

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Савельєва Олена Валеріївна**

УДК: 615.07:615.322:582.923

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Цілеспрямований пошук рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae***

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

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

О.В. Савельєва

Науковий керівник Владимирова Інна Миколаївна, доктор фармацевтичних наук, доцент

Харків – 2018

## АНОТАЦІЯ

Савельєва О.В. Цілеспрямований пошук рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae*. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертаційна робота присвячена цілеспрямованому пошуку рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* родів *Thalictrum* та *Pulsatilla* – сону лучного трава, рутвиці смердючої трава та корені; її фармакогностичному вивченню; дослідженням з апробації методик контролю якості м'ятчнику чорного трави; розробці та стандартизації екстрактів з даних видів сировини; розробці та стандартизації комбінованого засобу у вигляді твердих желатинових капсул «Мемофіт»; дослідженню нейромедіаторної дії отриманих субстанцій та одержаних капсул «Мемофіт».

У роботі представлено результати з аналітичного огляду асортименту седативних та снодійних засобів в Україні та встановлено, що вітчизняні фармацевтичні підприємства займають 76,70 % ринку. Визначено, що засоби рослинного походження мають частку понад 70 %, визначена одноманітність їх лікарських форм для цієї групи.

За результатами дослідження ринку ноотропних засобів в Україні визначено, що препарати вітчизняного виробництва займають 57 % ринку. Надзвичайно низькою долею ринку характеризуються препарати рослинного походження – 13 %, які представлені лише препаратами гінкго дволопатевого.

Обґрунтовано вибір рослинних об'єктів для фармакогностичного та фармакологічного дослідження, перспективних для розробки на їх основі фітотерапевтичних засобів: рутвиці смердючої трава та корені, сону лучного трава, м'ятчнику чорного трава.

Проведено дослідження 5 серій м'яточника чорного трави у відповідності з монографією ЄФ «Black horehound» із апробації методик контролю якості монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний». Визначено нормування показників таких, як ідентифікація (визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак), тонкошарова хроматографія (визначення хлорогенової кислоти та рутину), втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 13 %), кількісний вміст суми похідних ортодигідроксикоричної кислоти у перерахунку на актеозид (не менше 1,5 %).

Результати досліджень з розробки параметрів стандартизації м'яточника чорного трави також були використані при розробці ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних».

Проведене морфолого-анатомічне дослідження з визначенням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сону лучного трави. Для сировини визначені показники якості: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %), сторонні домішки (не більше 5 %), вміст флавоноїдів для трави рутвиці (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для трави сону (не менше 2 %). На основі отриманих даних розроблено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави».

Методом атомно-емісійної спектрографії був визначений вміст 15 макро- та мікроелементів у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях. Встановлено, що вміст елементів у рутвиці коренях перевищував (для деяких елементів в декілька разів) вміст аналогічних елементів у траві. Так, вміст калію у траві складав 825 мкг/100 г, у коренях – 3760 мкг/100 г, що більше в 4,5 рази; сіліцію у траві 440 мкг/100 г, у коренях – 1130 мкг/100 г (більше в 2,5 рази); натрію у траві – 33 мкг/100 г, у коренях 95 мкг/100 г (більше в 2,8 разів). Слід відзначити і відмінності вмісту серед мікроелементів: вміст цинку у коренях рутвиці складав 23 мкг/100 г, що в 6 разів вище його

вмісту у траві (3,8 мкг/100 г); вміст купруму у коренях – 2,3 мкг/100 г в порівнянні з вмістом у траві 0,55 мкг/100 г (різниця складала в 4 рази); вміст молібдену у коренях перевищував його вміст у траві в 2,5 рази – 0,056 мкг/100 г в порівнянні з 0,14 мкг/100 г.

Вміст мінеральних речовин у сону лучного траві значно менший, в порівнянні із сировиною рутвиці смердючої. Встановлений високий вміст кальцію (120 мкг/100 г), магнію (30 мкг/100 г), фосфору і натрію (5,9 мкг/100 г). Серед мікроелементів слід зазначити високий вміст цинку (3,0 мкг/100 г), купруму (0,29 мкг/100 г), феруму і мангану (0,15 мкг/100 г). Вміст важких металів не перевищував їх допустимі норми в лікарській сировині.

Методом ГХ/МС був визначений вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризуються глютамінова та аспарагінова кислоти: у сону лучного траві  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно; у рутвиці траві -  $17,47 \pm 0,05$  та  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг, у коренях -  $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг та  $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг відповідно.

Методом ВЕРХ у сону лучного траві було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Ідентифіковано і визначено вміст флавоноїдів: рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, за вмістом переважали лютеолін ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г) та гіперозид ( $0,024 \pm 0,02$  мг/г).

Методом ТШХ у порівнянні зі стандартними зразками ідентифіковані лактоза, сахароза, глюкоза та фруктоза у сону лучного траві та рутвиці смердючої траві. Методом ГХ/МС у сировині визначено вміст вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів з переважаючим вмістом останніх. У рутвиці смердючої траві визначено у найбільшій кількості містилися ксиліоза –  $13,89 \pm 0,01$  мг/г та глюкоза –  $4,79 \pm 0,05$  мг/г; у рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксиліози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані. Серед визначених загальних моносахаридів

у сону лучного трави в найбільшій кількості містилися ксилоза ( $13,89 \pm 0,01$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,05$  мг/г) та арабіноза ( $3,01 \pm 0,01$  мг/г).

Методом ГХ/МС ідентифіковано та визначено кількісний вміст жирних кислот: у сону лучного трави – 13, у рутвиці смердючої трави – 8, у коренях – 10. У сону лучного трави в найбільшій кількості міститься пальмітинова ( $3,58 \pm 0,01$  мг/г), ліноленова ( $3,83 \pm 0,03$  мг/г), лінолева ( $2,61 \pm 0,01$  мг/г) та лігноциринова ( $0,27 \pm 0,05$  мг/г) кислоти. У рутвиці смердючої трави також встановлено високий вміст лінолевої кислоти ( $7,99 \pm 0,07$  мг/г) та пальмітинової кислоти ( $4,21 \pm 0,08$  мг/г). У рутвиці коренях можна відзначити найбільший вміст лінолевої кислоти ( $1,88 \pm 0,03$  мг/г) та *n*-кумарової кислоти ( $2,08 \pm 0,04$  мг/г), яка серед досліджуваних видів сировини представлена лише у коренях.

Методом ТШХ ідентифіковані сапоніни у сону лучного трави та спектрофотометричним методом визначено їх кількісний вміст.

Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини та екстрагента для м'яточнику чорного трави, рутвиці смердючої трави та сону лучного трави були визначені технологічні параметри сировини. Експериментальним шляхом обрано оптимальний екстрагент для отримання екстрактів з м'яточнику чорного трави, сону лучного трави та рутвиці смердючої трави – 50 % спирт етиловий для екстракції груп фенольних сполук та вода очищена для комплексної екстракції й інших груп БАР.

Отримано сухі екстракти з м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави, для яких визначені параметри стандартизації у відповідності з вимогами ДФУ: опис, ідентифікація гідроксикоричних кислот (для м'яточнику чорного екстракту сухого) та флавоноїдів (для рутвиці смердючої екстракту сухого), втрата в масі при висушуванні, вміст важких металів, мікробіологічна чистота, кількісне визначення гідроксикоричних кислот та флавоноїдів відповідно. Для отриманих сухих екстрактів визначені фармако-технологічні показники.

Для екстрактів сону лучного трави, м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави встановлено нейротропну дію на моделі хронічного нер-

вово-м'язового напруження у щурів. Для екстракту м'яточнику характерна виражена антиоксидантна та стресмоделююча дія. Для рутвиці смердючої трави екстракту встановлено м'який вплив на стан ПОЛ та антиоксидантної системи, тому більш виражену дію досліджуваний екстракт мав в умовах хронічного стресу. Для сону лучного трави екстракту встановлені виражені седативна і снодійна дії. Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 111636 «Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини» та № 110388 «Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини».

Вивчені фармако-технологічні та мікробіологічні параметри сухих екстрактів, що увійшли до складу твердих желатинових капсул «Мемофіт». Обґрунтовано склад та технологію отримання добавки дієтичної «Мемофіт», представлені результати матеріального балансу. У відповідності до вимог ДФУ, визначені параметри стандартизації добавки дієтичної та розроблені методики контролю, які увійшли до зміни № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин».

Розроблена в результаті досліджень добавка дієтична «Мемофіт» впроваджена у промислове виробництво в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (м. Харків).

Результати проведених фітохімічних та морфолого-анатомічних аналітичних досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу ряду споріднених кафедр вищих навчальних закладів України.

*Ключові слова:* рутвиця смердюча, сон лучний, м'яточник чорний, трава, корені, фармакогностичне вивчення, біологічно активні речовини, екстракти, капсули, стандартизація, нейромедіаторна дія

*Список публікацій здобувача*

1. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 40-43. (Особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
2. Стандартизація трави м'яточнику чорного за морфолого-анатомічними ознаками. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. *Фітотерапія Часопис*. 2015. № 4. С. 63-68. (Особистий внесок – підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті).
3. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні. *ScienceRise*. 2015. № 11/4 (16). С. 30-36. (Особистий внесок - проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)
4. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 57-59. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
5. Морфолого-анатомічне дослідження трави сону лучного (*Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.). Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. *Фітотерапія Часопис*. 2016. № 1. С. 55-60. (Особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
6. Savelieva E. V., Vladymyrova I. N., Tishakova T. S. Determination of effect of *Ballota nigra* extract on the state of lipid peroxidation and rats' antioxidant system under chronic immobilization stress. *Der Pharmacia*

- Lettre*. 2016. Vol. 8(5). P. 227-230. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
7. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *Збірник наукових праць ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 401-406. (Особистий внесок - участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
  8. Дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.). Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 2. С. 47-52. (Особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті)
  9. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Розробка складу та технології комбінованого засобу нейромедіаторної дії «Мемофіт». *ScienceRise*. 2017. № 6 (10) С. 38-44. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
  10. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини : пат. 111636 України. № u 2016 00824 ; заявл. 02.02.2016 ; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22. (Особистий внесок – проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень та оформленні матеріалів)
  11. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини : пат. 110388 України. № u 2016 02965 ; заявл. 23.03.2016 ; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 19. (Особистий внесок - про-

ведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення матеріалів)

12. Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави. Савельєва О. В., Крюкова А. І., Сіра Л. М., Владимірова І. М. : інформ. лист № 21-2018 / Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. Вип. 3. 4 С. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 103 від 25.10.2017 р.).
13. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Котов А. Г. Актуальність розробки вітчизняної нормативної документації на траву м'ятчнику чорного. *Аналітична хімія у фармації* : матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19-20 берез. 2015 р. Х., 2015. С. 106-107.
14. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Рациональна фітотерапія неврозів. *Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття – університет здоров'я* : матеріали наук. симпозиуму з міжнар. участю, м. Київ, 29 трав. 2015 р. Київ, 2015. С. 74-75.
15. Savelieva E., Shumova A., Vladymyrova I. The quantification of hydroxycinnamic acids in the grass of Black Horehound. *The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015»*, Kaunas, November 5-6 th, 2015. Kaunas, 2015. P. 29-30.
16. Савельєва Е., Шумова А., Владимірова И. Изучение макро- и микроэлементного состава травы прострела лугового. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы III междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабр. 2015 г. *Республиканский научный журнал «Vestnik»*. 2015. Т. IV, № 4 (73). С. 120-122.
17. Савельєва Е. В., Владимірова И. Н. Изучение оптимальных параметров экстракции травы белокудренника черного. *Университетская наука: взгляд в будущее* : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 81-летию Курского гос. мед. ун-та и 50-летию фармац.

- ф–та, г. Курск, 4-5 февр. 2016 г. Курск : ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2016. Т. III. С. 113-116.
18. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Розробка методу ідентифікації фенольних сполук в траві *Ballota nigra* L. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 берез. 2016 р., Вінниця, 2016. С. 109-110.
  19. Савельєва О. В. Шумова Г. С., Владимірова І. М. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот у траві василістнику вонючого. *Інновації в медицині* : матеріали 85-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 берез. 2016 р. Ів.-Франківськ, 2016. С. 251-252.
  20. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання екстракту сону лучного. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 берез. 2016 р., Х., 2016. С. 137-138.
  21. Савельєва О. В. Шумова Г. С., Владимірова І. М. Визначення числових показників трави м'яточнику чорного. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 берез. 2016 р., Х., 2016. С. 215-216.
  22. Савельєва О. В. Шумова Г. С., Владимірова І. М. Огляд лікарських засобів на основі сону лучного, представлених на ринку України. *Хімія природних сполук* : матеріали наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 21-22 квіт. 2016 р., Тернопіль, 2016. С. 115-116.
  23. Savelieva E. V. Shumova G. S., Vladymyrova I. M. Possibilities of Small Pasque-flower herb using as perspective plant. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International Scientific And*

- Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 21, 2016. In 2 vol. Vol.1. Kharkiv, 2016. P. 115.
24. Савельєва О. В. Шумова Г. С., Владимірова І. М. Визначення вмісту моносахаридів у траві рутвиці смердючої *Thalictrum foetidum* L. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 14-16 верес. 2016 р., Х., 2016. С. 209.
  25. Analys of hydroxycinnamic acids Pulsatilla pratensis (L.) Mill. Savelieva O., Vladymyrova I., Levashova O., Shumova G. *Innovations and prospects in pharmaceutical practice* : abstract of Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference», Varna, October 27-29, 2017, Varna, 2017. P. 42.
  26. Savelieva O., Vladymyrova I. Вивчення амінокислотного складу трави *Thalictrum foetidum* L. *Technology transfer: innovative solutions in medicine* : abstract of Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section), Estonia, 26 October 2017, Tallinn, 2017. P. 58-60.
  27. Investigation of fatty acid composition of herb and roots of Fetid Meadow Rue (*Thalictrum foetidum* L.). Savelieva E. V., Vladymyrova I., Shumova G., Tishakova T. S. *Topical problems of modern science* : II International Scientific and Practical Conference, Poland, 18 November 2017, Warsaw, 2017. Vol. 5. P. 55-59.
  28. Savelieva E. V., Vladymyrova I., Tishakova T. S. Study of monosaccharide composition of Meadow Pasqueflower. *Scientific development and achievements* : Proceedings of the International Scientific Conference, Scotland, UK, 1 December 2017, St. Andrews. Scotland, 2017. Part 1. P. 107-110.
  29. Phenolic compounds composition of herb of Pulsatilla pratensis (L.) Mill. Shumova G. S., Savelieva E. V., Vladymyrova I., Tishakova T. S. *World Science*. 2017. Vol. 4, № 12 (28) : Science and Education - Our Future :

IV International Scientific and Practical Conference, Dubai, UAE, 30 November 2017, Dubai, UAE. P. 35-38.

30. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Вивчення токсичності добавки дієтичної «Мемофіт». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: матеріали І Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квітня 2018 р., X., 2018. С. 113-114.*

### ANNOTATION

Savelieva O.V. Targeted search of herbal raw material with neurally mediated action among the representatives of *Lamiaceae* and *Ranunculaceae*. – A manuscript copyright.

The thesis for a degree of Candidate of Pharmacy (PhD) in speciality 15.00.02 «Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The thesis is devoted to the target search of plant material of neurotransmitter activity among representatives of the families *Lamiaceae* and *Ranunculaceae*, genus *Thalictrum* and *Pulsatilla* – *pulsatilla pratensis* grass, *thalictrum foetidum* grass and roots; its pharmacovigilance study; research on the approbation of methods for controlling the quality of the black horehound grass; development and standardization of extracts from these types of raw materials; development and standardization of the combined drug in the form of solid gelatine capsules "Memofit"; the study of neurotransmitter action of the obtained substances and received capsules "Memofit".

The paper presents the results of a comprehensive review of the range of sedative and hypnotics in Ukraine and found that domestic pharmaceutical companies occupy 76.70% of the market. It has been determined that the drugs of plant origin have a share of over 70%, the uniformity of their dosage forms for this group is determined.

According to the results of the research of the market of nootropic drugs in Ukraine, it has been determined, that domestic production products occupy 57% of the market. Extremely low market share is characterized by herbal preparations - 13%, which are represented only by ginkgo biloba drugs.

The choice of plant objects for pharmacological and pharmacognostic research, promising for the development on their basis of phytotherapeutic agents: thalictrum foetidum grass and roots, a pulsatilla pratensis grass, a black horehound grass have been substantiated.

A study was conducted of 5 series of black horehound grass in accordance with the monograph of the EP "Black horehound" on approbation of methods for quality control of the monograph SPHU 2.0 v.3 "Black horehound". The valuation of indicators such as identification (determination of macroscopic and microscopic diagnostic features), thin-layer chromatography (determination of chlorogenic acid and routine), mass loss during drying (not more than 12%), total ash (not more than 13%), quantitative content sum of derivatives of ortho-dihydroxychric acid in terms of acteoside (not less than 1.5%).

The results of research on the development of standardization parameters of black horehound were also used in the development of TU U 15.8-31062507-022: 2009 "Raw plant material, natural for the production of dietary supplements".

A morphological and anatomical study was carried out with the definition of diagnostic features of thalictrum foetidum grass and the pulsatilla pratensis grass. For raw materials, quality indicators are defined: mass loss during drying (no more than 12%), total ash (not more than 2%), insoluble ash in hydrochloric acid (not more than 1.5%), foreign impurities (not more than 5%), the content of flavonoids for the pulsatilla pratensis grass (not less than 1.5%), the content of saponins for the grass of the thalictrum foetidum (not less 2%). On the basis of the received data, an information leaflet on innovations in the health care system "Parameters of standardization of thalictrum foetidum grass" was developed.

The content of the 15 macro- and trace elements in the pulsatilla pratensis grass, thalictrum foetidum grass and roots was determined with atomic emission

spectroscopy. It was established that the content of the elements in *pulsatilla pratensis* roots exceeded (for some elements several times) the content of similar elements in the grass. Thus, the potassium content in the grass was  $825 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ , in the roots -  $3760 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ , which is more than 405 times;  $440 \mu\text{g} / 100 \text{g}$  germination in the grass,  $1130 \mu\text{g} / 100 \text{g}$  in the roots (more than 2.5 times); Sodium in the grass -  $33 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ , at the roots of  $95 \mu\text{g} / 100 \text{g}$  (more than 2.8 times). It should be noted and the differences in the content among the microelements: the content of zinc in the roots of the root was  $23 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ , which is 6 times higher than its content in the grass ( $3.8 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ); the amount of potassium in the roots is  $2.3 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ , as compared with the content of grass  $0.55 \mu\text{g} / 100 \text{g}$  (the difference was 4 times); the content of molybdenum in the roots exceeded its content in the grass by 2.5 times -  $0.056 \mu\text{g} / 100 \text{g}$  as compared to  $0.14 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ .

The content of mineral substances in the *pulsatilla pratensis* grass is much smaller, compared to the material of *thalictrum foetidum*. High calcium content ( $120 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ), magnesium ( $30 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ), phosphorus and sodium ( $5.9 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ) are established. Among the microelements, high zinc content ( $3.0 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ), cuprum ( $0.29 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ), ferrum and manganese ( $0.15 \mu\text{g} / 100 \text{g}$ ) should be noted. The content of heavy metals did not exceed their permissible standards in medicinal raw materials.

The GC / ES method determined the content of 15 free and bound amino acids in the *pulsatilla pratensis* grass, *thalictrum foetidum* grass and roots. For all types of raw materials high content is characterized by glutamine and aspartic acid: in the *thalictrum foetidum* grass  $13.41 \pm 0.04 \mu\text{g} / \text{mg}$  and  $17.47 \pm 0.05 \mu\text{g} / \text{mg}$ , respectively; in *pulsatilla pratensis* grass -  $17. \pm 0.05$  and  $13.41 \pm 0.04 \mu\text{g} / \text{mg}$ , in the roots -  $27.12 \pm 0.45 \mu\text{g} / \text{mg}$  and  $22.16 \pm 0.12 \mu\text{g} / \text{mg}$ , respectively.

By HPLC method, 9 compounds of phenolic nature were identified in the *pulsatilla pratensis* grass: 5 flavonoids, 2 hydroxycholic acids and 2 coumarins. The content of flavonoids: routine, hyperoside, apigenin-7-glucoside, luteolin and quercetin was identified and determined, with luteolin ( $0.157 \pm 0.02 \text{mg} / \text{g}$ ) and hyperoside ( $0.024 \pm 0.02 \text{mg} / \text{g}$ ).

The TLC, in comparison with standard samples, identified lactose, sucrose, glucose and fructose in the *pulsatilla pratensis* grass and *thalictrum foetidum* grass. The content of free sugars and the amount of free and bound sugars with the predominant content of the latter is determined by the GC / ES method in the raw material. In *thalictrum foetidum* grass the highest number of xylose was found –  $13.89 \pm 0.01$  mg / g and glucose –  $4.79 \pm 0.05$  mg / g; in *thalictrum foetidum* roots, high levels of glucose ( $14.83 \pm 0.06$  mg / g), xylose ( $6.92 \pm 0.11$  mg / g) and arabinose ( $4.5 \pm 0.1$  mg / g) in free state were determined in roots. Among the identified common monosaccharides in the *pulsatilla pratensis* grass, the largest number contained xylose ( $13.89 \pm 0.01$  mg / g), glucose ( $4.79 \pm 0.05$  mg / g) and arabinose ( $3.01 \pm 0.01$  mg / g )

The GC / ES method has identified and determined the quantitative content of fatty acids: in the *pulsatilla pratensis* grass - 13, in the *thalictrum foetidum* grass - 8, in the roots - 10. In the *pulsatilla pratensis* grass most of the palmitin is contained ( $3.58 \pm 0.01$  mg / g ), linolenic ( $3.83 \pm 0.03$  mg / g), linoleic ( $2.61 \pm 0.01$  mg / g) and lignocerin ( $0.27 \pm 0.05$  mg / g) acid. In *thalictrum foetidum* grass also has a high content of linoleic acid ( $7.99 \pm 0.07$  mg / g) and palmitic acid ( $4.21 \pm 0.08$  mg / g). In *thalictrum foetidum*, the highest content of linoleic acid ( $1.88 \pm 0.03$  mg / g) and p-coumaric acid ( $2.08 \pm 0.04$  mg / g), which among the studied types of raw materials is presented only in the roots, can be noted.

By means of TLC, saponins were identified in the *pulsatilla pratensis* grass and the spectrophotometric method determined their quantitative content.

To improve the efficiency of the extraction process and the determination of the expense norms of the raw material and extractant for the black horehound, *thalictrum foetidum* grass and the *pulsatilla pratensis* grass, technological parameters of the raw material were determined. Experimentally selected optimum extractant for extract of black horehound grass, *pulsatilla pratensis* grass and *thalictrum foetidum* grass - 50% ethanol for the extraction of phenolic compounds and water purified for complex extraction and other BAS groups.

Dry extracts from black horehound and thalictrum foetidum grass were obtained for which standardization parameters were determined in accordance with the requirements of the SPHU: description, identification of hydroxycholic acids (for black horehound dry) and flavonoids (for thalictrum foetidum dry extract), loss in mass during drying, heavy metal content, microbiological purity, quantification of hydroxycinnamic acids and flavonoids, respectively. For the obtained dry extracts the pharmacological and technological parameters are determined.

For extracts of the pulsatilla pratensis grass, black horehound and thalictrum foetidum grass, a neurotropic effect is established on the models of chronic nerve-muscle tension in rats. The extract of the black horehound is characterized by a pronounced antioxidant and stress-modifying effect. For thalictrum foetidum grass extract was established a mild effect on the state of lipid peroxidation and antioxidant system, therefore, the more pronounced effect of the investigated extract was in conditions of chronic stress. Signs of sedative and hypnotic actions have been established for the pulsatilla pratensis grass extract. The summary of the dissertation research has been confirmed by the patents of Ukraine on the utility model No. 111636 "Therapeutic and prophylactic with neurotransmitter and antioxidant action on the basis of plant raw materials" and No. 110388 "Therapeutic and prophylactic with sedative and hypnotic action on the basis of plant raw materials".

Study of pharmaco-technological and microbiological parameters of dry extracts, which included in the solid gelatine capsules «Memofit», was done. The composition and technology of obtaining a dietary supplement "Memofit" was substantiated, the results of the material balance are presented. In accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia, the parameters of the standardization of dietary supplements have been determined and the control methods developed, which are included in the amendment No. 7 to TU U 15.8-31062507-014: 2008 dated April 24, 2017, "The dietary supplement. Capsules with vegetable extracts of the series "Protect the vessels".

Developed as a result of research, the dietary supplement "Memofit" was introduced into industrial production under the conditions of TOV "Experimental factory "GNTSLS" on request of TOV "Pharmaceutical Firm "Vertex" (Kharkiv).

The results of phytochemical and morphological and anatomical researches have been introduced into the research work of a number of related departments of higher educational institutions of Ukraine.

*Key words:* stinking meadow-rue, meadow pasqueflower, black ballota, herb, roots, pharmacognostic study, biologically active compounds, extracts, capsules, standartization, neurally mediated action.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		22
ВСТУП		23
РОЗДІЛ 1	АКТУАЛЬНІСТЬ ФАРМАКОГНОСТИЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ ДІЇ СЕРЕД ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИН <i>LAMIACEAE</i> ТА <i>RANUNCULACEAE</i> (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
	1.1 Поширеність та сучасний стан захворювань нервової системи в Україні. Аналіз основних типів порушень функцій нервової системи	32
	1.2 Роль фітотерапевтичних засобів при порушеннях нервової системи	36
	1.3 Ботанічна характеристика, хімічний склад та застосування рослин роду <i>Thalictrum</i> та роду <i>Pulsatilla</i>	40
	1.3.1 Характеристика роду <i>Thalictrum</i>	40
	1.3.2 Характеристика роду <i>Pulsatilla</i>	46
РОЗДІЛ 2	ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
	2.1 Аналіз номенклатури седативних та снодійних засобів в Україні	53
	2.2 Аналіз номенклатури ноотропних засобів в Україні	57
	2.3 Аналіз номенклатури лікарських засобів сонного в Україні	60
	2.4 Обґрунтування вибору об'єктів дослідження	62
	2.5 Об'єкти дослідження	63
	2.6 Методи дослідження	64

2.6.1	Макро- та мікроскопічні дослідження лікарської рослинної сировини	64
2.6.2	Показники якості та технологічні параметри лікарської рослинної сировини	65
2.6.3	Тонкошарова хроматографія	65
2.6.4	Методи кількісного визначення біологічно активних сполук в рослинній сировині	67
2.6.4.1	Сума <i>орто</i> -дигідроксикоричної кислоти в перерахунку на актеозид	67
2.6.4.2	Сума <i>орто</i> -дигідроксикоричної кислоти в перерахунку на хлорогенову кислоту	68
2.6.4.3	Макро- та мікроелементи	
2.6.4.4	Амінокислоти	69
2.6.4.5	Моносахариди	70
2.6.4.6	Фенольні сполуки	72
2.6.4.7	Жирні кислоти	74
2.6.5	Показники якості та технологічні параметри сухих екстрактів	75
2.6.6	Фармакологічні методи	76
2.6.6.1	Нейротропна дія	76
2.6.6.2	Гостра токсичність	77
	Висновки до розділу 2	77
РОЗДІЛ 3	ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ	80
3.1	Дослідження з апробації методик контролю якості м'яточнику чорного трави	80
3.2.	Морфолого-анатомічне вивчення сону лучного	

трави і рутвиці смердючої трави	88
3.2.1 Сону лучного трава	89
3.2.2 Рутвиці смердючої трава	92
3.3 Визначення кількісного вмісту груп біологічно активних речовин у сону лучного трави та рутвиці смердючої трави	97
3.3.1 Макро- та мікроелементи	97
3.3.2 Амінокислоти	99
3.3.3 Моносахариди	103
3.3.4 Фенольні сполуки	107
3.3.5 Сапоніни	109
3.3.6 Жирні кислоти	110
Висновки до розділу 3	112
РОЗДІЛ 4     ОДЕРЖАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ	117
4.1 Визначення показників якості та технологічних параметрів лікарської рослинної сировини	117
4.2 Одержання та стандартизація рослинних екстрактів	119
4.2.1 Обґрунтування вибору екстрагента при одержанні рослинних екстрактів	119
4.2.2 Одержання та стандартизація сухих екстрактів м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави	125
4.3 Дослідження нейромедіаторної та антиоксидантної дії рідких екстрактів м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави (обговорення результатів фармакологічних досліджень)	133
4.3.1 Дослідження нейромедіаторної та антиокси-	

дантної дії м'яточнику чорного трави екстракту рідкого	133
4.3.2 Дослідження нейромедіаторної та антиоксидантної дії рутвиці смердючої трави екстракту рідкого	140
4.3.3 Дослідження седативної та снодійної дії сонячного трави екстракту рідкого	145
Висновки до розділу 4	150
РОЗДІЛ 5 ОДЕРЖАННЯ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАПСУЛ «МЕМОФІТ»	153
5.1 Обґрунтування складу капсул «Мемофіт»	153
5.2 Розробка промислової технології одержання та стандартизація капсул «Мемофіт»	157
5.3 Дослідження гострої токсичності капсул «Мемофіт» (обговорення результатів фармакологічних досліджень)	167
5.4 Дослідження нейромедіаторної дії капсул «Мемофіт» (обговорення результатів фармакологічних досліджень)	168
Висновки до розділу 5	175
ВИСНОВКИ	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	181
ДОДАТКИ	200

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ	– артеріальна гіпертензія
БАР	– біологічно активні речовини
БЗ	– біосферний заповідник
БФ	– Британська Фармакопея
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГХ/МС	– газова хроматографія з мас-детектором
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЄФ	– Європейська Фармакопея
ЛР	– лікарські рослини
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
МДА	– малоновий діальдегід
МКЯ ЛЗ	– методи контролю якості лікарського засобу
НПП	– національний природний парк
ПЗ	– природний заповідник
ПЗФ	– природно-заповідний фонд
ПОЛ	– перекисне окиснювання ліпідів
РЛП	– регіональний ландшафтний парк
СЗ	– стандартний зразок
СОД	– супероксиддисмутаза
ТШХ	– тонкошарова хроматографія
ФСЗ ДФУ	– фармакопейний стандартний зразок Державної Фармакопеї України
ЦВЗ	– цереброваскулярні захворювання
ЦНС	– центральна нервова система

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

До одних з найбільш розповсюджених захворювань сьогодні належать неврологічні, що пов'язано з сучасним темпом життя, поширеністю стресів і впливом несприятливих факторів оточуючого середовища на організм людини.

Впродовж останніх десяти років відмічається значне зростання неврологічної патології в Україні, захворюваність на яку та її поширеність збільшились майже вдвічі. Така тенденція відзначається і в інших країнах світу. За даними європейських досліджень загальна кількість хворих, які страждають на різноманітні захворювання нервової системи, постійно збільшується.

Захворювання нервової системи можуть виникати в результаті цілого ряду причин: стресові ситуації, порушення режиму дня, малорухливий спосіб життя, тривале нервове напруження, що призводить до порушень сну, постійного головного болю, хронічної втоми. До найбільш поширених захворювань нервової системи людини відносяться невроз, неврастенія, депресія і стрес.

Застосування лікарських засобів рослинного походження представляє безперечний інтерес для сучасної фармакотерапії, зокрема лікування неврологічних розладів. Традиційно широкого застосування при порушеннях функцій нервової системи набули представники родин Глухокропивні (*Lamiaceae*) та Ранникові (*Ranunculaceae*), дослідженню яких присвячені роботи вітчизняних (Я.С. Колісник, 2015 р.) і зарубіжних вчених (Е.В. Гелла, 1991 р.; А.О. Кругла, 2012 р.), в яких, зокрема, представлені результати фармакогностичного вивчення трави м'яточнику чорного. Дисертаційна робота Н.М. Мартинової (П'ятигорськ, 1995 р.) присвячена фармакогностичному вивченню рослин родини Ранникові, зокрема, рутвиці жовтої *Thalictrum flavum* L. У роботах (І.В. Сараєв, 2002 р.; Ю.М. Тертична, 2011 р.; Л.Ю. Самойлова,

2012 р.) досліджено калусні тканини рутвиці малої (*Thalictrum minus* L.) і рутвиці простої (*Thalictrum simplex* L.), біосинтез у них основних груп біологічно активних речовин, зокрема алкалоїдів. Робота Трофімової Н.М. (Іркутськ, 1999 р.) присвячена дослідженню тритерпенових глікозидів рутвиці малої. У роботі Луферова О.М. (Москва, 1984 р.) представлено морфолого-анатомічне дослідження видів роду Рутвиці (*Thalictrum* L.) в онтогенезі і розглянуті питання таксономічних ознак рослин цього роду.

Тому актуальним є системне дослідження та пошук нових видів лікарських рослин, які проявляють нейромедіаторну дію, їх фітохімічне та фармакологічне вивчення, стандартизація лікарської рослинної сировини та отриманих субстанцій, створення на їх основі лікарських засобів для профілактики та лікування відповідних патологій, розробка нормативної документації на одержані фітозасоби. Одержані в результаті досліджень фітотерапевтичні засоби сприятимуть розширенню асортименту лікарських препаратів, що застосовують при неврологічних порушеннях.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України та є фрагментом комплексної теми «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

### **Мета і завдання дослідження**

Метою роботи було фармакогностичне вивчення рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* та створення на їх основі лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз наукових літературних даних стосовно актуальності фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae*, ботанічної характеристики, хімічного складу та застосування рослин родів *Thalictrum* та *Pulsatilla*; проаналізувати номенклатуру седативних, снодійних та ноотропних засобів в Україні;

- провести апробацію методик контролю якості м'яточнику чорного трави у відповідності до вимог монографій ДФУ та ЄФ;

- провести морфолого-анатомічні дослідження зі встановленням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сону лучного трави;

- визначити у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях кількісний вміст груп біологічно активних речовин – макро- та мікроелементів, амінокислот, моносахаридів, фенольних сполук, жирних кислот, сапонінів;

- розробити критерії стандартизації рутвиці смердючої трави та сону лучного трави, визначити технологічні параметри сировини;

- провести дослідження з обґрунтування вибору екстрагенту для отримання екстрактів рутвиці смердючої трави, м'яточнику чорного трави та сону лучного трави;

- отримати екстракти з рослинної сировини, визначити їх фармако-технологічні параметри та показники якості, визначити їх нейромедіаторну активність;

- обґрунтувати склад, технологію отримання, визначити параметри стандартизації та розробити методики контролю добавки дієтичної «Мемофіт», визначити її нейромедіаторну дію та гостру токсичність.

Об'єкт дослідження – фармакогностичне вивчення рутвиці смердючої трави та коренів, сону лучного трави, стандартизація м'яточнику чорного трави, дослідження одержаних рослинних екстрактів та добавки дієтичної «Мемофіт».

*Предмет дослідження* – дослідження хімічного складу (визначення макро- та мікроелементів, амінокислот, моносахаридів, фенольних сполук, жирних кислот, сапонінів) та стандартизація лікарської рослинної сировини – сонну лучного трава, рутвиці смердючої трава та корені; апробація методик контролю якості м'яточнику чорного трави у відповідності до вимог монографій ДФУ та ЄФ; одержання та стандартизація екстрактів з даних видів сировини; розробка та стандартизація профілактичного комбінованого засобу у вигляді твердих желатинових капсул «Мемофіт»; дослідження нейромедіаторної дії отриманих субстанцій та розробленого фітозасобу.

### **Методи дослідження**

Для вирішення поставлених завдань були використані методи дослідження: ТШХ, ВЕРХ, ГХ/МС, атомно-емісійний спектрографічний, гравіметричний, спектрофотометричний, методи макро- та мікроскопічного аналізу, технологічні, фармако-технологічні, мікробіологічні методи, хімічні реакції. Фармакологічні дослідження проводили *in vivo*. Результати експериментальних досліджень статистично оброблені, запропоновані методики контролю якості є прийнятними відповідно до вимог ДФУ.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше проведено фармакогностичне вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* роду *Thalictrum* та роду *Pulsatilla* – рутвиці смердючої (трава та корені) та сонну лучного (трава). В досліджуваних видах сировини встановлена наявність та визначено кількісний вміст макро- та мікроелементів, амінокислот, моносахаридів, фенольних сполук, жирних кислот.

Вперше проведено морфолого-анатомічне дослідження з визначенням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сонну лучного трави. Для сировини визначені показники якості: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола, нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %), сторонні домішки (не більше 5 %), вміст флавоної-

дів для рутвиці трави (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для сону трави (не менше 2 %).

Методом атомно-емісійної спектрографії визначено вміст 15 макро- та мікроелементів у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях.

Вперше методом ГХ/МС визначено вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризуються глютамінова та аспарагінова кислоти: у сону лучного траві  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно; у рутвиці траві -  $17,47 \pm 0,05$  та  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг, у рутвиці коренях -  $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг та  $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг відповідно.

Вперше методом ВЕРХ у сону лучного траві було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Ідентифіковано і визначено вміст флавоноїдів: рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, за вмістом переважали лютеолін ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г) та гіперозид ( $0,024 \pm 0,02$  мг/г).

Вперше методом ГХ/МС у сировині визначено вміст вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів з переважаючим вмістом останніх. У рутвиці смердючої траві визначено у найбільшій кількості ксилозу –  $13,89 \pm 0,01$  мг/г та глюкозу –  $4,79 \pm 0,05$  мг/г; у рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксилози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані. У сону лучного траві у найбільшій кількості містилась ксилоза ( $13,89 \pm 0,01$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,05$  мг/г), арабіноза ( $3,01 \pm 0,01$  мг/г).

Вперше методом ГХ/МС ідентифіковано та визначено кількісний вміст жирних кислот: у сону лучного траві – 13, у рутвиці смердючої траві – 8, у рутвиці коренях – 10; у найбільшій кількості містилися пальмітинова, ліноленова, лінолева та лігноцерінова кислоти.

Розроблена технологія отримання сухих екстрактів з м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави, для яких розроблені параметри стандартизації, визначена фармакологічна дія. Новизна дисертаційних досліджень

підтверджена патентом України на корисну модель № 111636 «Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини».

Отримано сону лучного трави екстракт рідкий, визначено його параметри стандартизації та досліджено фармакологічну дію. Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 110388 «Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини».

Вперше розроблено добавку дієтичну комбінованого складу «Мемофіт», визначені її параметри стандартизації, розроблено методики контролю, досліджено нейромедіаторну дію та гостру токсичність.

### **Практичне значення отриманих результатів**

В результаті проведених досліджень з апробації методик контролю якості м'яточнику чорного трави розроблено монографію ДФУ 2.0 Т. 3 «М'яточник чорний» (Акт впровадження від 22.05.2018 р. №11/625 -5).

Визначено параметри стандартизації для сону лучного трави та рутвиці смердючої трави. За результатами отриманих експериментальних даних оформлено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави» (Рішення ПК «Фармація», протокол № 103 від 25.10.2017 р.).

Результати досліджень з розробки параметрів стандартизації м'яточнику чорного трави були використані при розробці ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних» (Акт впровадження від 21.12.2017 р.).

Розроблено зміну № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин». Розроблені параметри стандартизації та методики контролю добавки дієтичної «Мемофіт».

Розроблена в результаті досліджень добавка дієтична «Мемофіт» впроваджена у промислове виробництво в умовах ТОВ «Дослідний завод

«ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (м. Харків) (Акт впровадження від 21.12.2017 р.).

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-практичну діяльність кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини ПВНЗ «Київський медичний університет»; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»; кафедри фармації Буковинського державного медичного університету; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету; кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету.

### **Особистий внесок здобувача**

Усі експериментальні дослідження, наведені у дисертаційній роботі, виконані дисертантом особисто: аналіз наукових літературних даних щодо поширеності та сучасного стану захворювань нервової системи в Україні, фармакогностичне вивчення досліджуваних видів ЛРС та їх стандартизація; розробка та стандартизація напівпродуктів та готової форми з ЛРС; узагальнення та інтерпретація отриманих результатів.

Експериментальні дослідження виконані на базі ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС», Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету та Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М., Тішакова Т. С., Крюкова А. І., Котов А. Г., Левашова О. Л.) працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

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

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

### **Апробація результатів дисертації**

Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях: Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 19-20 березня 2015 р.); науковому симпозіуму з міжнародною участю «Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття – університет здоров'я», (Київ, 29 травня 2015 р.); The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015» (Kaunas, Lithuania, November 5-6 th, 2015); III Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабря 2015 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета, «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 4-5 февраля 2016 г.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації» (Вінниця, 16 березня 2016 р.); 85-ій Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р.); I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 24-25 березня 2016 р.); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 21-23 березня 2016 р.); Науково-практичній конференції «Хімія

природних сполук» (Тернопіль, 21-22 квітня 2016 р.); XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Kharkiv, April 21, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 14-16 вересня 2016 р.); Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference «Innovations and prospects in pharmaceutical practice» (Varna, October 27-29, 2017); Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section) «Technology transfer: innovative solutions in medicine» (Tallinn, Estonia, October 26, 2017); II International Scientific and Practical Conference «Topical problems of modern science» (Warsaw, Poland, November 18, 2017); Proceedings of the International Scientific Conference «Scientific development and achievements» (Scotland, UK, December 1, 2017); IV International Scientific and Practical Conference «Science and Education - Our Future» (Dubai, UAE November 30, 2017); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р.).

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 240 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 15 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 27 таблицями, 58 рисунками. Список використаних джерел містить 181 найменування, з них 104 кирилицею та 77 латиницею.

**РОЗДІЛ 1**  
**АКТУАЛЬНІСТЬ ФАРМАКОГНОСТИЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН НЕЙПРОМЕДІАТОРНОЇ ДІЇ СЕРЕД ПРЕДСТАВНИКІВ РОДИН *LAMIACEAE* ТА *RANUNCULACEAE***  
**(Огляд літератури)**

1.1 Поширеність та сучасний стан захворювань нервової системи в Україні. Аналіз основних типів порушень функцій нервової системи

Сьогодні до найпоширеніших захворювань в Україні належать неврологічні, поширеність яких в останні роки значно зросла. У 2016 р. в Україні зареєстровано 4 723 861 особа із різними формами неврологічних захворювань, тобто 10 % населення країни [40]. За останній рік кількість хворих із цією патологією у нашій країні збільшилася майже вдвічі. Така тенденція до зростання відзначається і в інших країнах світу. За даними епідеміологічних досліджень, загальна кількість хворих, які страждають на захворювання нервової системи, включаючи тривожні розлади, алкогольну та лікарську залежність, у країнах Європи у 2016 р. становила 127,2 млн осіб. Це означає, що майже 25,8 % мешканців усіх європейських країн мають неврологічну патологію. При цьому загальна кількість нових випадків захворювань нервової системи у 2017 р. у країнах Європи становила близько 9 млн осіб. Так, майже 35 % усіх коштів охорони здоров'я європейських країн витрачається на хворих із неврологічною патологією та тривожними розладами [8, 20, 155].

У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими є судинні захворювання головного мозку, демієлінізуючі ураження нервової системи (зокрема, розсіяний склероз та інсульт), захворювання периферичної нервової системи, наслідки черепно-мозкових травм та пограничні захворювання (неврози та неврастенії) [60, 106].

Перше місце серед неврологічних захворювань посідають цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ). У 2016 р. в Україні зареєстровано понад 3 млн. осіб із різними формами ЦВЗ. За останній рік кількість хворих на ЦВЗ у нашій країні зросла в 1,8 раз. Найбільші показники поширеності зареєстровано в Полтавській, Запорізькій та Одеській областях, найменші – у Львівській, Тернопільській, Івано-Франківській областях [38, 40].

Серед судинних захворювань головного мозку провідне місце посідають гострі порушення мозкового кровообігу – мозкові інсульти – одна з найпоширеніших причин інвалідності та смертності населення країни. Слід зауважити, що протягом останніх років кількість нових випадків мозкових інсультів у нашій країні суттєво не змінилася. Щороку в Україні реєструється близько 100-120 тис. випадків інсульту. Для порівняння: захворюваність на мозковий інсульт у середньому в країнах Європи становить 200,0 випадків на 100 тис. населення. Зазначимо, що третина інсультів відбувається в осіб працездатного віку. Дуже важливим показником є співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних. За даними проведених нечисленних реєстрів мозкового інсульту в Україні, таке співвідношення становить 3,6:1, а в розвинутих країнах – 7:1. Значна поширеність геморагічних інсультів у нашій країні свідчить про високий відсоток хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), які її не лікують або лікують неефективно. Важливим фактором ризику розвитку геморагічних інсультів є також зловживання алкоголем [63, 70].

Смертність від ЦВЗ посідає друге місце (14,2 %) в структурі загальної смертності населення України. У 2016 р. показник смертності від ЦВЗ становив 222,9 на 100 тис. населення. В той же час смертність від мозкового інсульту становила 72,8 на 100 тис. населення, тобто лише третина всіх випадків смертності від ЦВЗ. У багатьох країнах світу смертність від ЦВЗ та інсульту ототожнюється, тому що саме мозковий інсульт, а не інші форми ЦВЗ-патології є причиною смертності. Звертає на себе увагу той факт, що поширеність, захворюваність та смертність від ЦВЗ (у т. ч. інсультів) значно відрізняється в різних областях України. Так, у Західному регіоні України (Закар-

патська, Львівська, Чернівецька, Рівненська, Тернопільська, Івано-Франківська області) показник захворюваності ЦВЗ, зокрема інсультів, і смертності вдвічі нижчі, ніж у середньому в Україні, та в 3-4 рази нижчі, ніж у Східних і Центральних областях (Луганська, Сумська, Донецька, Запорізька). Це пов'язано з різною поширеністю в різних регіонах країни таких факторів ризику ЦВЗ, як АГ, хвороби серця, паління, зловживання алкоголем тощо. Зазначимо, що зростання поширеності цереброваскулярної патології в Україні за останні роки відбулося переважно за рахунок збільшення хронічних повільно прогресуючих форм ЦВЗ (дисциркуляторних енцефалопатій), на які страждають майже 2850 тис. українців [74].

Дуже важливою проблемою сучасної неврології є інфекційні вірусні ураження нервової системи. Почастішали ураження нервової системи герпетичного, грипозного, цитомегаловірусного та іншого генезу: енцефаліти, церебральні арахноїдити та ін. В Україні частота первинних захворювань на нейроінфекції у структурі загальної захворюваності становить близько 6 % і поступово зростає. Поширеність запальних захворювань ЦНС у 2016 р. становила 208,9 на 100 тис. населення [116].

Розлади периферичної нервової системи посідають друге місце за поширеністю серед захворювань нервової системи. За останні 10 років захворюваність периферичної нервової системи зросла в 1,5 рази. 70 % таких хворих – це люди працездатного віку. Зазначена патологія є однією з основних причин тимчасової непрацездатності населення країни. Найвищі показники зареєстровано в Івано-Франківській, Вінницькій, Львівській областях [95].

Третє місце серед захворювань нервової системи займають хвороба Паркінсона та синдром паркінсонізму, які є чи не найпоширенішою формою рухової патології людини, що вражає понад 1 % популяції людей старше 60 років. Станом на 2016 р. в Україні зареєстровано 19 173 пацієнта з цим захворюванням, що на 100 тис. населення становить 50,5 випадків. Поширеність хвороби Паркінсона в інших країнах світу значно більша і становить 120-180 випадків на 100 тис. населення. За даними епідеміологічних дослі-

джень, проведених у Києві та Вінниці, істинна поширеність цього захворювання значно більша, що пов'язано з проблемою встановлення діагнозу.

Інші захворювання нервової системи також мають непересічне соціальне значення. Йдеться про мігрень, аміотрофічний склероз, міастенію, спадкові захворювання нервової системи та ін. Так, у країнах Європи зареєстровано 41 млн. осіб, які страждають на мігрень, тому вона вважається найпоширенішим нервовим захворюванням у Європі. На жаль, даних щодо поширеності цієї патології в Україні немає [17, 20, 60, 95, 169].

Причинами порушень нервової системи можуть бути різноманітні зовнішні та внутрішні чинники. Серед зовнішніх чинників виділяють травми ураження електричним струмом, надмірне перегрівання або переохолодження організму, інфекції та отрути, а також перевтому й шкідливі звички. Внутрішні чинники — це розлади кровопостачання ділянки нервової системи та пов'язані з ними кисневе й білкове «голодування», дефіцит вітамінів, запальні процеси, порушення в структурах передачі спадкової інформації та внутрішньоутробного розвитку дитини. Наслідки порушень нервової системи зумовлюють розвиток різноманітних захворювань [2, 6, 109, 113, 118].

Дуже негативно впливають на нервову систему куріння, вживання алкоголю та наркотиків. Шкідливі звички особливо небезпечні в дитячому та підлітковому віці, коли нервова система й весь організм інтенсивно ростуть і розвиваються, потребуючи багато кисню та поживних речовин [25, 34].

Такі чинники як стрес, а особливо хронічний, зловживання алкоголем та куріння, нервові перевантаження призводять до неврозів та неврастенії.

Неврози – психогенні нервово-психічні розлади, що проявляються у специфічних емоційно-ефективних і соматовегетативних клінічних феноменах. До неврозів відносяться тільки ті захворювання, при яких оборотність нервово-психічних розладів поєднується з відсутністю видимих патоморфологічних [12, 19, 21].

Тому лікування нервових розладів повинно бути комплексним, спрямованим на усунення, в першу чергу, причини захворювання або стресового

фактору, що може спровокувати розлади нервової системи. Отримати позитивний ефект при профілактиці та лікуванні патологічних станів нервової системи можна лише впливаючи на різні ланки патологічного процесу, усуваючи причину захворювання та симптоматику. З цією метою активно застосовуються лікарські рослини та фітотерапевтичні засоби на їх основі, що мають седативні, нейропротекторні, тонізуючі, загальнозміцнюючі властивості, підвищують неспецифічну резистентність організму.

## 1.2 Роль фітотерапевтичних засобів при порушеннях нервової системи

Застосування лікарських засобів рослинного походження представляє безперечний інтерес для сучасної неврології і фармакології. Використання ЛР відрізняється рядом переваг перед фармакотерапією: широким спектром дії завдяки комплексу біологічно активних речовин, м'яким ефектом, меншою вірогідністю розвитку токсичних реакцій, можливістю тривалого застосування [31, 64, 96].

Фітотерапію ЦНС застосовують при мігрени, наслідках інсульту, епілепсії, депресивних станах, покращання мозкового кровообігу тощо. В кожному конкретному випадку необхідно встановити не лише причину захворювання (етіологію), але і особливості його розвитку (патогенез). Так, наприклад, мігрень може бути викликана дуоденітом, епілепсія – гормональними змінами у перехідному віці, а депресія пов'язана з перевтомою і зниженням імунітету. Лише визначивши причину захворювання можна правильно визначитись з призначенням фітотерапевтичних засобів і послідовністю їх застосування [92, 117, 120, 125].

Одночасно, згідно даними ВООЗ, перевагу фітозасобам надають до 80 % населення, бо їх можна застосовувати протягом тривалого часу, без ризику виникнення небажаних побічних ефектів, вони прості у використанні та дозуванні. Враховуючи всі переваги, сьогодні відзначається зростання попиту населення на засоби рослинного походження [105, 150, 157, 179, 181].

Аналіз джерел наукової літератури з фітотерапії нервових захворювань дозволяє виділити основні напрямки у лікуванні нервових захворювань [96].

#### 1. *Нормалізація рівня артеріального тиску:*

- вазодилатуюча терапія: ефедри хвощової трава, глоду плоди і квітки, шоломниці байкальської корені, омели білої пагони, горобини чорноплідної плоди, сухоцвіту багнового трава, астрагалу шерстистоквіткового трава, кропиви собачої трава [44, 48, 68];
- діуретична терапія: хвощу польового трава, берези листя і бруньки, споришу трава, ялівцю плоди, волошки квітки;
- ангіопротекторна терапія: софори японської бутони і плоди, гречки посівної трава, аронії чорноплідної плоди, чаю листя, глоду плоди і квітки;
- кардіотонічна терапія: застосування лікарської сировини, що є джерелом серцевих глікозидів у складі лікарських засобів [48, 126, 128].

2. *Покращення мікроциркуляції головного мозку:* гінкго дволопатевого листя, плоди видів глоду [1, 10, 11, 13, 27, 32, 37].

Безперечно однією з основних рослин у фітотерапії судинних нервових захворювань залишається гінкго дволопатево (*Ginkgo biloba L.*). Лікарські препарати, що містять стандартизований екстракт гінкго «Білобіл», «Гілоба», «Мемоплант», «Танақан» – впливають на процеси обміну речовин у клітинах мозку, поліпшують реологічні властивості крові та мікроциркуляцію у судинному руслі, проявляють ноотропну, антигіпоксичну, антиагрегантну, ангіопротекторну, протинабрякову дію [41, 48, 144].

#### 3. *Покращення реологічних властивостей крові:*

- антиагреганти і антикоагулянти (буркуну лікарського трава, верби білої кора, каштану насіння, кропиви листя) [48, 147];
- зниження рівня холестерину (діоскорей кореневища і корені, якірців сланких трава, гуньби сінної насіння);

#### 4. *Нормалізація психоемоційного стану:*

- антидепресанти: звіробою звичайного трава. Екстракти звіробою трави впливають на нейрони головного мозку, шляхом інгібування моноаміноокси-

дази та зниження рівня зворотного захвату нейромедіаторів серотоніну і норадреналіну пресинаптичною мембраною.

- седативні і снодійні: валеріани лікарської кореневища з коренями, пасифлори трава, півонії незвичайної трава і корені, собачої кропиви трава, хмелю супліддя, меліси лікарської трава, м'яти перцевої трава, лаванди квітки, бобівника трилистого листа [48, 99].

5. *Адаптогенна терапія* (заманихи високої кореневища з коренями, женьшеню корені, аралії маньчжурської корені, левзеї кореневища з коренями, лимоннику плоди і насіння, родіоли рожевої кореневища з коренями, елеутерококу колючого кореневища з коренями). Настойки з цих видів лікарської сировини проявляють стимулюючу і тонізуючу дію на ЦНС, підвищують адаптацію організму до стресу, підвищують розумову і фізичну активність, зменшують втомлюваність, мають антигіпоксичну дію [48, 51, 52, 59, 73].

