

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

**САМОЙЛОВА ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА**

**УДК 615.322: 615.07:582.711.714**

**ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ  
ТА РОЗРОБКА СУБСТАНЦІЙ НА ЇХ ОСНОВІ**

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

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

**Харків – 2016**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий керівник:** заслужений діяч науки і техніки України, доктор фармацевтичних наук, професор **КОВАЛЬОВ ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ** Національний фармацевтичний університет, професор кафедри фармакогнозії.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор **МАРТИНОВ АРТУР ВІКТОРОВИЧ**, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», завідувач лабораторії та клінічного відділу молекулярної імунофармакології;

доктор фармацевтичних наук, професор **МАРЧИШИН СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою.

Захист відбудеться "31" березня 2016 року о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розіслано "29" лютого 2016 року.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянц

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема пошуку ефективних засобів для лікування подагри є актуальною, адже в світі близько 2 % людей страждає на це захворювання, причому серед чоловіків у віці 55 – 65 років на подагру хворіє 4 – 6 %. Окрім того, важливою проблемою стає, так звана, «безсимптомна гіперурикемія», яка є складовою патогенезу артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок, серцевої недостатності, атеросклерозу, метаболічного синдрому та діабету II типу. Можливості фармакологічної корекції гіперурикемії на сьогодні обмежені, тому актуальним є пошук ефективних і безпечних урикозуричних препаратів. У зв'язку з цим, все більше уваги привертають фітопрепарати, які мають політропну дію завдяки комплексу біологічно активних речовин (БАР) і, зазвичай, характеризуються високим ступенем безпеки.

Перспективною в цьому плані є широко культивована в Україні аронія чорноплідна (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) з родини розові (*Rosaceae* Juss.), плоди якої мають гіпотензивну, капіляррозміцнюючу, кардіопротекторну, сечогінну, урикозуричну, гіпохолестеринемічну, антидіабетичну, протизапальну, антиоксидантну, жовчогінну активності. Плоди аронії чорноплідної входять до складу багатьох лікарських засобів, дієтичних добавок, але монографія на сировину в ДФУ відсутня. Аналіз джерел літератури показав, що в фітохімічному і фармакологічному аспектах краще досліджено плоди (роботи П. П. Ветрова, Н. В. Гарної, Д. В. Семенів), ніж листя та інші органи рослини. Тому вивчення БАР аронії чорноплідної, розробка на їх основі субстанцій з різною фармакологічною дією, стандартизація сировини і одержаних субстанцій є актуальним і обґрунтованим.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України і є фрагментом комплексних наукових робіт Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (№ державної реєстрації 0103U000476) і «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на їх основі» (№ державної реєстрації 0114U000946).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було комплексне вивчення біологічно активних речовин аронії чорноплідної та розробка субстанцій на їх основі.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- проаналізувати та узагальнити дані першоджерел щодо ботанічної характеристики, поширення, дослідження хімічного складу, медичного та народногосподарського застосування рослин роду Аронія;
- визначити склад, вміст та ідентифікувати БАР у плодах, листі, бруньках та корі гілок аронії чорноплідної;
- розробити технології одержання з листя аронії чорноплідної густих екстрактів та провести їх фітохімічне і фармакологічне дослідження;

- провести морфолого-анатомічне вивчення листя і плодів аронії чорноплідної;
- розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) на аронії чорноплідної листя і отримані з них субстанції;
- розробити проект національної монографії ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>».

*Об'єкт дослідження* – комплексне фармакогностичне дослідження плодів, листя, бруньок, кори гілок аронії чорноплідної та густих екстрактів, що одержані з листя цієї рослини.

*Предмет дослідження* – визначення якісного складу та кількісного вмісту БАР (полісахаридів, органічних, карбонових та гідроксикоричних кислоти, аскорбінової кислоти, амінокислот, флавоноїдів, антоціанів, проціанідинів, поліфенольних сполук, терпеноїдів), макро- та мікроелементів у листі, плодах, бруньках і корі гілок аронії чорноплідної та субстанціях, одержаних із листя аронії; морфолого-анатомічне дослідження листя і плодів аронії; основні технологічні параметри одержання субстанцій; стандартизація сировини та субстанцій; встановлення фармакологічної активності субстанцій.

**Методи дослідження.** Мікроскопічні – для встановлення анатомічних діагностичних ознак сировини; фізичні – визначення втрати в масі при висушуванні, загальної золи, розчинності; фізико-хімічні – паперова хроматографія (ПХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянках спектра, атомно-емісійна спектрометрія (АЕС); газова хроматографія – мас-спектрометрія (ГХ-МС); хімічні – реакції ідентифікації БАР; гравіметричний, титриметричний методи аналізу; технологічні; фармакологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* з використанням стандартних методик; статистичні – обробка результатів експериментів згідно з вимогами ДФУ.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено комплексне фармакогностичне дослідження листя, плодів, бруньок і кори гілок аронії чорноплідної, у ході якого за допомогою якісного і кількісного аналізу в них виявлено полісахариди, карбонові кислоти, аскорбінову кислоту, амінокислоти, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, антоціани, проціанідини, таніни, терпеноїди, мінеральні речовини.

У досліджуваній сировині виявлено та ідентифіковано понад 148 речовин, із яких 14 речовин фенольної природи, з них 2 гідроксикоричні кислоти, 12 флавоноїдів; 60 компонентів ефірних олій, із них 14 терпеноїдів, 10 ароматичних сполук, 1 гетероциклічна сполука, 17 жирних кислот і їх похідних, 18 алканів, алкенів і їх похідних; 46 карбонових кислот; 22 амінокислоти, аскорбінова кислота і 5 вуглеводів; а також макро- і мікроелементи. Лютеолін-7-О-глюкозид, кемпферол-3-О-глюкозид, кемпферол-3-О-софорозид, кверцетин-3-О-рамнозид і 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид виявлено в листі аронії чорноплідної уперше.

У плодах аронії чорноплідної визначено вміст вільних органічних кислот, аскорбінової кислоти, антоціанів, проціанідинів, танінів, поліфенолів, у листі – водорозчинних полісахаридів, вільних органічних кислот, аскорбінової кислоти,

гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин.

Розроблено 2 густих екстракти з листя аронії чорноплідної «Флавонар» і «Водарон», в них встановлено вміст флавоноїдів, досліджено компонентний склад – ідентифіковано 59 сполук, із яких 2 гідроксикоричні кислоти, 2 флавоноли, 8 терпенів, 4 ароматичні сполуки, 31 карбонова кислота. Уперше досліджено урикозуричну, гіпоурикемічну, протизапальну і антимікробну активності густих екстрактів «Флавонар» і «Водарон».

Уперше проведено анатомічне дослідження листя аронії, встановлено основні діагностичні ознаки листя і плодів рослини.

Новизну досліджень підтверджено патентами України на корисну модель: «Лікувально-профілактичний засіб із урикозуричною дією з листя аронії чорноплідної» (№ 91872 Бюл. № 14 від 25.07.2014) та «Лікувально-профілактичний засіб із гіпоурикемічною дією з листя аронії чорноплідної» (№ 91873 Бюл. № 14 від 25.07.2014).

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі проведених досліджень розроблено проект національної монографії ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>», яку рекомендовано ДП «Українським науковим фармакопейним центром якості лікарських засобів» до внесення в ДФУ 2.0 (акт впровадження № 11/854-4 від 02. 06. 2015 р.).

