – ферум. Максимальний сумарний вміст елементів спостерігався у листі ($5445,94 \pm 163,38$ мг/100 г) та траві ($5220,15 \pm 156,61$ мг/100 г) рослини. Вміст важких металів знаходився у межах допустимих норм згідно з вимогами ДФУ для рослинної сировини.

Визначення вмісту біологічно активних речовин у сировині космеї двічіперистої проводили за методиками ДФУ спектрофотометричним, гравіметричним, титриметричним методами та перегонкою з водяною парою. У космеї двічіперистої траві встановлено найвищий вміст флавоноїдів ($3,98 \pm 0,14$ %), гідроксикоричних кислот ($1,70 \pm 0,07$ %), суми поліфенолів ($6,33 \pm 0,19$ %). У квітках рослини за вмістом домінували антоціани ($0,15 \pm 0,01$ %), ефірна олія ($0,49 \pm 0,04$ %), тритерпенові сапоніни ($1,36 \pm 0,05$ %), каротиноїди ($2,23 \pm 0,05$ мг/г), вільні органічні кислоти ($1,14 \pm 0,08$ %). У космеї двічіперистої листі у найбільшій кількості визначено хлорофілів *a* та *b* ($1,84 \pm 0,04$ мг/г і $0,90 \pm 0,02$ мг/г відповідно). Максимальний вміст вільних амінокислот і полісахаридів був у насінні – $0,54 \pm 0,02$ % та $7,46 \pm 0,53$ % відповідно.

Отже, за результатами проведеного фітохімічного аналізу космеї двічіперистої траву обрано як перспективну сировину для проведення подальших досліджень.

Четвертий розділ присвячений стандартизації космеї двічіперистої трави, одержанню, стандартизації та вивченню фармакологічної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого, розробці технології та одержанню гелю на його основі.

Проведено вивчення морфологічної та антомічної будови космеї двічіперистої трави та визначено основні діагностичні ознаки сировини, які використані при розробці проєкту методів контролю якості (ідентифікація А і В) на досліджувану сировину.

Для стандартизації космеї двічіперистої трави визначено показники якості: втрата в масі при висушуванні сировини ($11,39 \pm 0,73$ %), вміст загальної золи ($10,82 \pm 0,32$ %), золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті, ($2,47 \pm 0,16$ %).

Вилучення екстрактивних речовин з космеї двічіперистої трави здійснювали водою та етанолом різної концентрації (20 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 % і 96 %). У результаті проведеного аналізу встановлено, що оптимальним екстрагентом для сировини був 70 % етанол, при використанні якого екстрагувалася максимальна кількість екстрактивних речовин – $28,56 \pm 1,43$ %.

Для розробки оптимального способу одержання екстракту густого визначено технологічні параметри космеї двічіперистої трави: середній розмір часток сировини, питома, об'ємна, насипна густина, пористість, нарізність, співвідношення рослинна сировина – екстрагент (70 % етанол), час екстракції.

Космеї двічіперистої трави екстракт густий одержували методом мацерації 70 % етанолом у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 при кімнатній температурі протягом 180 хв.

Якісний склад космеї двічіперистої трави екстракту густого вивчали методом ПХ, ТШХ і ВЕРХ. У результаті дослідження в екстракті густому ідентифіковано флавоноїди (рутин, кверцетин, ізокверцитрин, космосійн, трифолін), гідроксикоричні кислоти (хлорогенову, кофейну), тритерпеноїди (α - та β -амірин, тараксерол) і каротиноїди (β -каротин).

Спектрофотометричним методом у космеї двічіперистої трави екстракті густому визначено вміст флавоноїдів ($6,96 \pm 0,26$ %), гідроксикоричних кислот ($3,59 \pm 0,14$ %), суми поліфенолів ($12,75 \pm 0,48$ %), каротиноїдів

($3,88 \pm 0,15$ мг/г), хлорофілу *a* ($3,56 \pm 0,07$ мг/г), хлорофілу *b* ($1,35 \pm 0,02$ мг/г).

Вивчено антимікробну активність водних та етанольних (40 %, 70 %, 96 %) екстрактів космеї двічіперистої трави, листя, квіток і стебел. Встановлено, що 70 % етанольні екстракти усіх видів сировини проявляли вищу антимікробну дію.

Визначено гостру токсичність і фармакологічну активність космеї двічіперистої трави екстракту густого. Встановлено, що екстракт густий належав до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин та виявляв помірну антиоксидантну та протизапальну активності.

На підставі проведених досліджень розроблено проекти методів контролю якості «Космеї двічіперистої трава» та «Космеї двічіперистої трави екстракт густий».

Розроблено склад та запропоновано технологію екстемпорального виробництва гелю на основі карбополу ETD 2020 NF з космеї двічіперистої трави екстрактом густим.

Ключові слова: космея двічіпериста, фармакогностичне дослідження, екстракт густий, стандартизація, протимікробна, антиоксидантна, протизапальна активності.

Список публікацій здобувача

1. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 2. С. 94–98. DOI: 10.5281/zenodo.8046345 (*Особистий внесок* – виконано частину експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)
2. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження тритерпеноїдів та каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 3. С. 45–48. DOI: 10.5281/zenodo.8324873 (*Особистий внесок* – виконана частина експериментального дослідження, підго-

товлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)

3. Дейнека А., Журавель І. Дослідження мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 57–59. DOI: 10.5281/zenodo.10257089 (*Особистий внесок* – виконана частина експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)

4. Дейнека А., Журавель І. Дослідження морфологічних та анатомічних ознак космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) трави. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024. № 3. С. 20–30. DOI: 10.5281/zenodo.13820033 (*Особистий внесок* – виконано експериментальне дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)

5. Дейнека А. С., Журавель І. О. Вивчення якісного складу органічних кислот космеї двічіперистої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. V Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 23–25 листопада 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 63–64.

6. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація амінокислот у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квітня 2023 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 101.

7. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація та визначення вмісту бутеїну у сировині космеї двічіперистої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Зб. наук. мат. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 271–272.

8. Дейнека А. С., Журавель І. О. Протимікробна активність екстрактів із сировини космеї двічіперистої. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: мат. IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 213–214.

9. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження ефірної олії трави космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 12 квітня 2024 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 91.

10. Дейнека А., Журавель І. Дослідження хлорофілів у траві космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) та космеї двічіперистої трави екстракті густому. *Modern chemistry of medicines*: мат. Міжнар. Internet-конф. (25 вересня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 73.

11. Дейнека А., Журавель І. Дослідження антоціанів космеї двічіперистої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17–18 жовтня 2024 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2024. С. 75–76.

12. Дейнека А. С., Журавель І. О. Одержання та дослідження космеї двічіперистої трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Зб. наук. мат. IV Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 25 листопада 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024. С. 133.

13. Дейнека А. С., Журавель І. О., Фіра Л. С. Дослідження фармакологічної дії космеї двічіперистої трави екстракту густого. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: мат. V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч. пам'яті д. хім. н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) (Київ, 28-29 січня 2025 р.). К.: Паливода А. В., 2025. Т. 1. С. 98–99.

ANNOTATION

Deineka A. S. Pharmacognostic study of *Cosmea bipinnata* (*Cosmos bipinnatus* Cav.).

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy, Industrial Pharmacy (22 – Health Care) – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation is devoted to a comprehensive comparative pharmacognostic study of the raw materials of *Cosmea bipinnata* – herbs, leaves, flowers, stems, seeds and roots *Dazzler*, *Purity* and *Sensation Pinkie* varieties, the production of medicines based on promising plant materials, standardization of raw materials and the resulting medicinal plant product.

The *first chapter* analyzes and summarizes the data of modern scientific literature on the botanical characteristics, chemical composition and pharmacological action of plants of the genus *Cosmos* Cav. It has been established that plants of the genus *Cosmos* are widely cultivated in different countries of the world, including Ukraine, where the most popular species is *Cosmea bipinnata* and its decorative varieties *Dazzler*, *Purity* and *Sensation Pinkie*. The results of the literature review have shown that the most studied biologically active substances of plants of the genus *Cosmea* are phenolic compounds and terpenoids. Foreign scientists have proven that *cosmea* extracts have antioxidant, cytotoxic, hypoglycemic, hepatoprotective, hypotensive, antimicrobial, antifungal, and anti-inflammatory activities. In Ukraine, species of the genus *Cosmea* are unofficial. To date, no comprehensive comparative study of *cosmea* raw materials has been conducted, and there are no parameters for standardizing raw materials. Therefore, the pharmacognostic study of the raw materials of *Cosmea bipinnata* cultivated in Ukraine is relevant.

The *second chapter* contains information about the objects, reagents, methods and techniques used in the study of the qualitative composition of biologically active substances, determination of their content and pharmacological activity of

plant material of *Cosmea bipinnata* mixtures of varieties *Dazzler*, *Purity* and *Sensation Pinkie* varieties and a drug based on it.

The *third chapter* presents the results of phytochemical analysis of the raw materials of *Cosmea bipinnata*.

In the study of the qualitative composition of biologically active substances of the raw materials of *Cosmea bipinnata*, polysaccharides, hydroxycinnamic, free organic, fatty and amino acids, flavonoids, in particular anthocyanins, condensed tannins, essential oil, triterpene saponins, carotenoids, chlorophylls, macro- and microelements were identified by chemical reactions, chromatographic methods and atomic emission spectroscopy.

The identification of flavonoids, in particular anthocyanins, hydroxycinnamic, free organic and amino acids, was carried out in the *Cosmea bipinnata* herb, leaves, flowers, stems and seeds by paper and thin-layer chromatography.

For a more detailed study of the biologically active substances of the raw materials of *Cosmea bipinnata*, HPLC, GC/MS and GC studies were carried out.

The qualitative composition of flavonoids, phenolic acids and carotenoids was studied by HPLC analysis. As a result of the study of flavonoids, 11 flavonoids were detected and identified in the *Cosmea bipinnata* herb and flowers, 10 in the leaves and stems, and 5 in the seeds. Luteolin, quercetin, and isoquercitrin were identified in all samples of plant material studied. Luteolin-7-glucuronide was not detected in the leaves and stems of the plant. Tricine and chrysoeryl are present in the seeds of *Cosmea double-feathery*. The dominant compound in the herb, leaves and flowers was isoquercitrin ($9,60 \pm 0,56$ mg/100 g, $9,80 \pm 0,80$ mg/100 g and $8,50 \pm 0,90$ mg/100 g, respectively), in the stems – rutin ($0,81 \pm 0,07$ mg/100 g), in the seeds – quercetin ($3,60 \pm 0,30$ mg/100 g).

The maximum content of chalcone butein was determined in *Cosmea bipinnata* flowers – $4,51 \pm 0,27$ mg/100 g.

The HPLC study of phenolic acids revealed that the herb, leaves and flowers of *Cosmea bipinnata* contained 11, stems – 10, seeds – 3 acids. In terms of quantitative content, hydroxybenzoic ($52,36 \pm 3,84$ mg/100 g and $23,32 \pm 1,67$ mg/100

g) and *p*-coumaric ($37,62 \pm 1,56$ mg/100 g and $20,25 \pm 1,23$ mg/100 g) acids prevailed in the leaves and herbage, in flowers – hydroxybenzoic ($24,02 \pm 1,78$ mg/100 g), *p*-coumaric ($16,12 \pm 0,80$ mg/100 g) and chlorogenic ($15,20 \pm 1,20$ mg/100 g), in stems – hydroxybenzoic ($6,28 \pm 0,23$ mg/100 g), in seeds – ferulic ($1,20 \pm 0,09$ mg/100 g) acids.

In the herb and flowers of *Cosmea bipinnata*, 5 and 6 carotenoids were identified, respectively. The major compounds in both samples of raw materials were β -carotene and lutein – $70,15 \pm 1,05$ mg/kg and $78,50 \pm 1,18$ mg/kg, $37,24 \pm 0,56$ mg/kg and $52,15 \pm 0,78$ mg/kg, respectively.

The component composition of essential oil and triterpenoids in the raw material of *Cosmea bipinnata* was determined by GC/MS. It was found that the components of the essential oil of *Cosmea bipinnata* herb belong to mono-, sesquiterpenes and aromatic compounds. Among the monoterpene compounds, β -ocimene ($15,88 \pm 0,32$ %), sabinene ($9,38 \pm 0,19$ %) and β -pinene ($8,09 \pm 0,16$ %) dominated in content, and among the sesquiterpenes – germacrene D ($12,02 \pm 0,24$ %) and caryophyllene oxide ($7,71 \pm 0,15$ %), among the aromatic compounds – *p*-cymene ($5,17 \pm 0,10$ %) and thymol ($2,39 \pm 0,05$ %), which is consistent with the data obtained by foreign scientists.

The triterpene compounds of the *Cosmea bipinnata* herb are represented by 5, and the flowers – by 7 substances belonging to penta- and tetracyclic saponins. β -Amyrin had the highest content among pentacyclic saponins in both the herb and the flowers of the plant – $45,20 \pm 3,12$ mg/kg and $19,37 \pm 0,98$ mg/kg, respectively. Among the tetracyclic saponins, cycloartane was the dominant compound, the content of which in the herb was $6,57 \pm 0,56$ mg/kg, in the flowers – $7,56 \pm 0,47$ mg/kg.

The fatty acid composition of the raw materials of *Cosmea bipinnata* was determined by GC. In the herb and flowers of the plant, 13, in the seeds – 11, in the roots – 12 fatty acids were found, which are represented by both saturated and unsaturated fatty acids. Among the saturated fatty acids, palmitic acid dominated in content ($19,31 \pm 0,39$ % in the herb, $15,12 \pm 0,30$ % in the flowers, $26,25 \pm 0,53$ %

in the seeds, $28,07 \pm 0,56$ % in the roots), and linoleic acid was the most common among unsaturated fatty acids ($27,74 \pm 0,55$ %, $35,15 \pm 0,70$ %, $44,51 \pm 0,89$ % and $32,43 \pm 0,65$ %, respectively). In all the studied samples of raw materials, unsaturated fatty acids prevailed in content.

The content of 19 mineral elements was identified and determined by atomic emission spectroscopy in *Cosmea bipinnata* herb, leaves, flowers, stems, seeds and roots. Among the macronutrients, potassium and calcium were found in the highest amounts in all types of raw materials, and among the trace elements, ferrous was found. The maximum total content of elements was observed in the leaves ($5445,94 \pm 163,38$ mg/100 g) and herb ($5220,15 \pm 156,61$ mg/100 g) of the plant. The content of heavy metals was within the permissible limits according to the requirements of the SFSU for plant raw materials.

The determination of the content of biologically active substances in the raw materials of *Cosmea bipinnata* was carried out according to the methods of the FFU by spectrophotometric, gravimetric, titrimetric methods and distillation with water vapor. The highest content of flavonoids ($3,98 \pm 0,14$ %), hydroxycinnamic acids ($1,70 \pm 0,07$ %), and the total polyphenols ($6,33 \pm 0,19$ %) was found in the *Cosmea bipinnata* herb. In the flowers of the plant, anthocyanins ($0,15 \pm 0,01$ %), essential oil ($0,49 \pm 0,04$ %), triterpene saponins ($1,36 \pm 0,05$ %), carotenoids ($2,23 \pm 0,05$ mg/g), free organic acids ($1,14 \pm 0,08$ %) dominated in content. The highest amount of chlorophylls *a* and *b* ($1,84 \pm 0,04$ mg/g and $0,90 \pm 0,02$ mg/g, respectively) was determined in the leaves of *Cosmea bipinnata*. The maximum content of free amino acids and polysaccharides was in the seeds – $0,54 \pm 0,02$ % and $7,46 \pm 0,53$ %, respectively.

Thus, according to the results of the phytochemical analysis of *Cosmea bipinnata* herb, it was selected as a promising raw material for further research.

The *fourth chapter* is devoted to the standardization of *Cosmea bipinnata* herb, the preparation, standardization and study of the pharmacological activity of *Cosmea bipinnata* herb extract, the development of technology and the preparation of a gel based on it.

The morphological and anthomorphic structure of *Cosmea bipinnata* herb was studied and the main diagnostic features of the raw material were determined, which were used to develop the draft quality control methods (identification A and B) for the studied raw material.

For the standardization of *Cosmea bipinnata* herb, the following quality indicators were determined: weight loss during drying of raw materials ($11,39 \pm 0,73$ %), total ash content ($10,82 \pm 0,32$ %), ash insoluble in hydrochloric acid ($2,47 \pm 0,16$ %).

The extraction of extractive substances from *Cosmea bipinnata* herb was carried out with water and ethanol of different concentrations (20 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 % i 96 %). As a result of the analysis, it was found that the optimal extractant for the raw material was 70 % ethanol, which extracted the maximum amount of extractive substances – $28,56 \pm 1,43$ %.

To develop an optimal method for obtaining a thick extract, the following technological parameters of *Cosmea bipinnata* herb were determined: average particle size of the raw material, specific, bulk, bulk density, porosity, cut, ratio of plant material – extractant (70 % ethanol), extraction time.

The thick extract of *Cosmea bipinnata* herb was obtained by maceration with 70 % ethanol in a raw material-extractant ratio of 1:10 at room temperature for 180 min.

The qualitative composition of the thick extract of *Cosmea bipinnata* herb was studied by PC, TLC and HPLC. As a result of the study, flavonoids (rutin, quercetin, isoquercitrin, cosmosin, trifolin), hydroxycinnamic acids (chlorogenic, caffeic), triterpenoids (α - and β -amyrin, taraxerol) and carotenoids (β -carotene) were identified in the thick extract.

The content of flavonoids ($6,96 \pm 0,26$ %) was determined by spectrophotometric method in the thick extract of *Cosmea bipinnata* herb, hydroxycinnamic acids ($3,59 \pm 0,14$ %), total polyphenols ($12,75 \pm 0,48$ %), carotenoids ($3,88 \pm 0,15$ mg/g), chlorophyll *a* ($3,56 \pm 0,07$ mg/g), chlorophyll *b* ($1,35 \pm 0,02$ mg/g).

The antimicrobial activity of aqueous and ethanolic (40 %, 70 %, 96 %) extracts of *Cosmea bipinnata* herb, leaves, flowers and stems was studied. It was found that 70 % ethanol extracts of all types of raw materials showed a higher antimicrobial effect.

The acute toxicity and pharmacological activity of *Cosmea bipinnata* herb thick extract were determined. It was found that the thick extract belonged to the V class of toxicity – practically harmless substances and showed moderate antioxidant and anti-inflammatory activity.

Based on the research, draft quality control methods for “*Cosmea bipinnata* herb” and “*Cosmea bipinnata* herb extract” were developed.

The composition and technology of extemporaneous production of ETD 2020 NF carbopol-based gel with *Cosmea bipinnata* herb extract thick was developed.

Key words: *Cosmea bipinnata*, pharmacognostic study, thick extract, standardization, antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory activity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1	28
БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ХІМІЧНИЙ СКЛАД І	
ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИН РОДУ КОСМЕЯ (<i>COSMOS CAV.</i>) (Огляд літератури)	28
1.1 Ботанічна характеристика та розповсюдження рослин роду Космея	28
1.2 Сучасний стан фітохімічних досліджень рослин роду Космея.....	32
1.3 Фармакологічні властивості рослин роду Космея.....	41
1.4 Застосування рослин роду Космея у традиційній медицині та народному господарстві.....	50
Висновки до розділу 1	51
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, РЕАКТИВИ, МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ	
ДОСЛІДЖЕНЬ.....	53
2.1 Характеристика об'єктів дисертаційних досліджень.....	53
2.2 Відомості про реактиви, прилади та методи, що використовувались під час проведення досліджень	56
2.3 Методики визначення БАР у сировині космеї двічіперистої.....	61
2.4 Методики проведення фармакологічних досліджень	63
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	
СИРОВИНИ КОСМЕЇ ДВІЧІПЕРИСТОЇ (<i>COSMOS BIPINNATUS CAV.</i>).....	66
3.1 Виявлення БАР у сировині космеї двічіперистої хімічними реакціями, паперовою та тонкошаровою хроматографією.....	66
3.2 Дослідження фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої методом ВЕРХ.....	74
3.3 Визначення жирнокислотного складу сировини космеї двічіперистої..	82
3.4 Дослідження компонентного складу ефірної олії сировини космеї двічіперистої методом ГХ/МС.....	86
3.5 Дослідження тритерпеноїдів у сировині космеї двічіперистої методом ГХ/МС	88

3.6 Дослідження каротиноїдів методом ВЕРХ у сировині космеї двічіперистої	90
3.7 Дослідження елементного складу сировини космеї двічіперистої методом АЕС	92
3.8 Визначення вмісту БАР у сировині космеї двічіперистої	94
3.8.1 Визначення вмісту фенольних сполук.....	94
3.8.2 Визначення вмісту ефірної олії та тритерпенових сполук у сировині космеї двічіперистої.....	97
3.8.3 Визначення вмісту каротиноїдів і хлорофілів у сировині космеї двічіперистої.....	99
3.8.4 Визначення вмісту органічних кислот у сировині космеї двічіперистої.....	101
3.8.5 Визначення вмісту продуктів первинного синтезу (амінокислот і полісахаридів) у сировині космеї двічіперистої	102
Висновки до розділу 3	104
РОЗДІЛ 4 СТАНДАРТИЗАЦІЯ КОСМЕЇ ДВІЧІПЕРИСТОЇ ТРАВИ, ОДЕРЖАННЯ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОСМЕЇ ДВІЧІПЕРИСТОЇ ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО, РОЗРОБКА ТА ОДЕРЖАННЯ ГЕЛЮ НА ЙОГО ОСНОВІ	108
4.1 Вивчення макро- та мікроскопічних ознак космеї двічіперистої трави...	108
4.2 Визначення показників якості космеї двічіперистої трави	116
4.3 Визначення технологічних параметрів космеї двічіперистої трави	118
4.4 Одержання та стандартизація космеї двічіперистої трави екстракту густого	120
4.5 Вивчення фармакологічної активності екстрактів з сировини космеї двічіперистої	124
4.5.1 Вивчення антимікробної активності.....	124
4.5.2 Визначення гострої токсичності космеї двічіперистої трави екстракту густого	126
4.5.3 Визначення антиоксидантної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого	127
4.5.4 Визначення протизапальної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого	131
4.6 Розробка технології гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим	133

	18
Висновки до розділу 4	140
ВИСНОВКИ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
ДОДАТКИ.....	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЕС – атомно-емісійна спектрометрія
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
БАР – біологічно активні речовини
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ГХ – газова хроматографія
ГХ-МС – газова хроматографія – мас-спектрометрія
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДФУ – Державна фармакопея України
ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації
ІЧ- спектроскопія – інфрачервона спектроскопія
КДТЕГ – космеї двічіперистої трави екстракт густий
КТ – каталаза
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛР – лікарські рослини
ЛРС – лікарська рослинна сировина
МІК – мінімальна інгібуюча концентрація
МКЯ – методи контролю якості
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ПХ – паперова хроматографія
РХ-МС – рідинна хроматографія – мас-спектрометрія
США – Сполучені Штати Америки
ТБК-АП – активні продукти тіобарбітурової кислоти
ТШХ – тонкошарова хроматографія

ЯМР- спектроскопія – ядерно-магнітно-резонансна спектроскопія

ABTS – 2,2'-азино-біс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонова кислота)

CACO-2 – лінія клітин колоректальної аденокарциноми людини

DPPH – 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил

ED₅₀ – розрахункова доза для 50 % зменшення окисного пошкодження ДНК

FRAP – ферумвідновлювальна антиоксидантна здатність

Hct116 – клітини раку товстої кишки людини

HepG2 – клітини раку печінки людини

HOMA-IR – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності

IC₅₀ – концентрація напівмаксимального інгібування

LC₅₀ – 50 % смертельна доза

MCF-7 – клітини аденокарциноми людини

MDA-MB – клітини раку молочної залози людини

ppm – мільйонна частка

QUICKI – кількісний індекс перевірки чутливості до інсуліну

RP – зменшення потужності

RSA – антирадикальна активність

TARC – тимус-асоційований регуляторний хемокін

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

На сьогодні доведено ключову роль вільних радикалів у виникненні багатьох захворювань людини. Відомо, що мінімальні кількості вільних радикалів необхідні для здійснення біохімічних процесів, які відбуваються в організмі [78, 81, 145]. Але збільшення їхньої частки призводить до виникнення низки патологічних станів [134, 138, 165]. Активність утворення вільних радикалів в організмі людини залежить від певних чинників, серед яких основними є забруднення навколишнього середовища та тривалий стрес, у стані якого перебуває населення України після 24 лютого 2022 року. Це призводить до порушення біохімічних процесів, гормонального та нейромедіаторного дисбалансів, що, в свою чергу, знижує імунний захист і підвищує ризик виникнення хронічних захворювань [15, 66, 77, 140]. Синтез антиоксидантів в організмі є основним механізмом його захисту, але їхня кількість недостатня. Тому більша частина природних антиоксидантів екзогенного походження [81, 82].

У свою чергу, зниження імунітету підвищує ризик захворюваності на ГРВІ, для лікування яких використовуються антибіотики. Нераціональне використання антибактеріальних лікарських засобів призводить до виникнення нових штамів мікроорганізмів стійких до них [101].

За даними літератури, ЛР і ЛРС вважаються потужними антиоксидантами, а також мають широкий спектр антибактеріальних властивостей [1, 14, 41, 69]. В першу чергу, це пов'язано з тим, що вони накопичують комплекс БАР, які мають високу спорідненість до метаболітів організму людини та сумісні з ним. Відомо, що фенольні сполуки ЛР, зокрема флавоноїди, мають виражені антирадикальні властивості [95, 102]. Серед флавоноїдних сполук найвищу антиоксидантну активність мають антоціани, що пов'язано з особливостями їхньої хімічної структури: вони здатні утворювати хелатні комплекси з іонами металів, які беруть участь в утворенні вільних радикалів, що

зменшує пероксидне окиснення, яке спричиняють ці метали [41, 63, 161]. Також встановлено, що фенольні сполуки пригнічують ріст і розмноження патогенних мікроорганізмів, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* і *Escherichia coli* [12]. Тому пошук нових видів ЛР, що поєднують антиоксидантні та антимікробні властивості, є доцільним.

До таких рослин належить космея двічіпериста (*Cosmos bipinnatus* Cav.) родини айстрових (*Asteraceae*), яка широко вирощується в Україні як декоративна рослина. За даними літератури, сировина космеї двічіперистої має багатий склад біологічно активних сполук. У різних частинах рослини виявлені гідроксикоричні кислоти, дубильні речовини, флавоноїди, зокрема антоціани, тритерпенові сапоніни, стероїди, ефірна олія, каротиноїди, вуглеводи [126, 133, 135, 152, 169]. Закордонними науковцями доведено гепатопротекторні, антиоксидантні, протизапальні, гіпоглікемічні, гіполіпідемічні, антибактеріальні властивості екстрактів на основі сировини космеї двічіперистої [98, 115, 126, 143].

В Україні досліджень хімічного складу та фармакологічної дії сировини космеї двічіперистої не проводилось. Тому фармакогностичне вивчення космеї двічіперистої є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково – дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

Мета і завдання дослідження

Метою роботи було комплексне порівняльне фармакогностичне дослідження космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів,

розробка та одержання лікарських засобів на основі перспективної сировини, стандартизація рослинної сировини та одержаних рослинних засобів.

Для досягнення сформульованої мети необхідно було виконати такі завдання:

- провести аналітичний огляд та узагальнити дані наукової літератури щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу та використання рослин роду *Космея* (*Cosmos Cav.*);
- вивчити хімічний склад та провести ідентифікацію БАР у сировині космеї двічіперистої;
- визначити вміст БАР у сировині космеї двічіперистої за допомогою хімічних і фізико-хімічних методів аналізу;
- за результатами фітохімічного аналізу обрати перспективний вид сировини космеї двічіперистої, для якої визначити діагностичні морфологічні та анатомічні ознаки;
- для перспективного виду сировини космеї двічіперистої визначити показники якості, технологічні параметри та запропонувати параметри її стандартизації;
- розробити технологію та одержати лікарський засіб з перспективного виду сировини космеї двічіперистої, провести його стандартизацію;
- провести дослідження щодо визначення гострої токсичності та фармакологічної активності одержаного лікарського рослинного засобу;
- розробити технологію екстемпорального виробництва гелю з екстрактом з перспективної сировини космеї двічіперистої.

Об'єкт дослідження – комплексне порівняльне фармакогностичне вивчення космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів суміші сортів *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pink* та лікарського засобу на основі перспективної сировини.

Предмет дослідження – визначення якісного складу та вмісту БАР у космеї двічіперистої траві, листі, квітках, стеблах, насінні та коренях, одержання лікарського засобу з перспективної рослинної сировини, стандартизація сировини та одержаного засобу на її основі, вивчення гострої токсичнос-

ті, антимікробної, антиоксидантної та протизапальної активності одержаного рослинного засобу.

Методи дослідження

Вивчення хімічного складу БАР сировини космеї двічіперистої проводили хімічними реакціями, ПХ, ТШХ, ВЕРХ, ГХ/МС, ГХ, АЕС. Визначення вмісту БАР у сировині здійснювали спектрофотометричним, титриметричним, гравіметричним методами та перегонкою з водяною парою, використовуючи методики ДФУ. Анатомічну будову сировини вивчали за допомогою мікроскопа при збільшенні в 40-600 разів, фотографії знімали камерою для мікроскопа. Проведення фармакологічних досліджень одержаного рослинного засобу здійснювали *in vitro* та *in vivo*. Результати хімічних і фармакологічних досліджень статистично обробляли відповідно до вимог ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше проведено комплексне порівняльне фітохімічне вивчення космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів суміші сортів *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pink*. Встановлено наявність та визначено вміст флавоноїдів, зокрема антоціанів, дубильних речовин, сапонінів, жирних, гідроксикоричних, вільних органічних та амінокислот, полісахаридів, хлорофілів, каротиноїдів і мінеральних елементів. За результатами фітохімічного аналізу для проведення подальших досліджень обрано перспективну сировину – космеї двічіперистої траву.

Здійснено визначення морфолого-анатомічної будови космеї двічіперистої трави та вперше встановлено основні діагностичні ознаки сировини.

Уперше розроблено технологію та одержано космеї двічіперистої трави екстракт густий, визначено його хімічний склад і вміст БАР, проведено вивчення гострої токсичності та фармакологічної активності одержаного екстракту. Встановлено, що космеї двічіперистої трави екстракт густий належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин. Результати фармакологічних досліджень довели наявність антимікробної, антиоксидантної та протизапальної активності екстракту, що вивчався.

Уперше розроблено та запропоновано технологію екстемпорального виробництва гелю, що містив як АФІ космеї двічіперистої трави екстракт густий, і одержано експериментальний зразок в лабораторних умовах.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами проведених досліджень розроблено проекти МКЯ «Космеї двічіперистої трава» та «Космеї двічіперистої трави екстракт густий».

Результати фармакогностичного вивчення сировини космеї двічіперистої впроваджено у науково-дослідну роботу: кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором:

- здійснено аналіз та проведено узагальнення даних сучасної наукової літератури щодо ботанічної характеристики, поширення, хімічного складу та застосування рослин роду Космея;
- проведено вивчення хімічного складу та визначення вмісту БАР у космеї двічіперистої траві, листі, квітках, стеблах, насінні та коренях;
- проведено визначення макро- та мікроскопічної будови космеї двічіперистої трави та обрано основні діагностичні ознаки сировини;
- одержано космеї двічіперистої трави екстракт густий, вивчено його хімічний склад, визначено вміст БАР, гостру токсичність, антимікробну, протизапальну та антиоксидантну дії;
- визначено параметри стандартизації космеї двічіперистої трави та космеї двічіперистої трави екстракту густого;
- розроблено технологію екстемпорального одержання гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Журавель І. О., Фірою Л. С.

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

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення роботи опубліковано та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: V Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (м. Харків, 23-25 листопада 2022 р.); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 14 квітня 2023 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 24 листопада 2023 р.); IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (22 березня 2024 р., м. Харків); VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 12 квітня 2024 р.); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (25 вересня 2024 р., м. Харків); X науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті завідувача кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового, «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 25 листопада 2024 р.); V науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті д. хім. н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» (Київ, 28-29 січня 2025 р.).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 145 сторінок. Робота ілюстрована 35 таблицями та 46 рисунками. Список використаних джерел містить 177 найменування, з них 105 кирилицею та 72 латиницею.

РОЗДІЛ 1

БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИН РОДУ КОСМЕЯ (*COSMOS* CAV.) (Огляд літератури)

1.1 Ботанічна характеристика та розповсюдження рослин роду Космея

Рід Космея (*Cosmos* Cav.) – монофілетичний рід й один з найрізноманітніших у межах триби Кореопсисові (*Coreopsideae*) родини Айстрові (*Asteraceae*). Він включає 35 видів і 4 внутрішньовидові таксони, які походять з Латинської Америки, звідки вони поширилися по усій Європі, Азії та Африці. Відомо, що у Мексиці зростає 33 види і 4 різновиди космеї, серед яких найбагатшими за флорестичним складом є 3 області Мехіко – штати Халіско, Дуранго та Мексика [108, 130].

Рід Космея поділяється на 3 секції: 1) секція *Cosmos* *Cosmos* Sherff; 2) секція *Mesinenia* Sherff і 3) секція *Discopoda* (DC.) Sherff. Секція *Cosmos* об'єднує 5 видів однорічних рослин, що мають суцвіття з 8-ма білими, пурпуровими або помаранчевими язичковими квітками і довгастими опушеними сім'янками. Секція *Mesinenia* об'єднує 8 суффозійних видів, що утворюють суцвіття з 5-8 білими, пурпуровими або жовтими язичковими квітками та короткоопушеними або голими сім'янками. Секція *Discopoda* представлена 22 видами багаторічних трав'янистих рослин з бульбоподібними коренями, суцвіттями з 8-10 білими, пурпуровими або фіолетовими язичковими квітками та короткоопушеними або голими сім'янками. Усі багаторічні види рослин мають різний тип коренів, які утворюють кореневища: у секції *Mesinenia* вони аксономорфні, у секції *Discopoda* – бульбоподібні [130].

Рід Космея об'єднує однорічні та багаторічні трав'янисті рослини з тонкими стеблами заввишки до 1,5 м, що гілкуються. Листки черешкові, мають глибоко розсічену на ниткоподібні часточки листову пластинку. Кошики великі, діаметром 6–10 см, зібрані у щитко- або волотеподібні суцвіття, що розташовані на довгих квітконосах. Кошики складаються з безплідних язич-

кових і двостатевих трубчастих квіток. Трубчасті квітки темного відтінку, розташовані на плоскому або опуклому квітколожі, з довгими тичинками, що мають жовті пильовики. Язичкові квітки різного кольору: білого, жовтого, рожевого, червоного або пурпурового. Насіння темно-коричневе, має довгасту форму. Тривале цвітіння рослин роду Космея продовжується з початку літа до кінця вересня [130, 150].

Космея двічіпериста (*Cosmos bipinnatus* Cav.) – це однорічна трав'яниста рослина родини Айстрові (*Asteraceae*). Стебло пряmostояче, висхідне, нерозгалужене, здебільшого голе, гладеньке, але іноді може мати тонкі, дрібні волоски, має циліндричну форму та зелене забарвлення, яке може варіювати за інтенсивністю. Головне стебло 0,6–1,3 м заввишки, у нижній частині до 2,5 см у діаметрі, а діаметр найбільшої гілки – до 1,25 см (рис. 1.1) [150].



Рис. 1.1 Зовнішній вигляд космеї двічіперистої

Листки супротивні, сидячі або короткочерешкові, відходять від головного стебла більш–менш паралельно землі. Листкова пластинка в обрисі яй-

цеподібної форми, дрібноперисторозсічена, 6–11 см завдовжки та 3–5 см завширшки. Основа листка широка, розпростерта, обгортає стебло майже наполовину, колір варіює від блідо-зеленого (у рослин з блідо-ліловими квітками) до світло-бордового (у рослин з темно-пурпуровими квітками). Сегменти листка вузько-лінійні, загострені, цілокраї, голі або слабо опушені, злегка вигинаються назовні від центральної жилки, розташовані попарно в симетричному, двосторонньому порядку, з однією або здвоєною часткою на кінці. Зазвичай їх від 3 до 5 пар, 0,4–1,2 мм завширшки. Кожний сегмент має кілька пар невеликих загострених двосторонніх виростів по усій довжині [150].

Пуп'янки мають вигляд крихитних плоских дисків, з 8 довгими загостреними приквітками, що симетрично вигнуті назовні та спрямовані вгору. Пуп'янки поступово розширюються і потовщуються, набуваючи форми гудзика, на якому видно слабкі шви, що поступово розходяться, утворюючи 8 коротких внутрішніх чашолистків. Із середини чашечки з'являються 8 променеподібних пелюсток з глибоким розрізом, які спрямовані вгору. Поступово пелюстки збільшуються в розмірах, розгортаються із центрального складеного квіткового диска, утворюючи широку, відкриту чашечку. Чашолистки зовнішнього ряду яйцеподібної форми з довгим шилоподібним відростком, зеленого кольору; внутрішнього – вузько еліптичні, бурувато-коричневого кольору [150].

Квітки зібрані у поодинокі кошики блюдцеподібної форми, 5–10 см у діаметрі, розташовані на довгих квітконосах від 10 до 20 см. Квітколоже плоске, ямчасте, всередині заповнене білою губчастою тканиною. Крайові квітки несправжньоязичкові, чоловічі, різних кольорів (фіолетового, рожевого та білого), 25–40 мм завдовжки, у кількості 8. Серединні квітки численні, двостатеві, трубчасті, жовті, 6–7 мм завдовжки (рис. 1.3). Цвіте з середини червня по вересень [130, 150].

Плід – вузькі сім'янки, циліндрично-веретеноподібної форми, гладенькі, голі, з характерним дзьобиком на верхівці, 7–16 мм завдовжки. На верхівці плода розташовані 1–3 твердих, прямостоячих остюки, 1–3 мм завдовжки [150].

Батьківщиною космеї двічіперистої є Мексика. Вона культивується в багатьох країнах як декоративна рослина, швидко пристосовується до кліматичних умов, тому в багатьох регіонах світу є інвазійною рослиною [130]. Космея двічіпериста натуралізована у Північній і Південній Америці, Вест-Індії, Італії, Австралії та Азії, де рослина була інтродукована і стала популярним садовим видом, а в деяких місцевостях вважається бур'яном [130]. На рис. 1.2 наведено ареал розповсюдження космеї двічіперистої [128].



Рис. 1.2 Ареал зростання космеї двічіперистої [128]

Космея двічіпериста культивується з 1799 року. На сьогодні відомо багато низько- та високорослих сортів з одиночними, напівмахровими та махровими квітками різноманітного кольору, зокрема двоколірні [19].

Широко культивується космея двічіпериста й в Україні, де найбільш популярними сортами є *Dazzler* (з малиновими квітками), *Purity* (з білими квітками) та *Sensation Pinkie* (з рожевими квітками) [60].

Дослідження, проведені науковцями України, свідчать про те, що космея двічіпериста є рослиною-ксенофітом, що поширився за межами культури [48, 68, 72]. За ступенем натуралізації рослина належить до ергазіофітів та інвазійних бур'янів [19].

1.2 Сучасний стан фітохімічних досліджень рослин роду Космея

Дослідження, проведені науковцями різних країн, свідчать про багатий хімічний склад сировини космеї хвостатої (*Cosmos caudatus* Kunth.): в листі та стеблах рослини виявлені фенольні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини, каротиноїди, терпени, сапоніни, сесквітерпенові лактони, стерини [3]. Серед флавоноїдів листя космеї хвостатої ідентифіковані кверцетин, кемпферол, мірицетин, катехін, лютеолін, апігенін, кверцетин-3-О-рамнозид, кверцетин-3-О-глюкозид, кверцетин-3-О-ксилозид, кверцетин-3-О-арабінофуранозид і рутин. Нефлавоноїдні сполуки листя представлені фенолами, похідними бензойної кислоти, циклогексен-1-карбоксильною, хлорогеновою, α -ліноленовою та аскорбіною кислотами, а також α -токоферолом, міо-інозитолом, 4,4'-біпіридином, дитерпеноїдами, костунолідом, стигмастеролом, лікопіном і лютеїном. Основними компонентами ефірної олії свіжих листків космеї хвостатої є α -кадінен, (E)-оцимен, 2,6-диметил-1,3,5,7-октатетраєн, α -копен, β -елемен, каріофілен, α -гумулен, γ -муролен, бергамотен, β -селінен, біциклогермакрен, α -фарнезен і δ -кадінен. Корені цього виду космеї містять такі сполуки, як Z-коніфериловий спирт-3'-ацетил-4-ізобутират, 1',2'-гідроксиконіфериловий спирт-3'-ізобутирол-4-ізобутират, 1'-ацетокси-евгенол-4-ізобутират, 1',2'-епокси-Z-коніфериловий спирт-3'-(2-метилбутирил)-4-ізобутират, 1',2'-епокси-Z-коніфериловий спирт-3'-ацетил-4-ізобутират і 1',2'-епокси-Z-коніфериловий спирт-3'-ізобутирил-4-ізобутират [109].

В Університеті Путра (Малайзія) методом ВЕРХ вивчено склад біологічно активних речовин 80 % метанольних та етанольних екстрактів трави космеї хвостатої. За результатами дослідження підтверджено наявність рамнозиду кверцетину, глюкозиду кверцетину, рутину та хлорогенової кислоти. Також були наявні неідентифіковані піки, які можливо відповідають іншим фенольним сполукам [129].

Дослідження науковців з Японії були присвячені вивченню БАР квіток космеї криваво-червоної (*Cosmos atrosanguineus* (Hook.) Voss) сорту *Choco Mocha* (з чорно-червоними квітками) та гібридних сортів космеї криваво-червоної з космеєю сірчано-жовтою (*Cosmos sulphureus* Cav.) сорту *Brown Rouge* (з сіро-фіолетовими квітками), *Forte Rouge* (з темно-червоними квітками), *Rouge Rouge* (з червоно-фіолетовими квітками) і *Noel Rouge* (з червоними квітками). Із чорних квіток космеї криваво-червоної сорту *Choco Mocha* були виділені два основних антоціани – ціанідин-3-О-глюкозид і ціанідин-3-О-рутинозид і три другорядні – ціанідин-3-О-малонілглюкозид, пеларгонідін-3-О-глюкозид і пеларгонідін-3-О-рутинозид. Із червоних квіток гібридного сорту *Rouge Rouge* виділені халкон бутеїн-4'-О-глюкозид і три мінорні флаванони. Встановлено, що загальний вміст антоціанів сортів *Choco Mocha* і *Brown Rouge* з чорно-червоним забарвленням квіток був у 3-4 рази вищий, ніж у сорту *Noel Rouge* з червоним забарвленням. Щодо загального вмісту халконів, то у сорті *Noel Rouge* він був у 10-77 разів вищим порівняно з іншими сортами – *Brown Rouge*, *Forte Rouge* і *Rouge Rouge* [110].

Цукаша Айвашина із співавторами дослідили хімічний склад квіток одинадцяти сортів космеї сірчано-жовтої, що культивуються в Японії. Із квіток сорту *Diabolo* був виділений новий 3-дезоксидантоціан, хімічна структура якого була встановлена як 5,7,2', 4'-тетрагідроксифлавіл-4'-О-β-D-глюкопіранозид, і отримав назву як космонідин-4'-О-глюкозид. Цей антоціанидин був виявлений в усіх досліджуваних сортах *Lamala Lemon*, *Sunrise*, *Dwarf Yellow*, *Cosmic Yellow*, *Carpet Gold*, *Mandarin*, *Cosmic Orange*, *Orange Flare*, *Cosmic Red* і *Sunset*. Також у квітках сорту *Diabolo* були ідентифіковані такі флавоноїди: сульфуретин-6-О-глюкозид, бутеїн-4'-О-глюкозид, кверцетин-3-О-глюкозид, лютеолін-7-О-глюкозид та еріодиктіол-7-О-глюкозид [106].

Дослідженням хімічного складу листя та квіток космеї сірчано-жовтої займались учені Мексики. У результаті фітохімічного аналізу в обох видах сировини встановлено наявність флавоноїдів, танінів, терпеноїдів, вуглеводів. Ба більше, у листі виявлені кумарини, а у квітках – хінони та стероли. За

результатами ВЕРХ в листках і квітках рослини ідентифіковано рутин та хлорогенову кислоту, а у квітках – ще й кверцетин і кофейну кислоту. Загальний вміст фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту в листі та квітках космеї сірчано-жовтої коливався в межах від $40,74 \pm 2,34$ до $124,11 \pm 7,77$ мг/г, флавоноїдів – від $50,16 \pm 7,65$ до $162,55 \pm 9,32$ мг/г, конденсованих танінів – від $5,33 \pm 1,80$ до $68,70 \pm 7,19$ мг/г [125].