З огляду на вищенаведене, у фітотерапії нервової системи важливим є застосування лікарської сировини, що впливає на етіологічні чинники, патогенетичні ланки та усуває клінічні прояви захворювання.

Тому дослідження нових видів ЛРС нейромедіаторної дії, що поширені у природі або культивуються, є ефективним, економічним та перспективним методом пошуку джерел отримання нових безпечних ЛЗ та підвищення ефективності лікування і, як наслідок, покращення якості життя пацієнта.

Для профілактики та лікування нервових захворювань, що найбільш широко застосовуються народною та офіційною медициною, відносяться представники родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* [1, 96].

Родина глухокропивні (*Lamiaceae*) включає близько 200 родів і 3500 видів, що поширені на всіх континентах, але найбільше – в районах Середземного моря. У флорі України представлено понад 230 видів. До основних представників родини, що мають седативні та снодійні властивості, відносяться: глуха кропива біла – *Lamium album* L., лаванда вузьколиста – *Lavandula angustifolia* Mill., материнка звичайна – *Origanum vulgare* L., мелі-

са лікарська – *Melissa officinalis* L., м'ята перцева – *Mentha piperita* L., ортосифон тичинковий – *Ortosiphon stamineus* Benth., собача кропива звичайна – *Leonurus cardiaca* L., собача кропива п'ятилопатева – *Leonurus quinquelobatus* Gilib L., чебрець звичайний – *Thymus vulgaris* L., чебрець повзучий – *Thymus serpyllum* L., шоломниця байкальська – *Scutellaria baicalensis* L., шавлія лікарська – *Salvia officinalis* L. [13, 44, 52, 55].

Багато видів цієї родини здавна використовуються у якості пряно-ароматичних, лікарських та декоративних рослин. Проте і в теперішній час не втрачають актуальності дослідження, спрямовані на пошук, дослідження та введення у медичну практику маловивчених видів рослин, що є перспективними у створенні фітотерапевтичних засобів.

В даному аспекті нашу увагу привернув м'яточник чорний *Ballota nigra* L. [146, 148, 153, 158, 173, 175-177], який має широке використання у народній медицині, вивчається вітчизняними [46] та світовими науковцями [42, 104, 107, 110, 111, 115, 121-123, 127, 129-131, 145], входить до ЄФ [132] та введений у ДФУ монографія «М'яточник чорний» [30].

Родина ранникових (*Ranunculaceae*) включає близько 50 родів і понад 2000 видів, представлених переважно в помірних і холодних областях земної кулі. Вони широко поширені на усіх континентах, особливо в північній позатропічній зонах [7, 66]. Переважна більшість ранникових – отруйні рослини. Це пояснюється тим, що вони містять різноманітні алкалоїди, які є сильнодіючими і отруйними речовинами і знаходять широке застосування у медицині. Інша група цінних для медицини речовин, що зустрічаються у ранникових, – це серцеві глікозиди, що застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань. Джерелами цих речовин є види наперстянки, адоніс весняний, конвалія тощо. Серцеві глікозиди містять також морозник і сон-трава [15, 53].

Серед ранникових є рослини, що є джерелами і інших груп БАР (напіввисихаючі і висихаючі жирні олії) і мають широке практичне використання.

Найбільший відсоток жирної олії виявлений у насінні ломоноса, жовтеця, рутвиці. Особливо цінні для практичного використання олії чорнушки посівної (*Nigella sativa L.*), чорнушки польової (*Nigella arvensis L.*), водозбору звичайного (*Aquilegia vulgaris L.*), а також аконіту, живокосту, рутвиці. Олії такого типу застосовують у багатьох галузях автомобільної, лакофарбної, текстильної, харчової промисловості, в медицині тощо [1, 3, 5, 52, 149].

### 1.3 Ботанічна характеристика, хімічний склад та застосування рослин роду *Thalictrum* та роду *Pulsatilla*

#### 1.3.1 Характеристика роду *Thalictrum*

Рутвиця (*Thalictrum*) – рід багаторічних рослин родини ранникових (*Ranunculaceae*). Об'єм роду, за різними даними, налічує від 120 до 200 видів. У таксономії межі цього роду визначаються важко, і потрібно подальше дослідження для їх уточнення. Представники роду рутвиця поширені всюди, здебільшого на Північній півкулі, а також зустрічаються на півдні Африки. Найбільше видів зустрічається в регіонах з помірним кліматом: на території колишнього СРСР росте 19 видів, на Алтаї зустрічається 7 видів, в Північній Америці – 22 види. Рослині роду рутвиця поширені по усій лісовій зоні: на полянах, узліссях, в розріджених лісах, по берегах річок [9, 14, 26, 114].

Рослини роду *Thalictrum* мають не лише широке поширення, а й здавна застосовуються народною медициною. Алкалоїди рутвиці мають широкий спектр терапевтичної активності, зокрема, антибактеріальні, протизапальні, кровоспинні, болетамувальні й сечогінні. Використовуються у народній медицині при жовтяниці, водянці, епілепсії, маткових кровотечах, малярії, дерматозах і ревматизмі.

В Україні поширені такі види рутвиці [26]: рутвиця мала (*Thalictrum minus L.*), рутвиця проста (*Thalictrum simplex L.*), рутвиця блиску-ча (*Thalictrum lucidum L.*), рутвиця альпійська (*Thalictrum alpinum L.*), рутви-

ця орликолиста (*Thalictrum aquilegifolium* L.), рутвиця жовта (*Thalictrum flavum* L.) (рис. 1.1-1.6).



Рис. 1.1 Рутвиця жовта (*Thalictrum flavum* L.)



Рис. 1.2 Рутвиця мала (*Thalictrum minus* L.)



Рис. 1.3 Рутвиця проста (*Thalictrum simplex* L.)



Рис. 1.4 Рутвиця блискуча (*Thalictrum lucidum* L.)



Рис. 1.5 Рутвиця альпійська (*Thalictrum alpinum* L.)



Рис. 1.6 Рутвиця орликолиста (*Thalictrum aquilegifolium* L.)

Характеристика та відмінні ознаки наведених видів рутвиці представлені у Додатку А табл. А.1.

До Червоної книги України занесені два види рутвиці – рутвиця смердюча і рутвиця гачкувата [101].

Рутвиця смердюча (*Thalictrum foetidum* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини ранникові. Стебло прямостояче, 15-50 см заввишки. Листки чергові, широкотрикутні, 3-4-перисті, з дрібними округлояйцеподібними, спереду трилопатовими листочками; нижні листки черешкові, верхні – майже сидячі. Квітки правильні, двостатеві, на ніжках, пониклі, зібрані в рідку розлогу волоть; оцвітина проста, чашечкоподібна, з 4 яйцеподібних фіолетових листочків; нитки тичинок не розширені. Плоди – сидячі яйцеподібних ребристі залозисто-пухнасті сім'янки. Цвіте у липні (рис. 1.7).



Рис. 1.7 Рутвиця смердюча у природніх умовах



Рис. 1.8 Ареал рутвиці смердючої та її поширення в Україні

Поширення. Рутвиця смердюча росте на скелях і трав'янистих схилах на Розточчі-Опіллі та в Західному Лісостепу (поодинокі місцезнаходження).

Рутвиця смердюча занесена до Червоної книги України [32], як зникаючий вид; наукове значення – реліктовний вид з диз'юнктивним ареалом.

Ареал виду та його поширення в Україні – це континентальні регіони Азії з іррадіацією в Європу. Західне Поділля (Товтровий кряж), Розточчя, Опілля, Прикарпаття. Адміністративні регіони: Львів, Івано-Франківськ, Тернопіль, Чернівці, Хмельницький (рис. 1.8).

До основних причини зміни чисельності виду відносять: обмеженість екоотопів; вузька екологоценотична амплітуда центральноазійського виду, що

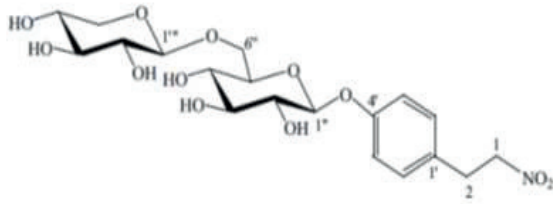
займає найбільш ксенротичні екотопи; надмірне навантаження (розробка вапняків, терасування схилів, заліснення, випасання худоби).

Рутвицю смердючу охороняють в ПЗ «Медобори», НПП «Вижницький», «Подільські Товтри». Заборонено знищення місць зростання (терасування та заліснення схилів). Розмноження та розведення у спеціально створених умовах: Культивують в Національному ім. М.М. Гришка, та Донецькому ботанічних садах НАН України.

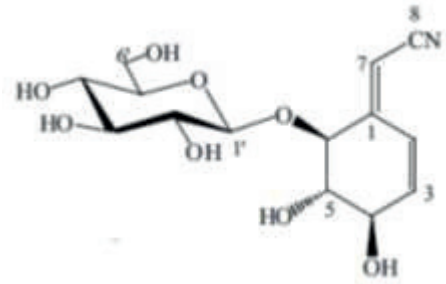
Заготівля і зберігання. Заготовляють траву під час цвітіння (травень - червень), зрізаючи ножами, секаторами або серпами верхівки рослин довжиною 30-35 см. Сушать її на горищах під залізним дахом або під навісами з гарною вентиляцією, розстеляючи тонким шаром (5-6 см) на папері або тканині і періодично перемішуючи.

Хімічний склад. Рутвиці смердючої трава містить тритерпенові сапоніни, до 2,2 % алкалоїдів (рис. 1.9), які представлені бензилізохіноліновими алкалоїдами (тальметин (thalmethine), *o*-метилтальметин (O-methylthalmethine), талікберин (thalicberine), *o*-метилталікберин (O-methylthalicberine)) та мономерними сполуками (таліглюцин (thaliglucine), таліпрофін (thaliprophine), берберин (berberine)), дубильні речовини (1,63-5,45 %), флавоноїди (рутин, глюкорамнін, кемпферол, кверцетин, флавесуетин, ранункулетин), карденоліди, ефірну олію та органічні кислоти [39, 50, 91, 154, 156].

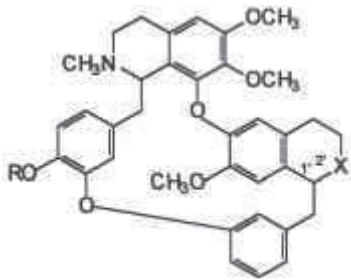
Фармакологічні властивості і використання. У науковій медицині настійку трави рутвиці смердючої використовують як засіб, що розширює судини і знижує артеріальний тиск. Її вживають при лікуванні початкових стадій гіпертонічної хвороби й стенокардії та при порушенні кровообігу. У народній медицині рутвицю смердючу застосовують як седативний, бактерицидний, протизапальний, кровоспинний, сечогінний та протиблювотний засіб.



таліктрозид



літоспермозид



R=H, X=N

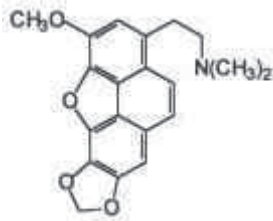
R=CH<sub>3</sub>, X=NR=H, X=NCH<sub>3</sub>R=CH<sub>3</sub>, X=NCH<sub>3</sub>

тальметин

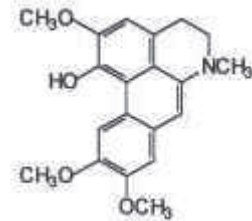
о-метилтальметин

талікберин

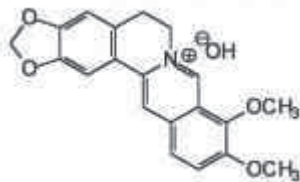
о-метилталікберин



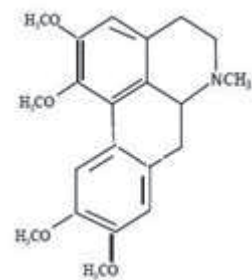
таліглюцин



таліпрофін



берберин



глауцин

Рис. 1.9 Алкалоїди рутвиці смердючої трави

Настій трави дають усередину при неврозах і судомних станах, перенапруженні, розладах травлення і проносах, захворюваннях печінки і жовчного міхура, набряках і водянці та при внутрішніх і зовнішніх кровотечах. Як зовнішній засіб настій трави застосовують для обмивання ран, виразок, гноячкових висипів тощо [52, 136, 139, 152].

Рутвиця гачкувата (*Thalictrum uncinatum* Rehm. (*T. petaloideum* auct. non L.) – рідкісний вид (рис. 1.10). Поширений у Західному Поділлі (Покуття) (рис. 1.11) [101].



Рис. 1.10 Рутвиця гачкувата у природних умовах



Рис. 1.11 Ареал рутвиці гачкуватої та її поширення в Україні

Серед причин зміни чисельності виділяють природні: вузька амплітуда, специфічні екологічні умови зростання та антропогенні: надмірне випасання, терасування та заліснення схилів, посилені ерозійні процеси, розробка кар'єрів.

Охоронний режим в заказниках загальнодержавного значення біля селищ Жабокруки, Герасимів Тлумацького району та Назаренкове Городенківського району. Заборонено порушення місць зростання (терасування та заліснення схилів, надмірне випасання худоби) [101].

### 1.3.2 Характеристика роду *Pulsatilla*

Сон (лат. *Pulsatilla*) – рід багаторічних трав'янистих рослин родини ранникові, нараховує 30 видів. Поширений у Євразії і Північній Америці, у Європейській частині Росії, Сибіру, Прибайкаллі, Забайкаллі, на Далекому Сході. Зростає у соснових лісах, на відкритих піщаних пагорбах, по сухих схилах.

До Червоної книги України занесені 5 видів сону – сон лучний, сон Шерфеля, сон великий, сон розкритий, сон кримський [101]. Серед видів сонну, представлених в Україні, в медичній практиці знайшов застосування сон лучний [140].

Сон лучний (син. сон чорніючий, сон богемський) - *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. s.l. (incl. *P. bohemia* (Skalický) Tzvelev = *P. pratensis* (L.) Mill. subsp. *bohemia* Skalický; *P. dacica* (Rummelsp.) Tzvelev; *P. donetzica* Kotov; *P. nigricans* auct. non Stöerck, nom. illeg.; *P. ucrainica* (Ugr.) Wissjul.) (рис. 1.12) – рідкісний вид, занесений до Червоної книги України зі статусом «неоцінений». Зростає: Балкани, Середня та Східна Європа. Цей вид поширений практично по всій території рівнинної частини України, в лісовій, а також в лісостеповій та степовій (спорадично) зонах, крім крайніх західних районів і Криму (рис. 1.13). Трансформація біотопів, до яких приурочений цей вид, призводить до різкого скорочення чисельності його популяцій, насамперед у густо заселених регіонах України, в тому числі у Правобережному Лісостепу [101].



Рис. 1.12 Сон лучний у природніх умовах

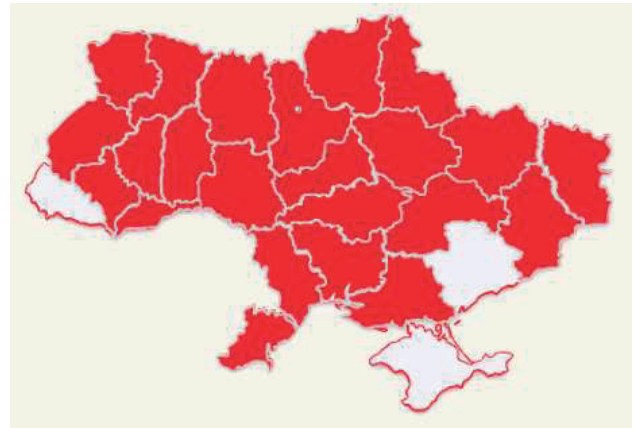


Рис. 1.13 Ареал сону лучного та його поширення в Україні

До причин зміни чисельності відносять терасування схилів при лісорозведенні, розорювання лучних степів, випасання, зривання квітів на букети, випалювання трави, витоптування.

Рослину охороняють у НПП «Подільські Товтри», «Святі гори», в ПЗ: Канівському, Українському степовому, Луганському, Чорноморському БЗ, РЛП: «Міжрічинському» та «Гранітно-Степове Побужжя», та інших об'єктах ПЗФ. Заборонено зривання рослин, випалювання сухої трави, порушення умов місцезростання.

Культивують в ботанічних садах: Донецькому НАН України, Криворізькому НАН України, Дніпропетровського та Одеського університетів, дендропарку БЗ «Асканія Нова».

Хімічний склад: містить алкалоїди протоанемонин (при сушці він переходить в менш отруйний анемонін), сапоніни, дубильні речовини [112, 133, 172, 174].

Застосування у народній медицині: Використовують сон лучний при захворюваннях статевих жіночих органів, невралгіях, мігрені, коклюші, бронхіті, подагрі, ревматизмі. Застосовується у вигляді холодного настою. Сон має подразнювальну дію на шлунково-кишковий тракт, тому він протипоказаний при гастриті і нефриті. Встановлено, що препарати з листя соню мають яскраво виражену протимікробну і протигрибкову дію. Рослина проявляє седативний і снодійний ефект, а у хворих на гіпертонічну хворобу знижує артеріальний тиск, нормалізує пульс і дихання.

Екстракт з листя *Pulsatilla pratensis* має сильну бактерицидну і фунгіцидну дію, седативний ефект і застосовується народною медициною як заспокійливий і снодійний засіб, також відомі болезаспокійливі і відхаркувальні властивості, стимулює функції печінки. Застосовується у ветеринарії. Сік соню може викликати подразнення шкіри [23, 72, 100, 102, 103].

Сон використовується у гомеопатії як заспокійливий засіб. Гомеопатичний засіб *Pulsatilla* виготовляється зі свіжих рослин, зібраних під час цвітіння [52, 151, 171].

Сон Шерфеля (син. сон білий) *Pulsatilla scherfelii* (Ullep.) Skalický (*P. alba* auct. non Rchb.) – рідкісний вид (рис. 1.14). Поширений у високогір'ї Європейських гір (Альп, частково Балкан, також у Південних та Східних Кар-

патах). В Україні – на більшості вершин Чорногори (гг. Говерла, Петрос, Ребра, Шпиці та ін.), Свидівця (г. Драгобрат), Мармароша (гг. Піп Іван, Ненеска), Горган (г. Негровець) та Буковинських Карпат (верхів'я гг. Білого Черемошу та Сучави) (рис. 1.15).



Рис. 1.14 Сон Шерфеля у природніх умовах

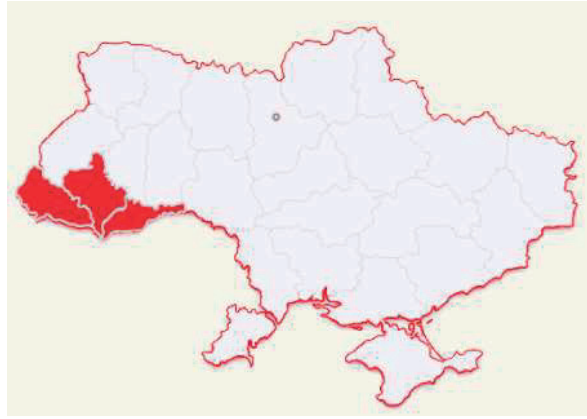


Рис. 1.15 Ареал сону Шерфеля та його поширення в Україні

До причин зміни чисельності відносять: вузька еколого-ценотична амплітуда, обмеженість відповідних субстратів, господарська діяльність людини (рекреація).

Охороняють у Карпатському БЗ та НПП «Синевир». Доцільно встановити моніторинг за популяціями виду на Говерлі й Близниці. Заборонено збирання рослин та порушення місць зростання (випасання худоби).

Сон великий *Pulsatilla grandis* Wender. (*Anemone grandis* (Wender.) Kerner, *A. polonica* Blocki, *P. grandis* Wender. subsp. *polonica* (Blocki) Aichele et Schwegler, *P. halleri* (All.) Willd. subsp. *grandis* (Wender.) Meikle, *P. vulgaris* Mill. subsp. *grandis* (Wender.) Zamels – вразливий вид. поширений у Європі (рис. 1.16). В Україні – в ізольованих оселищах на Поділлі, Передкарпатті, рідко в Правобережному Лісостепу, можливо у Лівобережному Степу (рис. 1.17).

До причин зміни чисельності відносять: надмірний випас, часте випалювання, сільськогосподарське освоєння, видобування копалин. Масово зни-

щується з метою використання в приватному озелененні, збирання на букети. Частина відомих локалітетів знищена.

Охороняється в НПП «Подільські Товтри», ПЗ «Медобори» та його філіалі «Кременецькі гори», РЛП «Дністровський каньйон», у заказниках і пам'ятках природи.



Рис. 1.16 Сон великий у природніх умовах

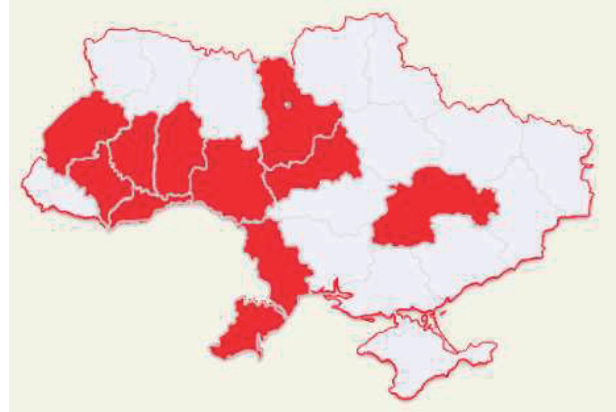


Рис. 1.17 Ареал сону великого та його поширення в Україні

Доцільно налагодити комерційне вирощування для запобігання знищення виду у природі. Необхідний моніторинг популяцій. Заборонено заготовлю рослин, руйнування місць зростання.

Вирощують в усіх ботанічних садах України.

Сон розкритий *Pulsatilla patens* (L.) Mill. s.l. (*Anemone patens* L., *P. latifolia* Rupr.; incl. *P. kioviensis* Wissjul., *P. wolfgangiana* (Besser) Rupr.) – не оцінений вид (рис. 1.18). Поширений у Середній та Східній Європі, Скандинавії (до 64° пн. ш.), Західному Сибіру. В Україні поширений на Поліссі, у Лісостепу, Степу (рис. 1.19).

До причин зміни чисельності відносять: знищення степових та лучно-степових екотопів, надмірне випасання худоби, часте випалювання травостою, а також масове викопування генеративних особин для озеленення.



Рис. 1.18 Сон розкритий у природних умовах

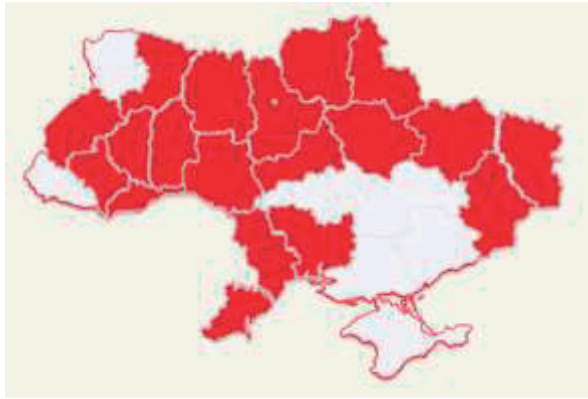


Рис. 1.19 Ареал сону розкритий та його поширення в Україні

Охороняють в ПЗ «Медобори», НПП «Подільські Товтри», «Деснянсько-Старогутському» НПП, Міжріченському, «Дністровський каньйон» РЛП, численних заказниках і пам'ятках природи. Заборонено збирання рослин, заготівлю для пересаджування, порушення умов виростання (неконтрольовану рекреацію та випасання худоби).

Вирощують у ботанічних садах України.

Сон кримський *Pulsatilla taurica* Juz. (*P. halleri* (All.) Willd. subsp. *taurica* (Juz.) K.Krause; *P. litophila* Kotov) – неоцінений вид (рис. 1.20). поширений у гірському Криму (рис. 1.21).



Рис. 1.20 Сон кримський у природних умовах



Рис. 1.21 Ареал сону кримського та його поширення в Україні

Основною причиною зміни чисельності є масове знищення на букети.

Цей вид занесений до Європейського червоного списку. Охороняють в Кримському, Ялтинському гірсько-лісовому та Карадазькому ПЗ та декількох

загальнодержавних заказниках («Айя», «Байдарський», «Великий каньйон Криму», «Урочище Карабі-яйла», «Гірський карст Криму»). Заборонено збирання та викопування рослин, терасування схилів.

Культивують в Запорізькому, Донецькому та Нікітському ботанічному садах [101].

Таким чином, проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових джерел літератури щодо поширеності та стану захворювань нервової системи в Україні; наведено аналіз основних типів порушень функцій нервової системи, причини та основні фактори, що сприяють їх виникненню; представлено роль фітотерапевтичних засобів при порушеннях нервової системи. Наведено ботанічну характеристику, хімічний склад та застосування рослин роду *Thalictrum* та роду *Pulsatilla*. На підставі вищенаведеного обґрунтовано актуальність фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* та створення на їх основі фітотерапевтичних засобів.

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

#### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою обґрунтування вибору рослинних об'єктів дослідження, з урахуванням відомостей, наведених у розділі 1, нами досліджено номенклатуру седативних, снодійних та ноотропних засобів, що застосовуються при захворюваннях нервової системи, зареєстрованих в Україні, їх компонентний склад (моно- та багатокомпонентні рослинні засоби, комбіновані рослинні засоби), фармакотерапевтичні групи, лікарські форми, виробники тощо.

#### 2.1 Аналіз номенклатури седативних та снодійних засобів в Україні

Відповідно до класифікаційної системи АТС [47], препарати даного сегменту представлені групами: комбіновані препарати барбітуратів; засоби, близькі до бензодіазепіну; агоністи рецепторів мелатоніну, препарати бромідів та дексмедетомідину та група інших седативних та снодійних препаратів (Додаток Б табл. Б.1). До останньої групи входять препарати на основі валеріани, півонії, кропиви собачої та комбіновані рослинні препарати.

Аналізуючи частку кожної країни-виробника, представленої на вітчизняному фармацевтичному ринку, встановлено, що фармацевтичні підприємства України займають 76,70 %; Німеччини – 6,80 %; Польщі – 2,91 %; США, Чехії, Словенії, Франції – по 1,94 %; Латвії, Туреччини, Канади, Угорщини, Фінляндії, Білорусі – по 0,97 % (рис. 2.1).

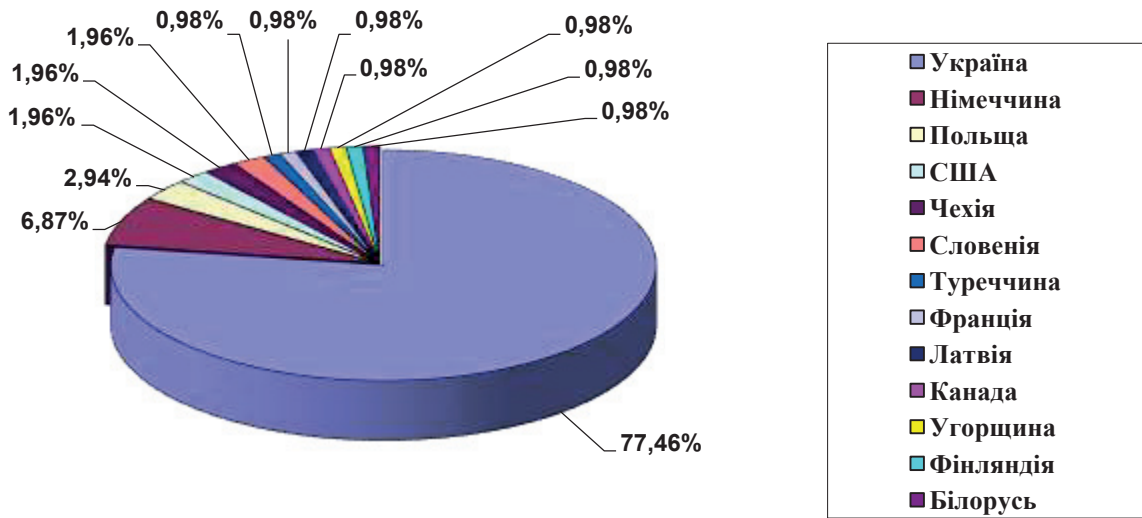


Рис. 2.1 Порівняльна гістограма частки фармацевтичних підприємств країн-виробників седативних та снодійних препаратів

Препарати даної групи представлені твердими (таблетки, капсули, гранули) та рідкими (настойка, краплі, екстракт рідкий, розчин оральний, концентрат розчину для інфузій) лікарськими формами, а також у вигляді збору ЛРС у пачці та індивідуальних фільтр-пакетах. На рис. 2.2 наведені результати проведеного порівняльного аналізу. Серед представлених лікарських форм переважають тверді форми (58,4 %), найбільший відсотковий вміст мають таблетки (33,63 %). Найбільшу частку ринку рідких лікарських форм займають настойки (19,47 %). Низькою часткою характеризуються такі форми, як екстракт рідкий та розчин оральний (по 1,77 %).

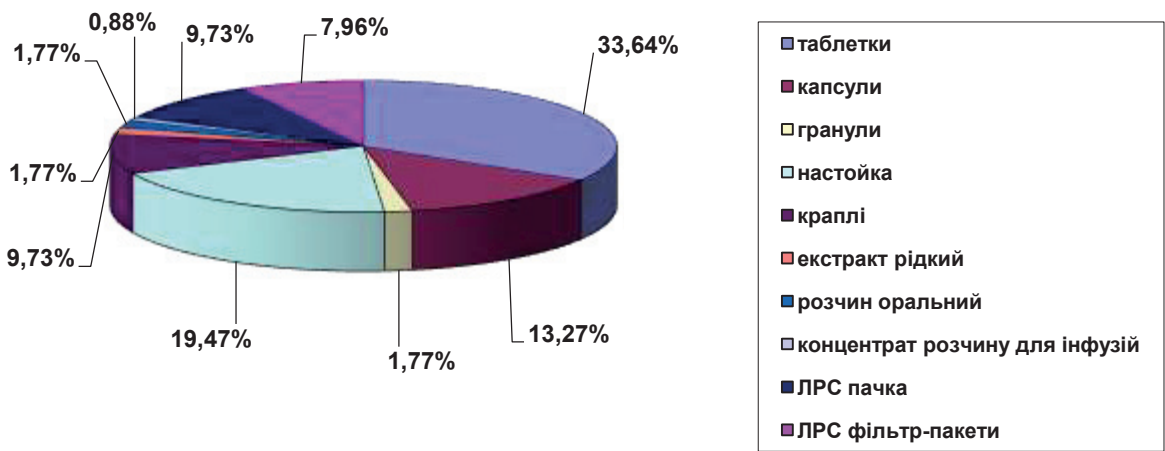


Рис. 2.2 Порівняльна гістограма лікарських форм седативних та снодійних препаратів

Аналізуючи стан фармацевтичного ринку України седативних та снодійних препаратів за походженням встановлено, що синтетичні препарати займають 22,33 % ринку, препарати рослинного походження – 77,67 % (рис. 2.3).

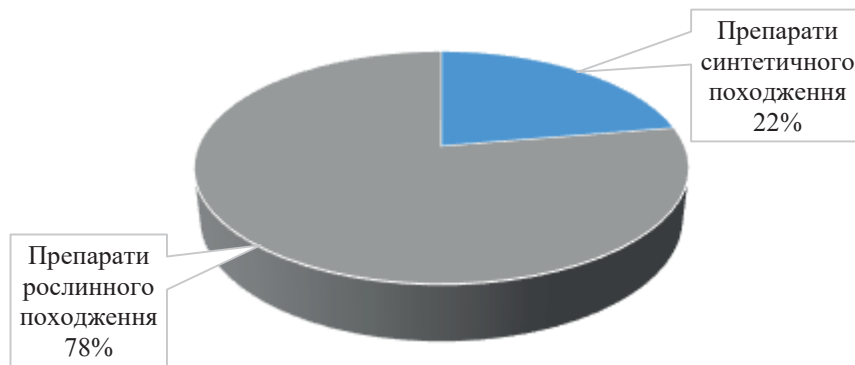


Рис. 2.3 Порівняльна гістограма седативних та снодійних препаратів за походженням

Синтетичні препарати представлені групами комбінованих препаратів барбітуратів та засобами, близькими до бензодіазепіну. Барбітурати мають ряд недоліків. Сон, викликаний барбітуратами, відрізняється від природного: вони полегшують настання сну (засипання), але міняють його структуру – співвідношення фаз швидкого (парадоксального, десинхронізованого) і повільного (ортодоксального, синхронізованого) сну. Нерідко сон стає переривчастим, з великою кількістю сновидінь, кошмарів. Після нього залишається тривала сонливість, розбитість, порушення координації рухів і інші небажані явища. При багатократному використанні розвивається толерантність (звикання), і для отримання снодійного ефекту необхідно збільшувати дозу. Великі дози барбітуратів та бензодіазепіну можуть пригноблювати дихання, знижувати артеріальний тиск (аж до судинного колапсу), знижувати температуру тіла, зменшувати діурез та ін. [47].

Препарати рослинного походження можна розділити на дві групи – монопрепарати та комбіновані рослинні препарати. Монопрепарати представлені препаратами валеріани, півонії та кропиви собачої. Слід зазначити і одноманітність лікарських форм для цієї групи (рис. 2.4).

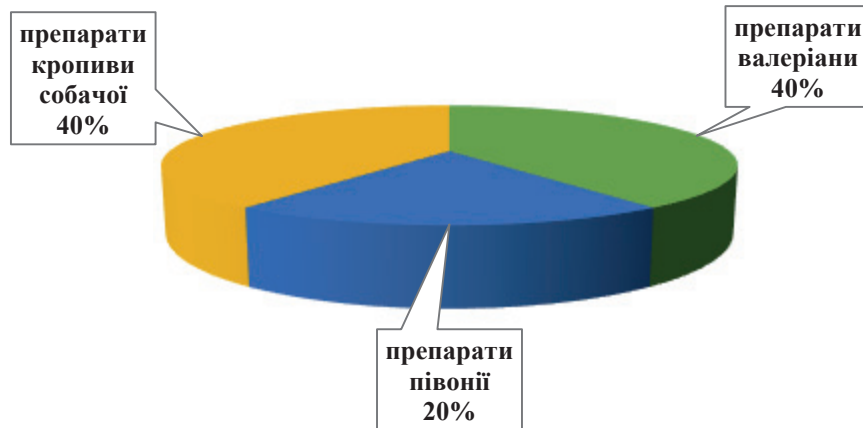


Рис. 2.4 Порівняльна гістограма лікарських форм монокомпонентних рослинних препаратів

Препарати півонії представлені лише настойкою (4 препарати), кропиви собачої – настойкою (8 препаратів) та ЛРС пачка/фільтр пакети – 3 препарати. Різноманітністю лікарських форм характеризувались лише препарати валеріани: настойка (8 препаратів), таблетки (4 препарати), капсули (2 препарати), рідкий екстракт (1 препарат), ЛРС пачка/фільтр пакети (4 препарати).

Характеризуючи вплив препаратів валеріани, півонії та кропиви собачої на функціональну активність ЦНС, слід відзначити деякі відмінності їх дії. Дія валеріани лікарської на ЦНС характеризується: а) комплексною, багатосторонньою активуючою дією на різні ланки природного гальмування в ЦНС; б) поступовим, пролонгованим розвитком фармакологічних ефектів, пов'язаних з наявністю латентного періоду в реалізації нейромедіаторних механізмів дії і формуванням адаптаційної постсинаптичної рецепторної реакції. Таким чином, спектр дії валеріани характеризується, з одного боку, різноманітністю фармакологічних ефектів, а з іншого – необхідністю певного часу для їх реалізації [52].

У ряді випадків терапія монопрепаратами валеріани виявляється недостатньо ефективною з точки зору усунення проявів супутньої вегетосудинної дистонії, а іноді потрібно посилення седативного або снодійного ефекту. З цією метою до валеріани у складі комбінованих препаратів додають

такі лікарські рослини як хміль звичайний, м'ята перцева, вахта трилиста, меліса лікарська, пасифлора тощо [52, 96].

Препарати півонії застосовують при комплексному лікуванні вегето-судинної дистонії, безсонні, що має невротичний характер, неврозів, епілепсії, гормональних розладах під час клімаксу, а також для боротьби з хронічним алкоголізмом. Настойка півонії заспокійливо впливає на ЦНС, знімає напругу, підвищує працездатність, усуває можливі тривожні і нав'язливі стани, а також різні фобії; під впливом настойки посилюється продукція гормонів ендорфінів, які здатні поліпшують настрій і сприяють психологічному комфорту людини [11, 31].

Препарати кропиви собачої регулюють функціональний стан ЦНС, чинять заспокійливу дію, знижують підвищену нервову збудливість, потенціюють снодійний ефект, проявляють антагонізм по відношенню до судорожної дії аналептиків. Ефективні при психоастенії, неврастенії і неврозах, що супроводжуються безсонням, почуттям напруженості і підвищеною реактивністю. Коригують функціональні розлади ЦНС і вегетативної нервової системи в преклімактеричному і клімактеричному періодах. Чинять негативну хронотропну дію, регулюють серцевий ритм при вегето-судинній дистонії, проявляють кардіотонічні властивості, знижують артеріальний тиск [80].

## 2.2 Аналіз номенклатури ноотропних засобів в Україні

На фармацевтичному ринку України, відповідно до класифікації АТС, ноотропні засоби представлені групами [47], наведеними в Додатку В табл. В.1.

Аналізуючи представлені дані, встановлено, що найбільшу частку ринку ноотропних засобів займає «Пірацетам» та його комбінації – 22%, значну частку мають «Вінпоцетин» – 15 % та «Цитиколін» – 10%, незначною долею характеризуються «ГАМК», «Фенібут» та «Мемантин» по 6 %, «Ксантин» та його похідні, «Мемікар» по 3 %.

Аналізуючи препарати за країною-виробником, встановлено, що вітчизняні ноотропні засоби займають 53 %, зарубіжні – 47 % (рис. 2.5).

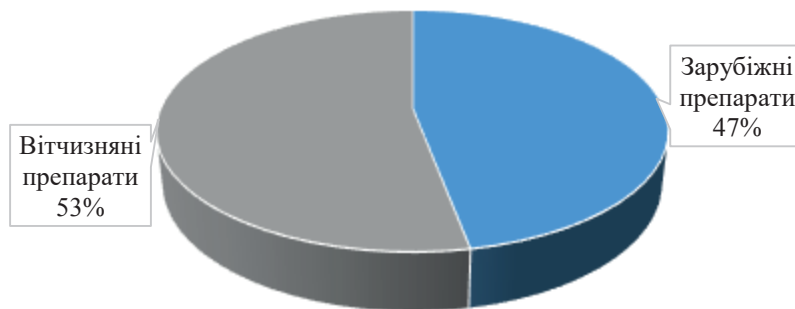


Рис. 2.5 Аналіз ноотропних засобів за країною-виробником

Відповідно до даного переліку нараховується 16 країн-виробників препаратів даної групи. В Україні випускають 46 найменувань ноотропних препаратів. Лідерами серед закордонних виробників є Німеччина (6 найменувань), Індія та Російська Федерація (по 5 найменувань), Польща (4 найменування), Словенія (3 найменування), Іспанія (2 найменування). Асортимент вітчизняних препаратів формують такі виробники: ВАТ «Дніпрофарм», (м. Дніпропетровськ), ВАТ «Хімфармзавод «Червоназірка» (м. Харків), Одеське ВХФП «Біостимулятор», АТ «Галичфарм» (Корпорація «Артеріум») (м. Київ), ВАТ «Фармак» (м. Київ), ТОВ «Ніко», (м. Макіївка Донецької обл.), ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (м. Київ), ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ), ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), ТОВ «Фармастарт» (м. Київ). Препарати майже рівномірно розподілились між вітчизняними виробниками.

Ноотропні лікарські засоби представлені в різних лікарських формах: таблетки, капсули, сиропи, пілюлі, суспензії, розчини для ін'єкцій, розчини для інфузій, розчини для перорального застосування, порошок дозований у пакетах. Аналіз показав, що найбільшою часткою характеризуються таблетки – 67 % та розчини для ін'єкцій – 21 %. Частка капсул становить 6 %, розчинів

для перорального застосування – 3 %, інші лікарські форми (краплі, гранули, порошок дозований у пакетах, розчини для інфузій) складають 3 % (рис 2.6).

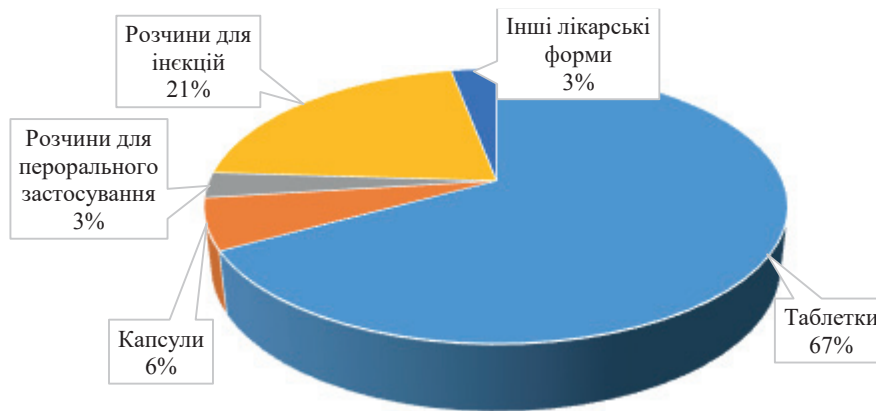


Рис 2.6 Аналіз ноотропних засобів за формою випуску

Аналізуючи стан фармацевтичного ринку України ноотропних препаратів за походженням встановлено, що синтетичні препарати займають 87 % ринку, препарати рослинного походження – 13 % (рис. 2.7).

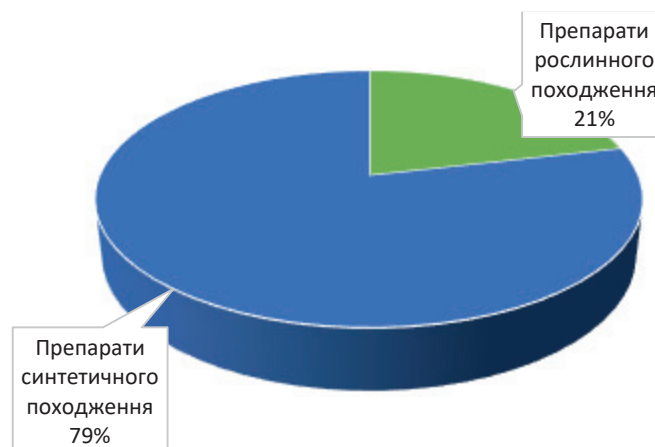


Рис 2.7 Аналіз ноотропних засобів за походженням

Синтетичні препарати представлені різними біологічно активними речовинами – групами комбінованих препаратів пірацетаму та його композицій, ГАМК та її похідних, вінпоцетину, фенібуту та ін. Препарати рослинного походження більш одноманітні як за хімічним складом (монопрепарати на основі листя *Ginkgo biloba*), так і за лікарською формою (10 препаратів у формі таблеток, 1– у формі крапель) (Додаток В табл. В.2) [85].

### 2.3 Аналіз номенклатури лікарських засобів сону лучного в Україні

Дослідження ринку лікарських засобів, які у своєму складі містять сон лучний показало, що сьогодні асортимент препаратів, до складу яких входить сон лучний, представлений 5 найменуваннями імпортного виробництва (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

#### Асортимент лікарських засобів сону лучного, представлених в Україні

Назва лікарського засобу / лікарська форма	Виробник / Країна	Склад лікарського засобу	Фармакологічна дія, застосування
1	2	3	4
Інцена / краплі	Richard Bittner AG, Австрія	Capsicum, Belladonna, <i>Pulsatilla</i> , Apis, Lachesis	Гострі та хронічні запальні або дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату та м'яких тканин, що супроводжуються больовим синдромом: артрити, остеоартрити, поліартрити, артрози, остеохондроз, травми, рани.
Еуфорбіум композитум назентропфен С / спрей назальний	«Biologische Heilmittel Heel GmbH», Німеччина	Argentum nitricum, Hepar sulfuris, Hydrargyrum biiodatum, Mucosa nasalis suis, Sinusitis-Nosode, Euphorbium, Luffa operculata, <i>Pulsatilla pratensis</i>	Протинабрякова, протизапальна, протівірусна, імунотропна і протиалергічна дії; показані при риніті різної етіології, гострому та хронічному синуситі.
Вібуркол / супозиторії ректальні	«Biologische Heilmittel Heel GmbH», Німеччина	Atropa Belladonna, Calcium carbonicum Hahnemanni, Matricaria recutita, Plantago major,	Застосовується у складі комплексної терапії (як жарознижуючий і протизапальний засіб) при лікуванні респіраторних захворювань у дітей, а також для зняття клініч

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4
		<i>Pulsatilla pratensis</i> , <i>Solanum dulcamara</i>	них проявів при прорізуванні молочних зубів.
Коризалія / таблетки	«Laboratoires Boiron», Франція	<i>Allium cepa</i> , <i>Belladonna</i> , <i>Sabadilla</i> , <i>Kalium bichromicum</i> , <i>Gelsemium sempervirens</i> , <i>Pulsatilla</i>	Препарат застосовують симптоматичного лікування захворювань ЛОР-органів: фарингіти, риніти, ларингіти, нежить.
Стодаль / сироп	«Laboratoires Boiron», Франція	<i>Pulsatilla</i> , <i>Anemone pulsatilla</i> , <i>Rumex crispus</i> , <i>Bryonia dioica</i> , <i>Ipecacuanha</i> , <i>Spongia tosta</i> , <i>Sticta pulmonaria</i> , <i>Antimonium tartaricum</i> , <i>Myocardium</i> , <i>Coccus cacti</i> , <i>Drosera</i>	Комплексний препарат, який має протизапальну та протикашльову дію. Застосовують для симптоматичного лікування кашлю у дітей та дорослих.

Як видно з даних табл. 2.1, засоби сону лучного представлені такими країнами виробниками, як Німеччина, Франція (по 2 найменування) та Австрія (1 найменування) у вигляді різних лікарських формах: краплі, спрей назальний, супозиторії ректальні, таблетки, сироп. Всі засоби належать до гомеопатичних лікарських засобів.

Стосовно показань до застосувань наведених препаратів встановлені відмінності, що обумовлені їх компонентним складом: засоби «Еуфорбіум композитум назентропфен С», «Коризалія», «Вібуркол» показані при респіраторно-вірусних захворюваннях, «Стодаль» - показаний для лікування кашлю; «Інцена» - для лікування гострих та хронічних запальних або дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату та м'яких тканин.

Таким чином, спираючись на результати проведеного аналітичного огляду препаратів фармацевтичного ринку України, що містять у своєму

складі сон лучний, встановлена відсутність препаратів вітчизняного виробництва. На ринку представлені лише гомеопатичні препарати імпорного виробництва у різних лікарських формах [79].

#### 2.4 Обґрунтування вибору об'єктів дослідження

Відомості, наведені у розділі 1, свідчать, що захворювання нервової системи включають патології різної етіології та симптоматики. Одними з найбільш поширених захворювань є неврози, що можуть виникати як під впливом зовнішніх стресових факторів, так і соматичних захворювань організму (тонзиліт, мігрень, гормональні порушення, захворювання серцево-судинної системи тощо). Серед основних клінічних форм неврозів виділяють неврас-тенію, депресію, порушення сну. Тому і їх лікування повинно бути комплексним, спрямованим на усунення етіопатогенетичних та симптоматичних чинників захворювання.

Для профілактики та лікування неврозів широко застосовуються фітотерапевтичні засоби, які містять комплекс різних груп біологічно активних речовин (БАР), впливають на внутріклітинні метаболічні процеси, усувають негативний вплив стресових факторів на організм та, на відміну від синтетичних транквілізаторів, не викликають звикання і залежності при тривалому застосуванні.

Як зазначено, у розділі 1 п. 1.2, основними напрямками фітотерапії неврозів є: нормалізація сну; покращання працездатності та підвищення загального тонуусу організму; застосування заспокійливих (седативних) засобів; усунення вегетативних розладів (зміни артеріального тиску, пульсу, слабкість тощо); лікування супутньої патології внутрішніх органів; усунення дефіциту БАР, що впливають на функціональну активність нервової системи (дефіцит вітамінів групи В; мінеральних речовин, зокрема, магній та кальцій).

Тому лікарські рослини (розділ 1 п. 1.2) та препарати на їх основі (розділ 2 п. 2.1-2.3) здатні реалізувати всі основні напрямки етіопатогенетичної тера-

пії у поєднанні з симптоматичним впливом на функції внутрішніх органів і систем організму, сприяти індивідуальному підходу та забезпечувати необхідну тривалість лікування з мінімальними побічними діями [82].

Попередньо також визначено, що саме представники родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* мають пріоритетне значення при виборі ЛР нейромедіаторної дії (розділ 1 п. 1.2). В даному аспекті нашу увагу привернули види ЛР з даних родин, що мають широке використання у народній або офіційній медицині, входять до складу лікарських засобів, представлені достатньою сировинною базою на території України (дикорослі або культивовані), проте відомості щодо їх хімічного складу, фармакологічних властивостей є обмеженими, відсутня вітчизняна нормативна документація тощо. Ці види є перспективними для їх фармакогностичного вивчення, дослідження фармакологічних властивостей з метою створення на їх основі фітотерапевтичних засобів.

Так, об'єктами нашого дослідження були обрані не лише такі широко поширені на території України ЛР, як м'яточник чорний, а й види, занесені до Червоної книги України (види сону, види рутвиці). Слід зауважити, що ці рослини розмножуються і розводяться і у ботанічних садах, і у господарствах з культивування та використання ЛР, а також їх сировина імпортується в Україну, тому обмежень щодо сировинної бази немає [159, 168].

## 2.5 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження була ЛРС:

- рутвиці смердючої трава (*Thalictri foetidi herba*), заготовлена в період цвітіння, постачальник «Світ трав», м. Харків;
- рутвиці смердючої корені (*Thalictri foetidi radices*), заготовлена в період цвітіння, постачальник «Світ трав», м. Харків;
- сону лучного трава (*Pulsatilla pretense herba*), заготовлена в період цвітіння, постачальник «Світ трав», м. Харків;

- м'яточнику чорного трава (*Ballotae nigrae herba*), яку заготовляли під час цвітіння на території Харківської області в період з червня по серпень 2014-2016 рр., серії №№ 1-5, постачальники «Світ трав» (м. Харків), «Лечец» (м. Київ), «Лекарственные травы для всех» (м. Чернігів).

Об'єктами дослідження були екстракти з ЛРС:

- трави м'яточнику чорного екстракт (рідкий, сухий)
- трави рутвиці смердючої екстракт (рідкий, сухий)
- трави соню лучного екстракт (рідкий)

Об'єктом дослідження була добавка дієтична комбінованого складу «Мемофіт» (виробник ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс», м. Харків).

## 2.6 Методи дослідження

### 2.6.1 Макро- та мікроскопічні дослідження лікарської рослинної сировини

Дослідження макро- та мікроскопічних ознак трави м'яточника чорного, трави соню лучного та трави рутвиці смердючої проводили на базі кафедри ботаніки НФаУ при консультативній підтримці проф. Гонтової Т.М. та доц. Сірої Л.М.

Для мікроскопічних досліджень використовували фіксовану у суміші етанол-гліцерин-вода (1:1:1) ЛРС. З метою анатомічного аналізу виготовляли тимчасові мікропрепарати за загальноприйнятими методиками [4]. Рідиною, що просвітлює, була суміш хлоралгідрат-вода-гліцерин (120:100:5); переглядали під мікроскопом МС 10 з використанням окулярів X5, X10 та об'єктивів X10, X40. Мікрофотографії були зроблені фотокамерою Samsung PL50.

## 2.6.2 Показники якості та технологічні параметри лікарської рослинної сировини

Визначення показників якості ЛРС здійснювали за методиками, наведеними у ДФУ 1.4: втрата в масі при висушуванні (п. 2.2.32), зола загальна (п. 2.4.6), сторонні домішки (п.2.8.2), зола, не розчинна в кислоті хлористоводневій (п.2.4.16), важкі метали (п. 2.4.27) [29].

Визначення технологічних параметрів ЛРС (об'ємна маса, насипна маса, питома маса, пористість, нарізність, вільний об'єм шару) проводили за методиками, наведеними у статті П.П. Ветрова та С.В. Гарної [16].

## 2.6.3 Тонкошарова хроматографія

При проведенні досліджень з апробації методик контролю якості м'яточнику чорного трави ідентифікацію методом ТШХ проводили відповідно до вимог монографії ЄФ 8.0 «Ballota» [132] та монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний» [30].

Визначення моносахаридів у траві сону лучного та рутвиці смердючої проводили за методикою БФ 2010 р. [119, 178].

*Випробовуваний розчин.* До 1.0 г здрібноної на порошок сировини (355) (2.9.12) додають 10 мл метанолу Р та 10 мл води Р, обробляють ультразвуком протягом 10 хв та фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка».

*Розчин порівняння.* 0.5 г ФСЗ ДФУ фруктози та по 0.2 г ФСЗ ДФУ глюкози, ФСЗ ДФУ сахарози, ФСЗ ДФУ лактози поміщають у мірну колбу місткістю 20 мл, розчиняють у 10 мл води Р, доводять об'єм до позначки водою Р та перемішують.

*Пластинка:* ТШХ- пластинка зі шаром силікагелю Р.

Пластину з нанесеними пробами поміщають в камеру зі сумішшю розчинників: *оцтова кислота льодяна Р – хлороформ Р – вода Р (70:60:10)*.

*Об'єм проб:* 1,5 мкл розчину порівняння та 10 мкл випробовуваного розчину.