Розроблено технологію одержання густих екстрактів із листя аронії чорноплідної «Флавонар» і «Водарон», досліджено їх урикозуричну, гіпоурикемічну, протизапальну і антимікробну активності. Екстракт «Водарон» має виражену гіпоурикемічну активність, «Флавонар» – урикозуричну активність, тому одержані екстракти є перспективними для створення на їх основі нових протиподагричних засобів.

За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Аронії чорноплідної листя», «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Водарон» і «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Флавонар».

Результати досліджень упроваджено в навчальний процес кафедри ботаніки, кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології Національного фармацевтичного університету; кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету; кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри організації, економіки фармації та фармакогнозії Одеського національного медичного університету; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача:**

– вивчено, проаналізовано та узагальнено дані наукових першоджерел з розповсюдження, хімічного складу, медичного та народногосподарського застосування рослин роду Аронія;

- проведено дослідження БАР та ідентифікацію сполук листя, плодів, бруньок і кори гілок аронії чорноплідної;
- розроблено основні технологічні параметри одержання субстанцій;
- встановлено вміст БАР у сировині і субстанціях;
- проаналізовано і систематизовано результати фармакологічних досліджень;
- встановлено основні анатомо-діагностичні ознаки плодів і листя аронії чорноплідної;
- визначено основні показники якості сировини та субстанцій;
- розроблено проекти МКЯ «Аронії чорноплідної листя», «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Водарон» і «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Флавонар»;
- досліджено 7 серій зразків аронії чорноплідної плодів і розроблено проект національної монографії ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>».

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня, серед яких: І міжнародна інтернет-конференція молодих учених и студентів «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (Запоріжжя, 2012 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2013 р.), Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013 р.), І міжнародна науково-практична конференція «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, 2013 р.), VIII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сиктивкар-Калінінград, 2013 р.), X<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Tashkent-Bukhara, 2013), науково-методическая конференція «II Гаммермановские чтения (Санкт-Петербург, 2014 р.), XX International Scientific and Practical Conference Of Young Scientists And Student «Actual Questions of Development of New Drugs» (Харків, 2014 р.), IX годинная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014 р.), International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2015 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 6 статей в українських і зарубіжних наукових фахових виданнях, 2 патенти України на корисну модель, 10 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 122 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 28 таблицями і 54 рисунками. Список використаних джерел містить 173 найменування, з них 108 кирилицею та 65 латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Розділ 1. Ботанічна характеристика, хімічний склад, медичне та народногосподарське застосування рослин роду Аронія (огляд літератури).** Критичний огляд наукових першоджерел показав, що в Україні широко культивується аронія чорноплідна як цінна харчова, лікарська, декоративна, медоносна, ґрунтозахисна і кормова рослина. Плоди аронії чорноплідної містять комплекс БАР, що обумовлює їх гіпотензивну, антиоксидантну, капілярозміцнюючу, гіпохолестеринемічну, сечогінну, урикозуричну, жовчогінну, антидіабетичну, кардіопротекторну активності. Плоди аронії чорноплідної входять до складу багатьох лікарських засобів, дієтичних добавок, але монографії в ДФУ на сировину немає. Дослідження БАР різних видів сировини аронії чорноплідної носить несистематичний характер, майже не досліджувалися сполуки первинного метаболізму, терпеноїди, деякі фенольні сполуки. Тому доцільним є подальше комплексне фітохімічне, морфолого-анатомічне та фармакологічне дослідження аронії чорноплідної, розробка нормативної документації на сировину та субстанції з різною фармакологічною активністю.

**Розділ 2. Визначення складу, вмісту та ідентифікація біологічно активних речовин у досліджуваній сировині.** Вперше проведено комплексне фітохімічне дослідження листя, плодів, бруньок і кори гілок аронії чорноплідної, у ході якого за допомогою якісного і кількісного аналізу в листі аронії виявлено полісахариди, карбонові кислоти, амінокислоти, аскорбінову кислоту, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, таніни, компоненти ефірної олії (терпеноїди, ароматичні та гетероциклічні сполуки), мінеральні речовини, в плодах – карбонові кислоти, аскорбінову кислоту, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, антоціани, проціанідини, таніни, терпеноїди, ароматичні та гетероциклічні сполуки, мінеральні речовини, в бруньках – терпеноїди, жирні кислоти, ароматичні і гетероциклічні сполуки, в корі гілок – карбонові кислоти, терпеноїди, ароматичні та гетероциклічні сполуки, мінеральні речовини.

Вивчено динаміку накопичення водорозчинних полісахаридів у листі аронії чорноплідної. Найбільше їх накопичення відбувається в жовтні –  $(8,24 \pm 0,01)$  %, найменше – в травні –  $(7,36 \pm 0,03)$  %. Методом паперової хроматографії у складі полісахаридів ідентифіковано глюкозу, галактозу, арабінозу, рамнозу та ксилозу.

Титриметричним методом визначено вміст вільних органічних кислот у плодах і листі аронії чорноплідної, який становить відповідно  $(3,52 \pm 0,02)$  і  $(1,27 \pm 0,04)$  % у перерахунку на яблучну кислоту і абсолютно суху сировину. Методом паперової хроматографії у плодах аронії ідентифіковано яблучну і лимонну кислоти, а в листі ще й щавлеву кислоту.

Уперше методом ГХ-МС досліджено якісний склад і вміст карбонових кислот у плодах, зеленому і жовтому листі та корі гілок аронії чорноплідної, в яких визначено відповідно 26, 34, 33 і 35 карбонових кислот (табл. 1). У жовтому листі аронії вміст більшості гідроксикислот і ароматичних кислот у порівнянні із зеленим листям зростає, а жирних – падає. Із досліджуваної сировини найбільший вміст суми карбонових кислот відмічається в корі гілок аронії, найменший – у плодах рослини.

В зеленому листі аронії чорноплідної карбонових кислот міститься менше, ніж у жовтому в 1,26 рази.

Таблиця 1

**Карбонові кислоти плодів, листя та кори гілок аронії чорноплідної\***

Кислота	Вміст, мг/кг			
	плоди	листя / час заготівлі		кора гілок
		червень	жовтень	
1	2	3	4	5
<b>Гідроксикислоти</b>				
Яблучна	1786,9	1506,9	3551,2	132,6
Лимонна	814,7	652,5	2335,1	1391,5
<b>Кетокислоти</b>				
Левулінова	–	–	267,8	–
<b>Кислоти фуранового ряду</b>				
$\alpha$ -Фуранова	–	–	41,6	–
<b>Двоосновні кислоти</b>				
Щавлева	129,3	2864,6	3901,8	958,8
Бурштинова	26,5	69,5	116,4	115,3
Метоксибурштинова	–	–	–	45,6
Малонова	38,8	61,4	186,3	70,7
Глутарова	–	–	8,9	27,8
Фумарова	76,3	3,0	19,8	15,4
Адипінова	–	–	–	41,3
3-Гідрокси-2-метилглутарова	–	–	50,4	–
Азелаїнова	57,2	57,5	93,0	780,2
<b>Ароматичні кислоти</b>				
Бензойна	106,8	77,0	715,2	354,1
Корична	–	31,6	–	–
<i>n</i> -Гідроксибензойна	–	17,2	82,1	27,0
Фенілоцтова	3,3	17,3	21,3	11,8
$\alpha$ -Гідроксифенілоцтова	–	–	61,9	–
Саліцилова	–	6,7	34,6	56,1
<i>n</i> -Гідроксикорична	190,2	–	–	–
Гентизинова	–	8,4	5,1	–
Ванілінова	32,4	7,4	17,6	169,9
Бузкова	–	–	5,5	47,7
Ферулова	38,2	37,6	86,6	341,7
<b>Жирні кислоти</b>				
Капронова**	–	7,4	–	19,1
Енантова**	–	–	–	15,0
2-Гексенова	–	9,1	–	–
Каприлова**	–	24,7	–	93,7
Пеларгонова**	–	–	–	21,8