Цянь Джана зі співавторами вивчив вплив різних концентрацій рослинного гормону абсцизової кислоти на накопичення фотосинтетичних пігментів та розчинних цукрів у сировині космеї сірчано-жовтої. Гормон у дозі 5, 10, 15 і 20 мг/л підвищував вміст як хлорофілів *a* та *b*, так і сумарний вміст хлорофілу і каротиноїдів: вміст хлорофілу збільшувався на 8,16 %, 6,41 %, 5,63 % і 1,36 %, а каротиноїдів – на 8,62 %, 7,14 %, 6,40 % і 1,48 % відповідно. Зроблено висновок, що вміст хлорофілу *a*, хлорофілу *b*, суми хлорофілів і каротиноїдів досягав максимуму при використанні абсцизової кислоти у дозі 5 мг/л. Щодо кількості розчинних цукрів, то зі збільшенням концентрації абсцизової кислоти їхній вміст зростав у коренях, стеблах і пагонах рослини: у дозі 5, 10, 15 і 20 мг/л вміст у коренях підвищувався на 12,01 %, 32,25 %, 34,51 % і 38,21 %, у стеблах – на 14,54 %, 16,95 %, 18,78 % і 22,05 %, у пагонах – на 6,70 %, 6,94 %, 8,16 % і 10,53 % відповідно. Але при застосуванні цього гормону у листі космеї сірчано-жовтої вміст розчинних цукрів зменшувався на 19,17 %, 0,18 %, 29,99 % і 39,23 % відповідно [131].

На кафедрі фармакології Державного коледжу університету Фейсалабад (Пакистан) проведено порівняльний аналіз водно-метанольних екстрактів двох видів космеї – космеї сірчано-жовтої та космеї двічіперистої. Попередній фітохімічний аналіз показав, що в обох рослинних екстрактах були присутні вуглеводи, білки, флавоноїди, антрахінони, дубильні речовини, терпеноїди, сапоніни, стероїди та алкалоїди. ВЕРХ аналіз виявив, що водно-метанольний екстракт космеї сірчано-жовтої містив кверцетин, хлорогенову, галову, кофейну, *n*-кумарову та ванілінову кислоти, тоді як космеї двічіперистої – кверцетин, галову, кофейну, хлорогенову та синапову кислоти [126].

Порівняльний аналіз етанольних, етилацетатних і гексанових екстрактів листя, стебел, квіток і коренів космеї двічіперистої, проведений індійськими ученими Інституту технології та менеджменту Ганді, показав, що етанольний екстракт листків містив сполуки терпенової природи, зокрема сапоніни та стероїди, флавоноїди, дубильні речовини, в етилацетатному екстракті встановлено наявність флавоноїдів, а гексановому – терпеноїди, флавоноїди, таніни та речовини глікозидної природи. Екстракти стебел також мали відмінності у складі біологічно активних речовин: найбагатший склад БАР встановлено у гексановому екстракті, який містив алкалоїди, терпеноїди, стероїди, сапоніни, флавоноїди, таніни, вуглеводи, етанольний – флавоноїди, сапоніни, вуглеводи, речовини з глікозидним зв'язком, етилацетатний – алкалоїди, стероїди, флавоноїди та глікозиди. Екстракти, одержані з квіток рослини, містили алкалоїди. Ба більше, в етанольному та етилацетатному екстрактах виявлені вуглеводи та стероїди, в етилацетатному та гексановому – сапоніни, а в етилацетатному ще й глікозиди. Усі досліджувані екстракти коренів мали майже ідентичний склад речовин, а саме алкалоїди, глікозиди, терпеноїди та стероїди, в етанольному також ідентифіковано флавоноїди та таніни, а в етилацетатному – таніни. Загальний вміст фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту та вміст флавоноїдів у перерахунку на кверцетин був вищим у гексановому екстракті стебел космеї хвостатої та становив 790 мкг/мг і 150 мкг/мг відповідно [132].

Хімічний склад ефірної олії, виділеної з листя космеї двічіперистої з Південної Африки, аналізували методом ГХ-МС. У цій ефірній олії ідентифіковано та визначено вміст 34 сполук, які переважно належали до моно- (69,62 %) та сесквітерпенів (22,73 %). (*E*)- β -оцимен (50,23 %), гермакрен D (13,99 %), сабінен (9,35 %), α -кадінол (4,27 %), α -фарнезен (3,15 %) і терпінен-4-ол (3,04 %) визначені як основні компоненти цієї ефірної олії [152].

В іншому дослідженні вивчався компонентний склад летких сполук трави космеї двічіперистої. Ідентифіковано 49 речовин, серед яких превальювали 1,1-діетоксиетан (29,39 %), терпінеол та його ізомери (19,64 % сумарно),

алоаромадендреноксид та його ізомер (8,06 % сумарно), каріофіленоксид (3,6 %), кубенол (1,88 %), ар-гімахален-2-ол (1,83 %), борональ (1,74 %), *цис*-В/С-склареолоксид (1,64 %), платамбін (1,46 %), ізоаромадендрен епоксид (1,31 %), β -оплопенон (1,27 %), ізовалеріановий альдегід (0,86 %). У значних кількостях визначені вуглеводні генейкозан та його ізомер (5,96 %), докозан та його ізомер (3,29 % сумарно), пентакозан (1,4 %), а також такі речовини як [трицикло[4.4.0.0(5,9)]декан-10,2'-оксиран]-1-метил-4-ізопропіл-7,8-дигідрокси (2,3 %), 9-*цис*-ретиналь (1,96 %), тетрагідроактінідіолід (1,61 %), 1-гепта-тріакотанол (1,02 %) [59].

Науковцями низки університетів Португалії вивчено компонентний склад летких сполук квіток космеї двічіперистої. Леткі сполуки представлені аліфатичними вуглеводнями – додеканом і тетрадеканом, альдегідами – нонаналем, кетонами – 6-метил-5-гептен-2-оном, естерами – етилгексаноатом, гексилацетатом, метиловим естером тимолу, гексил-2-метилбутаноатом, геранілацетатом, терпенами – α -гваєном, β -каріофіленом, γ -муролоном, α - і δ -кадіненом, стиролом, сабіненом, β -мірценом, *n*-цименом, лімоненом, β -оцименом, (*E*)-сабіненгідратом, *n*-цимененом, ліналоолом, 1,3,8-*n*-ментатрієном, (-)-камфорою, нео-ало-оцименом, ментолом, (*Z*)-кадінан-1(6),4-дієном. Ба більше, у квітках космеї двічіперистої було визначено вміст гідролізованих танінів ($82,90 \pm 7,40$ мг/г), флавоноїдів ($44,50 \pm 3,30$ мг/г) і антоціанів ($4,18 \pm 0,09$ мг/г) [118].

Іранськими науковцями проведено порівняльний аналіз квіток, коренів, листя та стебел трьох сортів космеї двічіперистої сортів *Dazzler*, *Xanthos*, *Sensation Pinkie* та трансгенної кореневої культури космеї сорту *Dazzler* щодо вмісту апігеніну. Встановлено, що квітки сорту *Dazzler* мали найвищий вміст апігеніну – 0,799 мг/100 мг сухої ваги, а листя сорту *Sensation Pinkie* найнижчий – 0,089 мг/100 мг сухої ваги. Вміст апігеніну в трансформованих коренях космеї сорту *Dazzler* був значно вищим (0,797 мг/100 мг сухої ваги), ніж у не-трансформованих (0,42 мг/100 мг сухої ваги) [107].

У результаті дослідження хімічного складу насіння космеї двічіперистої науковцями Школи хімії та хімічної інженерії Юньнаньського педагогічного університету в сировині ідентифіковані такі сполуки: трицин (N-(2-гідрокси-1,1-біс(гідроксиметил)етил)гліцин); флаван бутин; флавори – лютеолін, хризоеріол; флавоноли – кверцетин-5-O- β -D-глюкопіранозид, кверцетин; халкони – 2'-гідрокси-4,4'-диметоксихалкон, бутеїн, 3,2'-дигідрокси-4,4'-диметоксихалкон, α -гідроксибутеїн; лігнан баланофонін В (рис. 1.3), β -ситостерин, н-бутилгалат, гексакозиловий ефір Е-ферулової кислоти, 3,4-дигідроксибензойна та бензойна кислоти [127].

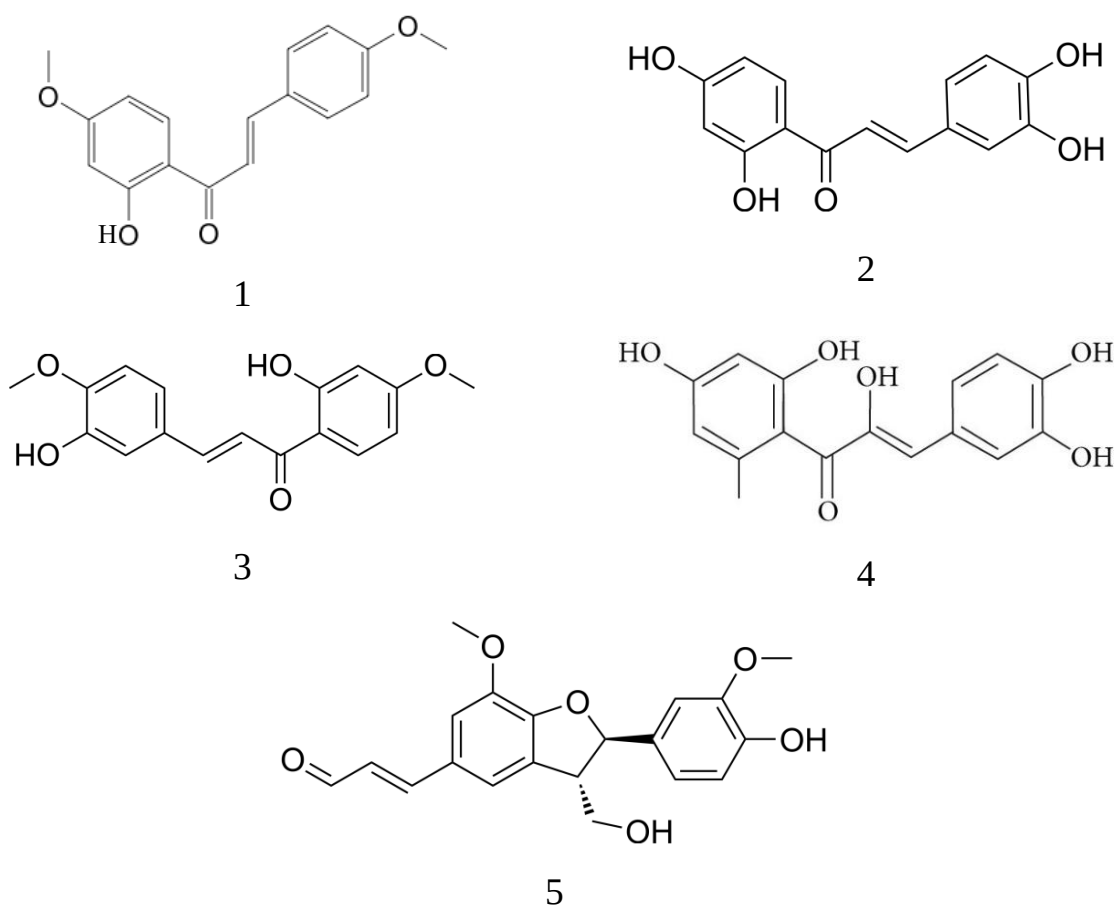


Рис. 1.3 Структурні формули халконів і лігнанів насіння космеї двічіперистої: 1 – 2'-гідрокси-4,4'-диметоксихалкон, 2 – бутеїн, 3 – 3,2'-дигідрокси-4,4'-диметоксихалкон, 4 – α -гідроксибутеїн, 5 – баланофонін В

Коші Саїто дослідив флавоноїдний склад квіток космеї двічіперистої, що культивується в Японії. Науковцем були виділено та встановлено струк-

туру двох глікозидів флавону – хризоеріол-7-О-глюкуроніду і лютеолін-7-О-глюкуроніду [167].

В іншому дослідженні в'єтнамськими вченими також вивчався компонентний склад флавоноїдів пурпурових і білих квіток космеї двічіперистої. Із досліджуваних видів сировини виділено в індивідуальному стані такі флавоноїдні сполуки: 7,3',4'-тригідрокси-6-метоксаурон, 2'-гідрокси-4,4'-диметоксихалкон, 7,2',5'-тригідроксифлавіон і 5,7,3',4'-тетрагідроксифлавіон (рис. 1.4) [139].

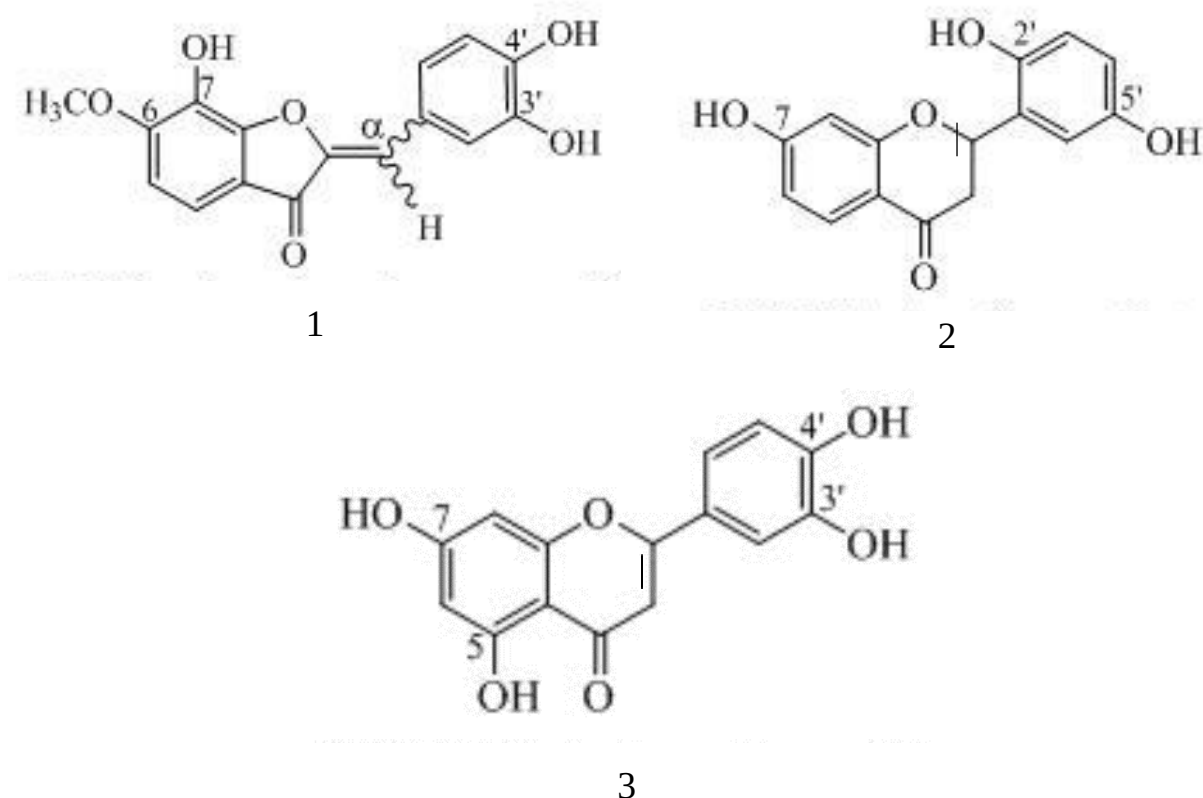


Рис. 1.4 Структурні формули деяких флавоноїдів квіток космеї двічіперистої: 1 – 7,3',4'-тригідрокси-6-метоксаурон, 2 – 7,2',5' – тригідроксифлавіон, 3 – 5,7,3',4' – тетрагідроксифлавіон

Португальськими дослідниками Маргаридою Тейшейрою зі співавторами проведено вивчення складу антоціанів квіток космеї двічіперистої методом РХ-МС. Ідентифіковано п'ять антоціанів: два похідних ціанідину – ціанідин-3-О-глюкозид і ціанідин-3-О-(6''-р-кумароїл-глюкозид), два похідних пеонідину – пеонідин-3-О-глюкозид і пеонідин-3-О-(6''-р-кумароїл-

глюкозид), похідне дельфінідину – дельфінідин-3-О-(6''-р-кумароїл-глюкозид) (рис. 1.5) [135].

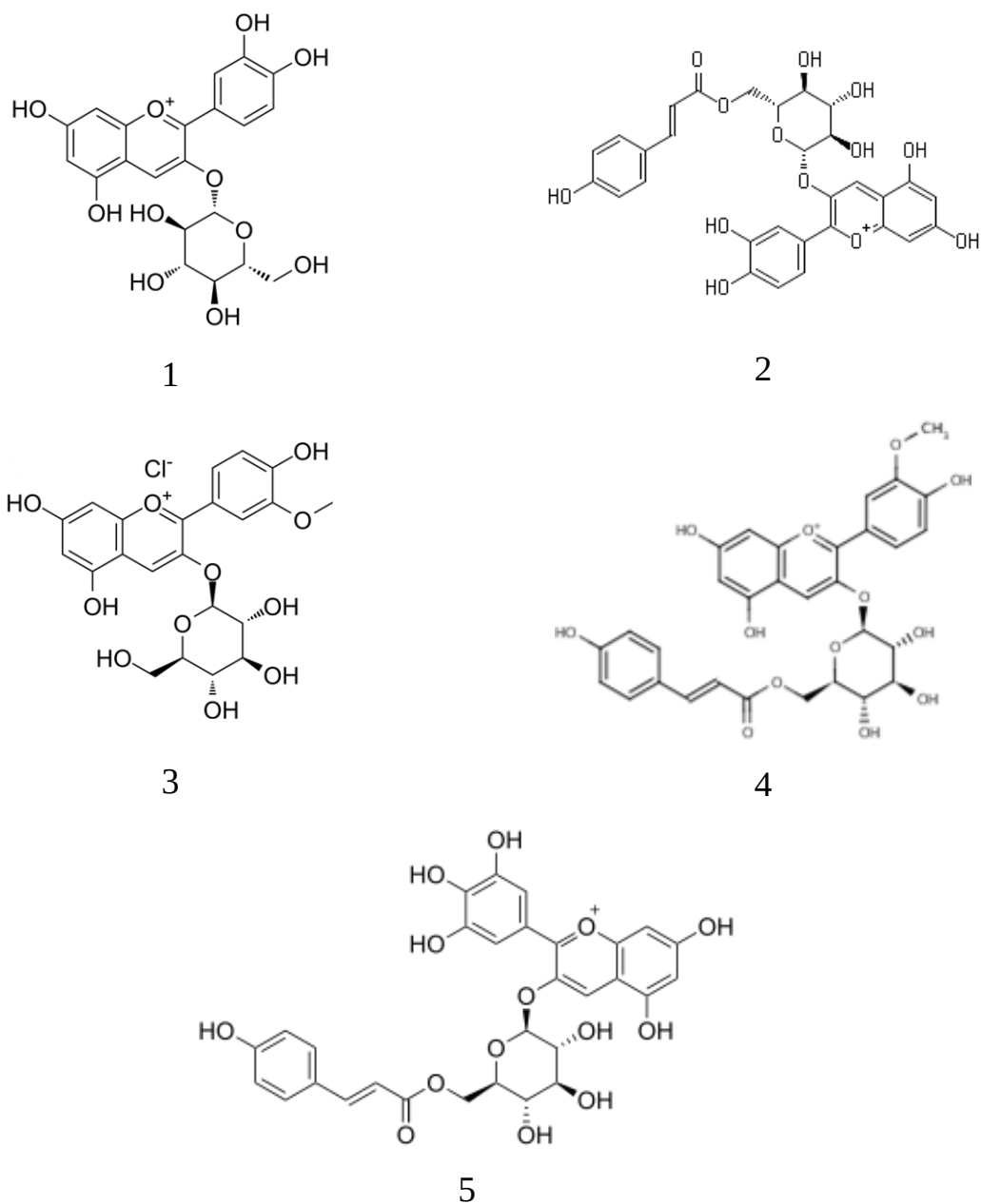


Рис. 1.5 Хімічна структура антоціанів квіток космеї двічіперистої: 1 – ціанідин-3-О-глюкозид, 2 – ціанідин-3-О-(6''-р-кумароїл-глюкозид), 3 – пеонідин-3-О-глюкозид, 4 – пеонідин-3-О-(6''-р-кумароїл-глюкозид), 5 – дельфінідин-3-О-(6''-р-кумароїл-глюкозид)

Корейськими дослідниками з квіток космеї двічіперистої виділено та за допомогою ЯМР-, ІЧ- та мас-спектроскопії встановлено хімічну структуру

двох фенольних сполук: бензил-О-β-D-глюкопіранозид і 2-фенілетил-О-β-D-глюкопіранозид (рис. 1.6) [142].

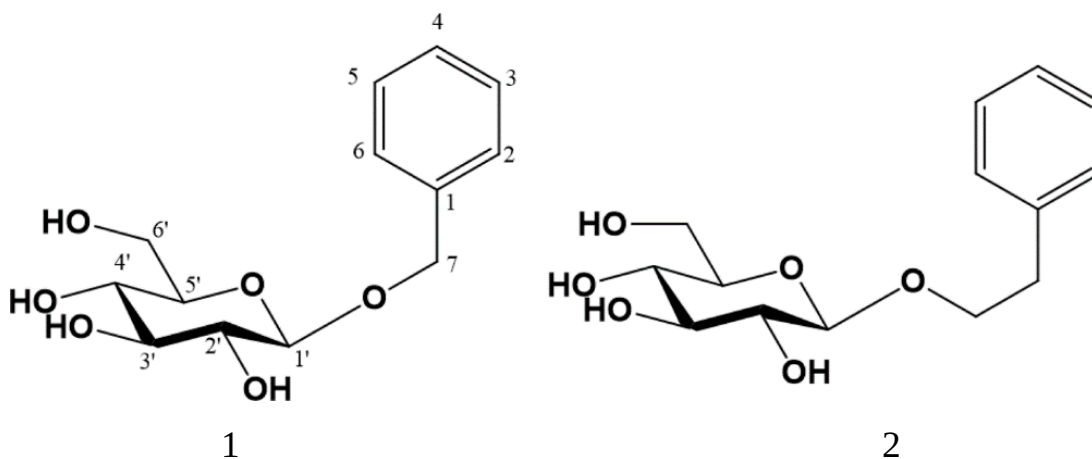


Рис. 1.6 Хімічні формули фенольних сполук, ідентифікованих у квітках космеї двічіперистої: 1 – бензил-О-β-D-глюкопіранозид, 2 – 2-фенілетил-О-β-D-глюкопіранозид

За даними індійських науковців Шарми Кірану і Зафар Рашидуза, таракастерол і тараксерол містяться у квітках космеї двічіперистої (рис. 1.7) [169].

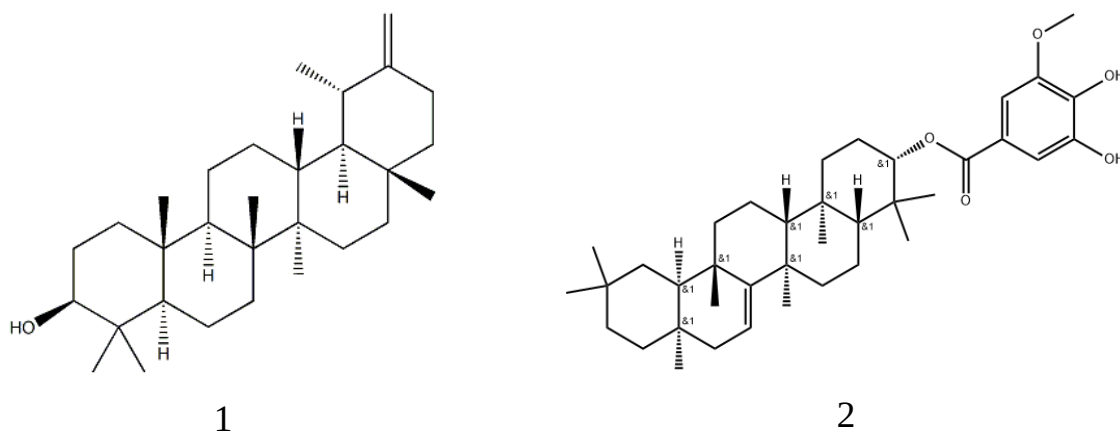


Рис. 1.7 Формули таракастеролу (1) і тараксеролу (2), що виділені з квіток космеї двічіперистої

Вивченням каротиноїдів у екстрактах зі свіжих та висушених пелюсток космеї двічіперистої займалися вчені Таїланду та США. Вони ідентифікували шість основних каротиноїдів – β-каротин, β-криптоксантин, неоксантин, лю-

теїн, віолаксантин і зеаксантин. Сумарний вміст каротиноїдів в екстрактах пелюсток мав такі значення: $769,00 \pm 0,25$ мг/кг зі свіжої та $2,26 \pm 0,50$ мг/кг із висушеної сировини. Також визначено сумарний вміст каротинів і ксантофілів у екстрактах зі свіжої сировини, який склав $305,00 \pm 0,25$ мг/кг і $464,00 \pm 0,25$ мг/кг, та з висушеної – $1,748 \pm 0,60$ мг/кг і $1,512 \pm 0,40$ мг/кг відповідно. Лютеїн виявився основним каротиноїдом, вміст якого становив близько 77 % від загальної кількості каротиноїдів як в екстрактах зі свіжої, так і з висушеної сировини [172].

У пелюстковому воску космеї двічіперистої Бушаузом Крістофером зі співавторам ідентифіковані та кількісно визначені чотири класи довголанцюгових сполук. Перші два належали до гомологічного ряду алканових 1,2- і 1,3-діолів з карбоновим ланцюгом від C:20 до C:26. Верхня та нижня поверхні пелюсток містили 0,11 та 0,09 мкг/см² 1,2-діолів відповідно. Вміст 1,3-діолів був на порядок меншим, ніж 1,2-діолів. Обидва класи мали подібний розподіл довжини ланцюга: C:20 – 6–20 %, C:22 – 59–73 % і C:24 – 20–31 %. Інші два класи сполук були первинними та вторинними моноацетатами C:20–C:24 1,2-діолів. Моноацетати мали профілі довжини ланцюга, подібні до вільних 1,2-діолів, і становили 0,04 та 0,09 мкг/см² на адаксіальній і абаксіальній поверхнях відповідно. Співвідношення діол-1-ацетатів до діол-2-ацетатів були в середньому близькі [121]. В іншому дослідженні цього науковця було виявлено, що віск пелюсток містить надзвичайно високі концентрації жирних кислот C:22 і C:24 і первинних спиртів, ніж у воску листя і стебла. Детальний аналіз виявив чіткі відмінності як між восками на адаксіальній та абаксіальній поверхнях пелюстки, так і між епікутикулярними та інтракутикулярними восками [120].

1.3 Фармакологічні властивості рослин роду Космея

Вивчено вплив етанольного екстракту космеї хвостатої на проліферацію різних ліній ракових клітин людини. Екстракт рослини виявив цитоток-

сичну дію на лінії ракових клітин CACO-2 ($IC_{50} = 91,7$ мкг/мл) протягом 72 годин інкубації, але не продемонстрував інгібування клітинної проліферації для ліній MCF-7, MDA-MB та HepG2. Також дослідження екстракту, що містив сапоніни, білок, рутин, кверцитрин і кверцетин, продемонстрували дозозалежну цитотоксичність для клітинної лінії Hct116 та інгібування клітинної міграції, інвазії та клоногенності [108].

В іншому дослідженні оцінку цитотоксичності екстрактів листя космеї хвостатої проводили з використанням лінії ракових клітин *Hella*. Етанольний екстракт листя продемонстрував значення $IC_{50} 89,90 \pm 1,30$ мкг/мл проти клітин *Hella*, що вказує на пригнічення росту раку. Щодо етилацетатного екстракту, він виявляв цитотоксичну активність із значенням $IC_{50} 6,31$ ppm, що вказує на його вищу ефективність, ніж етанольного [109].

При вивченні антиоксидантних властивостей етанольного екстракту космеї двічіперистої встановлено, що він виявив високу активність у відновленні Fe^{3+} , значно уповільнював процес окиснення зразка тіобарбітурової кислоти та феруму тіоціанату порівняно з контролем [114]. Дослідження інших науковців показали, що значення IC_{50} етанольного екстракту щодо інгібування радикалів DPPH коливалося від 32 до 55 мкг/мл. Також виявлено, що він має здатність знижувати ABTS зі значенням $IC_{50} 31,97 \pm 1,42$ г/мл і зменшувати вміст феруму (Fe^{3+}) приблизно на $172,00 \pm 1,00$ моль TE/свіжу вагу або $50,08 \pm 0,71$ мг еквівалента аскорбінової кислоти/г [109].

Вивчення антимікробної активності екстракту космеї хвостатої проти *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* і *Candida albicans* показав, що у дозі 100 мг/мл і часі експозиції 90 хв він був ефективним проти *Staphylococcus aureus* і *Bacillus subtilis* [108]. Згідно з результатами іншого дослідження, встановлено, що бактеріальна активність ефірної олії зі свіжого листя рослини може пригнічувати *Salmonella* sp. Однак етанольний екстракт мав більш високий рівень інгібувальної активності щодо інших бактерій, таких як *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* і *Vibrio cholerae*. Ба більше, повідомлялося, що метанольний

екстракт листя цього виду космеї пригнічував ріст *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* у концентрації 0,05 % протягом 10 хв і 15 хв відповідно. Інші екстракти, гексановий, етанольний та діетилово-етерний, також виявили здатність пригнічувати ріст *Staphylococcus aureus*, що виражалося значеннями МІК 25, 6,25, 6,25 мг/мл відповідно [109, 173].

Виражений протигрибковий потенціал встановлено для гексанового, етанольного та діетилово-етерного екстрактів космеї хвостатої, які пригнічували ріст *Candida albicans* із значеннями МІК 25, 6,25, 6,25 мг/мл відповідно [109, 173]. Ба більше, етилацетатний екстракт демонстрував пригнічення кількох штамів грибів, знайдених на деревах, а саме *Phytophthora palmivora* (на *Theobroma cacao* L.), *Colletotrichum gloeosporioides* (на *Carica papaya* L. та *Mangifera indica* L.) з 52,0 %, 23,5 % і 18,0 % пригнічення росту відповідно [109]. Ба більше, для хлороформного екстракту листя встановлено антимуtagenні, протимікробні та протигрибкові ефекти [109, 173].

Метанольний і водний екстракти листя космеї хвостатої у дозі 200 мг/кг зменшували запальний процес, пригнічували індукований карагеном набряк лап у мишей протягом 4 год. Ба більше, етанольний екстракт листя запобігав агрегації тромбоцитів, спричиненій аденозиндифосфатом, зі значенням IC_{50} 87,26 мг/мл [109].

Оцінку антидіабетичних властивостей листя космеї хвостатої у щурів з ожирінням і діабетом з використанням метаболічного підходу показав, що 80 % етанольний екстракт у дозі 300 мг/кг знижував рівень глюкози до нормального рівня, який співвідносився з аналогічним у групі, яка отримувала 200 мг/кг метформіну [108, 109]. В іншому повідомленні зазначалося, що екстракт космеї хвостатої помітно знижував рівень глюкози в плазмі крові порівняно з контрольною групою протягом 1 місяця [173].

Дослідження, проведені низкою науковців, встановили інгібувальну активність екстракту космеї хвостатої по відношенню до ферментів α -глюкозидази та α -амілази, причому для першого спостерігався вищий рівень пригнічення [173].

Також восьмижневе рандомізоване контрольоване дослідження свідчило про нормалізацію рівня глюкози в плазмі крові пацієнтів з діабетом II типу, які отримували добавки з космеї хвостатої. Ба більше, спостерігалось зниження рівня інсуліну в сироватці крові натще. Спостерігалось зниження НОМА-IR і збільшення QUICKI, що означало покращення чутливості до інсуліну [173].

Попереднє дослідження водного екстракту листя космеї хвостатої показало, що у дозах 500 і 1000 мг/кг він знижував частоту серцевих скорочень і амплітуду ударного об'єму. Ба більше, гексановий і дихлорметановий екстракти позитивно впливали на гіпертензію через інгібування АПФ [109, 173].

Для водного екстракту листя космеї хвостатої у дозі 500 мг/кг встановлено здатність захищати від пошкодження кістки при остеопорозі у постменопаузі. Екстракт не мав негативного впливу на остеокласти, посилював параметри динамічної та клітинної гістоморфометрії, покращував біомеханічні характеристики загоєної кістки. Ба більше, його використання посилювало резорбцію кісткової тканини, підвищувало рівень інтерлейкіну-1 і піридиноліну в сироватці крові, збільшувало об'єм остеїду, підвищувало швидкість опозиції мінералів і високу поверхневу здатність остеобластів [109, 173].

Етанольний екстракт листя космеї хвостатої у дозі 1000 ppm інгібував панкреатичну ліпазу ($21,7 \pm 1,3$ %). Ба більше, у дозі 200 мг/кг він був ефективним у контролі збільшення ваги, маси вісцерального жиру, загального холестерину в плазмі, тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ, лептину та інсуліну. Виявлено, що екстракт підвищував рівень холестерину ЛПВЩ у щурів. У дозі 400 мг/кг мав виражений вплив на регенерацію тканин підшлункової залози [109].

Гепатопротекторний ефект космеї хвостатої оцінювали за вмістом ключових ферментів печінки, таких як аланінамінотрансфераза, лужна фосфатаза та аспаратамінотрансфераза, а також за загальним білірубінном у плазмі крові. Було встановлено, що водний екстракт листя у дозі 1000 мг/кг за-

хищав життєво важливі органи мишей, включаючи легені, нирки та шлунок, що вказує на його гепатопротекторні властивості [109].

Для етанольного екстракту космеї хвостатої встановлено здатність підвищувати рухливість, кількість і морфологічні якості сперматозоїдів. Проте водний екстракт у дозі 500 мг/кг протягом 28 днів не мав значного впливу на фертильність і масу тіла самок мишей порівняно з контролем. Ба більше, було виявлено, що етанольний екстракт збільшував виділення сечі у щурів і зменшував об'єм передміхурової залози, що може бути ефективним для контролю репродуктивного здоров'я щурів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Обидва екстракти не показали жодного негативного впливу на фертильність самок мишей [109].

Антиоксидантні властивості петролейно-етерного, хлороформного, метанольного і водного екстрактів з квіток космеї сірчано-жовтої визначали шляхом вимірювання зменшення поглинання радикала DPPH за довжини хвилі 517 нм. У результаті дослідження встановлено, що метанольний екстракт квіток мав найвищу антиоксидантну активність [117]. Вивченням антиоксидантної активності також займалися мексиканські науковці: досліджувалась здатність екстрактів космеї сірчано-жовтої поглинати вільні радикали DPPH, інгібувати перекисне окиснення ліпідів, а також киснево-радикальна антиоксидантна ємність і ферумвідновлювальна здатність. Результати аналізу свідчать, що метанольний екстракт листя продемонстрував найсильнішу активність поглинання радикалів DPPH зі значенням IC_{50} $0,196 \pm 0,03$ мг/мл. Також встановлено, що найвища ферумвідновлювальна здатність притаманна етанольному екстракту квіток і метанольному екстракту листя з IC_{50} $0,30$ мг/мл та $0,31$ мг/мл відповідно. Найвищий відсоток інгібування перекисного окиснення ліпідів продемонстрував етанольний екстракт квіток, який становив $83,83 \pm 4,66$ %; найнижче значення було визначене для метанольного та етанольного екстрактів листя – $61,99 \pm 4,54$ % і $61,72 \pm 15,19$ % відповідно. Киснево-радикальна антиоксидантна ємність екстрактів листя та квіток космеї сірчано-жовтої коливалася від $1,22 \pm 1,14$ до $4,88 \pm 0,21$ мкмоль у

перерахунку на 6-гідрокси-2, 5, 7, 8-тетраметилхроман-2-карбонова кислота (Trolox) [125].

В іншому дослідженні повідомлялося, що сировина космеї хвостатої має антиоксидантну здатність, яка не поступається антиоксидантній активності L-аскорбінової кислоти. Таким чином, як фармакологічний агент вона може відігравати значну роль при таких стоматологічних захворюваннях, як гінгівіт, пародонтит та періімплантит, а також в галузі реставраційної стоматології. Інше потенційне застосування антиоксидантних властивостей космеї хвостатої може бути застосоване у випадку раку порожнини рота, оскільки вона має здатність зменшувати ріст клітин і проліферацію карциноми порожнини рота [173].

Дослідження антигельмінтної активності водного, етанольного, метанольного, дихлоретанового та метанольно-дихлоретанового екстрактів космеї сірчано-жовтої проводили з використанням *Onchocerca ochengi*, філярії великої рогатої худоби, яка за філогенією найбільше споріднена з *Onchocerca volvulus* людини. Етанольний екстракт коренів продемонстрував найвищий рівень антионхоцеркозної активності зі значенням LC_{50} 31,17 г/мл, що було вище, ніж LC_{50} референс-препарату івермектину (42,78 г/мл). Інші екстракти мали низький рівень активності. Одноразове введення екстракту в дозі 2000 мг/кг не призвело до загибелі тварин чи інших важких ефектів у поведінці. Щоденне пероральне введення водно-етанольних екстрактів коренів у дозах 250, 500 і 750 мг/кг призводило до підгострої токсичності, порушення патернів росту тварин і змін печінки та нирок [117].

Антибактеріальну активність екстрактів космеї сірчано-жовтої, збагачених наночасточками срібла, оцінювали на основі затримки зон росту мікроорганізмів. Встановлено, що екстракти сильно пригнічували ріст бактеріальних збудників *Klebsiella pneumoniae*. Зона затримки росту *Escherichia coli* становила 14,3 мм на 0,3 мм, спостерігалось зменшення росту грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* із зоною інгібування 11,2×0,8 мм. Ба бі-

льше, ефективне пригнічення росту (14,2 мм) спостерігалось для *Candida albicans* [117].

Для космеї сірчано-жовтої притаманна антидіабетична активність. Рослина виявляє високу дозозалежну інгібіторну активність щодо амілази та глюкозидази [117].

Вивчено гепатопротекторні властивості водно-метанольного екстракту космеї сірчано-жовтої. Для індукції гепатотоксичності використовували парацетамол у дозі 1 г/кг. Через 24 год після цього брали кров на біохімічні показники печінки та вилучали печінку для гістологічного дослідження. Досліджуваний екстракт суттєво знижував рівень аланінамінотрансамінази та загального білірубіну, а також захищав гепатоцити від індукованої парацетамолом гепатотоксичності [117].

Пакистанськими вченими проведено дослідження щодо наявності гепатопротекторної активності водно-метанольних екстрактів космеї сірчано-жовтої та космеї двічіперистої. Визначено, що екстракти обох рослин значно знижували рівень аланінамінотрансамінази та загального білірубіну залежно від дози і захищали гепатоцити від індукованої парацетамолом гепатотоксичності [126].

Іранськими вченими здійснено оцінку антиоксидантної активності екстрактів коренів і трансгенної кореневої культури космеї двічіперистої сорту *Dazzler* за допомогою методу відновлення феруму антиоксидантами (FRAP). Результати показали, що активність поглинання радикалів FRAP трансгенних коренів космеї двічіперистої досліджуваного сорту ($668,1 \pm 64,33$ мкМ $\text{Fe}^{2+}/\text{г}$) була значно вищою, ніж у нетрансформованих коренів ($426,23 \pm 47,29$ мкМ $\text{Fe}^{2+}/\text{г}$) [107].

В іншому дослідженні етанольні екстракти з висушених суцвіть космеї двічіперистої сортів *Dazzler*, *Rosea* і *Purity* вивчали на наявність антиоксидантної, протизапальної та гіполіпідемічної активностей. Встановлено, що екстракти сортів *Dazzler* і *Rosea* мали високу здатність до зниження накопичення перекисних сполук порівняно з екстрактом сорту *Purity*. Усі досліджувані

екстракти достовірно знижували стадію ексудації порівняно з контрольною групою тварин на 50 % (сорт *Purity*), 52 % (сорт *Rosea*) та 40 % (сорт *Dazzler*), що свідчило про наявність протизапальної активності. При вивченні гіполіпідемічної активності визначено, що введення тваринам досліджуваних екстрактів сортів *Purity*, *Rosea*, *Dazzler* призводило до зниження вмісту холестеролу в сироватці крові на 44 %, 47 % і 50 %, а тригліцеридів на 52 %, 52 % і 57 % відповідно. Обидва показники досягали рівня норми та достовірно не відрізнялися від значень у інтактних тварин [98].

У дослідженні корейських учених проведено попереднє вивчення антиоксидантної активності та антигенотоксичного ефекту квіток космеї двічіперистої чотирьох різних кольорів (білого, рожевого, помаранчевого та фіолетового). Антиоксидантні властивості оцінювали шляхом визначення сумарного вмісту фенолів, DPPH RSA, ABTS RSA та RP. У метанольному екстракті з фіолетових квіток (в концентрації 1 мг/мл) визначено найвищий сумарний вміст фенолів (1013 мкМ), а IC_{50} DPPH RSA, ABTS RSA та RP мали значення 0,61, 1,48 і 0,82 мг/мл відповідно. Антигенотоксичний ефект цього екстракту на пошкодження ДНК, викликане H_2O_2 в лейкоцитах людини, оцінювали методом ДНК-комет. Встановлено, що попередня обробка екстрактом призводила до значного зниження окисного пошкодження ДНК у концентрації 500 мкг/мл для екстрактів, за винятком екстракту з квіток фіолетового кольору. Значення ED_{50} метанольного екстракту з білих квіток продемонструвало найвище пригнічення (0,40 мг/мл) пошкодження ДНК, спричиненого перекисом водню. Антигенотоксичний ефект інших екстрактів мав таку послідовність: з помаранчевих > рожевих > фіолетових квіток [115].

Дослідження антиоксидантної активності сировини космеї двічіперистої, проведені Теджасві Джасті зі співавторами, показали, що найвищий відсоток інгібування спостерігався для гексанового екстракту листя в концентрації 120 мкг/мл – 88,86 %. Етанольний екстракт стебел мав найвищий відсоток інгібування у дозі 60 мг/мл – 89,92 %. Етилацетатний екстракт квіток і коренів космеї двічіперистої досягали максимального відсотка інгібування в

концентрації 60 мг/мл, що становило 91,42 % і 97,00 % відповідно. Також було визначено антимікробні властивості екстрактів сировини космеї двічіперистої. Встановлено, що для етанольного, етилацетатного та гексанового екстрактів стебел зони затримки ріст *Aspergillus niger* MTCC 961 були максимальними порівняно з іншими видами сировини та мали такі значення $21,0 \pm 0,8$ мм, $20,0 \pm 0,4$ мм і $24,0 \pm 0,6$ мм, *Klebsiella pneumonia* MTCC 9024 – $18,0 \pm 0,2$ мм, $14,0 \pm 0,1$ мм і $12,0 \pm 0,4$ мм відповідно. Проти *Staphylococcus aureus* MTCC 3160 ефективними були етилацетатний і гексановий екстракти стебел з зонами затримки росту $17,0 \pm 0,2$ мм і $22,0 \pm 0,1$ мм відповідно. Найбільше пригнічення росту *Trichophyton mentagrophytes* MTCC 7687 спостерігалось для етанольного екстракту стебел ($22,0 \pm 0,1$ мм) та етилацетатних екстрактів квіток і коренів космеї двічіперистої ($2,01 \pm 0,4$ мм і $26,0 \pm 0,2$ мм відповідно) [132].

Вивченням антибактеріальних властивостей ефірної олії космеї двічіперистої займалися науковці з Південної Африки. Досліджувана олія пригнічувала ріст усіх бактерій при МІК у діапазоні від 0,16 до 0,63 мг/мл. МІК грампозитивних штамів становила від 0,16 до 0,31 мг/мл, тоді як для грамнегативних бактерій – від 0,31 до 0,63 мг/мл. Грампозитивні бактерії були більш чутливі до ефірної олії, ніж грамнегативні бактерії. *Staphylococcus aureus* (OK2a і OK2b) мав МІК 0,16 мг/мл, тоді як *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 інгібувався при 0,31 мг/мл. *Escherichia coli* ATCC 8739 і *Shigella sonnei* ATCC 29930 були інгібовані при МІК 0,63 мг/мл, тоді як інші грамнегативні бактерії, *Proteus vulgaris* CSIR 0030, *Enterobacter faecalis* KZN і *Shigella flexineri* KZN були інгібовані при 0,31 мг/мл [152].

Антибактеріальну дію екстрактів космеї двічіперистої з білими, рожевими та фіолетовими квітками вивчали проти *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*. Серед досліджуваних екстрактів найкращу антибактеріальну дію проти усіх бактерій виявили етилацетатні екстракти. Хлороформні екстракти були ефективними проти *Staphylococcus aureus* [143].