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

*Висушування:* на повітрі.

*Суміш для виявлення:* 2 мл аніліну *P* і 2 г дифеніламіну *P* розчиняють у 100 мл метанолу *P*, додають 15 мл фосфорної кислоти *P* і перемішують.

*Виявлення:* обприскують сумішшю для виявлення і нагрівають при температурі 130 °С протягом 10 хвилин. Результати оцінюють при денному світлі.

*Результати:* результати оцінювали за послідовністю зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

При ідентифікації сапонінів трави соню лучного проводили за наведеною методикою [24]:

*Випробовуваний розчин.* Близько 2,5 г сировини, подрібненої до величини часток, що проходять крізь сито з отворами розміром 7 мм, поміщали у колбу з шліфом місткістю 50 мл, додавали 20 мл спирту 70 % і нагрівали на водяній бані із зворотним холодильником впродовж 20 хв, потім охолоджували і фільтрували через паперовий фільтр.

*Пластинка:* ТШХ- пластинка зі шаром силікагелю *P*.

Пластину з нанесеними пробами поміщають в камеру зі сумішшю розчинників: бутанол *P* – 96 % спирт етиловий *P* – аміак (7:2:5).

*Об'єм проби:* 4,0 мкл випробовуваного розчину.

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

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* обприскують 25 % спиртовим розчином фосфорновольфрамової кислоти *P* і нагрівають при температурі 105°С протягом 5 хв. Результати оцінюють при денному світлі.

*Результати:* результати оцінювали за послідовністю зон на хроматограмі – повинно спостерігатися зона коричневого кольору, не менше 3 зон рожево-фіолетового кольору; допускається виявлення інших зон.

## 2.6.4 Методи кількісного визначення біологічно активних сполук в рослинній сировині

### 2.6.4.1 Сума похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти в перерахунку на актеозид

Визначення проводили за методикою монографії ЄФ 8.0 «Ballota» [132] та ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний» [30].

*Вихідний розчин.* 1.000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) поміщали у колбу, додавали 90 мл *етанолу (50 %, об/об) Р*, нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджували і фільтрували у мірну колбу місткістю 100 мл. Колбу і фільтр промивали 10 мл *етанолу (50 %, об/об) Р*, промивну рідину додавали до фільтрату. Доводили об'єм розчину *етанолом (50%, об/об) Р* до 100.0 мл.

*Випробовуваний розчин.* 1.0 мл вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додавали, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл *0.5 М розчину хлористоводневої кислоти*, 2 мл розчину, що містив 100 г/л *натрію нітриту Р* і 100 г/л *натрію молібдату Р*, 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного Р*, доводили об'єм розчину *водою Р* до 10.0 мл.

*Компенсаційний розчин.* Поміщали 1.0 мл вихідного розчину у мірну колбу місткістю 10 мл, послідовно додавали, перемішуючи після кожного додавання, 2 мл *0.5 М розчину хлористоводневої кислоти* і 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного Р*, доводили об'єм розчину *водою Р* до 10.0 мл.

Відразу вимірювали оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин.

Вміст суми похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти, у перерахунку на актеозид, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 1000}{185 \cdot m}, \quad (2.1)$$

де:

$A$  - оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 525 нм;

$m$  - маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання актеозиду, що дорівнює 185.

#### 2.6.4.2 Сума похідних орто-дигідроксикоричної кислоти в перерахунку на хлорогенову кислоту

Визначення проводили за методикою монографії ДФУ 2.0 «Кропиви листя». Методика визначення є аналогічною, наведеній у попередньому розділі п. 2.6.4.1. Для перерахунку використовували питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, що дорівнював 188.

#### 2.6.4.3 Макро- та мікроелементи

Дослідження проводились на базі відділу аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища ім. А.Б. Бланка ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України під керівництвом завідувача лабораторії, канд.хім.наук К.М. Белікова.

Визначення кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили методом атомно-емісійної спектроскопії, що ґрунтується на випаровуванні золи рослин у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання і вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів [76].

Проби випарювали з кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму силою 16 А при експозиції 60 с. Як джерело збудження спектрів було використано ІВС-28. Спектри реєстрували на фотоплівці за допо-

могою спектрографа ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм та трилізною системою освітлення щілини.

Для розчинення міді та ванадію використовували нітратну кислоту, а при аналізі інших елементів – реактиви кваліфікації х.ч. та двічі очищену воду. Фотометрували лінії спектрів при довжині хвилі від 240 до 347 нм у пробах у порівнянні з державними зразками суміші мінеральних елементів, що відповідають складу різнотрав'я, за допомогою мікрофотометра МФ-4. Відносне стандартне відхилення (для п'яти паралельних вимірів) не перевищувало 20 % при визначенні чисельних величин концентрацій елементів.

Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння лінії і фону ( $S=S_{л+ф} - S_{ф}$ ) для спектрів проб ( $S_{пр}$ ) і градуювальних зразків (ГЗ) ( $S_{ГЗ}$ ). Градуювальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICOPM-23-27) у координатах: середнє значення різниці почорніння лінії та фону ( $S_{ГЗ}$ ) – логарифм вмісту елемента у ГЗ ( $\lg C$ ), де  $C$  виражено у відсотках до основи. За цим графіком знаходили вміст елемента в золі ( $a, \%$ ). Вміст елемента в рослинному матеріалі ( $x, \%$ ) знаходили за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M}, \quad (2.2)$$

де  $a$  – вміст елемента в золі (%),

$m$  – маса золи (г),

$M$  – маса сировини (г).

#### 2.6.4.4 Амінокислоти

Метод визначення заснований на екстракції вільних амінокислот із рослинної сировини та кислотному гідролізі рослинних препаратів з наступним аналізом гідролізатів методом високоефективної рідинної хроматографії з передколунковою дериватизацією 9-флуоренілметоксикарбоніл хлоридом

(FМОС) та о-фталевим альдегідом (ОРА) з наступною детекцією флуоресцентним детектором [138, 141, 142].

Хроматографічне розділення проводили на рідинному хроматографі Agilent 1200 (Agilent technologies, США). Колонка Zorbax AAA довжиною 150 мм, внутрішнім діаметром 4,6 мм, діаметр зерна сорбента 3 мкм. Мобільна фаза А - 40 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pH 7.8; В - АСN:MeOH: water (45:45:10, v/v/v). Режим розділення градієнтний із постійною швидкістю потоку 1,5 мл/хв. Температура термостату колонки 40 °С. Передколонкову дериватизацію проводили в автоматичному програмованому режимі з використанням FМОС реагента (Agilent 5061-3337) та ОРА реагента (Agilent 5061-3335). Детекція дериватизованих амінокислот реалізовувалася за допомогою флуоресцентного детектора.

Для визначення вільних амінокислот наважку перетертого до порошкоподібного стану препарату поміщали у віалу, додавали 4 мл водного розчину 0,1 N хлористоводневої кислоти та витримували на ультразвуковій бані при 80 °С впродовж 3 год.

Для визначення загальних амінокислот наважку препарату поміщали у віалу, додавали 1 мл водного розчину 6 N хлористоводневої кислоти та поміщали в термостат при 110 °С. Гідроліз проводили впродовж 24 год.

Ідентифікацію амінокислот проводили шляхом порівняння часу утримання з сумішшю стандартів амінокислот (Agilent 5061-3334). Вміст зв'язаних амінокислот визначали шляхом віднімання вмісту вільних амінокислот від їх загального вмісту.

#### 2.6.4.5 Моносахариди

Визначення вільних та загальних моносахаридів в рослинній сировині проводили методом газової хроматографії з мас-детектором (ГХ/МС), який заснований на екстракції вільних моносахаридів, кислотному гідролізі при визначенні загальних моносахаридів та отриманні ацетатів їх альдонітриль-

них похідних з подальшим аналізом методом газо-рідинної хромато-мас-спектрометрії [65, 108, 137].

Обладнання та умови хроматографічного розділення:

Хроматографічне розділення проводили на газовій хромато-мас-спектрометричній системі Agilent 6890N/5973inert (Agilent technologies, USA). Колонка капілярна HP-5ms (30m×0,25mm×0,25µm, Agilent technologies, USA). Температура випаровувача 250 °C, температура інтерфейсу 280 °C. Розділення проводили в режимі програмування температури – початкову температуру 160 °C витримували впродовж 8 хв, піднімали з градієнтом 5 °C/хв до 240 °C. Кінцеву температуру витримували впродовж 6 хв. Пробу об'ємом 1 мкл, вводили в режимі поділу потоку 1:50. Детектування проводили в режимі SCAN в діапазоні (38-400 m/z). Швидкість потоку газу носія через колонку 1,2 мл/хв. Ідентифікацію проводили за часом утримання стандартів моносахаридів та з використання бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби.

Пробопідготовка та аналіз рослинної сировини:

а) Вільні моносахариди

Рослинну сировину перетирали до порошкоподібного стану в скляній ступці. Наважку препарату поміщали в скляну віалу, додавали розчин 80% етилового спирту з внутрішнім стандартом із розрахунку 200 мкг на пробу. Екстракцію вільних моносахаридів проводили на ультразвуковій бані при 80 °C впродовж 3 год. Відбирали 0,6 мл екстракту та упарювали досуха на роторному випарнику.

б) Загальні моносахариди

До наважки препарату додавали 2 мл 2М трифтороцтової кислоти. Гідроліз проводили при 100 °C, впродовж 6 годин. Гідролізат упарювали та промивали водою до видалення трифтороцтової кислоти. Ресуспендували додаванням 2 мл води. Відбирали 0,6 мл екстракту та упарювали досуха на роторному випарнику.

### с) Отримання ацетатів альдонітрильних похідних

Для отримання альдонітрильних похідних моносахаридів додавали 0,3 мл дериватизуючого реактиву (32 мг/мл гідроксиламіну солянокислого, 40 мг/мл 4-диметиламінопіридин в суміші піридин-метанол (4:1 v/v) ). Розчинений екстракт витримували впродовж 25 хв при 80 °С. Для ацетилювання альдонітрильних похідних моносахаридів додавали 0,3 мл оцтового ангідриду та витримували впродовж 25 хв при 80 °С. До реакційної суміші додавали 0,3 мл дихлоретану, надлишок дериватизаційних реагентів видаляли подвійною екстракцією 1 N розчином хлористоводневої кислоти та води. Дихлоретановий шар відбирали та аналізували методом газової хромато-мас-спектрометрії.

Ідентифікацію моносахаридів досліджуваної суміші проводили шляхом порівняння часу утримання стандартних моносахаридів або з використання бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби. В якості внутрішнього стандарту використовували розчин сорбітолу [65, 108, 137].

#### 2.6.4.6 Фенольні сполуки

Для визначення фенольних сполук застосовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [74].

Хроматографування досліджуваних зразків проводили на рідинному хроматографі Shimadzu HPLC-system, ser.20, обладнаному діодноматричним детектором в таких умовах:

- колонка Phenomenex Luna C18(2), розміром 250 мм x 4,6 мм, розмір часток 5 мкм;
- температура колонки – 35 °С;
- довжина хвилі детектування – 330 нм (для гідроксикорчних кислот, глікозидів флавоноїдів), 350 нм (для агліконів флавоноїдів), 280 нм (для дубильних речовин);

- 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, %
0–5	95	5
5–35	95 → 75	5 → 25
35–40	75	25
40–60	75 → 50	25 → 50
60–65	50 → 20	50 → 80
65–70	20	80
70–85	95	5

Розрахунки вмісту фенольних сполук (X,%) проводили за формулою (без врахування вмісту вологи):

$$X = \frac{A_{pr} \times m_{st} \times V_{pr} \times P \times 100}{A_{st} \times V_{st} \times m_{pr} \times 100}, \text{ де} \quad (2.3)$$

$A_{pr}$  – площа піку речовини на хроматограмі досліджуваного розчину;

$A_{st}$  – площа піку речовини на хроматограмі стандартного розчину;

$m_{st}$  – маса стандартного зразка речовини в стандартному розчині, мг;

$m_t$  – маса препарату, мг;

$V_{pr}$  – розведення досліджуваного розчину, мл;

$V_{st}$  – розведення стандартного розчину, мл;

$P$  – активність стандарту, %

Визначення вмісту флавоноїдів у ЛРС проводили за методикою:

1.000 здрібненої на порошок сировини поміщали у мірну колбу зі шліфом ємністю 150 мл, додавали 30 мл 50 % етанолу  $P$ . Колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 30 хв. Вміст колби фільтрували в мірну колбу ємністю 100 мл. Вату з сировиною поміщали в колбу для екстрагування і додавали 30 мл 50 % етанолу  $P$ . Одержаний екстракт фільтрували в ту саму колбу. Після охолодження об'єм екстракту доводили 50 % етанолом  $P$  до мітки і перемішували (розчин А).

У мірну колбу ємністю 25 мл поміщали 1 мл розчину А, 1 мл 5 % розчину алюмінію хлориду в 95 % етанолі і доводили об'єм розчину 95 % етанолом Р до мітки. Через 40-45 хв вимірювали оптичну густина розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 400 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин, що складався з 1 мл розчину А, 1 мл кислоти оцтової розведеної Р, доведений 95 % етанолом Р до мітки у мірній колбі ємністю 25 мл.

Паралельно вимірювали оптичну густина розчину Державного стандартного зразка рутину.

#### 2.6.4.7 Жирні кислоти

Визначення жирних кислот в рослинній сировині проводили методом, який заснований на отриманні метилових ефірів жирних кислот з подальшим аналізом методом газо-рідинної хромато-мас-спектрометрії [135, 180].

Обладнання та умови хроматографічного розділення:

Хроматографічне розділення проводили на газовій хромато-мас-спектрометричній системі Agilent 6890N/5973inert (Agilent technologies, USA). Колонка капілярна HP-5ms (30m×0,25mm×0,25µm, Agilent technologies, USA). Температура випаровувача 250 °С, температура інтерфейсу 280 °С. Розділення проводили в режимі програмування температури - початкову температуру 60 °С витримували впродовж 4 хв, піднімали з градієнтом 4 °С/хв до 250 °С, витримували 6 хв, з градієнтом 20 °С піднімали до 300 °С, витримували 5 хв. Пробу об'ємом 1 мкл, вводили в режимі поділу потоку 1:20. Детектування проводили в режимі SCAN в діапазоні (38-400 m/z). Швидкість потоку газу носія через колонку 1,0 мл/хв. Ідентифікацію проводили з використання бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби.

Пробопідготовка та аналіз рослинної сировини:

Рослинну сировину перетирали до порошкоподібного стану в скляній ступці. Наважку препарату поміщали в скляну віалу та додавали реакційну суміш із метанолу-толуолу-сірчаної кислоти (44:20:2 v/v) 2 мл на пробу та розчин внутрішнього стандарту в гептані 0,3 мл із розрахунку 200 мкг на пробу. Досліджувану пробу витримували при температурі 80 °С впродовж 2 годин на ультразвуковій бані, охолоджували до кімнатної температури, центрифугували 10 хв при 5000 об/хв. Відбирали 0,2 мл верхньої гексанової фази, яка містить метилові естери жирних кислот.

Ідентифікацію метилових естерів жирних кислот досліджуваної суміші проводили шляхом порівняння часів утримування стандартної суміші метилових ефірів жирних кислот бактерій (Supelco, USA) та з використання бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби. В якості внутрішнього стандарту використовували розчин ундеканової кислоти (C11:0).

Маса жирної кислоти (X, мг/г) розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_x \cdot m_{\text{внст}} \cdot 1000}{S_{\text{внст}} \cdot m}, \quad (2.4)$$

де  $m_{\text{внст}}$  – маса внутрішнього стандарту на пробу

$m$  – наважка препарату

$S_x$  – площа піку досліджуваної речовини

$S_{\text{внст}}$  – площа піку внутрішнього стандарту

#### 2.6.5 Показники якості та технологічні параметри сухих екстрактів

Визначення показників: втрата в масі при висушуванні, зола загальна, зола, не розчинна в кислоті хлористоводневій, сторонні домішки проводили у відповідності до вимог ДФУ. Визначення технологічних параметрів сухих екстрактів проводили за методиками ДФУ п. 2.9.12 [29].

## 2.6.6 Фармакологічні методи

Фармакологічні дослідження проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету при консультативній підтримці к. б. н., завідувачем біохімічним сектором Абрамової Л.П.

### 2.6.6.1 Нейротропна дія

Нейротропну активність рідких екстрактів трави м'яточнику чорного, трави рутвиці смердючої, трави сону лучного та капсул «Мемофіт» вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження [18, 28], що відтворювали протягом 5-ти, 15-ти та 30-ти діб, на 36 щурах лінії WAG середньою вагою 210–230 г. Імобілізаційний стрес моделювали шляхом щоденного утримування щурів впродовж 5 год у пластикових клітках-пеналах. Тварин було розподілено на 6 груп по 6 тварин у кожній групі. Тваринам 1-ї групи – інтактні (умовна норма), та тваринам 2-ї групи перорально внутрішньошлунково через зонд вводили дистильовану воду об'ємом 1,5 мл. Тваринам 3-ї, 4-ї, 5-ї та 6-ї груп перорально внутрішньошлунково через зонд вводили по 0,5 мл, 1,0 мл, 1,5 мл та 2,0 мл відповідно рідких екстрактів трави м'яточнику чорного та трави рутвиці смердючої кожного дня за годину до експозиції стресу.

Тварин всіх груп декапітували під ефірним наркозом через 5 год після моделювання імобілізаційного стресу, тобто на фоні максимальної експозиції стресу. Для дослідження використовували сироватку крові. Визначали перекисне окиснювання ліпідів (ПОЛ), а саме: рівень первинних продуктів окиснення – дієнових кон'югатів (ДК) та вторинних продуктів – малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометричним методом [93]. Також спектрофотометричним методом визначали стан антиоксидантної системи, а саме: активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) [49].

#### 2.6.6.2 Гостра токсичність

Експериментальне дослідження гострої токсичності капсул «Мемофіт» проводилося в повній відповідності з методичними рекомендаціями [33].

Дослідження були проведені на 24 статевозрілих щурах самцях лінії WAG масою 200-220 г з дотриманням правил роботи з лабораторними тваринами відповідно до діючих вимог «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей» [62]. Для експерименту вибиралися тварини після проходження карантину протягом 14 днів, які перебували на стандартній дієті в умовах віварію ХНМУ та отримували гранульований корм за встановленими нормами з вільним доступом до води.

Тварини були розділені на 4 групи (по 6 щурів в кожній). Першу групу склали інтактні тварини; тваринам другої, третьої і четвертої груп внутрішньошлунково вводили досліджуваний засіб в дозі 2000 мг/кг, 5000 мг/кг і 10000 мг/кг відповідно. Спостереження за тваринами по реєстрації можливих симптомів інтоксикації в динаміці проводили безперервно протягом 24 годин з моменту першого введення досліджуваного засобу, а потім протягом 13 днів 1 раз на добу.

Отримані результати обробляли загальноприйнятими методами з використанням програми Statgraf, оцінюючи ймовірність на рівні значущості не менше 95% ( $P < 0,05$ ) з використанням критерію t Стьюдента [67].

#### Висновки до розділу 2

1. Проаналізовано асортимент седативних та снодійних засобів та встановлено, що фармацевтичні підприємства України займають 76,70 % ринку. Визначено, що засоби рослинного походження мають частку понад 70 %, серед яких монопрепарати представлені препаратами валеріани, півонії

та кропиви собачої. Слід зазначити і одноманітність лікарських форм для цієї групи – настойка, пачка/фільтр пакет.

2. Проаналізовано ринок ноотропних засобів в Україні та встановлено, що препарати вітчизняного виробництва займають 57 % ринку. Аналіз ноотропних засобів за формою випуску показав, що препарати представлені в різних лікарських формах: таблетки, капсули, сиропи, пілюлі, суспензії, розчини для ін'єкцій, розчини для інфузій, розчини для перорального застосування, порошок дозований у пакетах. Найбільшою часткою характеризуються таблетки – 67 % та розчини для ін'єкцій – 21 %. Надзвичайно низькою долею ринку характеризуються препарати рослинного походження – 13 %, які представлені лише препаратами *Ginkgo biloba* у формі таблеток, за виключенням одного препарату у вигляді крапель.

3. Встановлено, що асортимент препаратів, до складу яких входить сон лучний, представлений 5 найменуваннями лише імпортного виробництва. На ринку представлені тільки гомеопатичні засоби у різних лікарських формах: краплі, спрей назальний, супозиторії ректальні, таблетки, сироп.

4. Обґрунтовано вибір рослинних об'єктів для фармакогностичного та фармакологічного дослідження, перспективних для розробки на їх основі фітотерапевтичних засобів: рутвиці смердючої трава та корені, сону лучного трава, м'яточнику чорного трава; екстракти з вищенаведених видів ЛРС; добавка дієтична комбінованого складу «Мемофіт».

5. У розділі наведено використані в роботі методи дослідження.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 40-43. (особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)

2. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні / *ScienceRise*. 2015. № 11/4 (16). С. 30-36. (особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)
3. Савельєва О. В. Шумова Г. С., Владимірова І. М. Огляд лікарських засобів на основі сону лучного, представлених на ринку України. *Хімія природних сполук: матеріали Наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 21-22 квітня 2016 р., Тернопіль, 2016. С. 115-116.*
4. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Раціональна фітотерапія неврозів / *Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття – університет здоров'я: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю, м. Київ, 29 травн. 2015 р. Фітотерапія. Часопис. – 2015. С. 74-75.*
5. Savelieva E. V. Shumova G. S., Vladymyrova I. M. Possibilities of Small Pasque-flower herb using as perspective plant. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 21, 2016. In 2 vol. Vol.1. Kharkiv, 2016. P. 115.*

### РОЗДІЛ 3

## ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ВИДІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

3.1 Дослідження з апробації методик контролю якості м'яточнику чорного трави

Дослідження проводились під керівництвом начальника відділу ДФУ докт. фарм. наук, ст.н.с. Котова А. Г. та завідувача сектору «Експериментальна підтримка розробки монографій на ЛРС» ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» ст.н.с. Котової Е. Е.

Трава м'яточнику чорного широко використовується народною медициною та викликає практичний інтерес науковців як перспективний для дослідження вид ЛРС [84], що робить актуальним проведення науководослідних робіт із апробації методик контролю якості монографії «М'яточник чорний», яка увійшла до ДФУ 2.0 Т.3 для з'ясування питання про доречність внесення національних вимог.

При стандартизації сировини, у відповідності до вимог, вищенаведених фармакопей, було визначено нормування показників таких, як ідентифікація (визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак), тонкошарова хроматографія (визначення хлорогенової кислоти та рутину), втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 13 %), кількісний вміст суми похідних орто-дигідроксикоричної кислоти у перерахунку на актеозид (не менше 1,5 %).

*Макроскопічні діагностичні ознаки.* Трава цільна, поламана або різана. Стебла (рис. 3.1.1) чотиригранні, реберчасті, порожнисті, темно-зелені або брунатні, більш або менш опушені. Листя (рис. 3.1.2) черешкове; листкова пластинка яйцеподібна або округло-овальна (завширшки 2-4 см), зморшкувата, із округлою чи широко-клиноподібною основою, зарубчасто-пилчастим

краєм; обидві поверхні бурувато-зелені, вкриті сріблястими волосками; жилки вдавлене на верхній поверхні й виступають на нижній.



Рис. 3.1 Стебло і листя середньої та верхньої формацій м'яточника чорного

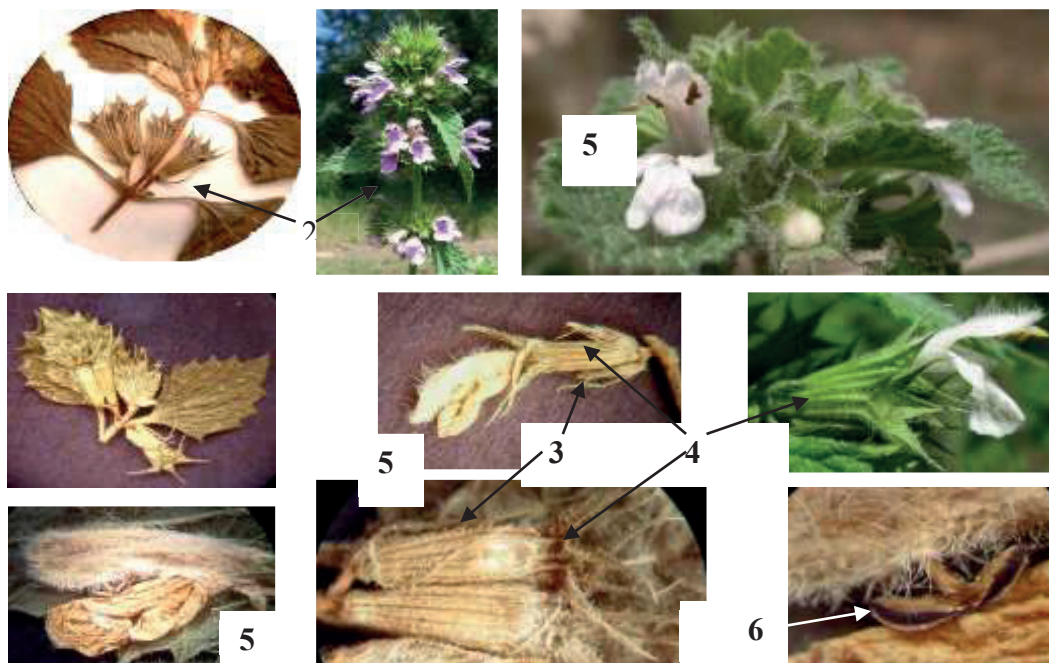


Рис. 3.2 Суцвіття, квітки та їх складові м'яточника чорного: 1 – півзонтики; 2 – переривчастий тирс; 3 – приквітки; 4 – чашечка; 5 – двогубий віночок; 6 – пиляки тичинок

Квітки майже сидячі, зібрані у щільні пазушні півзонтики (рис. 3.2.1) і утворюють щільний на верхівках колосоподібний переривчастий тирс (рис. 3.2.2); приквітки (рис. 3.2.3) лінійно-шиловидні, опушені; чашечка (рис. 3.2.4) завдовжки 7-10 мм, густо опушена, із 10 виступаючими жилками, більш чи менш правильна, лійкоподібна, зубці у 2-2,5 рази коротші за трубо-

чку, трикутно-відтягнуті, загострені, відстовбурчені, з жорстким вістрям, після цвітіння чашечка відкрита; віночок (рис. 3.2.5) пурпуровий, бруднуваторожевий, зрідка білий, двогубий, верхня губа довгаста, трохи вигнута, дволопатева, коротша за нижню, опушена по краю і на поверхні, нижня губа трилопатева, середня лопать виїмчаста, трубка не довша за чашечку, в середині з кільцем волосків; тичинки 4, розміщені під верхньою губою віночка, бічні трохи довші серединних, з крупними парними пиляками (рис. 3.2.6); маточка з двуроздільною приймочкою, верхньою чотиригніздою зав'яззю; горішки зверху опуклі.

Здрібнена сировина. Стебла помітно чотиригранні, подовжньо штрихуваті, темно-зелені або червонувато-коричневі, більш або менш опушені. Листки сірувато-зелені, черешкові, пластинка овальна або округла, (2-4) см завширшки, із неправильно городчастим краєм та клиноподібною або серцеподібною основою; обидві поверхні вкриті численними білуватими волосками; жилкування перисте, виступає на нижній поверхні, дещо вдавлене на верхній. Квітки сидячі або на дуже коротких квітконіжках, чашечка лійкоподібна, густо опушена, із 10 виступаючими жилками та 5 нерівними, широко овальними зубцями; віночок із трубочкою, дещо коротшою за трубочку чашечки, пурпуровий, двогубий, верхня губа його опушена на зовнішній поверхні, нижня губа із 3 лопатями, середня із них виїмчаста (рис. 3.3.1, рис. 3.3.2).



Рис. 3.3.1 Здрібнена м'яточника чорного трава



Рис. 3.3.2 Здрібнена на порошок м'яточника чорного трава

*Мікроскопічні діагностичні ознаки.* Сировину подрібнюють на порошок (355) (ДФУ 1.4 п. 2.9.12). Порошок сріблясто-зелений, дещо пухнастий, складається із фрагментів стебел, різних частин листкової пластинки, черешка та суцвіття, окремих квіток та їх частин, відокремлених волосків та їх фрагментів (рис. 3.4). Переглядають під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоралгідрату Р*.

У порошку виявляються такі діагностичні структури (рис. 3.4, 3.5, 3.6, 3.7): в епідермі по краю, над жилками, на поверхні листкової пластинки, черешка, стебел, приквіток, чашечки та віночка – численні довгі, гострі покривні волоски (рис. 3.4.1.) із 2-6 бородавчастих клітин, зчленованих суглобоподібно, розширеною базальною клітиною, що занурена у підведену розетку з 4-8 клітин з потовщеними прямими стінками; залозисті волоски (рис. 3.4.2.) із одноклітинною короткою ніжкою та кулястою 1-2-клітинною голівкою. У фрагментах листкової пластинки з нижнього боку (рис. 3.5.А.) епідермальні клітині глибокозвивистостінні, з радіальними складочками кутикули; продишові апарати (2.8.3) діацитні та аномоцитні з 3-4 біляпродиховими клітинами; прості покривні волоски; зрідка зустрічаються залозисті волоски; ефіроолійні залозки із коротенькою одноклітинною ніжкою та голівкою із 8 клітин, розташованих радіально. У фрагментах листкової пластинки з верхньої сторони (рис. 3.4.4.Б) розпізнаються великі, слабозвивистостінні епідермальні клітині і субепідермальна палісадна паренхіма; продиши майже відсутні, у значній кількості прості покривні волоски з бородавчастою кутикулою, трапляються залозисті волоски з 2-клітинною голівкою та одноклітинною ніжкою, зрідка – з 2-3-клітинною ніжкою. Фрагменти стебел (рис. 3.4.5) у поздовжньому (рис. 3.6.А) і поперечному (рис. 3.6.Б) січеннях з епідермальними покривними і залозистими волосками, групами кутової коленхіми у ребрах, масивами трахеальних елементів ксилеми, кільчастих та спіральних судин, хлоренхіми і серцевинної паренхіми.

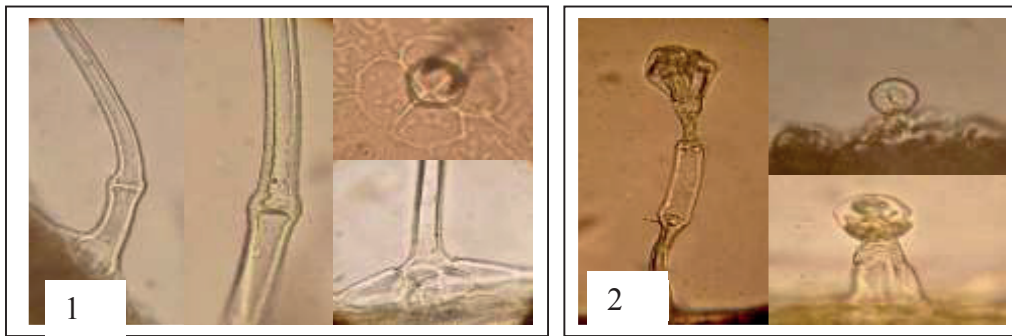


Рис. 3.4 Волоски стебел, листя, приквіток і чашечки м'ятчника чорного: 1 – прості покривні волоски, 2 – залозисті волоски

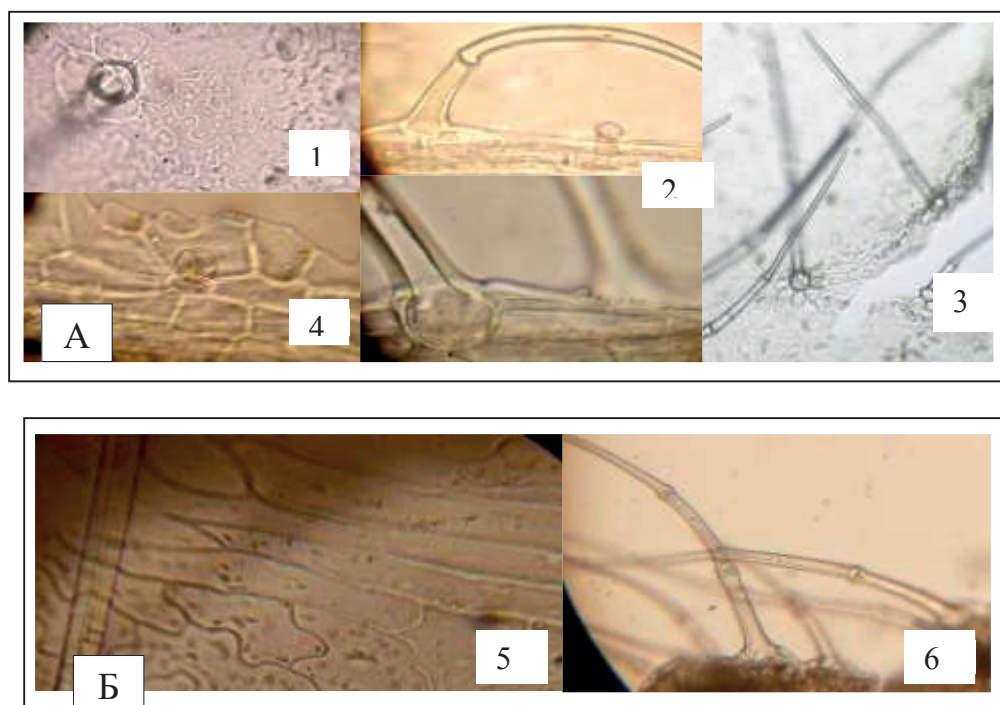


Рис. 3.5 Фрагменти листкової пластинки з нижнього боку (А) та верхнього боку (Б) м'ятчника чорного: 1 – глибокозвивистостінні епідермальні клітини з радіальними складочками кутикули; 2 – прості покривні волоски; 3 – залозисті волоски; 4 – ефіроолійні залозки; 5 – великі, слабозвивистостінні епідермальні клітини і субепідермальна палисадна паренхіма; 6 – прості покривні волоски з бородавчастою кутикулою

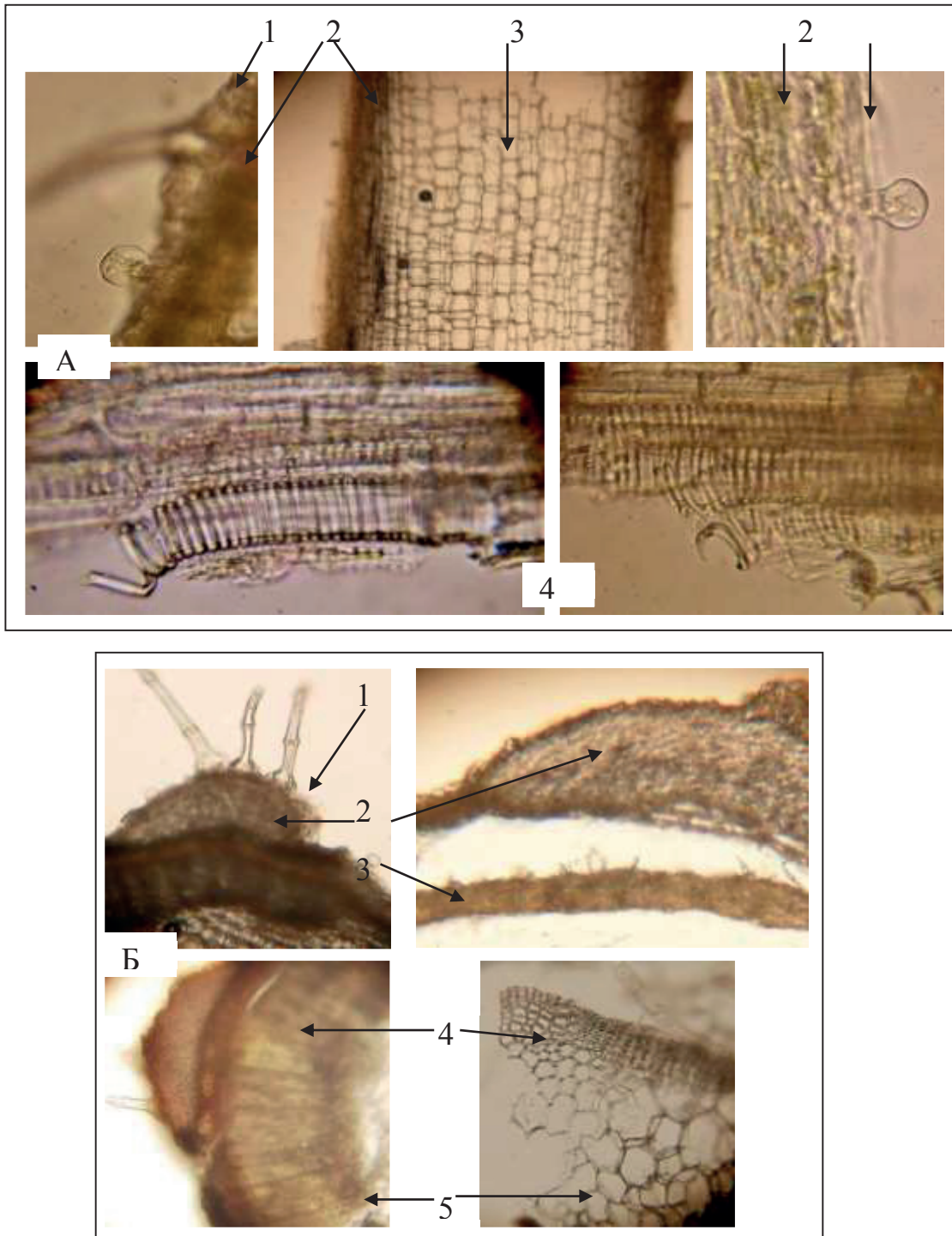


Рис. 3.6 Фрагменти стебел м'яточника чорного

А. Поздовжнє січення: 1 – епідерма з трихомами; 2 – кора хлоренхіма; 3 – серцевинна паренхіма; 4 – спіральні та кільчасті судини

Б. Поперечне січення: 1 – епідерма з трихомами; 2 – ребра з коліновою; 3 – кора хлоренхіма; 4 – масиви ксилеми; 5 – серцевинна паренхіма

На рис. 3.7 наведені частини та фрагменти квітки м'яточника чорного, особливою будови якоє є наявність різних видів волосків та трихом.

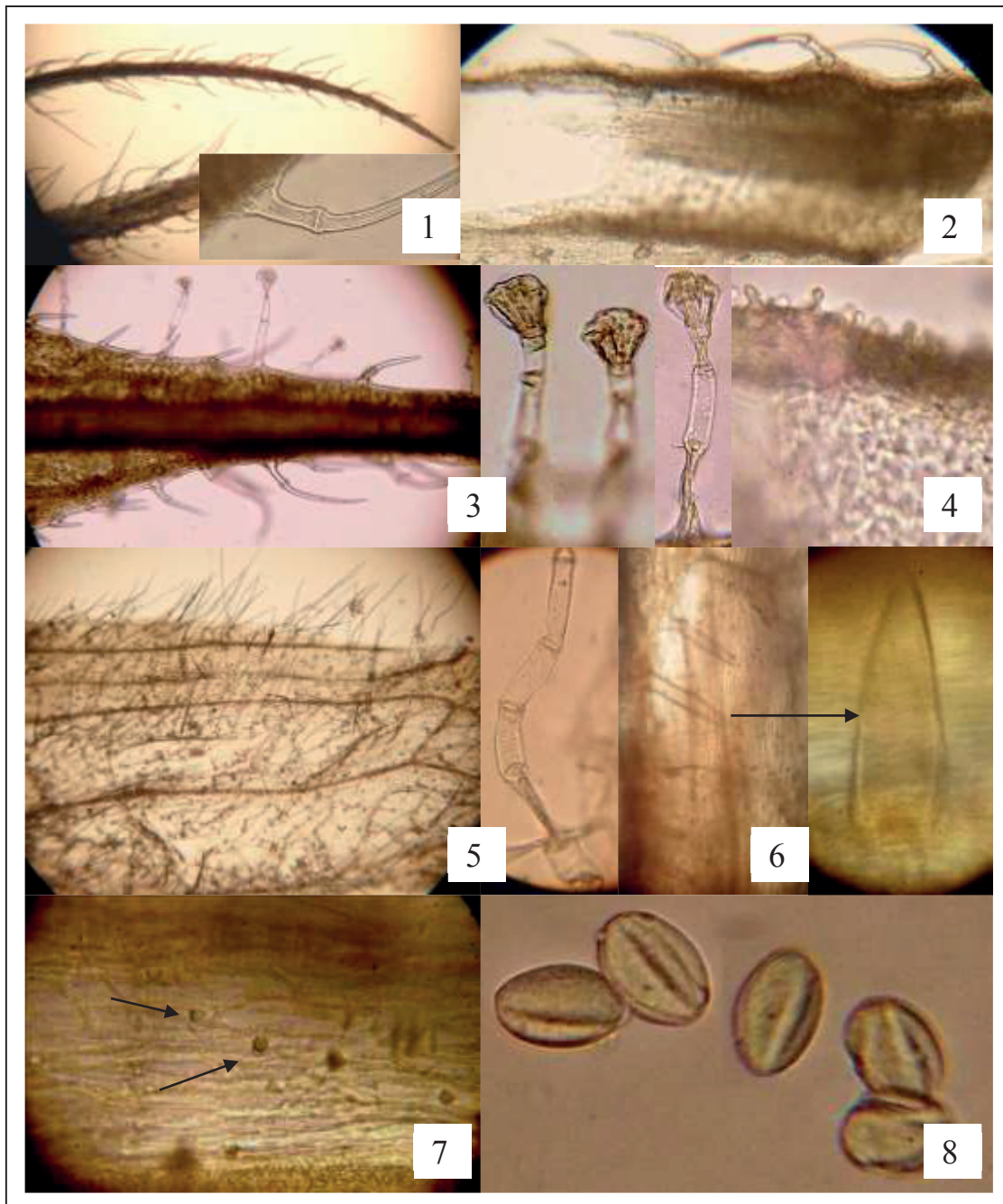


Рис. 3.7 Частини та фрагменти квітки м'яточника чорного: 1 – волоски приквіткових листочків; 2 – волоски трубки чашечки; 3 – залозисті волоски епідерми зубчику чашечки; 4 – сосочкоподібна внутрішня епідерма губи віночка; 5 – покривні волоски губи віночка; 6 – трихоми волосистого кільця трубки віночка; 7 – друзи в епідермі трубки віночка; 8 – пилок

Фрагменти квіток (рис. 3.7): приквіткові листочки (рис. 3.7.1.) і трубка чашечки (рис. 3.7.2.) рясно опушені типовими волосками; епідерма зубців (рис. 3.7.3.) відрізняється наявністю залозистих волосків з довгою 3-4-клітинною ніжкою і крупною 2-клітинною голівкою; внутрішня епідерма губ (рис. 3.7.4.) сосочкоподібна, покривні волоски з тонкими оболонками, що спадаються, і штрихувато-бородавчастою кутикулою; трубка віночка (рис. 3.7.5.) в середині з кільцем крупних конічних волосків, в паренхімі дрібні друзи; пилкові зерна (рис. 3.7.5.) овально-напівкулясті, із 3 порами та гладенькою екзиною [94].

Ідентифікацію методом ТШХ проводили за методикою, наведеною у розділі 2 п. 2.6.3. *Результати*: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину (рис. 3.8) [90].

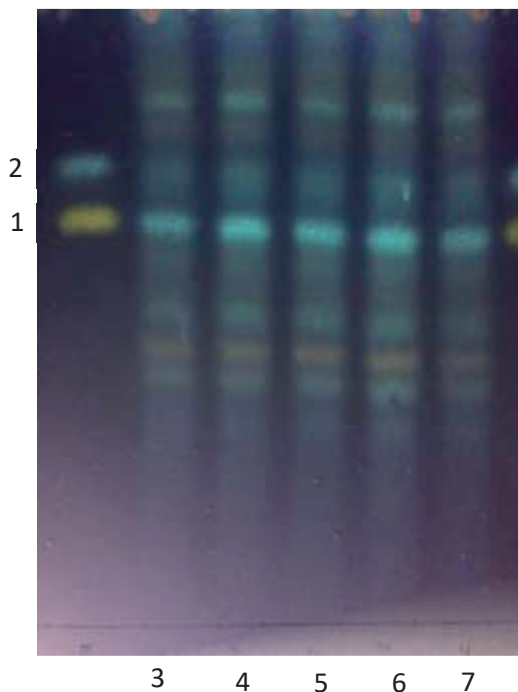


Рис. 3.8 Вид хроматограми в УФ-світлі 365 нм після обробки розчином, що містить 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р і 50 г/л макрогелю 400 Р у метанолі Р, ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р (зліва направо): 1 – СЗ рутину, 2 – СЗ хлорогенової кислоти, 3-7 – досліджувані зразки м'ятчнику чорного

У табл. 3.1 наведено нормування і результати визначення втрати в масі при висушуванні та золи загальної для зразків трави м'яточнику чорного [78].

Для всіх зразків встановлено відповідність до вимог за даними показниками. Кількісне визначення проводили за вмістом суми ортодигідроксикоричної кислоти за представленою методикою (розділ 2 п. 2.6.4.1). Для всіх зразків встановлено відповідність до вимог за показником «Кількісне визначення» (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Результати визначення показників якості  
м'яточнику чорного трави**

Показник	М'яточнику чорного трави				
	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5
Втрата в масі при висушуванні	10,43±0,25	10,21±0,19	10,84±0,20	9,42±0,18	10,73±0,21
Загальна зола	12,38±0,31	11,73±0,29	12,05±0,24	11,13±0,20	12,40±0,25
Вміст суми похідних ортодигідроксикоричної кислоти	2,50±0,01	2,60±0,02	2,40±0,02	2,50±0,01	2,60±0,01

3.2 Морфолого-анатомічне вивчення сону лучного трави і рутвиці смердючої трави

В Україні обмеженими є відомості щодо морфолого-анатомічного вивчення сону лучного трави і рутвиці смердючої трави, тому дані дослідження нами були проведені з метою детального фармакогностичного вивчення даних видів ЛРС і розробки нормативної документації [22, 143].

### 3.2.1 Сону лучного трава

*Морфологічні ознаки трави сону лучного (рис. 3.9).* Прикореневе листя зібране розеткою, з довгим черешком, спочатку густоволосисте, згодом – майже голе, видовжено-яйцеподібне, тричі перисторозсічене на лінійні або вузьколінійні загострені сегменти. Стебло квітконосне, довжиною 10-35 см, безлисте, з видовженими меживузлями. Квітконос густом'яковолосистий, прямостоячий, на верхівці зігнутий, несе одну пониклу квітку з покривалом. Листочки покривала лінійні, м'яковолосисті, зрості при основі. Квітка велика, діаметром 2-4 см, двостатева, правильна, з фіолетовою або чорно-фіолетовою віночкоподібною вузькодзвоникуватою оцвітиною. Квітколистки в двох колах по 3, яйцевидні або широкояйцевидні, на верхівці відігнуті назовні, з білим блискучим пухнастим опушенням. Квітколоже опукле. Вільних тичинок і маточок багато. Плід – багатогорішок, горішки з пірчастим волосистим стовпчиком.

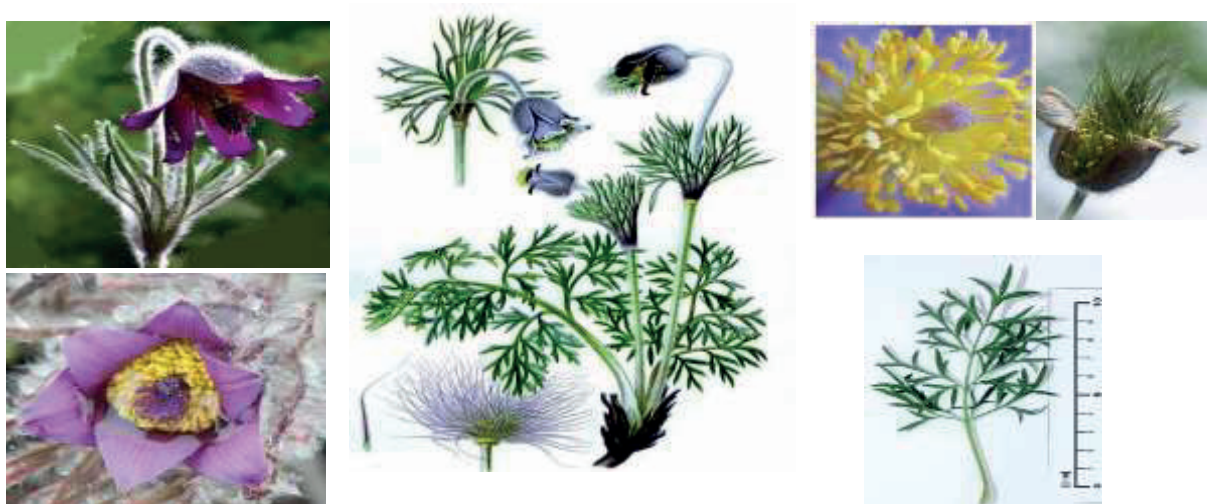


Рис. 3.9 Морфологічні ознаки трави сону лучного

*Анатомічні ознаки трави сону лучного для цілісної сировини (рис. 3.10).* Стебло пучково-перехідної будови, з великою серцевиною. Епідермальні клітини крупні, з товстим шаром складчастої кутикули. Рясно розміщені прості,

мертві довгі, тонкі, гострі волоски з піднесеною розеткою; зрідка зустрічаються секреторні залозки сферичної форми. Первинна кора вузька, 7-10-шарова. Субепідермальні 2-4 шари складає пухка коленхіма, а решту – хлоренхіма і шар дрібноклітинної ендодерми. Відкриті колатеральні провідні пучки більших і менших розмірів супроводжуються з боку флоєми склеренхімою і об'єднуються міжпучковою склеренхімою у щільне кільце. Флоєма добре розвинена, дрібноклітинна, ксилема представлена здебільшого спіральними судинами і лібриформом. Серцевинна паренхіма пухка, у центрі частково зруйнована.

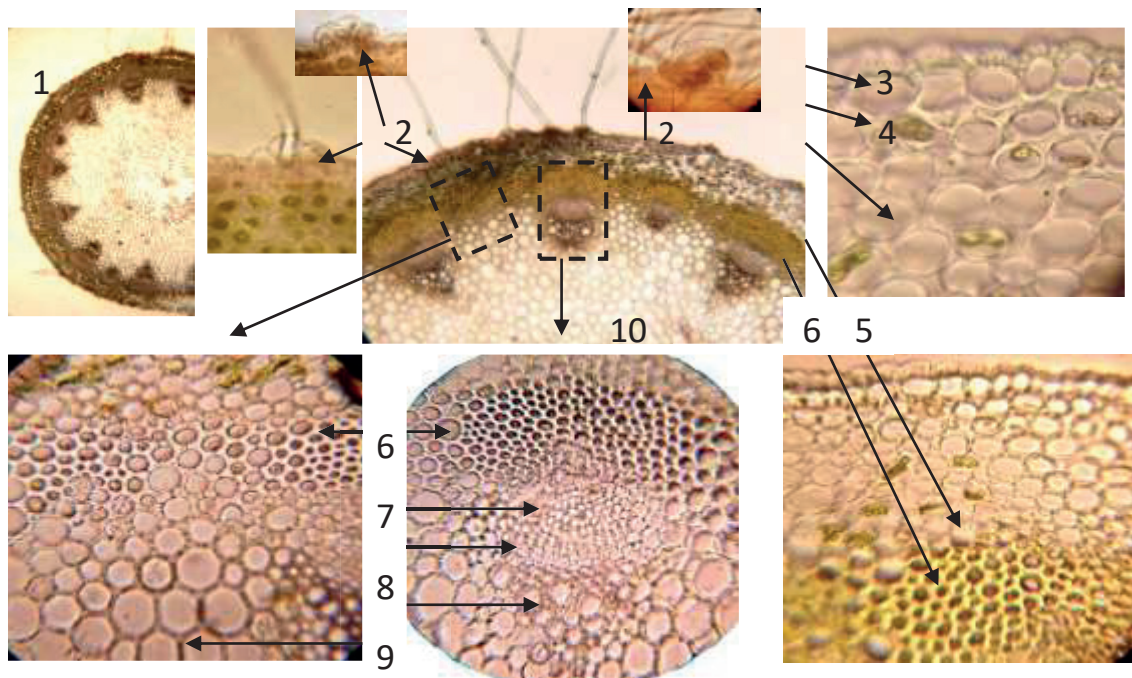


Рис. 3.10 Поперечні зрізи стебла (цілісна сировина) сону лучного  
1 – схема анатомічної будови, 2 – епідерма з волосками, залозками і кутикулою, 3 – коленхіма, 4 – хлоренхіма, 5 – ендодерма, 6 – склеренхіма, 7 – флоєма, 8 – камбій, 9 – ксилема, 10 – серцевинна паренхіма

*Анатомічні ознаки трави сону лучного для здрібненої на порошок сировини (355) (ДФУ п. 2.9.12). Рослинний порошок переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату Р. У порошку виявляються*

світло-зелені й фіолетові фрагменти частин і тканин надземних органів (рис. 3.11, рис. 3.12).

З поверхні епідерма стебла і приквіток з густим розміщенням мертвих одноклітинних довгих і тонких волосків, що мають при основі ключкоподібний заворот та піднесену розетку. Клітини епідерми вузькі, видовжені, з хвилястими і дещо стовщеними стінками, зрідка зустрічаються секретуючі залозки. Продихи вузькоовальні. Фрагменти стебла (рис. 3.11), його частин і тканин у поперечному і поздовжньому січенні: коленхіма, кора хлоренхіма, серцевинна паренхіма, склеренхімні волокна, складові провідних пучків, уривки спіральних судин.