Продовж. табл. 1

1	2	3	4	5
Лауринова**	–	54,9	50,6	181,6
Міристинова**	–	9,9	146,2	113,5
Пентадеканова**	21,9	19,2	–	34,8
Пальмітинова**	883,0	2047,6	1387,7	3365,9
Пальмітолеїнова	25,7	248,9	69,5	86,0
Маргарінова**	39,9	70,7	65,3	49,9
7,10,13-Гексадекатриєнова	–	99,1	40,5	–
Стеаринова**	211,1	152,7	72,3	234,2
Олеїнова	1013,4	93,4	117,6	650,7
Лінолева	2655,6	644,8	416,3	3482,6
Ліноленова	265,6	3779,2	1983,2	2456,3
Арахінова**	116,0	66,1	69,5	642,6
2-Гідроксипальмітинова**	51,8	19,7	–	–
Гексадекадіонова	66,6	–	–	–
Бегенова**	59,0	40,1	81,9	2811,9
Трикозанова**	13,1	6,9	–	50,9
Лігноцеринова**	45,8	40,1	73,5	297,7
Загальний вміст кислот	8769,1	12853,1	16176,3	19195,7

Примітки: \* – Визначення вмісту карбонових кислот у сировині проводили методом ГХ-МС. \*\* – Насичені жирні кислоти.

Найбільше гідроксикислот накопичується в жовтому листі аронії, найменше – в корі гілок. Найбільше двоосновних кислот накопичується в жовтому листі аронії, найменше – в плодах. Вміст ароматичних кислот найбільший у жовтому листі аронії, найменший – у зеленому. Найбільший вміст жирних кислот відмічається в корі гілок аронії, найменший – у жовтому листі рослини. Більшість ідентифікованих карбонових кислот у досліджуваній сировині виявлено вперше.

У свіжих плодах аронії чорноплідної методом ВЕРХ визначено вміст аскорбінової кислоти, який складає 0,002 % у перерахунку на суху сировину.

Методом ВЕРХ у листі аронії чорноплідної визначено вміст 21 вільної амінокислоти, з яких переважають глютамінова кислота, аланін, пролін і аспарагін, а також 17 зв'язаних, із яких переважають глютамінова і аспарагінова кислоти, гліцин, лейцин і аланін. Це співпадає з даними літератури про те, що основна маса азоту більшості амінокислот проходить у реакціях обміну через стадії перетворення в аспарагінову і глютамінову кислоти або в  $\alpha$ -аланін. Аспарагін і глютамін у процесі кислотного гідролізу майже повністю перетворюються відповідно в аспарагінову та глютамінову кислоти, а цистин може частково або повністю розпадатись на цистеїн і цистеїнову кислоту. Із виявлених амінокислот 9 є незамінними. Вміст незамінних амінокислот від їх загальної суми становить 39,95 %, від суми вільних амінокислот – 20,61 %. Результати дослідження наведено в табл. 2.

## Амінокислоти аронії чорноплідної листя\*

Амінокислота	Загальний вміст амінокислот, мг/100 г	Вміст вільних амінокислот, мг/100 г
Аспарагінова	1066,1	7,0
Глутамінова	1106,8	16,5
4-Гідроксипролін	61,4	0,9
Аспарагін	0,0	8,9
Глутамін	0,0	2,5
Серин	512,8	4,6
Аргінін**	0,0	4,1
Гліцин	904,3	2,4
Треонін**	474,3	3,3
Аланін	782,4	11,0
Пролін	624,1	10,3
Гама-аміномасляна	0,0	7,4
Валін**	421,3	1,4
Метіонін**	81,4	1,4
Ізолейцин**	340,9	0,6
Лейцин**	891,0	2,6
Фенілаланін**	568,4	1,6
Цистин	0,0	1,9
Гістидин**	323,3	2,4
Лізін**	598,5	2,2
Цистеїн	37,0	0,0
Тирозин	465,1	2,1
Сума всіх амінокислот	9259,1	95,1

Примітки: \* – Визначення вмісту амінокислот у сировині проводили методом ВЕРХ. \*\* – Незамінна амінокислота.

Методом ВЕРХ досліджено якісний склад і вміст фенольних сполук плодів і листя аронії чорноплідної. Результати дослідження наведено в табл. 3, типову хроматограму гідроксикоричних кислот і флавонолів аронії чорноплідної плодів – на рис. 1. У плодах аронії визначено 10 фенольних сполук: 3 гідроксикоричні кислоти, 4 антоціани і 3 флавоноли; у листі – 13 фенольних сполук: 2 гідроксикоричні кислоти, 10 флавонолів і 1 флавон. Флавіон лютеолін-7-О-глюкозид і флавоноли кемпферол-3-О-глюкозид, кемпферол-3-О-софорозид, кверцетин-3-О-рамнозид, 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид виявлено в листі аронії чорноплідної вперше. Вміст суми фенольних сполук у плодах аронії чорноплідної становить 1135,7 мг/100 г, із них антоціанів – 950,2 мг/100 г, гідроксикоричних кислот – 123,8 мг/100 г, флавонолів – 61,7 мг/100 г. Вміст суми фенольних сполук у листі аронії становить 2355,8 мг/100 г, із них гідроксикоричних кислот – 1121,3 мг/100 г, флавонолів – 861,0 мг/100 г, флавонів – 373,5 мг/100 г. У листі аронії фенольних сполук міститься в 2,1 рази більше, ніж у плодах. У плодах аронії чорноплідної

переважають антоціанідини ціанідин-3-О-галактозид і ціанідин-3-О-арабінозид, у листі – гідроксикоричні кислоти: кофейна і хлорогенова, флавіон лютеолін-7-О-глюкозид та флавонол кверцетин-3-О-біозид.

Таблиця 3

**Фенольні сполуки плодів і листя аронії чорноплідної\***

Сполука	Час утримання, хв	Вміст, мг/100 г	
		Плоди	Листя
<b>Гідроксикоричні кислоти</b>			
Похідне кофейної кислоти	9,96	45,7	–
Хлорогенова кислота	13,22	61,5	388,6
Кофейна кислота	13,99	16,6	732,7
<b>Флавоноїди</b>			
Ціанідин-3-О-галактозид	17,24	600,8	–
Кверцетин-3-О-софорозид-7-О-глікозид	17,26	–	106,1
Кверцетин-3,7-О-диглікозид	17,51	–	95,9
Ціанідин-3-О-глюкозид	17,71	37,8	–
Кверцетин-3-О-біозид-7-О-глікозид	17,80	–	35,5
Ціанідин-3-О-арабінозид	18,52	284,1	–
Лютеолін-7-О-глюкозид	19,39	–	373,5
Кверцетин-3-О-галактозид	19,53	33,6	–
Рутин	19,71	25,2	83,2
Кверцетин-3-О-біозид	20,15	–	366,9
Ціанідин-3-О-ксилозид	20,30	27,5	–
Кемпферол-3-О-софорозид	21,0	–	44,0
Кверцетин-3-О-рамнозид	21,48	–	34,1
Кемпферол-3-О-глюкозид	21,85	–	43,4
4`-Метоксикверцетин-3-О-софорозид	22,04	–	20,5
4`-Метоксикверцетин-3-О-біозид	22,20	–	31,4
Кверцетин	23,46	2,9	–
Сума фенольних сполук		1135,7	2355,8

Примітка. \* – Визначення вмісту фенольних сполук у сировині проводили методом ВЕРХ.