Ларвіцидну та пупіцидну активність водного, етанольного та гексанового екстрактів листя космеї двічіперистої аналізували в концентраціях 0,1–10 мг/мл, а інсектицидні властивості – у кількостях від 0,25 до 2 г. Смертність личинок оцінювали за допомогою Probit-аналізу. Етанольний екстракт показав ларвіцидну активність проти личинок москітів (*Culex quinquefasciatus* Say.) зі значенням LC_{50} 1,18 мг/мл, гексановий екстракти – 1,27 мг/мл. Гексановий екстракт виявляв пупіцидну активність проти лялечок москітів із значенням LC_{50} 1,16 мг/мл, тоді як етанольний мав LC_{50} 1,31 мг/мл [148].

Оцінку антиатопічної активності бензил-О-β-D-глюкопіранозиду та 2-фенілетил-О-β-D-глюкопіранозиду проводили з використанням клітинної лінії HaCaT, індукованої ультрафіолетовим світлом. Експериментальні дані показали, що жодна з двох сполук не виявила токсичності в діапазоні концентрацій від 1 до 1000 мкг/мл. При вивченні антиатопічної активності за допомогою тимус-асоційованого регуляторного хемотіну (TARC) обидві сполуки показали дозозалежну інгібувальну активність TARC. Так, бензил-О-β-D-глюкопіранозид показав значну активність навіть у низькому діапазоні концентрацій 10 мкг/мл. Ба більше, він продемонстрував вищу інгібувальну активність, ніж 2-фенілетил-О-β-D-глюкопіранозид [142].

1.4 Застосування рослин роду Космея у традиційній медицині та народному господарстві

Космея хвостата традиційно використовується для лікування опіків завдяки своїм антимікробним властивостям, при розтягненнях і м'язових спазмах [108].

Малайці та яванці вважають космею хвостату засобом проти старіння. Листя рослини використовують для поліпшення кровообігу, зміцнення кісток, при лікуванні діабету, гіпертензії, а завдяки ефірній олії – для усунення неприємного запаху з рота. Завдяки антимікробним властивостям рослину

застосовують для лікування бактеріальних і грибкових захворювань людини та рослин [108, 109].

У Малайзії та Індонезії космея хвостата є традиційною їстівною рослиною. Її вживають у вареному вигляді з рисом і рибою на грилі, сирого у складі салатів, приправлених соусом з анчоусів, соусом чилі з пасти з креветок і соусом із ферментованих креветок [108].

У сільськогосподарському аспекті космею хвостату використовують у Південно-Східній Азії як покривну рослину для мульчування садів і як зелене добриво, а також для виробництва ефірної олії. На Філіппінах місцеві жителі інкубують рис із листям рослини для приготування дріжджів [108].

Мексиканськими вченими досліджено вплив космеї двічіперистої на надої молока та утворення метану великою рогатою худобою. Було застосовано експериментальний план латинського квадрата 4×4 із використанням чотирьох багатоплідних корів голштинської породи з масою тіла $553,0 \pm 72,4$ кг у середині лактації та середнім надоем молока $17,3 \pm 3,0$ кг/день. Експеримент тривав 92 дні, які були розділені на чотири експериментальних періоди по 23 дні кожен. Усі корови мали вільний доступ до силосу з кукурудзи та люцерни у співвідношенні 50:50, 4 кг концентрату на добу та довільний доступ до води. Лікування полягало в додаванні 0,5 кг/день експериментальної рослини з однією контрольною обробкою без добавок. Встановлено, що космея двічіпериста зменшувала утворення метану на 16 % порівняно з контрольною дієтою. Її використання не впливало на кількість молока, його склад та вміст сухої речовини в ньому [156].

Космею хвостату висаджують у садах як декоративну рослину та для освіження повітря у Малайзії та Індонезії [108].

Висновки до розділу 1

Аналіз даних сучасної наукової літератури свідчить, що рослини роду Космея широко вирощуються в багатьох країнах світу. Рослини роду Космея

містять багатий склад БАР і виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей, зокрема антиоксидантну, гіпоглікемічну, антимікробну, антифунгальну тощо. Встановлено, що найбільш вивченими як у фітохімічному, так і фармакологічному аспекті є космея хвостата та космея сірчано-жовта. Відомості щодо досліджень космеї двічіперистої носять розрізнений характер, а в Україні вивчення цього виду не проводилося. Отже, фармакогностичне дослідження сировини космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.), що культивується на території України є актуальним.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ, РЕАКТИВИ, МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Характеристика об'єктів дисертаційних досліджень

Як об'єкти досліджень були обрані космеї двічіперистої трава, листя, суцвіття (в подальшому сировина квітки), стебла, насіння та корені суміші найбільш популярних сортів *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pinkie*, що культивуються в Україні (рис. 2.1) [60].



Рис. 2.1 Зовнішній вигляд космеї двічіперистої сортів *Dazzler* (А), *Sensation Pinkie* (Б), *Purity* (В)

Заготівлю сировини здійснювали в такі терміни: траву, листя, квітки та стебла – у фазі цвітіння рослини у липні – серпні, насіння та корені – у серпні-вересні 2021-2022 р. у Харківській і Полтавській областях (Україна). Зібрану сировину сушили у сушарках за температури 35 ± 5 °С.

Трава являла собою суміш стебел, листків, суцвіть різного розміру і квіток. У сировині проглядалися шматочки стебел циліндричної форми, вони голі, забарвлені у зелений колір; часточки листків із цілими краями, голих або слабо опушених, із загостреною верхівкою, зеленого забарвлення різної інтенсивності; фрагменти кошиків із язичковими квітками білого, рожевого або малинового кольору та трубчастими жовтими квітками (рис. 2.2).



Рис. 2.2 Трава космеї двічіперистої

Листки космеї двічіперистої – короткочерешкові, яйцеподібні в обрисі, дрібноперисторозсічені, з широко-розпростертою основою, завдовжки від 6 до 11 см, завширшки від 3 до 5 см. Сегменти голі або слабо опушені, мали вузько-лінійну форму, загострену верхівку, цільний край і кілька пар виростів по усій довжині з обох боків. Колір листової пластинки зелений (рис. 2.3).



Рис. 2.3 Листя космеї двічіперистої

Квітки являли собою блюдцеподібні кошики, що мали діаметр від 5 до 10 см, з квітконосами до 1 см або без них і плоским, ямчастим квітколожем, яке заповнене білою губчастою тканиною. Несправжньоязичкових квіток 8, завдовжки від 25 до 40 мм, білого, рожевого або малинового кольорів Трубчасті квітки численні, завдовжки 6–7 мм, жовтого кольору (рис. 2.4).



Рис. 2.4 Квітки космеї двічіперистої

Насіння голе, гладеньке, циліндрично-веретеноподібної форми, з дзьобиком на верхівці. Розмір насіння коливався від 7 до 16 мм (рис. 2.5).



Рис. 2.5 Насіння космеї двічіперистої

Корені мочкуваті, тонкі, волокнисті, циліндричної форми, 30–45 см за-
вдовжки. Зовнішня поверхня гладенька, жовтаво-коричневого кольору (рис.
2.6).



Рис. 2.6 Корені космеї двічіперистої

2.2 Відомості про реактиви, прилади та методи, що використовувались
під час проведення досліджень

Для проведення фітохімічного аналізу готували водні, 50 % і 70 % ета-
нольні витяги з трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів космеї двічі-
перистої. Співвідношення сировина – екстрагент – 1:5 та 1:10.

Попереднє вивчення БАР сировини космеї двічіперистої проводили хімічними реакціями і методом хроматографії (ПХ, ТШХ, ГХ, ГХ/МС, ВЕРХ) [77, 99].

Виявлення БАР у досліджуваних видах сировини космеї двічіперистої здійснювали такими хімічними реакціями:

- флавоноїди: ціанідинава реакція в модифікації Бріанта, 1 % етанольний розчин феруму (III) хлориду, 10 % етанольний розчин калію гідроксиду, 2 % етанольний розчин алюмінію хлориду, 2 % розчин плюмбуму ацетату;
- антоціани: 10 % розчин натрію гідроксиду, 10 % розчин плюмбуму (II) ацетату основного;
- дубильні речовини: 1 % розчин хініну хлориду, 1 % розчин желатини, розчин феруму (III) амонію сульфату;
- сапоніни: піноутворення, баритова вода, 10 % розчин плюмбуму ацетату, 1 % етанольний розчин холестеролу, реакція Лафона, реакція Сальковського, реакція Сан'є, визначення хімічної природи;
- вільні амінокислоти – 0,2 % розчин нінгідрину;
- полісахариди – 96 % етанол [76].

Проведення хроматографічних досліджень здійснювали з використанням:

- хроматографічного паперу «Filtrak» (FN 1, 4) (вільні амінокислоти, антоціани);
- пластинок з тонким шаром силікагелю «Silufol» та «Sorbfil» (органічні кислоти, антоціани, хлорофіли);
- ГХ (жирні кислоти);
- ГХ/МС (ефірна олія, тритерпеноїди);
- ВЕРХ (флавоноїди, зокрема бутеїн, фенольні кислоти, каротиноїди).

Вивчення БАР методом одновимірної та двовимірної ПХ та ТШХ проводили при температурі 20-25 °С у рухомих фазах:

- №1 – 15 % оцтова кислота;

№2 – етилацетат – мурашина кислота – оцтова кислота – вода (100:11:11:25);

№3 – мурашина кислота безводна – вода – бутанол (16:19:65);

№4 – мурашина кислота безводна – вода – метилетилкетон – етилацетат (10:10:30:50);

№5 – н-бутанол – оцтова кислота льодяна – вода (4:1:2);

№6 – петролейний етер- хлороформ (9:1) [38, 76, 99].

Для ідентифікації речовин хроматографування здійснювали зі стандартними зразками з подальшим порівнянням величин R_f , забарвлення зон у денному та флуоресценції в УФ-світлі до та після обробки хроматограм такими реактивами:

А – 0,1 % етанольний розчин нінгідрину;

Б – 0,2 % етанольний розчин бромкрезолового зеленого;

В – 10 % етанольний розчин натрію гідроксиду;

Г – етанольний розчин *n*-диметиламінобензальдегіда;

Д – пари аміаку;

Е – розчин 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру в метанолі [38, 76, 99].

Дослідження складу флавоноїдів і фенольних кислот проводили на базі Української лабораторії якості і безпеки продукції агропромислового комплексу Національного університету біоресурсів і природокористування України під керівництвом д.біол.н., професора Корнієнко В. І.

Визначення вмісту БАР у сировині космеї двічіперистої проводили за допомогою спектрофотометрії, гравіметрії, титриметрії, перегонки з водяною парою, використовуючи методики ДФУ та загальновідомі методики [33, 35, 37, 38, 56, 57, 93, 174].

Визначення вмісту *флавоноїдів* спектрофотометричним методом у сировині космеї двічіперистої проводили за методикою ДФУ 2.0, доповнення 1, монографія «Софори квітки^N» спектрофотометричним методом у перерахун-

ку на рутин. Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 425 нм [8, 33, 46].

Вміст *антоціанів* у досліджуваній сировині визначали спектрофотометричним методом, використовуючи методику ДФУ 2.0, том 3, монографія «Чорниці плоди, свіжі» [38, 42].

Для визначення вмісту *гідроксикоричних кислот* обирали методику ДФУ 2.0, том 3, монографія «Кропиви листя» (національна частина). Дослідження проводили методом спектрофотометрії за довжини хвилі 525 нм у перерахунку на хлорогенову кислоту [38, 74, 88].

Кількісне визначення *суми поліфенолів* проводили спектрофотометрично за методикою ДФУ 2.0, том 1, загальна стаття «Визначення танінів у лікарських засобах рослинного походження» [37, 45, 58, 86].

Визначення вмісту *ефірної олії* у сировині космеї двічіперистої визначали методом перегонки з водяною парою за методикою ДФУ 2.0, том 1, загальна стаття «Визначення вмісту ефірних олій в лікарській рослинній сировині» [37].

Вміст *тритерпенових сапонінів* визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 548 нм [174].

Кількісне визначення *каротиноїдів* і *хлорофілів* проводили спектрофотометричним методом, використовуючи методику [17, 50, 89]. Вимірювання оптичної густини здійснювали за довжини хвилі: каротиноїди – 441 нм, хлорофіл *a* – 665 нм, хлорофіл *b* – 649 нм.

Вміст *органічних кислот* у сировині космеї двічіперистої визначали титриметричним методом. Дослідження проводили за методикою ДФУ 2.0, доповнення 1, у національній частині монографії «Шипшини плоди^N» [33, 44, 49, 61].

Для визначення вмісту *вільних амінокислот* використовували спектрофотометричний метод у перерахунку на лейцин. Дослідження проводили за довжини хвилі 573 нм після попереднього утворення комплексу амінокислот з нінгідрином [57, 84, 93].

Кількісний аналіз *полісахаридів* проводили за методикою ДФУ 2.0, том 3, монографія «Алтеї трава^N» гравіметричним методом [38, 54, 87, 94].

Для визначення *елементного складу* сировини застосовували метод атомно-емісійної спектроскопії [5, 47, 53, 73, 90]. Дослідження проводили на базі відділу аналітичної хімії ім. А. Б. Бланка ДНУ НТК «Інститут монокристалів НАН України», під керівництвом м.н.с. Гришиної О. В.

Визначення *морфологічних ознак* сировини космеї двічіперистої проводили візуально неозброєним оком та за допомогою лупи (x10), розклавши на білому папері [75, 76].

Вивчення *анатомічної будови* сировини проводили за методикою ДФУ, стаття 2.8.23 «Мікроскопічне дослідження лікарської рослинної сировини» на препаратах з поверхні [37]. Мікропрепарати готували зі свіжої та повітряно-сухої сировини: свіжу сировину фіксували в суміші етанол – гліцерин – вода (1:1:1), повітряно-суху освітляли в хлоральгидраті. Дослідження здійснювали за допомогою мікроскопа Granum при збільшенні в 40-600 разів, фотографії знімали камерою для мікроскопа ScienceLab DCM820 з подальшою обробкою у програмах TSView 7 і Adobe Photoshop CC 2021.

Визначення показників якості ЛРС (втрата в масі при висушуванні, вміст загальної золи, золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті, екстрактивних речовин) та екстракту густого проводили за методиками ДФУ гравіметричним методом [37].

Втрату в масі при висушуванні визначали гравіметричним методом за методикою ДФУ 2.0, том 1, загальна стаття «Втрата в масі при висушуванні», вмісту *золи* – за методиками ДФУ 2.0, том 1, загальні статті «Загальна зола» та «Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті» [37].

Визначення *вмісту екстрактивних речовин* проводили за методикою ДФУ 2.0, том 3, монографія «Полин гіркий» [38]. Для вилучення суми біологічно активних речовин використовували воду очищену, етанол (96 %) та водний етанол різної концентрації (20 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %).

Технологічні параметри ЛРС визначали за відомими методиками [13, 52, 67, 105].

Дослідження *фармакологічної активності* екстрактів проводили *in vitro* та *in vivo*.

Згідно з вимогами ДФУ, загальний текст «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N» [36] результати експериментальних досліджень статистично, використовуючи критерій Ст'юдента та однофакторний дисперсійний аналіз.

2.3 Методики визначення БАР у сировині космеї двічіперистої

1. Методики ВЕРХ-аналізу.

Фенольні сполуки (флавоноїди, зокрема бутеїн, фенольні кислоти) визначали на рідинному хроматографі Shimadzu HPLC-system, ser.20 з діодноматричним детектором:

- колонка Phenomenex Luna C18, довжиною 250 мм і діаметром 4,6 мм, з розміром частинок наповнювача 5 мкм;
- температура колонки – 35 °С;
- довжина хвилі детектування – 330 нм;
- швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв;
- об'єм проби, що вводився – 5 мкл;
- рухома фаза: елюент А – 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді; елюент Б – 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі.

Час хроматографування (хв)	Елюент А, %	Елюент Б, %
0–25	85 → 35	15 → 65
25–30	35 → 0	65 → 100
30–31	0 → 85	100 → 15

Компоненти ідентифікували за часом утримування та відповідності УФ-спектрів речовині-стандарту [9, 97].

Склад *каротиноїдів* аналізували на рідинному хроматографі Hewlett-Packard 1100 з діодним детектором:

- колонка зі зворотною фазою C30 (4,6 × 250 мм, ODS 5 мкм), що працює при 22 °C, детектуючи за довжини хвилі 450 нм;
- елюент – суміш ацетонітрилу та метанолу (65:35);
- швидкість потоку – 1,0 мл/хв;
- об'єм проби – 25 мкл.

Каротиноїди ідентифікували за часом утримування та спектрами поглинання в УФ/видимій областях, порівнюючи з еталонними стандартами та використовуючи діодну матрицю для вимірювання спектральних властивостей окремих піків (від 300 до 600 нм) на висхідному схилі, вершині та низхідному схилі для перевірки чистоти піків. Концентрацію каротиноїдів визначали методом зовнішнього стандарту [172].

2. Визначення *жирнокислотного складу* проводили на газовому хроматографі «Селміхром-1» з полум'яно-іонізаційним детектором. Ідентифікацію здійснювали за часом утримування піків у порівнянні зі стандартною сумішшю, що складалася зі зразків насичених і ненасичених метилових ефірів жирних кислот фірми «Sigma». Розрахунок проводили методом внутрішньої нормалізації за відомою методикою [4, 10, 55, 70, 85].

3. Компонентний склад *ефірної олії* та *тритерпеноїдів* визначали на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973 за таких умов:

- хроматографічна колонка – капілярна DB-5 з внутрішнім діаметром 0,25 мм і довжиною 30 м;
- швидкість газу носія (гелій) – 1,2 мл/хв;
- температура випаровувача – 350 °C;
- температура термостата – від 50 ° до 320 °C зі швидкістю 4 град/хв.

Ідентифікацію компонентів здійснювали за бібліотекою мас-спектрів NIST05 та WILEY 2007 (загальна кількість спектрів – більше 470000), які поєднували з програмами для ідентифікації AMDIS та NIST, порівнюючи час

утримування та відповідності УФ-спектрів речовини-стандарту. Розрахунок вмісту проводили за методом внутрішнього стандарту. Вміст компонентів (С, мг/кг) розраховували за формулою:

$$C=K_1 \cdot K_2, \quad (2.1)$$

де $K_1 = \Pi_1 / \Pi_2$ (Π_1 – площа піку речовини, що досліджувалася, Π_2 – площа піку стандарту);

$K_2 = 50 / M$ (50 – маса внутрішнього стандарту (мкг), який вводили у зразок, M – наважка зразка (г)) [6].

2.4 Методики проведення фармакологічних досліджень

Експерименти щодо вивчення фармакологічної активності проводили з дотриманням правил Європейської конвенції при роботі з хребетними тваринами [137].

1. Визначення *гострої токсичності* густого екстракту проводили *in vivo* на самцях і самицях щурів масою 200 ± 20 г. Досліджуваний екстракт вводили одноразово внутрішньошлунково у дозі 5000 мг/кг з подальшим спостереженням протягом 14 днів за зміною поведінки та випадками летальності. Після розтину проводили аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів та їхній макроскопічний огляд [51, 91, 104].

2. *Антимікробну активність* визначали методом колодязів на середовищах Мюллера-Хінтона (для грампозитивних і грамнегативних бактерій) і Сабуро-декстрозному агарі (для грибів). У дослідженнях використовували еталонні тест-культури грампозитивних та грамнегативних бактерій: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та референтний штам *Candida albicans* ATCC 885-653. Чутливість організму до екстракту оцінювали за діаметром зон затримки росту:

- 10 мм – мікроорганізм не має чутливості до екстракту;

- 10-15 мм – мікроорганізм має слабку чутливість до екстракту;
- 15-25 мм – мікроорганізм має чутливість до екстракту;
- 25 мм та вище – мікроорганізм має високу чутливість до екстракту [2, 7, 71, 79, 103].

Дослідження проводили у лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМНУ» під керівництвом кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника Осолодченко Т. П.

3. *Протизапальну активність* екстракту густого визначали на ексудативній фазі гострого асептичного запалення, індукованого субплантарним введенням 0,1 мл 1 % розчину карагеніну [83, 113]. Дослідження проводили на безпородних білих щурах-самцях масою 180-200 г. У профілактичному режимі густий екстракт вводили внутрішньошлунково одноразово у дозі 100 мг/кг маси тварини за 1 год до індукції запалення. Контрольні тварини отримували питну воду. Референс-препаратом був диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг. Дослідних тварин розподіляли на 3 групи: 1-а група – контрольні тварини (із запаленням); 2-а група – тварини, що отримували густий екстракт; 3-я група – тварини, що отримували диклофенак натрію.

Оцінку ступеня запального процесу здійснювали за збільшенням об'єму ураженої кінцівки, який вимірювали механічним онкометром до введення та через 1, 3, 6 та 24 години після введення флоготропного агента. Ступінь пригнічення набряку досліджуваним екстрактом встановлювали у порівнянні з нелікованими тваринами [39].

Протизапальну ефективність розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = (V_k - V_0) / V_k \cdot 100, \quad (2.2)$$

де V_k – середнє збільшення об'єму набряклої лапи в контролі;

V_0 – середнє збільшення об'єму набряклої лапи у лікованих тварин.

4. Вивчення *антиоксидантної активності* екстракту густого проводили на моделі парацетамолового ураження печінки щурів. В експерименті використовували білих нелінійних щурів обох статей, яких розділяли на 6 гру-

пи: 1 група – інтактні тварини, 2 група – тварини, уражені парацетамолом, 3–6 групи – тварини, уражені парацетамолом з корекцією досліджуваним екстрактом густим. Парацетамол вводили тваринам у дозі 1250 мг/кг маси тіла інтрагастрально у вигляді суспензії в 2% розчині крохмального гелю протягом двох діб. Космеї двічіперистої трави екстракт густий вводили у дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг та 200 мг/кг маси тіла тварин. Через 24 год після останнього введення парацетамолу тварин піддавали евтаназії з використанням тіопенталу натрію. Оцінку впливу екстракту здійснювали за такими показниками:

- у сироватці крові та печінці – вміст ТБК-АП [66], активність КТ, АлАТ і АсАТ [11];

- у цільній крові – ЕП [96].

Вивчення фармакологічної активності проводили під керівництвом завідувачки кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, д. біол. н., професора Фіри Л. С.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СИРОВИНИ КОСМЕЇ ДВІЧІПЕРИСТОЇ (*COSMOS VIPINNATUS* CAV.)

3.1 Виявлення БАР у сировині космеї двічіперистої хімічними реакціями, паперовою та тонкошаровою хроматографією

Виявлення та ідентифікацію БАР у сировині космеї двічіперистої проводили хімічними реакціями, ПХ і ТШХ [38, 76, 99]. Результати виявлення БАР хімічними реакціями наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Результати виявлення БАР у космеї двічіперистої траві, листі, квітках,
стеблах і насінні**

Група БАР	Реакція або реактив	Результат				
		трава	листя	квітки	стебла	насіння
1	2	3	4	5	6	7
Флавоноїди	ціанідінова реакція	+++	+++	+++	+	+
	1 % етанольний розчин феруму (III) хлориду	+++	+++	+++	++	+
	10 % етанольний розчин калію гідроксиду	+++	+++	+++	++	+
	2 % етанольний розчин алюмінію хлориду	+++	+++	+++	+	+
	2 % розчин плюмбуму ацетату	+++	+++	+++	++	+
Антоціани	10 % етанольний розчин калію гідроксиду	+	—	++	—	—
	10 % розчин плюмбуму ацетату	+	—	++	—	—

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
Дубильні речовини	1 % розчин хініну хлориду	+++	+++	+	+	+
	1 % розчин желатини	+++	+++	+	+	+
	розчин феруму (III) амонію сульфату	+++	+++	+	+	+
Сапоніни	піноутворення	++	++	+++	+	++
	баритова вода	++	++	+++	+	++
	10 % розчин плюмбуму ацетату	++	++	+++	+	++
	1 % етанольний розчин холестеролу	—	—	—	—	—
	реакція Лафона	++	++	+++	+	++
	реакція Сальковського	++	++	+++	+	++
	реакція Сан'є	++	++	+++	+	++
	визначення хімічної природи (тритерпенові)	++	++	+++	+	++
Вільні амінокислоти	0,2 % розчин нінгідрину	++	++	++	+	+++
Полісахариди	96 % етанол	+++	+++	++	+	+++

Примітка. «—» – реакція негативна; «+», «++», «+++» – об'єм осаду або інтенсивність забарвлення, що спостерігали у результаті реакції.

Проведені дослідження свідчили про наявність у сировині, що вивчалася, вільних амінокислот [24], полісахаридів, флавоноїдів, дубильних речовин і сапонінів. Результати ціанідинової реакції за Бріантом показали, що в ЛРС переважно містяться глікозиди флавоноїдів, а реакції з розчином феруму (III) амонію сульфату – дубильні речовини конденсованої групи. При визначенні

хімічної природи сапонінів встановлено, що вони належали до тритерпенової групи.

Ідентифікацію флавоноїдів проводили методом одно- та двовимірної ПХ і ТШХ у порівнянні зі стандартними зразками флавоноїдів [38, 76, 99]. Результати хроматографічного вивчення флавоноїдів наведені на рис. 3.1.

Верхня частина хроматограми					
кверцетин: жовта флуоресціююча зона	жовта флуоресціююча зона (кверцетин)	жовта флуоресціююча зона (кверцетин)	жовта флуоресціююча зона (кверцетин)	жовта флуоресціююча зона (кверцетин)	жовта флуоресціююча зона (кверцетин)
апігенін: жовта флуоресціююча зона	жовта флуоресціююча зона (апігенін)	жовта флуоресціююча зона (апігенін)	жовта флуоресціююча зона (апігенін)	жовта флуоресціююча зона (апігенін)	
лютеолін: жовта флуоресціююча зона	жовта флуоресціююча зона (лютеолін)	жовта флуоресціююча зона (лютеолін)	жовта флуоресціююча зона (лютеолін)	жовта флуоресціююча зона (лютеолін)	жовта флуоресціююча зона (лютеолін)
ізокверцитрин: оранжева флуоресціююча зона	оранжева флуоресціююча зона (ізокверцитрин)	оранжева флуоресціююча зона (ізокверцитрин)	оранжева флуоресціююча зона (ізокверцитрин)	оранжева флуоресціююча зона (ізокверцитрин)	
рутин: оранжева флуоресціююча зона	оранжева флуоресціююча зона (рутин)	оранжева флуоресціююча зона (рутин)	оранжева флуоресціююча зона (рутин)	оранжева флуоресціююча зона (рутин)	
Розчин порівняння	Випробований розчин (трава)	Випробований розчин (листя)	Випробований розчин (квітки)	Випробований розчин (стебла)	Випробований розчин (насіння)

Рис. 3.1 Схема хроматограми виявлення флавоноїдів у сировині космеї двічіперистої у рухомій фазі № 4

У результаті хроматографічного аналізу у космеї двічіперистої траві, листі, квітках і стеблах виявлено не менше 5 зон, у насінні – не менше 2 зон, що відповідали флавоноїдам. Встановлено, що трава, листя, квітки та стебла рослини мали ідентичний флавоноїдний склад: у порівнянні зі стандартними зразками в цих видах сировини були ідентифіковані рутин, ізокверцитрин, лютеолін, апігенін і кверцетин. У насінні космеї двічіперистої ідентифіковано лютеолін і кверцетин.

На рис. 3.2 наведено результати ТШХ виявлення антоціанів у сировині космеї двічіперистої [38, 76, 99].

Верхня частина хроматограми		
ціанідин-3-О-рутинозид: фіолетово-червона зона	фіолетово-червона зона (ціанідин-3-О-рутинозид)	фіолетово-червона зона (ціанідин-3-О-рутинозид)
ціанідин-3-О-глюкозид: фіолетово-червона зона	фіолетово-червона зона (ціанідин-3-О-глюкозид)	фіолетово-червона зона (ціанідин-3-О-глюкозид)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин (трава)	Випробовуваний розчин (квітки)

Рис. 3.2 Схема хроматограми виявлення антоціанів у сировині космеї двічіперистої у рухомій фазі № 3

Як показали результати хроматографічного вивчення, наведені на рис. 3.2, у космеї двічіперистої траві та квітках виявлено не менше 2 речовин, які за хроматографічною поведінкою були віднесені до антоціанів та ідентифіковані як ціанідин-3-О-глюкозид та ціанідин-3-О-рутинозид [29].

Результати вивчення гідроксикоричних кислот методом ТШХ [38, 76, 99] у сировині космеї двічіперистої наведено на рис. 3.3.

Верхня частина хроматограми					
хлорогено- ва кислота: блакитно- зелена флу- оресціююча зона	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (хлорогенова кислота)	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (хлорогенова кислота)	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (хлорогенова кислота)	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (хлорогенова кислота)	
ферулова кислота: блакитна флуоресці- ююча зона	блакитна флуоресцію- юча зона (ферулова кислота)	блакитна флуоресцію- юча зона (ферулова кислота)	блакитна флуоресцію- юча зона (ферулова кислота)	блакитна флуоресцію- юча зона (ферулова кислота)	блакитна флуоресцію- юча зона (ферулова кислота)
кофейна кислота: блакитно- зелена флу- оресціююча зона	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (кофейна ки- слота)	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (кофейна ки- слота)	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (кофейна ки- слота)	блакитно- зелена флуо- ресціююча зона (кофейна ки- слота)	
корична кислота: блакитна флуоресці- ююча зона	блакитна флуоресцію- юча зона (корична ки- слота)	блакитна флуоресцію- юча зона (корична ки- слота)	блакитна флуоресцію- юча зона (корична ки- слота)	блакитна флуоресцію- юча зона (корична ки- слота)	
Розчин по- рівняння	Випробову- ваний роз- чин (трава)	Випробову- ваний роз- чин (листя)	Випробову- ваний роз- чин (квітки)	Випробову- ваний роз- чин (стебла)	Випробову- ваний роз- чин (насін- ня)

Рис. 3.3 Схеми хроматограми виявлення гідроксикоричних кислот у си-
ровині космеї двічіперистої у рухомій фазі № 4

Аналіз хроматограми показав, що у космеї двічіперистої траві, листі, квітках і стеблах ідентифіковано не менше 4 речовин, що належать до гідроксикоричних кислот, а саме коричнеї, кофейної, ферулової та хлорогенової кислот. У насінні була ідентифікована тільки ферулова кислота.

Результати дослідження вільних амінокислот методом ПХ [38, 76, 99] наведені на рис. 3.4.

Верхня частина хроматограми					
лейцин: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (лейцин)	синьо-фіолетова зона (лейцин)	синьо-фіолетова зона (лейцин)	синьо-фіолетова зона (лейцин)	синьо-фіолетова зона (лейцин)
аланін: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (аланін)	синьо-фіолетова зона (аланін)	синьо-фіолетова зона (аланін)		синьо-фіолетова зона (аланін)
метіонін: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (метіонін)	синьо-фіолетова зона (метіонін)	синьо-фіолетова зона (метіонін)		синьо-фіолетова зона (метіонін)
валін: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (валін)	синьо-фіолетова зона (валін)	синьо-фіолетова зона (валін)		синьо-фіолетова зона (валін)
гістидин: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (гістидин)	синьо-фіолетова зона (гістидин)	синьо-фіолетова зона (гістидин)	синьо-фіолетова зона (гістидин)	синьо-фіолетова зона (гістидин)
глутамінова кислота: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (глутамінова кислота)	синьо-фіолетова зона (глутамінова кислота)	синьо-фіолетова зона (глутамінова кислота)	синьо-фіолетова зона (глутамінова кислота)	синьо-фіолетова зона (глутамінова кислота)
аспарагінова кислота: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (аспарагінова кислота)	синьо-фіолетова зона (аспарагінова кислота)	синьо-фіолетова зона (аспарагінова кислота)	синьо-фіолетова зона (аспарагінова кислота)	синьо-фіолетова зона (аспарагінова кислота)
лізин: синьо-фіолетова зона	синьо-фіолетова зона (лізин)	синьо-фіолетова зона (лізин)	синьо-фіолетова зона (лізин)		синьо-фіолетова зона (лізин)
Розчин порівняння	Випробований розчин (трава)	Випробований розчин (листя)	Випробований розчин (квітки)	Випробований розчин (стебла)	Випробований розчин (насіння)

Рис. 3.4 Схема хроматограми ідентифікації вільних амінокислот у си-
ровині космеї двічіперистої у рухомій фазі № 5

Хроматографічне вивчення космеї двічіперистої щодо наявності вільних амінокислот дозволило виявити у траві, листі, квітках та насінні щонайменше по 8 зон, а у стеблах 4 зони, які набували синьо-фіолетового забарвлення після обробки хроматограми розчином нінгідрину (реактив А). При порівнянні величин R_f зі стандартними зразками амінокислот у траві, листі, квітках та насінні були ідентифіковані як аланін, лізин, валін, глютамінову і аспарагінову кислоти, лейцин, метіонін та гістидин, у стеблах – глютамінову і аспарагінову кислоти, лейцин та гістидин [24].

Результати дослідження органічних кислот у сировині космеї двічіперистої вивчали методом ТШХ [38, 76, 99] наведені на рис. 3.5.

Верхня частина хроматограми					
винна кислота: жовта зона	жовта зона (винна кислота)	жовта зона (винна кислота)	жовта зона (винна кислота)	жовта зона (винна кислота)	жовта зона (винна кислота)
бурштинова кислота: жовта зона	жовта зона (бурштинова кислота)	жовта зона (бурштинова кислота)	жовта зона (бурштинова кислота)		
щавлева кислота: жовта зона	жовта зона (щавлева кислота)	жовта зона (щавлева кислота)	жовта зона (щавлева кислота)		
лимонна кислота: жовта зона	жовта зона (лимонна кислота)	жовта зона (лимонна кислота)	жовта зона (лимонна кислота)	жовта зона (лимонна кислота)	жовта зона (лимонна кислота)
яблучна кислота: жовта зона	жовта зона (яблучна кислота)	жовта зона (яблучна кислота)	жовта зона (яблучна кислота)	жовта зона (яблучна кислота)	жовта зона (яблучна кислота)
Розчин порівняння	Випробований розчин (трава)	Випробований розчин (листя)	Випробований розчин (квітки)	Випробований розчин (стебла)	Випробований розчин (насіння)

Рис. 3.5 Схема хроматограми виявлення органічних кислот у сировині космеї двічіперистої у рухомій фазі № 2

В космеї двічіперистої траві, листі та квітках у результаті хроматографічного аналізу після виявлення хромогенним реактивом (реактив Б) було підтверджено наявність не менше 5 зон, у стеблах і насінні – 3 зон, які за хроматографічною поведінкою віднесені до органічних кислот. Порівняння зі стандартними зразками органічних кислот дозволило ідентифікувати у траві, листі та квітках яблучну, лимонну, щавлеву, бурштинову та винну, у стеблах і насінні – яблучну, лимонну та винну кислоти [20].

Результати ТШХ аналізу хлорофілів і каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої [56] наведені на рис. 3.6.

Верхня частина хроматограми			
зелена зона	зелена зона	зелена зона	зелена зона
зелена зона	зелена зона	зелена зона	зелена зона
зелена зона	зелена зона	зелена зона	зелена зона
жовта зона	жовта зона	жовта зона	жовта зона
жовта зона	жовта зона	жовта зона	жовта зона
жовта зона	жовта зона	жовта зона	жовта зона
жовта зона	жовта зона	жовта зона	жовта зона
жовта зона	жовта зона	жовта зона	жовта зона
Випробовуваний розчин (трава)	Випробовуваний розчин (листя)	Випробовуваний розчин (квітки)	Випробовуваний розчин (стебла)

Рис. 3.6 Схема хроматограми виявлення рослинних пігментів у сировині космеї двічіперистої (денне світло)

У результаті проведеного аналізу у космеї двічіперистої траві, листі та стеблах було виявлено не менше 3 зон, а у квітках – не менше 2 зон, що мали темно-зелене забарвлення у денному світлі та яскраво-червону флуоресценцію в УФ-світлі та були віднесені до хлорофілів [32]. Встановлено, що у траві, листі та стеблах рослини спостерігалось не менше 4, у квітках – не менше

2 зон з жовтогарячим забарвленням у денному світлі та коричневою флуоресценцією в УФ-світлі. Після обробки реактивом Г зони набували рожево-бузкового забарвлення і були віднесені до каротиноїдів.

3.2 Дослідження фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої методом ВЕРХ

Зростаючий інтерес до дослідження фенольних сполук, пов'язаний, в першу чергу, через їхні антиоксидантні властивості та доведених множинних видів біологічної активності, включаючи кардіопротекторну, протизапальну, антиканцерогенну, противірусну, антибактеріальну тощо [12, 158, 168, 171]. Відомості щодо вивчення фенольних сполук космеї двічіперистої носять фрагментарний характер, що дає підстави для вивчення цієї групи речовин у її сировині.

Результати аналізу фенольних сполук методом ВЕРХ [9, 97] у космеї двічіперистої траві наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Час утримування та вміст флавоноїдів і фенольних кислот у космеї двічіперистої траві

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/100 г	Розширена невизначеність
1	2	3	4
Флавоноїди			
Трифолін	8,99 ± 0,03	4,80	0,10
Ізокверцитрин	16,10 ± 0,04	9,60	0,56
Апігенін-7-глюкуронід	8,56 ± 0,03	0,15	0,06
Хризоеоріол-7-глюкуронід	19,28 ± 0,07	0,27	0,08
Лютеолін-7-глюкуронід	12,61 ± 0,05	0,20	0,04

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4
5,7,3',4'- тетрагідроксифлавонон	4,60 ± 0,02	0,17	0,07
Рутин	31,13 ± 0,13	7,40	0,67
Лютеолін	46,84 ± 0,17	5,50	0,80
Кверцетин	47,11 ± 0,14	8,20	0,79
Апігенін	52,15 ± 0,19	2,30	0,23
Космосиїн	6,52 ± 0,02	1,30	0,07
Фенольні кислоти			
Хлорогенова	20,03 ± 0,09	20,00	0,89
Протокатехова	21,04 ± 0,17	5,52	0,46
Кофейна	22,18 ± 0,04	18,82	1,44
Галова	4,91 ± 0,02	0,35	0,08
Бензойна	1,71 ± 0,01	17,24	0,90
Корична	25,45 ± 0,10	0,46	0,09
Гідроксибензойна	6,25 ± 0,03	52,36	3,84
Ферулова	46,10 ± 0,23	16,56	1,23
Ванілінова	49,41 ± 0,22	0,02	0,01
Бузкова	56,57 ± 0,18	1,13	0,08
<i>n</i> -Кумарова	64,47 ± 0,27	37,62	1,56

Результати, наведені в табл. 3.2, показали, що у космеї двічіперистої траві виявлено та ідентифіковано 11 флавоноїдів і 11 фенольних кислот. Ізо-кверцитрин ($9,60 \pm 0,56$ мг/100 г), кверцетин ($8,20 \pm 0,79$ мг/100 г), рутин ($7,40 \pm 0,67$ мг/100 г), лютеолін ($5,50 \pm 0,80$ мг/100 г) і трифолін ($4,80 \pm 0,10$ мг/100 г) були домінуючими флавоноїдами, а гідроксибензойна ($52,36 \pm 3,84$ мг/100 г) і *n*-кумарова ($37,62 \pm 1,56$ мг/100 г) кислоти містилися у найбільшій кількості серед фенольних кислот. Найменший вміст серед флавоноїдів визначено для апігенін-7-глюкуроніду ($0,15 \pm 0,06$ мг/100 г) і 5,7,3',4'-тетрагідроксифлавонону ($0,17 \pm 0,07$ мг/100 г), серед фенольних кислот – для ванілінової ($0,02 \pm 0,01$ мг/100 г) та коричневої ($0,46 \pm 0,09$ мг/100 г) кислот. Серед флавоноїдів за вмістом були близькі трифолін ($4,80 \pm 0,10$ мг/100 г) і лютеолін ($5,50 \pm 0,80$ мг/100 г). Хлорогенова, кофейна,

бензойна та ферулова кислоти не значно відрізнялися за вмістом – $20,00 \pm 0,89$ мг/100 г, $18,82 \pm 1,44$ мг/100 г, $17,24 \pm 0,90$ мг/100 г і $16,56 \pm 1,23$ мг/100 г відповідно [23].

Результати вивчення фенольних сполук у космеї двічіперистої листі методом ВЕРХ [9, 97] наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Час утримування та вміст флавоноїдів і фенольних кислот у космеї двічіперистої листі

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/100 г	Розширена невізначеність
Флавоноїди			
Трифолін	$8,98 \pm 0,03$	5,02	0,45
Ізокверцитрин	$16,12 \pm 0,04$	9,80	0,80
Апігенін-7-глюкуронід	$8,58 \pm 0,03$	0,12	0,05
Хризоеоріол-7-глюкуронід	$19,29 \pm 0,07$	0,25	0,07
5,7,3',4'-тетрагідроксифлавоон	$4,62 \pm 0,02$	0,18	0,09
Рутин	$31,43 \pm 0,13$	5,80	0,89
Лютеолін	$46,85 \pm 0,17$	3,50	0,14
Кверцетин	$47,31 \pm 0,14$	6,10	0,90
Апігенін	$52,16 \pm 0,19$	0,18	0,08
Космосийн	$6,53 \pm 0,02$	1,85	0,08
Фенольні кислоти			
Хлорогенова	$20,05 \pm 0,09$	5,50	0,54
Протокатехова	$21,06 \pm 0,17$	2,53	0,78
Кофейна	$22,18 \pm 0,04$	6,90	0,87
Галова	$4,92 \pm 0,02$	0,19	0,08
Бензойна	$1,72 \pm 0,01$	11,35	0,87
Корична	$25,44 \pm 0,10$	0,31	0,08
Гідроксибензойна	$6,25 \pm 0,03$	23,32	1,67
Ферулова	$46,11 \pm 0,23$	6,42	0,90
Ванілінова	$49,31 \pm 0,22$	0,01	0,01
Бузкова	$56,58 \pm 0,18$	0,55	0,09
n-Кумарова	$64,48 \pm 0,27$	20,25	1,23

У космеї двічіперистої листі ідентифіковано та визначено вміст 10 флавоноїдів і 11 фенольних кислот. Найбільший вміст серед флавоноїдів мали ізокверцитрин ($9,80 \pm 0,80$ мг/100 г), кверцетин ($6,10 \pm 0,90$ мг/100 г), рутин ($5,80 \pm 0,89$ мг/100 г), трифолін ($5,02 \pm 0,45$ мг/100 г), лютеолін ($3,50 \pm 0,14$ мг/100 г) та космосійн ($1,85 \pm 0,08$ мг/100 г), а серед фенольних кислот – гідроксибензойна ($23,32 \pm 1,67$ мг/100 г), *n*-кумарова ($20,25 \pm 1,23$ мг/100 г) та бензойна ($11,35 \pm 0,87$ мг/100 г) кислоти. У найменшій кількості визначені апігенін-7-глюкуронід ($0,12 \pm 0,05$ мг/100 г) і ванілінова кислота ($0,01 \pm 0,01$ мг/100 г). Кофейна ($6,90 \pm 0,87$ мг/100 г), ферулова ($6,42 \pm 0,90$ мг/100 г), хлорогенова ($5,50 \pm 0,54$ мг/100 г) кислоти мали дуже близькі значення вмісту. На відміну від трави рослини, у листі не було виявлено лютеолін-7-глюкуронід [23].

Результати дослідження фенольних сполук у космеї двічіперистої квітках наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Час утримування та вміст флавоноїдів і фенольних кислот у космеї двічіперистої квітках

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/100 г	Розширена невизначеність
1	2	3	4
Флавоноїди			
Трифолін	$8,97 \pm 0,03$	5,25	0,65
Ізокверцитрин	$16,11 \pm 0,04$	8,50	0,90
Апігенін-7-глюкуронід	$8,57 \pm 0,03$	0,20	0,04
Хризоепіол-7-глюкуронід	$19,29 \pm 0,07$	0,30	0,08
Лютеолін-7-глюкуронід	$12,62 \pm 0,05$	0,01	0,01
5,7,3',4'-тетрагідроксифлавоон	$4,62 \pm 0,02$	0,40	0,08
Рутин	$31,14 \pm 0,13$	2,30	0,34

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4
Лютеолін	46,85 ± 0,17	5,87	0,34
Кверцетин	47,21 ± 0,14	2,90	0,24
Апігенін	52,17 ± 0,19	2,81	0,12
Космосийн	6,53 ± 0,02	0,07	0,02
Фенольні кислоти			
Хлорогенова	20,04 ± 0,09	15,20	1,20
Протокатехова	21,06 ± 0,17	2,41	0,10
Кофейна	22,17 ± 0,04	12,71	0,60
Галова	4,92 ± 0,02	0,15	0,08
Бензойна	1,70 ± 0,01	4,87	0,34
Корична	25,46 ± 0,10	0,18	0,06
Гідроксибензойна	6,24 ± 0,03	24,02	1,78
Ферулова	46,11 ± 0,23	8,55	0,56
Ванілінова	49,44 ± 0,22	0,02	0,02
Бузкова	56,55 ± 0,18	0,65	0,10
<i>n</i> -Кумарова	64,67 ± 0,27	16,12	0,80

Як свідчать результати ВЕРХ-дослідження, наведені у табл. 3.4, склад фенольних сполук космеї двічіперистої квіток був ідентичний складу трави – ідентифіковано по 11 флавоноїдів і фенольних кислот. Мажоритарними сполуками серед флавоноїдів були ізокверцитрин ($8,50 \pm 0,90$ мг/100 г), лютеолін ($5,87 \pm 0,34$ мг/100 г), кверцетин ($2,90 \pm 0,24$ мг/100 г), апігенін ($2,81 \pm 0,12$ мг/100 г), серед фенольних кислот – гідроксибензойна ($24,02 \pm 1,78$ мг/100 г), *n*-кумарова ($16,12 \pm 0,80$ мг/100 г), хлорогенова ($15,20 \pm 1,20$ мг/100 г), кофейна ($12,71 \pm 0,60$ мг/100 г), ферулова ($8,55 \pm 0,56$ мг/100 г). У мінорній кількості у цьому виді сировини визначені лютеолін-7-глюкуронід ($0,01 \pm 0,01$ мг/100 г) і ванілінова кислота ($0,02 \pm 0,02$ мг/100 г) [23].