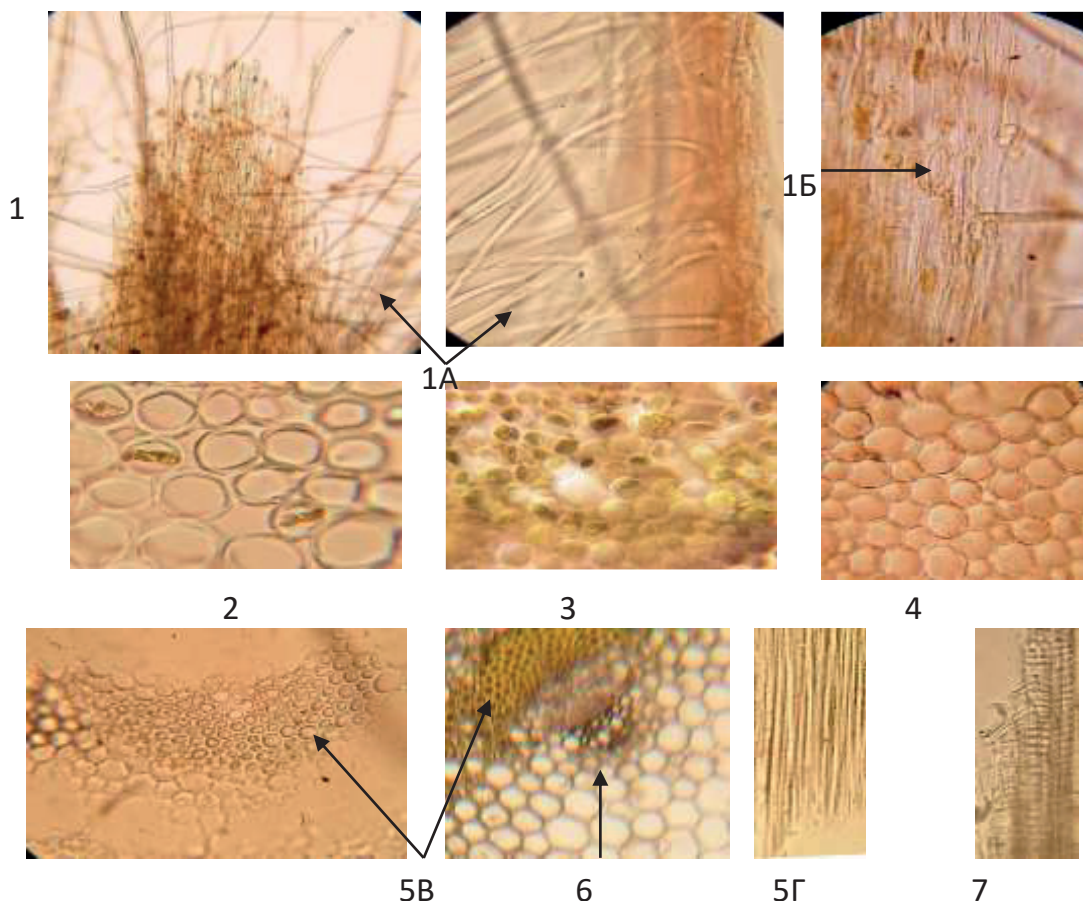


Рис. 3.11 Фрагменти частин і тканин стебла у порошку трави соню лучного: 1 – епідерма стебла з волосками (А) і продихами (Б), 2 – пухка коленхіма у поперечному січенні, 3 – кора хлоренхіма, 4 – серцевинна паренхіма, 5 – склеренхімні волокна у поперечному (В) і поздовжньому (Г) січенні, 6 – провідний пучок, 7 – спіральні судини ксилеми у поздовжньому січенні

Частини квітки та їх фрагменти (рис. 3.12): квітколистки з провідними пучками, епідерма квітколистків із 4-6-кутних клітин, прості типові волоски, залозисті волоски з темною одноклітинною голівкою. Також часті окремі волоски, їх частки, тичинки, пиляки з чоткоподібно стовщеними епідермальними клітинами, триборозенчастий пилок кулястої форми, маточки з сосочкоподібною епідермою приймочки, опушеним стовпчиком і зав'яззю, плодики горішки з опушеним стовпчиком [61].

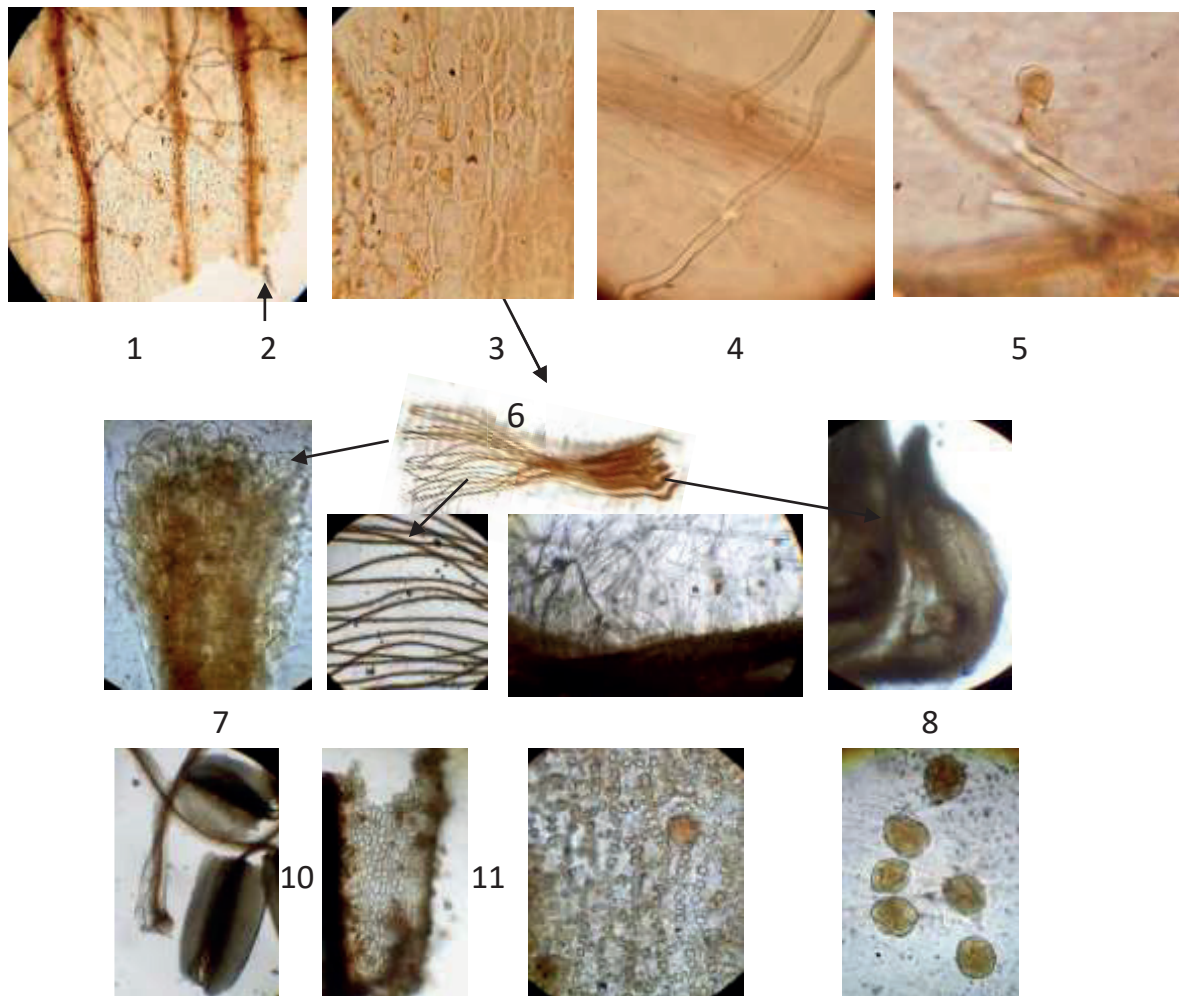


Рис. 3.12 Складові квітки та їх фрагменти у порошку трави соню лучного: 1 – фрагмент квітколистка, 2 – провідні пучки, 3 – епідерма квітколистка, 4 – прості волоски, 5 – залозистий головчастий волосок, 6 – пучок маточок, 7 – приймочка, 8 – стовпчики, 9 – зав'язь, 10 – тичинки, 11 – епідерма пиляків, 12 – пилок

### 3.2.2 Рутвиці смердючої трава

*Морфологічні ознаки* (рис. 3.13). Стебла прямостоячі, 10-60 см заввишки, сизо-зелені, часто при основі фіолетові, безлисті, а в середній і верхній зонах рівномірно облистяні. Листки почергові, низові на довгих (до 4 см) черешках, верхні – на коротших (1 см) черешках або майже сидячі, в обрисі широко-трикутні, три-, чотири-непарноперистоскладні довжиною до 20 см. Листочки складного листка дрібні, жорсткі, з нижньої сторони світліші. За формою округло-широкотрикутні чи яйцеподібні, неглибоко-трилопатеві, притуплені завширшки 2–15 мм, Край цілісний, загорнутий донизу.

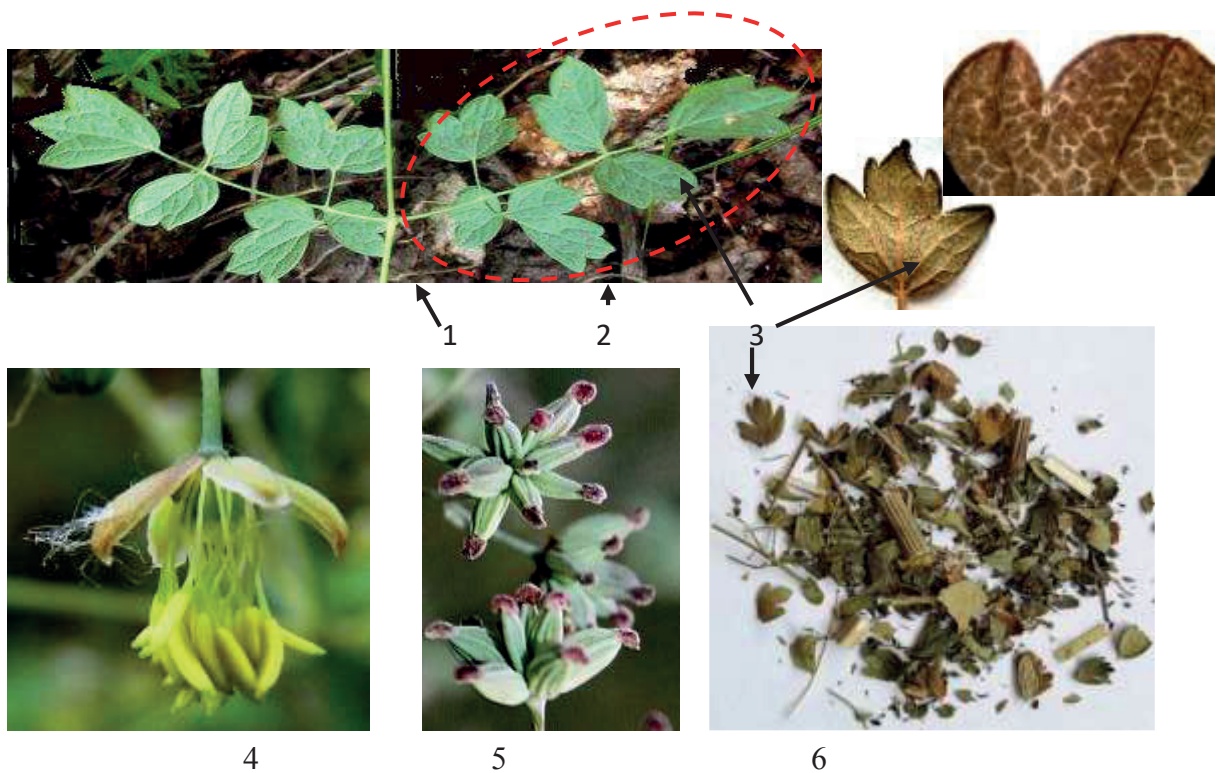


Рис. 3.13 Фрагменти органів, частин рутвиці смердючої та її сировина:  
 1 – рахіс тричі непарноперистоскладного листа, 2 – непарноперистоскладний лист третього порядку, 3 – листочок складного листа з загорнутим краєм, 4 – квітка, 5 – плоди багатосім'янки, 6 – подрібнена сировина

Суцвіття – розлога рихла волоть завдовжки 4–30 см, завширшки 3–20 см. Квітки численні, дрібні, правильні, двостатеві, на пониклих квітко-

ніжках завдовжки 0,5–4 см. Оцвітина проста, віночкоподібна, з 4 вільних яйцеподібних, бузково-зелених квітколистків. Тичинок більше 10, вони довші за маточки і оцвітину, мають жовтуваті, не потовщені тичинкові нитки і повислі жовті пиляки з вістрям на верхівці. Андроцей апокарпний, із 8–12 плодолистків, що утворюють майже сидячі багатосім'янки. Плодики сім'янки продовгувато-яйцеподібні, ребристі, стиснуті з боків, з прямим або слабо зігнутим носиком, опушені.

*Анатомічні ознаки.* Листя (рис. 3.14, рис. 3.15) склероморфне, з товстим шаром кутикули. Мезофіл 5-6-шаровий, більш чи менш щільний, з переважанням палісадної хлоренхіми і незначним об'ємом міжклітинників. Колатеральні пучки жилок з обмеженою кількістю провідних тканин і потужною склеренхімою під флоемою та над ксилемою безпосередньо в палісадній паренхімі. Судини тонкі, спіральні; склеренхімні обкладкові волокна із значно потовщеною оболонкою. Епідермальні клітини над жилками і по краю пластинки (рис. 3.14) утворюють сосочкуваті вирости. Кутикулярне нашарування складчасте, на поперечних зрізах (рис. 3.14) – зубчасте. Базисні клітини епідерми з прямими або злегка звивистими стінками. Продихи (їх значно більше на абаксильній стороні) дрібні, округлі, трохи занурені (рис. 3.14, рис. 3.15). По всій поверхні нижнього боку, а особливо над жилками, помітні кулясті маленькі жовтувато-коричневі голівки залозистих волосків (рис. 3.14.Б, рис. 3.15) з дуже короткою ніжкою. Клиноподібний виступ жилки з нижнього боку пластинки заповнює коленхіма.

Загальний черешок, рахіси першого і другого порядків (рис. 3.16.А) і черешечки листочків мають схожу анатомічну будову пучкового типу. У розрізі рахіс і черешок округло-овальні, з 6-10 різними за виразністю горбкуватими і гостро-реберчастими виступами, заповненими коленхімою і склеренхімою. Черешечки округлі, майже без ребер. Епідерму складають вузькі видовжені клітини і нечасті продихи овальної форми. Корова частина вузька (4-7-шарова), представлена коленхіматозною і асимілюючою паренхімою. Ендо-

дерма не вирізняється, але межу кори і центрального циліндру чітко позначає багатошарове, розширене у виступах кільце перичиклічної склеренхіми.

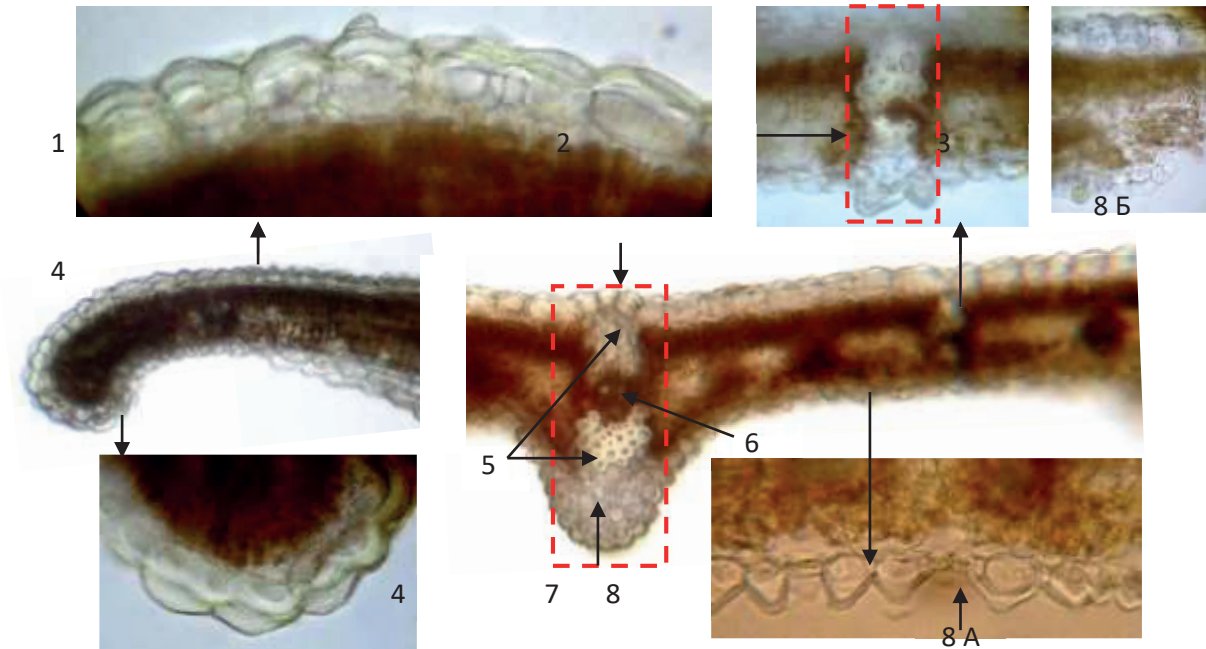


Рис. 3.14 Фрагменти поперечних зрізів листової пластинки: 1 – верхня епідерма, 2 – бічні жилки, 3 – центральна жилка, 4 – загорнутий край пластинки, 5 – склеренхіма жилки, 6 – провідний пучок, 7 – коленхіма жилки, 8 – нижня епідерма з продихами (А) і залозистими волосками (Б)

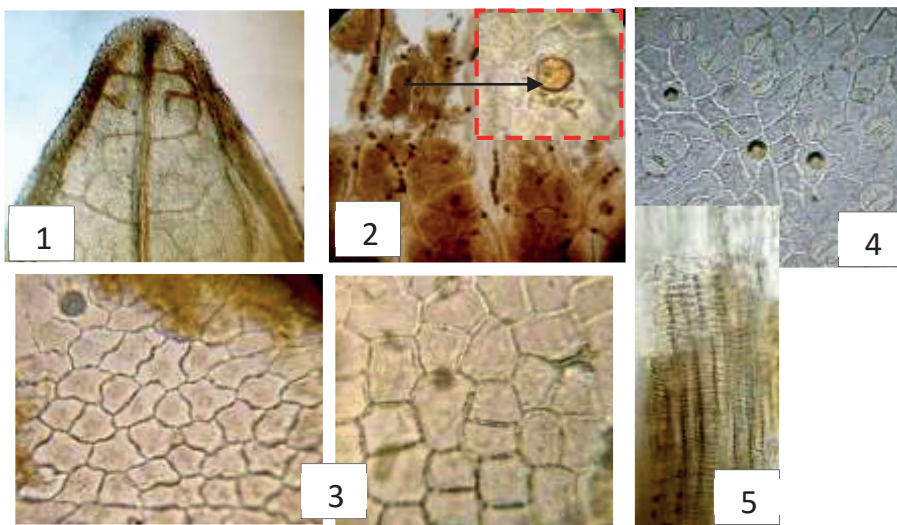


Рис. 3.15 Листкова пластинка з поверхні: 1 – верхівка з загорнутим краєм, 2 – нижня сторона середньої частина пластинки з залозистими волосками,

3 – верхня епідерма, 4 – нижня епідерма з продихами і залозистими волосками, 5 – спіральні судини жилки

Під склеренхімою по колу розміщені почергово крупні й дрібні колатеральні пучки кулясто-овальної форми.

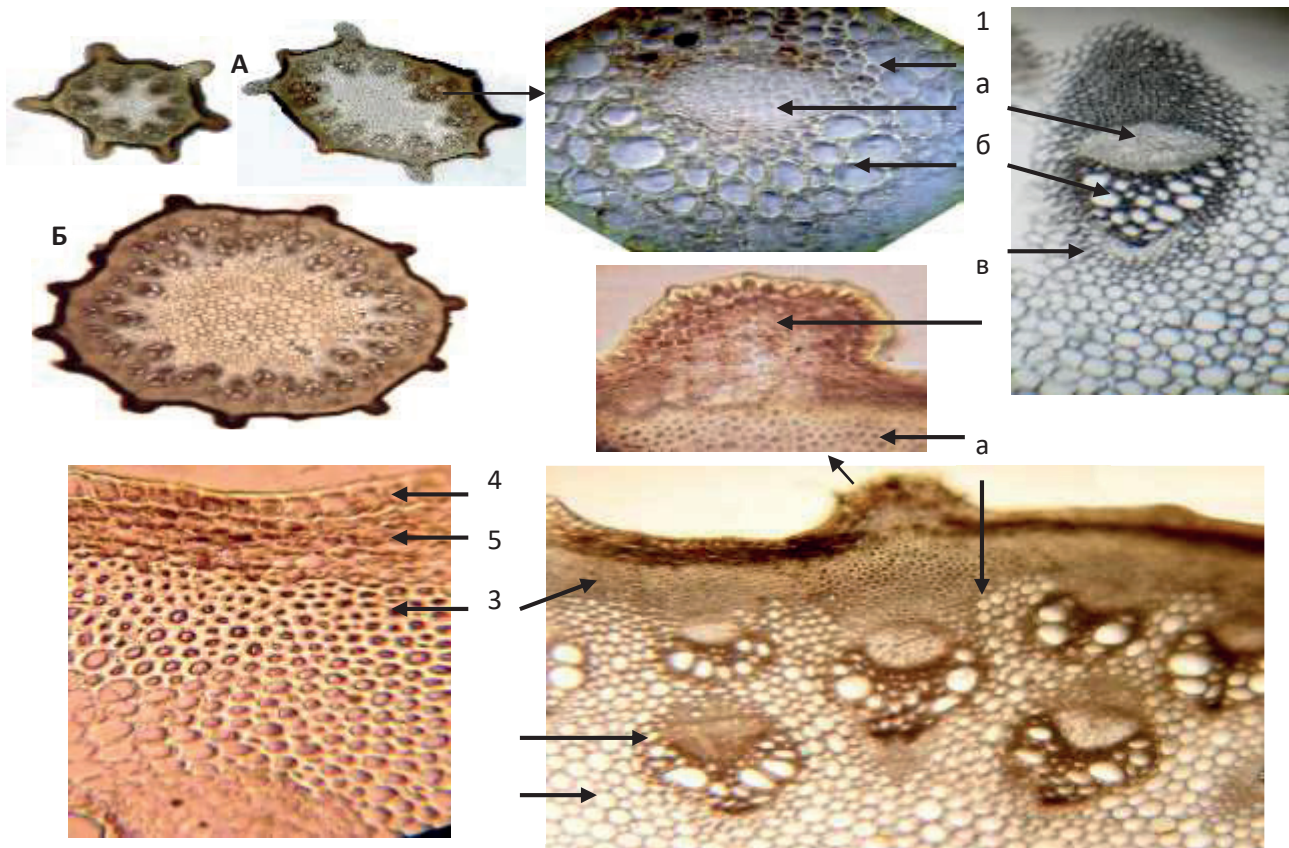


Рис. 3.16 Фрагменти поперечних зрізів рахісів, черешка (А) і стебла (Б)  
 1 – колатеральні провідні пучки: а – склеренхімна обкладка, б – флоема, в – ксилема, 2 – коленхіма, 3 – перициклічна склеренхіма, 4 – епідерма, 5 – паренхіма первинної кори, 6 – паренхіма центрального циліндру

В них добре виділяється округла ділянка флоєми і підковоподібна промениста ксилема. Пучки найчастіше мають більш чи менш потужну склеренхімну обкладку.

Стебло (рис. 3.16.Б) з багатьма (12-14) ребрами, пучкової будови, з розвиненою серцевиною. Первинна кора вузька, провідні пучки різних розмірів утворюють не одне, а два кола. На периферії осьового циліндра пучки щільно

зближені, деякі частково занурені у склеренхімне кільце. Судини широкоп-росвітні, здебільшого пористі [35].

3.3 Визначення кількісного вмісту груп біологічно активних речовин у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях

### 3.3.1 Макро- та мікроелементи

Останніми роками разом з дослідженнями БАР, що входять до складу лікарських рослин, актуального значення набуває систематичне вивчення елементного складу лікарських рослин у зв'язку з накопиченням в них ряду найважливіших біогенних хімічних елементів, що беруть участь у багатьох фізіологічних і біохімічних реакціях і процесах, які перебігають в організмі.

Фізіологічна роль мінеральних речовин є надзвичайно важливою для організму. Необхідно постійно підтримувати в організмі необхідний рівень незамінних макро- і мікроелементів, що містяться у складі харчових продуктів, мінеральних або мінерально-вітамінних комплексів, лікарських рослинах та засобах на їх основі [43, 58, 165].

Для розширення відомостей щодо хімічного складу сировини досліджували якісний склад і кількісний вміст макро- та мікроелементів у рутвиці смердючої траві та коренях і сону лучного траві.

Визначення кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили методом атомно-емісійної спектроскопії, що ґрунтується на випаровуванні золи рослин у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання і вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів (розділ 2 п. 2.6.4.3).

У досліджуваних видах сировини визначений вміст 15 макро- та мікроелементів, представлені у табл. 3.2. Вміст важких металів у сировині, визначений атомно-емісійним спектроскопічним методом, знаходився в межах ви-

мог гранично допустимих концентрацій для харчових продуктів та рослинної сировини [76].

Таблиця 3.2

### Результати вмісту мінеральних речовин у досліджуваних видах ЛРС

№ з/п	Елемент	Вміст елементу, мкг/100 г		
		рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	сону лучного трава
1	K	825,00	3760,00	<1,00
2	Ca	550,00	845,00	120,00
3	Si	440,00	1130,00	0,29
4	Fe	220,00	280,00	0,15
5	Mg	190,00	190,00	30,00
6	Al	140,00	190,00	0,60
7	P	93,00	120,00	5,90
8	Na	33,00	95,00	5,90
9	Mn	19,00	28,00	0,15
10	Zn	3,80	23,00	3,00
11	Sr	1,10	2,80	0,29
12	Cu	0,55	2,30	0,29
13	Ni	0,11	0,37	<0,03
14	Mo	0,06	0,14	<0,03
15	Pb	<0,03	0,23	<0,03

Примітка. Co<0,03 мкг/100 г; Cd<0,01 мкг/100 г; As<0,01 мкг/100 г; Hg<0,01 мкг/100 г.

Аналізуючи дані табл. 3.2 встановлено, що вміст елементів у рутвиці коренях перевищував (для деяких елементів в декілька разів) вміст аналогічних елементів у рутвиці смердючої трави. Так, вміст калію у траві складав 825 мкг/100 г, у коренях – 3760 мкг/100 г, що більше в 4,5 рази; сіліцію у траві 440 мкг/100 г, у коренях – 1130 мкг/100 г (більше в 2,5 рази); натрію у траві – 33 мкг/100 г, у коренях 95 мкг/100 г (більше в 2,8 разів). Слід відзначити і відмінності вмісту серед мікроелементів: вміст цинку у рутвиці коренях складав 23 мкг/100 г, що в 6 разів вище його вмісту у траві (3,8 мкг/100 г); вміст купруму у коренях – 2,3 мкг/100 г в порівнянні з вмістом у траві 0,55 мкг/100 г (різниця складала в 4 рази); вміст молібдену у коренях пере-

вищував його вміст у траві майже в 2,5 рази – 0,06 мкг/100 г в порівнянні з 0,14 мкг/100 г.

Аналізуючи загальний вміст елементів в сировині рутвиці смердючої, можна відзначити достатньо високий вміст нейрогенних макро- та мікроелементів, які відіграють важливу роль для нормального функціонування нервової системи в організмі. До таких елементів відносяться манган, магній, при дефіциті яких спостерігаються підвищена нервова збудливість, головний біль, безсоння, постійне почуття втоми; неконтрольоване роздратування. Дефіцит молібдену в організмі викликає порушення обміну сірковмісних амінокислот і також порушення функцій нервової системи; при дефіциті калію спостерігається м'язова дистрофія, параліч м'язів, порушення передачі нервового імпульсу і серцевого ритму, а також набряки і склеротичні ураження судин [87].

Як свідчать дані табл. 3.2, вміст мінеральних речовин у сону лучного траві значно менший, в порівнянні із сировиною рутвиці смердючої. Встановлений високий вміст кальцію (120 мкг/100 г), магнію (30 мкг/100 г), фосфору і натрію (5,9 мкг/100 г). Серед мікроелементів слід зазначити високий вміст цинку (3,0 мкг/100 г), купруму (0,29 мкг/100 г), феруму і мангану (0,15 мкг/100 г). Вміст важких металів не перевищував їх допустимі норми в лікарській сировині.

### 3.3.2 Амінокислоти

Амінокислоти – речовини первинного синтезу, що містяться в надземних і підземних органах майже всіх квіткових рослин, синтезуються з простих неорганічних сполук і беруть участь у синтезі білків, коферментів, флавоноїдів, стероїдних сполук, поліфенолів, складних вуглеводів, жирів, вітамінів і пігментів. Вони містяться в рослинах у легкозасвоюваних для організму людини комплексах і в біологічно доступних концентраціях, а тому мають вищу фізіологічну активність порівняно з синтетичними аналогами.

Нині відомо майже 300 рослинних амінокислот, 20 з них входять до складу структурних білків і ферментів. За даними останніх наукових досліджень у рослинах у вільному або зв'язаному стані знаходиться близько 30 % амінокислот від загальної концентрації органічних речовин. Поширеність амінокислот у рослинах та їхня висока біологічна активність сприяють ефективній дії на організм як лікарської сировини, так і препаратів з неї.

Виходячи з вищезазначеного, актуальним є пошук нових джерел легкозасвоюваних амінокислот серед малодосліджених лікарських рослин України, що мають достатню сировинну базу.

Тому метою роботи було визначення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у рутвиці смердючої трави та коренях і сону лучного трави як перспективної ЛРС для застосування у медицині та фармації.

Метод визначення заснований на екстракції вільних амінокислот із рослинної сировини та кислотному гідролізі рослинних препаратів з наступним аналізом гідролізатів методом ВЕРХ (розділ 2 п. 2.6.4.4).

Результати визначення якісного складу та кількісного визначення вільних та зв'язаних амінокислот сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренів представлені в табл. 3.3.

В результаті дослідження у сону лучного трави встановлена наявність 15 амінокислот. За кількісним вмістом значно переважали зв'язані амінокислоти ( $70,24 \pm 0,14$  мкг/мг) в порівнянні з вмістом вільних амінокислот ( $18,03 \pm 0,12$  мкг/мг). Лише для лізину та проліну визначений їх переважний вміст у вільному стані ( $2,14 \pm 0,04$  мкг/мг та  $6,58 \pm 0,11$  мкг/мг відповідно). Такі амінокислоти, як серин, гістидин, гліцин, фенілаланін та лейцин представлені у сону лучного трави лише у зв'язаному вигляді.

Слід відзначити найбільший вміст аспарагінової та глютамінової кислоти (сумарно  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно). Високим сумарним вмістом також характеризувалися такі амінокислоти, як серин ( $4,63 \pm 0,08$  мкг/мг), гліцин ( $4,85 \pm 0,09$  мкг/мг), аргінін ( $5,10 \pm 0,11$  мкг/мг) та лейцин ( $5,52 \pm 0,02$  мкг/мг).

Таблиця 3.3

## Амінокислотний склад досліджуваних видів ЛРС

№ з/п	Назва амінокислот	Вміст, мкг/мг									
		Вільні амінокислоти (n=5)			Сума вільних та зв'язаних амінокислот (n=5)			Зв'язані амінокислоти (n=5)			
		сонячя трава	рутвиця смердючої трава	рутвиця смердючої корені	сонячя трава	рутвиця смердючої трава	рутвиця смердючої корені	сонячя трава	рутвиця смердючої трава	рутвиця смердючої корені	сонячя трава
1.	Аспарагінова кислота	3,57±0,13	0,83±0,04	0,42±0,02	13,41±0,11	12,23±0,14	22,16±0,12	9,84±0,12	11,39±0,04	21,73±0,04	
2.	Глютамінова кислота	1,82±0,12	0,71±0,02	0,34±0,17	17,47±0,16	11,66±0,09	27,12±0,45	15,66±0,09	10,95±0,08	26,77±0,03	
3.	Серин	-	0,46±0,22	0,43±0,08	4,63±0,05	9,05±0,05	15,88±0,23	4,63±0,08	8,59±0,1	15,44±0,12	
4.	Гістидин	-	0,30±0,12	0,10±0,13	1,80±0,12	2,37±0,19	3,98±0,11	1,80±0,10	2,07±0,34	3,87±0,07	
5.	Гліцин	-	-	0,15±0,12	4,85±0,09	6,61±0,07	13,11±0,34	4,85±0,34	6,61±0,03	12,95±0,05	
6.	Треонін	0,07±0,02	0,54±0,01	0,32±0,14	3,91±0,10	6,41±0,12	11,88±0,08	3,84±0,14	5,86±0,12	11,55±0,06	
7.	Аргінін	0,66±0,04	6,60±0,24	0,21±0,22	5,10±0,11	8,81±0,33	12,71±0,09	4,44±0,06	2,21±0,08	12,50±0,11	
8.	Аланін	0,68±0,01	0,87±0,03	0,71±0,05	4,38±0,24	6,80±0,12	13,34±0,01	3,70±0,02	5,92±0,07	12,63±0,08	
9.	Тирозин	1,68±0,09	0,26±0,16	0,29±0,16	1,76±0,07	2,48±0,13	6,69±0,06	0,08±0,06	2,22±0,05	6,39±0,06	
10.	Валін	0,03±0,01	0,40±0,28	0,45±0,18	4,37±0,03	4,49±0,04	10,32±0,12	4,34±0,03	4,09±0,01	9,87±0,12	
11.	Фенілаланін	-	0,52±0,01	0,61±0,14	4,08±0,04	5,84±0,01	13,04±0,23	4,08±0,22	5,31±0,04	12,42±0,09	
12.	Ізолейцин	0,80±0,02	0,32±0,04	0,44±0,04	3,87±0,08	4,48±0,03	11,14±0,04	3,08±0,12	4,16±0,04	10,70±0,11	
13.	Лейцин	-	1,15±0,03	0,70±0,56	5,52±0,02	34,06±0,44	92,70±0,09	5,52±0,03	32,87±0,1	91,99±0,01	
14.	Лізин	2,14±0,04	0,08±0,13	0,06±0,01	3,95±0,22	1,20±0,59	3,29±0,11	1,81±0,03	1,12±0,02	3,23±0,02	
15.	Пролін	6,58±0,11	0,48±0,09	2,95±0,19	9,15±0,14	6,34±0,03	18,52±0,08	2,57±0,45	5,85±0,15	15,56±0,18	

Примітка. «-» - речовина не визначена.

В результаті проведеного дослідження було ідентифіковано 15 амінокислот, з яких серин, гістидин, гліцин та фенілаланін у рутвиці смердючої трави не представлені у вільному вигляді. Найбільшим вмістом характеризувалися глютамінова та аспарагінова кислоти:  $17,47 \pm 0,16$  мкг/мг та  $13,41 \pm 0,11$  мкг/мг (загальні амінокислоти) і  $15,66 \pm 0,09$  та  $9,84 \pm 0,12$  мкг/мг відповідно у зв'язаному вигляді, які мають важливе значення у фізіологічних процесах організму. Глютамінова кислота – єдина амінокислота, яка окислюється в тканинах великого мозку і служить енергетичним джерелом – для діяльності нейронів. Вона бере участь в синтезі ацетилхоліну. Аспарагінова кислота позитивно впливає на роботу центральної нервової системи, підтримує концентрацію уваги, загострює роботу мозку.

У рутвиці коренях переважають за вмістом аспарагінова кислота ( $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг), глютамінова кислота ( $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг), гліцин ( $13,11 \pm 0,34$  мкг/мг), аланін ( $13,34 \pm 0,01$  мкг/мг). Загальний вміст амінокислот у рутвиці коренях значно вищий, ніж у траві [86].

Так, глютамінова кислота тісно пов'язана з білковим, вуглеводним, жировим і іншими видами обміну речовин. Більше 20 % білкового азоту представлено глютаміновою кислотою, її амідом, 60 % вуглецю глютамінової кислоти може входити в глікоген, 20-30 % - в жирні кислоти, зв'язує токсичні продукти обміну в мозковій тканині. При цьому глютамінова кислота зазнає оборотне перетворення в глютамін за участю ферменту – тканинної глютамінази, пов'язуючи утворюється аміак. Зазначеними властивостями глютамінової кислоти пояснюють її сприятливу дію при деяких захворюваннях ЦНС.

### 3.3.3 Моносахариди

Якісне визначення моносахаридів у сону лучного трави та рутвиці смердючої трави проводили за методикою (розділ 2 п. 2.6.3). Результати оцінювали за послідовністю зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину (рис. 3.17).

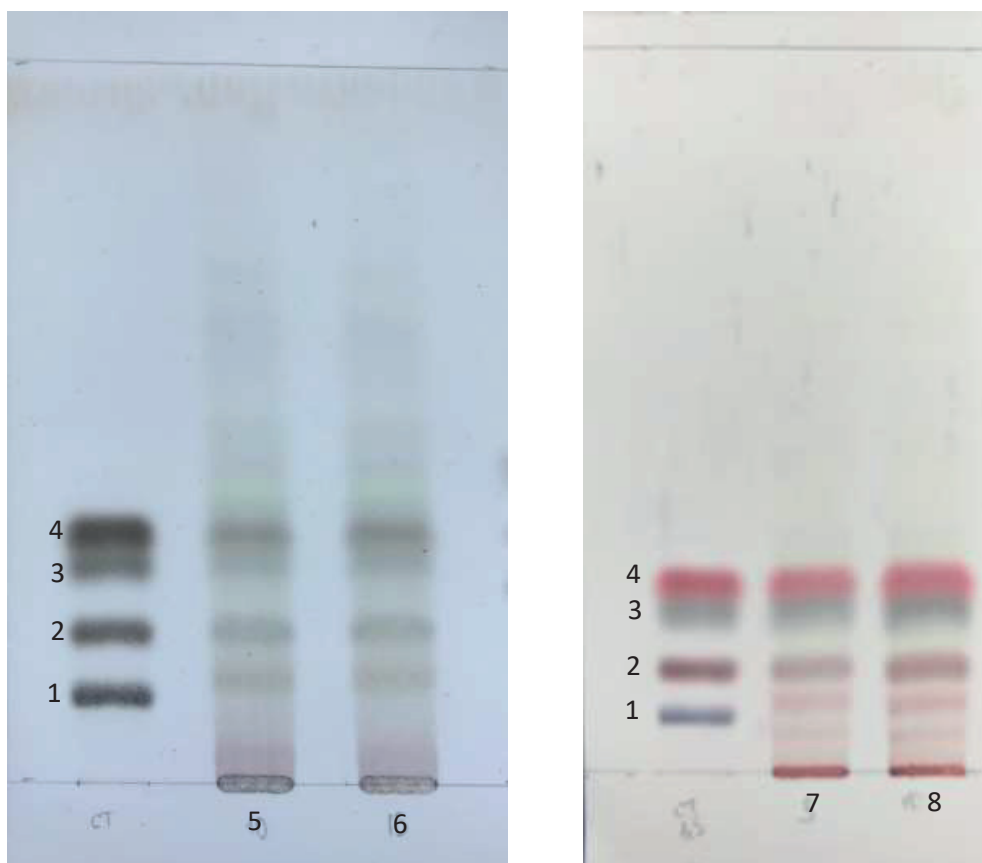


Рис. 3.17 Вид хроматограми у денному світлі на ТШХ пластинці із шаром силікагелю: 1 – СЗ лактози, 2 – СЗ сахарози, 3 – СЗ глюкози, 4 – СЗ фруктози, 5 і 6 – досліджувані розчини трави сону лучного, 7 і 8 – досліджувані екстракти трави рутвиці смердючої

Кількісне визначення вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів у рослинній сировині методом ГХ/МС, який заснований на екстракції вільних цукрів, кислотному гідролізі при визначенні суми вільних та зв'язаних цукрів і отриманні ацетатів їх альдонітрильних похідних з подальшим аналізом методом газо-рідинної хромато-мас-спектрометрії (розділ 2 п. 2.6.4.5).

Зразок хроматограми визначених цукрів рутвиці представлений трави на рис. 3.18. За результатами експерименту визначено 13 речовин вуглеводної природи, з них 6 – моносахаридів та 2 спирти з групи цукрів.

В результаті проведеного аналізу у рутвиці траві визначений вміст наступних цукрів (мг/г): рамноза –  $1,49 \pm 0,11$ ; арабіноза –  $3,01 \pm 0,02$ ; ксилоза –  $13,89 \pm 0,01$ ; маноза –  $0,74 \pm 0,03$ ; глюкоза –  $4,79 \pm 0,05$ ; галактоза –  $2,99 \pm 0,09$ ,

маніт –  $0,59 \pm 0,12$ ; дульцин –  $0,69 \pm 0,09$  та вільних моносахаридів (мг/г): ксилоза –  $0,21 \pm 0,02$ ; глюкоза –  $2,28 \pm 0,13$ ; маніт –  $0,51 \pm 0,09$ ; фруктоза –  $4,96 \pm 0,02$ ; сахароза –  $2,23 \pm 0,19$  (табл. 3.4).

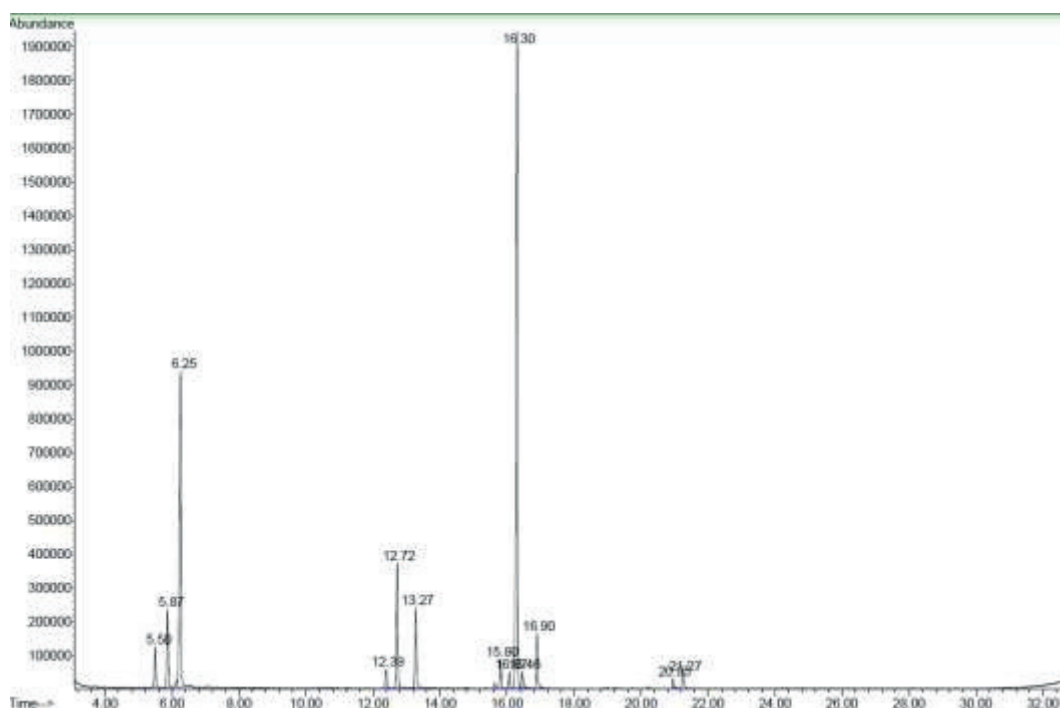


Рис. 3.18 Хроматограма вільних цукрів сону лучного трави

У рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксилози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані. Серед спиртів – манітол ( $3,20 \pm 0,12$  мг/г), а також в незначних кількостях містилися дульцитол ( $1,27 \pm 0,11$  мг/г) та сорбітол ( $0,69 \pm 0,09$  мг/г).

Серед визначеного вмісту суми вільних та зв'язаних цукрів у сону лучного трави в найбільшій кількості містилися ксилоза ( $13,89 \pm 0,01$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,05$  мг/г), арабіноза ( $3,01 \pm 0,02$  мг/г) та галактоза ( $2,99 \pm 0,09$  мг/г). Інші ідентифіковані моносахариди містилися у незначних кількостях: рамноза ( $1,49 \pm 0,11$  мг/г) та маноза ( $0,74 \pm 0,03$  мг/г). Незначним кількісним вмістом також відзначились і визначені спирти: манітол ( $0,59 \pm 0,12$  мг/г) і дульцитол ( $0,69 \pm 0,09$  мг/г) [88, 162].

**Результати визначення вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів  
у досліджуваних видах сировини**

№ з/п	Назва речовини	Вміст, мг/г								
		Сума вільних та зв'язаних цукрів (n=5)			Вільні цукри (n=5)					
		сону лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	сону лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені	
1.	Рамноза	1,49±0,11	3,10±0,15	-	-	-	-	-	-	
2.	Арабіноза	3,01±0,02	5,70±0,05	4,57±0,1	-	-	-	-	-	
3.	Ксилоза	13,89±0,01	2,19±0,02	6,92±0,11	0,21±0,02	-	-	-	-	
4.	Манноза	0,74±0,03	2,27±0,01	1,34±0,09	-	-	-	-	-	
5.	Глюкоза	4,79±0,05	26,92±0,04	14,83±0,06	2,28±0,13	2,89±0,06	0,44±0,01	-	-	
6.	Галактоза	2,99±0,09	6,40±0,11	3,20±0,11	-	-	-	-	-	
7.	Манітол	0,59±0,12	0,89±0,07	0,60±0,12	0,51±0,09	0,20±0,02	0,07±0,02	-	-	
8.	Сорбітол	внутрішній стандарт								
9.	Дульцитол (галактитол)	0,69±0,09	1,44±0,05	1,27±0,11	-	-	-	-	-	
10.	Сахароза	-	1,27±0,14	4,23±0,16	8,62±0,08	3,55±0,04	0,82±0,03	-	-	
11.	Фруктоза	-	-	-	2,23±0,19	4,96±0,02	-	-	-	

Примітка. «-» - вміст речовини не визначений.

### 3.3.4 Фенольні сполуки

Визначення фенольних сполук у сону лучного траві проводили методом ВЕРХ (розділ 2 п. 2.6.4.6).

Ідентифікацію розділених речовин здійснювали порівнянням часу утримування основних піків на хроматограмі траві сону лучного із часом утримування піків стандартних зразків та за відповідністю УФ-спектрів речовинам-стандартам кверцетину, гіперозиду, лютеоліну, рутину, апігенін-7-глюкозиду, кавової та ферулової кислот, умбеліферону та скополетину.

В результаті проведеного аналізу у сону лучного траві було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи (табл. 3.5). Хроматограма фенольних сполук сону лучного траві наведена на рис. 3.19.

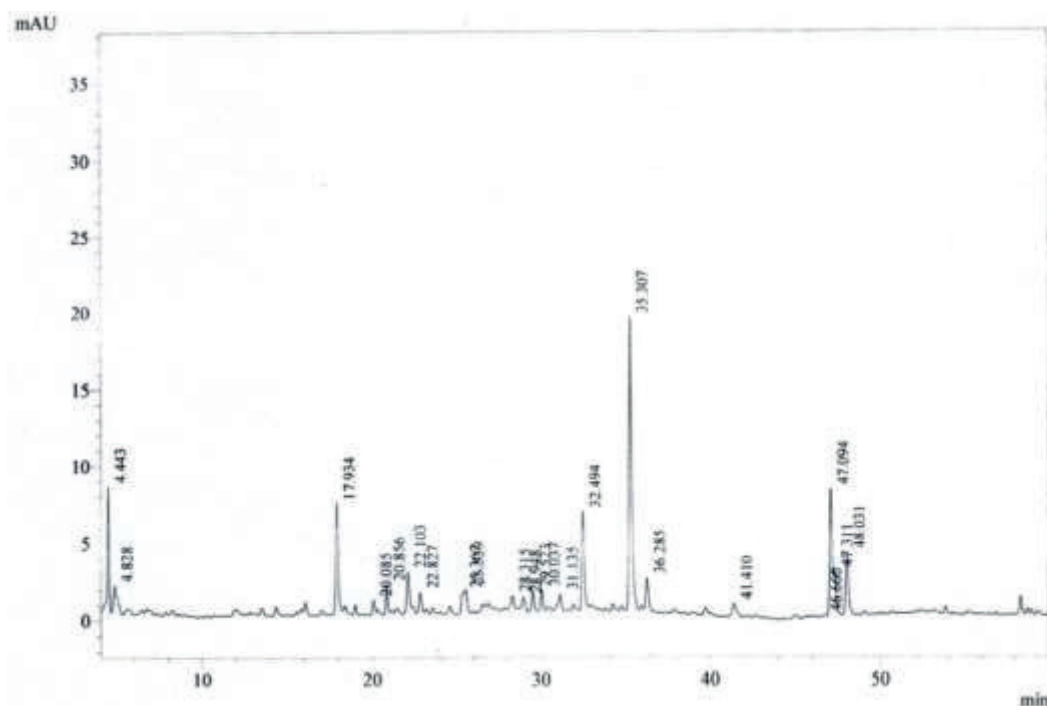


Рис. 3.19 Хроматограма фенольних сполук сону лучного траві

У сону лучного траві були ідентифіковані флавоноїди та визначено їх вміст: рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин. За кількісним вмістом переважали гіперозид ( $0,244 \pm 0,013$  мг/г) та лютеолін ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г).

Таблиця 3.5

## Результати визначення фенольних сполук сону лучного трави

№ з/п	Час утримання, хв	Площа піку,			Назва речовини	Вміст, мг/г(n=5)
		330 нм	280 нм	350 нм		
1.	22,1	67037	25264	29658	Кофейна кислота	0,026±0,01
2.	30,44	18396			Умбеліферон	0,077±0,02
3.	31,02	8266			Скополетин	0,004±0,001
4.	31,13	10610	15792	16363	Рутин	0,014±0,02
5.	31,63	11653			Ферулова кислота	0,023±0,01
6.	32,49	3807	62690	85435	Гіперозид	0,244±0,013
7.	36,28	786449	22840	51751	Апігенін-7-глюкозид	1,091±0,05
8.	47,09	158470	86525	35068	Лютеолін	0,157±0,02
9.	47,3	39648	29385	10980	Кверцетин	0,033±0,014

Гідроксикоричні кислоти були представлені кофейною та феруловою кислотами –  $0,026 \pm 0,01$  мг/г та  $0,023 \pm 0,01$  мг/г відповідно. Кумарини умбеліферон визначений в кількості  $0,077 \pm 0,02$  мг/г, вміст скополетину був незначним і дорівнював  $0,004 \pm 0,001$  мг/г [170].

Враховуючи сучасні вимоги до аналізу ЛРС, використовували в експериментальній роботі фармакопейну методику визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот у траві рутвиці смердючої, що є пріоритетним для нефармакопейних і малодосліджених видів ЛРС, оскільки сприяє уніфікації використання методик фітохімічного аналізу при визначенні груп БАР, одержанню більш точних та відтворюваних результатів аналізу.

Тому, для дослідження застосовували спектрофотометричну методику визначення даної групи БАР, наведену у ДФУ 2.0 монографії «Кропиви листя». Використовували питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, що дорівнював 188. Вміст похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти, у перерахунку на хлорогенову кислоту, визначали у відсотках, у перерахунку на суху сировину. З використанням даної методики був встановлений кількіс-

ний вміст гідроксикоричних кислот у рутвиці смердючої траві на рівні  $1,87 \pm 0,11$  %. Вміст суми флавоноїдів у рутвиці смердючої траві був визначений за методикою (розділ 2 п. 2.6.4.6) і становив  $1,2 \pm 0,10$  %.

### 3.3.5 Сапоніни

Сапоніни у сону лучного траві визначали хімічною реакцією піноутворення та методом ТШХ. Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру часток, що проходили крізь сито з отворами розміром 1 мм. Близько 2,0 г подрібненої сировини поміщали в колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води і нагрівали на водяній бані при частому перемішуванні впродовж 10 хв, потім охолоджували і фільтрували через паперовий фільтр. 5 мл фільтрату поміщали в пробірку і сильно струшували, утворювалась стійка піна.

Ідентифікацію сапонінів методом ТШХ проводили за методикою (розділ 2 п. 2.6.3) у системі розчинників *бутанол Р – 96 % спирт етиловий Р – аміак (7:2:5)*. Для проявлення сапонінів хроматограму обприскували 25 % спиртовим розчином *фосфорно-вольфрамової кислоти Р* і нагрівали при температурі  $105^{\circ}\text{C}$  протягом 5 хв. Результати оцінювали при денному світлі (рис. 3.20).



Рис. 3.20 Вид хроматограми у денному світлі на ТШХ пластинці із шаром силікагелю: 1, 2, 3 і 4 – досліджувані витяжки сону лучного траві

На хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину – повинно спостерігатися зона коричневого кольору, не менше 3 зон рожево-фіолетового кольору; допускається виявлення інших зон.

Кількісне визначення сапонінів у сону лучного траві проводили спектрофотометричним методом в перерахунку на есцин [57]. Визначений кількісний вміст складав  $3,25 \pm 0,02$  %.

### 3.3.6 Жирні кислоти

Визначення жирних кислот у сону лучного траві, у рутвиці смердючої траві та коренях проводили методом ГХ/МС, який заснований на отриманні метилових естерів жирних кислот з подальшим їх аналізом (розділ 2 п. 2.6.4.7) [71].

В результаті проведеного аналізу у сону лучного траві було ідентифіковано 13 жирних кислот, у рутвиці смердючої траві – 8 жирних кислот, у коренях – 10 жирних кислот (табл. 3.6), які за хімічною будовою відносяться до одноосновних насичених карбонових кислот (лауринова, міристинова, пальмітинова, маргарінова, стеаринова, арахінова, бегенова, лігноцеринова, валеріанова) та поліненасичених одноосновних карбонових кислот (пальмітолеїнова, лінолева, ліноленова). Зразок хроматограми метилових естерів жирних кислот траві сону лучного наведені на рис. 3.21. для інших видів сировини були отримані подібні хроматограми.