Визначено вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів (спектрофотометричним методом) і дубильних речовин (перманганатометричним методом) у листі аронії чорноплідної. Так, вміст суми гідроксикоричних кислот у сировині травневого і вересневого збору становить  $(3,43 \pm 0,04)$  і  $(2,86 \pm 0,04)$  % (у перерахунку на кислоту хлорогенову), флавоноїдів –  $(1,45 \pm 0,04)$  і  $(1,61 \pm 0,01)$  % (у перерахунку на рутин), дубильних речовин –  $(6,69 \pm 0,04)$  і  $(7,55 \pm 0,08)$  % (у перерахунку на абсолютно суху сировину) відповідно. Спектрофотометричним методом визначено вміст антоціанів у свіжих плодах аронії чорноплідної, який становить  $(0,56 \pm 0,02)$  % (у перерахунку на ціанідин-3-О-глюкозиду хлорид і суху сировину).

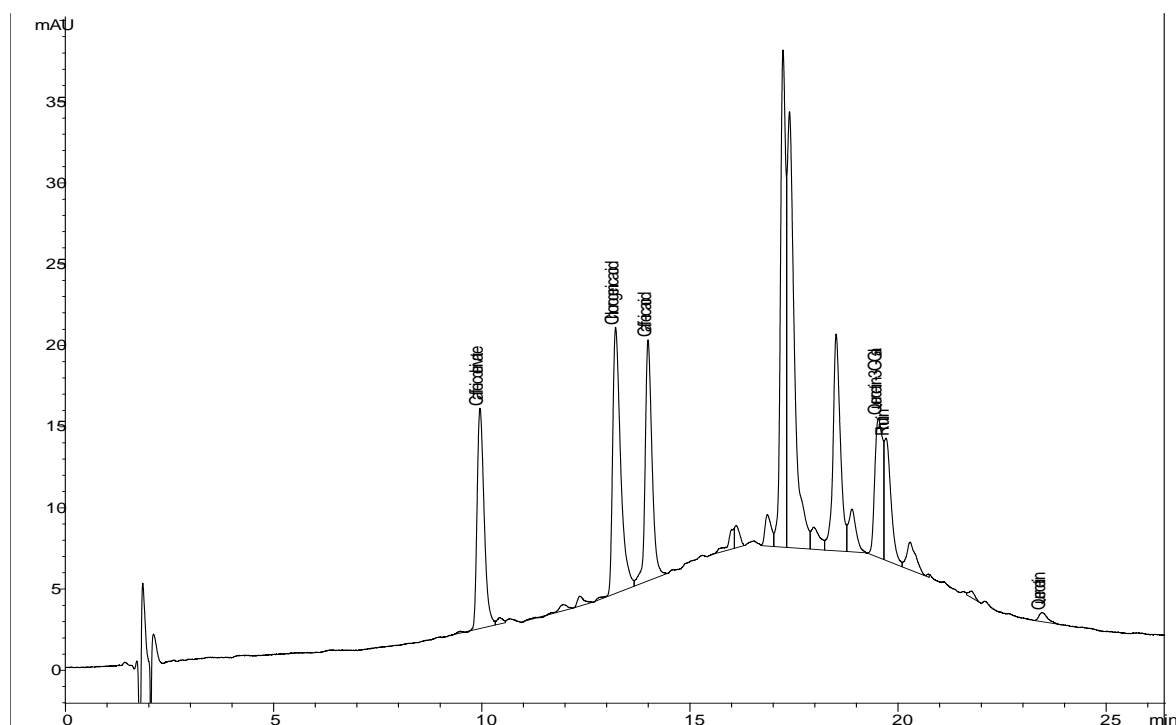


Рис. 1 ВЕРХ хроматограма гідроксикоричних кислот і флавонолів аронії чорноплідної плодів

Розроблено ідентифікацію антоціанів у сировині за допомогою методу ТШХ, яка використана в проекті монографії «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>». У аронії чорноплідної плодах визначено вміст проціанідинів, який становить  $(0,14 \pm 0,01) \%$  (у перерахунку на ціанідину хлорид і суху сировину). Спектрофотометричним методом визначено вміст танінів і поліфенолів у аронії чорноплідної плодах, який становить відповідно від  $(0,83 \pm 0,03)$  до  $(2,41 \pm 0,03) \%$  і від  $(2,15 \pm 0,02)$  до  $(3,36 \pm 0,02) \%$  (у перерахунку на пірогалол). Одержані дані використано в проекті монографії «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>».

Уперше методом ГХ-МС на хроматографі Agilent Technologies 6890N вивчено компонентний склад ефірних олій кори гілок, бруньок, листя та плодів аронії чорноплідної (табл. 4).

Таблиця 4

**Леткі сполуки кори гілок, бруньок, листя і плодів аронії чорноплідної\***

Речовина	Вміст, мг/кг			
	кора гілок	бруньки	листя	плоди
1	2	3	4	5
<b>Терпеноїди</b>				
<i>транс</i> -Ліналоолоксид	–	24,1	–	–
<i>цис</i> -Ліналоолоксид	–	34,3	–	–
Епоксиліналоол	–	245,6	–	–
$\alpha$ -Терпінеол	–	–	–	7,9
Гераніол	–	70,2	–	–
$\beta$ -Каріофілен	–	25,2	–	–
Геранілацетон	11,3	–	144,1	19,4

1	2	3	4	5
Гермакрен D	–	59,4	–	–
Каріофіленоксид	–	119,1	54,7	–
Сквален	184,6	255,3	156,5	63,8
Гексагідрофарнезилацетон	–	23,7	87,0	–
Фарнезилацетон	–	–	32,2	–
Фітол	30,7	–	–	–
Дигідрометилжасмонат	8,4	–	–	11,6
<b>Ароматичні сполуки</b>				
2-Метокси-4-вінілфенол	–	38,2	23,5	–
Бензофенон	8,7	–	27,1	7,8
$\alpha$ -Гідроксифенілацетонітрил	238,9	136,5	–	–
Коричний альдегід	17,6	–	–	14,2
Евгенол	990,4	259,3	370,9	–
Бензальдегід	765,0	694,3	60,5	46,2
Бензиловий спирт	450,5	3274,5	77,8	6,2
$\beta$ -Фенілетиловий спирт	22,0	240,7	–	12,8
Хавікол	28,8	–	–	–
Бензилбензоат	54,0	388,0	–	–
<b>Гетероциклічні сполуки</b>				
Фурфурол	–	–	–	7,31
<b>Жирні кислоти та їх похідні</b>	1292,9	1016,2	1872,8	138,5
<b>Алкани, алкени та їх похідні</b>	96,3	807,0	449,3	308,4
<b>Сума летких сполук</b>	4200,1	7711,6	3356,4	644,11

Примітка. \* – Визначення проводили методом ГХ-МС.