Результати визначення фенольних сполук космеї двічіперистої стебел наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Час утримування та вміст флавоноїдів і фенольних кислот у космеї дві-
чіперистої стеблах**

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/100 г	Розширена невизначеність
Флавоноїди			
Трифолін	8,97 ± 0,03	0,02	0,01
Ізокверцитрин	16,10 ± 0,04	0,04	0,01
Апігенін-7- глюкуронід	8,55 ± 0,03	0,02	0,01
Хризоееріол-7- глюкуронід	19,26 ± 0,07	0,01	0,01
5,7,3',4'- тетрагідроксифлавоон	4,60 ± 0,02	0,03	0,01
Рутин	31,12 ± 0,13	0,81	0,07
Лютеолін	46,85 ± 0,17	0,63	0,08
Кверцетин	47,21 ± 0,14	0,10	0,04
Апігенін	52,16 ± 0,19	0,32	0,08
Космосиїн	6,52 ± 0,02	0,02	0,01
Фенольні кислоти			
Хлорогенова	20,02 ± 0,09	0,82	0,05
Протокатехова	21,04 ± 0,17	0,91	0,09
Кофейна	22,16 ± 0,04	0,95	0,07
Галова	4,92 ± 0,02	0,03	0,01
Бензойна	1,72 ± 0,01	1,12	0,08
Корична	25,44 ± 0,10	0,05	0,02
Гідроксибензойна	6,24 ± 0,03	6,28	0,23
Ферулова	46,11 ± 0,23	2,63	0,10
Бузкова	56,56 ± 0,18	0,08	0,02
<i>n</i> -Кумарова	64,46 ± 0,27	2,28	0,11

Результати досліджень, які наведені у табл. 3.5, демонструють, що у космеї двічіперистої стеблах ідентифіковано по 10 флавоноїдів і фенольних кислот. Одержані дані свідчать про значно нижчий вміст фенольних сполук у

цьому виді сировини порівняно з іншими. Такі флавоноїди, як рутин ($0,81 \pm 0,07$ мг/100 г), лютеолін ($0,63 \pm 0,08$ мг/100 г), апігенін ($0,32 \pm 0,08$ мг/100 г), та фенольні кислоти – гідроксибензойна ($6,28 \pm 0,23$ мг/100 г), ферулова ($2,63 \pm 0,10$ мг/100 г), *n*-кумарова ($2,28 \pm 0,11$ мг/100 г) та бензойна ($1,12 \pm 0,08$ мг/100 г) переважали вмістом. У незначних кількостях визначені флавоноїди хризоееріол-7-глюкуронід ($0,01 \pm 0,01$ мг/100 г), апігенін-7-глюкуронід ($0,02 \pm 0,01$ мг/100 г), космосиїн ($0,02 \pm 0,01$ мг/100 г), 5,7,3',4'-тетрагідроксифлавіон ($0,03 \pm 0,01$ мг/100 г). Серед фенольних кислот у мінімальній кількості визначені галова ($0,03 \pm 0,01$ мг/100 г), корична ($0,05 \pm 0,02$ мг/100 г) і бузкова ($0,08 \pm 0,02$ мг/100 г) кислоти [23].

Результати вивчення флавоноїдів і фенольних кислот космеї двічіперистої насіння наведені у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Час утримування та вміст флавоноїдів і фенольних кислот у космеї двічіперистої насінні

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/100 г	Розширена невизначеність
Флавоноїди			
Тріцин	$14,30 \pm 0,57$	0,30	0,07
Хризоееріол	$19,33 \pm 0,77$	0,90	0,06
Лютеолін	$46,84 \pm 0,17$	0,70	0,04
Кверцетин	$47,14 \pm 0,14$	3,60	0,30
Кверцетин-3-О-β-глюкопіранозид	$11,23 \pm 0,04$	1,70	0,22
Фенольні кислоти			
Бензойна	$1,74 \pm 0,01$	0,90	0,04
Ферулова	$46,12 \pm 0,23$	1,20	0,09
3,4-Дигідроксибензойна	$3,88 \pm 0,02$	0,60	0,08

Дані ВЕРХ, наведені у табл. 3.6, показали, що насіння космеї двічіперистої виявилось найбіднішим на фенольні сполуки – 5 флавоноїдів і 3 фенольні кислоти. Вміст кверцетину ($3,60 \pm 0,30$ мг/100 г), кверцетин-3-О- β -глюкопіранозиду ($1,70 \pm 0,22$ мг/100 г) та ферулової кислоти ($1,20 \pm 0,09$ мг/100 г) був найвищим серед ідентифікованих сполук, а тріцину ($0,30 \pm 0,07$ мг/100 г) – найнижчим [23].

Підсумовуючи результати досліджень, встановлено, що космеї двічіперистої трава, листя, стебла та квітки мали схожий склад фенольних сполук, тоді як насіння значно відрізнялось. Найвищий вміст ідентифікованих речовин був визначений у траві, листі та квітках, найменший – у стеблах і насінні рослини. Також слід зазначити, що ізокверцитрин був домінуючою сполукою у траві, листі та квітках, рутин – у стеблах, кверцетин – у насінні серед флавоноїдів, а гідроксибензойна кислота – у траві, листі, квітках та стеблах, ферулова – у насінні серед фенольних кислот [23].

Халкон бутеїн, як і багато інших поліфенолів, має величезний терапевтичний потенціал для лікування раку, запальних захворювань, туберкульозу, ожиріння, діабету, фіброзу печінки, нейропатії та окислювального стресу, оскільки виявляє широкий спектр біологічної дії [122].

Результати дослідження бутеїну в сировині космеї двічіперистої використовували метод ВЕРХ [9, 97] наведені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Вміст бутеїну в сировині космеї двічіперистої

Сировина	Час утримування, хв	Вміст, мг/100 г	Розширена невизначеність
Трава	$21,52 \pm 0,04$	1,28	0,08
Листя	$21,49 \pm 0,04$	1,10	0,04
Квітки	$22,02 \pm 0,05$	4,51	0,27
Насіння	$21,38 \pm 0,04$	0,39	0,04

Встановлено, що максимальне накопичення бутеїну спостерігалось у космеї двічіперистої квітках $4,51 \pm 0,27$ мг/100 г. Мінімальний вміст цієї сполуки встановлений у насінні рослини – $0,39 \pm 0,04$ мг/100 г. Його вміст у траві та листі значно не відрізнявся та становив $1,28 \pm 0,08$ мг/100 г і $1,10 \pm 0,04$ мг/100 г відповідно [25].

3.3 Визначення жирнокислотного складу сировини космеї двічіперистої

Відомо, що жирні кислоти відіграють важливу роль у життєдіяльності організму людини. Особливу увагу привертають поліненасичені жирні кислоти, які здатні знижувати рівень ЛПНЩ, стимулювати захисні механізми організму, а також входять до складу багатьох тканин і беруть участь в обмінних процесах [65]. Відомості щодо дослідження жирних кислот космеї двічіперистої відсутні, що спонукало нас до вивчення цієї групи речовин.

Результати визначення жирнокислотного складу космеї двічіперистої трави, квіток, насіння та коренів наведені на рис. 3.7–3.10 і в табл. 3.8.

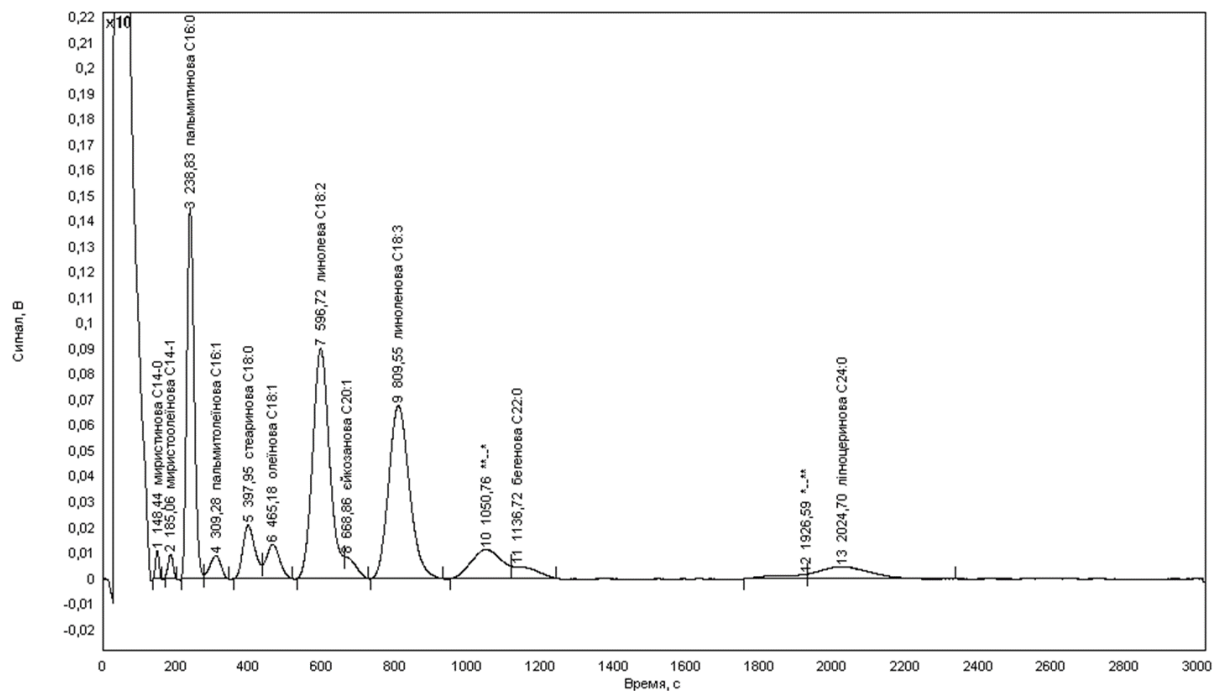


Рис. 3.7 Хроматограма жирних кислот космеї двічіперистої трави

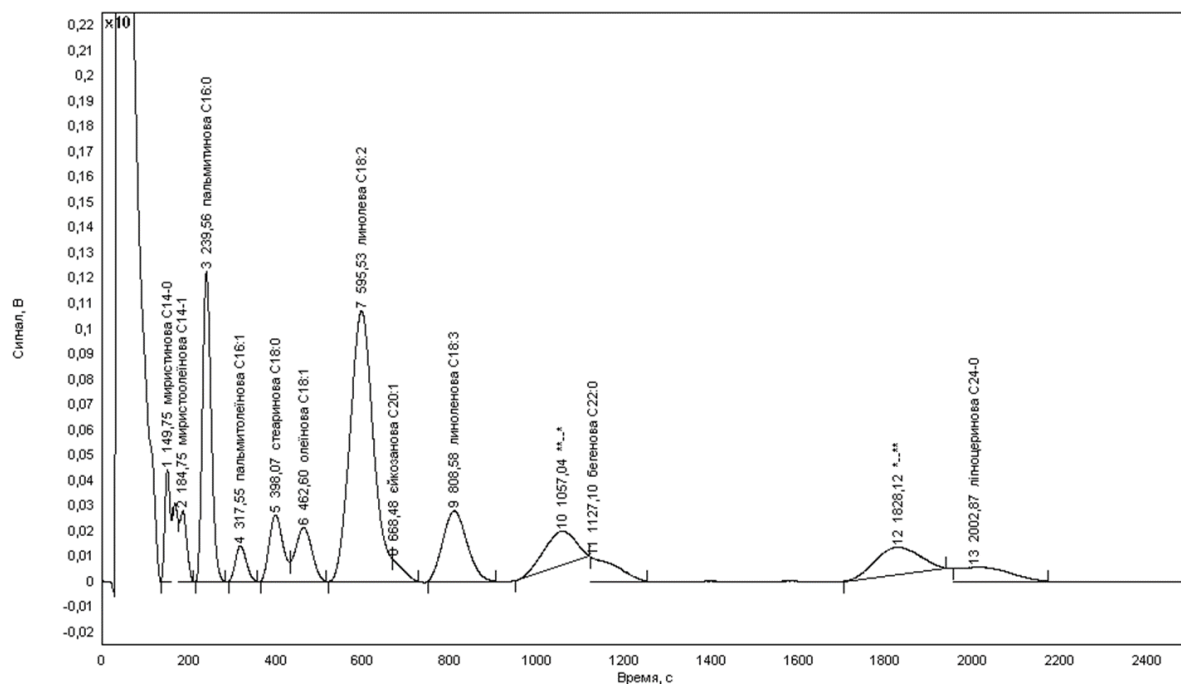


Рис. 3.8 Хроматограма жирних кислот космеї двічіперистої квіток

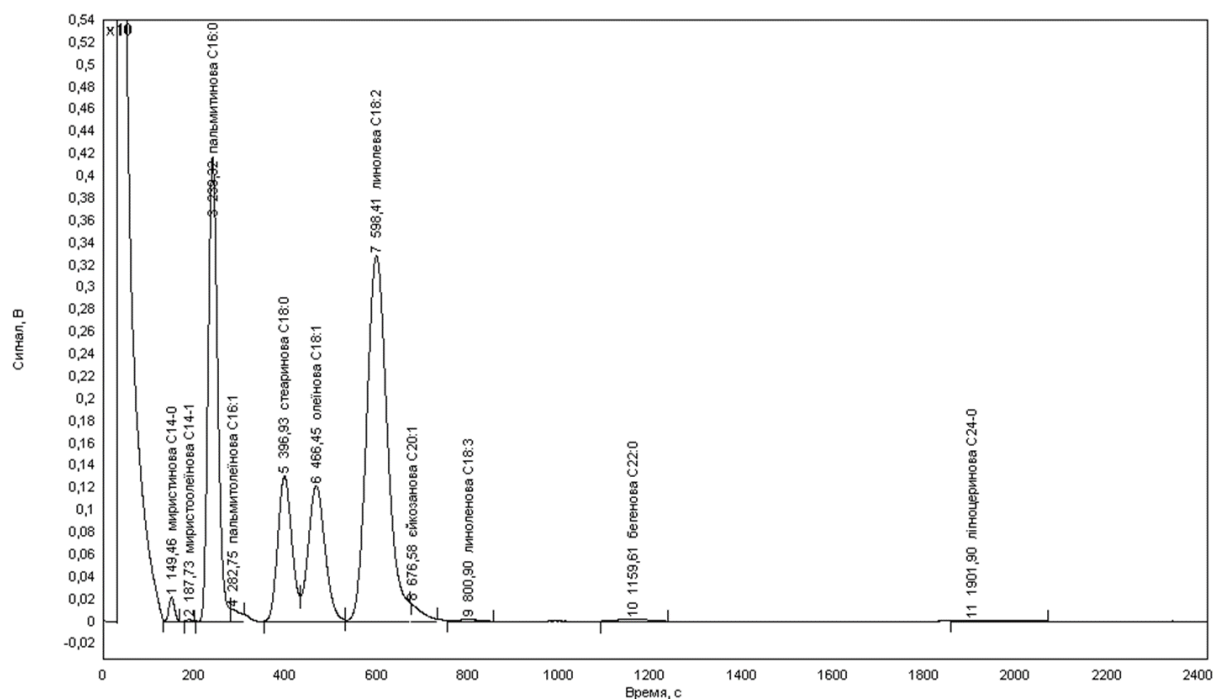


Рис. 3.9 Хроматограма жирних кислот космеї двічіперистої насіння

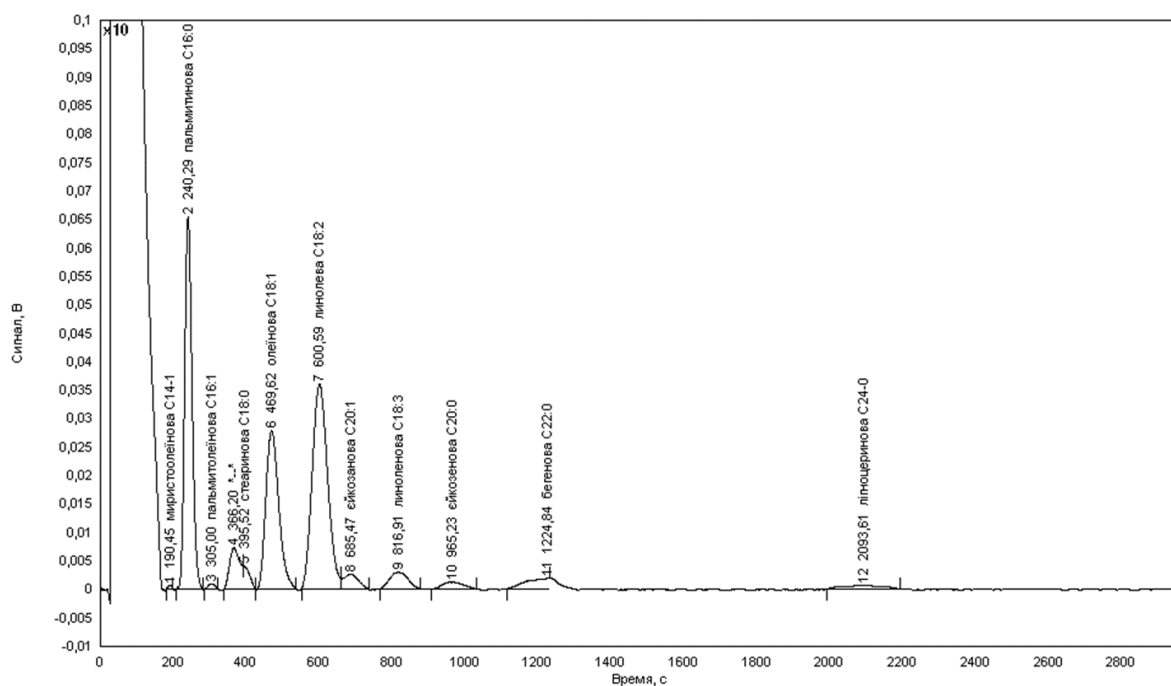


Рис. 3.10 Хроматограма жирних кислот космеї двічіперистої коренів

Таблиця 3.8

Вміст жирних кислот у сировині космеї двічіперистої

Ідентифікована жирна кислота	Вміст у зразку сировини, %			
	трава	квітки	насіння	корені
1	2	3	4	5
Міристиноєнова (тетрадеканоєва) (C14:0)	0,70 ± 0,01	3,52 ± 0,07	0,80 ± 0,02	—
Міристолеїноєнова (C14:1)	0,88 ± 0,02	2,98 ± 0,06	0,07 ± 0,01	0,15 ± 0,01
Пальмітиноєнова (гексадеканоєва) (C16:0)	19,31 ± 0,39	15,12 ± 0,30	26,25 ± 0,53	28,07 ± 0,56
Пальмітолеїноєнова (гексадеценоєва) (C16:1)	1,84 ± 0,04	2,18 ± 0,04	0,68 ± 0,01	0,40 ± 0,01
--	—	—	—	4,48 ± 0,09
Стearинова (октадеканоєва) (C18:0)	4,70 ± 0,09	5,15 ± 0,10	12,15 ± 0,24	1,46 ± 0,03
Олеїноєнова (октадеценоєва) (C18:1)	3,38 ± 0,07	4,95 ± 0,09	13,52 ± 0,27	21,17 ± 0,42
Лінолева (октадекадієноєва) (C18:2)	27,74 ± 0,55	35,15 ± 0,70	44,51 ± 0,89	32,43 ± 0,65
Ліноленоєнова (октадекатрієноєва) (C18:3)	25,70 ± 0,51	9,55 ± 0,19	0,28 ± 0,01	3,33 ± 0,07

2	3	4	5	6
Арахінова (ейкозано́ва) (C20:0)	$1,73 \pm 0,03$	$1,30 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,02$	$2,34 \pm 0,05$
Гондоїнова (ейкозено́ва) (C20:1)	—	—	—	$1,67 \pm 0,03$
_	$6,32 \pm 0,13$	$5,86 \pm 0,12$	—	—
Бегено́ва (докозано́ва) (C22:0)	$2,20 \pm 0,04$	$3,45 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,01$	$2,72 \pm 0,05$
*_**	$1,10 \pm 0,02$	$6,60 \pm 0,13$	—	—
Лігноцерино́ва (тетракоза- но́ва) (C24:0)	$4,40 \pm 0,08$	$4,19 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,01$	$1,78 \pm 0,04$
Сума неідентифікованих кислот	$7,42 \pm 0,15$	$12,46 \pm 0,25$	—	$4,48 \pm 0,09$
Сума насичених жирних кислот	$33,04 \pm 0,66$	$32,73 \pm 0,65$	$40,94 \pm 0,82$	$36,37 \pm 0,73$
Сума ненасичених жирних кислот	$59,54 \pm 1,19$	$54,81 \pm 1,09$	$59,06 \pm 1,18$	$59,15 \pm 1,18$

Примітка. «—» – жирну кислоту не виявлено; «*_**», «*_**», «*_**» – неідентифіковані жирні кислоти.

У результаті вивчення жирнокислотного складу в космеї двічіперистої траві та квітках визначено по 13, у насінні – 11, у коренях – 12 жирних кислот, серед яких в усіх видах сировини ідентифіковано по 11 сполук (табл. 3.8). Гондоїнова кислота виявлена тільки у коренях рослини, тоді як міристинова кислота не ідентифікована у цьому виді сировини. Пальмітинова кислота була домінуючою сполукою серед насичених жирних кислот – $19,31 \pm 0,39$ % (у траві), $15,12 \pm 0,30$ % (у квітках), $26,25 \pm 0,53$ % (у насінні), $28,07 \pm 0,56$ % (у коренях), ліолева кислот ($27,74 \pm 0,55$ %, $35,15 \pm 0,70$ %, $44,51 \pm 0,89$ %, $32,43 \pm 0,65$ % відповідно) – серед ненасичених жирних кислот в усіх досліджуваних видах сировини. Експериментальні дані свідчать, що сума ненасичених жирних кислот в усій досліджуваній сировині була вищою, ніж насичених.

3.4 Дослідження компонентного складу ефірної олії сировини космеї двічіперистої методом ГХ/МС

Використання ефірних олій для лікування різних захворювань зумовлена різноманітністю їхнього хімічного складу. Відомо, що компоненти ефірних олій виявляють антимікробну, протизапальну, антифунгальну, антипаразитарну дію, позитивно впливають на роботу серцево-судинної, ендокринної, нервової систем тощо [18]. Вивченню ефірних олій космеї двічіперистої присвячені роботи низки закордонних науковців [59, 118, 152]. В Україні такі дослідження не проводились. Тому доцільним було визначення компонентного складу ефірної олії сировини космеї двічіперистої флори України.

Результати дослідження хімічного складу ефірної олії космеї двічіперистої трави методом ГХ/МС [6] наведені у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Час утримування та компонентний склад ефірної олії космеї двічіперистої трави

Час утримування, хв	Ідентифікований компонент ефірної олії	Вміст, %
1	2	3
7,02 ± 0,14	<i>n</i> -Цимен	5,17 ± 0,10
10,57 ± 0,21	α -Туйєн	0,32 ± 0,01
11,29 ± 0,23	Сабінен	9,38 ± 0,19
11,47 ± 0,23	β -Пінен	8,09 ± 0,16
11,77 ± 0,24	β -Мірцен	6,90 ± 0,14
11,85 ± 0,24	Тимол	2,39 ± 0,05
12,71 ± 0,25	α -Терпінен	0,43 ± 0,01
12,96 ± 0,26	α -Феландрен	6,97 ± 0,14
13,28 ± 0,27	<i>цис</i> -Оцимен	0,78 ± 0,02
13,63 ± 0,27	β -Оцимен	15,88 ± 0,32
14,03 ± 0,28	γ -Терпінен	0,65 ± 0,01
14,90 ± 0,30	Терпінолен	0,19 ± 0,01
15,57 ± 0,31	Каріофіленоксид	7,71 ± 0,15

1	2	3
$17,88 \pm 0,36$	Терпінєн-4-ол	$5,34 \pm 0,11$
$19,16 \pm 0,38$	3-Бутєн-1-ол	$0,11 \pm 0,01$
$23,45 \pm 0,47$	(-)- α -Копаєн	$0,13 \pm 0,01$
$23,79 \pm 0,48$	(-)- β -Елемен	$0,38 \pm 0,01$
$24,67 \pm 0,49$	β -Каріофілен	$6,29 \pm 0,13$
$26,03 \pm 0,52$	γ -Кадінен	$0,45 \pm 0,01$
$26,22 \pm 0,52$	Гермакрєн D	$12,02 \pm 0,24$
$26,62 \pm 0,53$	α -Фарнезен	$4,24 \pm 0,08$
$26,98 \pm 0,54$	3-Бутєн-2-ол	$0,21 \pm 0,01$
$27,07 \pm 0,54$	β -Кадінен	$0,31 \pm 0,01$
$29,75 \pm 0,60$	α -Копаєн-8-ол	$0,35 \pm 0,01$
$30,11 \pm 0,60$	α -Кадінол	$5,31 \pm 0,11$

Як свідчать одержані експериментальні дані, компонентний склад ефірної олії переважно представлений моно-, сесквітерпєнами та ароматичними сполуками. Серед монотерпєнів домінуючими сполуками виявилися β -оцимен ($15,88 \pm 0,32$ %), сабінен ($9,38 \pm 0,19$ %), β -пінен ($8,09 \pm 0,16$ %), α -феландрєн ($6,97 \pm 0,14$ %), β -мірцен ($6,90 \pm 0,14$ %) і терпінєн-4-ол ($5,34 \pm 0,11$ %). Серед похідних сесквітерпєнів високий вміст мали гермакрєн D ($12,02 \pm 0,24$ %), каріофіленоксид ($7,71 \pm 0,15$ %), β -каріофілен ($6,29 \pm 0,13$ %), α -кадінол ($5,31 \pm 0,11$ %), α -фарнезен ($4,24 \pm 0,08$ %). *n*-Цимєн ($5,17 \pm 0,10$ %) і тимол ($2,39 \pm 0,05$ %) мали найвищій вміст серед ароматичних сполук [21]. Проаналізувавши одержані результати, встановлено, що компонентний склад ефірної олії космеї двічіперистої трави флори України корелюєтьєся з даними закордонних науковців [59, 118, 152].

3.5 Дослідження тритерпеноїдів у сировині космеї двічіперистої методом ГХ/МС

Тритерпеноїди привертають увагу вчених усього світу завдяки цінним видам фармакологічної активності, а саме протипухлинної, гепато- та кардіо-протекторної тощо [153, 155, 157]. Вивченням тритерпенових сполук космеї двічіперистої займались вчені з Пакистану, Індії та інших країн [126, 132]. Але дослідження сировини космеї двічіперистої, що вирощується в нашій країні, в цьому напрямку раніше не проводилися, тому було доцільним визначення тритерпеноїдів для стандартизації ЛРС і розробки лікарських рослинних засобів на її основі.

Час утримування та результати визначення вмісту тритерпеноїдів у космеї двічіперистої траві методом ГХ/МС [6] наведені у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Час утримування та вміст тритерпенових сполук у космеї двічіперистої траві

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/кг	Розширена невизначеність
Циклоартанол	$29,72 \pm 0,59$	6,57	0,56
β -Амірин	$31,00 \pm 0,62$	45,20	3,12
α -Амірин	$32,52 \pm 0,65$	23,55	1,67
Лупеол	$32,68 \pm 0,65$	5,96	0,90
Тараксерол	$36,25 \pm 0,73$	7,62	0,92

Як видно з результатів експерименту, у космеї двічіперистої траві ідентифіковано 5 тритерпеноїдів, серед яких ідентифіковано 4 пентациклічні та 1 тетрациклічний сапонін. Серед пентациклічних сапонінів за кількістю переважали β -амірин ($45,20 \pm 3,12$ мг/кг) та α -амірин ($23,55 \pm 1,67$ мг/кг). Вміст інших тритерпенових пентациклічних сапонінів визначений у межах від

$5,96 \pm 0,90$ мг/кг (лупеол) до $7,62 \pm 0,92$ мг/кг (тараксерол). Щодо вмісту циклоартанолу, який належить до тетрациклічних сапонінів, він склав $6,57 \pm 0,56$ мг/кг [22].

У табл. 3.11 наведено результати дослідження тритерпенових сполук у космеї двічіперистої квітках.

Таблиця 3.11

Час утримування та вміст тритерпенових сполук у космеї двічіперистої квітках

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/кг	Розширена невизначеність
Циклоартанол	$30,21 \pm 0,45$	7,56	0,47
β -Амірин	$32,14 \pm 0,48$	19,37	0,98
24-Метиленциклоартанол	$32,92 \pm 0,49$	2,71	0,12
α -Амірин	$33,15 \pm 0,49$	13,21	0,35
Лупеол	$33,42 \pm 0,50$	14,72	0,95
Тараксерол	$35,76 \pm 0,54$	10,35	0,80
Тараксастерол	$37,23 \pm 0,56$	9,68	0,78

Як видно з табл. 3.11, у космеї двічіперистої квітках ідентифіковано 7 тритерпеноїдів, серед яких 5 пентациклічних і 2 тетрациклічних сапонінів. Домінантними пентациклічними сапонінами були β -амірин ($19,37 \pm 0,98$ мг/кг), лупеол ($14,72 \pm 0,95$ мг/кг) і α -амірин ($13,21 \pm 0,35$ мг/кг). Інші пентациклічні сполуки мали менший вміст: тараксерол – $10,35 \pm 0,80$ мг/кг, тараксастерол – $9,68 \pm 0,78$ мг/кг. Тетрациклічні сапоніни визначені у значно меншій кількості, а саме циклоартанол – $7,56 \pm 0,47$ мг/кг, 24-метиленциклоартанол – $2,71 \pm 0,12$ мг/кг [22].

Підсумовуючи результати проведених досліджень, зроблено висновок, що космеї двічіперистої квітки мали більш багатий склад тритерпеноїдів, ніж

трава. Так, 24-метиленициклоартанол і тараксастерол ідентифіковані тільки у квітках рослини. Але загальний вміст тритерпенових сполук був вищий у космеї двічіперистої траві та склав $88,90 \pm 1,33$ мг/кг, тоді як у квітках – $77,60 \pm 1,16$ мг/кг. Також слід зазначити, що серед усіх ідентифікованих речовин тритерпенової природи як у траві, так і у квітках мажоритарною сполукою був β -амірин – $45,20 \pm 3,12$ мг/кг і $19,37 \pm 0,98$ мг/кг відповідно. Причому його вміст у траві рослини був у 2,3 рази вищий, ніж у квітках [22].

3.6 Дослідження каротиноїдів методом ВЕРХ у сировині космеї двічіперистої

Каротиноїди здатні зменшувати кількість активних форм кисню та нітрогену, що утворюються під час патологічних процесів та аеробного метаболізму та беруть участь у патобіохімії дегенеративних захворювань, отже ці сполуки є важливими антиоксидантами. Їх застосовують при лікуванні онкологічних, імунологічних, нейродегенеративних захворювань [123, 124, 147, 163].

Відомості щодо вивчення каротиноїдів космеї двічіперистої в Україні відсутні, нами було визначено каротиноїдний склад сировини рослини, що культивується на території нашої країни. Результати аналізу каротиноїдів у космеї двічіперистої траві методом ВЕРХ [172] наведено у табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Час утримування та вміст каротиноїдів у космеї двічіперистої траві

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, (мг/кг)	Розширена невизначеність
1	2	3	4
Віолаксантин	$7,85 \pm 0,12$	30,46	1,13
Лютеїн	$11,22 \pm 0,17$	37,24	1,01

1	2	3	4
Зеаксантин	$13,52 \pm 0,20$	21,27	0,89
Кріптоксантин	$14,23 \pm 0,21$	18,57	0,41
β -Каротин	$19,50 \pm 0,29$	70,15	3,26

Як свідчать результати, наведені в табл. 3.12, в космеї двічіперистої траві було ідентифіковано 5 каротиноїдів – віолаксантин, лютеїн, зеаксантин, кріптоксантин і β -каротин. Серед ідентифікованих сполук у найбільшій кількості визначені β -каротин і лютеїн – $70,15 \pm 3,26$ мг/кг і $37,24 \pm 1,01$ мг/кг. Найнижчий вміст мав кріптоксантин – $18,57 \pm 0,41$ мг/кг. Вміст інших каротиноїдів був у межах 21,27 – 30,46 мг/кг [22].

Результати ідентифікації та визначення вмісту каротиноїдів методом ВЕРХ у космеї двічіперистої квітках наведено у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Час утримування та вміст каротиноїдів у космеї двічіперистої квітках

Ідентифікована сполука	Час утримування, хв	Вміст, мг/кг	Розширена невизначеність
Неоксантин	$7,43 \pm 0,11$	10,35	0,91
Віолаксантин	$7,88 \pm 0,12$	40,72	1,81
Лютеїн	$11,31 \pm 0,17$	52,15	2,31
Зеаксантин	$13,76 \pm 0,21$	28,50	1,02
Кріптоксантин	$14,28 \pm 0,21$	20,42	0,61
β -Каротин	$19,58 \pm 0,29$	78,50	3,62

У космеї двічіперистої квітках ідентифіковано 6 каротиноїдів, серед яких домінували β -каротин, лютеїн та віолаксантин – $78,50 \pm 3,62$ мг/кг, $52,15 \pm 2,31$ мг/кг і $40,72 \pm 1,81$ відповідно. Для неоксантину був визначений

найнижчий вміст, який склав $10,35 \pm 0,91$ мг/кг. Інші каротиноїди містилися у кількості від $20,42 \pm 0,61$ мг/кг до $28,50 \pm 1,02$ мг/кг [22].

На підставі результатів досліджень встановлено, що неоксантин був ідентифікований лише у космеї двічіперистої квітках. Сумарний вміст каротиноїдів переважав у квітках і дорівнював $230,64 \pm 10,28$ мг/кг, тоді як у траві їхній вміст становив $177,69 \pm 6,70$ мг/кг. Серед ідентифікованих каротиноїдів в обох видах досліджуваної сировини домінував β -каротин [22].

3.7 Дослідження елементного складу сировини космеї двічіперистої методом АЕС

Мінеральні речовини накопичуються в рослинах у біодоступній для організму формі, виявляючи як позитивний, так і негативний вплив [133, 146, 162]. Вони мають вирішальне значення для багатьох функцій організму: вони забезпечують транспорт кисню, сприяють нормалізації нервової системи, відновленню тканин, стимулюють ріст [16, 116]. Тому вивчення мінерального складу сировини космеї двічіперистої є доцільним.

Результати дослідження елементного складу сировини космеї двічіперистої наведені у табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Вміст мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої

Елемент	Вміст елементу у сировині, мг/100 г					
	трава	листя	квітки	стебла	насіння	корені
1	2	3	4	5	6	7
Fe	$48,60 \pm 1,45$	$45,60 \pm 1,37$	$8,70 \pm 0,26$	$5,00 \pm 0,15$	$14,10 \pm 0,41$	$64,00 \pm 1,92$
Si	$210,00 \pm 6,30$	$190,00 \pm 5,70$	$61,00 \pm 1,83$	$38,00 \pm 1,14$	$38,00 \pm 1,14$	$510,00 \pm 15,30$
P	$345,00 \pm 10,35$	$240,00 \pm 7,20$	$260,00 \pm 7,80$	$175,00 \pm 5,25$	$280,00 \pm 8,40$	$245,00 \pm 7,35$
Al	$48,60 \pm 1,46$	$45,60 \pm 1,37$	$17,40 \pm 0,52$	$5,80 \pm 0,17$	$18,80 \pm 0,54$	$76,80 \pm 2,31$

1	2	3	4	5	6	7
Mn	16,20 ± 0,49	16,80 ± 0,50	2,10 ± 0,06	0,60 ± 0,02	4,70 ± 0,14	2,90 ± 0,09
Mg	380,00 ± 11,40	480,00 ± 14,40	350,0 ± 10,51	220,00 ± 6,60	235,00 ± 7,00	225,00 ± 6,75
Ni	0,05 ± 0,01	0,01<	0,01<	0,06 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,32 ± 0,01
Mo	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,01
Ca	1080,00 ± 32,40	1200,00 ± 36,00	700,00 ± 21,00	490,00 ± 14,70	350,00 ± 10,50	500,00 ± 15,01
Cu	0,65 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,52 ± 0,01	0,29 ± 0,01	1,90 ± 0,06	3,20 ± 0,09
Zn	2,10 ± 0,06	1,80 ± 0,05	1,30 ± 0,04	0,60 ± 0,01	1,40 ± 0,04	10,90 ± 0,33
Na	86,00 ± 2,58	96,00 ± 2,88	30,00 ± 0,91	30,00 ± 0,90	33,00 ± 0,09	96,00 ± 2,88
K	3000,00 ± 90,00	3120,00 ± 93,60	2610,00 ± 78,30	1740,00 ± 52,20	1310,00 ± 39,30	2050,00 ± 61,50
Sr	2,90 ± 0,09	9,60 ± 0,29	0,90 ± 0,03	5,80 ± 0,02	10,30 ± 0,31	10,20 ± 0,31

У результаті експерименту в усіх зразках сировини космеї двічіперистої ідентифіковано та визначено вміст 19 елементів. Встановлено, що за вмістом в усіх досліджуваних зразках переважали калій та кальцій, у міnorних кількостях містилися молібден і нікол. Кальцій мав найвищий вміст у листі – $1200,00 \pm 36,00$ мг/100 г, тоді як ферум ($64,00 \pm 1,92$ мг/100 г), силіцій ($510,00 \pm 15,30$ мг/100 г), алюміній ($76,80 \pm 2,31$ мг/100 г), цинк ($10,90 \pm 0,33$ мг/100 г) і купрум ($3,20 \pm 0,09$ мг/100 г) – у коренях рослини. Максимальний вміст елементів (мг/100 г) зафіксовано у листі ($5445,94 \pm 163,38$) та траві ($5220,15 \pm 156,61$), а найменший – у коренях ($3794,43 \pm 113,83$), стеблах ($2711,20 \pm 81,34$) та насінні ($2297,38 \pm 68,92$). Сумарний вміст мінеральних елементів у квітках становив $4042,01 \pm 121,26$ мг/100 г. Співвідношення калію та натрію у сировині космеї двічіперистої становило: у траві – 1:35, листі – 1:33, квітках – 1:87, стеблах – 1:58, насінні – майже 1:40, коренях – 1:21 [30].

Вміст важких металів знаходився у межах вимог, які висуваються ДФУ для рослинної сировини [37].

3.8 Визначення вмісту БАР у сировині космеї двічіперистої

3.8.1 Визначення вмісту фенольних сполук

Результати кількісного визначення флавоноїдів спектрофотометричним методом [33] наведені у табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Вміст флавоноїдів у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$3,98 \pm 0,14$
Листя	$3,28 \pm 0,12$
Квітки	$2,86 \pm 0,11$
Стебла	$0,29 \pm 0,01$
Насіння	$0,72 \pm 0,03$

У результаті спектрофотометричного аналізу встановлено, що максимальна кількість флавоноїдів накопичувалася у космеї двічіперистої траві $3,98 \pm 0,14$ %, дещо менше – у листі ($3,28 \pm 0,12$ %) та квітках ($2,86 \pm 0,11$ %). Стебла та насіння рослини мали найнижчий вміст флавоноїдів – $0,29 \pm 0,01$ % і $0,72 \pm 0,05$ %.

Гідроксикоричні кислоти є добре відомими антиоксидантами. Так, *n*-кумарова кислота інгібує перекисне окиснення ліпідів, активно поглинає вільні радикали. Кофейна, хлорогенова, синапова, ферулова та *n*-кумарова кислоти є протекторами перекисного окиснення ЛПНЩ, а кофейна, хлорогенова та синапова кислоти вважаються найефективнішими антиоксидантами. Ба більше, гідроксикоричні кислоти мають захисну щодо ендотеліальних клітин [12, 144, 176]. Тому нами проведено визначення вмісту гідроксикоричних кислот у сировині космеї двічіперистої.

Результати кількісного визначення вмісту гідроксикоричних кислот спектрофотометричним методом наведені у табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Вміст гідроксикоричних кислот у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$1,70 \pm 0,07$
Листя	$0,77 \pm 0,04$
Квітки	$0,85 \pm 0,04$
Стебла	$0,26 \pm 0,01$
Насіння	$0,13 \pm 0,01$

Для сировини космеї двічіперистої щодо вмісту гідроксикоричних кислот спостерігалась така ж закономірність, що і до вмісту флавоноїдів: найвищий вміст цих сполук був у траві – $1,70 \pm 0,07$ %. У листі та квітках вміст гідроксикоричних кислот значно не відрізнявся – $0,77 \pm 0,04$ % і $0,85 \pm 0,04$ % відповідно. Мінорні кількості гідроксикоричних кислот визначено у стеблах і насінні рослини – $0,26 \pm 0,01$ % та $0,13 \pm 0,01$ %.

Відомо, що антоціани впливають на гомеостаз глюкози, амінокислот, ліпідів, здатні пригнічувати запалення, мають антиоксидантні властивості, що перевищують такі інших флавоноїдних сполук [62, 112, 151, 154]. Тому визначення вмісту цих сполук у сировині космеї двічіперистої є доцільним.

Результати визначення вмісту антоціанів у траві та квітках космеї двічіперистої наведено у табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Вміст антоціанів у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Квітки	$0,15 \pm 0,01$
Трава	Сліди

Результати кількісного аналізу антоціанів показали, що їхній вміст у космеї двічіперистої квітках дорівнював $0,15 \pm 0,01$ %, у траві рослини ці сполуки містилися у слідових кількостях.

Вивчення поліфенольних сполук рослинної сировини є актуальним, оскільки вони володіють широким спектром фармакологічної дії: антиоксидантною, антиканцерогенною, антидіабетичною, антимікробними, протизапальними, кардіо- та гепатопротекторною [159, 164].

Результати кількісного визначення *суми поліфенолів* у сировині космеї двічіперистої наведені у табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Вміст суми поліфенолів у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$6,33 \pm 0,19$
Листя	$4,26 \pm 0,15$
Квітки	$3,91 \pm 0,14$
Стебла	$0,63 \pm 0,03$
Насіння	$1,12 \pm 0,05$

Встановлено, що найвищий вміст суми поліфенольних сполук визначено у космеї двічіперистої траві ($6,33 \pm 0,19$ %), тоді як найнижчий – у стеблах ($0,63 \pm 0,03$ %). Вміст суми поліфенольних сполук в інших зразках сировини був у межах $1,12 \pm 0,05$ % – $4,26 \pm 0,15$ %.

Узагальнені дані щодо вмісту фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої наведені на рис. 3.11.