Серед ідентифікованих жирних кислот у сону лучного траві у найбільшій кількості містилася пальмітинова ( $3,58 \pm 0,03$  мг/г), ліноленова ( $3,83 \pm 0,03$  мг/г), лінолева ( $2,61 \pm 0,01$  мг/г) та лігноцеринова кислоти ( $2,78 \pm 0,05$  мг/г). Крім того, жирнокислотний склад траві представлений лимонною ( $0,147 \pm 0,02$  мг/г), пальмітолеїновою ( $0,136 \pm 0,04$  мг/г), маргаріновою ( $0,08 \pm 0,02$  мг/г), стеариновою ( $2,07 \pm 0,01$  мг/г), арахіновою ( $0,34 \pm 0,02$  мг/г), бегеновою кислотами ( $0,18 \pm 0,03$  мг/г). Встановлена також наявність валеріанової кислоти ( $0,46 \pm 0,07$  мг/г).

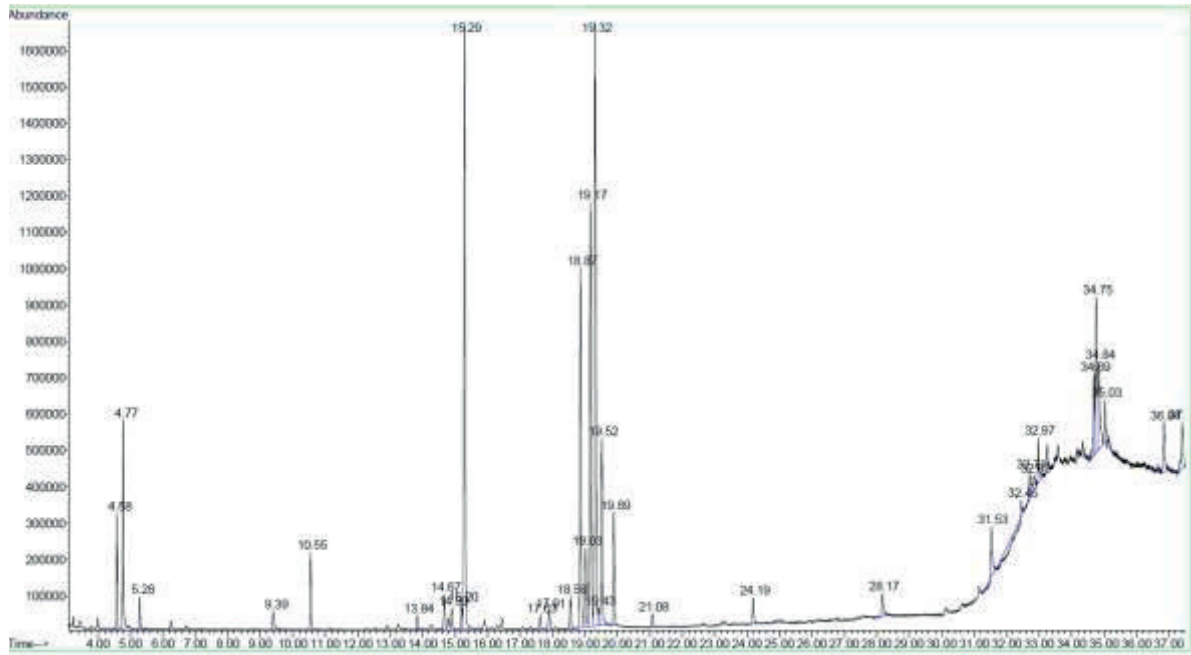


Рис. 3.21 Хроматограма метилових ефірів жирних кислот сону лучного трави

У рутвиці смердючої трави також встановлено високий вміст лінолевої ( $7,99 \pm 0,07$  мг/г) та пальмітинової кислот ( $4,21 \pm 0,08$  мг/г). Бегенова та лігноцеринова кислоти містилися в значно менших кількостях –  $1,43 \pm 0,02$  мг/г та  $1,78 \pm 0,01$  мг/г відповідно.

Таблиця 3.6

### Результати визначення жирнокислотного складу сировини

№ з/п	Назва речовини	Вміст, мг/г (n=5)		
		сону лучного трава	рутвиці смердючої трава	рутвиці смердючої корені
1	2	3	4	5
1.	Лауринова кислота	Внутрішній стандарт		
2.	Лимонна кислота	$0,14 \pm 0,02$	-	$0,42 \pm 0,02$
3.	Міристинова кислота	$0,40 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	-
4.	Пальмітолеїнова кислота	$0,13 \pm 0,04$	-	-
5.	Пальмітинова кислота	$3,58 \pm 0,01$	$4,21 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,01$
6.	Маргарінова кислота	$0,08 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$	-
7.	Лінолева кислота	$2,61 \pm 0,01$	$7,99 \pm 0,07$	$1,88 \pm 0,03$
8.	Ліноленова кислота	$3,83 \pm 0,03$	-	-

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5
9.	Стеаринова кислота	2,07±0,01	-	0,02±0,01
10.	Арахінова кислота	0,34±0,02	-	-
11.	Бегенова кислота	0,18±0,03	1,43±0,02	0,13±0,02
12.	Лігноцеринова кислота	0,27±0,05	1,78±0,01	0,37±0,04
13.	Валеріанова кислота	0,46±0,07	-	-
14.	Монтанова кислота	-	0,21±0,03	0,18±0,08
15.	Мелісова кислота	-	0,42±0,07	0,48±0,09
16.	<i>n</i> -кумарова кислота	-	-	2,08±0,04
17.	Церинова кислота	-	-	0,26±0,01

Примітка. «-» - вміст жирної кислоти не визначений

Жирнокислотний склад рутвиці коренів значно бідніший, в порівнянні з травою. Можна відзначити найбільший вміст лінолевої кислоти (1,88±0,03 мг/г) та *n*-кумарової кислоти (2,08±0,04 мг/г), яка серед досліджуваних видів сировини представлена лише у коренях [161].

### Висновки до розділу 3

1. Проведено дослідження 5 серій м'яточника чорного трави у відповідності з вимогами монографії ЄФ «Black horehound» із апробації методик контролю якості монографії «М'яточник чорний», яка увійшла до ДФУ 2.0 Т.3. Визначено нормування показників таких, як ідентифікація (визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак), тонкошарова хроматографія (визначення хлорогенової кислоти та рутину), втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 13 %), кількісний вміст суми похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти у перерахунку на актеозид (не менше 1,5 %).

2. Проведене морфолого-анатомічне дослідження з визначенням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сону лучного трави. Для сировини визначені: вміст флавоноїдів для рутвиці трави (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для сону трави (не менше 2 %). На основі отриманих даних

розроблено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави».

3. Методом атомно-емісійної спектрографії був визначений вміст 15 макро- та мікроелементів у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях. Встановлено, що вміст елементів у рутвиці коренях перевищував (для деяких елементів в декілька разів) вміст аналогічних елементів у траві. Так, вміст калію у траві складав 825 мкг/100 г, у коренях – 3760 мкг/100 г, що більше в 4,5 рази; сіліцію у траві 440 мкг/100 г, у коренях – 1130 мкг/100 г (більше в 2,5 рази); натрію у траві – 33 мкг/100 г, у коренях 95 мкг/100 г (більше в 2,8 разів). Слід відзначити і відмінності вмісту серед мікроелементів: вміст цинку у рутвиці коренях складав 23 мкг/100 г, що в 6 разів вище його вмісту у траві (3,8 мкг/100 г); вміст купруму у коренях – 2,3 мкг/100 г в порівнянні з вмістом у траві 0,55 мкг/100 г (різниця складала в 4 рази); вміст молібдену у коренях перевищував його вміст у траві в 2,5 рази – 0,056 мкг/100 г в порівнянні з 0,14 мкг/100 г.

Вміст мінеральних речовин у сону лучного траві значно менший, в порівнянні із сировиною рутвиці смердючої. Встановлений високий вміст кальцію (120 мкг/100 г), магнію (30 мкг/100 г) і натрію (5,9 мкг/100 г). Серед мікроелементів слід зазначити високий вміст цинку (3,0 мкг/100 г), купруму (0,29 мкг/100 г), мангану (0,15 мкг/100 г). Вміст важких металів не перевищував їх допустимі норми в лікарській сировині.

4. Методом ГХ/МС був визначений вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у сону лучного траві, рутвиці смердючої траві та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризувалися глютамінова та аспарагінова кислоти: у сону лучного траві 13,41 мкг/мг і 17,47 мкг/мг відповідно; у рутвиці траві - 17,47 мкг/мг та 13,41 мкг/мг, у коренях - 26,77 мкг/мг та 21,73 мкг/мг відповідно.

5. Методом ВЕРХ у сону лучного траві було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Були ідентифіковані і визначені кількісно флавоноїди: рутин, гіперозид, апі-

генін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, серед яких найбільший за вмістом гіперозида (0,0244 мг/г) та лютеолін (0,0157 мг/г).

6. Методом ТШХ в порівнянні зі стандартними зразками ідентифіковані лактоза, сахароза, глюкоза та фруктоза у сону лучного траві та рутвиці смердючої траві. Методом ГХ/МС у сировині визначено вміст вільних цукрів та суми вільних та зв'язаних цукрів з переважаючим вмістом останніх. У рутвиці смердючої траві в найбільшій кількості містилися ксилоза – 13,89 мг/г та глюкоза – 4,79 мг/г; у рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози (14,83 мг/г), ксилози (6,92 мг/г) та арабінози (4,57 мг/г) у вільному стані. Серед визначеної суми вільних та зв'язаних цукрів у сону лучного траві у найбільшій кількості містилися ксилоза (13,89 мг/г), глюкоза (4,79 мг/г), арабіноза (3,01 мг/г).

7. Методом ГХ/МС ідентифіковано та визначено кількісний вміст жирних кислот: у сону лучного траві – 13, у рутвиці смердючої траві – 8, у коренях – 10. У сону лучного траві в найбільшій кількості містилися пальмітинова (3,58 мг/г), ліноленова (3,83 мг/г), лінолева (2,61 мг/г) та лігноцерінова кислоти (2,78 мг/г). У рутвиці смердючої траві також встановлено високий вміст лінолевої кислоти (7,99 мг/г) та пальмітинової кислоти (4,21 мг/г). У коренях рутвиці можна відзначити найбільший вміст лінолевої кислоти (1,88 мг/г) та *n*-кумарової кислоти (2,08 мг/г), яка серед досліджуваних видів сировини представлена лише у коренях.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Стандартизація траві м'яточнику чорного за морфолого-анатомічними ознаками / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, Л. М. Сіра, І. М. Владимірова *Фітотерапія Часопис*. 2015. № 4. С. 63-68. (особистий внесок – підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті)

2. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum L.* / *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2016. № 1 (20). С. 57-59. (особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
3. Морфолого-анатомічне дослідження трави сону лучного (*Pulsatilla pratensis (L.) Mill.*) / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, Л. М. Сіра, І. М. Владимірова. *Фітотерапія Часопис.* 2016. № 1. С. 55-60. (особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
4. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis (L.) Mill.* / *Збірник наукових праць ім. П.Л. Шупика.* Вип. 26. 2016. С. 401-406. (особистий внесок - участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
5. Дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum L.*) / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, Л. М. Сіра, І. М. Владимірова. *Фітотерапія. Часопис.* 2016. № 2. С. 47-52. (особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті)
6. Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави : інформ. лист № 21-2018 / О. В. Савельєва та ін. ; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. Вип. 3. С. 4. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 103 від 25.10.2017 р.).
7. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Котов А. Г. Актуальність розробки вітчизняної нормативної документації на траву м'яточнику чорного. *Аналітична хімія у фармації: матеріали Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19-20 березн. 2015 р. X., 2015.* С. 106-107.

8. Savelieva E., Shumova A., Vladymyrova I. The quantification of hydroxycinnamic acids in the grass of Black Horehound. *The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015»*, Kaunas, Lithuania, November 5-6 th, 2015. Kaunas, 2015. P. 29-30.
9. Савельева Е., Шумова А., Владимирова И. Изучение макро- и микро-элементного состава травы прострела лугового. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации: материалы III междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабр. 2015 г. Республиканский научный журнал «Vestnik». Тезисы, Том IV. 2015. № 4 (73). С. 120-122.*
10. Савельева О. В., Шумова Г. С., Владимирова И. М. Розробка методу ідентифікації фенольних сполук в траві *Ballota nigra L.* *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 березн. 2016 р., Вінниця, 2016. С. 109-110.*
11. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот у траві василистнику вонючого. *Інновації в медицині: матеріали 85-ої Наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р., Ів.-Франківськ, 2016. С. 251-252.*
12. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення числових показників трави м'яточнику чорного. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали II Міжнарод. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 березн. 2016 р., Х., 2016. С. 215-216.*
13. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення вмісту моносахаридів у траві рутвиці смердючої *Thalictrum foetidum L.* *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 14-16 вересн. 2016 р., Х., 2016. С. 209.*
14. Savelieva O., Vladymyrova I., Levashova O., Shumova G. Analys of hydroxycinnamic acids *Pulsatilla pratensis (L.) Mill.* *Innovations and pro-*

- spects in pharmaceutical practice: abstract of Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference», Varna, October 27-29, 2017, Varna, 2017. P. 42.*
15. Savelieva O., Vladymyrova I. Вивчення амінокислотного складу трави *Thalictrum foetidum L. Technology transfer: innovative solutions in medicine: abstract of Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section), Estonia, 26 October 2017, Tallinn, Estonia), 2017. P. 58-60.*
  16. Savelieva E.V., Vladymyrova I., Shumova G., Tishakova T.S. Investigation of fatty acid composition of herb and roots of Fetid Meadow Rue (*Thalictrum foetidum L.*). *Topical problems of modern science: II International Scientific and Practical Conference, Poland, 18 November 2017, Warsaw, Poland. 2017. Vol. 5. P. 55-59.*
  17. Savelieva E.V., Vladymyrova I., Tishakova T.S. Study of monosaccharide composition of Meadow Pasqueflower // *Scientific development and achievements: Proceedings of the International Scientific Conference, Scotland, UK, 1 December 2017, St. Andrews, Scotland, UK. 2017. Part 1. P. 107-110.*
  18. Shumova G.S., Savelieva E.V., Vladymyrova I., Tishakova T.S. Phenolic compounds composition of herb of Pulsatilla pratensis (L.) Mill // *Science and Education - Our Future: IV International Scientific and Practical Conference, Dubai, UAE, 30 November 2017, Dubai, UAE. World Science. № 12(28). Vol. 4. December, 2017. P. 35-38.*

## РОЗДІЛ 4

### ОДЕРЖАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

#### 4.1 Визначення показників якості та технологічних параметрів лікарської рослинної сировини

Зважаючи на відсутність нормативної документації в Україні на сонну лучного траву і рутвиці смердючої траву, нами було досліджено показники якості сировини у відповідності до вимог ДФУ [29] та визначено їх нормування.

Результати з визначення показників: втрата в масі при висушуванні, зола загальна, зола, не розчинна в кислоті хлористоводневій, сторонні домішки для досліджуваних видів сировини та пропозиції щодо їх регламентації наведені в табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

#### Результати визначення показників якості сировини

Найменування Сировини	Втрата в масі при висушуванні, %	Зола загальна, %	Зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій, %	Сторонні домішки, %
Рутвиці смердючої трава				
зразок № 1	10,1±0,1	1,1±0,2	0,7±0,2	2,8±0,3
зразок № 2	9,3±0,3	0,9±0,4	0,5±0,2	2,6±0,3
зразок № 3	10,0±0,5	0,8±0,4	0,7±0,3	2,9±0,1
зразок № 4	9,1±0,5	0,8±0,2	0,6±0,2	2,6±0,2
Сонну лучного трава				
зразок № 1	9,4±0,2	4,9±0,4	1,9±0,1	1,3±0,1
зразок № 2	8,7±0,3	5,9±0,4	2,2±0,1	1,5±0,1
зразок № 3	9,3±0,4	5,8±0,3	2,1±0,3	1,9±0,2
зразок № 4	9,5±0,4	5,2±0,1	1,8±0,3	1,3±0,1

В результаті проведених досліджень нами були визначені такі показники якості 4 серій рутвиці смердючої трави та запропоновано їх нормування: втрата в масі при висушуванні – не більше 12,0 %, зола загальна – не більше 2,0 %, зола, не розчинна в кислоті хлористоводневій – не більше 1,5 %, сторонні домішки – не більше 5,0 %. Отримані експериментальні дані використані при оформленні інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави» [69].

За результатами дослідження для сону лучного трави встановлені такі нормування: втрата в масі при висушуванні – не більше 12,0 %, зола загальна – не більше 7,0 %, зола, не розчинна в кислоті хлористоводневій – не більше 3,0 %, сторонні домішки – не більше 5,0 %.

Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини та екстрагента, важливо визначити такі технологічні параметри ЛРС, як ступінь подрібнення сировини; питома поверхня часток сировини; поглинання сировиною екстрагента; питома, об'ємна та насипна маси, пористість і нарізність, вільний об'єм шару сировини.

Результати проведених досліджень ЛРС, що використана для одержання сухих екстрактів, представлені в табл. 4.2.

*Таблиця 4.2*

#### **Результати визначення технологічних параметрів сировини**

Найменування сировини	Питома маса, г/см <sup>3</sup>	Об'ємна маса, г/см <sup>3</sup>	Насипна маса, г/см <sup>3</sup>
М'яточнику чорного трава	1,241±0,013	0,734±0,041	0,337±0,023
Рутвиці смердючої трава	1,190±0,016	0,613±0,032	0,398±0,031
Сону лучного трава	1,056±0,012	0,302±0,031	0,104±0,045

Результати визначення пористості, нарізності та вільного об'єму шару ЛРС наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Результати визначення пористості, нарізності та вільного об'єму шару**

Найменування сировини	Пористість сировини	Нарізність шару	Вільний об'єм шару
М'яточнику чорного трава	0,409	0,541	0,728
Рутвиці смердючої трава	0,485	0,351	0,665
Сону лучного трава	0,714	0,656	0,902

Дані табл. 4.2 та табл. 4.3 свідчать, що у досліджуваній сировині питома маса складала – від 1,056 г/см<sup>3</sup> до 1,241 г/см<sup>3</sup>; об'ємна маса – від 0,302 г/см<sup>3</sup> до 0,734 г/см<sup>3</sup>; насипна маса – від 104 г/см<sup>3</sup> до 398 г/см<sup>3</sup>; пористість – від 0,409 до 0,714; нарізність – від 0,351 до 0,656; вільний об'єм шару – від 0,665 до 0,902.

#### 4.2 Одержання та стандартизація рослинних екстрактів

##### 4.2.1 Обґрунтування вибору екстрагента при одержанні рослинних екстрактів

Вибір оптимального екстрагента є одним з основних питань у виробництві рослинних засобів, оскільки від нього залежить кількість діючих речовин, що екстрагуються, і біологічна активність фітопрепаратів.

Важливою властивістю екстрагента є селективність, яка характеризує його здатність переважно екстрагувати один з двох, трьох або більше компонентів. Тому найбільш прийнятним вважається той екстрагент, який розчиняє максимальну кількість одного компонента і мінімальну кількість інших. Селективні властивості екстрагентів обумовлені відмінністю у взаємодії з компонентами вихідної суміші внаслідок відмінностей їх хімічної природи. Ви-

сока селективність дозволяє понизити витрату екстрагенту і економічніше проводити процес рідинної екстракції.

Речовини, що виділяються з рослин, залишаються і сьогодні основою для виробництва великої кількості лікарських препаратів, що застосовуються для профілактики і лікування різних захворювань. Для сучасних фітотерапевтичних засобів однією з найбільш поширених форм є екстракти – концентровані препарати рідкої, твердої або густої консистенції. Відомо, основною стадією отримання екстрактів є стадія екстрагування, в якій ключову роль грає підготовка сировини і природа екстрагенту. Для отримання витяжки з рослинної сировини при виробництві екстрактів використовують воду очищену і водно-спиртові суміші різної концентрації.

Для вибору оптимальних екстрагентів для отримання рідких екстрактів м'яточнику чорного трави, рутвиці смердючої трави та сону лучного трави використовували воду очищену, 10 %, 30 %, 50 %, 70 % і 96 % спирт етиловий. Екстракцію проводили за таких умов: співвідношення сировина-екстрагент 1:5 (для води очищеної 1:10), метод мацерації, 2-кратна екстракція екстрагентом (збільшення кратності екстракції було недоцільним у зв'язку з низьким процентним вмістом сухого залишку при повторній екстракції та кількісного вмісту БАР), ступінь подрібнення сировини 5-8 мм, тривалість екстракції складала 3 доби [75, 89].

Одним з показників ефективності екстракції та вибору екстрагенту для отримання рослинних субстанцій, у відповідності до вимог ДФУ, є визначення сухого залишку [29].

Встановлено (табл. 4.4), що найбільший вміст сухого залишку у м'яточнику чорного трави рідкому екстракті при первинній екстракції був отриманий при використанні 10 % спирту етилового (1,71 %). При повторній екстракції вміст сухого залишку в усіх екстрактах значно знижувався. Практично рівним змістом характеризувалися рідкі екстракти, отримані водою очищеною (0,48 %), 10 % спиртом етиловим (0,43 %) і 50 % спиртом етиловим (0,42 %). Отримані експериментальні дані можуть свідчити про високий вміст поліса-

харидів і фенольних сполук у м'яточника чорного трави, в порівнянні з іншими групами БАР.

Таблиця 4.4

**Вміст сухого залишку в рідких екстрактах м'яточника чорного трави, рутвиці смердючої трави та соню лучного трави**

Сухий залишок, %	Екстрагент					
	Вода очи- щена	10 % спирт етиловий	30 % спирт етиловий	50 % спирт етиловий	70 % спирт етиловий	96 % спирт етиловий
Первинна екстракція						
М'яточнику чо- рного трави екс- тракт	1,24	1,71	1,44	1,25	0,93	0,51
Соню лучного трави екстракт	1,35	1,30	1,12	1,20	0,89	0,36
Рутвиці смер- дючої трави екс- тракт	3,28	5,13	4,09	4,87	4,12	0,50
Повторна екстракція						
М'яточнику чо- рного трави екс- тракт	0,48	0,43	0,37	0,42	0,32	0,095
Соню лучного трави екстракт	0,73	0,0058	0,0041	0,0055	0,0054	0,0004
Рутвиці смер- дючої трави екс- тракт	0,91	1,66	1,76	1,73	1,48	0,23

З використанням вищезазначених екстрагентів одержали соню лучного трави екстракти рідкі, які відрізнялись за органолептичними показниками. Так, екстракт, отриманий водою очищеною, мав насичений червоний винний колір; екстракти, отримані 10 %-вим, 30%-вим та 50 %-вим спиртом етиловим мали буро-фіолетовий колір; екстракт, отриманий 70 %-вим спиртом, мав буро-зелене забарвлення; 96 %-вим спиртом етиловим – насичений зелений колір.

За результатами отриманих експериментальних даних (табл. 4.4) встановлено, що 2-кратна екстракція використаними видами екстрагентів є вичерпною для трави сону лучного, оскільки вміст сухого залишку при повторній екстракції мав надзвичайно низькі значення. Лише при використанні води очищеної цей сухий залишок складав 0,73 %. При первинній екстракції найбільший вміст сухого залишку спостерігається при використанні в якості екстрагенту води очищеної (1,35 %), 10 % спирту етилового (1,30 %) та 50 % спирту етилового (1,20 %). Найнижчим значенням характеризується 96 % спирт етиловий (0,36 %).

Таким чином, проведені попередні дослідження з вибору екстрагенту для одержання сону лучного трави екстракту рідкого, дозволили встановити деякі оптимальні параметри, що впливають на процес екстрагування, зокрема, вид екстрагенту, кратність екстракції та сухий залишок. За результатами одержаних експериментальних даних, до найбільш перспективних екстрагентів можна віднести воду очищену та 50 % спирт етиловий.

З використанням вищезазначених екстрагентів одержали рутвиці смердючої трави екстракти рідкі та визначили вміст сухого залишку в них. Найбільший вміст сухого залишку визначений в 10 %-вому і 50 %-вому спиртових рідких екстрактах трави рутвиці – 5,13 % і 4,87 % відповідно. При повторній екстракції вміст сухого залишку в усіх екстрактах знижувався у 2-2,5 рази.

Для підтвердження вибору оптимального екстрагента в отриманих екстрактах м'яточника чорного трави визначали кількісний вміст суми *орто*-дигідроксикоричної кислоти, в перерахунку на актеозид, групи БАР, за вмістом якої стандартизується м'яточника чорного трава відповідно до вимог монографії ЄФ 8.0 «Black Horehound» та ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний» [163].

Результати визначення вмісту суми похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти в рідких екстрактах, отриманих водою очищеною, 10 %, 30 %, 50 %, 70 % і 96 % спиртом етиловим при первинній і повторній екстракції, приведені у вигляді діаграми на рис. 4.1.

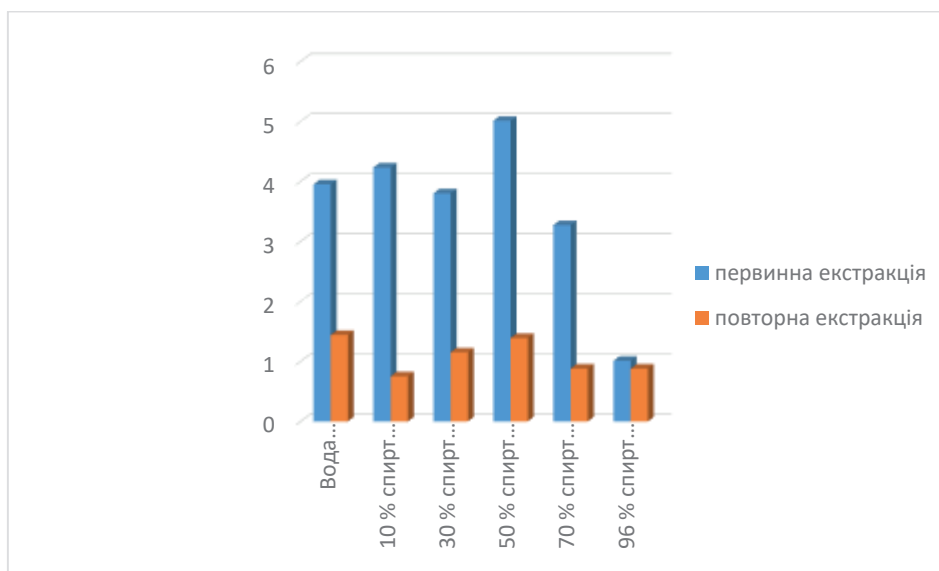


Рис. 4.1 Вміст суми *орто*-дигідроксикоричних кислот в отриманих екстрактах м'яточника чорного трави

Як видно з результатів отриманих даних, найбільший вміст суми похідних *орто*-дигідроксикоричних кислот отриманий при первинній екстракції при використанні 50 % спирту етилового (5,01 %). Високим вмістом також характеризувалися рідкі екстракти, отримані водою очищеною (3,95 %) і 10 % спиртом етиловим (4,23 %). При повторній екстракції сировини вміст досліджуваної групи БАР значно знижувався.

Для екстрактів сону лучного трави, отриманих різними екстрагентами для вибору оптимального з них, гідроксикоричні кислоти визначали в перерахунку на хлорогенову кислоту (рис. 4.2).

Найбільший вміст гідроксикоричних кислот в екстрактах сону лучного трави при первинній екстракції був визначений при використанні 30 % спирту етилового (5,16 %), води очищеної та 10 % спирту етилового – 3,07 % і 3,65 % відповідно [167].

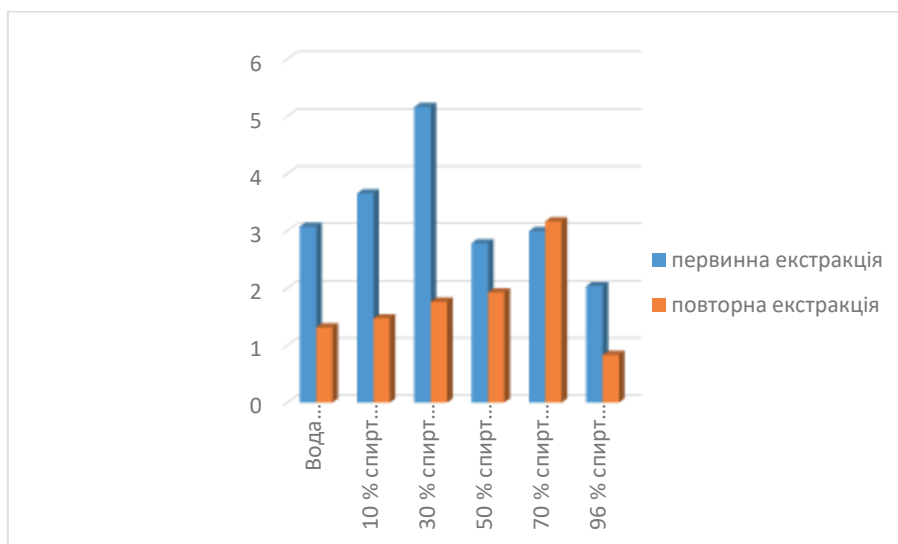


Рис. 4.2 Вміст гідроксикоричних кислот в отриманих екстрактах соню лучного трави

Визначений вміст гідроксикоричних кислот для рутвиці смердючої трави наведено на рис. 4.3.

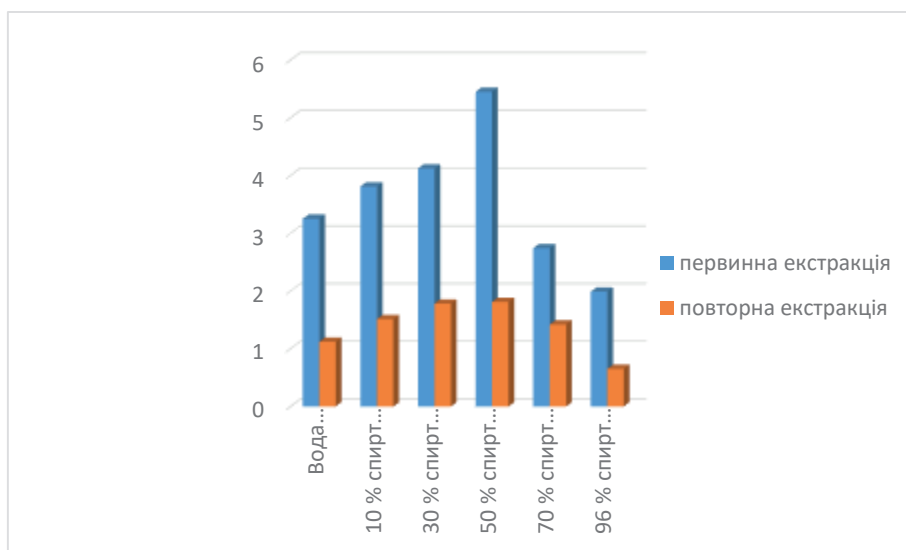


Рис. 4.3 Вміст гідроксикоричних кислот в отриманих екстрактах рутвиці смердючої трави

Найбільший вміст гідроксикоричних кислот в екстрактах рутвиці смердючої трави при первинній екстракції був визначений при використанні 50 % спирту етилового (5,14 %) та 30 % спирту етилового – 4,12 % [77].

#### 4.2.2 Одержання та стандартизація сухих екстрактів м'яточника чорного трави та рутвиці смердючої трави

Спираючись на експериментальні дані, представлені у попередньому п. 4.2.2, нами були отримані м'яточника чорного трави екстракт сухий та рутвиці смердючої трави екстракт сухий, які увійшли до складу добавки дієтичної «Мемофіт».

Сухі екстракти отримували за загальною схемою (рис. 4.4). Повітряно-суху сировину, подрібнену до розміру часток, що проходять крізь сито з діаметром отворів 3-5 мм, вміщували в екстрактор. Екстракцію вели гарячою водою у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 з урахуванням коефіцієнту поглинання екстрагенту до повного вилучення БАР з сировини. Екстрагували при температурі 70-80 °С протягом 1,5-2 год двічі. Отримані витяжки об'єднували, фільтрували і концентрували у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С і тиску 80-87 кПа до густої консистенції (вологість не перевищувала 25 %). Одержані густі екстракти висушували до сухих у вакуумній сушильній шафі при температурі 70-75°С і тиску 80-87 кПа.

За вимогами ДФУ, отримані сухі екстракти контролювали за такими показниками якості: опис, втрата в масі при висушуванні, важкі метали, мікробіологічна чистота [29]. Нами також були проведені дослідження для сухого екстракту з листя гінкго дволопатевого, який увійшов до складу добавки дієтичної «Мемофіт».

Одержані сухі екстракти – це порошки темно-коричневого кольору, сипучі, негігроскопічні, із запахом, притаманним ЛРС. Визначена втрата в масі при висушуванні для екстрактів м'яточника, рутвиці та гінкго білоба складала 4,10 %, 3,90 % та 3,50 % відповідно, що не перевищувало 5 % у відповідності до вимог ДФУ. Вміст важких металів у сухих екстрактах складав не більше 0,01 % (100 ppm).

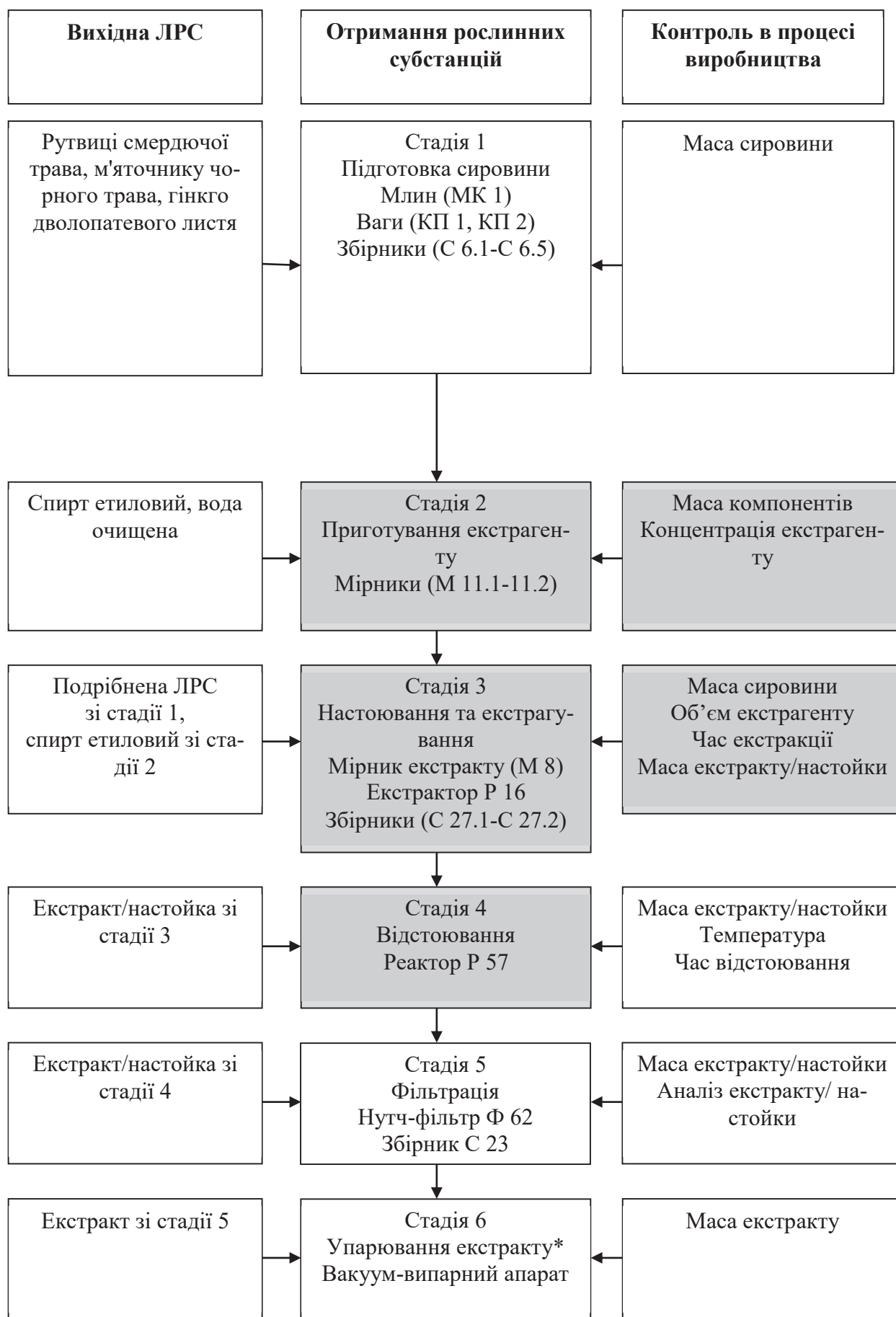




Рис. 4.4 Схема технологічного процесу отримання сухих екстрактів

Показники мікробіологічної чистоти для субстанцій, що використовуються при виробництві дієтичних добавок, регламентуються вимогами ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної та біологічної природи у біологічно активних добавках» [97]. При дослідженні мікробіологічних показників був використаний метод висівання на чашки Петрі. Отримані результати представлені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

#### Результати визначення мікробіологічних показників сухих екстрактів

Показник	Вимоги АНД	Результати контролю*		
		Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3
Загальна кількість життєздатних бактерій (КОЕ г/мл)	$10^4$	260	320	450
Загальна кількість життєздатних грибів (КОЕ г/мл)	$10^2$	< 10	< 10	< 10
Наявність бактерій родини Enterobacteriaceae	відсутність	немає	немає	немає
S. aureus	відсутність	немає	немає	немає
P. aeruginosa	відсутність	немає	немає	немає

Примітка. \*зразок № 1 - гінгко дволопатевого листа екстракт сухий, зразок, № 2 – м'ятчнику чорного трави екстракт сухий, зразок № 3 – рутвиці смердючої трави екстракт сухий.

За методиками ДФУ [29] проведені фармако-технологічні випробування отриманих сухих екстрактів, а саме фракційний склад, плинність, що характеризується визначенням кута природного укосу та часом висипання, насипний об'єм та об'єм після усадки, здатність до усадки та густину (насіпну густину та густину після усадки) (розділ 2 п. 2.6.5).

Порошки отриманих сухих екстрактів були неоднорідні за складом, тому був проведений ситовий аналіз. Відомо, що фракційний склад порошків впливає на такі технологічні властивості сухих екстрактів, як плинність, спресовуваність, щільність, а також органолептичні показники, середню масу твердих лікарських форм, точність дозування діючих речовин у лікарській формі [29]. Результати отриманих експериментальних даних свідчать, що основну фракцію склали порошки з розміром часток від 0,2 мм до 0,31 мм для всіх досліджуваних екстрактів, що попередньо підтверджує можливість використання цих сухих екстрактів для отримання лікарських форм у вигляді капсул, оскільки така фракція буде мати достатню плинність та ущільнення при наповненні капсул. Результати визначення фракційного складу отриманих сухих екстрактів наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

#### Результати визначення фракційного складу сухих екстрактів

Розмір сита, мм	Вміст фракції, %		
	м'яточника чорного трави екстракт сухий	рутвиці смердючої трави екстракт сухий	гінкго дволопатевого листя екстракт сухий
-1,0+0,50	13,51±0,04	11,23±0,03	10,12±0,04
-0,50+0,31	13,02±0,04	12,65±0,03	13,89±0,04
-0,31+0,20	60,25±0,03	64,12±0,04	63,47±0,03
-0,20+0,09	10,69±0,03	9,95±0,04	10,58±0,03
Відсів	2,53±0,03	2,05±0,03	1,95±0,03

Кут природного укосу змінюється в широких межах від 25-35° для добре сипучих і до 60-70° для менш сипучих матеріалів. Звідси, чим менше кут природного укосу, тим вище плинність. Значення кутів природного укосу для сухих екстрактів м'яточника чорного трави, рутвиці смердючої трави та гінкго дволопатевого листя склали 29°, 26°, 27° відповідно, які укладаються в межі для добре сипучих матеріалів. Результати отриманих показників наведені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

**Результати визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів**

Фармако-технологічні показники	Результати визначення		
	м'яточника чорного трави екстракт сухий	рутвиці смердючої трави екстракт сухий	гінкго дволопатевого листя екстракт сухий
Насипний об'єм (об'єм до усадки), мл	104,00±1,49	110,50±1,14	139,50±1,26
Об'єм після усадки, мл	85,50±0,75	95,00±0,68	118,50±0,85
Здатність до усадки, мл	18,50±0,61	15,50±0,35	21,00±1,21
Насипна густина, г/мл	0,96±0,12	0,91±0,10	0,72±0,14
Густина після усадки, г/мл	1,16±1,05	1,05±0,45	0,84±1,01
Плинність, сек	12,09±0,23	10,26±0,31	18,59±0,24
- кут природного укосу, °	29,00±1,38	26,00±1,22	27,00±1,25

Результати отриманих показників насипної густини в процесі виробництва використовували для визначення об'єму матричного каналу.

Згідно з вимогами ДФУ [29] запропоновано такі параметри стандартизації одержаних сухих екстрактів.

Визначення параметрів стандартизації м'яточника чорного трави екстракту сухого проводили для 5 серій екстракту.

*Опис.* Порошок темно-коричневого кольору, однорідного складу.

*Ідентифікація.* Ідентифікацію проводили методом ТШХ (розділ 2 п. 2.6.3).

*Втрата в масі при висушуванні.* Визначення втрати в масі при висушуванні проводили за методикою ДФУ I видання стаття «Екстракти». Втрата в масі при висушуванні повинна складати не більше 5.0 %.

*Важкі метали.* (ДФУ, 2.4.8, метод А). Вміст важких металів повинен складати не більше 0,001 %.

*Мікробіологічна чистота.* Визначення проводили згідно до вимог ГН 4.4.8.-072-200.

В 1 г препарату виявили не більше  $10^4$  загальної кількості життєздатних бактерій і не більше  $10^2$  загальної кількості життєздатних грибів. Бактерії *S. aureus*, *P. aeruginosa* а також родини *Enterobacteriaceae* були відсутніми.

*Визначення кількісного вмісту похідних орто-дигідроксикоричної кислоти, в перерахунку на актеозид.* Проводили спектрофотометричним методом (розділ 2 п. 2.6.4.1). Вміст на менше 6,0 %.

Результати визначення параметрів стандартизації м'яточника чорного трави екстракту сухого наведені в табл. 4.8.

Визначення параметрів стандартизації рутвиці смердючої трави екстракту сухого проводили також для 5 серій екстракту.

*Опис.* Порошок коричневого кольору, однорідного складу.

*Ідентифікація.* До 1,0 г порошку додають 20 мл 30 % етанолу *P*, нагрівають у водяній бані при температурі 100 °С протягом 30 хв при перемішуванні, фільтрують. До 1 мл отриманого фільтрату додають 2-3 краплі кислоти хлористоводневої концентрованої *P* і декілька кристаликів металічного магнію, ретельно перемішують і нагрівають на водяній бані до кипіння. З'являється яскраво-рожеве або червоне забарвлення.

## Результати визначення параметрів стандартизації м'яточника чорного трави екстракту сухого

Найменування показника	№ серії					
	160315	210515	090615	290815	261015	
1	2	3	4	5	6	
Опис	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Порошок темно-коричневого кольору, однорідного складу						
Ідентифікація						
Гідроксикоричні кислоти						
ТШХ, рухома фаза: <i>мурашина кислота безводна R - оцтова кислота льодяна R - вода R - етилацетат R</i> (7.5:7.5:18:67). На хроматограмі виявляються флуоресцюючі зони хлорогенової кислоти та рутину	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Втрата в масі при висушуванні	4,10±0,21	3,95±0,23	4,00±0,25	3,85±0,23	4,15±0,22	
Не більше 5,0 %	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Важкі метали						
Не більше 0,001 %	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

1	2	3	4	5	6
Мікробіологічна чистота					
Загальна кількість життєздатних бактерій не більше 10 <sup>4</sup> КОЕ г/мл	320	290	250	300	310
Загальна кількість життєздатних грибів не більше 10 <sup>2</sup> КОЕ г/мл	< 1	< 10	< 10	< 10	< 10
Наявність бактерій родини Enterobacteriaceae відсутність	немає	немає	немає	немає	немає
S. aureus відсутність	немає	немає	немає	немає	немає
P. aeruginosa відсутність	немає	немає	немає	немає	немає
Кількісне визначення	6,50±0,02	6,70±0,01	6,40±0,01	6,40±0,02	6,50±0,02
Вміст похідних орто-дигідроксикоричної кислоти, в перерахунку на актеозид не менше 6,0 %					

*Втрата в масі при висушуванні.* Визначення втрати в масі при висушуванні проводили за методикою ДФУ I видання стаття «Екстракти» [29]. Втрата в масі при висушуванні повинна складати не більше 5.0 %.

*Важкі метали.* (ДФУ, 2.4.8, метод А) [29]. Вміст важких металів повинен складати не більше 0,001 %.

*Мікробіологічна чистота.* Визначення проводили згідно до вимог ГН 4.4.8.-072-200.

В 1 г препарату виявили не більше  $10^4$  загальної кількості життєздатних бактерій і не більше  $10^2$  загальної кількості життєздатних грибів. Бактерії *S. aureus*, *P. aeruginosa* а також родини *Enterobacteriaceae* були відсутніми.

*Визначення кількісного вмісту флавоноїдів.* Проводили спектрофотометричним методом (розділ 2 п. 2.6.4.6).

Результати визначення параметрів стандартизації рутвиці смердючої трави екстракту сухого наведені в табл. 4.9.

4.3 Дослідження нейромедіаторної та антиоксидантної дії рідких екстрактів м'ятчнику чорного трави та рутвиці смердючої трави (обговорення результатів фармакологічних досліджень)

4.3.1 Дослідження нейромедіаторної та антиоксидантної дії м'ятчнику чорного трави екстракту рідкого

Нейротропну активність м'ятчнику чорного трави екстракту рідкого вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження за методикою, наведеною у розділі 2 п. 2.6.6.1.

Результати визначення нейротропної та антиоксидантної активності м'ятчнику чорного трави екстракту рідкого в табл. 4.10.

Стан ПОЛ визначали за кількістю продуктів пероксидації: ДК та ТБК – АП, які у інтактних тварин складають  $14 \pm 0,64$  ммоль/л і  $4,65 \pm 0,1$  ммоль/л відповідно.

## Результати визначення параметрів стандартизації рутвиці смердючої трави екстракту сухого

Найменування показника	№ серії					
	100315	020515	050615	170815	141015	
1	2	3	4	5	6	
Опис	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Порошок темно-коричневого кольору, однорідного складу						
Ідентифікація Флавоноїди						
До 1,0 г порошку додають 20 мл 30 % етанолу R, нагрівають у водяній бані при температурі 100 °С протягом 30 хв при перемішуванні, фільтрують. До 1 мл отриманого фільтрату додають 2-3 краплі кислоти хлористоводневої концентрованої R і декілька кристаликів металічного магнію, ретельно перемішують і нагрівають на водяній бані до кипіння. З'являється яскраво-рожеве або червоне забарвлення.	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Втрата в масі при висушуванні Не більше 5,0 %	3,90±0,23	4,02±0,21	3,85±0,22	4,10±0,22	4,10±0,23	
Важкі метали Не більше 0,001 %	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4	5	6
Мікробіологічна чистота Загальна кількість життєздатних бактерій не більше $10^4$ КОЕ г/мл Загальна кількість життєздатних грибів не більше $10^2$ КОЕ г/мл Наявність бактерій родини Enterobacteriaceae відсутність	450 < 10 немає	390 < 10 немає	290 < 10 немає	310 < 10 немає	325 < 10 немає
Кількісне визначення Флавоноїди, в перерахунку на рутин, %	2,5±0,01	2,3±0,01	2,1±0,02	2,5±0,02	2,3±0,01

## Результати визначення нейтропної та антиоксидантної активності рідкого екстракту трави м'яточкика

## чорного

Показник	Термін дослідю	чорного					
		Інтактні тварини, n = 6	Імобілізаційний стрес, n = 6	Імобілізаційний стрес + 0,5 мл екст- чорного, n = 6	Імобілізаційний стрес + 1мл екст- чорного, n = 6	Імобілізаційний стрес + 1, 5 мл екстракту м'яточкика чорно- го, n = 6	Імобілізаційний стрес + 2мл екст- чорного, n = 6
ДК, ммоль/л	5 діб	14,16 ± 0,64	30,72 ± 1,06*	26,22 ± 2,11*	20,36 ± 0,22*	16,38 ± 1,68**	15,29 ± 0,65**
	15 діб		34,85 ± 0,85*	19,12 ± 1,11**	17,24 ± 0,15**	15,28 ± 1,12**	15,45 ± 0,15**
	30 діб		37,85 ± 0,12*	17,42 ± 0,18**	16,56 ± 0,23**	14,25 ± 0,14**	14,02 ± 0,47**
МДА, мкмоль/л	5 діб	4,65 ± 0,10	6,94 ± 0,16*	5,53 ± 0,25*	5,34 ± 0,11*	5,25 ± 0,17**	4,62 ± 0,19**
	15 діб		7,15 ± 0,45*	4,31 ± 0,25**	4,23 ± 0,19**	4,05 ± 0,13**	4,34 ± 0,12**
	30 діб		7,56 ± 0,78*	4,34 ± 0,12**	4,17 ± 0,15**	3,96 ± 0,17**	4,11 ± 0,43**
СОД, у.о	5 діб	3,59 ± 0,11	6,93 ± 0,49*	3,23 ± 0,2**	3,14 ± 0,12**	2,79 ± 0,08*. **	2,3 ± 0,19*. **
	15 діб		6,98 ± 0,23*	3,45 ± 0,42**	3,21 ± 0,53**	2,92 ± 0,02*. **	2,63 ± 0,12*. **
	30 діб		7,13 ± 0,89*	3,26 ± 0,15**	3,15 ± 0,65**	2,45 ± 0,57*. **	2,21 ± 0,23*. **
Каталаза, у.о.	5 діб	5,10 ± 0,13	5,88 ± 0,26*	4,89 ± 0,12**	4,43 ± 0,19**	4,18 ± 0,25**	4,12 ± 0,2**
	15 діб		6,03 ± 0,21*	4,21 ± 0,22*. **	4,18 ± 0,45*. **	4,24 ± 0,34*. **	4,34 ± 0,25*. **
	30 діб		6,23 ± 0,03*	4,12 ± 0,67*. **	3,98 ± 0,95*. **	4,01 ± 0,17*. **	4,11 ± 0,05*. **

Примітка. \* - P<0,05 в порівнянні з показниками інтактних тварин; \*\* - P<0,05 в порівнянні з показниками групи тварин при моделюванні імобілізаційного стресу.

З даних табл. 4.10 видно, що за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5–ти діб ці показники значно підвищуються. Рівень ДК досягав  $30,72 \pm 1,06$  ммоль/л, що вдвічі більше за норму, ТБК – АП досягав  $6,94 \pm 0,1$  ммоль/л, що 1,5 рази перевищує контроль.

На етапі 15–ти діб рівень ДК досягав  $34,85 \pm 0,85$  ммоль/л, що 2,5 рази більше за норму, ТБК – АП досягав  $7,15 \pm 0,1$  ммоль/л, що в двічі більше а контроль. На етапі 30–ти діб рівень ДК досягав  $37,85 \pm 0,12$  ммоль/л, що втричі більше за норму, ТБК – АП досягав  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль.

Аналіз даних табл. 4.10 свідчить, що на етапі 5–ти діб м'яточнику чорного трави екстракт рідкий в об'ємі 1,5 та 2 мл знижує рівень ДК та ТБК – АП статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозі 1,5 мл та 2 мл м'яточнику чорного трави екстракту рідкого досягав  $16,38 \pm 1,68$  ммоль/л та  $15,29 \pm 0,65$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $30,72 \pm 1,06$  ( $P < 0,05$ ). Рівень ТБК – АП за умов іммобілізаційного стресу в дозі 1,5 мл та 2 мл м'яточнику чорного трави екстракту рідкого досягав  $5,25 \pm 0,17$  ммоль/л та  $4,62 \pm 0,19$  ммоль/л відповідно, що теж вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $6,94 \pm 0,16$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

На етапі 15–ти діб м'яточника чорного трави екстракт рідкий у всіх досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК – АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточнику чорного трави екстракту рідкого досягав  $19,12 \pm 1,11$  ммоль/л,  $17,24 \pm 0,15$  ммоль/л,  $15,28 \pm 1,12$  ммоль/л та  $15,45 \pm 0,15$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу  $34,85 \pm 0,85$  ( $P < 0,05$ ). Рівень ТБК – АП за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточнику чорного трави екстракту рідкого досягав  $4,31 \pm 0,25$  ммоль/л,  $4,23 \pm 0,19$  ммоль/л,  $4,05 \pm 0,14$  ммоль/л та  $4,34 \pm 0,12$

ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $6,94 \pm 0,16$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

На етапі 30–ти діб м'яточника чорного трави екстракт рідкий у всіх досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК – АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю.

Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав  $17,42 \pm 0,18$  ммоль/л,  $16,56 \pm 0,23$  ммоль/л,  $14,25 \pm 0,14$  ммоль/л та  $14,02 \pm 0,47$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу  $37,85 \pm 0,12$  ( $P < 0,05$ ). Рівень ТБК – АП за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав  $4,34 \pm 0,212$  ммоль/л,  $4,17 \pm 0,15$  ммоль/л,  $3,96 \pm 0,17$  ммоль/л та  $4,11 \pm 0,43$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, з рівня показників ПОЛ можна зробити висновок, що м'яточника чорного трави екстракт рідкий більше впливає на рівень ТБК – АП, ніж ДК в дозах 1,5 мл та 2 мл.