У досліджуваних зразках виявлено 60 летких сполук, із них 14 терпеноїдів, 10 ароматичних сполук, 1 гетероциклічна сполука, 17 жирних кислот і їх похідних, 18 алканів, алкенів і їх похідних. В усіх об'єктах дослідження виявлені тритерпен сквален, який при біосинтезі виконує функцію попередників багатьох тритерпеноїдів, альдегіди нонаналь і бензальдегід, та бензиловий спирт. Серед летких сполук кори гілок аронії чорноплідної переважають запашні ароматичні сполуки: евгенол, бензальдегід і бензиловий спирт; бруньок – бензиловий і  $\beta$ -фенілетиловий спирти, бензальдегід, бензилбензоат і евгенол; листя – евгенол і геранілацетон; плодів – з терпеноїдів переважають сквален і бензальдегід.

Методом АЕС у листі, плодах і корі гілок аронії чорноплідної визначено вміст 19 макро- і мікроелементів, з яких переважає калій, також у значній кількості містяться кальцій, магній і силіцій. Досліджувана сировина відповідає вимогам ДФУ щодо вмісту важких металів.

Результати фітохімічного дослідження плодів і листя аронії використані в проекті монографії «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>» та при розробці МКЯ на аронії чорноплідної листя.

Значний вміст у листі аронії чорноплідної фенольних сполук, карбонових кислот, терпеноїдів дає підставу для одержання з сировини субстанцій з різною фармакологічною активністю.

**Розділ 3. Одержання з аронії чорноплідної листя субстанцій різної фармакологічної дії та їх фітохімічне дослідження.** Розроблено технологію одержання водного та спиртового густих екстрактів із листя аронії чорноплідної. Одержаний із листя аронії екстракт густий водний отримав умовну назву «Водарон», спиртовий – «Флавонар».

У густих екстрактах аронії чорноплідної листя «Флавонар» і «Водарон» методом ВЕРХ виявлено 11 речовин фенольної природи (1 фенолокислота, 5 гідроксикоричних кислот, 5 флавонолів), із яких ідентифіковано протокатехову, хлорогенову і кофейну кислоти, рутин та кверцетин. Методом спектрофотометрії визначено вміст флавоноїдів у густих екстрактах «Флавонар» і «Водарон», який становить –  $(3,28 \pm 0,03)$  і  $(1,93 \pm 0,03)$  % відповідно.

Методом ГХ-МС у екстракті «Водарон» визначено вміст 29 карбонових кислот, із них гідроксикислоти складають 41,6 %, кетокислоти – 31,6 %, двоосновні кислоти – 11,4 %, ароматичні кислоти – 12,8 %, жирні кислоти – 2,6 %. У екстракті «Флавонар» визначено вміст 20 карбонових кислот, із них гідроксикислоти складають 26,7 %, двоосновні кислоти – 8,0 %, ароматичні кислоти – 53,0 %, жирні кислоти – 12,3 %.

ГХ-МС методом у густому екстракті «Флавонар» визначено вміст 26 летких речовин, із яких ідентифіковано 5 терпеноїдів, 2 ароматичні сполуки, 14 жирних кислот та їх похідних, 5 алканів та їх похідних. У густому екстракті «Водарон» визначено вміст 34 летких речовин, із яких ідентифіковано 6 терпеноїдів, 3 ароматичні сполуки, 11 жирних кислот та їх похідних, 12 алканів та їх похідних, 2 речовини не ідентифіковано. Найбільший вміст летких сполук встановлено у екстракті «Флавонар» – 2,06 %, у екстракті «Водарон» їх міститься 0,63 %. З терпенових сполук в обох екстрактах переважає сквален, який при біосинтезі виконує функцію попередників багатьох тритерпеноїдів, зокрема і стероїдів; у значній кількості у спиртовому екстракті також міститься неофітадієн.

У досліджуваних екстрактах аронії чорноплідної листя методом АЕС визначено вміст 19 макро- і мікроелементів, у результаті чого встановлено, що екстракти відповідають вимогам ДФУ щодо вмісту важких металів. Виявлено таку закономірність накопичення елементів у досліджуваних екстрактах листя аронії:  $K > Ca > Mg > P = Na > Si > Mn > Al > Fe > Sr > Zn > Cu > Ni$ . У досліджуваних екстрактах листя аронії відсутні або знаходяться за межами можливостей визначення приладу мікроелементи Pb, Co, Cd, As і Hg.

Визначення урикозуричної, гіпоурикемічної та протизапальної активності густих екстрактів «Флавонар» і «Водарон» проведено на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом зав. кафедри фармакології НФаУ, професора Штриголя С. Ю. і доцента Товчиги О. В. Екстракт «Водарон» проявляє виражену гіпоурикемічну

активність, «Флавонар» – виражену урикозуричну активність, тому одержані екстракти є перспективними для створення на їх основі нових протиподагричних засобів. Причому, беззаперечною перевагою цих екстрактів є достатня сировинна база та економічний спосіб їх одержання. Новизна застосування спиртового і водного густих екстрактів «Флавонар» і «Водарон» як лікувально-профілактичних засобів відповідно з урикозуричною та гіпоурикемічною дією захищена патентами України на корисну модель «Лікувально-профілактичний засіб із урикозуричною дією з листя аронії чорноплідної» та «Лікувально-профілактичний засіб із гіпоурикемічною дією з листя аронії чорноплідної».

У ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом старшого наукового співробітника Н. М. Шульги досліджено антимікробну активність густих екстрактів «Флавонар» і «Водарон». Екстракт «Водарон» проявляє слабку антимікробну і протигрибкову активність, екстракт «Флавонар» – помірну антимікробну активність.

#### **Розділ 4. Анатомічне вивчення аронії чорноплідної листя і плодів.**

Виявлено основні анатомо-діагностичні ознаки листя аронії чорноплідної: листок дорзівентрального типу; продиховий апарат аномоцитного типу, листкова пластинка гіпостоматична; вздовж центральної жилки та на зубцях листкової пластинки розташовані багатоклітинні видовжені залозки з брунатним вмістом (рис. 2 А), які часто відпадають; на нижній епідермі листка спостерігається велика кількість простих одноклітинних ниткоподібних тонкостінних волосків із загостреною верхівкою (рис. 2 Б), в нижній частині зігнутих; основи волосків розташовані на підставках, утворених епідермою; із стебла в черешок входять три провідних пучки колатерального типу, які зливаються в один при входженні в листкову пластинку; на прилистках також є багатоклітинні залозки та прості одноклітинні волоски.

Встановлено основні анатомо-діагностичні ознаки свіжих плодів аронії чорноплідної: клітини епідерми полігональної форми, подекуди з порами в бокових стінках; інколи зустрічаються сочевички; на поверхні епідерми спостерігаються прості одноклітинні довгі звивисті волоски та місця прикріплення волосків, що відпали; в паренхімі мезокарпу містяться великі товстостінні склереїди з численними порами, рожевого кольору; в м'якоті плода зустрічаються друзи та рідше призматичні монокристали оксалату кальцію; епідерма насінної шкірки складається з тонкостінних, полігональних клітин, що ослизнюються; в ендоспермі і зародку насінин міститься жирна олія.

Встановлено основні анатомо-діагностичні ознаки порошку плодів аронії: поодинокі прості одноклітинні, довгі, дещо звивисті, трохи звужені до верхівки товстостінні волоски; фрагменти епідерми плодів із полігональними клітинами (рис. 3 А), деякі клітини внутрішніх шарів містять друзи кальцію оксалату; іноді фрагменти груп склереїд і провідних тяжів (рис. 3 Б) із оточуючими їх рядами клітин, що містять монокристали кальцію оксалату; фрагменти перикарпію, що складаються з великих товстостінних склереїд із численними порами; нечисленні фрагменти насінної шкірки мають шар епідерми, що складається з тонкостінних полігональних слизуватих клітин, під якими розташований коричневий пігментний шар; фрагменти тонкостінної паренхіми ендосперму з краплями жирної олії.