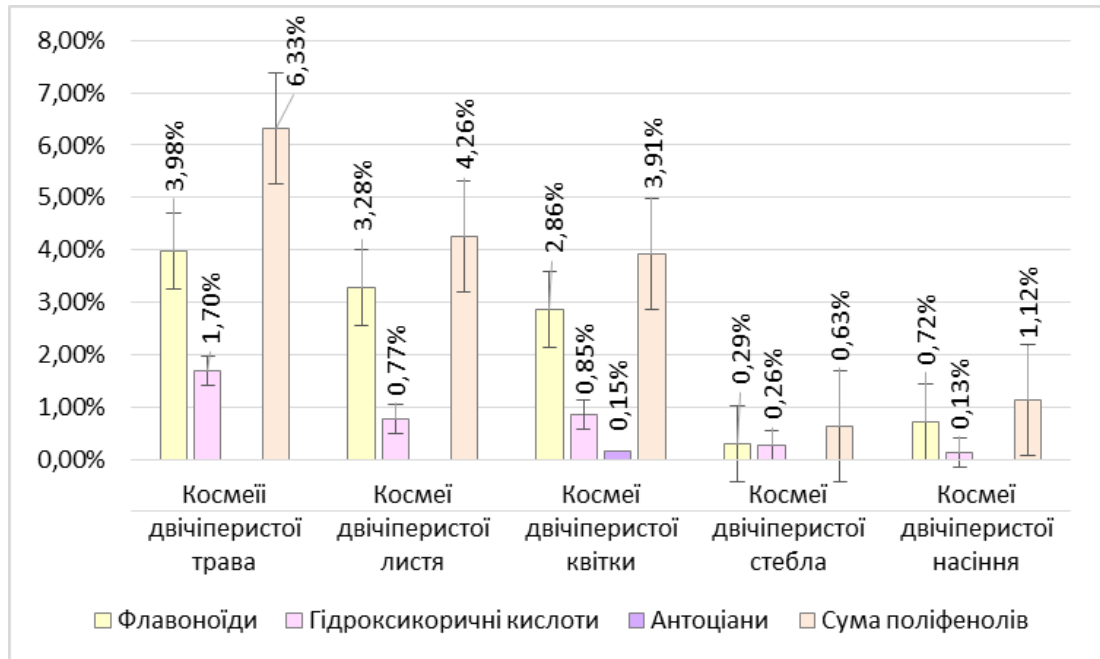


Рис. 3.11 Вміст фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої

Отже, у космеї двічіперистої траві визначено найвищий вміст усіх груп фенольних сполук. Листя та квітки рослини дещо поступалися за вмістом траві. Вміст гідроксикоричних кислот був найнижчим у космеї двічіперистої насінні, а флавоноїдів і суми поліфенольних сполук – у стеблах. Антоціани визначено у квітках рослини, у траві ці сполуки містилися у слідових кількостях.

3.8.2 Визначення вмісту ефірної олії та тритерпенових сполук у сировині космеї двічіперистої

Результати визначення вмісту *ефірної олії* у сировині космеї двічіперистої наведено у табл. 3.19.

Таблиця 3.19

Вміст ефірної олії у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$0,32 \pm 0,02$
Квітки	$0,49 \pm 0,04$

Вміст ефірної олії у космеї двічіперистої квітках становив $0,49 \pm 0,04$ %, що у 1,5 рази вище, ніж у траві – $0,32 \pm 0,02$ %.

Результати кількісного визначення тритерпенових сапонінів наведені у табл. 3.20

Таблиця 3.20

Вміст тритерпенових сапонінів у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$0,92 \pm 0,04$
Листя	$1,05 \pm 0,05$
Квітки	$1,36 \pm 0,05$
Стебла	$0,66 \pm 0,03$
Насіння	$1,09 \pm 0,05$

Як показали результати спектрофотометричного визначення вмісту сапонінів у сировині космеї двічіперистої, їхня кількість у квітках рослини була найвищою та становила $1,36 \pm 0,05$ %. У насінні, листі та траві рослини вміст сапонінів мав майже однакові значення – $1,09 \pm 0,05$ %, $1,05 \pm 0,05$ % і $0,92 \pm 0,04$ % відповідно. Мінімальний вміст сапонінів визначено у космеї двічіперистої стеблах ($0,66 \pm 0,03$ %).

Узагальнені результати визначення вмісту ефірної олії та тритерпенових сапонінів у сировині космеї двічіперистої представлені на рис. 3.12.

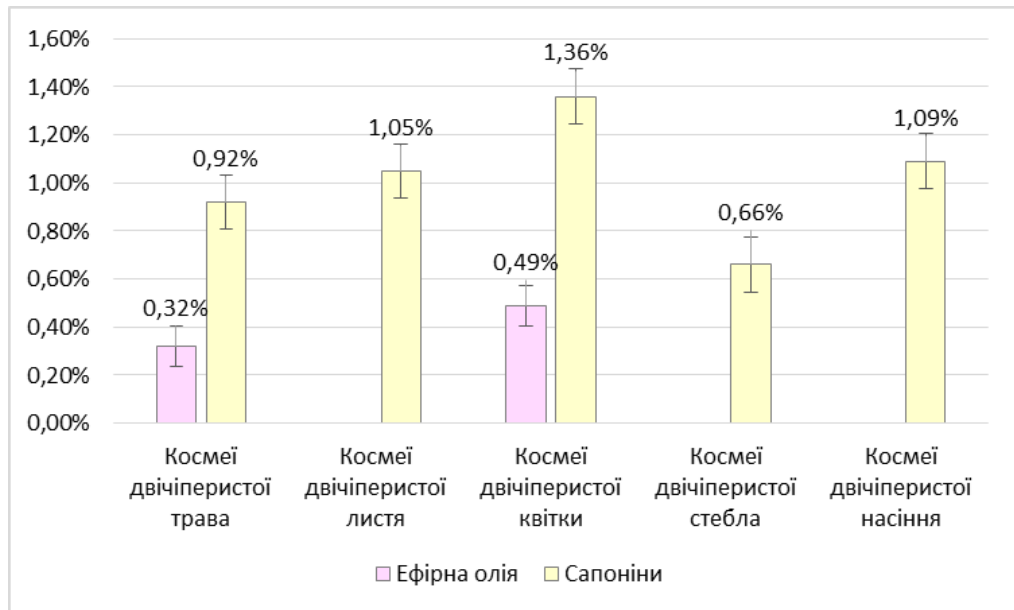


Рис. 3.12 Вміст ефірної олії та тритерпенових сапонінів у сировині космеї двічіперистої

Як свідчать результати проведених досліджень, космеї двічіперистої квітки домінували за вмістом як ефірної олії, так і сапонінів. Їхній вміст у траві рослини був дещо нижчим. Вміст сапонінів у насінні та листі мав близькі значення. Стебла рослини поступалися за вмістом цих речовин усім зразкам сировини.

3.8.3 Визначення вмісту каротиноїдів і хлорофілів у сировині космеї двічіперистої

Результати кількісного визначення рослинних пігментів представлені у табл. 3.21 і на рис. 3.13.

Таблиця 3.21

Вміст хлорофілів і каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, мг/г		
	каротиноїди	хлорофіл <i>a</i>	хлорофіл <i>b</i>
1	2	3	4
Трава	$1,94 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01$

1	2	3	4
Листя	$2,15 \pm 0,04$	$1,84 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,02$
Квітки	$2,23 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$
Стебла	$0,31 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$

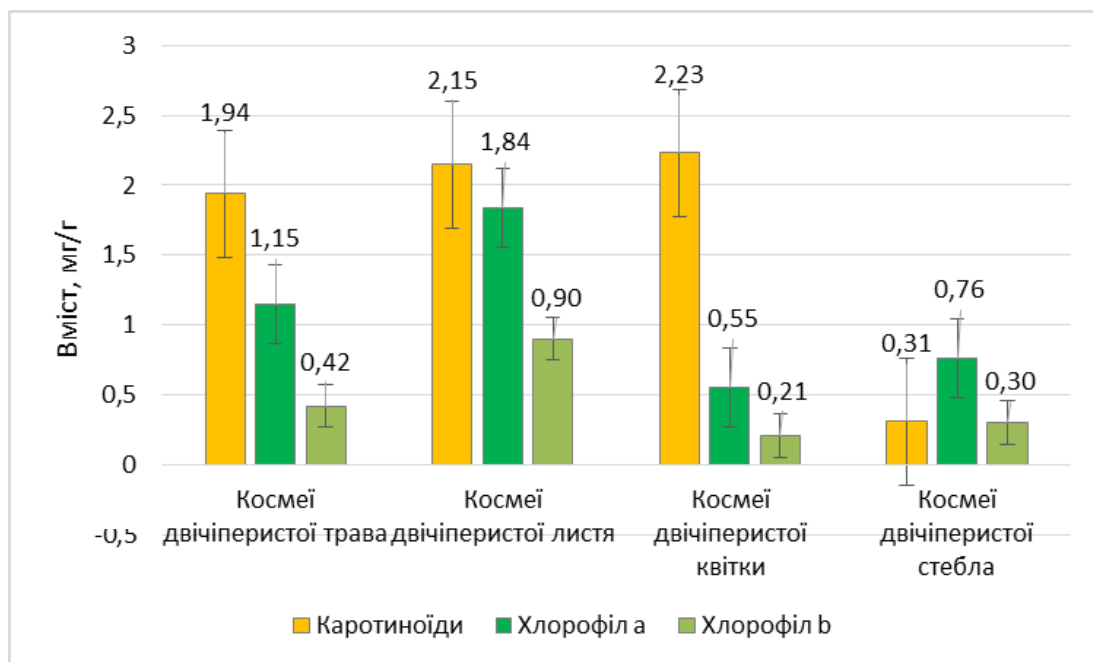


Рис. 3.13 Результати кількісного аналізу рослинних пігментів у сировині космеї двічіперистої

У результаті кількісного аналізу рослинних пігментів у сировині космеї двічіперистої одержано такі дані: за вмістом каротиноїди домінували у квітках рослини ($2,23 \pm 0,05$ мг/г), дещо в меншій кількості вони визначені у листі ($2,15 \pm 0,04$ мг/г) та траві ($1,94 \pm 0,03$ мг/г). Мінімальну їхню кількість визначено у космеї двічіперистої стеблах – $0,31 \pm 0,01$ мг/г. Щодо вмісту хлорофілу *a*, його максимальна кількість спостерігалася у листі ($1,84 \pm 0,04$ мг/г), мінімальна – у квітках рослини ($0,55 \pm 0,01$ мг/г). У космеї двічіперистої траві вміст хлорофілу *a* становив $1,15 \pm 0,02$ мг/г, у стеблах – $0,76 \pm 0,01$ мг/г. Найвищий вміст хлорофілу *b* визначено у космеї листі ($0,90 \pm 0,02$ мг/г). Вміст цього пігменту в траві та стеблах був майже однако-

вий і становив $0,42 \pm 0,01$ мг/г і $0,30 \pm 0,01$ мг/г відповідно. У квітках визначено найнижчий вміст хлорофілу *b* – $0,21 \pm 0,01$ мг/г [32].

3.8.4 Визначення вмісту органічних кислот у сировині космеї двічіперистої

Органічні кислоти широко використовуються у різних галузях промисловості: фармацевтичній, косметичній, полімерній, харчовій, текстильній тощо. Так, наприклад, лимонна кислота широко використовується у виробництві кондитерських виробів, безалкогольних напоїв, а також у вигляді цитратів у лікарських препаратах [119, 136].

Результати кількісного аналізу органічних кислот титриметричним методом представлені у табл. 3.22.

Таблиця 3.22

Вміст вільних органічних кислот у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$0,97 \pm 0,07$
Листя	$0,69 \pm 0,05$
Квітки	$1,14 \pm 0,08$
Стебла	$0,44 \pm 0,03$
Насіння	$0,22 \pm 0,02$

Результати, що наведені у табл. 3.22, свідчать, що максимальний вміст вільних органічних кислот визначено у квітках космеї двічіперистої – $1,14 \pm 0,08$ %. Мінімальна кількість органічних кислот спостерігалася у насінні рослини – $0,22 \pm 0,02$ %. У інших зразках сировини вміст цих БАР лежав у межах $0,44 \pm 0,03$ % – $0,97 \pm 0,07$ %.

3.8.5 Визначення вмісту продуктів первинного синтезу (амінокислот і полісахаридів) у сировині космеї двічіперистої

Амінокислоти застосовують у медицині, тваринництві, ветеринарії, мікробіологічній і харчовій промисловості. З лікувальною метою їх використовують для парентерального харчування хворих, при розладах обміну речовин тощо. Амінокислоти знаходяться у рослинах у біодоступній для організму людини формі [100, 111, 141, 177]. Тому пошук нових рослинних джерел амінокислот є актуальним.

Результати спектрофотометричного визначення вмісту вільних амінокислот наведені у табл. 3.23.

Таблиця 3.23

Вміст вільних амінокислот у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$0,37 \pm 0,02$
Листя	$0,28 \pm 0,01$
Квітки	$0,24 \pm 0,01$
Стебла	$0,19 \pm 0,01$
Насіння	$0,54 \pm 0,02$

Встановлено, що сировина космеї двічіперистої мала досить низький вміст вільних амінокислот. Так, у космеї двічіперистої насінні спостерігався найвищий вміст вільних амінокислот, який склав $0,54 \pm 0,02$ %. Вміст вільних амінокислот у траві був майже у 1,5 рази менший, ніж у насінні, та становив $0,37 \pm 0,02$ %, у листі – майже у 2 рази ($0,28 \pm 0,01$ %), у квітках – у 2,25 рази ($0,24 \pm 0,01$ %), у стеблах – у 2,8 рази ($0,19 \pm 0,01$ %).

Для полісахаридів притаманна антиоксидантна, радіопротекторна, противиразкова, послаблювальна, пом'якшувальна, обволікальна, відхаркувальна, ранозагоювальна та протизапальна активності. Вони стимулюють імуні-

тет, гальмують ріст пухлин, регулюють обмін речовин тощо [43, 149, 160, 166, 170, 175]. Отже, вивчення полісахаридів ЛР є актуальним.

Результати визначення вмісту водорозчинних полісахаридів гравіметричним методом неведені у табл. 3.24 і на рис. 3.14.

Таблиця 3.24

Вміст водорозчинних полісахаридів у сировині космеї двічіперистої

Сировина, що вивчалася	Вміст, %
Трава	$6,85 \pm 0,49$
Листя	$6,33 \pm 0,45$
Квітки	$5,15 \pm 0,37$
Стебла	$2,71 \pm 0,19$
Насіння	$7,46 \pm 0,53$

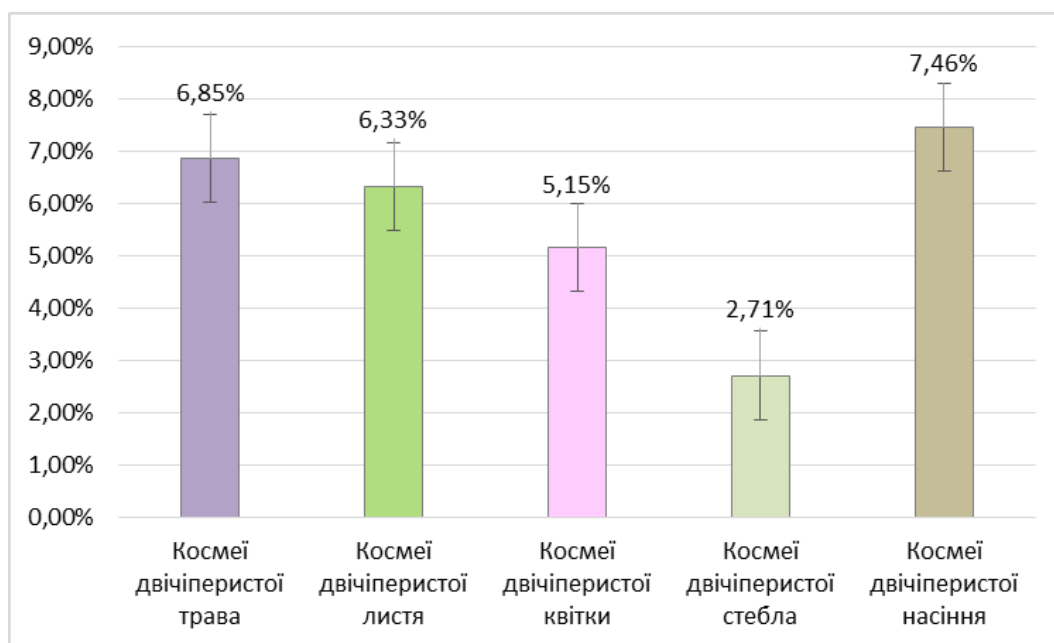


Рис. 3.14 Результати визначення вмісту водорозчинних полісахаридів у сировині космеї двічіперистої

Результати кількісного дослідження свідчили про високий вміст водорозчинних полісахаридів у космеї двічіперистої насінні ($7,46 \pm 0,53$ %), траві ($6,85 \pm 0,49$ %) і листі ($6,33 \pm 0,45$ %). Дещо нижчий вміст цієї групи БАР ви-

значено у квітках рослини – $5,15 \pm 0,37$ %. Мінімальна кількість водорозчинних полісахаридів спостерігалась у космеї двічіперистої стеблах – $2,71 \pm 0,19$ %.

Висновки до розділу 3

1. Хімічними реакціями та хроматографічними методами вивчено склад БАР космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів. Встановлено наявність флавоноїдів, антоціанів, дубильних речовин конденсованої групи, тритерпенових сапонінів, жирних, гідроксикоричних, вільних органічних та амінокислот, полісахаридів, каротиноїдів і хлорофілів.

2. Методом ВЕРХ встановлено склад флавоноїдів і фенольних кислот. У космеї двічіперистої трави та квітках ідентифіковано та визначено вміст 11 флавоноїдів і 11 фенольних кислот, у листі – 10 і 11, у стеблах – по 10, у насінні – 5 і 3 відповідно. Серед ідентифікованих флавоноїдів ізокверцитрин домінував у траві, листі та квітках, рутин – у стеблах, кверцетин – у насінні рослини. Серед фенольних кислот у траві, листі, квітках та стеблах найвищий вміст мала гідроксибензойна кислота, у насінні – ферулова кислота.

3. У космеї двічіперистої трави, листі, квітках і насінні методом ВЕРХ ідентифіковано та встановлено вміст бутеїну, який мав максимальний вміст у квітках рослини ($4,51 \pm 0,27$ мг/100 г).

4. Визначено жирнокислотний склад космеї двічіперистої трави, квіток, насіння та коренів методом ГХ. Встановлено наявність та вміст як насичених, так і ненасичених жирних кислот, причому вміст останніх був вищим в усіх видах сировини. Серед насичених жирних кислот пальмітинова кислота визначена у найбільшій кількості в усіх зразках сировини: у траві – $19,31 \pm 0,39$ %, у квітках – $15,12 \pm 0,30$ %, у насінні – $26,25 \pm 0,53$ %, у коренях – $28,07 \pm 0,56$ %, а серед ненасичених – ліолева ($27,74 \pm 0,55$ %, $35,15 \pm 0,70$ %, $44,51 \pm 0,89$ %, $32,43 \pm 0,65$ % відповідно).

5. У космеї двічіперистої трави методом ГХ/МС визначено компонентний склад ефірної олії. Встановлено, що серед монотерпенів домінував β -

оцимен ($15,88 \pm 0,32$ %), сесквітерпенів – гермакрен D ($12,02 \pm 0,24$ %), ароматичних сполук – *n*-цимен ($5,17 \pm 0,10$ %).

6. Проведено дослідження тритерпеноїдів у космеї двічіперистої траві та квітках методом ГХ/МС. У траві ідентифіковано та визначено вміст 5, у квітках – 6 тритерпенових сполук. В обох видах сировини за вмістом серед пентациклічних сапонінів переважав β -амірин ($45,20 \pm 3,12$ мг/кг і $19,37 \pm 0,98$ мг/кг), серед тетрациклічних – циклоартанол ($6,57 \pm 0,56$ мг/кг і $7,56 \pm 0,47$ мг/кг). 24-Метиленциклоартанол і тараксастерол були ідентифіковані тільки у квітках космеї двічіперистої.

7. Методом ВЕРХ встановлено склад каротиноїдів і визначено їхній вміст у космеї двічіперистої траві та квітках. β -Каротин мав максимальний вміст в обох зразках сировини – $70,15 \pm 3,26$ мг/кг і $78,50 \pm 3,62$ мг/кг відповідно. Неоксантин визначений тільки у космеї двічіперистої квітках.

8. Методом АЕС визначено елементний склад сировини космеї двічіперистої. В усіх зразках сировини виявлено та встановлено вміст 19 елементів. У траві, листі, квітках, стеблах і насінні рослини за вмістом домінували калій ($3000,00 \pm 90,00$ мг/100 г, $3120,00 \pm 93,60$ мг/100 г, $2610,00 \pm 78,30$ мг/100 г, $1740,00 \pm 52,20$ мг/100 г і $1310,00 \pm 39,30$ мг/100 г відповідно) і кальцій ($1080,00 \pm 32,40$ мг/100 г, $1200,00 \pm 36,00$ мг/100 г, $700,00 \pm 21,00$ мг/100 г, $490,00 \pm 14,70$ мг/100 г і $350,00 \pm 10,50$ мг/100 г відповідно), а у коренях – калій ($2050,00 \pm 61,50$ мг/100 г), силіцій ($510,00 \pm 15,30$ мг/100 г) і кальцій ($500,00 \pm 15,01$ мг/100 г). Вміст важких металів знаходився у межах допустимих норм для рослинної сировини.

9. Спектрофотометричним, гравіметричним і титриметричним методами та перегонкою з водяною парою визначено вміст БАР у сировині космеї двічіперистої. У космеї двічіперистої траві у найбільшій кількості містилися флавоноїди ($3,98 \pm 0,14$ %), гідроксикоричні кислоти ($1,70 \pm 0,07$ %) і поліфеноли ($6,33 \pm 0,19$ %); у листі – хлорофіл *a* ($1,84 \pm 0,04$ мг/г) і хлорофіл *b* ($0,90 \pm 0,02$ мг/г); у квітках – ефірна олія ($0,49 \pm 0,04$ %), тритерпенові сапоніни ($1,36 \pm 0,05$ %), антоціани ($0,15 \pm 0,01$ %), каротиноїди ($2,23 \pm 0,05$ мг/г)

та органічні кислоти ($1,14 \pm 0,08$ %); у насінні – амінокислоти ($0,54 \pm 0,02$ %) та водорозчинні полісахариди ($7,46 \pm 0,53$ %). Стебла поступалися за вмістом усіх груп БАР іншим видам сировини космеї двічіперистої.

10. Результати проведених досліджень свідчать, що космеї двічіперистої трава мала вищий вміст фенольних сполук у порівнянні з іншими видами сировини, що вивчалася. Отже для подальших досліджень нами обрано саме цю сировину.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 2. С. 94–98. DOI: 10.5281/zenodo.8046345

2. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження тритерпеноїдів та каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 3. С. 45–48. DOI: 10.5281/zenodo.8324873

3. Дейнека А., Журавель І. О. Дослідження мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 57–59. DOI: 10.5281/zenodo.10257089

4. Дейнека А. С., Журавель І. О. Вивчення якісного складу органічних кислот космеї двічіперистої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 23-25 листопада 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 63–64.

5. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація амінокислот у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квітня 2023 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 101.

6. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація та визначення вмісту буїїну у сировині космеї двічіперистої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Зб. наук. мат. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 271–272.

7. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження ефірної олії трави космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 12 квітня 2024 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 91.

8. Дейнека А., Журавель І. Дослідження хлорофілів у траві космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) та космеї двічіперистої трави екстракті густому. *Modern chemistry of medicines*: мат. Міжнар. Internet-конф. (25 вересня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 73.

9. Дейнека А., Журавель І. Дослідження антоціанів космеї двічіперистої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17–18 жовтня 2024 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2024. С. 75–76.

РОЗДІЛ 4

СТАНДАРТИЗАЦІЯ КОСМЕЇ ДВІЧІПЕРИСТОЇ ТРАВИ, ОДЕРЖАННЯ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОСМЕЇ ДВІЧІПЕРИСТОЇ ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО, РОЗРОБКА ТА ОДЕРЖАННЯ ГЕЛЮ НА ЙОГО ОСНОВІ

За результатами фітохімічного аналізу як перспективну сировину для подальших досліджень нами було обрано космеї двічіперистої трави.

Обов'язковою складовою монографії ДФУ на ЛРС є ідентифікація А та ідентифікація В, тобто визначення тотожності сировини за макро- та мікроскопічними ознаками [38]. Тому нами було проведено морфолого-анатомічне дослідження космеї двічіперистої трави за відомими методиками [37, 75, 76].

4.1 Вивчення макро- та мікроскопічних ознак космеї двічіперистої трави

Макроскопічні ознаки трави. Сировина складається із суміші цілих та частково подрібнених стебел, листків, суцвіть і квіток (рис. 4.1).



Рис. 4.1 Зовнішній вигляд космеї двічіперистої трави (А) та окремих її частин (Б)

Стебла циліндричні, виповнені або порожнисті всередині, опушені, зеленого кольору, діаметром 0,1–0,3 см. Листки прості, без прилистків, супротивні, сидячі, стеблообгортні; в обрисі широко-яйцеподібної форми, двічіперисторозсічені або перисторозсічені (біля квітконосів) на вузькі лінійні сегменти. Довжина листка 4–16 см, ширина – 2–10 см. Жилкування перисте. Жилки опушені, зеленого кольору, з верхнього боку вдавнені, з нижнього – значно виступають (рис. 4.2) [31].



А



Б

Рис. 4.2 Зовнішній вигляд космеї двічіперистої листя: А – свіже, Б - висушене

Суцвіття – кошики діаметром 3-6 см, мають довгі квітконоси. Загальне квітколоже суцвіття плоске, ямчасте, виповнене білою губчастою тканиною.

Обгортка дворядна, складається з 8 листочків: внутрішні – плівчасті, напівпрозорі, блідо-зелені з фіолетовою загостреною верхівкою; зовнішні – яйцеподібної форми зі значно видовженою верхівкою, горизонтально розчепірені, зелені. Серединні квітки трубчасті, жовті, довжиною до 1 см; крайові – несправжньоязичкові, червоно-фіолетові, рожеві або білі, завдовжки до 3 см та 0,7-1,3 см завширшки (рис. 4.3) [31].



А



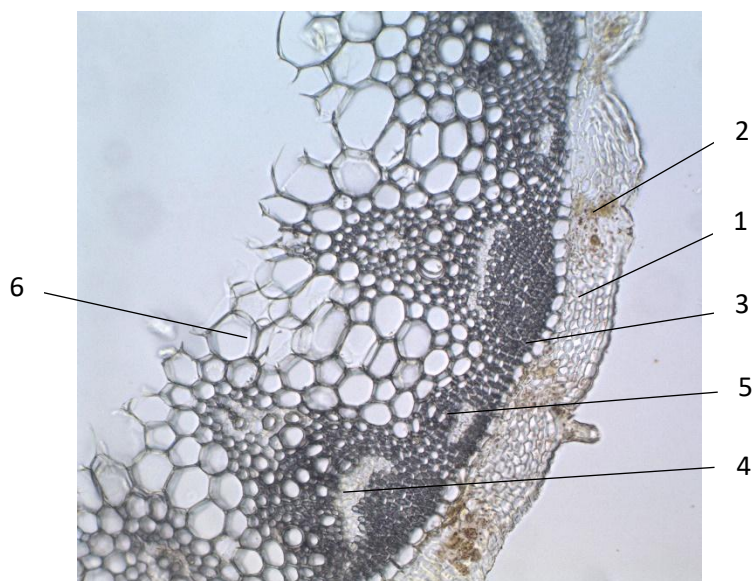
Б

Рис. 4.3 Зовнішній вигляд космеї двічіперистої квіток: А – свіжі, Б _ висушені

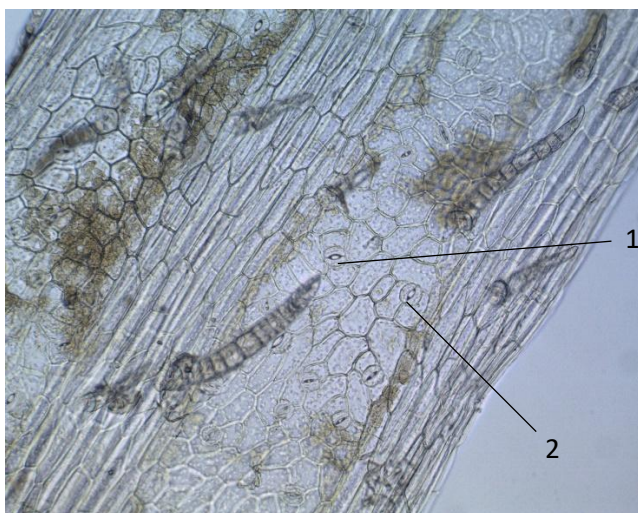
Запах сировини – космеї двічіперистої трави – характерний, значно посилюється при розтиранні [31].

Мікроскопічні ознаки трави. При перегляді поперечного перерізу стебла (рис. 4.4, А) виявлено однорядну епідерму. Її клітини багатокутні з нері-

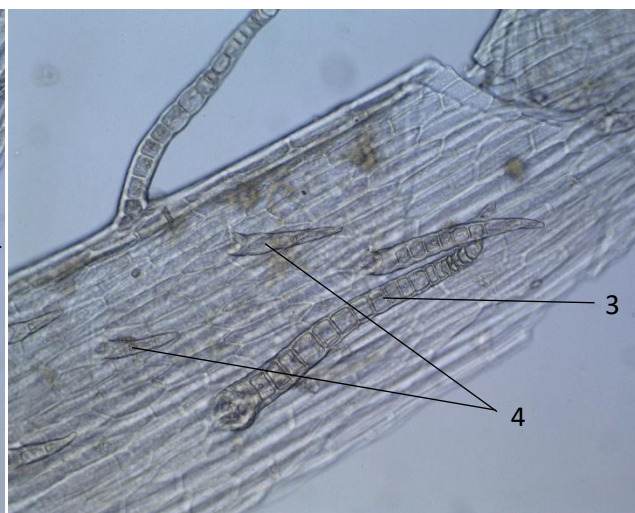
вномірно потовщеними клітинними оболонками, по реберцях видовжені. Епідерма вкрита тонким шаром кутикули. На реберцях під покривною тканиною знаходилися 3-4 ряди кутової коленхіми (1), між реберцями корова паренхіма (2) розташована окремими ділянками, клітини якої мали бурий вміст. Ендодерма (3) добре помітна. Основні колатеральні пучки (4) відкриті, мали значно більші розміри, ніж додаткові (5). Серцевинні промені (6) склалися з великих клітин. Центральний осьовий циліндр перехідного типу будови, серцевина частіше зруйнована [31].



А



Б



В

Рис. 4.4 Анатомічна будова стебла: А – фрагмент поперечного перерізу; Б – епідерма з продихами; В – епідерма із трихомами [31]

Продихи (рис. 4.4, Б) аномоцитного (1) й анізоцитного (2) типу. На епідермі розташовані прості трихоми двох типів (рис. 4.4, В): довгі багатоклітинні гусенецеподібні (3) та 2-3-клітинні конічні, які дещо притиснуті до поверхні (4). Верхня частина стебла має незначне опушення [31].

Листок. Клітини верхньої епідерми (рис. 4.5) паренхімні, багатокутні, зі слабо звивистими клітинними оболонками (1). Продихи аномоцитного (2) й анізоцитного (3) типу. На епідермі наявні криючі волоски: багатоклітинні гусенецеподібні з широкою основою (4), 2-3-клітинні товстостінні конічні (5) та одноклітинні сосочкоподібні волоски (6). По краю листка розташовувалися прості 3-4-клітинні товстостінні волоски (7). Жилки листка супроводжувалися секреторними ходами з бурим вмістом (8) [31].

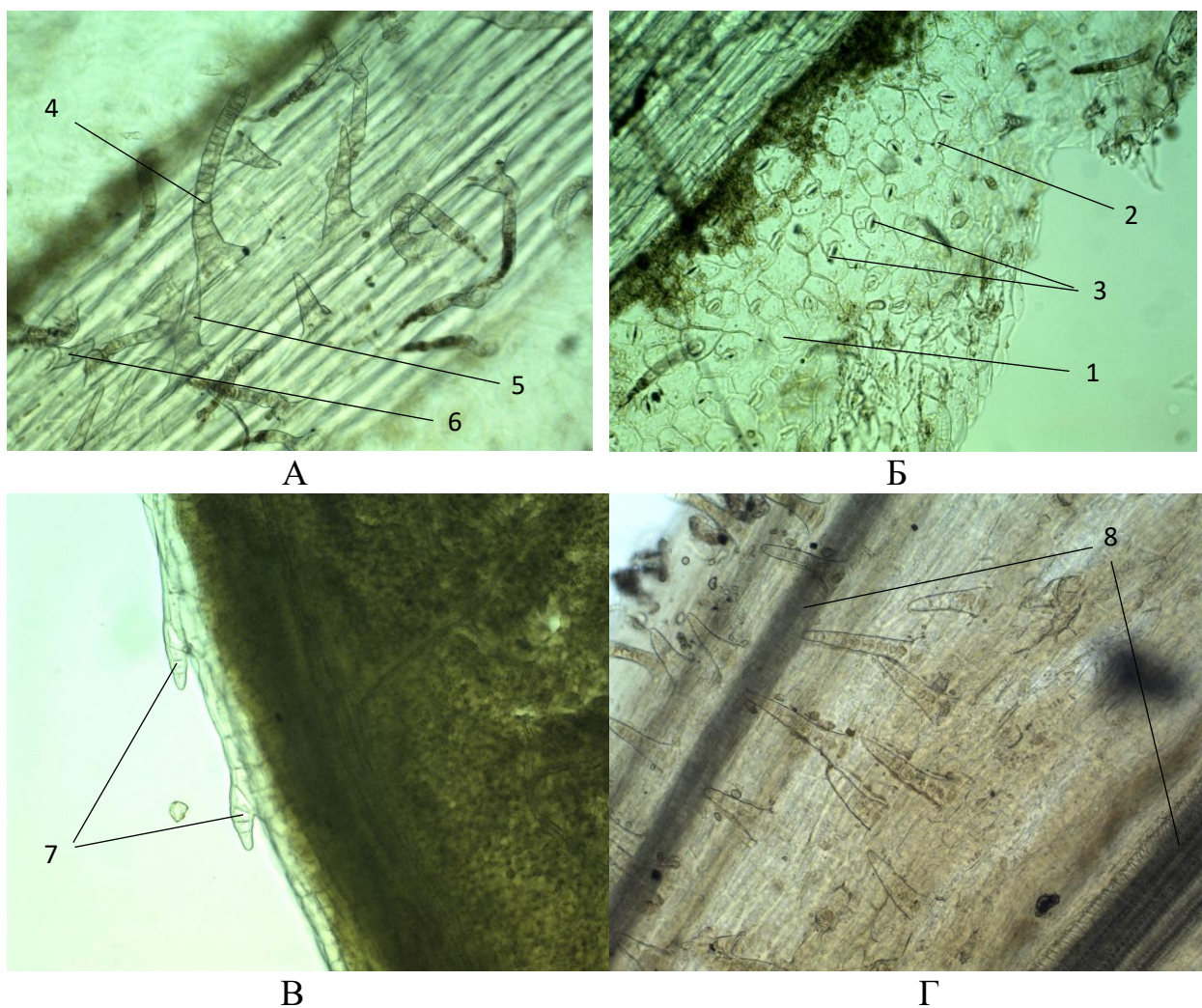


Рис. 4.5 Верхня епідерма листка: А – фрагмент біля жилки; Б – епідерма з продихами; В – прості волоски по краю листка; Г – трихоми та секреторні ходи з бурим вмістом [31]

Клітини нижньої епідерми (рис. 4.6) також паренхімні, зі слабо звивистостінними клітинними оболонками (1). Продихи аномоцитного типу (2). Трихоми представлені простими гусенецеподібними (3), 2-3-клітинними товстостінними, розташованими по всій поверхні листка, та одноклітинними сочкоподібними волосками, що розміщені по краю (4) [31].

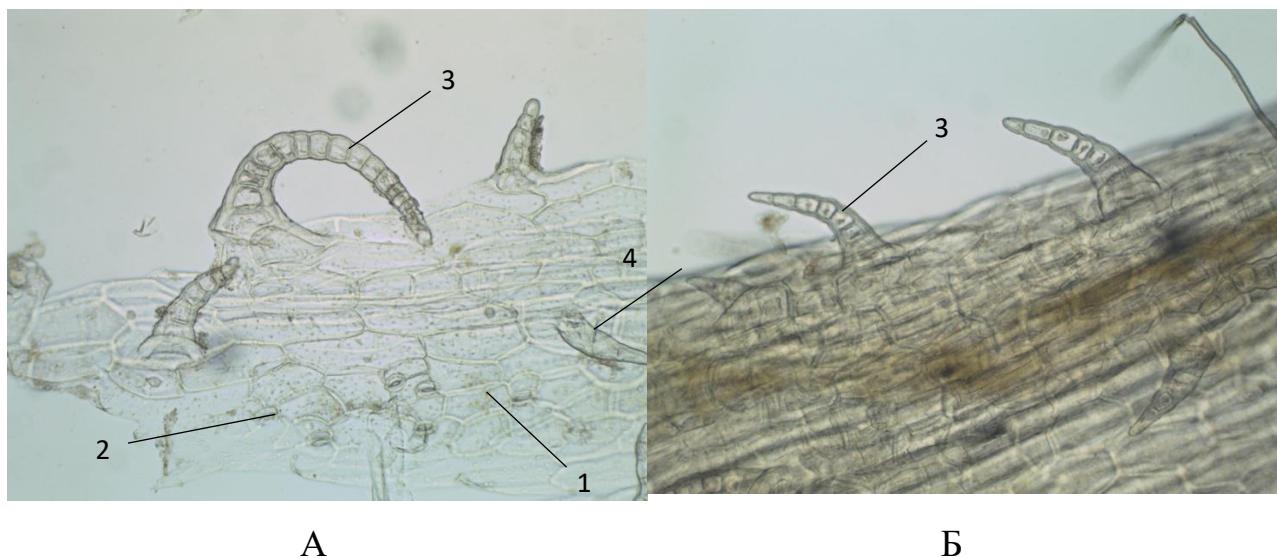
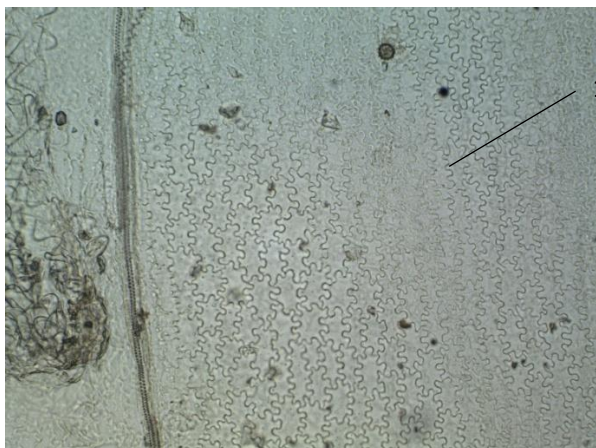


Рис. 4.6 Нижня епідерма листка: А – фрагмент епідерми з продихами та трихомами; Б – трихоми вздовж жилок [31]

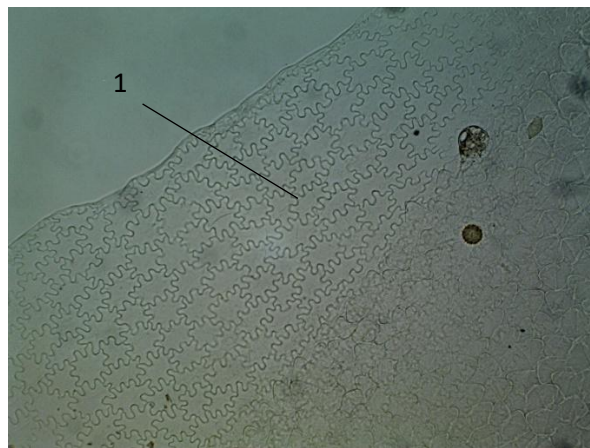
При вивченні препарату з поверхні *крайових квіток* (рис. 4.7) спостерігалися клітини верхньої та нижньої епідерми (1), що витягнуті вздовж жилок, з тонкими та незграбно звивистими клітинними стінками. Подекуди зустрічалися прості багатоклітинні волоски (2). Сосочкоподібні волоски чисельні (3). Ефіроолійні залозки овальної форми, складалися з двох рядів клітин, що розташовані у чотири яруси (4). Жилки супроводжують секреторні ходи з бурим вмістом (5) [31].

Клітини епідерми *трубчастих квіток* (рис. 4.8) по краю паренхімні, прямо-, тонко- (1) та звивистостінні у центральній частині (2). Продихи аномоцитного типу. Присутні прості багатоклітинні конічні (3) та залозисті волоски з багатоклітинною голівкою (4). Гусенецеподібні волоски зустрічалися рідко. Ефіроолійні залозки мали типову будову, яка притаманна для рослин родини айстрових (5), присутні секреторні ходи з бурим вмістом (6). У мік-

ропрепараті зустрічалися кулеподібні пилкові зерна (7) з гострозубчастою поверхнею [31].



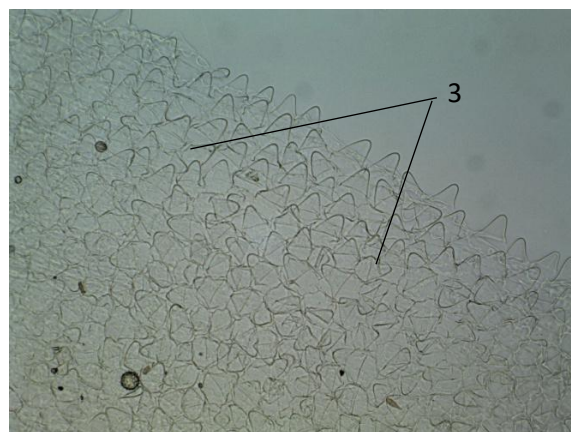
А



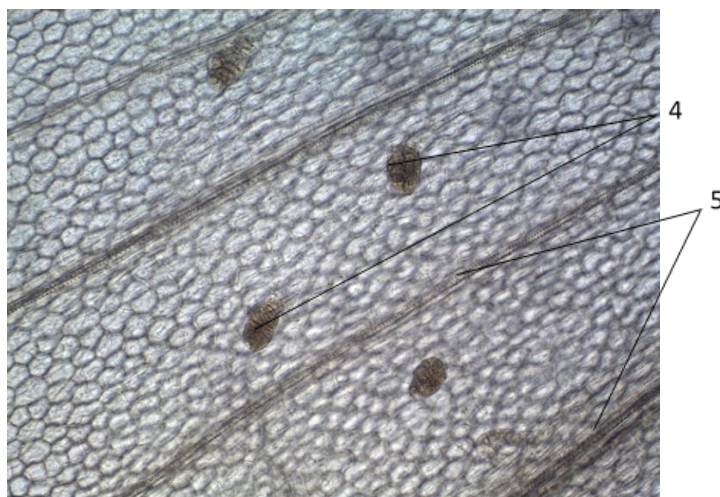
Б



В



Г



Д

Рис. 4.7 Епідерма крайової квітки: А – верхня; Б – нижня; В – простий багатоклітинний волосок; Г – сосочкоподібні волоски; Д – ефіроолійні залозки та секреторні ходи з бурим вмістом [31]

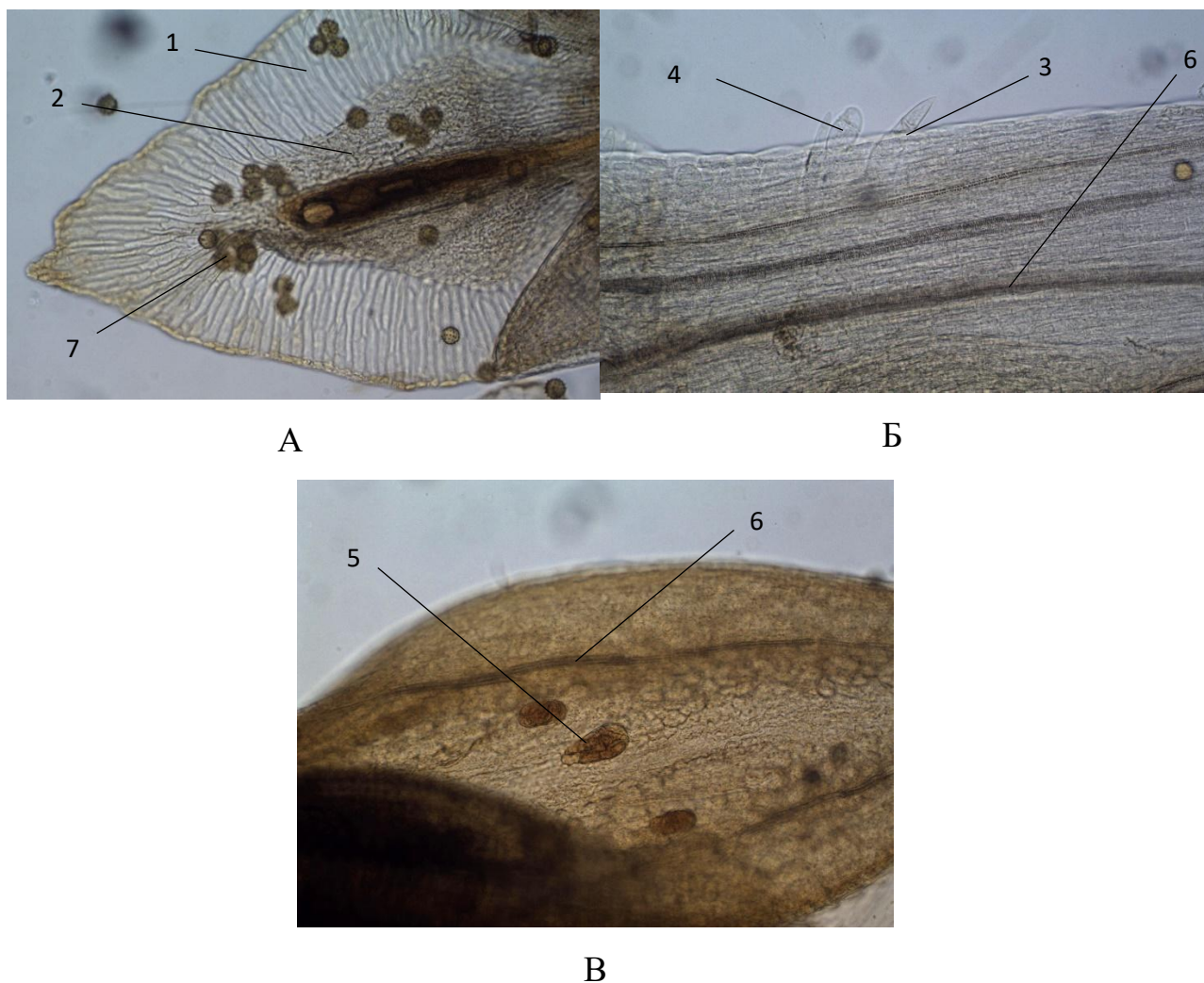


Рис. 4.8 Епідерма трубчастої квітки: А – епідерма та пилок; Б – волоски; В – ефіроолійні залозки та секреторні ходи з бурим вмістом [31]

Клітини епідерми *листочків зовнішньої обгортки* (рис. 4.9) звивистостінні з потовщеними оболонками (1), витягнуті вздовж краю. На поверхні наявні ефіроолійні залозки (2), вздовж жилок розташовані секреторні ходи бурого кольору. Край листочків опушений численними простими багатоклітинними (3) та булавоподібними (4) волосками [31].