Стан антиоксидантної системи визначали за кількістю продуктів каталази та СОД, які у інтактних щурів складають  $5,10 \pm 0,13$  у.о. та  $3,59 \pm 0,11$  у.о. відповідно. Дані наведенні в табл. 4.10 свідчать, що за умов іммобілізаційного стресу ці показники значно підвищуються. Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5–ти діб досягав  $5,88 \pm 0,26$  у.о. що вірогідно достовірно перевищує норму ( $P < 0,05$ ), СОД досягав  $6,93 \pm 0,49$  у.о., що 2 рази перевищує контроль. На етапі 15–ти діб рівень каталази досягав  $6,03 \pm 0,21$  у.о., що 1,5 рази більше за норму, а показники СОД досягають  $6,98 \pm 0,23$  у.о., що в двічі більше за контроль. На етапі 30–ти діб рівень каталази досягав  $6,23 \pm 0,03$  у.о., що у 2 рази більше за норму, СОД досягав  $7,13 \pm 0,89$  у.о., що у 2,5 рази більше за контроль.

З табл. 4.10 видно, що на етапі 5–ти діб м'яточника чорного трави екстракт рідкий впливає на рівень каталази та СОД у сироватці крові щурів і статистично вірогідно достовірно знижує ці показники відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав  $4,89 \pm 0,12$  у.о.,  $4,43 \pm 0,19$  у.о.,  $4,18 \pm 0,19$  у.о. та  $4,12 \pm 0,2$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $5,88 \pm 0,26$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав  $3,23 \pm 0,20$  у.о.,  $3,14 \pm 0,12$  у.о.,  $2,79 \pm 0,08$  у.о. та  $2,3 \pm 0,19$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, що піддавалися іммобілізаційному стресу  $6,93 \pm 0,15$  у.о. ( $P < 0,05$ ).

На етапі 15–ти діб м'яточника чорного трави екстракт рідкий у досліджуваних дозах впливає на рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу та наближує до контролю. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав  $4,21 \pm 0,22$  у.о.,  $4,18 \pm 0,45$  у.о.,  $4,24 \pm 0,34$  у.о. та  $4,34 \pm 0,25$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавались іммобілізаційному стресу  $6,03 \pm 0,21$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав  $3,45 \pm 0,42$  у.о.,  $3,21 \pm 0,53$  у.о.,  $2,92 \pm 0,02$  у.о. та  $2,63 \pm 0,12$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $6,98 \pm 0,23$  у.о. ( $P < 0,05$ ).

На етапі 30–ти діб також м'яточника чорного трави екстракт рідкий у всіх досліджуваних дозах знижував рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно групи щурів, що піддавались іммобілізаційному стресу. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав

4,12±0,67 у.о., 3,98±0,95 у.о., 4,01±0,17 у.о. та 4,11±0,05 у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавались іммобілізаційному стресу 6,23±0,03 у.о. (P<0,05). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу у дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл м'яточника чорного трави рідкого екстракту досягав 3,26±0,15 у.о., 3,15±0,65 у.о., 2,45±0,57 у.о. та 2,21±0,23 у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу 7,13±0,89 у.о. (P<0,05) [160].

Враховуючи результати дослідження каталази та СОД в умовах хронічного іммобілізаційного стресу можна зробити висновок, що ці показники краще корегуються ніж показники ПОЛ (ДК та ТБК- АП), що свідчить про виражену антиоксидантну та стресомодельючу дію м'яточника чорного трави рідкого екстракту. Виходячи з даних табл. 4.10 можна зробити висновок, що краще на стан ПОЛ та антиоксидантної системи впливає м'яточника чорного трави екстракт рідкий у дозі 1,5 та 2 мл. Новизна отриманих результатів підтверджується патентом України на корисну модель «Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини» № 111636 від 25.11.2016 р [54].

#### 4.3.2 Дослідження нейромедіаторної та антиоксидантної дії рутвиці смердючої трави екстракту рідкого

Нейротропну активність рутвиці смердючої трави екстракту рідкого вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження за методикою, наведеною у розділі 2 п. 2.6.6.1. Результати визначення нейротропної та антиоксидантної активності рутвиці смердючої трави екстракту рідкого наведено в табл. 4.11.

Стан ПОЛ визначали за кількістю продуктів пероксидації: ДК та ТБК–АП, які у інтактних тварин складають 14±0,64 ммоль/л і 4,65±0,1 ммоль/л відповідно.

## Результати визначення нейротропної та антиоксидантної активності рутвиці смердючої трави екстракту

## рідкого

Показник	Термін дослідження	Інтактні тварини, n = 6	Імобілізаційний стрес, n = 6	Імобілізаційний стрес + 0,5 мл екстракту рутвиці смердючої, n = 6	Імобілізаційний стрес + 1 мл екстракту рутвиці смердючої, n = 6	Імобілізаційний стрес + 1, 5 мл екстракту рутвиці смердючої, n = 6	Імобілізаційний стрес + 2 мл екстракту рутвиці смердючої, n = 6
ДК, ммоль/л	5 днів	14,16 ± 0,64	30,72 ± 1,06*	29,15 ± 0,12*	27,24 ± 0,01*	28,09 ± 1,43*	25,45 ± 0,32*
	15 днів		34,85 ± 0,85*	24,18 ± 0,44**	23,18 ± 0,1**	24,01 ± 0,9**	21,21 ± 0,1**
	30 днів		37,85 ± 0,12*	15,11 ± 1,12**	15,67 ± 0,03**	15,23 ± 0,09**	14,54 ± 0,07**
МДА, мкмоль/л	5 днів	4,65 ± 0,10	6,94 ± 0,16*	6,02 ± 0,21*	6,13 ± 0,11*	5,98 ± 0,04**	5,67 ± 0,06**
	15 днів		7,15 ± 0,45*	5,11 ± 0,01**	5,16 ± 0,1**	5,06 ± 0,56**	4,89 ± 0,17**
	30 днів		7,56 ± 0,78*	4,21 ± 0,23**	4,34 ± 0,05**	4,56 ± 0,34**	4,23 ± 0,23**
СОД, у.о	5 днів	3,59 ± 0,11	6,93 ± 0,49*	5,33 ± 0,12*	5,16 ± 0,3*	5,09 ± 0,12**	4,87 ± 0,07**
	15 днів		6,98 ± 0,23*	4,21 ± 0,16**	4,13 ± 0,04**	4,22 ± 0,02**	4,08 ± 0,67**
	30 днів		7,13 ± 0,89*	3,42 ± 0,34**	3,47 ± 0,05**	3,47 ± 0,57**	3,32 ± 0,07**
Каталаза, у.о.	5 днів	5,10 ± 0,13	5,88 ± 0,26*	5,74 ± 0,11	5,73 ± 0,16	4,97 ± 0,25	4,86 ± 0,03**
	15 днів		6,03 ± 0,21*	4,97 ± 0,02**	5,02 ± 0,09**	4,67 ± 0,43**	4,54 ± 0,78**
	30 днів		6,23 ± 0,03*	4,75 ± 0,67**	4,98 ± 0,21**	4,78 ± 0,06**	4,66 ± 0,01**

Примітка. \* - P<0,05 в порівнянні з показниками інтактних тварин; \*\* - P<0,05 в порівнянні з показниками групи тварин при моделюванні імобілізаційного стресу.

З табл. 4.11 видно, що за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5-ти діб ці показники значно підвищуються. Рівень ДК досягав  $30,72 \pm 1,06$  ммоль/л, що вдвічі більше за норму, ТБК – АП досягав  $6,94 \pm 0,1$  ммоль/л, що 1,5 рази перевищує контроль.

На етапі 15–ти діб рівень ДК досягав  $34,85 \pm 0,85$  ммоль/л, що у 2,5 рази більше за норму, ТБК–АП досягав  $7,15 \pm 0,1$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль. На етапі 30–ти діб рівень ДК досягав  $37,85 \pm 0,12$  ммоль/л, що втричі більше за норму, ТБК–АП досягав  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль.

З даних табл. 4.11 видно, що на етапі 5–ти діб рутвиці смердючої трави екстракт рідкий у дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 та 2 мл не знижує рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу.

На етапі 15–ти діб рутвиці смердючої трави екстракт рідкий у всіх досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракту рідкого досягав  $24,18 \pm 0,44$  ммоль/л,  $23,18 \pm 0,1$  ммоль/л,  $24,01 \pm 0,9$  ммоль/л та  $21,21 \pm 0,1$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу  $34,85 \pm 0,85$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), але не наближає до контролю.

Рівень ТБК–АП за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракту рідкого досягав  $5,11 \pm 0,01$  ммоль/л,  $5,16 \pm 0,1$  ммоль/л,  $5,06 \pm 0,56$  ммоль/л та  $4,89 \pm 0,17$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $7,15 \pm 0,45$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

На етапі 30–ти діб рутвиці смердючої трави екстракт рідкий у всіх досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю. Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл

рутвиці смердючої трави екстракту рідкого досягав  $15,11 \pm 1,12$  ммоль/л,  $15,67 \pm 0,03$  ммоль/л,  $15,23 \pm 0,09$  ммоль/л та  $14,54 \pm 0,07$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу  $37,85 \pm 0,12$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ). Рівень ТБК – АП за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракту рідкого досягав  $4,21 \pm 0,23$  ммоль/л,  $4,34 \pm 0,05$  ммоль/л,  $4,56 \pm 0,34$  ммоль/л та  $4,23 \pm 0,23$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, при дослідженні показників ПОЛ можна зробити висновок, що показники ТБК–АП та ДК на етапі 5–ти діб не корегуються статистично достовірно відносно іммобілізаційного стресу. Лише на етапі 15–ти та 30–ти діб рутвиці смердючої трави екстракт рідкий у всіх досліджуваних дозах знижує рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контрольної групи. Також встановлено, що при збільшенні дози рутвиці смердючої трави екстракт рідкий не мав більш виражений вплив на показники ТБК–АП та ДК.

Стан антиоксидантної системи визначали за кількістю продуктів каталази та СОД, які у інтактних щурів складали  $5,10 \pm 0,13$  у.о. та  $3,59 \pm 0,11$  у.о. відповідно. З даних табл. 4.11 видно, що за умов іммобілізаційного стресу ці показники значно підвищуються. Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5-ти діб досягав  $5,88 \pm 0,26$  у.о. що вірогідно достовірно перевищує норму ( $P < 0,05$ ), СОД досягав  $6,93 \pm 0,49$  у.о., що 2 рази перевищує контроль. На етапі 15–ти діб рівень каталази досягав  $6,03 \pm 0,21$  у.о., що у 1,5 рази більше за норму, а показники СОД складали  $6,98 \pm 0,23$  у.о., що удвічі більше за контроль. На етапі 30–ти діб рівень каталази досягав  $6,23 \pm 0,03$  у.о., що у 2 рази більше за норму, значення СОД було на рівні  $7,13 \pm 0,89$  у.о., що в 2,5 рази більше за контроль.

З табл. 4.11 видно, що етапі 5–ти діб рутвиці смердючої трави екстракт рідкий в об'ємі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 та 2 мл не знижував рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу.

На етапі 15–ти діб рутвиці смердючої трави екстракт рідкий у всіх дозах знижує рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу +0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракту рідкого досягав  $4,97 \pm 0,02$  у.о.,  $5,02 \pm 0,09$  у.о.,  $4,67 \pm 0,43$  у.о. та  $4,54 \pm 0,78$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу  $6,03 \pm 0,21$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу +0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракту рідкого був на рівні  $4,21 \pm 0,16$  у.о.,  $4,13 \pm 0,04$  у.о.,  $4,22 \pm 0,02$  у.о. та  $4,08 \pm 0,67$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $6,98 \pm 0,23$  у.о. та контролю  $3,59 \pm 0,11$  у.о. ( $P < 0,05$ ).

На етапі 30-ти діб спостерігалась аналогічна динаміка для всіх досліджуваних доз екстракту. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу + 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракту рідкого досягав  $4,75 \pm 0,67$  у.о.,  $4,98 \pm 0,21$  у.о.,  $4,78 \pm 0,06$  у.о. та  $4,66 \pm 0,01$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу  $6,23 \pm 0,03$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу + 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рутвиці смердючої трави екстракт рідкий досягав  $3,42 \pm 0,34$  у.о.,  $3,47 \pm 0,05$  у.о.,  $3,47 \pm 0,57$  у.о. та  $3,32 \pm 0,07$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $7,13 \pm 0,89$  у.о. ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, за результатами проведеного дослідження показників ПОЛ (ДК та ТБК-АП) в умовах хронічного іммобілізаційного стресу, встановлено, що ці показники на рівні 5–ти діб не корегуються статистично достовірно відносно контролю. На етапі 15–ти та 30–ти діб рутвиці смердючої

трави екстракт рідкий у досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю. Також встановлено, що при збільшенні дози рутвиці смердючої трави екстракт рідкий не мав більш виражений вплив на показники ПОЛ у крові щурів.

З результатів дослідження антиоксидантної системи (каталаза та СОД) в умовах хронічного іммобілізаційного стресу можна зробити висновок, що ці показники на рівні 5–ти діб не корегуються статистично достовірно відносно контролю. Лише на етапі 15–ти та 30–ти рутвиці смердючої трави екстракт рідкий у досліджуваних дозах знижував рівень каталази та СОД статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю.

Аналізуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що рутвиці смердючої трави екстракт рідкий мав дуже м'який вплив на стан ПОЛ та антиоксидантної системи в умовах іммобілізаційного стресу, тому що за результатами експерименту лише на етапі 15–ти та 30–ти діб, тобто в хронічному стресі, ці показники статистично вірогідно достовірно знижувалися відносно іммобілізаційного стресу та наближалися до контролю.

#### 4.3.3 Дослідження седативної та снодійної дії сону лучного трави екстракту рідкого

Нейротропну активність сону лучного трави екстракту рідкого вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження за методикою, наведеною у розділ 2 п. 2.6.6.1. Результати досліджень наведено в табл. 4.12.

Стан ПОЛ визначали за кількістю продуктів пероксидації: ДК та ТБК – АП, які у інтактних тварин складала  $14 \pm 0,64$  ммоль/л і  $4,65 \pm 0,1$  ммоль/л відповідно. З даних табл. 4.12 видно, що за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5–ти діб ці показники значно підвищувалися.

Рівень ДК досягав  $30,72 \pm 1,06$  ммоль/л, що вдвічі більше за норму, ТБК – АП досягав  $6,94 \pm 0,1$  ммоль/л, що 1,5 рази перевищувало контроль. На етапі 15–ти діб рівень ДК складав  $34,85 \pm 0,85$  ммоль/л, що 2,5 рази більше за норму, ТБК–АП на рівні  $7,15 \pm 0,1$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль. На етапі 30–ти діб рівень ДК досягав  $37,85 \pm 0,12$  ммоль/л, що втричі більше за норму, ТБК–АП складав  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль.

Дані табл. 4.12 свідчать, що на етапі 5–ти та 15–ти діб сону лучного трави екстракт рідкий в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл не знижував рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу.

Зниження рівня даних показників спостерігалось лише на етапі 30–ти діб статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та приближають до контролю при введенні сону лучного трави екстракту рідкого лучного у всіх досліджуваних дозах. Так рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл складав  $21,76 \pm 0,54$  ммоль/л,  $22,14 \pm 0,44$  ммоль/л,  $21,01 \pm 0,1$  ммоль/л та  $20,2 \pm 0,12$  ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу ( $37,85 \pm 0,12$  ммоль/л) ( $P < 0,05$ ).

Рівень ТБК–АП за умов іммобілізаційного стресу в досліджуваних дозах складав  $5,21 \pm 0,21$  ммоль/л (в дозі 0,5 мл),  $5,14 \pm 0,06$  ммоль/л (в дозі 1,0 мл),  $4,98 \pm 0,03$  ммоль/л (в дозі 1,5 мл) та  $4,17 \pm 0,67$  ммоль/л (в дозі 2,0 мл), що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, аналізуючи значення показників ПОЛ, можна зробити висновок, що показники ТБК–АП та ДК корегуються статистично достовірно відносно іммобілізаційного стресу лише на етапі 30–ти діб. Встановлено, серед більш широкий вплив на процеси ПОЛ у крові мав сону лучного трави екстракт рідкий в дозі 1,5 мл та 2 мл.

Таблиця 4.12

## Результати вивчення седативної та снодійної активності сону лучного трави екстракту рідкого

Показник	Термін досліду	Інтактні тварини, n = 6			Імобілізаційний стрес, n = 6			0,5 мл екстракту сону луч-ного, n = 6			1мл екстракту сону луч-ного, n = 6			1, 5 мл екстракту сону луч-ного, n = 6			2мл екстракту сону луч-ного, n = 6				
		5 діб	15 діб	30 діб	30,72 ± 1,06*	34,85 ± 0,85*	37,85 ± 0,12*	29,25 ± 0,16*	28,08 ± 0,12*	21,76 ± 0,54**,**	27,56 ± 0,19*	26,12 ± 0,45*	22,14 ± 0,44**,**	25,22 ± 0,34*	25,04 ± 0,89 *	21,01 ± 0,1**,**	24,21 ± 0,34*	26,32 ± 0,39*	20,2 ± 0,12**,**		
ДК, ммоль/л	5 діб	14,16 ± 0,64																			
	15 діб																				
	30 діб																				
МДА, мкмоль/л	5 діб	4,65 ± 0,10																			
	15 діб																				
	30 діб																				
СОД, у.о	5 діб	3,59 ± 0,11																			
	15 діб																				
	30 діб																				
Каталаза, у.о.	5 діб	5,10 ± 0,13																			
	15 діб																				
	30 діб																				

Примітка. \* - P<0,05 в порівнянні з показниками інтактних тварин; \*\* - P<0,05 в порівнянні з показниками групи тварин при моделюванні імобілізаційного стресу.

Стан антиоксидантної системи визначали за кількістю продуктів каталази та СОД, які у інтактних щурів складають  $5,10 \pm 0,13$  у.о. та  $3,59 \pm 0,11$  у.о. Відповідно до даних табл. 4.12 видно, що за умов іммобілізаційного стресу ці показники значно підвищувалися.

Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5–ти діб досягав значення  $5,88 \pm 0,26$  у.о. що вірогідно достовірно перевищував норму ( $P < 0,05$ ), СОД досягав  $6,93 \pm 0,49$  у.о., що 2 рази перевищувало контроль. На етапі 15–ти діб рівень каталази був  $6,03 \pm 0,21$  у.о., що 1,5 рази перевищувало норму, а показники СОД досягали рівня  $6,98 \pm 0,23$  у.о., що в двічі більше за контроль. На етапі 30–ти діб рівень каталази складав  $6,23 \pm 0,03$  у.о., що 2 рази перевищувало норму, СОД був на рівні  $7,13 \pm 0,89$  у.о., що в 2,5 рази більше за значення контролю.

З даних табл. 4.12 видно, що на етапі 5–ти діб сону лучного трави екстракт впливав на рівень каталази та СОД у сироватці крові щурів статистично вірогідно достовірно знижуючи ці показники відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2,0 мл дорівнював  $3,56 \pm 0,08$  у.о,  $2,98 \pm 0,35$  у.о,  $2,54 \pm 0,12$  у.о та  $2,3 \pm 0,19$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ( $6,93 \pm 0,149$  у.о.,  $P < 0,05$ ). Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в досліджуваних дозах складав  $3,99 \pm 0,12$  у.о.,  $3,59 \pm 0,07$  у.о.,  $3,87 \pm 0,12$  у.о. та  $3,43 \pm 0,31$  у.о., що вірогідно достовірно відносно групи тварин, що піддавалися іммобілізаційному стресу ( $5,88 \pm 0,26$  у.о.,  $P < 0,05$ ).

Подібна картина також спостерігалась при введенні сону лучного трави екстракту протягом 15–ти та 30–ти діб. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 15–ти діб в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл складав  $4,02 \pm 0,22$  у.о.,  $3,23 \pm 0,05$  у.о.,  $3,12 \pm 0,11$  у.о. та  $3,34 \pm 0,07$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу ( $6,03 \pm 0,21$  у.о.,  $P < 0,05$ ).

Рівень СОД при цьому складав  $2,94 \pm 0,3$  у.о.,  $2,15 \pm 0,23$  у.о.,  $2,13 \pm 0,42$  у.о. та  $2,21 \pm 0,31$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ( $6,98 \pm 0,23$  у.о. та контролю  $3,59 \pm 0,11$  у.о. ( $P < 0,05$ )).

На етапі 30-ти діб рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл складав  $3,56 \pm 0,01$  у.о.,  $3,45 \pm 0,05$  у.о.,  $3,13 \pm 0,12$  у.о. та  $3,02 \pm 0,23$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу ( $6,23 \pm 0,03$  у.о.,  $P < 0,05$ ). СОД був на рівні  $2,12 \pm 0,15$  у.о.,  $2,09 \pm 0,2$  у.о.,  $2,11 \pm 0,19$  у.о. та  $2,03 \pm 0,09$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ( $7,13 \pm 0,89$  у.о.,  $P < 0,05$ ) та контролю ( $3,59 \pm 0,11$  у.о.,  $P < 0,05$ ).

Враховуючи результати дослідження показників ПОЛ (ДК та ТБК-АП) в умовах хронічного іммобілізаційного стресу, можна зробити висновок, що ці показники на рівні 5-ти та 15-ти діб не корегуються статистично достовірно відносно контролю. Лише на етапі 30-ти діб сону лучного трави екстракт рідкий знижував рівень ДК та ТБК-АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та приближав до контролю в дозах 1,5 мл та 2,0 мл [164].

Аналізуючи поведінкові реакції щурів та результати рівня досліджуваних біохімічних показників протягом всього періоду експерименту на етапі 5-ти, 15-ти та 30-діб встановлено, що при введенні сону лучного трави екстракту рідкого спостерігалась виражена седативна і снодійна дії. Новизна отриманих результатів підтверджується патентом України на корисну модель «Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини» № 110388 від 10.10.2016 р. [56].

## Висновки до розділу 4

1. Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини та екстрагента для м'яточнику чорного трави, рутвиці смердючої трави та соню лучного трави були визначені такі технологічні параметри, як ступінь подрібнення сировини; питома поверхня часток сировини; поглинання сировиною екстрагента; питома, об'ємна та насипна маси, пористість і нарізність, вільний об'єм шару сировини та показники якості: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %), сторонні домішки (не більше 5 %).
2. Для одержання екстрактів з досліджуваних видів сировини були проведення дослідження з вибору оптимального екстрагента: для м'яточнику чорного трави, соню лучного трави, та рутвиці смердючої трави,, спираючись на отримані експериментальні дані кількісного вмісту сухого залишку і гідроксикоричних кислот, можна використовувати 50 % спирт етиловий для екстракції груп фенольних сполук або воду очищену для комплексної екстракції і інших груп БАР.
3. Отримано сухі екстракти м'яточнику чорного трави та рутвиці смердючої трави, для яких визначені параметри стандартизації у відповідності з вимогами ДФУ: опис, ідентифікація гідроксикоричних кислот (для м'яточнику трави екстракту сухого) та флавоноїдів (для рутвиці трави екстракту сухого), втрата в масі при висушуванні, вміст важких металів, мікробіологічна чистота, кількісне визначення гідроксикоричних кислот та флавоноїдів відповідно. Для отриманих сухих екстрактів визначені фармако-технологічні показники.
4. Для екстрактів соню лучного трави, м'яточнику чорного трави, та рутвиці смердючої трави, встановлено нейротропну дію на моделі хронічного нервово-м'язового напруження у щурів. Для м'яточнику екстракту характер-

на виражена антиоксидантна та стресмоделююча дія, який у дозах 1,5 та 2 мл корегував показники ПОЛ (ДК та ТБК- АП). Рутвиці смердючої трави екстракт мав дуже м'який вплив на стан ПОЛ та антиоксидантної системи в умовах іммобілізаційного стресу, тому що за результатами експерименту лише на етапі 15–ти та 30–ти діб, тобто в хронічному стресі, ці показники статистично вірогідно достовірно знижувались відносно іммобілізаційного стресу та наближались до контролю. Аналізуючи поведінкові реакції щурів та результати рівня досліджуваних біохімічних показників протягом всього періоду експерименту на етапі 5–ти, 15–ти та 30–діб встановлені виражені седативна і снодійна дії сонного трави екстракту рідкого.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Savelieva E.V., Vladymyrova I.N., Tishakova T.S. Determination of effect of *Ballota nigra* extract on the state of lipid peroxidation and rats' antioxidant system under chronic immobilization stress. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8(5). P. 227-230. (особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
2. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини: пат. 111636 України: МПК (2016.01) А61Р 39/06 А61Р 29/00, А61К 36/53. № у 2016 00824; Заявл. 02.02.2016; Опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22. (особистий внесок – проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень та оформленні матеріалів)
3. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини: пат. України 110388: МПК (2016.01) А61К 36/71

A61K 135/00, A61K 25/20. № и 2016 02965; Заявл. 23.03.2016; Опубл. 10.10.2016, Бюл. № 19. (*особистий внесок - проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення матеріалів*)

4. Савельева Е. В., Владимирова И. Н. Изучение оптимальных параметров экстракции травы белокудренника черного. *Университетская наука: взгляд в будущее*: Материалы междунар. научн.-практ. конф., посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета, г. Курск, 4-5 февр. 2016 г. В 3-х томах. Том III. Курск: ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2016. С. 113-116.
5. Савельева О. В., Шумова Г. С., Владимирова И. М. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання екстракту сону лучного. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали I Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березн. 2016 р., X., 2016. С. 137-138.

## РОЗДІЛ 5

### ОДЕРЖАННЯ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАПСУЛ «МЕМОФІТ»

Ефективними та безпечними засобами профілактики різних захворювань є добавки дієтичні – композиції натуральних (чи ідентичних натуральним) біологічно активних речовин, призначених для безпосереднього прийому з їжею або введення до складу харчових продуктів з метою збагачення раціону окремими харчовими або біологічно активними речовинами і їх комплексами. Вони є засобами рослинного, тваринного і мінерального походження, які покращують спортивну форму, збільшують фізичну силу, витривалість, концентрацію уваги і працездатність, діючи в організмі м'якше, ніж лікарські засоби і що мають набагато менше побічних явищ [1].

Тому розробка комбінованого вітчизняного засобу на основі безпечних видів ЛРС сприятиме розширенню асортименту добавок дієтичних, які застосовуються як джерела есенціальних БАР при неврологічних порушеннях та сприяють усуненню наслідків негативного впливу стресу на організм.

#### 5.1 Обґрунтування складу капсул «Мемофіт»

Лікування нервових розладів повинно бути комплексним, спрямованим на усунення, в першу чергу, причини захворювання або стресового фактору, що може їх спровокувати. Отримати позитивний ефект при профілактиці та лікуванні патологічних станів нервової системи можна лише впливаючи на різні ланки патологічного процесу, усуваючи причину захворювання та симптоматику [1].

Покращити пам'ять і роботу мозку допоможе профілактика стресу, що включає не лише різні методики релаксації, що дозволяють понизити нервову і м'язову напругу, але і підвищити стресостійкість організму. Повернути рів-

новагу і здоровий нічний сон, уникнути невротичних і депресивних розладів допоможуть біологічно активні речовини, лікарські рослини та засоби на їх основі, що мають седативні, анксиолітичні властивості, покращують мозковий кровообіг, фізичну та розумову працездатність.

Сьогодні значна частина лікарських засобів нейромедіаторної дії виготовляється із рослинної сировини (розділ 2 п. 2.1, 2.2), які характеризуються м'якою, поступовою, різносторонньою дією біологічно активних компонентів окремих лікарських рослин на організм людини без побічних негативних змін. В зв'язку з тим, що біологічно активні компоненти рослин за своєю хімічною структурою дуже близькі або навіть ідентичні тим які виробляє людський організм, вони активно сприяють нормалізації життєво важливих процесів, покращують обмін речовин, забезпечують організм необхідними вітамінами, мінеральними речовинами.

Тому для покращання профілактичної дії добавки дієтичної на організм людини, усунення негативних наслідків впливу стресових факторів нами запропоновано створення комбінованого засобу і введення в якості компонентів рослинного походження: екстрактів з листя гінґко дволопатевого, що є безперечно однією з основних рослин у фітотерапії судинних нервових захворювань і проявляє ноотропну, антигіпоксичну, антиагрегантну, ангіопротекторну, протинабрякову дію; трави м'ятчнику чорного, який має седативну, спазмолітичну, тонізуючу дію, знижує артеріальний тиск, зменшує серцевий біль, покращує загальне самопочуття; рекомендований при синдромі хронічної втоми, вираженій тривожності, неспокої, безсонні, депресивних станах, при дратівливості; трави рутвиці смердючої, яку використовують як засіб, що розширює судини і знижує артеріальний тиск; її застосовують при лікуванні початкових стадій гіпертонічної хвороби й стенокардії та при порушенні кровообігу; у народній медицині рутвицю смердючу застосовують як седативний засіб [48, 52].

Розлади в роботі нервової системи можуть бути обумовлені дефіцитом БАР, що відіграють ключову роль у забезпеченні її фізіологічних процесів. Так, лецитин сприяє відновленню нервових клітин. Він бере участь у продукції мієліну – речовини, що є ізоляційним шаром для нервових волокон і тканин мозку. Лецитин забезпечує живлення нервової системи, сприяє поліпшенню її функціонування і передачу нервових імпульсів (виступає в ролі нейромедіатора). Нервова система складається на 17 % з лецитину.

Дефіцит лецитину в організмі людини часто є причиною дратівливості, втоми, безсоння, депресії, нервового виснаження, погіршення пам'яті, послаблення уваги. Усі ці симптоми можуть бути зведені до мінімуму при регулярному вживанні лецитину в якості харчової добавки.

Складовою частиною лецитину є холін, який захищає від руйнування мембрани усіх клітин, нормалізує рівень холестерину в крові, має заспокійливу і ноотропну дію – покращує роботу мозку і усієї нервової системи людини, а також попереджає депресію.

Холін зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, оскільки сприяє виробленню метіоніну, руйнуванню і виведенню з організму його похідного – гомоцистеїну, надлишки якого викликають ушкодження в судинах, провокують виникнення бляшок холестеринів та істотно підвищують вірогідність утворення тромбів. В результаті нормалізуються стан судин та серцевий ритм, сердечний м'яз зміцнюється [36, 45].

Таким чином, на основі викладених вище даних, а також результатів власних експериментальних досліджень: дослідження сухих екстрактів (розділ 4 п. 4.2.1), результатів фармакологічної дії субстанцій (розділ 4 п. 4.3.1 і п. 4.3.2) був розроблений склад твердої лікарської форми у вигляді желатинових капсул – добавка дієтична «Мемофіт» такого складу: сухі екстракти гінкго дволопатевого листа, м'ятчнику чорного трави та рутвиці смердючої трави, а також лецитин та холіну бітартрат (табл. 5.1) [83].

Таблиця 5.1

## Склад капсул «Мемофіт» (склад 1 капсули)

Найменування компонента	Кількісний вміст
Гінкго дволопатевого листя екстракт сухий	40,0 мг
М'яточнику чорного трави екстракт сухий	50,0 мг
Рутвиці смердючої трави екстракт сухий	20,0 мг
Лецитин	140,0 мг
Холіну бітарtrat	50,0 мг
Допоміжні речовини: Целюлоза мікрокристалічна, лактоза, стеарат кальцію (магнію)	до 500,0 мг

З урахуванням визначених фізико-хімічних та технологічних властивостей рослинних екстрактів розрахована раціональна кількість допоміжних речовин, що необхідні для проведення кожної технологічної стадії виробництва. Для поліпшення якості маси для інкапсулювання до складу капсул було введено мікрокристалічну целюлозу. Додавання лактози в масу для інкапсулювання покращує її фізичні характеристики, оскільки лактоза має високу стабільність і низьку гігроскопічність. Одним із труднощів виробництва капсул є отримання хорошої плинності маси для інкапсулювання в живлячих пристроях (воронках, бункерах). Отримана маса може мати шорстку поверхню, що утрудняє їх всмоктування із завантажувальної воронки в матричні гнізда. Крім того, маса може залипати при інкапсулюванні. Для зняття або зменшення цих негативних явищ застосовували змащуючу речовину (магнію стеарат).

## 5.2 Розробка промислової технології одержання та стандартизація капсул «Мемофіт»

Одержання капсул «Мемофіт», вивчення їх технологічних, мікробіологічних показників та стандартизація проведені на базі ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС». Виробництво капсул здійснювали за загальною технологічною схемою. Діючі та допоміжні речовини у твердому стані у вигляді порошку засипали в одну з частин оболонки, яку щільно закривали другою частиною. Капсули тверді мають оболонку, що складається з двох попередньо виготовлених частин циліндричної форми, один кінець кожної частини заокруглений і закритий, а інший кінець відкритий [29].

Розроблена схема технологічного процесу виробництва капсул «Мемофіт» у промислових умовах наведена на рис. 5.1.

### *Стадія 1. Підготовка сировини*

Починається з отримання сировини зі складу. Кожна (серія) партія сухих екстрактів м'яточника чорного трави, рутвиці смердючої трави та гінкго дволопатевого трави, целюлози мікрокристалічної, кальцію стеарату і лактози моногідрату (80), що надходять у виробництво, незалежно від наявності сертифікату якості постачальника, підлягає перевірці у контрольно-аналітичній лабораторії на відповідність вимогам діючої нормативної документації (НД).

Сировина використовується у виробництві при одержанні від контрольно-аналітичної лабораторії аналітичного паспорту, що підтверджує її якість.

Відважують інгредієнти для серії в тарованих маркірованих збірниках на вагах (КП 7). Просіюють інгредієнти на ручному ситі № 250 ( $0,250 \pm 0,034$  мм) (ГФ 4) в таровані збірники (С 6.1.- С 6.5.).

Контролюють якість просіювання – відсутність видимих механічних включень в просіяній сировині.

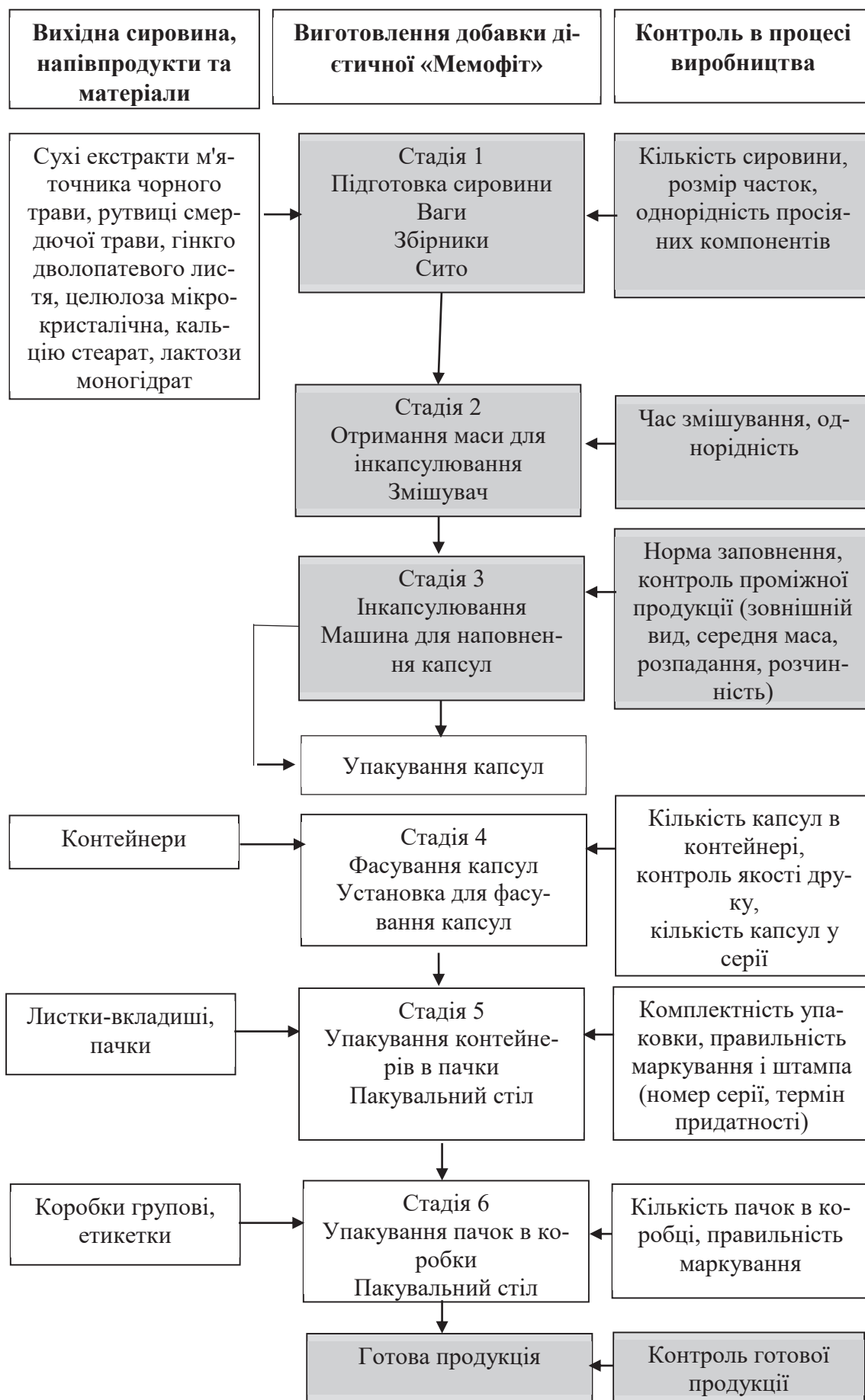


Рис. 5.1 Схема виробництва твердих желатинових капсул «Мемофіт»

### *Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання*

У змішувач (ГФ 18) переносять зі збірників (С 6.1.- С 6.5.) всі інгредієнти та перемішують. У збірник (С 21) переносять масу зі змішувача (ГФ 18) крізь сито № 250 ( $0,250 \pm 0,034$  мм) (ГФ 4).

### *Стадія 3. Інкапсулювання та знепилювання капсул*

Інкапсулювання маси зі стадії 2 проводять на капсуляторі МС-2.

Отримують тверді желатинові капсули № 1.

На вагах (КП 2) на листі паперу відважують масу для інкапсулювання для заповнення 120 капсул. Проводять наповнення перших 120 капсул. Після наповнення перших капсул проводять контроль середньої маси вмісту однієї капсули  $0,500 \text{ г} \pm 7,5 \%$  (від 0,4815 до 0,5006 г). При отриманні позитивних результатів середньої маси капсулюють приготовлену кількість маси.

Заповнені капсули контролюють на відсутність механічних ушкоджень і різного роду деформацій.

Знепилювання капсул проводять у витяжній шафі шляхом струшування капсул на металічному ручному ситі № 50.

### *Стадія 4. Фасування капсул*

Фасування капсул проводять на установці для фасування капсул (ГФ 55) по 50 капсул в контейнери, укуповрені кришкою з контролем першого відкривання. Вільний простір в контейнері або флаконі заповнюють ватою медичною гігроскопічною.

На контейнер або флакон наклеюють етикетку-самоклейку.

### *Стадія 5. Упакування капсул*

Кожен контейнер, укуповрений кришкою з контролем першого відкривання, разом з листівкою вміщують в пачку з картону імпортного «Alaska GS-2», виробництва фірми «International Paper – Kwidzyn s.a.», Польща, або з картону макулатурного типу хром-ерзац за ТУ У 13-0281041-315-96.

По 70 пачок вкладають в гофроящик № 7.

З метою підтвердження правильності вибору та організації технологічного процесу і розробки регламенту виробництва був розрахований матеріальний баланс виробництва добавки дієтичної «Мемофіт», представлений в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

### Матеріальний баланс серії

Витрачено			Отримано		
Найменування сировини, напів-продуктів і матеріалів	Кількість		Найменування кінцевого продукту, втрат і відходів	Кількість	
	кг	т. шт.		кг	т. шт.
1	2	3	4	5	6
Сировина			Добавка дієтична «Мемофіт» № 50 по 70 пачок у груповій упаковці, в т.ч.:	25,0	
М'яточника чорного трави екстракт сухий	2,625		Капсули желатинові тверді № 0, червоно-білі		50,0
Рутвиці смердючої трави екстракт сухий	1,05		Контейнери або флакони		1,000
Гінкго дволопатевого листя екстракт сухий	2,1		Етикетки-самоклейки		1,000
Лецитин	7,35		Пачка		1,000
Холіну бітарtrat	2,625		Листівка		1,000
Целюлоза мікрокристалічна	7,875		Гофроящик № 7		0,015
Лактоза	2,362		Прокладки до гофроящику №7		0,03
Кальцію стеарат	0,263		Етикетки групові		0,015
Капсули желатинові тверді № 0, червоно-білі		52,0	Стрічка клейка (скотч)		0,3

Продовж. табл. 5.2

1	2	3	4	5	6
			Відходи, в т.ч.:		
Матеріали			Контейнери або флакони		0,005
Контейнери або флакони		1,005	Етикетки-самоклейки		0,005
Етикетки-самоклейки		1,005	Пачка		0,005
Пачка		1,005	Листівка		0,005
Листівка		1,005	Етикетки групові		0,003
Гофроящик № 7		0,015			
Прокладки до гофроящику № 7		0,030			
Етикетки групові		0,018			
Стрічка клейка (скотч)		0,0003			
			Втрати:		
			Маса для інкапсулювання	1,25	
			Капсули желатинові тверді № 0, червоно-білі		2,0
Загалом	26,25	56,0833	Загалом	26,25	56,0833

На основі отриманих даних матеріального балансу був розроблений регламент виробництва і оцінений рівень організації технологічного процесу як достатньо ефективний. Завдяки матеріальному балансу були розраховані основні технічні та економічні показники виробництва, такі, як регламентовані норми витрат сировини, матеріалів, напівпродуктів та енергоресурсів на одиницю готового продукту.

За представленою технологічною схемою отримані тверді желатинові капсули з рослинними екстрактами мали такі органолептичні показники.

Стандартизація добавки дієтичної «Мемофіт» проводилась за такими показниками якості: органолептичні (табл. 5.3), фізико-хімічні та мікробіоло-

гічні (табл. 5.4), а також вміст токсичних елементів, пестицидів та радіонуклідів. Отримані експериментальні дані використані при розробці технічних умов України на дану продукцію [98].

Таблиця 5.3

### Органолептичні показники добавки дієтичної «Мемофіт»

Найменування показника	Характеристика	Метод контролю
Опис	Однорідний порошок рослинного походження	ГОСТ 24027.0; п. 7.2
Колір	Від світло-коричневого до темно-коричневого кольору	
Запах	Специфічний, обумовлений наявністю рослинної сировини.	
Смак	Специфічний, обумовлений наявністю рослинної сировини.	

Таблиця 5.4

### Фізико-хімічні показники добавки дієтичної «Мемофіт»

Найменування показника	Вимоги НД	Результати визначення	Метод Контролю
Масова частка вологи	Не більше 10,0 %	3,1±0,23	ГОСТ 24027.2
Сторонні домішки	Не допускаються	Відсутні	ГОСТ 24027.1
Масова частка загальної золи	Не більше 10,0 %	2,1±0,41	ГОСТ 24027.2

За вмістом токсичних елементів, пестицидів і радіонуклідів добавки дієтичні повинні відповідати вимогам МБТ і СН № 5061-89 «Медико-біологічні вимоги і санітарні норми якості продовольчої сировини і харчових продуктів», ГН 4.4.8.073–2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної і біологічної природи в біологічно активних добавках»,

ГН 6.6.1.1-130 «Допустимі рівні вмісту радіонуклідів цезію-137 и стронцію-90 в продуктах харчування і харчовій воді», нормування і результати визначення яких приведені в табл. 5.5. За мікробіологічними показниками добавки дієтичні повинні відповідати вимогам, наведеним в табл. 5.6.

Таблиця 5.5

**Допустимі рівні токсичних елементів, пестицидів і радіонуклідів добавки дієтичної «Мемофіт»**

Найменування Показника	Нормування	Результати визначення	Метод контролю
Токсичні елементи, мг/кг, не більше			
Ртуть	0,1	<0,1	МУ 5178, ГОСТ 30178
Арсеній	0,5	0,12	ГОСТ 26930, ГОСТ 30178
Свинець	6,0	1,99	ГОСТ 26932, ГОСТ 30178
Кадмій	1,0	0,15	ГОСТ 26933 ГОСТ 30178
Пестициди, мг/кг, не більше			
Гексахлорциклогексан (сума ізомерів)	0,1	<0,1	СанПіН 8.8.1.2.3.4-000, МУ 2142
ДДТ і його метаболіти	0,1	<0,1	
Гептахлор	не допускається	відсутні	
Алдрин	не допускається	відсутні	
Радіонукліди, Бк/кг			
<sup>137</sup> Cs	200	14,0	МУ 5779
<sup>90</sup> Sr	50	6,0	МУ 5778

Таблиця 5.6

## Мікробіологічні показники добавки дієтичної «Мемофіт»

Найменування показника	Допустимі рівні	Результати визначення	Метод контролю
Кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів, КУО/г, не більше	$1,0 \times 10^4$	105	СанПіН 42-123-4940
БГКП (коліформи) в 0,1 г	не допускається	відсутні	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.15
<i>S. aureus</i> , в 1,0 г	не допускається	відсутні	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.15
Патогенні мікроорганізми в т. ч. бактерії р. <i>Salmonella</i> , в 10 г	не допускається	відсутні	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.15
<i>E. coli</i> , в 1,0 г	не допускається	відсутні	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.15
Плісняві гриби, КУО/г, не більше	$1,0 \times 10^2$	31	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.12
Дріжджові гриби, КУО/г, не більше	$1,0 \times 10^2$	12	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.12
<i>B. cereus</i> , КУО/г, не більше	$2,0 \times 10^2$	Відсутні	СанПіН 42-123-4940; ГОСТ 10444.15

З метою розробки технічних умов України на добавку дієтичну «Мемофіт», крім наведених вище показників якості капсул, за методиками ДФУ проводили визначення таких показників якості готової лікарської форми, як однорідність маси (2.9.5), розпадання (2.9.3) [29].

Однорідність маси визначали для 20 одиниць дозованого лікарського засобу, що відбирали за статистично обґрунтованою схемою, зважували кожну окремо та розраховували середню масу (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Визначення однорідності маси добавки дієтичної «Мемофіт»**

№ з\п	Маса одиниці дозованого засобу	№ з\п	Маса одиниці дозованого засобу	№ з\п	Маса одиниці дозованого засобу	№ з\п	Маса одиниці дозованого засобу
1	0,4915	6	0,491	11	0,5000	16	0,5006
2	0,4910	7	0,5001	12	0,49,65	17	0,4989
3	0,5000	8	0,4923	13	0,4932	18	0,4962
4	0,4899	9	0,4897	13	0,4815	19	0,4952
5	0,4917	10	0,4915	15	0,4936	20	0,5006

Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються на величину, яка не перевищує значення, зазначене у Табл. 2.9.5.-1. Для капсул з середньою масою 300 мг і більше припустиме відхилення складає 7,5 % [29].

Середню масу капсули розраховували за формулою:

$$m_{cp} = \frac{\sum x_i}{X_i}, \text{ де} \quad (5.1)$$

$\sum x_i$  - сума мас 20-ти капсул, г;

$X_i$  – кількість капсул.

Максимальне відхилення від середньої маси розраховували за формулою:

$$X = \frac{X_{\max} - m_{cp}}{m_{cp}} \cdot 100\%, \text{ де} \quad (5.2)$$

$X_{\max}$  – максимальне значення маси капсули, г;

$m_{\text{ср}}$  – середня маса капсули, г.

Мінімальне відхилення від середньої маси розраховували за формулою:

$$X = \frac{X_{\min} - m_{\text{ср}}}{m_{\text{ср}}} \cdot 100\%, \text{ де} \quad (5.3)$$

$X_{\min}$  – мінімальне значення маси капсули, г

$m_{\text{ср}}$  – середня маса капсули, г

При визначенні однорідності маси капсул отримані такі експериментальні дані: середня маса дорівнювала 0,4943 г, максимальне відхилення від середньої маси дорівнювало 1,27 %, мінімальне відхилення від середньої маси дорівнювало 2,59 %. Отримані дані відповідали вимогам ДФУ щодо якості твердих желатинових капсул.

При проведенні випробувань на розпадання як рідке середовище використовували воду. Прилад вмикали на 30 хв при температурі від 36 °С до 38 °С і досліджували стан капсул. Випробування вважають витриманим, якщо розпалися всі шість капсул. При проведенні тесту «Розпадання таблеток і капсул» встановлено, що тверді капсули з сухими екстрактами розпалися за 15-20 хв.

*Ідентифікація.* Гідроксикоричні кислоти. Виявлення проводили методом ТШХ (розділ 2 п. 2.6.3). На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися зони рутину та хлорогенової кислоти.

*Кількісне визначення.* Визначення вмісту гідроксикоричних кислот. Визначення проводили для 5 серій капсул за методикою (розділ 2 п. 2.6.4.1). За результатами отриманих даних було встановлено нормування – не менше 0,1 мг/г.

5.3 Дослідження гострої токсичності капсул «Мемофіт» (обговорення результатів фармакологічних досліджень)

Відповідно до вимог [33], при впровадженні в клінічну практику нових лікарських засобів в Україні, в межах доклінічних досліджень, обов'язковим є визначення параметрів їх гострої токсичності. На підставі цих даних можна припустити потенційну і реальну небезпеку досліджуваного препарату для організму в умовах одноразового введення і гарантувати безпеку наступних клінічних досліджень і масового медичного застосування. Крім цього, отримані результати дозволяють оцінити клас токсичності досліджуваного лікарського засобу.

Експериментальне дослідження гострої токсичності капсул «Мемофіт» проводилося за методикою, наведеною у розділі 2 п. 2.6.6.2.

Токсикологічними дослідженнями встановлено, що після введення капсул «Мемофіт» у дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг і 10 000 мг/кг будь-яких клінічних проявів, які вказують на порушення з боку вегетативної нервової системи в порівнянні з інтактними щурами, не виявлено, про що свідчать відсутність навіть мінімальних проявів офтальмологічних симптомів, зміни м'язового тону і ін. Не спостерігалось також симптомів, що характеризують серцево-легеневу недостатність: не було порушення ритму, зміни частоти дихання і ціанозу в видимих слизових оболонках. Крім цього, під час експерименту не виявлено симптомів, що характеризують порушення ЦНС, і це дозволяє констатувати, що засіб не впливає на рухову активність, що стосується швидкості і природи рухів, а також спонтанних скорочень м'язів.

Таким чином, результати моніторингу клінічних проявів і їх інтерпретації при дослідженні гострої токсичності капсул «Мемофіт» дозволяють зробити висновок про відсутність будь-яких істотних змін, не пов'язаних з гіперволіемією, що свідчить про відносну нешкідливість досліджуваного засобу.

Також безперервний моніторинг за станом, зокрема поведінковими реакціями тварин, в умовах перорального введення «Мемофіт» і контролю дозволив встановити, що протягом всього періоду спостереження загибелі тва-

рин в кожній групі не було. Результати спостереження виживання тварин дослідних груп наведені в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

**Підсумки виживання тварин при пероральному введенні капсул  
«Мемофіт» (n = 6)**

Групи тварин	Дози, мг/кг	Кількість тварин, що вижили	Кількість тварин, що загинули
Інтактні тварини	-	6/6	0/0
Досліджувані тварини	2000	6/6	0/0
	5000	6/6	0/0
	10000	6/6	0/0

Для максимально коректної оцінки токсичної дії розглянутого засобу для виникнення і розвитку гострої інтоксикації було доцільно визначити клас його токсичності відповідно до класифікації К. К. Сидорова.

Так, згідно з цією класифікацією, яка передбачає розподіл речовин за ступенем їх токсичності в залежності від величини LD<sub>50</sub>, досліджуваний засіб «Мемофіт» може бути віднесений до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» [81].

#### 5.4 Дослідження нейромедіаторної дії капсул «Мемофіт» (обговорення результатів фармакологічних досліджень)

Нейротропну активність капсул «Мемофіт» вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження за методикою, наведеною у розділі 2 п. 2.6.6.1.

З метою виявлення змін показників, що вивчались, їх визначали у контрольних та дослідних тварин після 5, 15 и 30 діб. Нейромедіаторну дію комбінованого засобу «Мемофіт» визначали за показниками перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, тому що перекисне окиснення

ліпідів (ПОЛ) є первинною реакцією в ланцюзі фізико-хімічних перетворень, які призводять до деструкції ліпопротеїдного комплексу мембран і порушують їх транспортні функції, а також пригнічують процеси генерації енергії, що в кінцевому результаті знижує життєдіяльність клітин. В той же час ці процеси є найбільш суттєвими і значимими в адаптивному оновленні та репарації функціонуючих структур, ліпопротеїдних мембран, зростанні потужності та буферної ємності редокс-системи, а, значить, підвищенні ефективності ферментативного та неферментативного антиоксидантного захисту (АО-захисту) та в тонкій регламентації реакцій ПОЛ у мембранних структурах за рахунок функціонування механізмів контролю за вмістом активних кисневих радикалів, ліпідних перекисів і каталізаторів пероксидазних реакцій [93].

Індукція ПОЛ відбувається під час найрізноманітніших порушень функцій організму за умов патології і стресу.

У разі надмірного накопичення продуктів ПОЛ в організмі розвивається синдром ліпідної пероксидації, який включає такі патологічні компоненти як пошкодження мембранних ліпідів, ліпопротеїдів і білків, інактивацію ферментів, порушення клітинного поділу і фагоцитозу, зниження реактивності ендокринних та імунних систем, що призводить до зміни структурно-функціональної організації мембран.