Результати анатомічного вивчення листя та плодів аронії чорноплідної використано при стандартизації сировини.



Рис. 2 Анатомічна будова аронії чорноплідної листя: А – залозки з брунатним вмістом на центральній жилці листка; Б – прості одноклітинні волоски на нижній епідермі листка

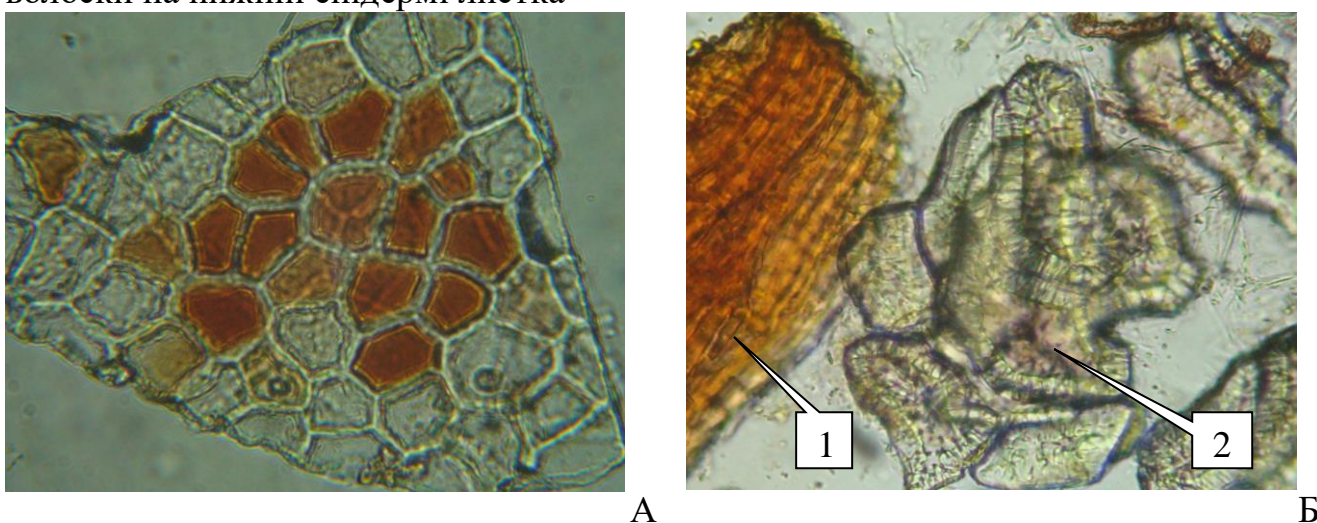


Рис. 3 Елементи порошку аронії чорноплідної плодів: А – фрагмент епідерми; Б – фрагменти провідних тяжів (1) і груп склереїд (2)

**Розділ 5. Розробка нормативної документації на рослину сировину і отримані субстанції.** У результаті дослідження 7 серій зразків аронії чорноплідної плодів висушених згідно з вимогами, що регламентуються Фармакопейним комітетом «Порядок розробки монографій для лікарської рослинної сировини для введення в ДФУ» розроблено проект національної монографії «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>», яку рекомендовано ДП «Українським науковим фармакопейним центром якості лікарських засобів» до внесення в ДФУ 2.0 (акт впровадження № 11/854-4 від 02. 06. 2015 р.). При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- і мікроскопічні ознаки), ТШХ (визначення антоціанів, розчин порівняння – ФСЗ ДФУ гібіскусу екстракт), сторонні домішки (не більше 2,0 %); втрата в масі при висушуванні (не більше 14,0 %); загальна зола (не більше 5,0 %); вміст танінів (не менше 1,0 % у перерахунку на пірогалол).



Уперше за результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Аронії чорноплідної листя», «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Водарон» і «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Флавонар».

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування й експериментальне вирішення наукової задачі, яка полягає у комплексному вивченні біологічно активних речовин аронії чорноплідної та розробці субстанцій з протиподагричною дією на їх основі.

1. Уперше проведено комплексне фітохімічне дослідження аронії чорноплідної, у ході якого за допомогою якісного і кількісного аналізу в листі, плодах, бруньках і корі гілок аронії виявлено полісахариди, карбонові кислоти, аскорбінову кислоту, амінокислоти, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, антоціани, проціанідини, таніни, терпеноїди, мінеральні речовини.

2. У листі, плодах, бруньках і корі гілок аронії за допомогою методів ПХ, ТШХ, АЕС, ГХ-МС, ВЕРХ виявлено та ідентифіковано понад 148 речовин, з яких 14 речовин фенольної природи, з них 2 гідроксикоричні кислоти, 12 флавоноїдів; 60 компонентів ефірних олій, із них 14 терпеноїдів, 10 ароматичних сполук, 1 гетероциклічна сполука, 17 жирних кислот і їх похідних, 18 алканів, алкенів і їх похідних; 46 карбонових кислот; 22 амінокислоти, аскорбінова кислота і 5 вуглеводів; а також макро- і мікроелементи. Лютеолін-7-О-глюкозид, кемпферол-3-О-глюкозид, кемпферол-3-О-софорозид, кверцетин-3-О-рамнозид і 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид виявлено в листі аронії чорноплідної уперше.

3. У плодах аронії чорноплідної визначено вміст вільних органічних кислот –  $(3,52 \pm 0,02)$  %, антоціанів –  $(0,56 \pm 0,02)$  %, проціанідинів –  $(0,14 \pm 0,01)$  %, танінів –  $(2,41 \pm 0,03)$  %, поліфенолів –  $(3,36 \pm 0,02)$  %, у листі – водорозчинних полісахаридів –  $(8,24 \pm 0,01)$  %, вільних органічних кислот –  $(1,27 \pm 0,04)$  %, гідроксикоричних кислот –  $(3,43 \pm 0,04)$  %, флавоноїдів –  $(1,61 \pm 0,01)$  %, дубильних речовин –  $(7,55 \pm 0,08)$  %.

4. Розроблено технології одержання густих екстрактів із листя аронії чорноплідної «Флавонар» і «Водарон».

5. У густих екстрактах із листя аронії чорноплідної «Флавонар» і «Водарон» виявлено 11 речовин фенольної природи, з яких ідентифіковано 1 фенолокислота, 2 гідроксикоричні кислоти, 2 флавоноли; 39 летких сполук, із яких 8 терпеноїдів, 3 ароматичні сполуки, 15 жирних кислот та їх похідних, 12 алканів та їх похідних; 29 карбонових кислот, з яких 2 гідроксикислоти, 1 кетокислота, 6 двоосновних, 10 ароматичних і 10 жирних кислот; 19 макро- і мікроелементів. У екстракті «Флавонар» міститься  $(3,28 \pm 0,03)$  % флавоноїдів, у екстракті «Водарон» –  $(1,93 \pm 0,03)$  %.

6. Досліджено урикозуричну, гіпоурикемічну, протизапальну та антимікробну активності густих екстрактів «Флавонар» і «Водарон». Екстракт «Водарон» має виражену гіпоурикемічну активність, «Флавонар» – виражену урикозуричну активність, тому одержані екстракти є перспективними для створення на їх основі нових протиподагричних засобів.