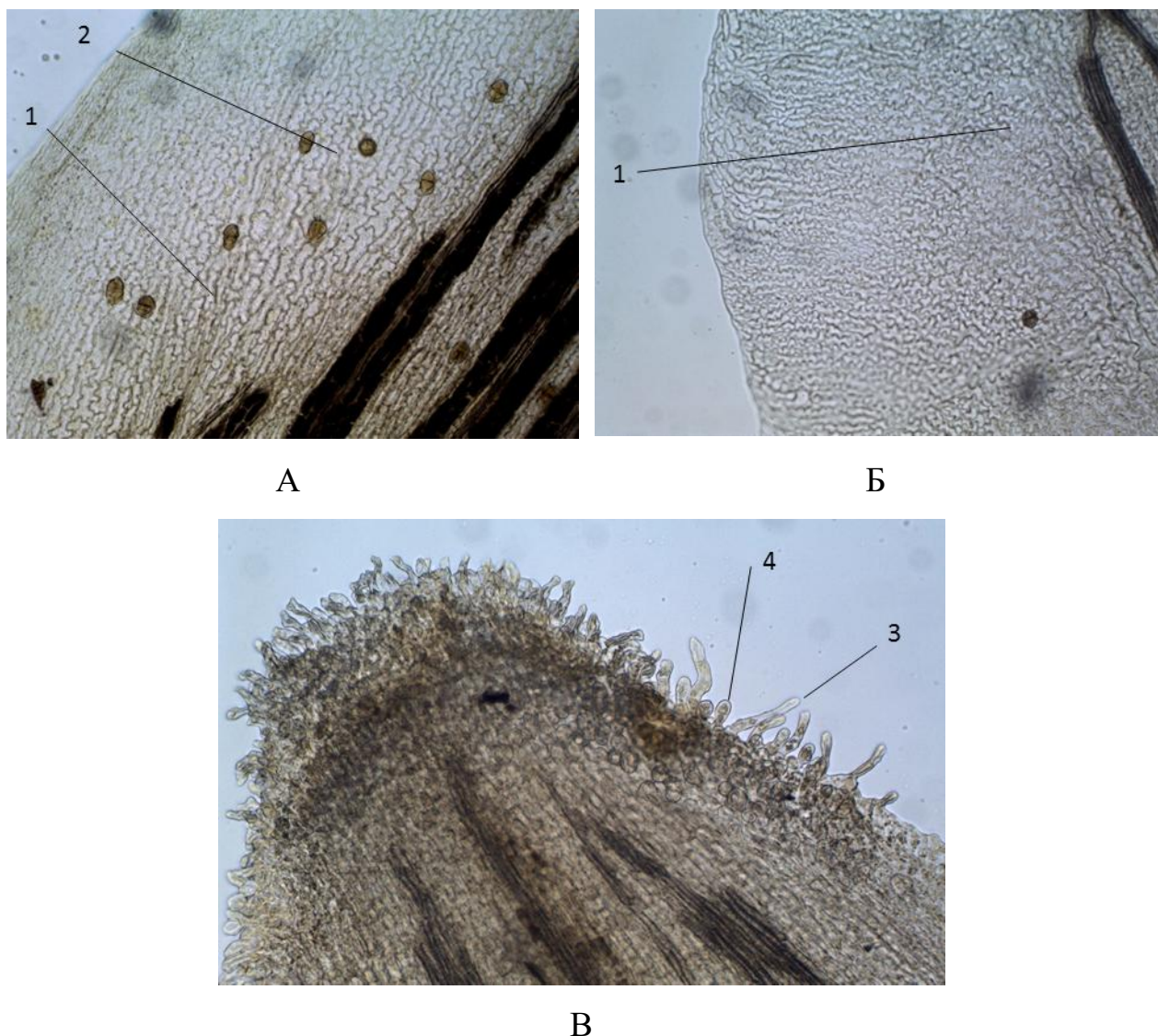


Рис. 4.9 Епідерма листочків зовнішньої обгортки: А – внутрішня; Б – зовнішня; В – волоски по краю [31]

4.2 Визначення показників якості космеї двічіперистої трави

Обов'язковою вимогою ДФУ є проведення випробувань щодо визначення доброякісності ЛРС [38]. Тому нами здійснено визначення показників якості космеї двічіперистої трави – втрату в масі при висушуванні, вміст золи та екстрактивних речовин.

Результати гравіметричного визначення втрати в масі при висушуванні, вмісту загальної золи та золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті, у космеї двічіперистої траві представлені на рис. 4.10.

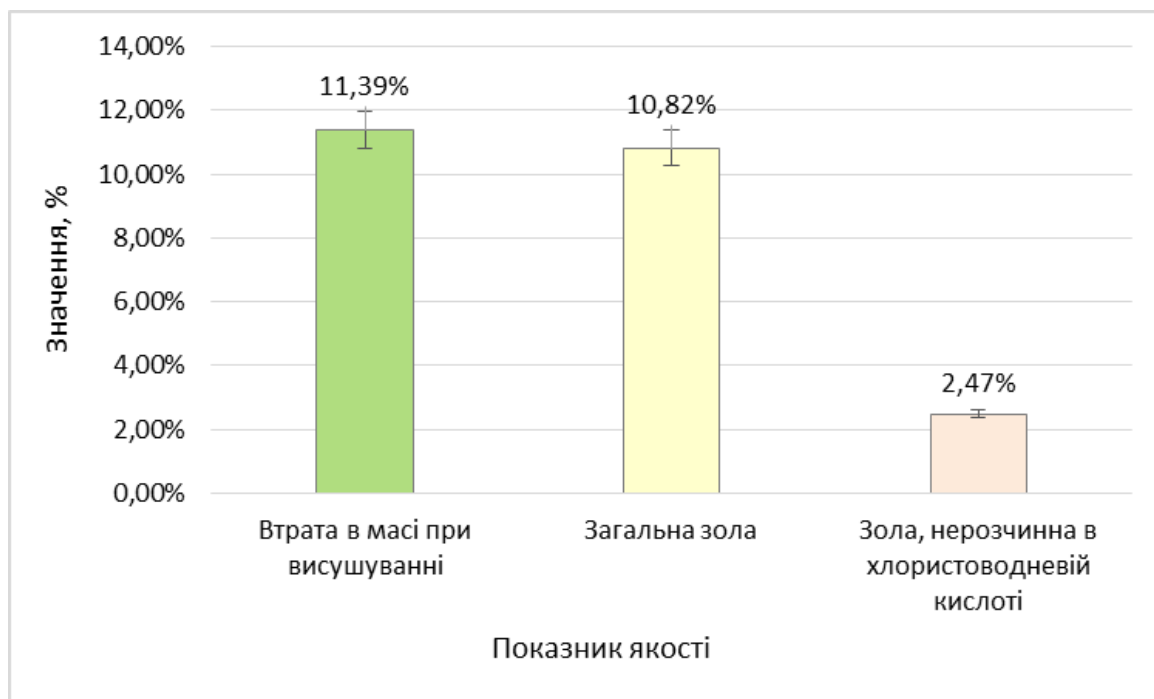


Рис. 4.10 Показники якості космеї двічіперистої трави

Як видно на рис. 4.10, для космеї двічіперистої трави втрата в масі при висушуванні склала $11,39 \pm 0,73$ %. Одержаний результат використаний при розробці МКЯ на рослинну сировину.

Результати, наведені на рис. 4.10, свідчать, що досліджувана сировина – космеї двічіперистої трава мала значний вміст як загальної золи ($10,82 \pm 0,32$ %), так і золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті ($2,47 \pm 0,16$ %), що може бути пов'язано з високим вмістом деяких елементів – калію ($3000,00 \pm 90,00$ мг/100 г), кальцію ($1080,00 \pm 32,40$ мг/100 г), магнію ($380,00 \pm 11,40$ мг/100 г), фосфору ($345,00 \pm 10,35$ мг/100 г) та силіцію ($210,00 \pm 6,30$ мг/100 г) [30]. Одержані дані використані при розробці відповідних розділів МКЯ на рослинну сировину (Додаток Б).

Результати визначення вмісту екстрактивних речовин у космеї двічіперистої траві наведені на рис. 4.11.

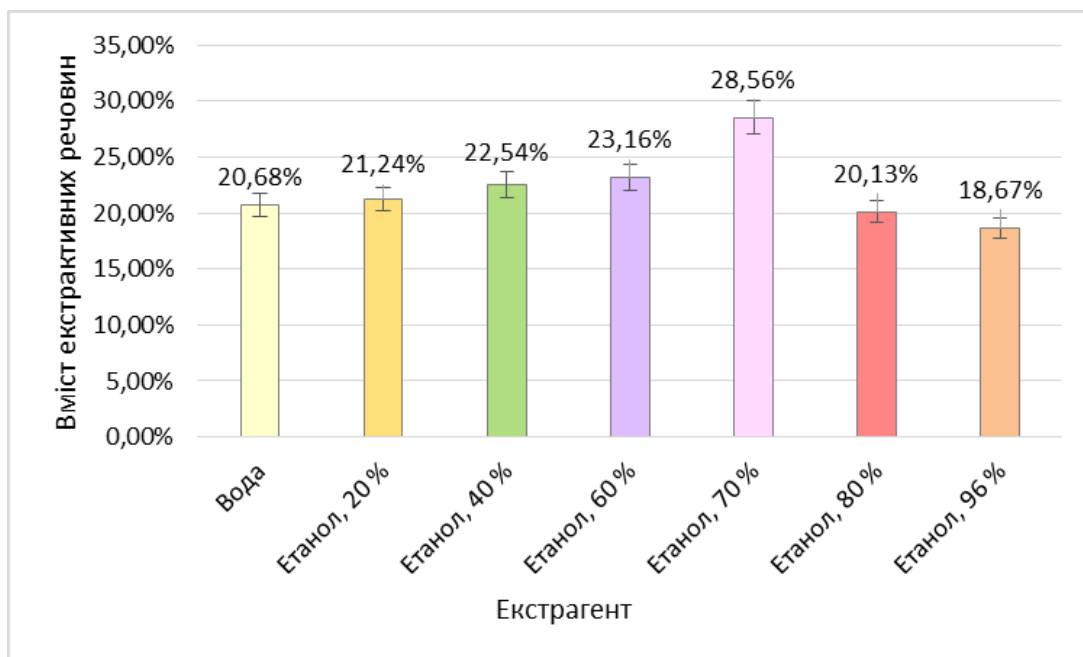


Рис. 4.11 Вміст екстрактивних речовин у космеї двічіперистої трави

Як свідчать результати проведеного аналізу, максимальний вміст екстрактивних речовин спостерігався при використанні 70 % етанолу – $28,56 \pm 1,43$ %. 96 % етанол вилучав мінімальну кількість екстрактивних, яка склала $18,67 \pm 1,20$ %. При використанні води очищеної та водного етанолу 20 %, 40 %, 60 % і 80 % вміст екстрактивних речовин знаходився в межах від $20,13 \pm 1,29$ % до $23,16 \pm 1,49$ % [26]. Отже, зроблено висновок, що 70 % етанол був оптимальним екстрагентом для космеї двічіперистої трави, оскільки за його використання вилучалася найбільша кількість екстрактивних речовин.

4.3 Визначення технологічних параметрів космеї двічіперистої трави

При розробці технології одержання екстракційних препаратів з лікарської рослинної сировини важливим є визначення її основних технологічних параметрів. Це необхідно для вибору відповідного обладнання, розрахунку кількості екстрагента, що забезпечить оптимізацію процесу екстрагування. Нами було визначено такі технологічні параметри: питому, об'ємну та наси-

пну густину, пористість, нарізність, вільний об'єм шару та коефіцієнт поглинання екстрагенту [52, 83].

Результати визначення технологічних параметрів космеї двічіперистої трави наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Технологічні параметри космеї двічіперистої трави

Параметр	Значення
Середній розмір часток сировини, мм	$5,35 \pm 0,29$
Питома густина, г/см ³	$1,46 \pm 0,11$
Об'ємна густина г/см ³	$0,67 \pm 0,06$
Насипна густина, г/см ³	$0,31 \pm 0,03$
Пористість сировини	$0,54 \pm 0,05$
Нарізність шару	$0,69 \pm 0,06$
Коефіцієнт поглинання екстрагенту:	
- води	$1,72 \pm 0,12$
- 20 % етанол	$1,75 \pm 0,12$
- 40 % етанол	$1,77 \pm 0,12$
- 60 % етанол	$1,81 \pm 0,13$
- 70 % етанол	$1,84 \pm 0,13$
- 80 % етанол	$1,87 \pm 0,13$
- 96 % етанол	$1,53 \pm 0,11$

Результати визначення технологічних параметрів, наведені у табл. 4.1, були використані при розробці технології одержання космеї двічіперистої трави екстракту густого.

Також для встановлення оптимальних умов одержання космеї двічіперистої трави екстракту густого проводили дослідження щодо визначення співвідношення рослинна сировина – екстрагент (70 % етанол) та часу екстракції. Результати проведеного аналізу наведені у табл. 4.2 і 4.3.

Таблиця 4.2

Залежність виходу БАР від співвідношення сировина – екстрагент (70 % етанол)

Співвідношення ЛРС до екстрагенту	Вміст екстрактивних речовин, %
1:1	23,45 ± 1,51
1:5	22,16 ± 1,42
1:10	26,54 ± 1,70
1:20	24,17 ± 1,55

Як показали результати дослідження, наведені у табл. 4.2, оптимальним співвідношенням лікарської рослинної сировини та екстрагенту визначено 1:10, оскільки в цьому випадку спостерігався максимальний вихід екстрактивних речовин 26,54 ± 1,70 %.

Таблиця 4.3

Залежність виходу БАР від часу екстракції

Час екстракції	Вміст екстрактивних речовин, %
Зразок №1 (60 хв)	15,34 ± 0,98
Зразок №2 (120 хв)	19,67 ± 1,26
Зразок №3 (180 хв)	26,35 ± 1,69
Зразок №4 (240 хв)	25,20 ± 1,62

Результати проведеного аналізу дозволив встановити, що оптимальним часом екстракції є 180 хвилин, при якому вихід екстрактивних речовин мав найвище значення – 26,35 ± 1,69 %.

4.4 Одержання та стандартизація космеї двічіперистої трави екстракту густого

Для одержання космеї двічіперистої трави екстракту густого використовували суміш сортів *Dazzler*, *Sensation Pinkie* та *Purity*. Екстракт одержува-

ли мацерацією 70 % етанолом у співвідношенні сировина – екстрагент 1:10 з часом екстракції 180 хв. [26]. Схема одержання екстракту густого наведена на рис. 4.12.

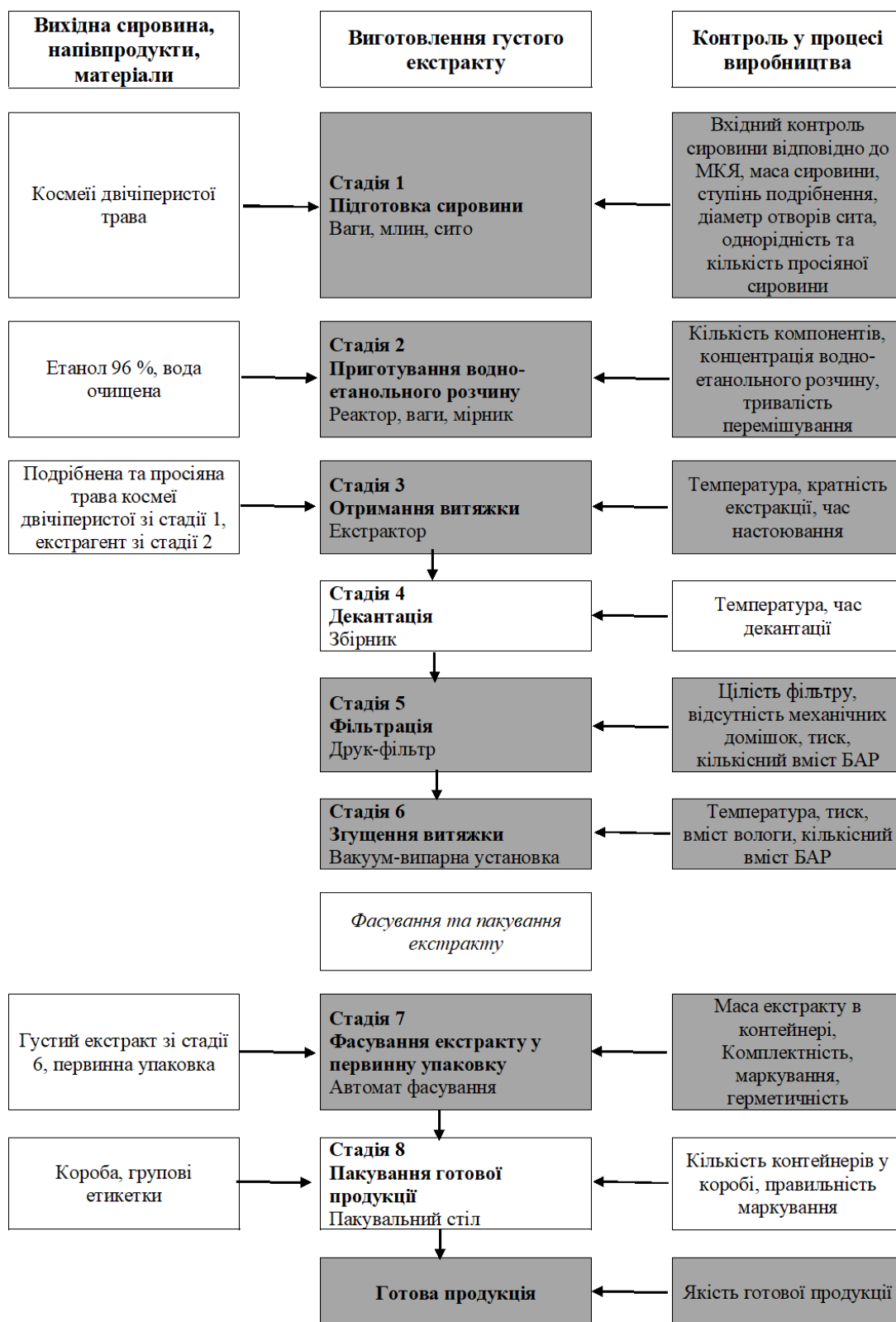


Рис. 4.12 Технологічна блок-схема одержання космеї двічіперистої трави екстракту густого

Вивчення хімічного складу БАР одержаного екстракту густого проводили методами ПХ, ТШХ, ВЕРХ, визначення вмісту – спектрофотометричним методом із застосуванням методик ДФУ.

Результати ТШХ дослідження флавоноїдів і гідроксикоричних кислот [38, 76, 99] у екстракті наведено на рис. 4.13.

Верхня частина хроматограми	
кверцетин: жовта флуоресціююча зона	жовта флуоресціююча зона (кверцетин)
хлорогенова кислота: блакитно-зелена флуоресціююча зона	блакитно-зелена флуоресціююча зона (хлорогенова кислота)
кофейна кислота: блакитно-зелена флуоресціююча зона	блакитно-зелена флуоресціююча зона (кофейна кислота)
ізокверцитрин: оранжева флуоресціююча зона	оранжева флуоресціююча зона (ізокверцитрин)
рутин: оранжева флуоресціююча зона	оранжева флуоресціююча зона (рутин)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин (екстракт)

Рис. 4.13 Схема хроматограми виявлення фенольних сполук у космеї двічіперистої трави екстракту густому (рухома фаза № 4)

У результаті ПХ вивчення у порівнянні зі стандартними зразками у космеї двічіперистої трави екстракті густому були ідентифіковані флавоноїди (рутин, ізокверцитрин і кверцетин) та гідроксикоричні кислоти (хлорогенова та кофейна) [26].

Результати ВЕРХ-аналізу одержаного екстракту густого наведені на рис. 4.14.

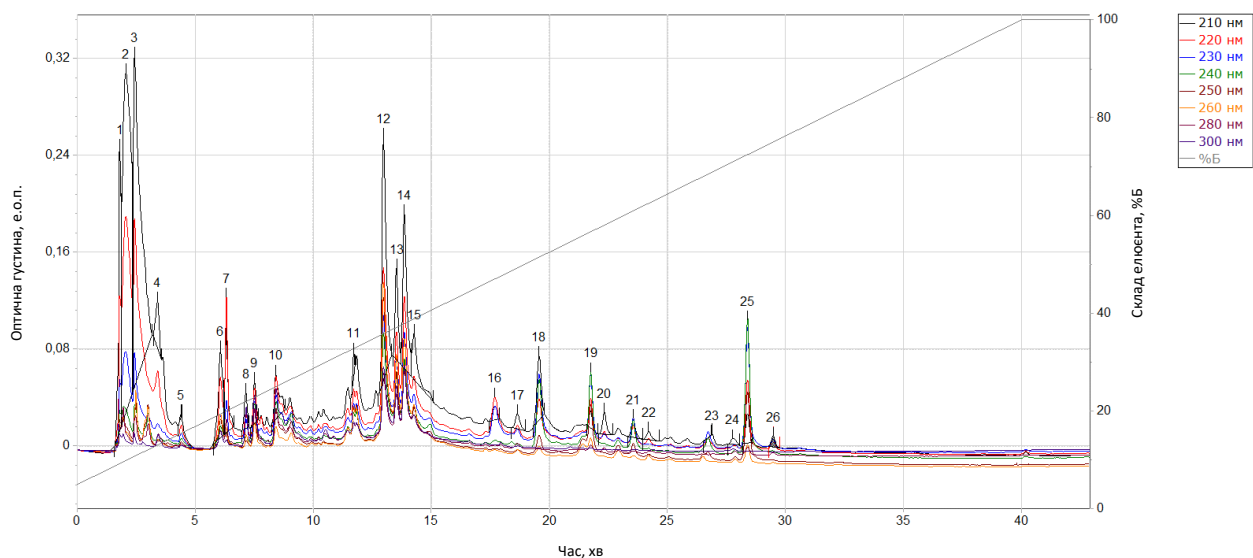


Рис. 4.14 ВЕРХ хроматограма вивчення складу БАР космеї двічіперистої трави екстракту густого

У результаті проведеного дослідження у космеї двічіперистої трави екстракті густому методом ВЕРХ ідентифіковано: флавоноїди – рутин, кверцетин, ізокверцитрин, космосійн, трифолін; гідроксикоричні кислоти – хлорогенову, кофейну; тритерпеноїди – α - та β -амірин, тараксерол; каротиноїди – β -каротин [26].

У досліджуваному екстракті спектрофотометричним методом проведено визначення вмісту БАР [33, 37, 38, 56], результати якого наведені у табл. 4.4 і на рис. 4.15.

Таблиця 4.4

Вміст БАР у космеї двічіперистої трави екстракті густому

Група БАР	Вміст, %
1	2
Флавоноїди	$6,96 \pm 0,26$
Гідроксикоричні кислоти	$3,59 \pm 0,14$
Сума поліфенолів	$12,75 \pm 0,48$

1	2
Тритерпенові сапоніни	$1,64 \pm 0,06$
Каротиноїди, мг/г	$3,88 \pm 0,15$
Хлорофіл <i>a</i> , мг/г	$3,56 \pm 0,07$
Хлорофіл <i>b</i> , мг/г	$1,35 \pm 0,02$

У результаті проведеного кількісного аналізу встановлено, що за вмістом у досліджуваному екстракті густому домінували фенольні сполуки: флавоноїди – $6,96 \pm 0,26$ %, гідроксикоричні кислоти – $3,59 \pm 0,14$ %, сума поліфенолів – $12,75 \pm 0,48$ %. У мінімальній кількості у космеї двічіперистої трави екстракті густому встановлено вміст хлорофілу *b* ($1,35 \pm 0,02$ мг/г) і тритерпенових сапонінів ($1,64 \pm 0,06$ %). Вміст каротиноїдів ($3,88 \pm 0,15$ мг/г) і хлорофілу *a* ($3,56 \pm 0,07$ мг/г) був майже однаковий [32].

За результатами проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ «Космеї двічіперистої трави екстракт густий», який наведений у Додатку Б.

4.5 Вивчення фармакологічної активності екстрактів з сировини космеї двічіперистої

4.5.1 Вивчення антимікробної активності

З часу створення лікарських засобів антибактеріальної дії через їхнє неправильне застосування та надмірне призначення значна кількість мікроорганізмів набули резистентності до антибіотиків 1–3 поколінь [101]. Тому нами було проведено дослідження щодо вивчення антимікробних властивостей низки екстрактів з сировини космеї двічіперистої. Результати проведеного дослідження наведені у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Антибактеріальна активність екстрактів космеї двічіперистої

Сировина	Діаметри зон затримки росту, мм n=3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
Екстрагент 96 % етанол						
Листя	19, 18, 19	17, 17, 16	13, 14, 14	13, 15, 14	16, 17, 17	14, 14, 14
Квітки	20, 20, 20	16, 17, 16	13, 15, 14	12, 14, 13	16, 18, 17	13, 14, 13
Стебла	18, 19, 20	15, 16, 15	14, 14, 13	12, 12, 13	16, 17, 17	13, 13, 15
Трава	20, 19, 19	14, 16, 15	14, 12, 14	13, 13, 12	17, 17, 17	14, 15, 15
Екстрагент 70 % етанол						
Листя	19, 20, 20	17, 16, 16	15, 15, 14	15, 14, 15	16, 18, 18	14, 15, 15
Квітки	19, 19, 20	16, 15, 17	15, 15, 15	13, 13, 14	18, 18, 17	15, 15, 13
Стебла	18, 19, 18	16, 16, 15	14, 13, 15	14, 13, 13	17, 18, 17	14, 14, 16
Трава	18, 18, 19	16, 16, 15	12, 14, 13	13, 13, 12	18, 18, 17	15, 15, 15
Екстрагент 40 % етанол						
Листя	18, 18, 18	16, 17, 16	15, 14, 14	14, 15, 14	17, 17, 16	14, 13, 14
Квітки	18, 17, 18	15, 16, 16	15, 14, 14	14, 14, 14	16, 16, 17	13, 13, 13
Стебла	17, 17, 17	17, 16, 16	14, 13, 14	13, 14, 13	17, 17, 16	13, 13, 14
Трава	17, 18, 17	16, 16, 16	14, 14, 14	15, 14, 13	17, 16, 17	14, 14, 13
Екстрагент вода						
Листя	12, 12, 12	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
Квітки	13, 12, 13	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
Стебла	12, 12, 13	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
Трава	13, 12, 13	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст

Встановлено, що *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Bacillus subtilis* були чутливими до дії етанольних екстрактів з усіх видів сировини космеї двічіперистої, тоді як *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* були слабо чутливими до дії цих екстрактів. Слід зазначи-

ти, що антимікробна дія етанольних екстрактів значно не відрізнялась, але дещо переважала у екстрактів, одержаних 70 % етанолом. Водні екстракти не виявили протимікробну активність, за винятком *Staphylococcus aureus*, який був слабо чутливим до їхньої дії. Щодо екстрактів з космеї двічіперистої стебел, вони мали найменшу протимікробну дію, ніж екстракти з листя, квіток та трави досліджуваної рослини [27].

На підставі результатів вивчення антимікробної активності для подальшого вивчення нами був обраний космеї двічіперистої трави екстракт густий, одержаний 70 % етанолом.

4.5.2 Визначення гострої токсичності космеї двічіперистої трави екстракту густого

При розробці лікарських засобів на основі нової рослинної сировини важливим етапом доклінічних випробувань є визначення їхньої безпечності за умови застосування високих доз протягом короткого часу [51, 104]. Тому нами проведені дослідження з визначення гострої токсичності космеї двічіперистої трави екстракту густого.

Експериментально встановлено, що космеї двічіперистої трави екстракт густий не виявляв токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам обох статей у дозі 5000 мг/кг, що вказувало на те, що середня летальна доза LD₅₀ знаходилася за межами дози 5000 мг/кг. Таким чином, екстракт густий, що досліджувався, віднесено до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин, що відповідає токсикологічній класифікації речовин за К. К. Сидоровим [28, 91].

4.5.3 Визначення антиоксидантної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого

Науково доведено, що накопичення вільних радикалів в організмі є причиною виникнення багатьох захворювань, зокрема цукрового діабету, злоякісних новоутворень, СНІДу та ін. Лікарські рослини є потенційними джерелами антиоксидантів, оскільки містять комплекс БАР, які здатні уповільнювати процеси вільнорадикального окиснення [15, 41]. До таких речовин належать фенольні сполуки (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти), вітаміни, ПНЖК тощо [12, 161]. Тому вивчення антиоксидантної дії космеї двічіперистої трави екстракту густого є доцільним.

Результати визначення рівня антиоксидантної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого наведені у табл. 4.6 і 4.7.

Таблиця 4.6

Вплив КДТЕГ на біохімічні показники в крові та сироватці крові щурів, уражених парацетамолом ($M \pm m$; $n=36$)

Показники	Група тварин					
	Інтактний контроль	Уражені парацетамолом	Уражені + 50 мг/кг екстракту	Уражені + 100 мг/кг екстракту	Уражені + 150 мг/кг екстракту	Уражені + 200 мг/кг екстракту
ТБК-АП, мкмоль/л	$5,70 \pm 0,37$	$8,30 \pm 0,35^*$	$8,00 \pm 0,32$	$7,10 \pm 0,29^{**}$	$6,80 \pm 0,25^{**}$	$6,25 \pm 0,25^{**}$
Каталаза, мккат/л	$1,25 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,04^{**}$	$0,94 \pm 0,04^{**}$	$1,10 \pm 0,05^{**}$
ЕП, %	$26,75 \pm 1,39$	$56,40 \pm 2,35^*$	$45,45 \pm 3,00$	$37,20 \pm 2,00^{**}$	$30,10 \pm 2,50^{**}$	$29,00 \pm 2,15^{**}$
АЛАТ, мкмоль/л год	$0,95 \pm 0,07$	$2,10 \pm 0,05^*$	$1,97 \pm 0,04$	$1,82 \pm 0,06^{**}$	$1,56 \pm 0,04^{**}$	$1,33 \pm 0,05^{**}$
АсАТ, мкмоль/л год	$0,63 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,03^*$	$0,98 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,03^{**}$	$0,72 \pm 0,04^{**}$

Примітка. * – вірогідні зміни між інтактними щурами та ураженими парацетамолом; ** – вірогідні зміни між ураженими щурами та лікованими КДТЕГ.

Таблиця 4.7

Вплив КДТЕГ на біохімічні показники в печінці щурів, уражених парацетамолом ($M \pm m$; $n=36$)

Показники	Група тварин					
	Інтактний контроль	Уражені парацетамолом	Уражені + 50 мг/кг екстракту	Уражені + 100 мг/кг екстракту	Уражені + 150 мг/кг екстракту	Уражені + 200 мг/кг екстракту
ТБК-АП, мкмоль/кг	9,56 ± 0,45	13,45 ± 0,82*	13,10 ± 0,75	11,23 ± 0,56	10,25 ± 0,44**	9,89 ± 0,40**
Каталаза, мккат/кг	0,430 ± 0,022	0,267 ± 0,018*	0,275 ± 0,015	0,378 ± 0,017**	0,395 ± 0,017**	0,415 ± 0,015**
АлАТ, мкмоль/кг год	1,35 ± 0,10	0,82 ± 0,04*	0,90 ± 0,05	1,05 ± 0,06**	1,18 ± 0,04**	1,23 ± 0,05**
АсАТ, мкмоль/кг год	1,03 ± 0,09	0,65 ± 0,03*	0,77 ± 0,05	0,86 ± 0,04**	0,94 ± 0,06**	0,98 ± 0,05**

Примітка. * – вірогідні зміни між інтактними щурами та ураженими парацетамолом; ** – вірогідні зміни між ураженими щурами та лікованими КДТЕГ.

Як свідчать дані, наведені в табл. 4.6, в організмі тварин після введення парацетамолу визначено вірогідне зниження активності КТ та підвищення вмісту ТБК-АП у сироватці крові, що свідчило про пригнічення активності антиоксидантної системи захисту та активацію процесів ПОЛ. Аналогічні зміни відмічені в печінці щурів з ураженням парацетамолом (табл. 4.7). Через 3 доби від початку експерименту вміст ТБК-АП підвищився: у сироватці крові – в 1,45 рази, у печінці – в 1,4 рази. Підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації у досліджуваних тканинах було на одному рівні. Одержані результати свідчили про активацію вільнорадикальних процесів, що мають місце за парацетамолового ураження печінки [28].

Після застосування досліджуваного екстракту в дозах 50 та 100 мг/кг маси тіла тварин спостерігалась тенденція до пригнічення процесів ПОЛ як у сироватці крові, так і в печінці щурів (рис. 4.15) [28].

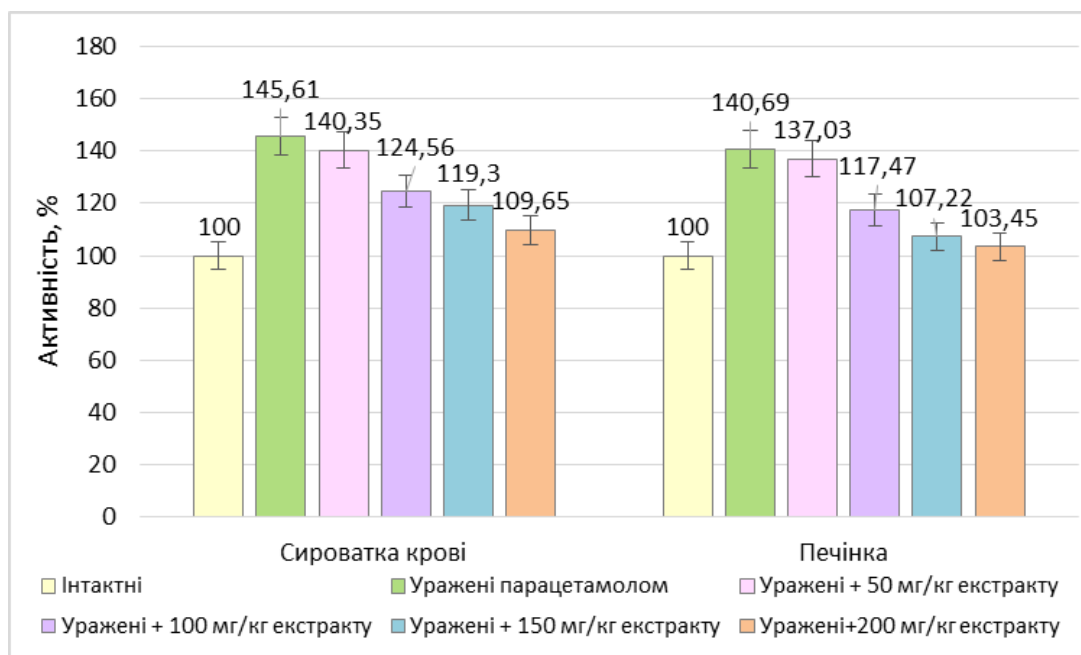


Рис. 4.15 Вміст ТБК-АП у сироватці крові та печінці щурів при застосуванні КДТЕГ

Встановлено, що КДТЕГ у дозах 100, 150 та 200 мг/кг викликав вірогідне зниження ($p \leq 0,05$) вмісту продуктів ліпопероксидації у сироватці крові щурів з парацетамоловим гепатитом, тоді як у дозах 150 та 200 мг/кг – у печінці тварин (рис. 4.15) [28].

Поряд з активацією окиснювальних процесів, відмічені зміни в ензимній ланці антиоксидантної системи, зокрема активність КТ у сироватці крові та печінці щурів, уражених парацетамолом. Інтотоксикація щурів парацетамолом призводила до зниження активності КТ у сироватці крові в 1,9 рази, у печінці – в 1,6 рази (табл. 4.6 і 4.7) [28].

Вірогідне підвищення активності КТ у сироватці крові та печінці дослідних тварин спостерігалось уже при застосуванні КДТЕГ у дозі 100 мг/кг, а застосування екстракту в дозах 150 і 200 мг/кг призводило до вірогідного ($p \leq 0,05$) зростання активності цього ензиму. Введення КДТЕГ у дозах 100, 150

та 200 мг/кг підвищувало активність КТ у печінці в 1,41, 1,48 та 1,55 рази відповідно [28].

Отже, застосування КДТЕГ пригнічувало активність окиснювальних процесів в організмі щурів за умов парацетамолового гепатиту та призводило до відновлення показників ензиматичної ланки антиоксидантної системи [28].

При вивченні функціонального стану печінки з парацетамоловим ураженням діагностували цитолітичний синдром за показниками активності АлАТ і АсАТ. Через 3 доби з початку застосування токсиканта їхня активність у сироватці крові підвищувалась на 121 % та 63 % відповідно (рис. 4.16), тоді як у печінці їхня активність знижувалась на 39 % і 37 % відповідно (рис. 4.17) [28].

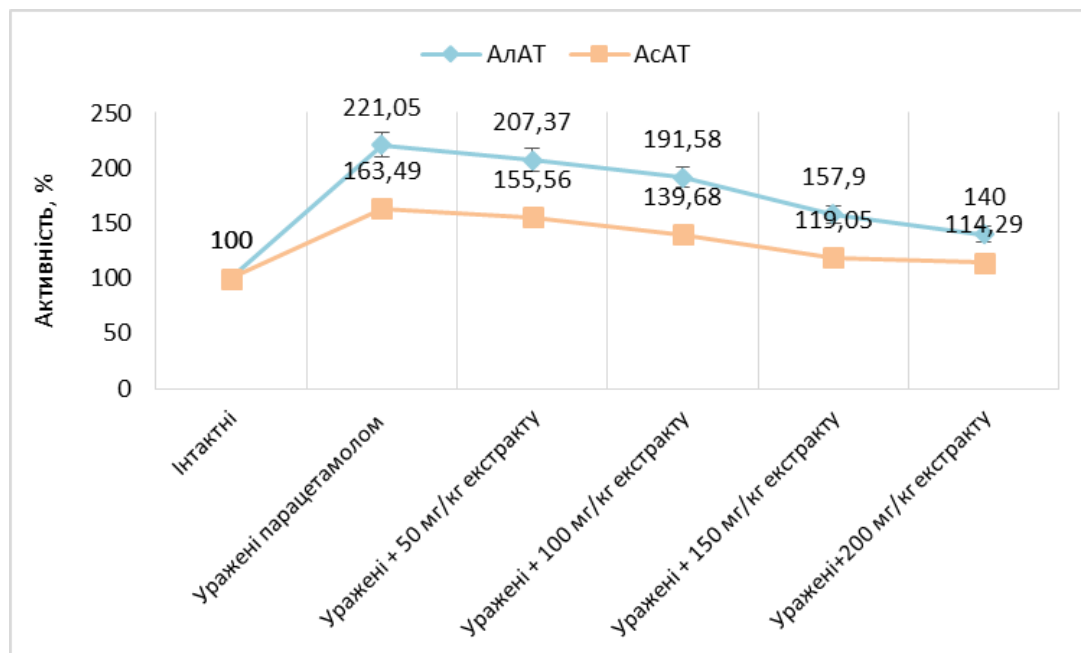


Рис. 4.16 Активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів при застосуванні КДТЕГ

Введення КДТЕГ у дозах 150 та 200 мг/кг маси тіла викликало вірогідне зниження ($p \leq 0,05$) активності АсАТ у сироватці крові. Для АлАТ ефективними виявились дози екстракту 100, 150 та 200 мг/кг. Екстракт у дозі 50 мг/кг був майже неефективним щодо активності ензимів, оскільки при його застосуванні спостерігалась тенденція до відновлення активності цих показників, але вірогідних змін не відмічалось [28].

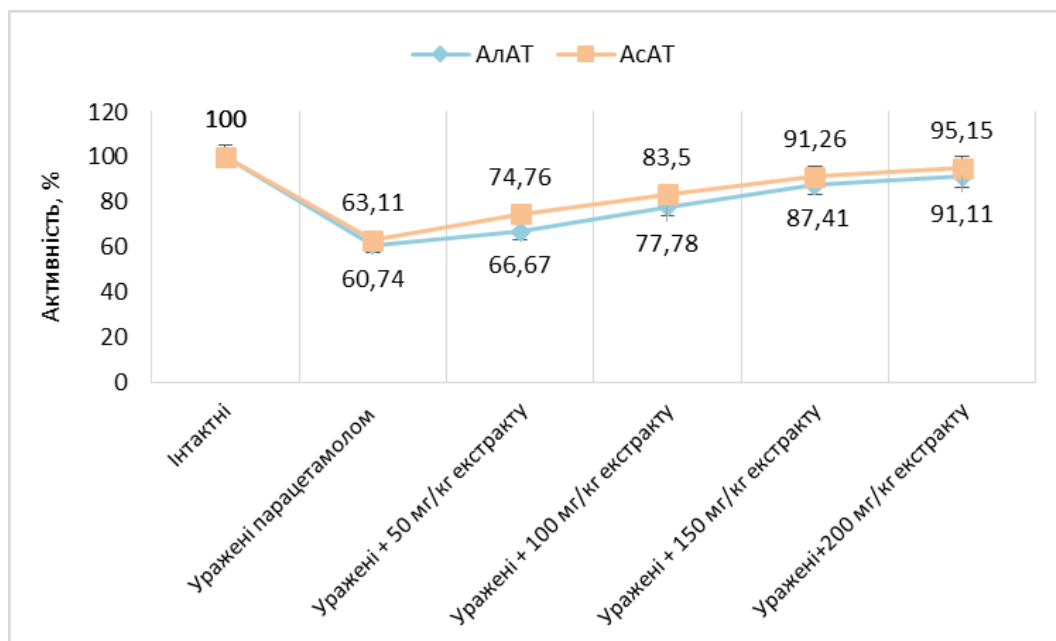


Рис. 4.17 Активність амінотрансфераз у печінці при застосуванні КДТЕГ

Активності АЛАТ та АсАТ у печінці вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищувалась при застосуванні екстракту в дозах 100, 150 та 200 мг/кг. Одержані результати підтверджували мембранопротекторний вплив КДТЕГ, що приводило до нормалізації активності органоспецифічних ензимів печінки [28].

Отже, проведені дослідження показали, що мінімально діючою дозою КДТЕГ, яка виявляла виражені антиоксидантні властивості, є 100 мг/кг. На це вказувало зниження активності процесів ліпопероксидації (зменшення вмісту ТБК-АП) та відновлення активності КТ як у сироватці крові, так і в печінці, а також нормалізація активності амінотрансфераз. Одержані результати дозволяють рекомендувати цю дозу 100 мг/кг КДТЕГ для подальших фармакологічних досліджень [28].

4.5.4 Визначення протизапальної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого

Результати вивчення протизапальної активності на моделі карагенінового набряку наведені в табл. 4.8.