Регуляція надмірного утворення ліпопероксидів здійснюється за допомогою антиоксидантної системи (АОС), яка складається з антиоксидантів (АО), локалізованих як в гідрофобному мембранному (токоферол), так і в гідрофільному внутрішньоклітинному та позаклітинному (тіолові сполуки, селенові похідні, система глутатіону) середовищах, а також двох основних груп ферментів: супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

АОС забезпечує нейтралізацію клітинами вільних радикалів й підтримання клітинного гомеостазу. Характерними особливостями функціонування АОС є односпрямованість її регулюючої дії серйозність наслідків навіть нетривалої її недостатності, що призводить до пошкодження біополімерів і

мембран клітин. Водночас під дією різних ендогенних та екзогенних факторів баланс між АОС і ПОЛ у клітинах може порушуватися або внаслідок зниження рівня антиоксидантів або внаслідок гіперпродукції вільних радикалів. Такий стан отримав назву оксидантного стресу (ОС).

Результати вивчення фармакологічної дії комбінованого засобу «Мемофіт» на перекисне окиснення ліпідів: дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) представлені на рис. 5.2 та 5.3.

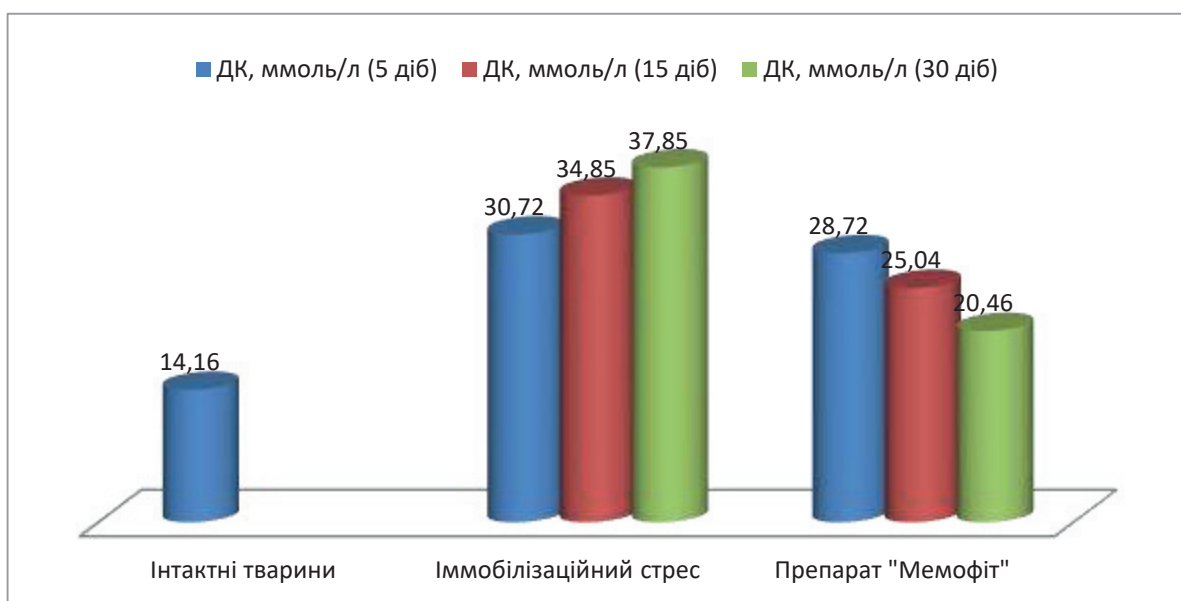


Рис. 5.2 Результати фармакологічної дії комбінованого засобу «Мемофіт» на стан дієнових кон'югатів (ДК)

Стан ПОЛ визначали за кількістю продуктів пероксидації: ДК та ТБК – АП, які у інтактних тварин складала  $14 \pm 0,64$  ммоль/л і  $4,65 \pm 0,1$  ммоль/л відповідно.

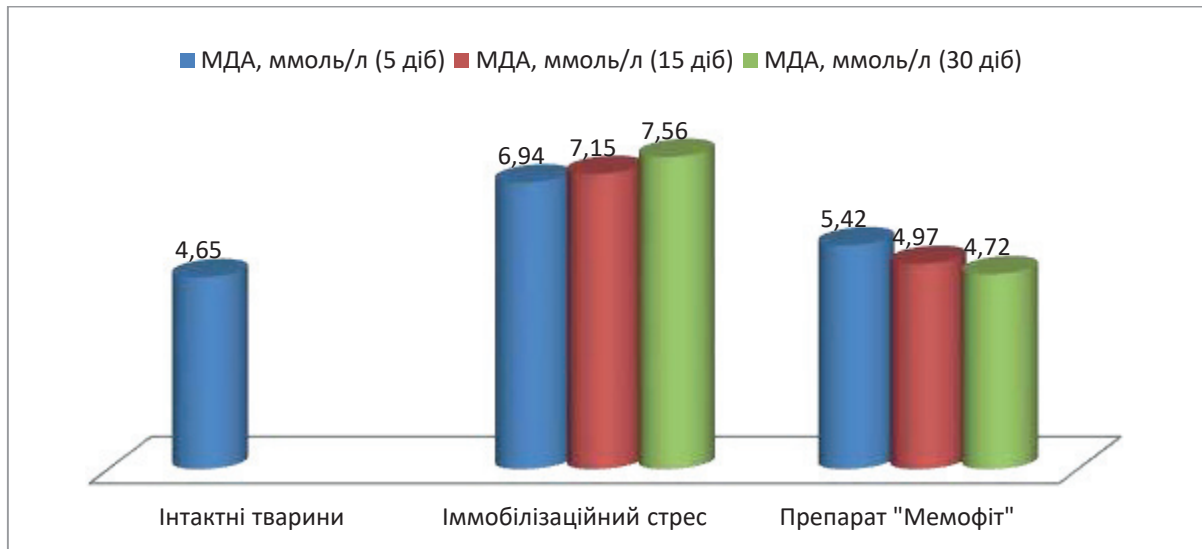


Рис. 5.3 Результати фармакологічної дії комбінованого засобу «Мемофіт» на стан малонового діальдегіду (МДА)

З рис. 5.2 та 5.3 видно, що за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5-ти днів ці показники значно підвищуються. Рівень ДК досягав  $30,72 \pm 1,06$  ммоль/л, що вдвічі більше за норму, ТБК-АП досягав  $6,94 \pm 0,1$  ммоль/л, що 1,5 рази перевищує контроль. На етапі 15-ти днів рівень ДК досягав  $34,85 \pm 0,85$  ммоль/л, що 2,5 рази більше за норму, ТБК-АП досягав  $7,15 \pm 0,1$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль. На етапі 30-ти днів рівень ДК досягав  $37,85 \pm 0,12$  ммоль/л, що втричі більше за норму, ТБК-АП досягав  $7,56 \pm 0,78$  ммоль/л, що в двічі більше за контроль.

З даних рис. 5.2 та 5.3 видно, що на етапі 5-ти та 15-ти днів рівень показників ПОЛ, а саме ДК та ТБК-АП після застосування досліджуваного комбінованого засобу «Мемофіт» знижує ці показники в 1,2 та в 1,7 рази відповідно, що в статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу, але не наближає до контролю.

Лише на етапі 30-ти днів досліджуваний комбінований засіб «Мемофіт» знижує рівень ДК та ТБК-АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю. Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в комбінації з «Мемофіт» складав

20,46±0,16 ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу 37,85±0,12 (P<0,05).

Рівень ТБК–АП за умов іммобілізаційного стресу в комбінації з «Мемофіт» складав 4,72±0,21 ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу 7,56±0,78 ммоль/л (P<0,05).

Таким чином, із показників ПОЛ можна зробити висновок, що показники ТБК–АП та ДК лише на етапі 30–ти діб досліджуваній комбінований засіб «Мемофіт» знижував рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю.

Результати дослідження фармакологічної дії комбінованого засобу «Мемофіт» на стан антиоксидантної системи (АОС), яка складається з двох основних груп ферментів: супероксиддисмутази (СОД) та каталази наведені на рис. 5.4 та 5.5.

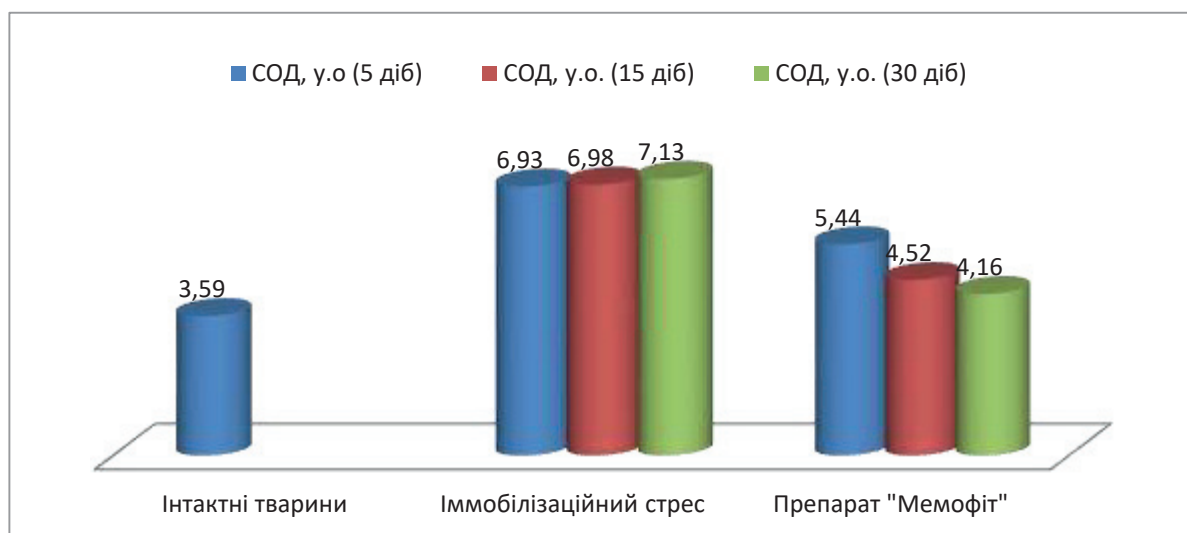


Рис. 5.4 Результати фармакологічної дії комбінованого засобу «Мемофіт» на стан супероксиддисмутази (СОД)

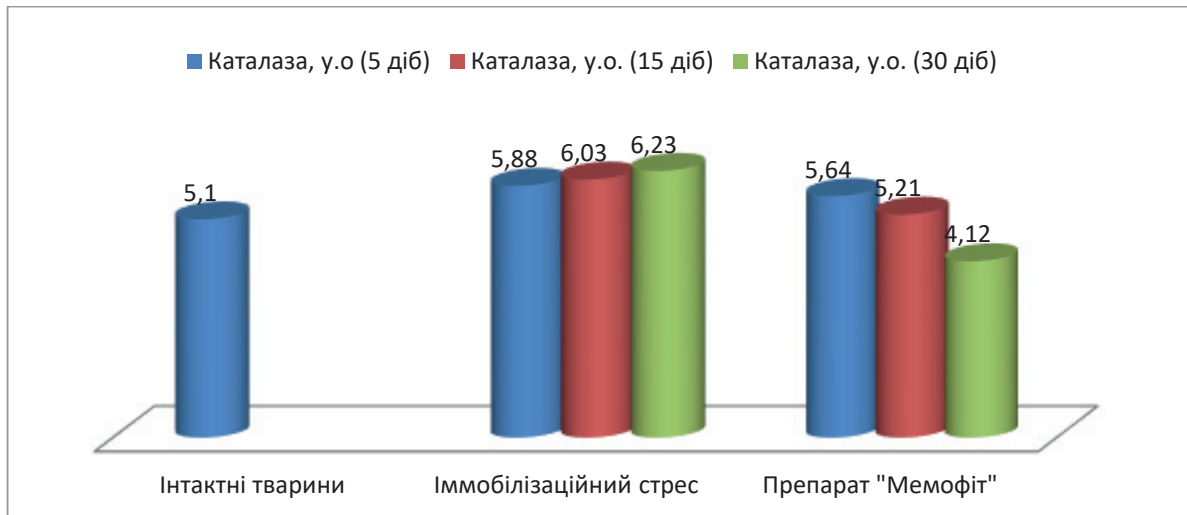


Рис. 5.5 Результати фармакологічної дії комбінованого засобу «Мемофіт» на стан каталази

Стан антиоксидантної системи визначали за кількістю продуктів каталази та СОД, які у інтактних щурів склали  $5,10 \pm 0,13$  у.о. та  $3,59 \pm 0,11$  у.о. відповідно з даних рис. 5.4 та 5.5 видно, що за умов іммобілізаційного стресу ці показники значно підвищувалися. Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5-ти дiб досягав  $5,88 \pm 0,26$  у.о. що вірогідно достовірно перевищувало норму ( $P < 0,05$ ), СОД досягав  $6,93 \pm 0,49$  у.о., що 2 рази перевищувало контроль. На етапі етапі 15-ти дiб рівень каталази досягав  $6,03 \pm 0,21$  у.о., що 1,5 рази більше за норму, а показники СОД досягають  $6,98 \pm 0,23$  у.о., що в двічі більше за контроль. На етапі етапі 30-ти дiб рівень каталази досягав  $6,23 \pm 0,03$  у.о., що 2 рази більше за норму, СОД досягав  $7,13 \pm 0,89$  у.о., що в 2,5 рази більше за контроль.

З даних рис. 5.4 та 5.5 видно, що на етапі 5-ти дiб досліджуваний комбінований засіб «Мемофіт» впливав рівень каталази та СОД у сироватці крові щурів статистично вірогідно достовірно знижував ці показники відносно іммобілізаційного стресу. Так рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в комбінації з «Мемофіт» складав  $5,44 \pm 0,13$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $6,93 \pm 0,19$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу разом з «Мемофіт» дося-

гав  $5,64 \pm 0,12$  у.о., що 1,04 рази менше ніж у групи тварин, що піддавалися іммобілізаційному стресу  $5,88 \pm 0,26$  у.о., але не наближали цій показник контрольної групи тварин.

На етапі 15–ти діб комбінований засіб «Мемофіт» знижував рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу та контролю. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу разом з «Мемофіт» досягав  $5,21 \pm 0,34$  у.о., що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу  $6,03 \pm 0,21$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в комбінації з «Мемофіт» складав  $4,52 \pm 0,11$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $6,98 \pm 0,23$  у.о. та контролю  $3,59 \pm 0,11$  у.о. ( $P < 0,05$ ).

На етапі 30–ти діб досліджуваний комбінований засіб «Мемофіт» знижував рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно групи щурів, що піддавалися іммобілізаційному стресу. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу разом з «Мемофіт» досягав  $4,12 \pm 0,09$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу  $6,23 \pm 0,03$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу разом з «Мемофіт» досягав  $4,16 \pm 0,09$  у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу  $7,13 \pm 0,89$  у.о. та контролю  $3,59 \pm 0,11$  ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, враховуючи результати дослідження показників ПОЛ (ДК та ТБК-АП) в умовах хронічного іммобілізаційного стресу, можна зробити висновок, що ці показники на рівні 5–ти та 15–ти діб не корегуються статистично достовірно відносно контролю, але корегується відносно іммобілізаційного стресу. Лише на етапі 30–ти діб комбінований засіб «Мемофіт» знижував рівень ДК та ТБК–АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю.

З результатів дослідження каталази та СОД в умовах хронічного іммобілізаційного стресу встановлено, що ці показники краще корегуються ніж показники ПОЛ (ДК та ТБК-АП), це свідчить про те, що досліджуваний комбінований засіб «Мемофіт» мав яскраво виражену антиоксидантну дію.

Також, зважаючи на поведінкові реакції щурів протягом експерименту в умовах хронічного іммобілізаційного стресу, можна зробити висновок, що комбінований засіб «Мемофіт» мав виражений седативний ефект [165].

### Висновки до розділу 5

1. Вивченні фармако-технологічні та мікробіологічні параметри сухих екстрактів, що входять до складу твердих желатинових капсул «Мемофіт». Проведено дослідження з вибору раціонального складу та оптимальних технологічних параметрів виробництва капсул «Мемофіт». Представлені результати матеріального балансу серії капсул «Мемофіт», що підтверджують раціональність обраного технологічного процесу.

2. Обґрунтовано склад та технологію отримання добавки дієтичної «Мемофіт», для якої, у відповідності до вимог ДФУ, визначені параметри стандартизації: опис, ідентифікація і кількісний вміст гідроксикоричних кислот, мікробіологічна чистота; визначений вміст токсичних елементів, пестицидів та радіонуклідів, які увійшли до зміни № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин» (технологію впроваджено в умовах ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС»).

3. Для добавки дієтичної «Мемофіт» визначена нейромедіаторна дія, яка в умовах іммобілізаційного стресу виявляється на етапі 3 –ти діб зниженням рівню ДК та ТБК–АП, виражені антиоксидантна та седативна дії.

4. За результатами проведених токсикологічних досліджень засіб «Мемофіт» віднесений до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» відповідно до класифікації К. К. Сидорова.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Розробка складу та технології комбінованого засобу нейромедіаторної дії «Мемофіт». *ScienceRise*. 2017. №. 6(10). С. 38-44. (особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
2. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Вивчення токсичності добавки дієтичної «Мемофіт». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: матеріали I Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квітня 2018 р., X., 2018. С. 113-114.*

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення наукової задачі, що полягає у цілеспрямованому пошуку рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* родів *Thalictrum* та *Pulsatilla*, її фармакогностичному вивченні, створенні нових фітотерапевтичних засобів, їх стандартизації, дослідженні технологічних та фармакологічних властивостей.

1. У результаті проведеного аналізу наукових літературних даних встановлено актуальність фармакогностичного вивчення лікарських рослин нейромедіаторної дії серед представників родин *Lamiaceae* та *Ranunculaceae* родів *Thalictrum* та *Pulsatilla*. Узагальнено дані щодо ботанічної характеристики, поширення, хімічного складу та застосування рослин даних родів. Проаналізовано асортимент седативних та снодійних засобів та встановлено, що фармацевтичні підприємства України займають 76,70 % ринку. Визначено, що засоби рослинного походження мають частку понад 70 %, проте характеризуються одноманітністю лікарських форм. Ноотропні препарати вітчизняного виробництва займають 57 % ринку і представлені в різних лікарських формах. Надзвичайно низькою долею ринку характеризуються препарати рослинного походження – 13 %, які представлені лише препаратами гінкго дволопатевого. Встановлено, що асортимент препаратів, до складу яких входить сон лучний, представлений 5 найменуваннями гомеопатичних засобів лише імпортного виробництва.

2. Проведено дослідження 5 серій м'яточника чорного трави у відповідності до вимог монографії ЄФ «Black horehound» із апробації методик контролю якості монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний». Визначено нормування показників таких, як ідентифікація (визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак), ТШХ (визначення хлорогенової кислоти та рути-

ну), втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 13 %), кількісний вміст суми похідних *орто*-дигідроксикоричної кислоти у перерахунку на актеозид (не менше 1,5 %).

3. Проведене морфолого-анатомічне дослідження з визначенням діагностичних ознак рутвиці смердючої трави та сону лучного трави. Для сировини визначені показники якості: втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), загальна зола (не більше 2 %), зола нерозчинна в кислоті хлористоводневій (не більше 1,5 %), сторонні домішки (не більше 5 %), вміст флавоноїдів для рутвиці трави (не менше 1,5 %), вміст сапонінів для сону трави (не менше 2 %). На основі отриманих даних розроблено інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я «Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави».

4. Методом атомно-емісійної спектрографії був визначений вміст 15 макро- та мікроелементів у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях. Встановлено, що вміст елементів у рутвиці коренях перевищував (для деяких елементів в декілька разів) вміст аналогічних елементів у траві. Так, вміст калію у траві складав 825 мкг/100 г, у коренях – 3760 мкг/100 г, що більше в 4,5 рази; сіліцію у траві 440 мкг/100 г, у коренях – 1130 мкг/100 г (більше в 2,5 рази); натрію у траві – 33 мкг/100 г, у коренях 95 мкг/100 г (більше в 2,8 разів). Вміст мінеральних речовин у сону лучного трави значно менший, в порівнянні із сировиною рутвиці смердючої. Встановлений високий вміст кальцію (120 мкг/100 г), магнію (30 мкг/100 г), фосфору і натрію (5,9 мкг/100 г). Серед мікроелементів слід зазначити високий вміст цинку (3,0 мкг/100 г), купруму (0,29 мкг/100 г), феруму і мангану (0,15 мкг/100 г). Вміст важких металів не перевищував їх допустимі норми в лікарській сировині.

5. Методом ГХ/МС був визначений вміст 15 вільних та зв'язаних амінокислот у сону лучного трави, рутвиці смердючої трави та коренях. Для всіх видів сировини високим вмістом характеризувалися глютамінова та аспара-

гінова кислоти: у соню лучного траві  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг і  $17,47 \pm 0,05$  мкг/мг відповідно; у рутвиці траві –  $17,47 \pm 0,05$  та  $13,41 \pm 0,04$  мкг/мг, у коренях –  $27,12 \pm 0,45$  мкг/мг та  $22,16 \pm 0,12$  мкг/мг відповідно.

6. Методом ВЕРХ у соню лучного траві було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: 5 флавоноїдів, 2 гідроксикоричні кислоти та 2 кумарини. Були ідентифіковані і визначені кількісно флавоноїди: рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін та кверцетин, серед яких найбільшим вмістом характеризувалися гіперозид ( $0,244 \pm 0,02$  мг/г) та лютеоліна ( $0,157 \pm 0,02$  мг/г).

7. Методом ГХ/МС у сировині визначені вільних цукри та сума вільних та зв'язаних цукрів з переважаючим вмістом останніх. У рутвиці смердючої траві визначено в найбільшій кількості містилися ксилоза –  $13,89 \pm 0,01$  мг/г та глюкоза –  $4,79 \pm 0,05$  мг/г; у рутвиці коренях визначено високий вміст глюкози ( $14,83 \pm 0,06$  мг/г), ксилози ( $6,92 \pm 0,11$  мг/г) та арабінози ( $4,57 \pm 0,1$  мг/г) у вільному стані. Серед визначеної суми вільних та зв'язаних цукрів у соню лучного траві в найбільшій кількості містилися ксилоза ( $13,89 \pm 0,05$  мг/г), глюкоза ( $4,79 \pm 0,02$  мг/г), арабіноза ( $3,01 \pm 0,01$  мг/г).

8. Серед ідентифікованих жирних кислот у соню лучного траві в найбільшій кількості містились пальмітинова ( $3,58 \pm 0,01$  мг/г), ліноленова ( $3,83 \pm 0,03$  мг/г), лінолева ( $2,61 \pm 0,01$  мг/г) та лігноцеринова кислоти ( $0,27 \pm 0,05$  мг/г). У рутвиці смердючої траві також встановлено високий вміст лінолевої ( $7,99 \pm 0,07$  мг/г) та пальмітинової кислот ( $4,21 \pm 0,08$  мг/г). Вміст жирних кислот у рутвиці коренів значно нижчий, у порівнянні з травою. Можна відзначити найбільший вміст лінолевої кислоти ( $1,88 \pm 0,03$  мг/г) та *n*-кумарової кислоти ( $2,08 \pm 0,04$  мг/г), яка серед досліджуваних видів сировини представлена лише у коренях.

9. Обґрунтовано вибір екстрагенту для отримання сухих (м'яточнику чорного траві та рутвиці смердючої траві) та рідкого (соню лучного траві) екстрактів, вивчені їх фармако-технологічні та мікробіологічні параметри. Для отриманих екстрактів з ЛРС на моделі хронічного нервово-м'язового напру-

ження у щурів встановлено нейротропну дію: антиоксидантну та стресмодельючу дії (екстракти м'яточкику та рутвиці), виражену седативну і снодійну дії (сонну лучного екстракт).

10. Обґрунтовано склад та технологію отримання добавки дієтичної «Мемофіт», визначені показники якості та методики контролю, які увійшли до зміни № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017 р. «Добавка дієтична. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист судин» (технологію впроваджено в умовах «ДЗ «ГНЦЛС»). Визначено нейромедіаторну дію капсул «Мемофіт» та за результатами токсикологічного дослідження віднесені до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини» відповідно до класифікації К. К. Сидорова.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеева Т. И., Кинкулькина М. А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств. *Врач*. 2008. № 11. С. 49–52.
2. Антонова О. А. Анатомия и физиология центральной нервной системы. Москва : Высшее образование, 2008. 192 с.
3. Артюх М., Попова О. Судинні рослини Миколаївського району Одеської області, що охороняються. *Молодь і поступ біології* : зб. тез III Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів, м. Львів, 23–27 квіт. 2007 р. Львів, 2007. С. 115–116.
4. Атлас по анатомии растений / А. Г. Сербин и др. Х. : Колорит, 2006. 86 с.
5. Безусько Л. Г. Нові палінологічні характеристики підкарпатського лісу верхнього плейстоцену Волинської височини. *Український ботанічний журнал*. 2014. Вип. 71, № 6. С. 708–715.
6. Бекетов А. И., Полевик И. В., Бекетов А. А. Основы поиска церебропротекторов. Симферополь, 2009. 316 с.
7. Белых О. А. Экология и интродукция василисников Южной Сибири. Иркутск : Изд-во Байкальского государственного университета экономики и права, 2012. 150 с.
8. Біловол О. М., Гріднєв О. Є., Ісаєва Г. С. та ін. Профілактика неінфекційних захворювань. Бібліотека «Здоров'я України». 2016. 352 с.
9. Боровиков В. С. Полезные виды рода *Thalictrum* L. (Василистник) Алтайской горной страны. *Вестник Алтайского государственного университета*. 2011. № 1 (75). С. 32–34.
10. Варлих В. К. Полный иллюстрированный регистр лекарственных растений России. Новое издание, исправленное и дополненное. Москва : РИПОЛ классик, 2008. 672 с.
11. Ватипко Б. А. Зеленая аптека ваше здоровье. Москва : АСТ, 2012. 345 с.

12. Вейн А. МОСКВА, Дюкова Г. М., Воробьева О. В. Панические атаки. Руководство для врачей. Москва : Эйдос Медиа, 2009. 403 с.
13. Великий ілюстрований довідник лікарських трав і рослин. 600 рецептів і секретів потомственного травника / І. А. Гречаний та ін. Харків : Книжковий клуб «Клуб сімейного дозвілля», 2015. 544 с.
14. Величко Н. А., Плынская Ж. А. Культивирование *Thalictrum minus L.* в условиях *in vitro* и получение биологически активных веществ на его основе культивирование *thalictrum minus l.* в условиях *in vitro* и получение биологически активных веществ на его основе. Красноярск, 2012. 75 с.
15. Величко Н. А., Смольникова Я. В. Биологически активные вещества алкалоидоносных лекарственных растений красноярского края. *Красноярский государственный аграрный университет*. 2014. № 5. С. 234-237.
16. Ветров П. П., Гарная С. В. Технологические параметры растительного сырья. *Фармац. журн.* 1987. № 3. С. 52–56.
17. Віничук С. М., Дубенко Є. Г. Нервові хвороби : підруч. Київ : Здоров'я, 2008. 234 с.
18. Владимиров Ю. А., Арчаков Р. М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва : Наука, 1972. 252 с.
19. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий. *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 14, № 9. С. 694–697.
20. Волошин П. В., Міщенко Т. С., Лекомцева Є. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні. *Международный неврологический журнал*. 2016. № 3(7). С. 43 – 48.
21. Воробьева О. В. Тревожные расстройства в неврологической практике *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15, № 24. С. 1820–1823.
22. Гавриленко И. Г., Новожилова Е. В. Анатомическое строение черешков листьев видов рода *Thalictrum* (Ranunculaceae) Дальнего Востока России. *Turczaninowia*. 2015. Vol. 18 (4). P. 67–73.

23. Гельтман Д. В. Прострел луговой – *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *Красная книга Российской Федерации (растения и грибы)*. М., 2008. С. 483-484.
24. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIII изд. Москва, 2015. Т. 3. С. 635-642.
25. Громова О. А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. *Международный неврологический журнал*. 2007. № 2 (12). С. 15–25.
26. Губанов И. А. *Thalictrum minus* L. s.l. Василістник малый. Иллюстрированный определитель растений Средней России : в 3 т. Москва : Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2008. Т. 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). С. 232.
27. Губанов И. А., Киселева К. В., Новиков В. С. Дикорастущие полезные растения. Москва : АСТ, 2013. 397 с.
28. Дев'яткина Т. О., Важнича О. М., Луценко Р. В. Доклінічне дослідження стреспротекторної дії фармакологічних засобів. Київ : Авіцена, 2001. С. 457–470.
29. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1–е вид., 4 допов. Х. : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. 540 с.
30. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Х. : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
31. Дикевич Е. А., Иванова Д. М. Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16, № 26. С. 1801–1805.
32. Дідух Я. П. Екофлора України. Київ : Глобалконсалтинг, 2009. 912 с.

33. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / під ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
34. Долгова И. Н. Когнитивные расстройства сосудистого генеза у пациентов молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010. № 110 (10). С. 14-16.
35. Дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.) / О. В. Савельєва та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 2. С. 47-52.
36. Дроздов А. Л., Родинский А. Г., Зубковская А. Г. Нейротропное действие соевого лецитина в процессе формирования когнитивной функции у белых крыс. *Теоретична медицина*. 2015. Т. XX, № 1. С. 4-9.
37. Екофлора України / відп. ред. Я. П. Дідух. Київ : Фітосоціоцентр, 2010. Т. 6. 422 с.
38. Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения. *Фарматека*. 2012. № 7. С. 15–20.
39. Жумагалиева Ж. Ж. Фитохимическое изучение *Thalictrum Foetidum* L. (Василистник вонючий). *Вестник карагандинского университета*. 2011. № 3 (63). С. 4-9.
40. Зінченко О. М., Міщенко Т. С. Стан неврологічної служби в Україні в 2016 році. Харків. 2017. 23 с.
41. Изучение нейротропной активности лекарственных препаратов на основе листьев гинкго двулопастного / Д. В. Корчагина и др. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 10. С. 812–815.
42. Изучение травы белокудренника черного с целью создания новых лекарственных средств / А. А. Круглая и др. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014. Т. 14, № 5 (3). С. 727-730.
43. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин и др. М. : КМК, 2000. 537 с.

44. Катеренчук І. П., Овчаренко Л. К., Катеренчук О. І. Кардіальні ефекти валеріани, глоду й пустирника та доцільність застосування фітотерапевтичних препаратів у лікуванні вегето-судинної дистонії та найпоширеніших серцево-судинних захворювань. *Практикуючий лікар*. 2013. № 4. С. 57–60.
45. Клиническая фармакология лецитина / А. С. Алиев и др. *Успехи современного естествознания*. 2014. № 11-3. С. 129-130.
46. Колісник Я. С. Фармакогностичне вивчення трави м'яточнику чорного та створення на її основі лікарських засобів церебропротекторної дії : дис. канд. фармацевт. наук; 15.00.02 фармацевтична хімія та фармакогнозія. Харків, 2015. 143 с.
47. Компендиум. Лекарственные препараты on-line: специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов. URL: <http://compendium.com.ua>. (дата обращения: 26.10.2017)
48. Корсун В. Ф., Корсун Е. В. Фитотерапия. Традиции российского травничества. Москва, 2010. 880 с.
49. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990. № 2. С. 88–91.
50. Крупкина Л. И. Василисник *Thalictrum L.* Флора Восточной Европы / Отв. ред. и ред. тома Н. Н. Цвелёв. СПб. : Мир и семья; Изд-во Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, 2010. Т. X. С. 186–195.
51. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия : учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева. СПб. : СпецЛит. 2006. 845 с.

52. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / за ред. акад. АН УРСР М. Гродзінського. Київ : Голов. ред. укр. рад. Енциклопедії ім. М. П. Бажана, 1991. 344 с.
53. Лікарські рослини в лікуванні неврозів / Н.М. Гарбарець. Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2012. 152 с.
54. Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини : пат. 111636 України. № у 2016 00824 ; заявл. 02.02.2016 ; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22.
55. Лікарські рослини і фітотерапія. Фітотерапевтична рецептура: навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.) / Л.В. Бензель, Р.Є. Дармограй, П.В. Олійник та ін. К.: Всеукраїнське спеціалізоване видавництво "Медицина". 2010. 400 с.
56. Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини : пат. 110388 України. № у 2016 02965 ; заявл. 23.03.2016 ; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 19.
57. Марчишин С. М., Шостак, Л. Г., Наконечна С. С., Ярошенко Т. Я. Вміст сапонінів у кореневищах з коренями та листках первоцвіту весняного. Медична та клінічна хімія. 2017. Т. 19. № 2. С. 25-29.
58. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. М., 1990. 155 с.
59. Мелик-Гусейнов В. В., Реккандт С. А. Фитотерапия. Справочник по применению лекарственных растений в традиционной и нетрадиционной медицине. Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2014. 311 с.
60. Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. Український вісник неврології. 2017. Т. 25. Вип. 1 (90). С. 22- 24.
61. Морфолого-анатомічне дослідження трави сону лучного (*Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.) / О. В. Савельєва та ін. *Фітотерапія Часопис*. 2016. № 1. С. 55-60.

62. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якінта ін. Київ : Інтерсервіс, 2017. 156 с.
63. Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование: Фундаментальное руководство / Ю. И. Александров и др. Тюмень, 2008. С. 12-27.
64. Николаев С. М. Системная фитотерапевтика основа рациональной фитотерапии и фитотерапрофилактики заболеваний. *Вестник БГУ*. 2011. № 12. С. 3-5.
65. Оленников Д. Н., Танхаева Л. М. Методика количественного определения группового состава углеводного комплекса растительных объектов. *Химия растительного происхождения*. 2006. № 4. С. 29–33.
66. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева и др. Київ : Наук. думка, 1987. 548 с.
67. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицина, 2005. С. 763 826
68. Остапко В. М., Бойко А. В., Мосякин С. Л. Сосудистые растения юго-востока Украины. Донецк : Изд-во «Ноулидж», 2010. 247 с.
69. Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави : інформ. лист № 21-2018 / О. В. Савельєва та ін. ; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. Вип. 3. С. 4. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 103 від 25.10.2017 р.).
70. Практическая неврология : руководство / под ред. А. С. Кадыкова, Л. С. Манвелова, В. В. Шведкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 448 с.
71. Применение хромато-масс-спектрометрии для изучения компонентного состава фармакопейных видов лекарственного растительного сырья / Р. В.

- Разживин и др. *Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. 2009. Т. 50, № 1. С. 67–70.
72. Род. 599. *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. Прострел луговой. Иллюстрированный определитель растений Средней России: в 3 т. / И. А. Губанов и др. Москва : Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2003. Т. 2. Покрыто-семенные (двудольные: раздельнолепестные). С. 214.
73. Рубцов В. Г. Зеленая аптека. Москва : Эксмо, 2013. 450 с.
74. Рябоконтъ И. В., Воробьева О. В. Стресс и антистрессовая терапия. *Лечащий врач*. 2011. № 5. С. 85–89.
75. Савельева Е. В., Владимирова И. Н. Изучение оптимальных параметров экстракции травы белокудренника черного. *Университетская наука: взгляд в будущее* : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 81-летию Курского гос. мед. ун-та и 50-летию фармац. ф-та, г. Курск, 4-5 февр. 2016 г. Курск : ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2016. Т. III. С. 113-116.
76. Савельева Е., Шумова А., Владимирова И. Изучение макро- и микроэлементного состава травы прострела лугового. *Республиканский научный журнал «Vestnik»*. 2015. Т. IV, № 4 (73) : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы III междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, Шымкент, 9-10 декабр. 2015 г. С. 120-122.
77. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот у траві василистнику вонючого. *Інновації в медицині* : матеріали 85-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 берез. 2016 р. Ів.-Франківськ, 2016. С. 251-252.
78. Савельева О. В. Шумова Г. С., Владимирова И. М. Визначення числових показників трави м'яточнику чорного. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали II Міжнарод. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. Х., 2016. С. 215-216.

79. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Огляд лікарських засобів на основі сону лучного, представлених на ринку України. *Хімія природних сполук* : матеріали наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 21-22 квіт. 2016 р., Тернопіль, 2016. С. 115-116.
80. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 40-43.
81. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Вивчення токсичності добавки дієтичної «Мемофіт». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали I Міжнарод. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квітня 2018 р., Х., 2018. С. 113-114.
82. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Раціональна фітотерапія неврозів / *Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття університет здоров'я* : матеріали наукового симпозиуму з міжнар. участю, м. Київ, 29 трав. 2015 р. Київ, 2015. С. 74-75.
83. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Розробка складу та технології комбінованого засобу нейромедіаторної дії «Мемофіт». *ScienceRise*. 2017. № 6(10) С. 38-44.
84. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Котов А. Г. Актуальність розробки вітчизняної нормативної документації на траву м'яточнику чорного. *Аналітична хімія у фармації* : матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19-20 берез. 2015 р. Харків, 2015. С. 106-107.
85. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні. *ScienceRise*. 2015. № 11/4 (16). С. 30-36.
86. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *Збірник*

- наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2016. Вип. 26. С. 401-406.
87. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 57-59.
88. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Визначення вмісту моносахаридів у траві рутвиці смердючої. *Thalictrum foetidum* L. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 14-16 верес. 2016 р., Харків, 2016. С. 209.
89. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання екстракту сону лучного. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 березн. 2016 р., Харків, 2016. С. 137-138.
90. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Розробка методу ідентифікації фенольних сполук в траві *Ballota nigra* L. *Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Вінниця, 16 берез. 2016 р. Вінниця, 2016. С. 109-110.
91. Сараєв І. В., Величко Н. А., Рєпях С. М. Химический состав василистника малого *Thalictrum minus* L. *Химия растительного сырья*. 2010. № 1. С. 37-39.
92. Соколов С. Я., Замотаєв І. П. Справочник по лекарственным растениям. Москва, 2012. 420 с.
93. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / под ред. профессора А. И. Карпищенко. СПб. : «Интермедика», 1997. С. 48–52.

94. Стандартизація трави м'яточнику чорного за морфолого-анатомічними ознаками / О. В. Савельєва та ін. *Фітотерапія Часопис*. 2015. № 4. С. 63-68.
95. Стрес і хвороби системи кровообігу : посіб. / за ред.: В. М. Коваленко, В. М. Корнацького. Київ : Коломішин В. Ю. 2015. 352 с.
96. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
97. Тимчасові гігієнічні нормативи ГН 4.4.8.073–2001. Затверджено Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 20.04.2001 р. № 131. К., 2001. 21 с.
98. ТУ У 15.8–31062507–029:2010 Додатки дієтичні. Захист судин / С. В. Гарна та ін. // Держспоживстандарт України ДП «Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації». Х., 2010. 15 с.
99. Ушкалова А. В., Илларионова Т. С. Эффективность и безопасность антидепрессивных средств растительного происхождения. *Фарматека*. 2007. № 20 (154). С. 10–14.
100. Цвелев Н. Н. Род Прострел *Pulsatilla* Mill. Флора Восточной Европы. СПб. : Мир и Семья, 2011. Т. 10. С. 85–94.
101. Червона книга України. Рослинний світ / под ред. Я. П. Дідуха. Київ : Глобалконсалтинг, 2009. 912 с.
102. Юзепчук С. В. Род 528. Прострел *Pulsatilla*. Флора СССР. В 30 т. / Гл. ред. акад. В. Л. Комаров ; ред. тома Б. К. Шишкин. М.-Л. : Изд-во АН СССР, 1937. Т. VII. С. 301-302.
103. Яговкина О. В. Исследование эколого-биологических особенностей некоторых видов рода *Pulsatilla* в Удмуртии. *Проблемы ботаники Южной Сибири и Монголии* : материалы междунар. конф., 19–22 окт. 2009 г. / отв. ред. А. И. Шмаков. Барнаул, 2009. С. 338–340.

104. Яницкая А. В., Митрофанова И. Ю. Состав и содержание фенольных соединений в надземной части белокудренника черного, произрастающего в волгоградской области. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013. № 4 (48). С. 70–71. Advances in phenolic compounds analysis of aromatic plants and their potential applications / D. C. Costa et al. *Trends in Food Science & Technology*. 2015. Vol. 45, № 2. P. 336–354.
105. Afifi Fatma U. Pharmacological and Phytochemical Appraisal of Selected Medicinal Plants from Jordan with Claimed Antidiabetic Activities. *Sci Pharm*. 2013. Vol. 81. P. 889–932.
106. Alexei Verkhatsky, Arthur Morgan Butt Glial Physiology and Pathophysiology. London : Wiley-Blackwell, 2013. 560 с.
107. Al-Snafi, Ali Esmail. The pharmacological importance of ballota nigra – a review. *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research*. 2015. Vol. 5, № 4. P. 249–256.
108. Analysis of the monosaccharide composition of purified polysaccharides in *Ganoderma atrum* by capillary gas chromatography / Y. Chen et al. *Phytochem Anal*. 2009. Vol. 20 (6). P. 503-510.
109. Andrew P. Wickens A History of the Brain: From Stone Age Surgery to Modern Neuroscience. London : Psychology Press, 2014. 404 с.
110. Antimicrobial activity of the essential oil obtained from roots and chemical composition of the volatile constituents from the roots, stems, and leaves of *Ballota nigra* from Serbia / N. Vukovic et al. *J. Med. Food*. 2009. Vol. 12, № 2. P. 435–441.
111. Antioxidative properties and phytochemical composition of *Ballota nigra* infusion / Vendula Vrchovská et al. *Food Chemistry*. 2007. Vol. 105, Is. 4. P. 1396–1403.

112. Anxiolytic effect of homeopathic preparation of *Pulsatilla nigricans* in Swiss albino mice / R. Lakshmi Prabhukar et al. *Journal of the Faculty of Homeopathy*. 2012. № 101(3). P. 171-174.
113. Ashton Acton Q. *Central Nervous System Diseases: New Insights for the Healthcare Professional*. Atlanta, Georgia : Scholarly Editions, 2013. 704 p.
114. Belykh O. A. Flowering phenology of some *Aconitum* and *Thalictrum* (Ranunculaceae) in the East Siberia under introduction. *Rastitel'nye Resursy*. 2013. Vol. 49, № 1. P. 34-41
115. Bertrand, Marie-Caroline. Two major flavonoids from *Ballota nigra*. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2000. Vol. 28, Is. 10. P. 1031–1033.
116. Blumenthal J. A. New frontiers in cardiovascular behavioral medicine: Comparative effectiveness of exercise and medication in treating depression. *Clin J Med*. 2011. Vol. 78, № 1. S. 35–43.
117. Bone K. *Principles and Practice of Phytotherapy : Modern Herbal Medicine*. Hardbound, 2012. 1056 p.
118. Bourre J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006. № 10(5). P. 377–385.
119. *British Pharmacopoeia*. London : British Pharmacopoeia Commission, Stationery Office, 2010. Vol. 4. P. 333.
120. Budzianowski J. Phenylpropanoid esters from *Lamium album* flowers. *Phytochemistry*. 1995. Vol. 38, Is. 4. P. 997–1001.
121. Bylka W., Studzińska-Sroka E., Znajdek-Awiżeń Postępy P. Stan badań nad ziołem mierznicy czarnej (*Ballotae nigrae herba*). *Fitoterapii*. 2014. № 3. P. 180–183.
122. Chemical Composition of *Ballota macedonica* Vandas and *Ballota nigra* L. ssp. *foetida* (Vis.) Hayek Essential Oils - The Chemotaxonomic Approach / A. S. Đorđević et al. *Chem Biodivers*. 2016. Vol. 13 (6). P. 782-788.

123. Determination of Total Ortho–Dihydroxycinnamic Acid Derivatives and Flavonoid Contents of Ballota Species Growing in Turkey / Betül Sever Yilmaz et al. *Turk J Pharm Sci.* 2015. Vol. 12, № 1. P. 67–74.
124. Dezhi F. *Thalictrum L. Flora of China.* 2011. Vol. 6. P. 282-302.
125. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products / S. G. Newmaster et al. *BMC medicine.* 2013. Vol. 11. P. 222.
126. Duke J. *Handbook of medicinal Herbs.* London, New York : CRC Press, 2009. 870 p.
127. Duran Ozge, Sarac Nurdan The Antibiofilm and Antimutagenic Activities of *Ballota nigra L. subsp. foetida* Hayek. *The 3rd International Symposium on EuroAsian Biodiversity*, 05-08 July 2017. Minsk, 2017. P. 565.
128. Elif Ayşe E Everest, Ayşe Kaplan, Engin Kaplan Antimicrobial activities of aqueous extracts and essential oils of two endemic species from Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge.* 2013. Vol. 12, № 2. P. 221–224.
129. Erdogan E. A., Everest A., Sonmez O. Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Ballota saxatilissub sp. brachyodonta.* *Plants.* 2015. Vol. 17 (6). P. 1100–1104.
130. Ertaş A., Boğa M. Phytochemical profile and ABTS cation radical scavenging, cupric reducing antioxidant capacity and anticholinesterase activities of endemic *Ballota nigra L. subsp. anatolica* P.H. Davis from Turkey. *Journal of Coastal Life Medicine.* 2014. Vol. 2, № 7. P. 555–559.
131. Essential oil composition and antimicrobial activity of *Ballota nigra L. ssp foetida* / D. Fraternali et al. *Natural product communications.* 2009. Vol. 4 (4). P. 585-588.
132. *European Pharmacopoeia.* 8.3th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. P. 1185–1186.
133. Five new triterpene saponins from *Pulsatilla patens* var. *multifida* / W. Ye et al. *J Nat Prod.* 1999. Vol. 62. P. 233-237.

134. Fraternali D., Ricci D. Essential oil composition and antifungal activity of aerial parts of *Ballota nigra* ssp *foetida* collected at flowering and fruiting times. *Nat Prod Commun.* 2014. Vol. 9, № 7. P. 1015–1018.
135. Garcés R., Mancha M. One-step lipid extraction and fatty acid methyl esters preparation from fresh plant tissues. *Anal Biochem.* 1993. Vol. 15, № 211(1). P. 139-43.
136. Gavrilenko I. G., Gorovoy P. G. Areas of the East Asian species of *Thalictrum* sect. *Erythranda* (Ranunculaceae). *Turczaninowia.* 2011. Vol. 14, № 2. P. 110–115.
137. Guerrant G. O., Moss C. W. Determination of monosaccharides as aldononitrile, O-methylxime, alditol, and cyclitol acetate derivatives by gas-chromatography. *Analytical Chemistry.* 1984. Vol. 56. P. 633–638.
138. Henderson J. W., Ricker R. D., Bidlingmeyer B. A. Rapid, Accurate, Sensitive, and Reproducible HPLC Analysis of Amino Acids Amino Acid Analysis Using Zorbax Eclipse-AAA Columns and the Agilent 1100 HPLC. *Agilent Technical Note.* 1999. 5980–1193E.
139. Humphrey R. Pollen heteromorphism is pervasive in *Thalictrum* (Ranunculaceae). *Plant systematics and evolution.* 2016. Vol. 302, № 8. P. 1171-1177.
140. Isolation and structural determination of a novel antimicrobial compound from the roots of *Pulsatilla koreana* / J. Moon et al. *Nat Prod Lett.* 2000. Vol. 14 (4). P. 311-317.
141. Jámboř A., Molnár-Perl I. Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. Literature overview and further study. *Journal of Chromatography A.* 2009. Vol. 1216. P. 3064–3077.
142. Jámboř A., Molnár-Perl I. Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. *Journal of Chromatography A.* 2009. Vol. 1216. P. 6218–6223.

143. Kaya A. Anatomical Investigations on Three Varieties of *Thalictrum minus* L. Growing in Turkey. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 12 (3). P. 305.
144. Lazkov G. A., Sultanova B. A. Checklist of vascular plants of Kyrgyzstan. *Norrlinia*. 2011. Vol. 24. P. 1-166.
145. Makowczy J. Antioxidant activity of tissue culture-raised *ballota nigra* l. plants grown ex vitro. *Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*. 2015. № 72 (4). P. 769–775.
146. Martynoside, forsythoside B, ladanein and 7a-acetoxyroyleanone from *Ballota nigra* L. / Enikő Tóth et al. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2007. Vol. 35, № 12. P. 894–897.
147. Mladenka P. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity. *Biol. Med*. 2010. Vol. 49, № 6. P. 963–975.
148. Mohammad Majdi. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of *Ballota nigra* Subsp. *kurdica* From Iran. Jundishapur. *J Nat Pharm Prod*. 2016. Vol. 4 (4). P. 1-5.
149. Molecular phylogeny of Ranunculaceae based on internal transcribed spacer sequences / Ying-fan Cai et al. *African Journal of Biotechnology*. 2009. Vol. 8 (20). P. 5215-5224.
150. Natural therapy of migraine / S Chhater et al. *The Pharma Research*. 2009. Vol. 2. P. 126-132.
151. Naumovski D. In vitro micropropagation of *pulsatilla pratensis* (l.) miller ssp. *nigricans* (störck) zämelis. *Propagation of Ornamental Plants*. 2009. № 19(9). P. 16-20.
152. New synonymy in *Thalictrum* (Ranunculaceae) / Jin-yu li et al. *Phytotaxa*. 2016. Vol. 286, № 1. P. 25.
153. Phenylpropanoids from *Ballota nigra* L. inhibit in vitro LDL peroxidation / V. Seidel et al. *Phytother Res*. 2012. Vol. 14 (2). P. 93-98.

154. Phylogenetic insights into the correlates of dioecy in meadow-rues (*Thalictrum* Ranunculaceae) / L. Soza et al. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2012. Vol. 63. P. 180-192.
155. Platt B., Riedel, G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behavioural Brain Research* 2011. Vol. 221 (2). P. 499–504.
156. Puneet Kumar, Singhal V. K., Srivastava S. K. First detection of cytotoxicity and its consequences in *Thalictrum cultratum* Wall. (Ranunculaceae). *Cytology and Genetics*. 2017. Vol. 51. P. 384–390.
157. Quality control methods for medicinal plant materials / World Health Organization. Geneva, 1998. 115 p.
158. Sarikaya A. G. Volatile component composition of *Ballota nigra* subsp. anatolica at different vegetation periods in çamlica province of Kütahya city, Turkey. *Applied ecology and environmental research*. 2017. Vol. 15 (4). P. 1929-1933.
159. Savelieva E. V. Shumova G. S., Vladymyrova I. M. Possibilities of Small Pasque-flower herb using as perspective plant. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 21, 2016*. In 2 vol. Vol.1. Kharkiv, 2016. P. 115.
160. Savelieva E. V., Vladymyrova I. N., Tishakova T. S. Determination of effect of *Ballota nigra* extract on the state of lipid peroxidation and rats' antioxidant system under chronic immobilization stress. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8(5). P. 227-230.
161. Savelieva E. V., Vladymyrova I., Shumova G. Investigation of fatty acid composition of herb and roots of Fetid Meadow Rue (*Thalictrum foetidum* L.). *Topical problems of modern science : II International Scientific and Practical Conference, Poland, 18 November 2017. Warsaw, 2017*. Vol. 5. P. 55-59.
162. Savelieva E. V., Vladymyrova I., Tishakova T. S. Study of monosaccharide composition of Meadow Pasqueflower. *Scientific development and achieve-*

- ments* : Proceedings of the International Scientific Conference, Scotland, UK, 1 December 2017, St. Andrews, 2017. Part 1. P. 107-110.
163. Savelieva E., Shumova A., Vladymyrova I. The quantification of hydroxycinnamic acids in the grass of Black Horehound. *The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015»*, Kaunas, Lithuania, November 5-6 th, 2015. Kaunas, 2015. P. 29-30.
164. Savelieva E. V., Vladimirova I. N., Lukianova L. V. Determination antioxidant system on immobilization stress. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2017. №. P.
165. Steffen L. M. Eat your fruit and vegetables. *Lancet*. 2006. T. 36. P. 278–299.
166. Savelieva O., Vladymyrova I. Вивчення амінокислотного складу трави *Thalictrum foetidum* L. *Technology transfer: innovative solutions in medicine* : abstract of Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section), Estonia, 26 October 2017. Tallinn, 2017. P. 58-60.
167. Savelieva O., Vladymyrova I., Levashova O. Analys of hydroxycinnamic acids *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *Innovations and prospects in pharmaceutical practice* : abstract of Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference, Varna, October 27-29, 2017. Varna, 2017. P. 42.
168. Schrenk D. Assessments on Homeopathic Preparations Using the Example of Protoanemonin in *Pulsatilla Pratensis* L. *Toxicol Pharmacol*. 2013. № 66 (1). P. 104-108.
169. Schwappach D. L. B., Boluarte T. A., Suhcke M. The economics of primary prevention of cardiovascular diseases a systematic review of economic evaluations. *Cost effectiveness and resource allocation*. 2007. Vol. 5. P. 1–12.
170. Shumova G. S., Savelieva E. V., Vladymyrova I. Phenolic compounds composition of herb of *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *World Science*. 2017. № 12 (28). Vol. 4. : Science and Education - Our Future : IV International Scientific and Practical Conference, Dubai, 30 November 2017, Dubai, 2017. P. 35-38.

171. Shydlovska O. A. The spectrum of viruses isolated from *Pulsatilla pratensis* (Ranunculaceae) a native plant of Ukraine. *Bìol. Ekol.* 2016. № 24 (1). P. 234–239.
172. Taherpour A., Maroofi H. Chemical composition of the essential oil of *Thalectrum minus* L. of Iran. *Nat Prod Res.* 2008. № 22 (2). P. 97–100.
173. Toth E., Janicsak G., Mathe I. Determination of phenylpropanoids in three *Ballota* species. *JPC.* 2009. № 22 (4). P. 293-296.
174. Triterpenoid saponins from *Pulsatilla cernua* Spreng / M. Shimizu et al. *I. Chem Pharm Bull.* 1978. Vol. 26. P.1666-1671.
175. Ullah N. In Vitro Antimicrobial and Antiprotozoal Activities, Phytochemical Screening and Heavy Metals Toxicity of Different Parts of *Ballota nigra*. *Bio-Med Research International.* 2014. Vol. 9. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/321803> (Date of access: 12.10.2017)
176. Ullah N., Ahmad I., Ayaz S. In vitro antimicrobial and antiprotozoal activities, phytochemical screening and heavy metals toxicity of different parts of *Ballota nigra*. *Biomed Res Int.* 2014. Vol. 321. P. 803.
177. Volatile constituents of *Ballota nigra* subsp. *anatolica* from Iran. *Chem Nat Compd / Z. Kazemizadeh et al. Chemistry of Natural Compounds.* 2009. Vol. 45 (5). P. 737–738.
178. Wagner H. *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas.* 2nd ed. Berlin, 1996. 384 p.
179. WHO. *World Health Statistics 2014.* URL: <http://www.who.int> (Date of access: 12.10.2017)
180. William W. C. *Gas Chromatography and Lipids: A Practical Guide.* First Edition edition. Matreya, 1989. P. 23-27.
181. *World Health Organization monographs on selected medicinal plants.* Geneva, 2002. Vol. 2. 351 p.