7. З метою стандартизації сировини встановлено основні морфолого-анатомічні ознаки плодів і листя аронії чорноплідної.

8. Розроблено проекти МКЯ «Аронії чорноплідної листя», «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Водарон» і «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Флавонар».

9. За результатами дослідження 7 серій зразків аронії чорноплідної плодів згідно з вимогами, що регламентуються Фармакопейним комітетом «Порядок розробки монографій для лікарської рослинної сировини для введення в ДФУ» розроблено проект національної монографії ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>».

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Наукові статті та патенти*

1. Самойлова В. А. Анатомічне вивчення листя аронії чорноплідної / В. А. Самойлова, О. В. Гамуля, В. М. Ковальов // Вісник фармації. – 2013. – № 2 (74). – С. 60 – 62. *(Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, участь в експерименті, обробці одержаних результатів, оформлення статті).*

2. Самойлова В. А. Амінокислоти листя *Aronia melanocarpa* / В. А. Самойлова, В. М. Ковальов // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 92 – 94. *(Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, участь в обробці одержаних результатів, оформлення статті).*

3. Карбоновые кислоты *Aronia melanocarpa* / В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев, В. А. Рыбак, Е. В. Криворучко // ХПС. – 2013. – № 4. – С. 637 – 638. *(Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, участь в обробці одержаних результатів, оформленні статті).*

4. Исследование летучих веществ аронии черноплодной / В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев, О. В. Товчига, Н. О. Шаравара / Вестник фармации. – 2013. – № 4 (62). – С. 33 – 38. *(Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, участь в обробці одержаних результатів, оформлення статті).*

5. Влияние экстрактов листьев аронии черноплодной *Aronia melanocarpa* и урохолума на обмен мочевой кислоты у крыс / О. В. Товчига, С. Ю. Штрыголь, В. А. Самойлова, Н. А. Шаравара, Н. В. Бездетко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 5 (34). – С. 48 – 54. *(Особистий внесок – підготовка екстрактів для аналізу, участь в експерименті, обробці одержаних результатів, оформленні статті).*

6. Самойлова В. А. Фенольні сполуки листя аронії / В. А. Самойлова, В. М. Ковальов, О. В. Товчига // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23 (4). – С. 380 – 385. *(Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, участь в експерименті, обробці одержаних результатів, оформлення статті).*

7. Пат. на корисну модель 91872 Україна, МПК А61К 36/73, А61Р 19/06, А61Р 13/02, А61Р 13/04. Лікувально-профілактичний засіб із урикозуричною дією з листя аронії чорноплідної / М. О. Шаравара, О. В. Товчига, В. А. Самойлова, С. Ю. Штрыголь, В. М. Ковальов; заявник і патентовласник Національний

фармацевтичний університет. – № у 201308770; заявл. 12.07.2013; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 14. (*Особистий внесок – проведення патентного пошуку, підготовка екстракту для аналізу, участь в експерименті, обробці одержаних результатів, оформленні патенту*).

8. Пат. на корисну модель 91873 Україна, МПК А61К 36/73, А61Р 19/06. Лікувально-профілактичний засіб із гіпоурикемічною дією з листя аронії чорноплідної / М. О. Шаравара, О. В. Товчига, В. А. Самойлова, С. Ю. Штриголь, В. М. Ковальов; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № у 201308771; заявл. 12.07.2013; опубл. 25.07.2014, Бюл. № 14. (*Особистий внесок – проведення патентного пошуку, підготовка екстракту для аналізу, участь в експерименті, обробці одержаних результатів, оформленні патенту*).

#### *Тези доповідей*

9. Самойлова В. А. Елементний склад листя та кори гілок аронії / В. А. Самойлова, В. М. Ковальов // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки: I междунар. интернет-конф. молодых ученых и студентов, Запорожье, 23–25 окт. 2012 г.: тез. докл. – Запорожье, 2012. – С. 125 – 126.

10. Самойлова В. А. Антимікробна активність екстрактів листя аронії чорноплідної / В. А. Самойлова, В. М. Ковальов, Н. М. Шульга // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: міжнар. наук.-практ. конф., Дніпропетровськ, 15 – 16 лют. 2013 р.: тези доп. – Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2013. – С. 113 – 114.

11. Шаравара М. О. Вплив екстрактів листя аронії чорноплідної на екскрецію сечової кислоти у щурів / М. О. Шаравара, В. А. Самойлова, О. В. Товчига // Клінічна фармація: 20 років в Україні: Національний конгрес, Харків, 21 – 22 березня 2013 р.: тези доп. – Х., 2013. – С. 240.

12. Самойлова В. А. Вивчення полісахаридів листя аронії / В. А. Самойлова, В. М. Ковальов // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань: I міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 11 – 12 квітня 2013 р.: тези доп. – Х.: Вид-во «ЕСЕН», 2013. – С. 200.

13. Самойлова В. А. Летучие вещества коры ветвей *Aronia melanocarpa* / В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев // Химия и технология растительных веществ: VIII Всерос. научн. конф., Калининград, 7 – 10 окт. 2013 г.: тезисы докл. – Сыктывкар-Калининград: Изд-во Балтийского федерального ун-та им. И. Канта, 2013. – С. 197.

14. SamoiloVA V. A. Carboxylic acid from *Aronia melanocarpa* leaves alcoholic extract / V. A. SamoiloVA, V. N. Kovalev // Abstracts of X<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, November 21 – 23, 2013.– Tashkent-Bukhara, 2013. – P. 288.

15. Самойлова В. А. Карбоновые кислоты листьев аронии черноплодной / В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев // II Гаммермановские чтения: науч.-метод. конф., Санкт-Петербург, 3 – 6 февр. 2014 р.: тезисы докл. – СПб., 2014. – С. 76 – 77.

16. SamoiloVA V. A. Determination of ascorbic acid content in fruits and leaves of Black chokeberry / V. A. SamoiloVA, V. N. Kovalev // Actual Questions of Development of New Drugs: Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference Of

Young Scientists And Student, April 22 – 23, 2014. – Kh.: Publishing Office, 2014. – P. 46.

17. Самойлова В. А. Изучение кислотного состава водного экстракта листьев аронии / В. А. Самойлова // Достижения и перспективы развития медицинской науки: IX годовичная науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, 25 апр. 2014 г.: тезисы докл. – Душанбе, 2014. – С. 272 – 273.

18. Samoilova V. A. The study of influence of Black chokeberry leaves extracts on the development of the paw oedema, induced by carragenin in rats / V. A. Samoilova, O. V. Tovchiga, V. N. Kovalyov // Topical issues of new drugs development: Abstracts of International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (April 23, 2015). – Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. – P. 100.

**Самойлова В. А. Вивчення біологічно активних речовин аронії чорноплідної та розробка субстанцій на їх основі. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Дисертаційну роботу присвячено комплексному вивченню біологічно активних речовин аронії чорноплідної, розробці нормативної документації на досліджувану сировину і одержані субстанції. У листі, плодах, бруньках і корі гілок аронії чорноплідної виявлено та ідентифіковано понад 148 речовин. У плодах і листі аронії чорноплідної визначено вміст вільних органічних кислот, полісахаридів, аскорбінової кислоти, гідроксикоричних кислот, антоціанів, проціанідинів, флавоноїдів, поліфенолів. Розроблено технології одержання густих екстрактів із листя аронії чорноплідної «Флавонар» і «Водарон», проведено їх фітохімічне дослідження. Вперше досліджено урикозуричну, гіпоурикемічну, протизапальну і антимікробну активності густих екстрактів «Флавонар» і «Водарон». Проведено анатомічне дослідження листя аронії чорноплідної, встановлено основні діагностичні ознаки порошку листя і плодів рослини.