Протизапальна активність КДТЕГ ($M \pm m$; $n=18$)

Групи тварин		Динаміка розвитку запалення, години				
		До введення флогогену	1 год	3 год	6 год	24 год
Контрольні тварини	ΔV	$3,10 \pm 0,08$	$5,25 \pm 0,20^*$	$7,30 \pm 0,25^*$	$6,90 \pm 0,15^*$	$6,75 \pm 0,25^*$
Густий екстракт, 100 мг/кг	ΔV	$3,15 \pm 0,12$	$4,95 \pm 0,22^*$	$6,20 \pm 0,18^{* \#}$	$5,45 \pm 0,15^{* \#}$	$4,50 \pm 0,12^{* \#}$
	Активність, %		5,70	15,06	21,00	33,33
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV	$3,20 \pm 0,08$	$4,45 \pm 0,21^{* \#}$	$5,10 \pm 0,14^{* \#}$	$4,40 \pm 0,18^{* \#}$	$4,15 \pm 0,12^{* \#}$
	Активність, %		15,23	30,13	36,23	38,51

Примітка. ΔV – величина набряку; * – відхилення показника вірогідно по відношенню до тварин ще до введення флогогену; $p < 0,05$; # – відхилення показника тварин з корекцією по відношенню до показника щурів з карагеніновим набряком (не лікованих).

Як свідчать результати дослідження, через 3 год від початку експерименту у щурів, які отримували КДТЕГ, спостерігалось зменшення набряку в 1,2 рази. У групі тварин, які отримували препарат порівняння диклофенак натрію, об'єм лапи зменшувався у 1,4 рази. Отже, протизапальна активність досліджуваного екстракту становила 15,06 %, препарату порівняння – 30,13 % [28].

Через 6 годин після застосування екстракту набряк зменшувався, але величина лапи тварин ще перевищувала початковий розмір у середньому в 1,7 рази. До кінця експерименту (24 год) набряк ще більше зменшувався, але початковий об'єм лапи перевищував в 1,4 рази після застосування КДТЕГ [28].

У тварин, які отримували диклофенак натрію, починаючи з 6-ої години дослідження до кінця експерименту протизапальна активність трималась на рівні 36–38 %. На 24 год дослідження ефективність застосування екстракту

була максимальною та становила 33,33 %, тоді як диклофенаку натрію – 38,51 % [28].

Деякими авторами встановлено, що в патогенезі розвитку запального процесу на моделі карагенінового набряку в перші 30-90 хв беруть участь гістамін і серотонін, в інтервалі 1,5–2,5 год – кініни, 2,5–5,5 год – простагландини [92]. Після застосування досліджуваного екстракту та диклофенаку натрію набряк лапи щурів спадав, але ще не досяг вихідного рівня. У терміни 3, 6 та 24 год екстракт дещо поступався референс-препарату, але проявляв антиексудативну активність, зменшуючи розмір набряку лапи щурів [28].

Ймовірно, що протизапальна активність КДТЕГ здійснювалася за рахунок впливу його на такі медіатори запалення, як простагландини, шляхом блокування циклооксигенази [28].

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про помірну протизапальну активність КДТЕГ, активно пригнічуючи розвиток набряку лапи щурів на 6 та 24 години. Досліджуваний екстракт, очевидно, інгібує процеси утворення прозапальних цитокінів за наявності значної кількості біологічно активних речовин, які в ньому містяться [28].

4.6 Розробка технології гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим

Дослідження проводились під керівництвом доцента закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків НФаУ, к. фарм. н., доцента Буряк М. В.

Для розробки технології одержання лікарської форми з космеї двічіперистої трави екстрактом густим необхідно було обрати оптимальну гелеву основу. Для цього досліджувалися такі гелеутворювачі: Protanal CR 8223 (FMC BioPolymer), гідроксипропілцелюлоза Klucel® (Ashland), гідроксиетилцелюлоза Natrosol® 250G (Ashland), блок-сополімер поліоксиетилену і поліоксипропілен Poloxamer 407 (BASF), рідкосшитий акриловий полімер

Carbopol ETD 2020 (Lubrizol). Модельний склад гелевих основ наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Модельний склад гелевих основ

Назва компоненту	№ зразку				
	1	2	3	4	5
Protanal CR 8223	3,0				
Klucel®		5,0			
Natrosol® 250G			5,0		
Poloxamer 407				15,0	
Carbopol ETD 2020					1,5
Триетаноламін					1,5
Води очищеної	до 100,0				

Гелеву основу отримували за методикою, яка рекомендована для певного полімеру.

Зразки гелів на основі Protanal CR 8223 отримували його диспергуванням в 1/3 необхідної кількості води очищеної, доведеної до температури 80 °С, залишали для набухання та додавали залишок холодної води очищеної при перемішуванні [3, 40].

Зразки гелів на основі гідроксипропілцелюлози Klucel® або гідроксиетилцелюлози Natrosol® отримували повільним диспергуванням цих гелеутворювачів у воді очищеній, нагрітій до температури 50 °С.

Основи із застосуванням Poloxamer 407 отримували «холодним методом»: до необхідного об'єму води очищеної, доведеної до температури 50 °С, додавали полімер при постійному перемішуванні та витримували суміш при температурі 4–6 °С 30 хв, після чого нагрівали зразки до кімнатної температури та отримували в'язкі прозорі гелі [3, 40].

Для отримання зразків на основі Carbopol ETD 2020 NF полімер просівали на поверхню води очищеної та залишали для набухання при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім для утворення стабільного гелю середовище нейтралізували розчином триетаноламіну.

Якісні характеристики зразків вивчали візуально, а також перевіряли їхню термо- та колоїдну стабільність [3].

Результати досліджень представлені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Результати фармако-технологічних випробувань

Випробування	№ зразку				
	1	2	3	4	5
Опис	В'язка рідина	Прозора пластична маса	Прозора пластична маса	Прозора пластична маса	Прозора пластична маса
Однорідність	Однорідна	Неоднорідна	Неоднорідна	Неоднорідна	Однорідна
Термостабільність	—	+	—	+	+
Колоїдна стабільність	+	—	+	—	+

Результати експерименту показали, що лише зразок гелевої основи № 5 витримував тести на термічну та колоїдну стабільність. Отже, саме він був обраний нами для подальшої роботи.

Для введення рослинного екстракту у гелеву основу необхідно було обрати неводний розчинник. Експериментально встановлено, що космеї двічіперистої трави екстракт густий розчинявся у гліцерині. Тому, модельні зразки гелів готували з уведенням гліцерину у різних концентраціях.

До зразка №1 вводили гліцерин у кількості 5 %, зразка №2 – 10 %, зразка №3 – 15 %. Ефективність введених доз оцінювали за осмотичною активністю, яку визначали методом діалізу через напівпроникну мембрану в досліджах *in vitro*. Дослідження здійснювали при температурі $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Діалітичним середовищем була *вода очищена Р*. Термостатували в ультратермостаті із точністю $\pm 0,5 ^\circ\text{C}$. Результати досліджень представлені на рис. 4.18.

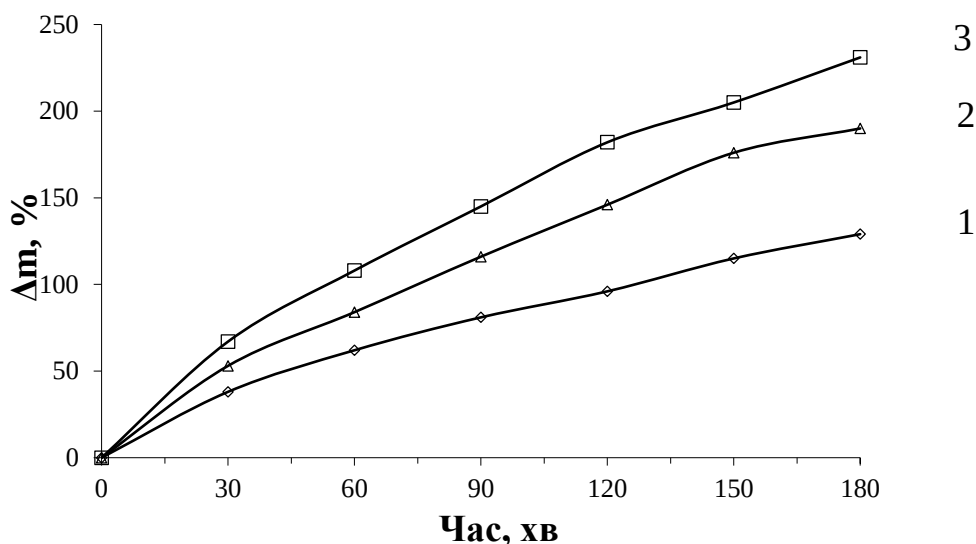


Рис. 4.18 Осмотична активність зразків гелів різного складу: 1 – склад №1; 2 – склад №2; 3 – склад №3

Отже, введення гліцерину у кількості 5 % (зразок №1) забезпечувало оптимальну осмотичну ефективність розробленого лікарського засобу.

Наступним етапом наших досліджень стало обґрунтування технології розробленого гелю та апробування його екстемпоральної технології. Технологія лабораторних серій гелів базується на загальних принципах їхнього виготовлення. При розробці технології гелю необхідно було дослідити вплив послідовності та способу введення діючих речовин на його якість. Тому нами було опрацьовано декілька варіантів технології:

1 варіант – готували водну дисперсію карбополу, після набухання нейтралізували гель та вводили діючі компоненти (5 % екстракту);

2 варіант – готували дисперсію карбополу у воді, додавали активні компоненти та проводили нейтралізацію.

Модельні зразки, отримані за різними технологіями, оцінювали за органолептичними показниками та досліджували їхню термо- та колоїдну стабільність. Результати наведені у табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Результати досліджень зразків гелю, що були виготовлені за різними технологіями

Показник	Технологія 1	Технологія 2
Зовнішній вигляд	Однорідний гель зі специфічним запахом	Однорідний гель зі специфічним запахом
Термічна стабільність	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Не стабільний

Результати експериментальних досліджень показали, що введення діючих речовин до нейтралізації гелю призводило до отримання нестабільної структури. Враховуючи одержані результати, при опрацюванні технології гелю активні інгредієнти вводили до складу гелю після нейтралізація карбомеру та отримання стійкої структурованої системи.

Отже, на підставі проведених досліджень нами обґрунтовано склад гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим, %:

космеї двічіперистої трави екстракт густий	5,0
гліцерин	5,0
карбопол ETD 2020 NF	1,5
триетаноламін	1,5
вода очищена	до 100,0

Виготовлення гелю здійснювали за кімнатної температури. Загальна технологія лабораторних серій досліджуваних гелів включала такі технологі-

чні стадії: підготовка виробництва; підготовка сировини, зважування або відмірювання компонентів; виготовлення концентрованої основи карбополу; приготування розчину густого екстракту; введення розчину густого екстракту до основи (рис. 4.19).

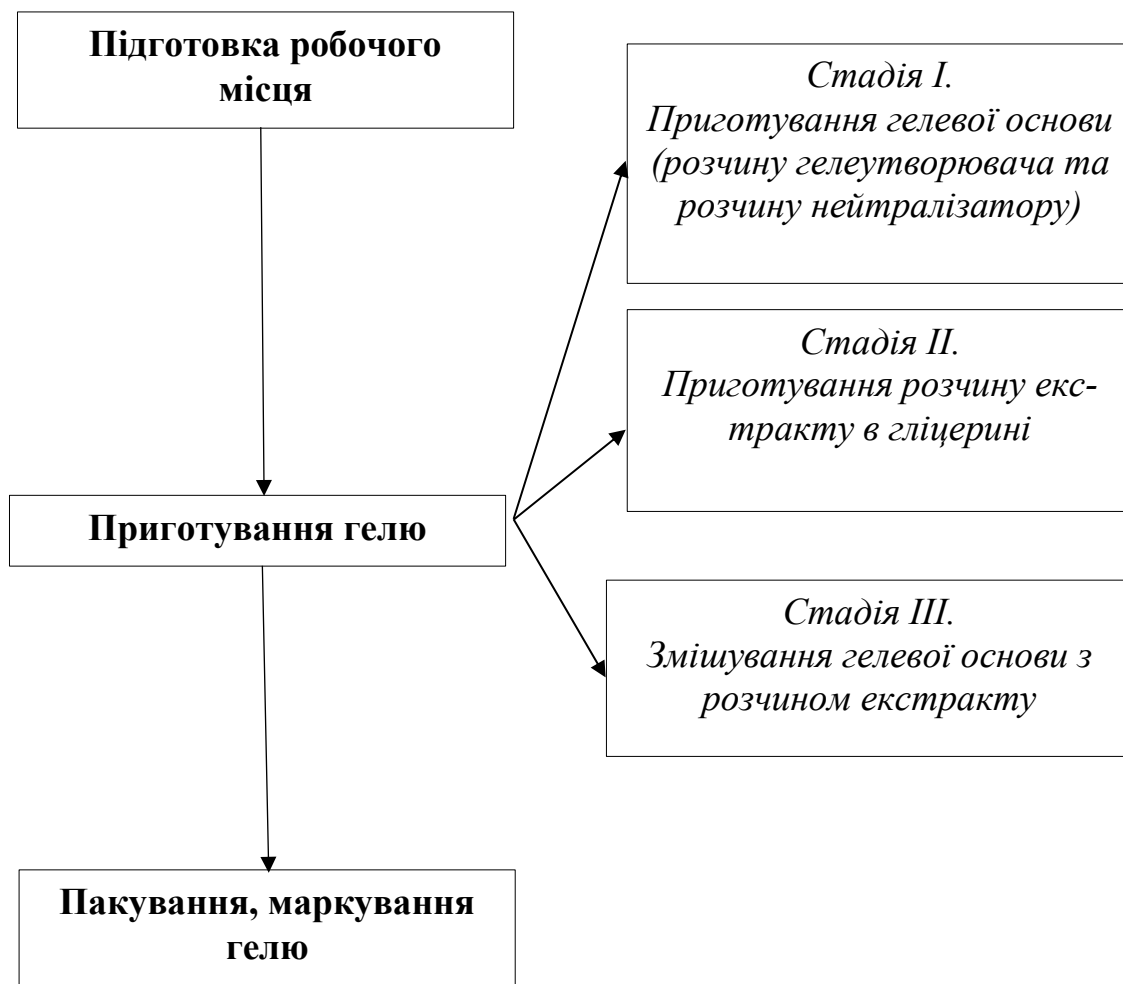


Рис. 4.19 Технологія гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим

Запропоновано опис технологічного процесу для екстемпорального виробництва гелю.

Підготовка виробництва. Перед початком технологічної операції перевіряли чистоту робочої зони та обладнання на наявність будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовувалися в цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо здійснювали відповідно до чинних нор-

мативних документів. Діючі речовини та проміжні продукти (концентрати) зберігали в належних умовах з недвозначним маркуванням. Після кожного відважування (відмірювання) речовин шийку і пробку штангласу витирали чистою серветкою з марлі й обов'язково ставили його на попереднє місце. Усі технологічні операції здійснювали при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни. Після виготовлення гелю впорядковували робоче місце та використовувані прилади (ваги, рН-метр та ін.). Відважування (відмірювання) діючих та допоміжних речовин проводили послідовно згідно з визначеним порядком введення речовини у гель. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі компоненти, що входили до складу засобу. Під час виготовлення гелю заповнювали протокол виготовлення [64, 80].

Підготовка сировини, зважування або відмірювання компонентів. Зважували карбопол, триетаноламін, гліцерин, космеї двічіперистої трави екстракт густий та відміряли необхідну кількість води очищеної. Для прискорення процесу приготування гелю попередньо готували концентровану основу карбополу.

Виготовлення концентрованої основи карбополу. Відміряли воду очищену. У половині розчину в контейнері №1 готували дисперсію карбополу та залишали для набухання протягом 30 хв. В іншому контейнері №2 у половині води очищеної розчиняли триетаноламін. Поступово додавали розчин з контейнеру №2 до розчину карбополу та перемішували до однорідності.

Додавання розчинну космеї двічіперистої трави екстракту густого. До підставки відважували 5,0 гліцерину, в якому розчиняли космеї двічіперистої трави екстракт густий. Отриманий розчин додавали до контейнера з основою і перемішували до однорідності.

Готовий м'який лікарський засіб представляв собою однорідний гель коричневого кольору зі специфічним бальзамічним запахом.

Фасування у відповідну тару, маркування. Отриману гелеву масу фасували у контейнери відповідного об'єму. Контейнери закривали корками і ма-

ркували. Закупорений препарат оформляли до відпуску етикетками «Зовнішнє», «Зберігати в прохолодному місці».

Визначення рН. Потенціометричне визначення рН проводили шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами, зануреними у випробовуваний розчин: один з електродів чутливий до іонів водню (скляний електрод), другий – електрод порівняння (насичений каломельний електрод).

Перед початком вимірювання рН проводили перевірку шкали приладу за буферними розчинами зі значенням рН 6,86 і 9,23 (при температурі 20 °С) – значеннями рН, в межах яких знаходилися очікувані значення рН гелів. рН зазначених буферних розчинів було 6,90 і 9,18 [34].

Межі рН гелів повинні бути в діапазоні 6,0-7,5 [34].

Також досліджували фізико-хімічні властивості готового екстемпорального гелю. Отриманий продукт мав приємний запах, витримував випробування щодо колоїдної та термостабільності.

Висновки до розділу 4

1. Визначено основні морфологічні діагностичні ознаки космеї двічіперистої трави цілої, а саме: стебла циліндричної форми, часто порожнисті у центральній частині, опушені. Листки сидячі, супротивні, опушені, перистота двічіперисторозсічені на лінійні видовжені сегменти, жилкування перисте. Суцвіття кошики, розташовані на довгих квітконосах. Крайові квітки забарвлені у білий, рожевий або червоно-фіолетовий колір, серединні жовтого кольору. Запах сировини характерний.

2. Встановлено анатомічні діагностичні ознаки космеї двічіперистої трави: клітини верхньої та нижньої епідерми листка паренхімні, багатокутні, слабо звивистостінні, продихи аномоцитного, а на нижній епідермі ще й анізоцитного типу. Епідерма з обох боків опушена багатоклітинними гусенцеподібними з широкою основою, 2-3-клітинними товстостінними конічними

та одноклітинними сосочкоподібними волосками. По краю листка наявні прості 3-4-клітинні товстостінні волоски. Жилки листка супроводжуються секреторними ходами з бурим вмістом. Клітини верхньої та нижньої епідерми крайових квіток витягнуті вздовж жилок, тонкостінні, хвилясті. Подекуди зустрічаються прості багатоклітинні волоски. Сосочкоподібні волоски чисельні. Жилки супроводжують секреторні ходи з бурим вмістом. Клітини епідерми трубчастих квіток по краю паренхімні, прямо-, тонко- та звивистостінні у центральній частині. Продихи аномоцитного типу. Присутні прості багатоклітинні конічні та залозисті волоски з багатоклітинною голівкою. Гусенцеподібні волоски зустрічаються рідко. На епідермі крайових та трубчастих квіток розташовані овальні ефіроолійні залозки, які складаються з двох рядів клітин, що розташовані у чотири яруси, присутні секреторні ходи з бурим вмістом та кулеподібні пилкові зерна з гострозубчастою поверхнею. Клітини епідерми листочків зовнішньої обгортки звивистостінні з потовщеними оболонками, витягнуті вздовж краю, край листочків опушений численними простими багатоклітинними та булавоподібними волосками, присутні ефіроолійні залозки та секреторні ходи з бурим вмістом.

3. Визначено показники якості космеї двічіперистої трави. Втрата в масі при висушуванні сировини становила $11,39 \pm 0,73$ %, вміст загальної золи – $10,82 \pm 0,32$ %, золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті, – $2,47 \pm 0,16$ %.

4. У космеї двічіперистої траві визначено вміст екстрактивних речовин при використанні води та етанолу різної концентрації. При використанні води очищеної вихід екстрактивних речовин склав $20,68 \pm 1,29$ %, 20 % етанолу – $21,24 \pm 1,32$ %, 40 % етанолу – $22,54 \pm 1,40$ %, 60 % етанолу – $23,16 \pm 1,49$ %, 70 % етанолу – $28,56 \pm 1,43$ %, 80 % етанолу – $20,13 \pm 1,29$ %, 96 % етанолу – $18,67 \pm 1,20$ %. За результатами визначення екстрактивних речовин обрано оптимальний екстрагент для космеї двічіперистої трави, яким виявився 70 % етанол.

5. Визначено технологічні параметри космеї двічіперистої трави: середній розмір часток сировини, питома, об'ємна, насипна густина, пористість,

нарізність, коефіцієнт поглинання екстрагенту, співвідношення рослинна сировина – екстрагент (70 % етанол) та час екстракції, які були використані при розробці оптимального способу одержання екстракту густого.

6. Із космеї двічіперистої трави методом мацерації 70 % етанолом протягом 180 хв у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 одержано екстракт густий і проведено його фітохімічне дослідження та стандартизацію.

7. За допомогою хроматографічного аналізу вивчено склад БАР космеї двічіперистої трави екстракту густого. У результаті ПХ і ТШХ дослідження в екстракті густому ідентифіковані флавоноїди (рутин, ізокверцитрин і кверцетин) та гідроксикоричні кислоти (хлорогенова та кофейна).

8. Методом ВЕРХ у космеї двічіперистої трави екстракті густому ідентифіковано флавоноїди (рутин, кверцетин, ізокверцитрин, космосиїн, трифолін), гідроксикоричні кислоти (хлорогенову, кофейну), тритерпеноїди (α - та β -амірин, тараксерол) і каротиноїди (β -каротин).

9. Спектрофотометричним методом у космеї двічіперистої трави екстракті густому визначено вміст БАР: флавоноїдів – $6,96 \pm 0,26$ %, гідроксикоричних кислот – $3,59 \pm 0,14$ %, суми поліфенолів – $12,75 \pm 0,48$ %, каротиноїдів – $3,88 \pm 0,15$ мг/г, хлорофілу *a* – $3,56 \pm 0,07$ мг/г і хлорофілу *b* – $1,35 \pm 0,02$ мг/г.

10. Проведено вивчення антимікробних властивостей водних та етанольних (40 %, 70 %, 96 %) екстрактів космеї двічіперистої листя. Квіток, стебел і трави. Встановлено, що етанольні екстракти з усіх видів сировини пригнічували ріст *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*, тоді як водні екстракти – тільки *Staphylococcus aureus*. Результати вивчення показали, що екстракти, одержані 70 % етанолом, проявляли вищу антимікробну дію.

11. Для космеї двічіперистої трави екстракту густого визначено гостру токсичність, антиоксидантну та протизапальну активності. Відповідно до токсикологічної класифікації речовин за К. К. Сидоровим космеї двічіперистої трави екстракт густий віднесено до V класу токсичності – практично нешкід-

ливих речовин. Встановлено, що космеї двічіперистої трави екстракт густий виявляв помірну антиоксидантну та протизапальну активності.

12. Розроблено склад гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим на основі карбополу ETD 2020 NF та запропоновано технологію його екстемпорального виробництва.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Дейнека А., Журавель І. Дослідження мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 57–59. DOI: 10.5281/zenodo.10257089

2. Дейнека А., Журавель І. Дослідження морфологічних та анатомічних ознак космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) трави. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024. № 3. С. 20–30. DOI: 10.5281/zenodo.13820033

3. Дейнека А. С., Журавель І. О. Протимікробна активність екстрактів із сировини космеї двічіперистої. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: мат. IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 213–214.

4. Дейнека А., Журавель І. Дослідження хлорофілів у траві космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) та космеї двічіперистої трави екстракті гу-стому. *Modern chemistry of medicines*: мат. Міжнар. Internet-конф. (25 вересня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 73.

5. Дейнека А. С., Журавель І. О. Одержання та дослідження космеї двічіперистої трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Зб. наук. мат. IV Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 25 листопада 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024. С. 133.

6. Дейнека А. С., Журавель І. О., Фіра Л. С. Дослідження фармакологічної дії космеї двічіперистої трави екстракту густого. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: мат. V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч.

пам'яті д. хім. н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) (Київ, 28-29 січня 2025 р.). К.: Паливода А. В., 2025. Т. 1. С. 98–99.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукової задачі, яка виявляється у комплексному порівняльному фармакогностичному вивченні космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів суміші сортів *Dazzler*, *Purity* та *Sensation Pink*, одержанні лікарського рослинного засобу на основі перспективного виду сировини, визначенні його хімічного складу, гострої токсичності та фармакологічної активності, розробці параметрів стандартизації лікарської рослинної сировини та розробленого рослинного засобу, а також технології екстемпорального виробництва гелю на основі космеї двічіперистої трави екстракту густого.

1. Здійснено огляд сучасної наукової літератури щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу та застосування рослин роду Космея (*Cosmos* Cav.), результати якого свідчать про доцільність і актуальність проведення фармакогностичного вивчення сировини космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.), яка культивується в Україні.

2. Вивчено склад БАР космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел, насіння та коренів. Методом ВЕРХ визначено склад фенольних сполук (флавоноїдів і фенольних кислот) та каротиноїдів. Встановлено, що насіння значно відрізнялось за складом фенольних сполук від інших видів сировини. Серед флавоноїдів домінантними сполуками у траві, листі та квітках був ізокверцитрин, у стеблах – рутин, у насінні – кверцетин; серед фенольних кислот – гідроксибензойна кислота у траві, листі, квітках та стеблах, ферулова у насінні. Бутеїн у максимальній кількості містився у квітках рослини ($4,51 \pm 0,27$ мг/100 г). Серед ідентифікованих каротиноїдів максимальний вміст у космеї двічіперистої траві та квітках мав β -каротин ($70,15 \pm 3,26$ мг/кг і $78,50 \pm 3,62$ мг/кг відповідно).

Методом ГХ проведено вивчення жирнокислотного складу космеї двічіперистої трави, квіток, насіння та коренів. Пальмітинова кислота визначена у найбільшій кількості серед насичених жирних кислот (у траві –

19,31 ± 0,39 %, у квітках – 15,12 ± 0,30 %, у насінні – 26,25 ± 0,53 %, у коренях – 28,07 ± 0,56 %), лінолева – серед ненасичених (у траві – 27,74 ± 0,55 %, у квітках – 35,15 ± 0,70 %, у насінні – 26,25 ± 0,53 44,51 ± 0,89 %, у коренях – 32,43 ± 0,65 %). Сума ненасичених жирних кислот в усіх видах сировини була вищою, ніж насичених.

Методом ГХ/МС визначено компонентний склад ефірної олії та тритерпеноїдів космеї двічіперистої трави та квіток. Встановлено, що до складу ефірної олії входять моно-, сесквітерпеноїди та ароматичні сполуки, серед яких β-оцимен (15,88 ± 0,32 %) мав вищий вміст серед монотерпенів, гермакрен D (12,02 ± 0,24 %) серед сесквітерпенів, *n*-цимен (5,17 ± 0,10 %) серед ароматичних сполук. Тритерпеноїди представлені тетра- та пентациклічними сапонінами. Серед пентациклічних сапонінів доміантною сполукою виявився β-амірин (45,20 ± 3,12 мг/кг і 19,37 ± 0,98 мг/кг), серед тетрациклічних – циклоартанол (6,57 ± 0,56 мг/кг і 7,56 ± 0,47 мг/кг).

Методом АЕС ідентифіковано та визначено вміст 19 макро- та мікроелементів сировини космеї двічіперистої трави, листя, квіток, стебел і насіння. В усіх зразках сировини за вмістом переважали калій і кальцій. Вміст важких металів знаходився у межах допустимих норм для рослинної сировини.

3. Визначено вміст БАР у сировині космеї двічіперистої. Встановлено, що флавоноїди (3,98 ± 0,14 %), гідроксикоричні кислоти (1,70 ± 0,07 %) і поліфеноли (6,33 ± 0,19 %) мали вищий вміст у космеї двічіперистої траві; хлорофіл *a* (1,84 ± 0,04 мг/г) і хлорофіл *b* (0,90 ± 0,02 мг/г) – у листі; ефірна олія (0,49 ± 0,04 %), тритерпенові сапоніни (1,36 ± 0,05 %), антоціани (0,15 ± 0,01 %), каротиноїди (2,23 ± 0,05 мг/г) та органічні кислоти (1,14 ± 0,08 %) – у квітках; амінокислоти (0,54 ± 0,02 %) та водорозчинні полісахариди (7,46 ± 0,53 %) – у насінні.

4. Для космеї двічіперистої трави, як перспективного виду сировини, визначено основні діагностичні морфолого-анатомічні ознаки, які були використані при розробці розділів «Ідентифікація А» та «Ідентифікація В» проєкту МКЯ «Космеї двічіперистої трава».

5. Для космеї двічіперистої трави визначено показники якості та технологічні параметри. Втрата в масі при висушуванні склала $11,39 \pm 0,73$ %; вміст загальної золи – $10,82 \pm 0,32$ %; золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті, – $2,47 \pm 0,16$ %; екстрактивних речовин при використанні води очищеної – $20,68 \pm 1,29$ %, 20 % етанолу – $21,24 \pm 1,32$ %, 40 % етанолу – $22,54 \pm 1,40$ %, 60 % етанолу – $23,16 \pm 1,49$ %, 70 % етанолу – $28,56 \pm 1,43$ %, 80 % етанолу – $20,13 \pm 1,29$ %, 96 % етанолу – $18,67 \pm 1,20$ %. 70 % етанол обрано як оптимальний екстрагент для даного виду сировини.

Визначено технологічні параметри космеї двічіперистої трави: середній розмір часток сировини ($5,35 \pm 0,29$ мм), питома ($1,46 \pm 0,11$ г/см³), об'ємна ($0,67 \pm 0,06$ г/см³), насипна ($0,31 \pm 0,03$ г/см³) густина, пористість ($0,54 \pm 0,05$), нарізність ($0,69 \pm 0,06$), коефіцієнт поглинання екстрагенту (70 % етанол – $1,84 \pm 0,13$), співвідношення рослинна сировина – екстрагент 70 % етанол (1:10) та час екстракції (180 хв).

6. Розроблено технологію та одержано космеї двічіперистої трави екстракт густий. Проведено визначення якісного складу та вмісту БАР. Методом ПХ і ТШХ в одержаному екстракті густому ідентифіковані флавоноїди (рутин, ізокверцитрин і кверцетин) та гідроксикоричні кислоти (хлорогенова та кофейна). Спектрофотометричним методом визначено вміст флавоноїдів – $6,96 \pm 0,26$ %, гідроксикоричних кислот – $3,59 \pm 0,14$ %, суми поліфенолів – $12,75 \pm 0,48$ %, каротиноїдів – $3,88 \pm 0,15$ мг/г, хлорофілу *a* – $3,56 \pm 0,07$ мг/г і хлорофілу *b* – $1,35 \pm 0,02$ мг/г. За результатами проведеного дослідження розроблено проєктМКЯ «Космеї двічіперистої трави екстракт густий».

7. Проведено визначення гострої токсичності та фармакологічної активності космеї двічіперистої трави екстракту густого. Встановлено, що досліджуваний екстракт відповідно до класифікації К. К. Сидорова належить до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин, а також виявив помірну антиоксидантну, антимікробну та протизапальну активності.

8. Розроблено склад та технологію екстемпорального виробництва гелю з космеї двічіперистої трави екстрактом густим, який позиціонується для подальших досліджень як протизапальний та антимікробний засіб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антиоксиданти. Лікарські засоби: бібліогр. покажч. / Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Бібліотека; уклад. С. В. Давиденко. Полтава, 2016. 44 с.
2. Бактеріологічний контроль поживних середовищ: Інформ. лист / МОЗ України № 05.4.1/1670. Київ, 2001. 12 с.
3. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально–косметичних засобів: дис. ... д-ра фармац. на-ук: 15.00.01/НФаУ. Х., 2011. 304 с.
4. Бурда Н. Є. Вивчення жирнокислотного складу плодових тіл базидіальних грибів. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. Том 8, № 1. С. 256–258.
5. Бурда Н. Є., Журавель І. О. Вивчення елементного складу грибів кордіцепс, шийтаке, рейши та майтаке. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 308–312.
6. Вивчення летких фракцій сировини моркви посівної сортів «Яскрава» та «Нантська харківська» / Д.-М. В. Пазюк, І. О. Журавель, О. А. Кисличенко, Н. Є. Бурда. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 3(7). Р. 29-33.
7. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рек. МОЗ України / Ю. Л. Волянський та ін. К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. 38 с.
8. Вивчення флавоноїдів *Blackstonia pefoliata* (L.) Huds. / В. С. Кисличенко, О. М. Новосел, М. Д. Дьяконова, О. О. Іосипенко. *Освіта і наука в період глобальних криз та конфліктів у XXI столітті*: мат. Міжнар. наук.-практ. конф., 08–09 грудня 2023 року, м. Київ / упор. В. Шпак; за заг. ред. С. Табачнікова. К.: ДП «Експрес-об'ява», 2023. С. 134-138.

9. Визначення біологічно активних речовин у траві хвилівнику звичайного (*Aristolochia clematitis* L.) методом ВЕРХ та визначення антимікробної активності цієї сировини / Л. І. Погодіна, Н. Є. Бурда, В. С. Кисличенко, А. В. Мартинов. *Annals of Mechnikov Institute*. 2021. № 3. С. 52–57.

10. Визначення жирнокислотного складу сировини *Typha angustifolia* L. / Є. О. Довгаль, І. Г. Гур'єва, В. С. Кисличенко, І. О. Журавель. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 3. С. 38–42.

11. Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ. 2012. 764 с.

12. Войцехівська О. В., Ситар О. В., Таран Н. Ю. Фенольні сполуки: різноманіття, біологічна активність, перспективи застосування. *Вісник харківського національного аграрного університету. Серія Біологія*. 2015. Вип. 1(34). С. 104–119.

13. Гарна С. В., Ветров П. П., Георгіянець В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1(8) С. 54–57.

14. Головка М. П., Пенкіна М. Н., Колесник В. В. Антиоксидантні властивості деяких видів рослинної сировини. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий: сб. науч. тр.* 2011. Т. 4/6(52). С. 9–11.

15. Гончарук Є. Г., Коршун М. М. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал Академії медичних наук України*. 2004. Т. 10, № 1. С. 131–150.

16. Горобець А. О. Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей та підлітків. *Перинатологія і Педіатрія*. 2019. № 4(80). С. 75–92.

17. Гриненко У. В., Журавель І. О. Визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів в листі шпинату городнього (*Spinacia oleracea* L.). *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. Т. 28. С. 29–33.

18. Дарзулі Н. П., Будняк Л. І. Дослідження ринку лікарських засобів, до складу яких входять ефірні олії, для лікування респіраторних захворювань. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 4. С. 37–40.

19. Двірна Т. Ергазіофіти адвентивної фракції флори Роменсько-Полтавського геоботанічного округу (Україна): конспект та аналіз. *GEO&BIO*. 2019. Т. 18. Р. 21–36.

20. Дейнека А. С., Журавель І. О. Вивчення якісного складу органічних кислот космеї двічіперистої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. V Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 23–25 листопада 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 63–64.

21. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження ефірної олії трави космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 12 квітня 2024 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 91.

22. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження тритерпеноїдів та каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 3. С. 45–48.

23. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 2. С. 94–98.

24. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація амінокислот у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квітня 2023 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 101.

25. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація та визначення вмісту бутеїну у сировині космеї двічіперистої. *Фундаментальні та прикладні дослі-*

дження у галузі фармацевтичної технології: зб. наук. мат. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 271–272.

26. Дейнека А. С., Журавель І. О. Одержання та дослідження космеї двічіперистої трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: зб. наук. мат. IV Міжнар. наук.-практ. конф.* (м. Харків, 25 листопада 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024. С. 133.

27. Дейнека А. С., Журавель І. О. Протимікробна активність екстрактів із сировини космеї двічіперистої. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: мат. IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.* (22 березня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 213–214.

28. Дейнека А. С., Журавель І. О., Фіра Л. С. Дослідження фармакологічної дії космеї двічіперистої трави екстракту густого. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА: мат. V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч. пам'яті д. хім. н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) (Київ, 28-29 січня 2025 р.).* К.: Паливода А. В., 2025. Т. 1. С. 98–99.

29. Дейнека А., Журавель І. Дослідження антоціанів космеї двічіперистої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17–18 жовтня 2024 р.).* Тернопіль: ТНМУ, 2024. С. 75–76.

30. Дейнека А., Журавель І. Дослідження мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute.* 2023. № 4. С. 57–59.

31. Дейнека А., Журавель І. Дослідження морфологічних та анатомічних ознак космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) трави. *Annals of Mechnikov Institute.* 2024. № 3. С. 20–30.

32. Дейнека А., Журавель І. Дослідження хлорофілів у траві космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) та космеї двічіперистої трави екстракті

густому. *Modern chemistry of medicines*: мат. Міжнар. Internet-конф. (25 вересня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 73.

33. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 1. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

34. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 2. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

35. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 6. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. 424 с.

36. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 7. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2024. Т.2. 424 с.

37. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1130 с.

38. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів». 2-ге вид. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. Т. 3. 732 с.

39. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / за ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.

40. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Х.: Золоті сторінки, 2010. 600 с.

41. Дослідження антиоксидантної активності екстрактів лікарських рос-лин / К. М. Середюк та ін. *Вісник Національного університету «Львівсь-*

ка політехніка». *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2016. № 841. С. 228–232.

42. Дослідження антоціанів у квітках бузку звичайного сорту Кавур / А. І. Попик, В. С. Кисличенко, О. О. Іосипенко, О. М. Новосел. *Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритетів*: зб. наук. пр. II Міжнар. студ. наук.-практ. конф. (14–15 листопада 2024 р., м. Львів). Львів: Вид-во Львівської політехніки, 2024. С. 12–13.

43. Дослідження вмісту полісахаридів у представників видів роду Деревій / Г. Смойловська та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 2. С. 86–90.

44. Дослідження органічних кислот сировини бузку звичайного сорту Сенсация / А. І. Попик та ін. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика*: мат. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, присвячену 40-річчю заснування кафедри організації, економіки та управління фармацією (23-24 жовт. 2024 р., м. Харків) / ред. кол. Ю. С. Братішко та ін. Х. : НФаУ, 2024. С. 163-164.

45. Дослідження фенольних сполук деяких представників родини Айстрові (*Asteraceae*) / Г.С. Тартинська та ін. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 2. С. 67-71.

46. Дослідження флавоноїдів листя *Syringa microphylla* / А. І. Попик та ін. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: мат. V наук.-практ. конф. з міжнар. уч-тю, присвяч. пам'яті д. хім. н., професорки Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) (Київ, 28-29 січня 2025 р.). К.: Паливода А. В., 2025. Т. 1. С. 162.

47. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту мінеральних елементів у сировині матіоли дворогої (*Matthiola bicornis* (Sibth. & Sm.) DC.) сорту Вечірній аромат / В. О. Пінкевич, Н. Є. Бурда, І. О. Журавель, І. В. Орленко. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 3. С. 36-39.

48. Звягінцева К., Казарінова Г. Кладовища міста Харкова як вторинні центри розповсюдження чужорідних рослин. *Синантропізація рослинного*

покриву України: зб. наук. ст. IV Всеукр. наук. конф. (11–12 вересня 2024 р., м. Київ, м. Біла Церква). К., 2024. С. 51–55.

49. Зоценко Л. О., Кисличенко В. С. Визначення вмісту суми органічних кислот у траві ельшольції Стаунтона (*Elsholtzia Stauntonii* Benth.) та ельшольції війчастої (*Elsholtzia ciliata* Thun.). *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: мат. V Між-нар. наук.-практ. інтернет-конф., 26 листопада 2020 р., м. Харків. Х.: НФаУ, 2020. С. 195–196.

50. Зоценко Л. О., Кисличенко В. С. Визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів у траві ельшольції Стаунтона (*Elsholtzia Stauntonii* Benth.) та ельшольції війчастої (*Elsholtzia ciliata* Thun.). *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 26-27 листопада 2020 р., м. Харків. Х.: Вид-во НФаУ, 2020. С. 102–103.

51. Зоценко Л. О., Кисличенко В. С. Визначення гострої токсичності су-хих екстрактів ельшольції Стаунтона (*Elsholtzia Stauntonii* Benth.) та ельшольції війчастої (*Elsholtzia ciliata* Thun.). *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: мат. Міжнар. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р., м. Київ. К.: НМУ Бого-мольця, 2021. С. 306–307.

52. Зоценко Л. О., Кисличенко В. С., Панасенко О. І. Дослідження технологічних параметрів сировини трави Ельшольції Стаунтона та трави Ельшольції війчастої для одержання екстрактів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 4. С. 245–250.

53. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Мінеральний склад листя кабачків. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2(30). С. 148-152.

54. Кисличенко В. С., Новосел О. М., Бухаріна О. В. Вивчення полісахаридного складу представників родів *Malus* L. і *Pyrus* L. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4, № 1. С. 35–38.

55. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження жирних кислот у сланях пармелії перлинової. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 4. С. 40–43.

56. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження фотосинтезувальних пігментів трави канни садової деяких сортів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. № 2. С. 141–147.

57. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту суми амінокислот у сировині моркви посівної сортів «Яскрава», «Нантська харківська», «Оленка», «Комет» та «Афалон». *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 1. С. 41–45.

58. Кількісне визначення фенольних сполук у листі сансев'єрії гіацинтової / В. В. Вельма, І. О. Журавель, А. В. Мартинов, С. В. Вельма. *Annals of Mechnikov Institute*. 2021. № 3. С. 39–42.

59. Копытько Я.Ф. Летучие вещества травы космеи дваждыперистой (*Cosmos bipinnatus*). *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2018. № 4. С. 134–140.

60. Космея: вирощування в саду, види і сорти. URL: <https://floristics.info/ua/statti/sadivnitstvo/2299-kosmeya-viroshchuvannya-z-nasinnya-posadka-i-doglyad.html/> (дата звернення: 03.01.2025).

61. Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С., Сушук Н. А. Вивчення карбонових кислот густого екстракту трави грициків звичайних. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 3. С. 54–56.

62. Кузьмак І. П. Антоціани й антоціанідини як компоненти функціонального харчування: біохімія та вплив на здоров'я людини (огляд літератури). *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 4. С. 111–124.

63. Линда О. С., Фіра Л. С., Лихацький П. Г. Застосування сухого екстракту з листя хости ланцетолистої для корекції метаболічних порушень за умов адреналінового ураження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 3. С. 5–12.

64. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. К.: МОЗ України, 2015. 336 с.
65. Лісова Т. О., Тржецинський С. Д. Дослідження жирних кислот *Camelina sativa* (L.) Crantz. *Фармацевтичний часопис*. 2022. № 1. С. 5–11.
66. Лушак В. І., Багнюкова Т. В., Лужна Л. І. Показники оксидативного стресу. 2. Пероксили ліпідів. *Український біохімічний журнал*. 2006. № 78(5). С. 113–119.
67. Маркив В. И., Ткачук О. Ю., Вишневская Л. И. Исследования технологических параметров семян моркови дикой. *Вестник КазНМУ*. 2013. № 5. С. 13–16.
68. Міськова О. Синантропізація покриву регіонального рослинного ландшафтного парку «Сеймський». *Синантропізація рослинного покриву України: зб. наук. ст. IV Всеукр. наук. конф. (11–12 вересня 2024 р., м. Київ, м. Біла Церква)*. К., 2024. С. 102–106.
69. Монастирська С. С., Стецик Р. Д., Гойванович Н. К. Вивчення антиоксидантної активності деяких лікарських рослин Передкарпаття. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2015. Вип. 25.8. С. 123–128.
70. Наumenко Л. С., Попова Н. В. Жирнокислотний склад сировини обліпихи крушиновидної. *Вісник фармації*. 2022. № 1(103). С. 26–32.
71. Наumenко Л., Журавель І. Вивчення протимікробної активності екстрактів обліпихи крушиноподібної. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 42-45.
72. Ольшанський І. Кенофіти на території Заводської міської об'єднаної територіальної громади (Миргородський район, Полтавська область, Україна). *Синантропізація рослинного покриву України: зб. наук. ст. IV Всеукр. наук. конф. (11–12 вересня 2024 р., м. Київ, м. Біла Церква)*. К., 2024. С. 112–117.
73. Поліщук Ю. М., Бурда Н. Є. Вивчення мінерального складу сировини ліхнісу корончатого (*Lychnis coronaria* (L.) Murray ex Desr.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. С. 73–75.

74. Порівняльний аналіз гідроксикоричних кислот артишоку, що вирощений в Україні та Франції / А. І. Федосов та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1(23). С. 49-53.

75. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навч. посіб. / В. М. Ковальов та ін. Тернопіль : ТДМУ/ 2014. 264 с.

76. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев и др. Х.: Золотые страницы, 2003. 640 с.

77. Притульська Н., Федорова Д. Харчування в умовах воєнного стану: антистресовий раціон. *Товари і ринки*. 2022. № 2. С. 88–103.

78. Проантиоксидантна система організму людини, оксидативний стрес, його наслідки і шляхи подолання. І. Оксидативний стрес / М. О. Полумбрик, О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, О. Г. Резніков. *Наукові праці НУХТ*. 2014. Т. 20, № 4. С. 19–29.

79. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/> (дата звернення: 27.01.2025). Назва з екрану.

80. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.10.12 р. № 812. Режим доступу: https://zakononline.com.ua/documents/show/337625__771332/ (дата звернення: 31.01.2025). Назва з екрану.

81. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О. Г. Резніков, О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, М. О. Полумбрик. *Вісник НАН України*. 2014. № 10. С. 17–29.

82. Розробка раціональної технології настою з плодів шипшини травневої / О. В. Кривов'яз, А. С. Голод, І. К. Нурметова, С. І. Семененко. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. Т. 6, № 2. С. 131–134.

83. Розробка технології отримання та дослідження екстракту сухого зі збору анальгетичної та протизапальної активності / А. І. Крюкова, І. С. Коно-

валенко, І. М. Владимірова, В. О. Тарасенко. *Український журнал військової медицини*. 2022. Т. 3, № 1. С. 68–79.

84. Саррай Дургхам Халід Абед, Горяча Л. М., Журавель І. О. Дослідження амінокислот у сировині *Mirabilis jalapa* L. *Annals of Mechnikov Institute*. 2021. № 3. С. 65–68.

85. Саррай Дургхам Халід Абед, Горяча Л. М., Журавель І. О. Жирнокислотний склад *Mirabilis jalapa* L. *Annals of Mechnikov Institute*. 2021. № 4. С. 15–20.

86. Саррай Дургхам Халід Абед, Журавель І. О., Горяча Л. М. Визначення кількісного вмісту фенольних сполук у мірабілісу ялапа листя екстракту густому. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: мат. III наук.-практ. конф. з міжнар. уч.-тю, присвяченої 180-річчю Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18 лютого 2022 р. К., 2022. Т. 2. С. 199–200.

87. Саррай Дургхам Халід Абед, Журавель І. О., Горяча Л. М. Дослідження полісахаридів мірабілісу ялапа. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів*: мат. II Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 1 лютого 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 193.

88. Саррай Дургхам Халід Абед, Журавель І. О., Горяча Л. М. Кількісне визначення гідроксикоричних кислот у листі, плодах та траві *Mirabilis jalapa* L. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів*: мат. II Міжнар. наук.-практ. дистанц. Конф., м. Харків, 1 лютого 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 194.

89. Саррай Дургхам Халід Абед, Журавель І. О., Горяча Л. М. Кількісний вміст пігментів у листі та траві *Mirabilis jalapa* L. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11 березня 2020 р. Х.: НФаУ, 2020. С. 158.

90. Саррай Дургхам Халід Абед, Журавель І. О., Горяча Л. М. Мінеральний склад мірабілісу ялапа (*Mirabilis jalapa* L.). *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 2. С. 38–40.

91. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикология новых промышленных химических веществ*. 1973. № 13. С. 47–51.

92. Скринінгові фармакологічні дослідження зрідженогазових екстрактів суцвіть липи / С. М. Дроговоз та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 5. С. 94–100.

93. Сорочан О. О., Штеменко Н. І. Методи аналізу амінокислот: навч.-метод. посіб. Д.: РВВ ДНУ, 2005. 60 с.

94. Стародубець А. О., Новосел О. М., Кисличенко В. С. Полісахариди лофанту анісового. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 8 квітня 2022 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2022. С. 65.

95. Теницька Є. Д., Нікозять Ю. Б. Формування знань про антиоксидантні властивості поліфенольних сполук у курсі біоорганічної та біохімічної хімії медичних вузів. *XIII Менделєєвські читання*: зб. наук. пр. Регіональної студ. наук.-практ. конф., (Полтава, 25 березня 2020 р.) / М-во освіти і науки України, Полтав. нац. пед. ун-т ім. В. Г. Короленка [та ін.]. Полтава: Редакційно-видавничий відділ ПНПУ імені В. Г. Короленка., 2020. С. 112–114.

96. Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В., Рикун И. В. Способ диагностики эндогенной интоксикации. *Лабораторное дело*. 1988. № 9. С. 22–24.

97. Тулуб І. О., Бурда Н. Є. Вивчення фенольних сполук методом верх у сировині цинії елегантної. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. С. 88–90.

98. Фармакологическая активность извлечений растений вида *Cosmos bipinnatus* Cav. / Е. О. Куличенко и др. *Фармация и фармакология*. 2022. № 10(1). С. 82–92.

99. Федорченко С. В., Курта С. А. Хроматографічні методи аналізу: навч. посіб. Івано-Франківськ: Прикарп. нац. ун-т ім. В. Стефаника, 2012. 146 с.
100. Хомляк М. М. Амінокислоти. К.: Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2001. 160 с.
101. Чемеровська І. О., Рубленко І. О. Проблема антибіотикорезистентності мікроорганізмів в Україні та світі. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2022. № 2. С. 33–41.
102. Черська М. С., Кухарчук Х. М., Гайова О. А. Вплив ресвератролу на оксидативний стрес як одну з мішеней терапії в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. *Здоров'я України*. 2021. № 10(503). С. 26–28.
103. Чутливість до антибактеріальних препаратів збудників позалікарняних інфекцій / Т. П. Осолодченко та ін. *Аннали Мечниковського інституту*. 2015. № 1. С. 29–38.
104. Шанайда М. І., Олещук О. М. Вивчення гострої токсичності рідкого екстракту трави чаберу садового. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 4(51). С. 22–26.
105. Шпичак О. С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед». *Вісник фармації*. 2013. № 1(73). С. 3-8.
106. 2'-Hydroxylated 3-Deoxyanthocyanin from the Flowers of *Cosmos sulphureus* Cultivars / T. Iwashina et al. *Natural Product Communications*. 2019. Vol. 14(9). P. 1–4.
107. A Comparative Study of Apigenin Content and Antioxidant Potential of *Cosmos Bipinnatus* Transgenic Root Culture / S. Bijani et al. *Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2021. Vol. 7(2). P. 87–96.
108. A Comprehensive Review on *Cosmos caudatus* (Ulam Raja): Pharmacology, Ethnopharmacology, and Phytochemistry / S. Moshawih et al. *International Research Journal of Education and Sciences*. 2017. Vol. 1, Iss. 1. P. 14–31.

109. A review on *Cosmos caudatus* as A potential medicinal plant based on pharmacognosy, phytochemistry, and pharmacological activities / M. Ahda et al. *International Journal of Food Properties*. 2023. Vol. 26, No. 1. P. 344–358.
110. Amamiya K., Iwashina T. Qualitative and Quantitative Analysis of Flower Pigments in Chocolate Cosmos, *Cosmos atrosanguineus*, and its Hybrids. *Natural Product Communications*. 2016. Vol. 11(1). P. 77–78.
111. Amino acids and its pharmaceutical applications: A mini review / A. Bongioanni et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022. Vol. 613. P. 121375.
112. Analysis and biological activities of anthocyanins / J.-M. Kong et al. *Phytochemistry*. 2003. Vol. 64. P. 923–933.
113. Anti-inflammatory activity of lactobacillus on carrageenan-induced paw edema in male wistar rats / S. Amdekar et al. *International Journal of Inflammation*. 2012. Vol. 2012. P. 752015.
114. Antioxidant effects of *Cosmos caudatus*, *Polygonum minus* and *Murraya koenigii* in Spent Hen Burger / N. H. Faujan, N. Abdullah, N. A. Sani, A. S. Babji. *Malaysian Journal of Animal Science*. 2006. Vol. 1. P. 72–77.
115. Antioxidative and Antigenotoxic Activity of Extracts from Cosmos (*Cosmos bipinnatus*) Flowers / I.-C. Jang et al. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2008. Vol. 63. P. 205–210.
116. Baloch S. Essential and Non-Essential Elements in Medicinal Plants: A Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021. Vol. 33(4). P. 26098–26100.
117. Biological Activity of *Cosmos sulphureus* / M. Suhail, B. Lata khani, P. Visaga, C. Vineeth. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*. 2023. Vol. 10, Iss. 4. P. 393–401.
118. Borage, calendula, cosmos, Johnny Jump up, and pansy flowers: volatiles, bioactive compounds, and sensory perception / L. Fernandes et al. *European Food Research and Technology*. 2018. Vol. 245(3). P. 593–606.

119. Braïek O. B., Smaoui S. Chemistry, Safety, and Challenges of the Use of Organic Acids and Their Derivative Salts in Meat Preservation. *Journal of Food Quality*. 2021. Vol. 2021. P. 1–20.
120. Buschhaus C., Hager D., Jetter R. Wax Layers on *Cosmos bipinnatus* Petals Contribute Unequally to Total Petal Water Resistance. *Plant Physiology*. 2015. Vol. 167. P. 80–88.
121. Buschhaus C., Peng C., Jetter R. Very-long-chain 1,2- and 1,3-bifunctional compounds from the cuticular wax of *Cosmos bipinnatus* petals. *Phytochemistry*. 2013. Vol. 91. P. 249–256.
122. Butein in health and disease: A comprehensive review / G. Padmavathi et al. *Phytomedicine*. 2017. Vol. 25. P. 118–127.
123. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment / A. Milani, M. Basirnejad, S. Shahbazi, A. Bolhassani. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174. P. 1290–1324.
124. Carotenoids: Sources, medicinal properties and their application in food and nutraceutical industry / I. Jaswir, D. Noviendri, R. F. Hasrini, F. Octavianti. *Journal of Medical Plants Research*. 2011. Vol. 5(33). P. 7119–7131.
125. Characterization of *Cosmos sulphureus* Cav. (Asteraceae): Phytochemical Screening, Antioxidant Activity and Chromatography Analysis / R. J. Ortega-Medrano et al. *Plants*. 2023. Vol. 12. P. 896–909.
126. Chemical characterisation and hepatoprotective potential of *Cosmos sulphureus* Cav. and *Cosmos bipinnatus* Cav. / M. Saleem et al. *Natural Product Research*. 2019. Vol. 33. P. 897–900.
127. Constituents of *Cosmos bipinnatus* / Q.-X. Wang et al. *Chemistry of Natural Compounds*. 2019. Vol. 55, No. 3. P. 542–544.
128. *Cosmos bipinnatus* Cav. (Mexican Aster, Garden cosmos). URL: https://www.discoverlife.org/nh/maps/Plantae/Dicotyledoneae/Asteraceae/Cosmos/map_of_Cosmos_bipinnatus.jpg/ (Date of access: 16.12.2024).
129. *Cosmos Caudatus* as a Potential Source of Polyphenolic Compounds: Optimisation of Oven Drying Conditions and Characterisation of Its Functional

Properties / A. Mediani, F. Abas, A. Khatib, C. P. Tan. *Molecules*. 2013. Vol. 18. P. 10452–10464.

130. Distribución geográfica y riqueza del género *Cosmos* (Asteraceae: Coreopsiodeae) / G. Vargas-Amado et al. *Revista Mexicana de Biodiversidad*. 2013. Vol. 84. P. 536–555.

131. Effects of Absciscic Acid (ABA) on Growth of *Cosmos sulphureus* / Q. Zhang et al. *Advances in Engineering Research*. 2017. Vol. 129. P. 725–728.

132. Evaluation of Anti-oxidant, Anti-microbial and Phytochemical analysis of different parts of *C. bipinatus* / T. Jasti et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2022. Vol. 15, Iss. 4. P. 1455–1460.

133. Evaluation of Nutritional, Phytochemical, and Mineral Composition of Selected Medicinal Plants for Therapeutic Uses from Cold Desert of Western Himalaya / Radha et al. *Plants*. 2021. Vol. 10. P. 1429–1444.

134. Fang Y.-Z., Yang S., Wu G. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. *Nutrition*. 2002. Vol. 18. P. 872–879.

135. First Insights on the Bioaccessibility and Absorption of Anthocyanins from Edible Flowers: Wild Pansy, Cosmos, and Cornflower / M. Teixeira et al. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17. P. 191–209.

136. Global organic acids production and their industrial applications / M. Ghai et al. *Physical Sciences Reviews*. 2023. Vol. 9(10). P. 1–19.

137. Gross D., Tolba R. Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*. 2015. Vol. 55(1–2). P. 43–57.

138. Hammond E. G., White P. J. A Brief History of Lipid Oxidation. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 2011. Vol. 88, №7. P. 891–897.

139. Hao H. M., Nga V. T. Flavonoids and chalconoid isolated from flowers of *Cosmos bipinnatus* Cav. (Asteraceae). *Journal of Technical Education Science*. 2016. No. 38(12). P. 48–53.

140. Hasan M. W., Rajak R., Jat D. Oxidative stress and antioxidants: An overview. *International Journal of Advanced Research and Review*. 2017. Vol. 2(9). P. 110–119.

141. Husain N., Trak T. H., Meshram L. Amino acids as Medical food and their Therapeutic uses. *International Journal of Scientific Research and Reviews*. 2019. Vol. 8(2). P. 579–585.
142. Jeon H.-J., Kim H.-G. Phenolic compounds from the flowers of *Cosmos bipinnatus* and their anti-atopic activity. *Journal of Applied Biological Chemistry*. 2022. Vol. 65(3). P. 215–219.
143. Kim M., Ahn S., Park S. Identifying antibacterial activity components of cosmos flower extracts. *Journal of Applied Biological Chemistry*. 2020. Vol. 63(3). P. 249–257.
144. Kumar A., Khan F., Saikia D. Phenolic Compounds and their Biological and Pharmaceutical Activities. *The Chemistry Inside Spices and Herbs: Research and Development*. 2022. Vol. 7. P. 204–234.
145. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases / M. Sharifi-Rad et al. *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 694–713.
146. Lokhande R., Singare P., Andhale M. Study on mineral content of some ayurvedic indian medicinal plants by instrumental neutron activation analysis and aas techniques. *Health Science Journal*. 2010. Vol. 4(3). P. 157–168.
147. Mangunsong S., Taswin M., Natarajan S. B. Determine β -carotene in carrot (*Daucus carota* L.) by using HPLC and GC-MS. *Jornal of Pharmacy*. 2020. Vol. 10(12). P. 21–27.
148. Modise S. A., Ashafa A. O. T. Larvicidal, pupicidal and insecticidal activities of *Cosmos bipinnatus*, *Foeniculum vulgare* and *Tagetes minuta* against *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 15(5). P. 965–972.
149. Mohammed A. S. A., Naveed M., Jost N. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). *Journal of Polymers and the Environment*. 2021. Vol. 29. P. 2359–2371.

150. Morphological variation of *Cosmos bipinnatus* (Asteraceae) and its relation to abiotic variables in central Mexico / M. Paniagua-Ibáñez et al. *Revista Chilena de Historia Natural*. 2015. Vol. 88(1). P. 1–13.
151. Nassour R., Ayash A., Al-Tameemi K. Anthocyanin pigments: Structure and biological importance. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 13(4). P. 45–57.
152. Olajuyigbe O., Ashafa A. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oil of *Cosmos bipinnatus* Cav. Leaves from South Africa. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 13(4). P. 1417–1423.
153. Patočka J. Biologically active pentacyclic triterpenes and their current medicine signification. *Journal of Applied Biomedicine*. 2003. Vol. 1. P. 7–12.
154. Paun N., Niculescu V. Isolation, purification and biological properties of anthocyanins. *Progress of Cryogenics and Isotopes Separation*. 2011. Vol. 14(1). P. 101–110.
155. Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications / P. Dzubak et al. *Natural Product Reports*. 2006. Vol. 23. P. 394–411.
156. *Pithecellobium dulce*, *Tagetes erecta* and *Cosmos bipinnatus* on reducing enteric methane emission by dairy cows / G. S. H. Pineda et al. *Ciência Rural*. 2018. Vol. 48, N 10. P. 1–7.
157. Pohodina L., Burda N., Kyslychenko V. Fatty acids composition study of birthwort Dutchman's pipe (*Aristolochia clematitis* L.) herb and roots. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 31. Vol. 1. P. 53–57.
158. Polyphenols: Food sources and bioavailability / C. Manach et al. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. Vol. 79. P. 727–747.
159. Polyphenols: Secondary Metabolites with a Biological Impression / E. Bolat et al. *Nutrients*. 2024. Vol. 16(15). P. 2550–2606.

160. Polysaccharides from Medicine and Food Homology Materials: A Review on Their Extraction, Purification, Structure, and Biological Activities / J. Xu et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(10). P. 3215.
161. Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 2011. Vol. 82. P. 513–523.
162. Rahmatollah R., Mahbobeh R. Mineral contents of some plants used in Iran. *Pharmacognosy Research*. 2010. Vol. 2. P. 267–270.
163. Rao A. V., Rao L. G. Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*. 2007. Vol. 55(3). P. 207 – 216.
164. Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols / A.-N. Li et al. *Nutrients*. 2014. Vol. 6(12). P. 6020–6047.
165. Reznikov A. G. Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders. *Ендокринологія*. 2023. Т. 28, №4. С. 341–348.
166. Role of polysaccharides in food, digestion, and health / A. Lovegrove et al. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017. Vol. 57(2). P. 237–253.
167. Saito K. Flavone glycosides in the ray flowers of *Cosmos bipinnatus*. *Planta medica*. 1976. Vol. 30. P. 349–355.
168. Šeruga M., Novak I., Jakobek L. Determination of polyphenols content and antioxidant activity of some red wines by differential pulse voltammetry, HPLC and spectrophotometric methods. *Food Chemistry*. 2011. Vol. 124. P. 1208–1216.
169. Sharma K., Rasheeduz Z. Occurrence of taraxerol and taraxasterol in medicinal plants. *Pharmacognosy Reviews*. 2015. Vol. 9, Iss. 17. P. 19–23.
170. Singh P. A Review on Medicinal Applications of Polysaccharides. *International Journal of Research Publication and Reviews*. 2021. Vol 2(11). P. 421–428.
171. Tang J., Dunshea F. R., Suleria H. A. R. LC-ESI-QTOF/MS Characterization of Phenolic Compounds from Medicinal Plants (Hops and Juniper Berries) and Their Antioxidant Activity. *Foods*. 2020. Vol. 9(1). P. 7–31.

172. Tinoi J., Rakariyatham N., Deming R. L. Determination of Major Carotenoid Constituents in Petal Extracts of Eight Selected Flowering Plants in the North of Thailand. *Chiang Mai Journal of Science*. 2006. Vol. 33(2). P. 327–334.

173. Uzbek U. H., Shahidan W. N.S. Tasty Herb that Heals: A Review of *Cosmos caudatus* (Ulam Raja) and its Potential Uses in Dentistry. *World Journal of Dentistry*. 2019. Vol. 10(4). P. 321–324.

174. Validated spectrophotometric method for quantification of total triterpenes in plant matrices / A. M. Pedrosa, W. V. de Castro, A. H. F. Castro, J. M. Duarte-Almeida. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 28(1). P. 1–6.

175. Van Dam J. E.G., van den Broek L. A.M., Boeriu C. G. Polysaccharides in Human Health Care. *Natural Product Communications*. 2017. Vol. 12(6). P. 821–830.

176. Vinholes J., Silva B. M., Silva L. R. Hydroxycinnamic acids (HCAS): Structure, biological properties and health effects. *Advances in Medicine and Biology*. 2015. Vol. 88(8). P. 1–33.

177. Wu G. Amino acids in nutrition, health, and disease. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2021. Vol. 26(12). P. 1386–1392.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження фенольних сполук у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 2. С. 94–98. DOI: 10.5281/zenodo.8046345 (Особистий внесок – виконано частину експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)
2. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження тритерпеноїдів та каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 3. С. 45–48. DOI: 10.5281/zenodo.8324873 (Особистий внесок – виконана частина експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)
3. Дейнека А., Журавель І. Дослідження мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 57–59. DOI: 10.5281/zenodo.10257089 (Особистий внесок – виконана частина експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)
4. Дейнека А., Журавель І. Дослідження морфологічних та анатомічних ознак космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) трави. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024. № 3. С. 20–30. DOI: 10.5281/zenodo.13820033 (Особистий внесок – виконано експериментальне дослідження, підготовлено статтю до друку; Журавель І. О. – формулювання цілей та задач дослідження, деяких положень, допомога в організації написання висновків)
5. Дейнека А. С., Журавель І. О. Вивчення якісного складу органічних кислот космеї двічіперистої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: мат. V Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 23–25 листопада 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 63–64.

6. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація амінокислот у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квітня 2023 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 101.

7. Дейнека А. С., Журавель І. О. Ідентифікація та визначення вмісту бутеїну у сировині космеї двічіперистої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Зб. наук. мат. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 271–272.

8. Дейнека А. С., Журавель І. О. Протимікробна активність екстрактів із сировини космеї двічіперистої. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: мат. IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 213–214.

9. Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження ефірної олії трави космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 12 квітня 2024 р.). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 91.

10. Дейнека А., Журавель І. Дослідження хлорофілів у траві космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) та космеї двічіперистої трави екстракті густому. *Modern chemistry of medicines*: мат. Міжнар. Internet-конф. (25 вересня 2024 р., м. Харків). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2024. С. 73.

11. Дейнека А., Журавель І. Дослідження антоціанів космеї двічіперистої. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологі-

єю ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17–18 жовтня 2024 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2024. С. 75–76.

12. Дейнека А. С., Журавель І. О. Одержання та дослідження космеї двічіперистої трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Зб. наук. мат. IV Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 25 листопада 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024. С. 133.

13. Дейнека А. С., Журавель І. О., Фіра Л. С. Дослідження фармакологічної дії космеї двічіперистої трави екстракту густого. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: мат. V наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч. пам'яті д. хім. н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) (Київ, 28-29 січня 2025 р.). К.: Паливода А. В., 2025. Т. 1. С. 98–99.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

1. V Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (м. Харків, 23-25 листопада 2022 р.; форма участі – публікація тез);
2. V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 14 квітня 2023 р.; форма участі – публікація тез);
3. III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 24 листопада 2023 р.; форма участі – публікація тез);
4. IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (22 березня 2024 р., м. Харків; форма участі – публікація тез);
5. VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 12 квітня 2024 р.; форма участі – публікація тез);
6. Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (25 вересня 2024 р., м. Харків; форма участі – публікація тез);
7. X науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті завідувача кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового, «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (17–18 жовтня 2024 р., м Тернопіль; форма участі – публікація тез);
8. IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 25 листопада 2024 р.; форма участі – публікація тез);

9. V науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті д. хім. н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» (Київ, 28-29 січня 2025 р.; форма участі – публікація тез).

Додаток Б

ПРОЄКТ

Проректор з науково-педагогічної

роботи НФаУ,

І. М. Владимірова

29» « 01 » 202 5 р.



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет, Україна

Виробник, країна: Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

*Cosmos bipinnati herba**Космеї двічіперистої трава*

Продовж. дод. Б

СПЕЦИФІКАЦІЯ
на космеї двічіперистої траву

Найменування показника	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Ідентифікація		
А	Сировина складається із суміші цілих та частково подрібнених стебел, листків, суцвіть і квіток. Стебла циліндричні, виповнені або порожнисті всередині, опушені, зеленого кольору, діаметром 0,1–0,3 см. Листки прості, без прилистків, супротивні, сидячі, стеблообгортні; в обрисі широко-яйцеподібної форми, двічіперисторозсічені або перисторозсічені (біля квітконосів) на вузькі лінійні сегменти. Довжина листка 4–16 см, ширина – 2–10 см. Жилкування перисте. Жилки опушені, зеленого кольору, з верхнього боку вдавлені, з нижнього – значно виступають. Суцвіття – кошики діаметром 3–6 см, мають довгі квітконоси. Загальне квітколоже суцвіття пласке, ямчасте, виповнене білою губчастою тканиною. Обгортка дворядна, складається з 8 листочків: внутрішні – плівчасті, напівпрозорі, блідо-зелені з фіолетовою загостреною верхівкою; зовнішні – яйцеподібної форми зі значно видовженою верхівкою, горизонтально розчепірені, зелені. Серединні квітки трубчасті, жовті, довжиною до 1 см; крайові – несправжньоязичкові, червоно-фіолетові, рожеві або білі, завдовжки до 3 см та 0,7–1,3 см завширшки. Запах сировини характерний, значно посилюється при розтиранні.	МКЯ п. 1.1
В	Клітини верхньої та нижньої епідерми листка паренхімні, багатокутні, слабо звивистостінні, продиhi аномоцитного, а на нижній епідермі ще й анізоцитного типу. Епідерма з обох боків опушена багатоклітинними гусенецеподібними з широкою	МКЯ п. 1.2

Продовж. дод. Б

1	2	3
	основою, 2-3-клітинними товстостінними конічними та одноклітинними сосочкоподібними волосками. По краю листка наявні прості 3-4-клітинні товстостінні волоски. Жилки листка супроводжуються секреторними ходами з бурим вмістом. Клітини верхньої та нижньої епідерми крайових квіток витягнуті вздовж жилок, тонкостінні, хвилясті. Подекуди зустрічаються прості багатоклітинні волоски. Сосочкоподібні волоски чисельні. Жилки супроводжують секреторні ходи з бурим вмістом. Клітини епідерми трубчастих квіток по краю паренхімні, прямо-, тонко- та звивистостінні у центральній частині. Продири аномоцитного типу. Присутні прості багатоклітинні конічні та залозисті волоски з багатоклітинною голівкою. Гусенецеподібні волоски зустрічаються рідко. На епідермі крайових та трубчастих квіток розташовані овальні ефіроолійні залозки, які складаються з двох рядів клітин, що розташовані у чотирьох ярусах, присутні секреторні ходи з бурим вмістом та кулеподібні пилкові зерна з гострозубчастою поверхнею. Клітини епідерми листочків зовнішньої обгортки звивистостінні з потовщеними оболонками, витягнуті вздовж краю, край листочків опушений численними простими багатоклітинними та булавоподібними волосками, присутні ефіроолійні залозки та секреторні ходи з бурим вмістом.	
С	Тонкошарова хроматографія	
Фенольні сполуки	<i>Випробовуваний розчин.</i> 1,0 г сировини розтирають у 10 мл метанолу Р і фільтрують. <i>Розчин порівняння.</i> По 1,0 мг хлорогенової кислоти Р, рутину Р, кверцетину Р розчиняють у 10 мл етанолу Р. <i>Пластика:</i> ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р. <i>Рухома фаза:</i> мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р (10:10:30:50). <i>Нанесення:</i> 10 мкл, смугами. <i>Відстань, що має пройти рухома фаза:</i> 10 см від лінії старту. <i>Висушування:</i>	МКЯ п. 1.3

Продовж. дод. Б

1	2	3
	при температурі 100-105 °С. <i>Виявлення:</i> обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти Р аміноетилового ефіру Р у метанолі Р, потім – розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р, висушують на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. <i>Результати:</i> На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися синя флуоресціююча зона, яка відповідає хлорогеновій кислоті, оранжева флуоресціююча зона, яка відповідає рутину, жовта флуоресціююча зона, яка відповідає кверцетину. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони хлорогенової кислоти, рутину та кверцетину на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні ним за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.	
Випробовування		
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 12,0 %	ДФУ 2.0, Т.1, 2.2.32 МКЯ п. 2
Загальна зола	Не більше 11,0 %	ДФУ 2.0, Т.1, 2.4.16 МКЯ п. 2
Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті	Не більше 3,0 %	ДФУ 2.0, Т.1, 2.4.16 МКЯ п. 2
Кількісне визначення		
Гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на хлорогенову кислоту	Не менше 1,5 %	ДФУ 2.0, «Кропиви листя» ^N , МКЯ п. 3

Продовж. дод. Б

1	2	3
Флавоноїди, у перерахунку на рутин	Не менше 3,0 %	ДФУ 2.1 «Софори квітки ^N », МКЯ п. 3

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Ідентифікація

1.1. А. Цілі або різані, висушені, надземні квітучі частини *Cosmos bipinnatus* Sav., зібрані у фазі цвітіння.

Сировина складається із суміші цілих та частково подрібнених стебел, листків, суцвіть і квіток. Стебла циліндричні, виповнені або порожнисті всередині, опушені, зеленого кольору, діаметром 0,1–0,3 см. Листки прості, без прилистків, супротивні, сидячі, стеблообгортні; в обрисі широко-яйцеподібної форми, двічіперисторозсічені або перисторозсічені (біля квітконосів) на вузькі лінійні сегменти. Довжина листка 4–16 см, ширина – 2–10 см. Жилкування перисте. Жилки опушені, зеленого кольору, з верхнього боку вдавнені, з нижнього – значно виступають. Суцвіття – кошики діаметром 3–6 см, мають довгі квітконоси. Загальне квітколоже суцвіття плоске, ямчасте, виповнене білою губчастою тканиною. Обгортка дворядна, складається з 8 листочків: внутрішні – плівчасті, напівпрозорі, блідо-зелені з фіолетовою загостреною верхівкою; зовнішні – яйцеподібної форми зі значно видовженою верхівкою, горизонтально розчепірені, зелені. Серединні квітки трубчасті, жовті, довжиною до 1 см; крайові – несправжньоязичкові, червоно-фіолетові, рожеві або білі, завдовжки до 3 см та 0,7–1,3 см завширшки. Запах сировини характерний, значно посилюється при розтиранні.

1.2. В. Клітини верхньої та нижньої епідерми листка паренхімні, багатокутні, слабо звивисті, продиhi аноміцiтного, а на нижній епідермі ще й анізоцитного типу. Епідерма з обох боків опушена багатоклітинними гусенцеподібними з широкою основою, 2–3-клітинними товстостінними конічними та одноклітинними сосочкоподібними волосками. По краю листка наявні прості 3–4-клітинні товстостінні волоски. Жилки листка супроводжуються секреторними ходами з бурим вмістом. Клітини верхньої та нижньої епідерми крайових квіток витягнуті вздовж жилок, тонкостінні, хвилясті. Подекуди зустрічаються прості багатоклітинні волоски. Сосочкоподібні волоски чисельні. Жилки супроводжують секреторні ходи з бурим вмістом. Кліти-

Продовж. дод. Б

ни епідерми трубчастих квіток по краю паренхіми, прямо-, тонко- та звивистостінні у центральній частині. Продири аномоцитного типу. Присутні прості багатоклітинні конічні та залозисті волоски з багатоклітинною голівкою. Гусенецеподібні волоски зустрічаються рідко. На епідермі крайових та трубчастих квіток розташовані овальні ефіроолійні залозки, які складаються з двох рядів клітин, що розташовані у чотири яруси, присутні секреторні ходи з бурим вмістом та кулеподібні пилкові зерна з гострозубчастою поверхнею. Клітини епідерми листочків зовнішньої обгортки звивистостінні з потовщеними оболонками, витягнуті вздовж краю, край листочків опушений численними простими багатоклітинними та булавоподібними волосками, присутні ефіроолійні залозки та секреторні ходи з бурим вмістом.

1.3. С. Тонкошарова хроматографія

Випробовуваний розчин. 1,0 г сировини розтирають у 10 мл метанолу *P* і фільтрують.

Розчин порівняння. По 1,0 мг хлорогенової кислоти *P*, рутину *P*, кверцетину *P* розчиняють у 10 мл етанолу *P*.

Пластика: ТШХ-пластика із шаром силікагелю *P*.

Рухома фаза: мурашина кислота безводна *P* – вода *P* – метилетиловий ефір *P* – етилацетат *P* (10:10:30:50).

Нанесення: 10 мкл, смугами. Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: при температурі 100-105 °С.

Виявлення: обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти *P* аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P*, потім – розчином 50 г/л макрогону 400 *P* у метанолі *P*, висушують на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати: На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися синя флуоресціююча зона, яка відповідає хлорогеновій кислоті, оранжева флуоресціююча зона, яка відповідає рутину, жовта флуоресціююча зона, яка відповідає кверцетину. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони хлорогенової кислоти, рутину та кверцетину на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні ним за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

2. Випробовування.

Втрата в масі при висушуванні не більше 12,0 % (ДФУ 2.0, Т.1, 2.2.32).

Загальної золи не більше 11,0 % (ДФУ 2.0, Т.1, 2.4.16)

Продовж. дод. Б

Золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті не більше 3,0 % (ДФУ 2.0, Т.1, 2.4.16).

3. Кількісне визначення.

Гідроксикоричні кислоти

Вихідний розчин. 1.5 г (точна наважка) здрібненої на порошок сировини (350) (2.9.12) поміщають у колбу місткістю 200 мл, додають 90 мл *етанолу* (50 %, об/об) *P*, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують у мірну колбу місткістю 100 мл крізь тампон із вати. Тампон промивають 10 мл *етанолу* (50 %, об/об) *P* і промивну рідину фільтрують у ту саму мірну колбу. Доводять об'єм розчину *етанолом* (50%, об/об) *P* до позначки 1 перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 15 мл фільтрату.

Випробовуваний розчин. 1.0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додають, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0.5 *M* розчину хлористоводневої кислоти, 2 мл свіжоприготованого розчину 10 г *натрію нітриту* *P* і 10 г *натрію молібдату* *P* у 100 мл *води* *P*, 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного* *P*, доводять об'єм розчину *водою* *P* до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. 1.0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додають, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0.5 *M* розчину хлористоводневої кислоти і 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного* *P*, доводять об'єм розчину *водою* *P* до позначки та перемішують.

Відразу вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм у кюветі із товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин.

Вміст суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на хлорогенову кислоту, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 1000}{188 \cdot m},$$

де *A* – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм;

m – маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, що дорівнює 188.

Вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту повинен бути не менше 1,5 %.

Продовж. дод. Б

Флавоноїди

Вихідний розчин. 2,000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) поміщають у картридж апарату безперервної екстракції (Soxhlet type), додають 100 мл *гептану Р*, нагрівають зі зворотним холодильником до знебарвлення рідини, що екстрагується, охолоджують і відкидають гептан. Додають 90 мл *метанолу Р* і продовжують екстракцію з нагріванням зі зворотним холодильником до знебарвлення рідини, що екстрагується; витримують до охолодження. Метанольний розчин переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, обполіскуючи екстракційну колбу декількома мілілітрами *метанолу Р*. Метанольні розчини об'єднують і доводять об'єм розчину *метанолом Р* до 100.0 мл. 10.0 мл одержаного розчину доводять *водою Р* до об'єму 100.0 мл і ретельно струшують.

Випробовуваний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 20 г/л *алюмінію хлориду Р* у *метанолі Р* до об'єму 100.0 мл.

Компенсаційний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять *метанолом Р* до об'єму 100.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 15 хв відносно компенсаційного розчину за довжини хвилі 425 нм.

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на рутин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \times 1000}{m \times 37},$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм;

m – маса наважки випробовуваного екстракту, у грамах.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин повинен бути не менше 3,0 %.

УПАКОВКА

Здрібнену сировину упаковують у мішки з тканини або льно-джуто-кенафні не більше 25 кг.

МАРКУВАННЯ

На етикетці мішка або тюка українською мовою вказують «Україна», «Розробка НФаУ, м. Харків», його товарний знак і адресу, назву сировини латинською та українською мовами, масу сировини при вологості 10%, умови зберігання, номер партії, термін придатності.

Продовж. дод. Б

ЗБЕРІГАННЯ

У сухому, захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Антиоксидантний, антимікробний, протизапальний засіб

Доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри хімії природних
сполук і нутриціології,

 І. О. Журавель

« 08 » 01 202 5 р.

Аспірант кафедри фармакогнозії
та нутриціології

 А.С. Дейнека

« 08 » 01 202 5 р.

Продовж. дод. Б



ПРОЄКТ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ,

I. М. Владимірова

» « 09 » 2025 р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет, Україна

Виробник, країна: Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

***Cosmos bipinnati* harbae folii extractum spissum**
Космеї двічіперистої трави екстракт густий

Продовж. дод. Б

СПЕЦИФІКАЦІЯ
на космеї двічіперистої трави екстракт густий

Найменування показника	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Виробництво	Екстракт виробляють підходящим методом із ЛРС, використовуючи <i>етанол (70 %, об/об) Р</i> .	За п. 1. Виробництво
Опис	В'язка маса коричневого кольору із бальзамічним запахом.	За п. 2. Опис
Ідентифікація	Тонкошарова хроматографія	
Фенольні сполуки	<i>Випробовуваний розчин.</i> До 0.1 г випробовуваного екстракту додають 10 мл <i>етанолу Р</i>, струшують протягом 15 хв та фільтрують. <i>Розчин порівняння.</i> По 1.0 мг <i>хлорогенової кислоти Р</i>, <i>рутину Р</i>, <i>кверцетину Р</i> розчиняють у 10 мл <i>етанолу Р</i>. <i>Пластинка:</i> ТШХ-пластинка із шаром <i>силікагелю Р</i>. <i>Рухома фаза:</i> <i>мурашина кислота безводна Р – вода Р – метилетилкетон Р – етилацетат Р (10:10:30:50).</i> <i>Нанесення:</i> 10 мкл, смугами. <i>Відстань, що має пройти рухома фаза:</i> 10 см від лінії старту. <i>Висушування:</i> при температурі 100-105 °С. <i>Виявлення:</i> обприскують розчином 10 г/л <i>дифенілборної кислоти Р</i> <i>аміноетилового ефіру Р</i> у <i>метанолі Р</i>, потім – розчином 50 г/л <i>макроголу 400 Р</i> у <i>метанолі Р</i>, висушують на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. <i>Результати:</i> На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися синя флуоресціююча зона, яка відповідає <i>хлорогеновій кислоті</i>, <i>оранжева флуоресціююча зона</i>, яка відповідає <i>рутину</i>, <i>жовта флуоресціююча зона</i>, яка відповідає <i>кверцетину</i>. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони <i>хлорогенової кислоти</i>, <i>рутину</i> та <i>кверцетину</i> на рівні зон на	За п. 3 Ідентифікація А

Продовж. дод. Б

1	2	3
	хроматограмі розчину порівняння, відповідні ним за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.	
<u>Випробування</u>		За п. 5.
Сухий залишок	Не менше 75.0 %	Доповнення 2 ДФУ І видання п. 2.8.16
<u>Кількісне визначення</u>		За п. 5.
Гідроксикоричні кислоти	Не менше 3.0 %	ДФУ, монографія «Кропиви листя»
Флавоноїди	Не менше 6.0 %	ДФУ, монографія «Софори квітки»
<u>Зберігання</u>	У сухому, захищеному від світла місці.	
<u>Термін придатності</u>	2 роки	

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Виробництво. Екстракт виробляють підходящим методом із ЛРС, використовуючи *етанол (70 %, об/об) Р*.

2. Опис. В'язка маса коричневого кольору із бальзамічним запахом.

3. Ідентифікація А.

Хлорогенова кислота, рутин, кверцетин

Випробовуваний розчин. До 0.1 г випробовуваного екстракту додають 10 мл *етанолу Р*, струшують протягом 15 хв та фільтрують.

Розчин порівняння. 1.0 мг хлорогенової кислоти *Р*, рутину *Р*, кверцетину *Р* розчиняють у 10 мл *етанолу Р*.

Пластика: ТШХ-пластика із шаром силікагелю *Р*.

Рухома фаза: мурашина кислота безводна *Р* – вода *Р* – метилетилкетон *Р* – етилацетат *Р* (10:10:30:50).

Нанесення: 10 мкл, смугами.

Продовж. дод. Б

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: при температурі 100-105 °С.

Виявлення: обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти *P* аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P*, потім – розчином 50 г/л макрогону 400 *P* у метанолі *P*, висушують на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати: На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися синя флуоресціююча зона, яка відповідає хлорогеновій кислоті, оранжева флуоресціююча зона, яка відповідає рутину, жовта флуоресціююча зона, яка відповідає кверцетину. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони хлорогенової кислоти, рутину та кверцетину на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні ним за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

4. Випробування. Сухий залишок не менше 75.0 % (Доповнення 2 ДФУ І видання, п. 2.8.16).

6. Кількісне визначення.

Гідроксикоричні кислоти

Вихідний розчин. 0.100 г випробовуваного екстракту розчиняють в етанолу (40 %, об/об) *P*, доводять об'єм розчину етанолом (40%, об/об) *P* до 100,0 мл, перемішують і фільтрують.

Випробовуваний розчин. 1.0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додають, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0.5 *M* розчину хлористоводневої кислоти, 2 мл свіжоприготованого розчину 10 г натрію нітриту *P* і 10 г натрію молібдату *P* у 100 мл води *P*, 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного *P*, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. 1.0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додають, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл 0.5 *M* розчину хлористоводневої кислоти і 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного *P*, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки та перемішують.

Відразу вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм у кюветі із товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин.

Вміст суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на хлорогенову кислоту, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 1000}{188 \cdot m},$$

Продовж. дод. Б

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм;

m – маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, що дорівнює 188.

Вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту повинен бути не менше 3,0 %.

Флавоноїди

Вихідний розчин. 0.100 г випробовуваного екстракту розчиняють в етанолу (70 %, об/об) P , доводять об'єм розчину етанолом (70%, об/об) P до 100,0 мл, перемішують і фільтрують. 10.0 мл одержаного розчину доводять водою P до об'єму 100.0 мл і ретельно струшують.

Випробовуваний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 20 г/л алюмінію хлориду P у метанолі P до об'єму 100.0 мл.

Компенсаційний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять металом P до об'єму 100.0 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 15 хв відносно компенсаційного розчину за довжини хвилі 425 нм.

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на рутин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \times 1000}{m \times 37},$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм;

m – маса наважки випробовуваного екстракту, у грамах.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин повинен бути не менше 6,0 %.

УПАКОВКА

Екстракт упаковують у флакони.

МАРКУВАННЯ

На етикетці українською мовою вказують «Україна», «Розробка НФаУ, м. Харків», його товарний знак і адресу, назву екстракту латинською та українською мовами, масу екстракту, умови зберігання, номер партії, термін придатності.

Продовж. дод. Б

ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Антиоксидатний, антимікробний, протизапальний засіб.

Доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри хімії природних
сполук і нутриціології,

 І. О. Журавель

« 08 » 08 202 5 р.

Аспірант кафедри фармакогнозії
та нутриціології



А.С. Дейнека

« 08 » 01 202 5 р.

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

д.біол.н., професор Кліш І.М.
«20.12.2023» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати дослідження тритерпеноїдів та каротиноїдів сировини космеї двічіперистої.
2. Установа, автор: Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії та нутриціології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Аспірант Дейнека А. С.
3. Джерела інформації: Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження тритерпеноїдів та каротиноїдів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov's Institute*. 2023. № 3. С. 45-48. DOI: 10.5281/zenodo.8324873
4. Де впроваджено: у науково-дослідну роботу кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
5. Форма впровадження: науково-дослідна робота.
6. Ефект від впровадження: поглиблення знань з питань хімічного складу лікарської рослинної сировини.
7. Строки впровадження: 2023-2024 навч. рік.

Затверджено на засіданні кафедри протокол № 5 від 20.12.2023

Завідувачка кафедри фармації факультету
післядипломної освіти
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор біологічних наук, професор



Л.С. Фіра

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор Земсков С.В.
«24» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** результати дослідження фенольних сполук сировини космеї двічіперистої.
2. **Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії та нутриціології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Аспірант Дейнека А. С.
3. **Джерела інформації:** Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження фенольних сполук у сировині Космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov's Institute*. 2023. № 2. С. 94-98. DOI: 10.5281/zenodo.8046345
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
5. **Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань з питань хімічного складу лікарської рослинної сировини.
7. **Строки впровадження:** 2023-2024 навч. рік.

Затверджено на засіданні кафедри протокол № 13 від 24.01.2024__

Завідувачка кафедри фармакогнозії та ботаніки
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор біологічних наук, професор



В.М. Мінарченко

Продовж. дод. В

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти з
наукової роботи Тернопільського
національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор
І. М. КЛІЩ «01» 02 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** результати дослідження мінерального складу сировини космеї двічіперистої.
- 2. Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії та нутриціології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Аспірант Дейнека А. С.
- 3. Джерела інформації:** Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження мінеральних елементів у сировині космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.). *Annals of Mechnikov's Institute*. 2023. № 4. С. 57-59. DOI: 10.5281/zenodo.10257089
- 4. Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5. Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань з питань хімічного складу лікарської рослинної сировини.
- 7. Строки впровадження:** 2023-2024 навчальний рік.

Затверджено на засіданні кафедри протокол № 1 від 23 січня 2024 р.

Завідувач кафедри фармакогнозії з
медичною ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор

С. М. Марчишин

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та міжнародних зв'язків
Ніжинського державного університету
імені Миколи Гоголя

д.фіз.-мат.н., проф. Мельничук О.В.



09 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** результати дослідження морфологічних та анатомічних ознак космеї двічіперистої трави.
- 2. Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії та нутриціології, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Аспірант Дейнека А. С.
- 3. Джерела інформації:** Дейнека А. С., Журавель І. О. Дослідження морфологічних та анатомічних ознак космеї двічіперистої (*Cosmos bipinnatus* Cav.) трави. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024. № 3. С. 20–30. DOI: 10.5281/zenodo.13820033.
- 4. Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.
- 5. Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань з питань хімічного складу лікарської рослинної сировини.
- 7. Строки впровадження:** 2024-2025 навч. рік.

Затверджено на засіданні кафедри хімії та фармації протокол № 3 від 19.09.2024 р.

Завідувач кафедри хімії та фармації
Ніжинського державного університету
імені Миколи Гоголя,
доктор хімічних наук, професор

 Володимир СУХОВСЬВ