ДОДАТКИ

Відмінні ознаки видів рутвиці (*Thalictrum*)

		Вид рутвиці				
Ознаки	Рутвиця мала ( <i>T. minus</i> L.)	Рутвиця проста ( <i>T. simplex</i> L.)	Рутвиця блискуча ( <i>T. lucidum</i> L.)	Рутвиця альпійська ( <i>T. alpinum</i> L.)	Рутвиця орликолиста ( <i>T. aquilegifolium</i> L.)	Рутвиця жовта - ( <i>T. flavum</i> L.)
1	2	3	4	5	6	7
Морфологічні ознаки						
Листки	Чергові, черешкові, широкотрикутні, 3-4-перисті, з округло-яйцеподібними спереду трилопатовими чи тричінадрізними листочками	Притиснуті до стебла двічіперистоскладні	Прикореневі та нижні листки 3-4-перисті на черешках, біля основи – розширюються; стеблові 2-3 перисті, рівномірно розподілені по стеблу, чергові, сидячі; листочки до 1 см завширшки, продовгуваті або лінійні, цільні або трьома зубчиками,	Листки зібрані в базальну розетку, стеблові листків не більше 1; черешки завдовжки 1,5–3 см; пластини від яйцеподібних до трикутних, 1–2-перисті, завдовжки 1,5–4 см; вторинні	Чергові, з півчастими прилистками і довгими жолобчастими черешками, трикутні, 2-3-перисті, з оберненояйцевидні, спереду зарубчасто-лопатовими сидячими або короткочерешковими листочками	Перисті, з дрібними розділеними на 3 частки листочками

1	2	3	4	5	6	7
Суцвіття	Розлога волоть	Пірамідальна волоть	Щитковидна волоть	Нецільні волоті; квітки висячі	Щитковидна волоть	Волоть
Квітки	Правильні, двостатеві, пониклі, зібрані в розлогу волоть; оцвітина проста, чашечкоподібна, з 4 яйцеподібними зеленуватими листочками; нитки тичинок тоненькі, жовтаві	Дрібні, пурпурові, зібраними у вузькі, довгасті суцвіття	Зібрані в багатоквіткову пірамідальну або щитковидну волоть, напониклі, з приквітниками, блідожовті; листочки приквітника в кількості 4-5 оберненояйцевидні, швидко опадають, зубчасті на кінці; тичинок	Радіально симетричні, червоні, приблизно 5 мм завширшки; пелюсток немає; чашолистків 4, червонуваті, в'януть досить рано; тичинок багато; пиляки довгі; о-конічні, зазвичай	Правильні, двостатеві, на ніжках, зібрані у щитковидну волоть; оцвітина проста, чашечковидна, з 4 яйцеподібними зеленуватими листочками; нитки тичинок угорі розширені, блідо-лілові	Дрібні, зеленувато-жовті, запашні, зібрані в волотисте суцвіття

1	2	3	4	5	6	7
			близька 15, блідо-жовті, близька 3,5 мм завдовжки, слабо розширюються до пиляків; пиляки 1,5-1,7 мм завдовжки, циліндричні	червонувато-коричневі		
Поширення						
Місце зростання	Лісові узлісся і поляни, чагарники, кущі	Лісові та лісостепові зони, галявини, вирубки, лісові галявини, суходільні луки	Вологі болотисті луки, вогкі луки, чагарники, кущі	Кам'янисті ґрунти	Тіністі ліси, серед чагарників	Береги річок, вогкі луки, лісові узлісся, чагарники
Райони поширення	Зустрічається майже по всій Україні, за винятком високогір'я Карпат, частіше в Лісостепу і на півночі Степу	Зустрічається майже по всій Україні, за винятком високогір'я Карпат, частіше в Лісостепу і на півночі Степу	Середня та Східна Європа, Мала Азія, схід Середземномор'я	Азія, Європа, Північна Америка. В Україні – високогірні райони Карпат	Лісостеп, на Поліссі і в Карпатах	Зустрічається майже по всій Україні, за винятком високогір'я Карпат, частіше в Лісостепу і на півночі Степу

1	2	3	4	5	6	7
Лікарська рослинна сировина	Трава під час цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел завдовжки 30-35 см	Трава під час цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел завдовжки 30-35 см	Трава під час цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел завдовжки 30-35 см	Трава під час цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел завдовжки 30-35 см, корені	Трава під час цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел завдовжки 30-35 см	Трава під час цвітіння рослини, зрізаючи верхівки стебел завдовжки 30-35 см, корені
Період заготівлі	Червень-липень	Червень-липень	Червень-липень	Червень-серпень (трава) Восени (корінь)	Травень-червень	Червень-серпень (трава) Восени (корінь)
Хімічний склад	Сапоніни (3,1%), алкалоїди (до 1,1%) (тальмін, тальмідин, тальметин, 0-метилтальметин, талактамін, дегідроталікмін, таліксимідин, берберин), ціаногенні сполуки, дубильні речовини, флавоноїди (1,64%), вищі аліфатичні вуглеводні	Алкалоїди (до 0,5 % - трава, до 0,4 % - корені) (тальсимін, тальсимідин, таліксимідин, гернандин, тальфедезин, тальфетидин, таліксин, таліксимідин, берберин, магнофлорин), флавоноїди, кумарони, аскорбінова кислота (листя)	Алкалоїди (1,0%) (тальмін, тальмідин, тальметин, 0-метилтальметин, талактамін, дегідроталікмін, таліксимідин, ціаногенні сполуки, дубильні речовини, флавоноїди, аскорбінова кислота (листя)	Трава і корені містять алкалоїд гернандезин, фенольні сполуки (трава) гернандезин.	Трава містить 0,1-0,3 % алкалоїдів (ізокоридин, тальмін, тальмідин, магнофлорин, берберин), кумарини, ціаногенні сполуки, флавоноїди (кемпферол, кверцетин, апігенін, лютеолін), фенолкарбонові кислоти (п-ку-марова, ферулова, кавова, синапова)	Листя містять алкалоїди (берберин, тальмідин, тальмін, та-ліктрин, магнофлорин, фетідин), глікозиди, сапоніни, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти, смоли; Корені – алкалоїди у вигляді

1	2	3	4	5	6	7
<p>Застосування в медицині</p>	<p>Трава використовується для лікування виразкової хвороби шлунку, деяких злоякісних пухлин, гастритів в складі збору М. Н. Здренко. Водний настій трави застосовують у народній медицині при нервових розладах, епілепсії, туберкульозі легенів, малярії, порушеннях обміну речовин, простуді, жовтяниці,</p>	<p>Сума алкалоїдів у водному розчині у концентрації 1:100000 викликає збільшення амплітуди перистальтичних скорочень тонкої кишки, а в розведненні 1:1000 зменшує скорочення і знижує тонус кишечника. Алкалоїди також мають судиннорозширюючу і жовчогінну дію,</p>	<p>Має антибактеріальні, протизапальні, кровоспинні, болетамувальні й сечогінні властивості. Використовується в народній медицині при жовтяниці, водяниці, епілепсії, маткових кровотечах, малярії, дерматозах і ревматизмі.</p>	<p>В народній медицині траву використовують при захворюваннях шкіри, а також при епілепсії, проносі, жовтяниці, малярії, туберкульозі легень, бронхолегеневих захворюваннях, як відхаркувальний, протикашльовий, протигрипальний засіб.</p>	<p>Використовується в народній медицині при жовтяниці, водяниці, епілепсії, маткових кровотечах, малярії, дерматозах і ревматизмі. Свіже товчене листя застосовують для лікування запілювання між пальцями ніг, гнійних ран і наскірних захворювань.</p>	<p>Має заспокійливу, кровоспинну, жарознижуючу, ранозагоювальну, сечогінну, проросну властивості. У народній медицині настій і відвар коріння приймають всередину при жовтяниці, шлунково-кишкових захворюваннях, при нервових розладах і жіночих хворобах, малярії, а також зовнішньо</p>

Продовж. Табл. А. 1.

1		2	3	4	5	6	7
	жіночих хвороб, носових кровотечах. Припарки з трави рекомендують для лікування наривів, при ревматичних болях і ударах. Свіжу траву використовують як зовнішній кровоспинний і ранозаговальний засіб.	знижують артеріальний тиск, збільшують частоту серцевих скорочень і застосовуються як гіпотензивні і маточні засоби. Народна медицина використовує траву як сечогінний засіб, при набряках і водянці, як кровоспинний при маткових кровотечах, як антимікробний засіб при захворюваннях кишечника.					припарок при ревматичних і суглобових болях. Настій і відвар листя вживають як кровоспинний і ранозаговальний засіб при туберкульозі легень, кровохарканні і малярії. Зовнішньо використовують для обмивання ран, виразок, шкірних висипів і для лікування лейшманіозу.

## Додаток Б

Таблиця Б.1

## Седативні та снодійні засоби, представлені на фармацевтичному ринку України

№ з/п	Назва препарату	Виробник препарату	Країна-виробник	Лікарська форма
1	2	3	4	5
Синтетичні седативні та снодійні засоби				
Комбіновані препарати барбітуратів				
1.	Корвалкапс	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Україна	капсули
2.	Корвалтаб	ТОВ «Фарма Старт»	Україна	таблетки
3.	Барбовал	ПАТ «Фармак»	Україна	капсули
4.	Валекард-Здоров'я	ТОВ «ФК «Здоров'я»	Україна	краплі
5.	Корвалдин	ПАТ «Фармак»	Україна	краплі
6.	Корвалол	ПАТ «Фармак»	Україна	таблетки краплі
7.	Реладорм	Тархоминський фармацевтичний завод «Польфа»	Польща	таблетки
8.	Валокордин	KrewelMeuselbachGmbH	Німеччина	краплі
Засоби, близькі до бензодіазепіну				
Зопіклон				
9.	Соннат	Корпорація «Артеріум»	Україна	таблетки
10.	Зопіклон	ПАТ «Лубнифарм»	Україна	таблетки
11.	Зопіклон-3Н	ТОВ «ХФП «Здоров'я народу»	Україна	таблетки
12.	Імован	Sanofi-Aventis Usifar	Франція	таблетки
13.	Нормасон	ТОВ «ФФ «Астрафарм»	Україна	таблетки
14.	Піклон	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Україна	таблетки
15.	Сомнол	ПАТ «Гріндекс»	Латвія	таблетки
16.	Соновал	Pharmascience Inc.	Канада	таблетки
Залеплон				
17.	Анданте	GedeonRichter, Ltd.	Угорщина	капсули
18.	Селофен	Adamed Sp. zo.o.	Польща	капсули

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4	5
Агоністи рецепторів мелатоніну				
19.	Віта-мелатонін	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Україна	таблетки
20.	Мелаксен	Unipharm, Inc.	США	таблетки
Препарати бромідів				
21.	Бромкамфора	АТ «Лекхім-Харків»	Україна	таблетки
22.	Бромкамфора	ПАТ «Монфарм»	Україна	таблетки
Препарати дексмететомідину				
23.	Дексдор	OrionCorporation	Фінляндія	концентрат для розчину для інфузій
Рослинні седативні та снодійні засоби				
Препарати валеріани				
24.	Валевігран	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»	Україна	капсули
25.	Валеріана	ПАТ «Лубнифарм»	Україна	настойка
26.	Валеріана	«Київська ФФ»	Україна	кореневища з коренями 50 г пачка
27.	Валеріана форте	Корпорація «Артеріум»	Україна	таблетки
28.	Валеріани кореневища з коренями	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	кореневища з коренями 50 г пачка кореневища з коренями 1,5 г фільтр-пакети
29.	Валеріани кореневища з коренями	ПАТ «Лубнифарм»	Україна	кореневища з коренями 50 г пачка
30.	Валеріани кореневища з коренями	ЗАТ «Ліктрави»	Україна	кореневища з коренями 50 г пачка кореневища з коренями 1,5 г фільтр-пакети
31.	Валеріани настойка	ДП «Агрофірма Ян»	Україна	настойка
32.	Валеріани настойка	ВАТ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	Україна	настойка

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4	5
33.	Валеріани настойка	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика «Тернофарм»	Україна	настойка
34.	Валеріани настойка	Завод медпрепаратів «ГЕЗМП»	Україна	настойка
35.	Валеріани настойка	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	настойка
36.	Валеріани настойка	ВАТ «Фітофарм»	Україна	настойка
37.	Валеріани настойка	«Луганська ФФ»	Україна	настойка
38.	Валеріани екстракт	ПАТ «Лубнифарм»	Україна	таблетки
39.	Валеріани екстракт	Корпорація «Артеріум»	Україна	таблетки
40.	Валеріани екстракт	ВАТ «Фітофарм»	Україна	таблетки
41.	Валеріани екстракт	ВАТ «Борисівський завод медичних препаратів»	Білорусь	екстракт
42.	Валеріка	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»	Україна	капсули
Препарати півонії				
43.	Півонії настойка	ВАТ «ХФЗ «Червона зірка»	Україна	настойка
44.	Півонії настойка	ПАТ «Фармстандарт-Біолік»	Україна	настойка
45.	Півонії настойка	ВАТ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	Україна	настойка
46.	Півонії настойка	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика «Тернофарм»	Україна	настойка
Препарати кропиви собачої				
47.	Кропиви собачої настойка	ДП «Агрофірма Ян»	<u>Україна</u>	настойка
48.	Кропиви собачої настойка	ВАТ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	Україна	настойка
49.	Кропиви собачої настойка	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	настойка
50.	Кропиви собачої настойка	«Луганська ФФ»	Україна	настойка

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4	5
51.	Кропиви собачої настойка	ВАТ «Фітофарм»	Україна	настойка
52.	Кропиви собачої настойка	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика «Тернофарм»	Україна	настойка
53.	Кропиви собачої настойка	ПАТ «Лубнифарм»	Україна	настойка
54.	Кропиви собачої настойка	ПП «Кілафф»	Україна	настойка
55.	Кропиви собачої трава	ПАТ «Лубнифарм»	Україна	трава пачка
56.	Кропиви собачої трава	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	трава пачка трава 1,5 г фільтр-пакет
57.	Кропиви собачої трава	ЗАТ «Ліктрави»	Україна	трава пачка трава 2,0 г фільтр-пакет
Комбіновані препарати				
58.	Алора	«NodellacSanayi Ve Ticaret A.S.»	Туреччина	таблетки
59.	Депривіт	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Україна	таблетки
60.	Дормікінд	DNU Arzneimittel GmbH & Co. KG	Німеччина	таблетки
61.	Дорміплант	Dr. Willmar Schwabe GmbH Co	Німеччина	таблетки
62.	Карвеліс	ВАТ «Універсальне агентство «Про-фарма»	Україна	краплі
63.	Меновален	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»	Україна	капсули
64.	Нервохеель	«Biologische Heilmittel Heel GmbH»	Німеччина	таблетки
65.	Ново-пасит	«TEVA Pharmaceutical Ind.LTD»	Чехія	таблетки розчин оральний
66.	Нотта	RichardBittner AG.	Німеччина	таблетки краплі

1	2	3	4	5
67.	Персен	"Lek" Pharmaceutical Company d.d.	Словенія	таблетки
68.	Персенкардіо	"Lek" Pharmaceutical Company d.d.	Словенія	капсули
69.	Релаксил	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Україна	капсули
70.	Седавіт	Корпорація «Артеріум»	Україна	таблетки розчин оральний
71.	Седаристон	«EsparmaGmbH»	Німеччина	краплі капсули
72.	Седасен	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»	Україна	капсули
73.	Седасен форте	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»	Україна	капсули
74.	Седафітон	ВАТ «Фітофарм»	Україна	таблетки
75.	Сонміл	ПАТ «Київський вітамінний завод»	Україна	таблетки
76.	Адоніс-бром	ВАТ «Борисівський завод медичних препаратів»	Україна	таблетки
77.	АнтистресЛабофарм	Pharmaceutical Laboratory «Labofarm»	Польща	таблетки
78.	Валокормід	ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика «Тернофарм»	Україна	краплі
79.	Валокормід	ВАТ «ДКП «Фармацевтична фабрика»	Україна	краплі
80.	Валокормід	ВАТ «Фітофарм»	Україна	краплі
81.	Донорміл	Bristol-Myers Squibb Corporate Headquarters	США	таблетки
82.	Кардіопасит	«Луганська ФФ»	Україна	настойка
83.	Клімапін	ВАТ «ХФЗ «Червона зірка»	Україна	настойка
84.	Корвалол Н	ПАТ «Фармак»	Україна	краплі
85.	Левана ІС	ТДВ «ІнтерХім»	Україна	таблетки
86.	Меліси трава	ЗАТ «Ліктрави»	Україна	трава пачка трава 1,5 г фільтр- пакет

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4	5
87.	Меліси трава	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	трава пачка трава 1,5 г фільтр- пакет
88.	На сон	ЗАТ «Технолог»	Україна	таблетки
89.	Збір заспокій- ливий	«Leros»	Чехія	збір 1,5 г фільтр- пакет
90.	Седатив ПЦ	«Laboratoires Voiron»	Франція	таблетки
91.	Седафітон форте	ВАТ «Фітофарм»	Україна	капсули
92.	Сон-норма	ПрАТ «Національна Гомео- патична Спілка»	Україна	гранули
93.	Стрес-гран	ПрАТ «Національна Гомео- патична Спілка»	Україна	гранули
94.	Тривалумен	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»	Україна	капсули
95.	Заспокійливий збір	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	збір пачка
96.	Заспокійливий збір № 2	ПрАТ ФФ «Віола»	Україна	збір пачка збір 1,5 г фільтр- пакет
97.	Заспокійливий збір № 2 (седатив- ний)	ЗАТ «Ліктрави»	Україна	збір пачка збір 1,5 г фільтр- пакет
98.	Успокой	ТОВ «Матеріа Медика- Україна»	Україна	таблетки
99.	Фітосед	ВАТ «ХФЗ «Червона зірка»	Україна	капсули настойка
100.	Флора	ТОВ «ФК «Здоров'я»	Україна	еліксир
101.	Флорісед- Здоров'я	ТОВ «ФК «Здоров'я»	Україна	сироп капсули
102.	Хомвіо-нервін	«Homviola-Arzneimittel Dr. Hagedorn GmbH & Co.»	Німеччина	таблетки
103.	Шоломниці байкальської екстракт	ТОВ «Євразія»	Україна	екстракт

## Додаток В

Таблиця В.1

## Ноотропні засоби, представлені на фармацевтичному ринку України

№ з/п	Назва лікарського препарату	Виробник / Країна	Форма випуску
1	2	3	4
Піритинол			
1.	Енцефабол	MerckKGaA / Німеччина	табл. п/о 100 мг блістер, № 50 сусп. д/перорал. заст. 4 г фл. 200 мл, № 1
Пірацетам			
2.	Луцетам	EgisGroup / Угорщина	табл. п/о 400 мг блістер, № 60 табл. п/о 400 мг фл., № 60
3.	Пірацетам	Корпорація «Артеріум» / Україна	табл. п/о 0,2 г, № 60 р-н д/ін. 200 мг/млмп. 5 мл, пачка, № 10
4.	Біотропіл	Biofarm/ Польща	р-н д/ін. 20% по 5 мл в амп. № 12, по 15 мл в амп. № 4
5.	Пірацетам	UCBPharma/ Бельгія	табл. п/о 800 мг блістер, № 15 табл. п/о 400 мг блістер, № 15
6.	Пірацетам	ПАТ «Червона зірка» / Україна	табл. п/о 400мг блістер, № 10 табл. п/о 200мг блістер, № 10
7.	Пірацетам	ПАТ «Фармак» / Україна	табл. п/о 400мг блістер, № 60
8.	Пірацетам	ПАТ «Борщагівський ХФЗ» / Україна	табл. п/о 200мг блістер, № 60
9.	Пірацетам	ВАТ «Ніко» / Україна	р-н д/ін. 20% 5 мл в амп. №10, № 50, № 100 та по 10 мл в амп. № 10
10.	Пірацетам–Дарниця	ПрАТ «ФФ «Дарниця»/Україна	табл. п/о 200 мг блістер, № 60
11.	Пірацетам – Здоров'я	ВАТ «ФК «Здоров'я»/Україна	табл. п/о 200мг блістер, № 60

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
<b>Цитиколін</b>			
12.	Кваніл	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. /Індія	р-н д/орал. заст. 100 мг/мл фл. 30 мл, фл. 100 мл, № 1 табл. п/о 500 мг блістер, № 10, № 30, № 100
13.	Нейроксон	Корпорація «Артеріум» / Україна	р-н д/ін. 500 мг/4 мл амп. 4 мл, в блістері № 10. р-н д/ін. 1000 мг/4 мл амп. 4 мл, в блістері № 10 табл. п/о 500 мг блістер, № 20
14.	Сомазина	FerrerInternacional/ Вели- кобританія	табл. п/о 500мг блістер, № 10, № 20
15.	Цераксон	Takeda / Іспанія	р-н д/перорал. заст. 10 г/100 мл, № 6, № 10 р-н д/ін. 1000 мг амп. 4 мл, № 3, № 5, № 10
16.	Цитокон	ТОВ «Юрія-Фарм» / Ук- раїна	р-н д/ін. 125 мг/мл амп. 4 мл, № 5
17.	Дифосфоцин	MagisPharmaceutici/Італія	р-н д/ін. 1000 мг/4 мл по 4 мл в амп. №5
18.	Ліра	ПАТ «Фармак» / Україна	р-н д/ін. 1000мг/4мл амп. 4мл №10
19.	Нейродар	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. /Індія	табл. п/о 500мг №30
20.	Сомаксон	MiliHealthcare / Велико- британія	р-н д/ін. 500 мг/мл амп. 2 мл, № 10
<b>Вінпоцетин</b>			
21.	Вінпоцетин-КВ	ПАТ «Київський віта- мінний завод» / Україна	табл. п/о 5 мг № 30
22.	Кавінтон	GedeonRichter / Німеч- чина	табл. п/о 5 мг № 30 р-н д/ін. 5 мг/мл амп. 2 мл, № 10
23.	Кавінтон форте	GedeonRichter / Німеч- чина	табл. п/о 10 мг № 30
24.	Вінпоцетин	ПАТ «Червона зірка» /Україна	табл. п/о 5 мг № 30 р-н д/ін. 0,5% розчин амп. 2мл №10

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
25.	Вінпоцетин	ПАТ «Борщагівський ХФЗ» /Україна	табл. п/о 5 мг № 30
26.	Вінпоцетин	ВАТ «ДЗ «ГНЦЛС» / Україна	табл. п/о 5 мг № 30
27.	Вінпоцетин	ЗАТ «Лекхім-Харків» / Україна	р-н д/ін. 5мг/мл 2мл №10
28.	Вінпоцетин	ВАТ «Астрафарм» /Україна	табл. п/о 5 мг №30
29.	Вінпоцетин	ПрАТ «ФФ «Дарниця» / Україна	табл. п/о 5 мг №30
30.	Вінпоцетин	ВАТ «Фармак»/ Україна	р-н д/ін. 0,5 % по 2 мл в амп. №10
31.	Віцеброл	Biofarm/ Польща	табл. п/о 5 мг № 60, табл. п/о 10 мг № 60
32.	Віцеброл форте	Biofarm / Польща	табл. п/о 10 мг № 30
33.	Нейровін	MicroLabs /Індія	табл. п/о 10 мг № 30
Інші			
34.	Гамалате В6	FerrerInternacional/ Вели- кобританія	табл. п/о 75 мг № 20
35.	Кіндінорм	DHU / Німеччина	гранули фл. 10 г, № 1
36.	Кіндінорм Н	DHU/ Німеччина	гранули фл. 10 г, № 1
37.	Ентроп	ВАТ «Олайнфарм» / Ук- раїна	табл. п/о 100 мг, № 10, № 20
38.	Фенотропіл	ВАТ «Валента Фармаце- втика» / Російська Феде- рація	табл. п/о 100 мг № 10, № 30
Мебікар			
39.	Адаптол	ВАТ «Олайнфарм» / Ук- раїна	табл. п/о 300 мг, 500 мг № 20
40.	МебікарІС	ТДВ «ІнтерХім» / Украї- на	табл. п/о 500 мг № 20
41.	ТранквіларІС	ТДВ «ІнтерХім» / Укра- їна	табл. п/о 300 мг № 20
Фенібут			
42.	Біфрен	ВАТ «Фарма Старт» / Україна	капсули п/о 250 мг № 20
43.	Ноофен®	ВАТ «Олайнфарм» / Ук- раїна	капсули п/о 100 мг № 15 капсули п/о 250 мг № 20 капсули п/о 500 мг № 5

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
44.	Кваттрекс	ВАТ «Фарма Старт» / Україна	капсули п/о 250 мг № 20
45.	Нообут <sup>®</sup> ІС	ТДВ «ІнтерХім» / Україна	табл. п/о 250 мг № 20
46.	Фенібут	«Московський ендокринний завод ФДУП» / Російська Федерація	табл. п/о 250 мг № 20
Кислота гамма-амінобутирова (ГАМК) та її похідні			
47.	Аміналон	ВАТ «Вітаміни» / Україна	табл. п/о 250 мг № 20, № 50, № 100
48.	Аміналон-КВ	ВАТ «Вітаміни» / Україна	табл. п/о 250 мг № 10, № 50
49.	Кальція гопантенат	ВАТ «Фармстандарт – УфаВІТА» / Російська Федерація	табл. п/о 250 мг № 50
50.	Пантогам	ВАТ «ПІК-ФАРМА» / Російська Федерація	табл. п/о 250 мг № 50
51.	Пантокальцин <sup>®</sup>	ВАТ «Валента Фармацевтика» / Російська Федерація	табл. п/о 500 мг № 50
Гідролізати та деривати тканин			
52.	Цереброкурин	ТОВ «НІР» / Україна	р-н д/ін. амп. 0,5 мл, № 5, № 10
53.	Церебролізин	ЕВЕР НейроФарма/ Німеччина	р-н д/ін. амп. 2 мл, № 10
Пірацетам, комбінації			
54.	Нейро-норм	ПрАТ «ФФ «Дарниця» / Україна	табл. п/о 250 мг № 60
55.	Ноозам	ВАТ «Фарма Старт» / Україна	табл. п/о 400 мг №20, № 60, № 80
56.	Олатропіл	ВАТ «Олайнфарм» / Україна	табл. п/о 250 мг № 30
57.	Омарон	ВАТ «Стада-Ніжфарм» / Україна	табл. п/о 400 мг № 30, № 60, № 90
58.	Тіоцетам	Корпорація «Артеріум» / Україна	р-н д/ін. амп. 5 мл, № 10, 10 мл, № 10
59.	Фезам	ActavisLtd / Мальта	табл. п/о 400 мг № 20, № 60
60.	Мемозам	ПАО «Фітофарм» / Україна	табл. п/о 400 мг № 60

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
61.	Цинатропіл	ВАТ «ФК «Здоров'я»/ Україна	табл. п/о 400 мг № 60
62.	Евризам	ВАТ «Фармак» / Україна	табл. п/о 400 мг № 20, № 60
Інгібітори холінестерази			
63.	Алзепил	EgisGroup / Угорщина	табл. п/о 5 мг № 30
64.	Альмер	ActavisLtd / Мальта	табл. п/о 5 мг, 10 мг № 30
65.	Сервонекс	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. /Індія	табл. п/о 5 мг № 28
Іпідактрин			
66.	Нейромідин	ВАТ «Олайнфарм» / Ук- раїна	р-н д/ін. амп. 1,5% 1 мл. №10, р-н д/ін. амп. 0,5% 1 мл. №10 табл. п/о 20 мг №50
67.	Іпігрикс	Grindeks/ Латвія	р-н д/ін.амп. 15 мг/мл, 1 мл, 10
Інші засоби, що застосовуються при деменції			
Мемантин			
68.	Денігма	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. /Індія	табл. п/о 5 мг № 14, № 140
69.	Мема	ActavisLtd / Мальта	табл. п/о 10 мг блістер, № 30, № 60
70.	Мемокс	ВАТ «Фарма Старт» / Україна	табл. п/о 10 мг блістер, № 60 табл. п/о 20 мг блістер, № 30
71.	Нейронтин	УА«Про-Фарма» / Укра- їна	табл. п/о 10 мг блістер, № 28
72.	Абікса	LundbeckExport/Данія	табл. п/о 10 мг блістер, № 28
Листя гінкго білоба			
73.	Білобіл	KRKA / Словенія	табл. п/о 40 мг блістер, № 20, № 60
74.	Білобіл® Інтенс	KRKA/ Словенія	табл. п/о 120 мг блістер, № 20, № 60
75.	Білобіл® Форте	KRKA/ Словенія	табл. п/о 80 мг блістер, № 60
76.	Мемоплант	Schwabe / Швейцарія	табл. п/о 40 мг блістер, № 20
77.	Мемоплант Форте	Schwabe / Швейцарія	табл. п/о 80 мг блістер, № 20

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4
78.	Меморин	ТОВ«ДКП «Фармацевтична фабрика» / Україна	краплі орал. фл. 40 мл, № 1
79.	Танакан	PSEN Pharma / Франція	табл. п/о 40 мг блістер, № 30, № 90
80.	Гілоба	MegaLifesciences /Тайланд	табл. п/о 40 мг блістер, № 30
81.	Гінкго Білоба	ВАТ «Астрафарм»/ Україна	табл. п/о 40 мг блістер, № 30
82.	Гінкгокапс-М	АТ«Монфарм»/ Україна	табл. п/о 40 мг блістер, № 20
83.	Гінкофар	Biofarm/Польща	табл. п/о 80 мг блістер, № 20
Похідні ксантину			
84.	Кофеїн-бензоат натрію	ПАТ «Борщагівський ХФЗ» /Україна	р-н д/ін. 10% , 20% 1мл №10 табл. п/о 20 мг блістер, № 10
85.	Кофеїн-бензоат натрію	ВАТ «ДЗ «ГНЦЛС / Україна	р-н д/ін.10%, 20% 1мл №10 табл. п/о 20 мг блістер, № 10
86.	Кофеїн-бензоат натрію	ПрАТ «ФФ «Дарниця» / Україна	р-н д/ін.10% , 20% 1мл №10 табл. п/о 200 мг блістер, № 10
Атомоксетин			
87.	Страттера	Eli Lilly / Іспанія	капсули п/о10мг, 18мг, 25мг, 40мг, 60мг, № 7

## Додаток Г.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор ТОВ «ДЗ «ГНЦІС»  
 В.Б. Демьохін  
2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результати кандидатської дисертаційної роботи здобувача кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету Савельєвої О.В. «Цілеспрямований пошук рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин Lamiaceae та Ranunculaceae» з розробки параметрів стандартизації трави м'яточнику чорного були використані при розробці технічних умов України ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних».

Відповідальний за впровадження  
Начальник фітохімічного цеху



Н.І. Деркач

## Додаток Г.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС»  
В.Б. Демьохін  
« 24 » 2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Результати кандидатської дисертаційної роботи здобувача кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету Савельєвої О.В. «Цілеспрямований пошук рослинної сировини нейромедіаторної дії серед представників родин Lamiaceae та Ranunculaceae» були використані при опрацюванні технології отримання добавки дієтичної «Мемофіт».

Запропонована технологія відтворюється у промислових умовах. Одержані капсули відповідають показникам якості, затвердженим у технічних умовах Зміна № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017р. «Добавка дієтичні. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист».

**Відповідальний за впровадження**  
Начальник цеху готових  
лікарських форм

 Н. В. Кулиш

## Додаток Г.3

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
№ \_\_\_\_\_  
Регстраційне посвідчення  
№ \_\_\_\_\_

Заявник, країна: ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС»,  
Україна

Виробник, країна: ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС»,  
Україна

**ПРОЕКТ****МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ****МЕМОРНУТУМ****МЕМОФІТ**

капсули по 0,5 г по 50 капсул  
у банці полімерній, в упаковці


Відповідає Зміні № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 від 24.04.2017р.  
«Добавка дієтичні. Капсули з рослинними екстрактами серії «Захист»

Директор ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС»



В. Б. Дем'яохін

## Додаток Г.4



**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ  
БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ**  
вул. Б. Грінченка, 1, м. Київ, 01001, тел. 279-12-70, 279-75-58, факс 279-48-83,  
e-mail: info@consumer.gov.ua

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Голова Держпродспоживслужби  
Ліпа В.В.  
(прізвище, ім'я, по батькові)

**ВИСНОВОК**  
державної санітарно-епідеміологічної експертизи

від 12.04. 2017 р. № 602-123-20-21 40423

Об'єкт експертизи: Зміна № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 «Добавка дієтична «Капсули з рослинними екстрактами серії «ЗАХИСТ»

Код за ДКПІ : 10.89.19

Сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи: Нормативний документ для харчової промисловості

Розробник: ТОВ «Фармацевтична фірма «ВЕРТЕКС», Україна, 61001, м. Харків, вул. Смольна 30, тел. 0-800-50-22-36. Код за ЄДРПОУ 31062507  
(адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, веб-сайт)

Заявник експертизи: ТОВ «Фармацевтична фірма «ВЕРТЕКС», Україна, 61001, м. Харків, вул. Смольна 30, тел. 0-800-50-22-36. Код за ЄДРПОУ 31062507  
(адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, веб-сайт)

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи Зміна № 7 до ТУ У 15.8-31062507-014:2008 «Добавка дієтична «Капсули з рослинними екстрактами серії «ЗАХИСТ» відповідає вимогам безпеки для здоров'я і життя людини і можуть бути погоджені (затверджені)  
(заявнику необхідно)

Висновок дійсний: на термін дії ТУ У 15.8-31062507-014:2008 «Добавка дієтична «Капсули з рослинними екстрактами серії «ЗАХИСТ»

При внесенні змін до нормативного документа щодо сфери застосування, рецептури, технології виготовлення, які можуть змінити властивості об'єкта експертизи або спричинити негативний вплив на здоров'я людей, сфери застосування, умов застосування об'єкта експертизи або законодавства, даний висновок втрачає силу.  
Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе заявник

Комісія з питань державної санітарно-епідеміологічної експертизи ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєсва НАМНУ» 02660, м. Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-16-81  
(адресування місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

Протокол експертизи № 521 від 22.03.2017 року.  
(№ протоколу; дата його затвердження)

Голова експертної комісії Полька Н.С.  
(прізвище, ім'я, по батькові) (підпис)

## Додаток Г.5

Державна установа  
"ІНСТИТУТ  
ПРОМАДЬСЬКОГО ЗДОРОВ'Я  
і громадського здоров'я України"  
вул. Гоголя, 34, м. Київ, 01024

дієтична добавка  
"Мемофіт", капсули

ТУ У 15.8-31062507-014:2008 "Добавка дієтична "Капсули з рослинними екстрактами серії "Захист".  
Зміна №7

Склад 1 капсули: сухий екстракт листя гінкго білоба - 40 мг, сухий екстракт трави м'яточника чорного - 50 мг, сухий екстракт трави рутвиці смердючої - 20 мг, лецитин - 140 мг, холіну бітартрат - 50 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза, стеарат кальцію або магнію — до маси вмісту капсули 500 мг.

6 капсул (максимальний добовий прийом) містять	Маса	% від РДН
Холіну бітартрат (% від РДН у перерахунку на холін)	300 мг	25 %

**Рекомендації до споживання:** може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин, що сприяє нормалізації функціонування головного мозку, підвищенню уваги, нормалізації сну. Має загальнозміцнюючі властивості, підвищує розумову та фізичну працездатність.

**Вживати:** дорослим по 1-2 капсули 2-3 рази на добу. Перед вживанням проконсультуватися з лікарем.

**Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Протипоказання:** вагітність та період лактації, діти віком до 12 років, індивідуальна підвищена чутливість до компонентів продукту.

**Форма випуску:** по 1 - 500 капсул в контейнерах, банках або флаконах полімерних або скляних; у контурних чарункових упаковках, у контурних безчарункових упаковках або у саше-пакетах.

Споживча тара може бути з дозатором. Кожен контейнер, флакон або банка, або по 1-1000 контурних чарункових, контурних безчарункових упаковок або саше-пакетів додатково вкладають у пачки. Також контейнери, флакони, банки, контурні чарункові або контурні безчарункові упаковки або саше-пакети допускається випускати окремо, без додаткового вкладання у пачки.

**Зберігання:** в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці, при температурі від 0°C до 25°C та відносній вологості повітря не більше 75%.

**Термін придатності:** 24 місяці з дати виготовлення.

**Номер партії:**

**Штрих-код:**

**Добавка дієтична.**

**Не є лікарським засобом.**

**Без ГМО**

**Виробник:** ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс», Україна, 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33, тел.: 0-800-50-22-36 (в межах України зі стаціонарних телефонів безкоштовно); або ТОВ «Дослідний завод «ГНЦІС», Україна, 61057, м. Харків, вул. Воробйова, 8, на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс», тел.: 0-800-50-22-36 (в межах України зі стаціонарних телефонів безкоштовно).

*Фірма-виробник несе повну юридичну та адміністративну відповідальність за відповідність продукції даним, наведеним в етикетці.*

## Додаток Ж

## Список публікацій здобувача

1. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 40-43. (особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
2. Стандартизація трави м'ятчнику чорного за морфолого-анатомічними ознаками / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, Л. М. Сіра, І. М. Владимірова *Фітотерапія Часопис*. 2015. № 4. С. 63-68. (особистий внесок – підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті)
3. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні. *ScienceRise*. 2015. № 11/4 (16). С. 30-36. (особистий внесок – проведення літературного пошуку, обробка отриманих даних, підготовка статті до друку)
4. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 57-59. (особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)
5. Морфолого-анатомічне дослідження трави сону лучного (*Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.) / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, Л. М. Сіра, І. М. Владимірова. *Фітотерапія Часопис*. 2016. № 1. С. 55-60. (особистий внесок - підготовка лікарської сировини до аналізу, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)
6. Savelieva E.V., Vladymyrova I.N., Tishakova T.S. Determination of effect of *Ballota nigra* extract on the state of lipid peroxidation and rats' antioxidant system under chronic immobilization stress. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol.

8(5).

*Р. 227-230. (особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)*

7. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *Збірник наукових праць ім. П.Л. Шупика*. Вип. 26. 2016. С. 401-406. *(особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті)*
8. Дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.) / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Сіра, І. М. Владимірова. *Фітотерапія. Часопис*. 2016. № 2. С. 47-52. *(особистий внесок – підготовка лікарської сировини до аналізу, участь у проведенні експериментальних досліджень, участь у написанні статті)*
9. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Розробка складу та технології комбінованого засобу нейромедіаторної дії «Мемофіт». *ScienceRise*. 2017. №. 6(10) С. 38-44. *(особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих даних, участь у написанні статті)*
10. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини: пат. 111636 України: МПК (2016.01) А61Р 39/06 А61Р 29/00, А61К 36/53. № и 2016 00824; Заявл. 02.02.2016; Опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22. *(особистий внесок – проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень та оформленні матеріалів)*
11. Савельєва О. В., Владимірова І. М., Шумова Г. С. Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини: пат. України 110388: МПК (2016.01) А61К 36/71 А61К 135/00, А61К 25/20. № и 2016 02965; Заявл. 23.03.2016; Опубл. 10.10.2016, Бюл. №

19. *(особистий внесок – проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення матеріалів)*
12. Савельєва О.В., Крюкова А.І., Сіра Л.М., Владимірова І.М. Параметри стандартизації рутвиці смердючої трави. Інформаційний лист № 21-2018 / Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. Вип. 3. 4. С. (Рішення ПК «Фармація» Протокол № 103 від 25.10.2017 р.).

Продовж. дод. Ж

### Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 19-20 березня 2015 р., форма участі – публікація тез);
2. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині: Здоров'я і довголіття – університет здоров'я» (Київ, 29 травня 2015 р., форма участі – публікація тез);
3. The 6th International Pharmaceutical Conference «Science and practice 2015» (Kaunas, Lithuania, November 5-6 th, 2015, форма участі – публікація тез);
4. III Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабря 2015 г., форма участі – публікація тез);
5. Международная научно-практическая конференция посвященная 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета, «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 4-5 февраля 2016 г., форма участі – публікація тез);
6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання теоретичної, практичної та експериментальної фармації» (Вінниця, 16 березня 2016 р., форма участі – публікація тез);

7. 85-й Науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р., форма участі – публікація тез);
8. I Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (м. Харків, 24-25 березня 2016 р., форма участі – публікація тез);
9. II Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 21-23 березня 2016 р., форма участі – публікація тез);
10. Науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 21-22 квітня 2016 р.);
11. XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Kharkiv, April 21, 2016, форма участі – публікація тез);
12. VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 14-16 вересня 2016 р., форма участі – публікація тез);
13. Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference «Innovations and prospects in pharmaceutical practice» (Varna, October 27-29, 2017, форма участі – публікація тез);
14. Proceedings of the 1st Annual Conference (Ukrainian Section) «Technology transfer: innovative solutions in medicine» (Estonia, October 26, 2017, Tallinn, Estonia);
15. II International Scientific and Practical Conference «Topical problems of modern science» (Warsaw, Poland, November 18, 2017, форма участі – публікація тез);
16. Proceedings of the International Scientific Conference «Scientific development and achievements» (Scotland, UK, December 1, 2017, форма участі – публікація тез);

- 17.IV International Scientific and Practical Conference «Science and Education - Our Future» (Dubai, UAE November 30, 2017, форма участі – публікація тез);
- 18.I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів та дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез).

## Додаток К

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ  
З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ



STATE ADMINISTRATION OF UKRAINE  
ON MEDICINAL PRODUCTS  
AND DRUG CONTROL  
UKRAINIAN SCIENTIFIC  
PHARMACOPEIL CENTER  
FOR QUALITY OF MEDICINES

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ  
ФАРМАКОПЕЙНИЙ ЦЕНТР  
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

61085, м. Харків - 85, вул. Астрономічна, 33. Тел. (+38 057) 719-06-03, 719-93-76, 719-06-06 лаб., 719-06-07 бух.,  
Тел./факс: 719-93-83, 315-15-49 бух. <http://www.sphu.org/> E-mail: phukr@phukr.kharkov.ua

Від 22.05.18 № 11/624-5  
На \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

Акт про участь Савельєвої О.В., Владимирової І.М. у дослідній роботі з апробації методик контролю якості монографії ДФУ 2.0 Т.3 «М'яточник чорний».

Савельєва О.В., Владимірова І.М. у складі групи «Лікарська рослинна сировина» під керівництвом начальника відділу ДФУ д.фарм.н., ст.н.с. Котова А.Г. та завідувача сектору «Експериментальна підтримка розробки монографій на ЛРС» ДП «Фармакопейний центр» ст.н.с. Котової Е.Е., брали участь у роботі з апробації методик контролю якості монографії «М'яточник чорний», яка увійшла до Державної фармакопеї України 2.0 Т.3.

Директор ДП «УНФЦКЛЗ»  
д. х. н., професор



О.І. Гризодуб

## Додаток Л



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного медичного  
університету

проф. Туманський В.О.

листопада 2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** аналіз асортименту сучасних седативних та снодійних препаратів, зареєстрованих в Україні.
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., д.ф.н., доц. Владимірова І. М.
3. **Джерело інформації:** стаття «Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні» / Фармацевтичний часопис. – 2015. - № 3. – С. 40-43.
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри фармакогнозії, фарм. хімії і технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** якісне та кількісне визначення біологічно активних речовин у рослинній сировині.
6. **Термін впровадження:** IV квартал 2017 р. – I квартал 2018 р.
7. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень з аналізу асортименту сучасних седативних та снодійних препаратів, зареєстрованих в Україні, впроваджені у науково-дослідну роботу з фармакогнозії при виконанні наукових досліджень.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає

**Відповідальний за впровадження:**Завідувач кафедри фармакогнозії,  
фарм. хімії і технології ліків ФПО  
Запорізького державного медичного  
університету, д.фарм.н., проф.

О. В. Мазулін

## Додаток М

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ПВНЗ «Київський медичний  
університет»

проф. Івнев Б.Б.

2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення тотожності листя меліси лікарської з встановленням діагностичних морфолого-анатомічних ознак.
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., доц. Сіра Л. М., д. фарм. н., доц. Владимірова І. М.
3. **Джерело інформації:** Стаття «Встановлення тотожності листя меліси лікарської з визначенням діагностичних морфолого-анатомічних ознак» / Савельєва О. В., Сіра Л. М., Владимірова І. М. // ScienceRise. – 2016. - № 1/4 (18). – С. 16-22.
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини.
5. **Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 р.
7. **Ефективність впровадження:**
8. **Результати наукових досліджень з визначення тотожності листя меліси лікарської з встановленням діагностичних морфолого-анатомічних ознак впроваджені у науково-дослідну роботу кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини.**

**Відповідальний за впровадження:**

доктор медичних наук, професор,  
академік Академії наук вищої школи України.  
Завідувач кафедри фітотерапії, гомеопатії та  
біоенергоінформаційної медицини  
ПВНЗ «Київський медичний університет»

  
Т.П. Гарник

Відділ кадрів  
Кафедри фітотерапії, гомеопатії та біоенергоінформаційної медицини



О. Берайшук

## Додаток Н


  
**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Ректор Івано-Франківського  
 національного медичного університету  
 проф. Рожко М.М.  
 « 10 » листопада 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** дослідження з вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., асист. Шумова Г. С., д.ф.н., доц. Владимірова І. М.
3. **Джерело інформації:** Стаття «Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.» / Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. // Збірник наукових праць ім. П.Л. Шупика. – Вип. 26, 2016. – С. 401-406.
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 р.
7. **Ефективність впровадження:**  
 Результати наукових досліджень з вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. впроваджені у науково-дослідну роботу кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Завідувач кафедри фармації  
 Івано-Франківського національного  
 медичного університету,  
 д.фарм.н., професор

  
 \_\_\_\_\_

А.Р. Грицик

## Додаток П

«ЗАТВЕРДЖЕНО»  
 Проректор з наукової роботи  
 Національного медичного університету  
 імені О.О. Богомольця

  
 проф. Т.М. Черенко  
 « 15 » \_\_\_\_\_ 2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** дослідження нейротропної активності рідкого екстракту трави м'яточнику чорного на моделі хронічного нервово-м'язового напруження в умовах іммобілізаційного стресу у щурів.
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., д.ф.н., доц. Владимирова І. М., доц. Тішакова Т.С.
3. **Джерело інформації:** Стаття «Determination of effect of *Ballota nigra* extract on the state of lipid peroxidation and rats' antioxidant system under chronic immobilization stress» / Savelieva E.V., Vladymyrova I.N., Tishakova T.S. // *Der Pharmacia Lettre.* – 2016. – Vol. 8(5). – P. 227-230.
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
5. **Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 р.
7. **Ефективність впровадження:**  
 Результати наукових досліджень з дослідження нейротропної активності рідкого екстракту трави м'яточнику чорного на моделі хронічного нервово-м'язового напруження в умовах іммобілізаційного стресу у щурів впроваджені у науково-дослідну роботу кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол № 10 від «13» листопада 2017 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Асистент кафедри фармакології  
 Національного медичного університету  
 імені О.О. Богомольця,  
 к.фарм.н.

  
 П.В. Сімонов

Завідувач кафедри фармакології  
 Національного медичного університету  
 імені О.О. Богомольця,  
 д.мед.н., професор

  
 Г.В. Зайченко


## Додаток Р

Затверджую  
 Перший проректор  
 НМАПО імені П.Л. Шупика  
 чл. кор. НАМН України  
 професор Ю.П. Вдовиченко  
 13 лютого 2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** аналіз фармацевтичного ринку сучасних ноотропних засобів в Україні.
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., асист. Шумова Г. С., д.ф.н., доц. Владимирова І. М.
3. **Джерело інформації:** Стаття «Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні» / Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимирова І. М. // Science Rise. – 2015. - № 11/4 (16). – С. 30-36.
4. **Впроваджено:** у науковий та освітній процес кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів.
5. **Термін впровадження:** 2016-2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень з аналізу фармацевтичного ринку сучасних ноотропних засобів в Україні використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-освітнього процесу кафедри.
7. **Пропозиції та зауваження:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Завідувач кафедри контролю якості і  
 стандартизації лікарських засобів  
 професор  Н.О. Ветпотнева

## Додаток С

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДВНЗ  
«Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ  
України» проф. Кліщ І.М.  
«21.11.2017» 2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** дослідження зі стандартизації трави м'яточника чорного за морфолого-анатомічними ознаками.
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., асист. Шумова Г. С., доц. Сіра Л. М., д.ф.н. доц. Владимірова І. М.
3. **Джерело інформації:** Стандартизація трави м'яточнику чорного за морфолого-анатомічними ознаками / Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л. М., Владимірова І. М. // Фітотерапія Часопис. – 2015. - № 4. – С. 63-68.
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі; науково-дослідна робота.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 р.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів з питань морфолого-анатомічної будови та стандартизації нової лікарської рослинної сировини.

Завідувач кафедри фармакогнозії  
з медичною ботанікою ДВНЗ  
«Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України»,  
д. фарм. н., професор


С.М. Марчишин

## Додаток Т



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L.
2. **Установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів:** Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асистент Савельєва О. В., асистент Шумова Г. С., д. фарм. н., доцент Владимирова І. М.
3. **Джерело інформації:** Савельєва О. В. Вивчення мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L. / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимирова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 57-59.
4. **Ким і де впроваджено:** кафедрою фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (БДМУ).
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційний курс і при проведенні практичних та семінарських занять для студентів та провізорів-інтернів.
6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів та провізорів-інтернів щодо мінерального складу трави та коренів *Thalictrum foetidum* L. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені в джерелах інформації.
7. **Термін впровадження:** 2017-2018 н. р.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:  
 асистент кафедри фармації БДМУ, к. фарм. н.  А.О. Паламар

Завідувач кафедри фармації БДМУ  
 к. фарм. н., доцент



О.В. Геруш

## Додаток У

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
ЛНМУ ім. Данила Галицького  
член-кор. НАМН України  
проф. Гжегоцький М. Р.

«шосто» 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** результати дослідження трави сону лучного (*Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.) як джерела нових біологічно активних субстанцій.

**2. Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асистент Савельєва О. В., доктор фарм. наук, доцент Владимирова І. М.

**3. Джерела інформації:**

1. Патент на корисну модель № 110388 Україна, МІЖ (2016.01) А61К 36/71 А61К 135/00, А61К 25/20. Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини / О. А. Савельєва, І. М. Владимирова, Г. С. Шумова (Україна) / № и 2016 02965; Заявл. 23.03.2016; Опубл. 10.10.2016, Бюл. № 19.
2. Савельєва О. В. Вивчення амінокислотного складу трави сону лучного *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимирова // Збірник наукових праць ім. П.Л. Шупика. – Вип. 26, 2016. – С. 401–406.
3. Савельєва Е., Шумова А., Владимирова И. Изучение макро- и микроэлементного состава травы прострела лугового // III Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (9-10 декабря 2015 г., Шымкент, Республика Казахстан). – Республиканский научный журнал «Vestnik». Тезисы, Том IV. – 2015. – № 4 (73). – С. 120–122.
4. Савельєва О. В. Обґрунтування вибору екстрагенту для одержання екстракту сону лучного / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимирова // I Наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (24-25 березня 2016 р., м. Харків). – Х.: вид-во НФаУ, 2016. – С. 137–138.
5. Савельєва О. В. Огляд лікарських засобів на основі сону лучного, представлених на ринку України / О. В. Савельєва, Г. С. Шумова, І. М. Владимирова // Наук.-практ. конференція «Хімія природних сполук» (21-22 квітня 2016 р., м. Тернопіль). – Тернопіль, 2016. –

## Додаток У. Продовження

С. 115–116.

6. Savelieva O., Vladymyrova I., Levashova O., Shumova G. Analys of hydroxycinnamic acids *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. / Fourth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference innovations and prospects in pharmaceutical practice" (October 27-29, 2017), Varna. – 2017. – P. 42.

4. **Де впроваджено:** кафедра фармакогнозії і ботаніки ЛНМУ ім. Данила Галицького.

5. **Форма впровадження:** навчальний процес (лекційний курс) та наукові дослідження кафедри фармакогнозії і ботаніки.

6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів з питань хімічного складу, технологічних особливостей отримання та фармакологічної активності нових біологічно активних субстанцій із трави сону лучного.

7. **Термін впровадження:** 2017-2018 навчальний рік.

Завідувач кафедри  
фармакогнозії і ботаніки  
ЛНМУ ім. Данила Галицького,  
канд. фарм. наук, доцент



Р. С. Дармограй

## Додаток Ф



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Національного фармацевтичного  
університету

проф. Котвіцька А.А.

» 2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.).
2. **Установа, автори:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармакогнозії, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, асист. Савельєва О. В., асист. Шумова Г. С., доц. Сіра Л.М., д.ф.н., доц. Владимірова І. М.
3. **Джерело інформації:** Стаття «Дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.)» / Савельєва О. В., Шумова Г. С., Сіра Л.М., Владимірова І. М. // Фітотерапія. Часопис. – 2016. - № 2. – С. 47-52.
4. **Де впроваджено:** у науково-дослідну роботу кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету.
5. **Форма впровадження:** науково-дослідна робота.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 р.
7. **Ефективність впровадження:**  
Результати наукових досліджень з дослідження морфолого-анатомічних ознак трави рутвиці смердючої (*Thalictrum foetidum* L.) впроваджені у науково-дослідну роботу кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри  
ботаніки Національного  
фармацевтичного університету,  
д.фарм.н., професор

Т. М. Гонтова