Розроблено проект національної монографії ДФУ «Аронії чорноплідної плоди висушені<sup>N</sup>» і проекти МКЯ «Аронії чорноплідної листя», «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Водарон» і «Аронії чорноплідної листя екстракт густий «Флавонар».

**Ключові слова:** аронія чорноплідна, біологічно активні речовини, субстанції, урикозурична активність, гіпоурикемічна активність, стандартизація.

**Самойлова В. А.** Изучение биологически активных веществ аронии черноплодной и разработка субстанций на их основе. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Впервые проведено комплексное фитохимическое изучение аронии черноплодной, в ходе которого с помощью качественного и количественного анализа в листьях растения обнаружены полисахариды, карбоновые кислоты,

аминокислоты, аскорбиновая кислота, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, танины, терпеноиды, ароматические и гетероциклические соединения, минеральные вещества, в плодах – карбоновые кислоты, аскорбиновая кислота, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, антоцианы, процианидины, танины, терпеноиды, ароматические и гетероциклические соединения, минеральные вещества, в почках – терпеноиды, жирные кислоты, ароматические и гетероциклические соединения, в коре ветвей – карбоновые кислоты, терпеноиды, ароматические и гетероциклические соединения, минеральные вещества.

В исследуемом сырье с помощью физико-химических методов анализа обнаружено и идентифицировано более 148 веществ, из которых 14 веществ фенольной природы (2 гидроксикоричные кислоты, 12 флавоноидов); 60 компонентов эфирных масел (14 терпеноидов, 10 ароматических соединений, 1 гетероциклическое соединение, 17 жирных кислот и их производных, 18 алканов, алкенов и их производных); 46 карбоновых кислот; 22 аминокислоты, аскорбиновая кислота, 5 углеводов, а также макро- и микроэлементы. Лютеолин-7-О-глюкозид, кемпферол-3-О-глюкозид, кемпферол-3-О-софорозид, кверцетин-3-О-рамнозид и 4'-метоксикверцетин-3-О-софорозид обнаружены в листьях аронии черноплодной впервые.

В плодах аронии черноплодной определено содержание свободных органических кислот –  $(3,52 \pm 0,02)$  % (в пересчете на яблочную кислоту и сухое сырье), антоцианов –  $(0,56 \pm 0,02)$  % (в пересчете на цианидин-3-О-глюкозида хлорид и сухое сырье), процианидинов –  $(0,14 \pm 0,01)$  % (в пересчете на цианидина хлорид и сухое сырье), танинов – от  $(0,83 \pm 0,03)$  до  $(2,41 \pm 0,03)$  %, полифенолов – от  $(2,15 \pm 0,02)$  до  $(3,36 \pm 0,02)$  % (в пересчете на пирогаллол); в листьях – водорастворимых полисахаридов –  $(8,24 \pm 0,01)$  %, свободных органических кислот –  $(1,27 \pm 0,04)$  % (в пересчете на яблочную кислоту и сухое сырье), гидроксикоричных кислот – от  $(2,86 \pm 0,04)$  % до  $(3,43 \pm 0,04)$  % (в пересчете на хлорогеновую кислоту), флавоноидов – от  $(1,45 \pm 0,04)$  % до  $(1,61 \pm 0,01)$  % (в пересчете на рутин), дубильных веществ – от  $(6,69 \pm 0,04)$  до  $(7,55 \pm 0,08)$  % (в пересчете на сухое сырье).

Впервые разработана технология получения густых экстрактов «Флавонар» и «Водарон» из листьев аронии черноплодной. В полученных экстрактах обнаружено 11 веществ фенольной природы, из которых идентифицировано 1 фенолокислоту, 2 гидроксикоричные кислоты, 2 флавонола; 39 летучих соединений (8 терпеноидов, 3 ароматические соединения, 15 жирных кислот и их производных, 12 алканов и их производных); 29 карбоновых кислот; 19 макро- и микроэлементов. В экстракте «Флавонар» содержится  $(3,28 \pm 0,03)$  % флавоноидов, в экстракте «Водарон» –  $(1,93 \pm 0,03)$  % (в пересчете на рутин).

Впервые исследованы урикозурическая, гипоурикемическая, противовоспалительная и антимикробная активности густых экстрактов «Флавонар» и «Водарон». Экстракт «Водарон» имеет выраженную гипоурикемическую активность, «Флавонар» – выраженную урикозурическую активность, поэтому полученные экстракты являются перспективными для создания на их основе новых противоподагрических средств. Новизна применения густых экстрактов «Флавонар»

и «Водарон» как лечебно-профилактических средств соответственно с урикозурическим и гипоурикемическим действием защищена патентами Украины на полезную модель «Лечебно-профилактическое средство с урикозурическим действием из листьев аронии черноплодной» и «Лечебно-профилактическое средство с гипоурикемическим действием из листьев аронии черноплодной».

С целью стандартизации сырья установлены основные морфолого-анатомические признаки плодов и листьев аронии черноплодной.

По результатам исследования 7 серий образцов аронии черноплодной плодов разработан проект национальной монографии ГФУ «Аронии черноплодной плоды высушенные<sup>N</sup>». При стандартизации сырья определено и осуществлено нормирование показателей: идентификация (макро- и микроскопические признаки), тонкослойная хроматография (определение антоцианов, раствор сравнения – ФСО ГФУ гибискуса экстракт), посторонние примеси (не более 2,0 %); потеря в массе при высушивании (не более 14,0 %); общая зола (не более 5,0 %); содержание танинов (не менее 1,0 % в пересчете на пирогаллол).

Впервые по результатам исследований разработаны проекты МКК «Аронии черноплодной листья», «Аронии черноплодной листьев экстракт густой «Водарон» и «Аронии черноплодной листьев экстракт густой «Флавонар».

**Ключевые слова:** арония черноплодная, биологически активные вещества, субстанции, урикозурическая активность, гипоурикемическая активность, стандартизация.

**Samoilova V. A.** The study of biologically active substances of black chokeberry and creation of substances on its bases. – Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. National University of Pharmacy, Kharkiv, 2016.

The thesis is devoted to the complex research of biologically active substances of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*), development of normative documents on the raw material under research and the substances obtained. More than 148 substances have been found and identified in leaves, fruits, buds and branch bark of black chokeberry. The content of free organic acids, polysaccharides, ascorbic acid, hydroxycinnamic acids, anthocyanins, procyanidins, flavonoids and polyphenols has been determined in fruits and leaves of black chokeberry. The manufacturing technologies for obtaining soft extracts "Flavonar" and "Vodaron" from leaves of black chokeberry have been developed. The phytochemical study of these extracts has been conducted. The uricosuric, hypouricemic, anti-inflammatory and antimicrobial activities of "Flavonar" and "Vodaron" extracts have been studied for the first time. The anatomical study of chokeberry leaves has been conducted, and the main diagnostic features of the powder from leaves and fruits have been determined.

The draft monograph of the SPhU "Black chokeberry dried fruits<sup>N</sup>" and DMF drafts for "Leaves of black chokeberry", "Soft extract "Vodaron" from black chokeberry leaves" and "Soft extract "Flavonar" from black chokeberry leaves" have been developed.

**Key words:** black chokeberry, biologically active substances, substances, uricosuric activity, hypouricemic activity, standardization.