

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Фармацевтичний факультет
Кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри _____
Світлана МАРЧИШИН
«__» _____ 202_ р.

УДК 615.07.322:582.795.20

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему:
«ФІТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛИСТКІВ ДЯГЕЛЮ ЛІКАРСЬКОГО»

Виконала здобувачка вищої освіти 5 курсу
денної форми навчання
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
_____ Вікторія САГАДЮК

Науковий керівник:
кандидат фармацевтичних наук, доцент,
доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою
_____ Людмила СЛОБОДЯНЮК

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОСЛИН РОДУ ДЯГЕЛЬ (ANGELICA) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1 Ботанічна характеристика рослин роду Дягель	8
1.2 Хімічний склад та фармакологічна дія дягелю лікарського	11
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	16
2.1 Визначення біологічно активних речовин вторинного синтезу.....	16
2.1.1 Флавоноїди.....	16
2.1.2 Поліфеноли.....	18
2.1.3 Кислоти гідроксикоричні.....	19
2.1.4 Кумарини.....	20
2.1.5 Леткі сполуки.....	20
2.2 Дослідження елементного складу листків дягелю лікарського	21
2.3 Визначення числових показників листків дягелю лікарського	22
2.3.1 Визначення втрати в масі при висушування листків дягелю лікарського.....	23
2.3.2 Визначення загальної золи у листках дягелю лікарського.....	24
2.3.3 Визначення вмісту золи, нерозчинної в кислоті хлористоводневій, в листках дягелю лікарського.....	25
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ І КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ДЯГЕЛЮ ЛІКАРСЬКОГО ЛИСТКІВ	27
3.1 Визначення флавоноїдів.....	27
3.2 Визначення поліфенолів	28
3.3 Визначення кислот гідроксикоричних.....	30
3.4 Визначення кумаринів.....	31
3.5 Визначення летких сполук	32

3.6 Визначення елементного складу листків дягелю лікарського	34
ВИСНОВКИ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	38
ДОДАТКИ.....	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР – біологічно активні речовини

ЛЗ – лікарський засіб

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ААС – атомно-абсорбційний спектрофотометр

ГКК – гідроксикоричні кислоти

ГХ/МС – газова хроматографія з мас-спектрометричним детектором

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Одним із завдань фармацевтичної науки на сучасному етапі розвитку є пошук нових джерел ефективних препаратів. Це можливо завдяки розширенню асортименту лікарських рослин за рахунок повного використання власних ресурсів дикорослої сировини. Лікарські рослини є унікальним джерелом цілющих сполук, які застосовуються для профілактики та лікування різних захворювань людського організму. При створенні нових фітозасобів учені звертають особливу увагу на рослини, які здавна застосовували в доказовій медицині. Перевагою фітотерапії є її доступність і відносна дешевизна порівняно із синтетичними лікарськими засобами. Препарати, на рослинній основі, проявляють широкий терапевтичний спектр та можуть впливати на більшість ланок патогенезу захворювання.

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

Наукова робота виконана в рамках науково-дослідної програми кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Фармакогностичний аналіз лікарських рослин та вивчення фармакологічної активності біологічно активних речовин субстанцій, одержаних на їх основі" (номер Державної реєстрації 0124 U000874).

Мета та завдання дослідження. Метою наших досліджень було провести фітохімічний аналіз дягелю лікарського листків.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Проаналізувати джерела літератури щодо ботанічної характеристики, хімічного складу, фармакологічної дії дягелю лікарського (*Angelica archangelica*).
2. Здійснити фітохімічні дослідження дягелю лікарського листків.

3. Визначити кількісний вміст біологічно активних речовин дягелю лікарського листків.
4. Встановити якісний склад і кількісний вміст компонентів летких сполук дягелю лікарського.
5. Дослідити вміст мікро- та макроелементів у листках дягелю лікарського.

Об'єкт дослідження – комплексне фітохімічне дослідження листків дягелю лікарського.

Предмет дослідження – якісний аналіз головних біологічно активних речовин у листках дягелю лікарського та визначення їх кількісного вмісту.

Методи дослідження. При виконанні кваліфікаційної роботи були використані фармакопейні методи виявлення якісного складу і кількісного визначення основних БАР. Дослідження компонентного складу летких сполук досліджуваної сировини визначали газовим хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Елементний склад сировини визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено фітохімічне дослідження листків дягелю лікарського. Проведено визначення якісного складу і кількісного вмісту основних груп БАР досліджуваної сировини. Виявлено наявність та визначено кількісний вміст фенольних сполук, таких як флавоноїди, поліфеноли, гідроксикоричні кислоти, кумарини; досліджено вміст летких сполук, а також макро- і мікроелементів.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано перспективність подальшого фармакогностичного і фармакологічного дослідження листків дягелю лікарського та використання їх біологічно активних речовин у практичній фармації і медицині.

Обсяг і структура роботи. Наукова робота складається зі вступу, огляду літератури, двох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних

джерел літератури та додатків. Обсяг основного тексту наукової роботи складає 41 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 9 таблицями і 6 рисунками. Перелік використаних джерел містить 36 найменування, з яких 12 кирилицею, 24 – латиною.

РОЗДІЛ 1
БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ХІМІЧНИЙ СКЛАД І
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОСЛИН РОДУ ДЯГЕЛЬ
(ANGELICA) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Ботанічна характеристика рослин роду Дягель

Клас Дводольні - *Dicotyledones*

Родина Селерові – *Apiaceae*

Рід Дягель (Дудник) – *Angelica*

Рід Дягель (*Angelica* L.) – рід рослин родини Селерові (*Apiaceae*). На сьогоднішній день відомо близько 100 видів дворічних або багаторічних трав'янистих рослин, які широко поширені в Азії, Європі та Північній Америці. В Україні поширені дягель лікарський (*Angelica archangelica* L.) і дягель лісовий (*Angelica sylvestris*) [6].

Angelica L. є одним з найбільших родів родини селерові (*Apiaceae*). Налічує близько 110 видів дво- і багаторічних трав'янистих рослин. Понад 50 видів застосовується в традиційній медицині багатьох країн світу [18].

Найпоширенішими видами роду Дягель є:

1. *A. archangelica*
2. *A. sylvestris*
3. *A. californica*
4. *A. atropurpurea*
5. *A. dahurica*
6. *A. keiskei*
7. *A. lucida*
8. *A. tomentosa*
9. *A. venenosa*
10. *A. tenuissima*

11. *A. kingie*Рисунок 1.1 - Дягель лікарський (*Angelica archangelica*)

Дягель лікарський (*Angelica archangelica* L.) — це висока дво- або багаторічна трав'яниста рослина, заввишки до 2 м., поширена у Європі, крім країн Північної Європи (Фінляндії, Швеції, Норвегії, Данії, Гренландії, Фарерських островів, Ісландії). *A. archangelica* культивується в Польщі, Німеччині, Нідерландах, Бельгії, Франції, Австрії, Угорщині, Румунії [20].

Латинська назва *Angelica* походить від грецького слова “Angelos”, *Angelica archangelica* широко відома як трава ангела, корінь святого духа [19, 27].

Дягель лікарський (*Angelica archangelica* L.) – добре відома лікарська рослина в Україні. Росте в прибережних, заболочених місцях. Дягель лікарський — дворічна або багаторічна рослина з родини *Ariaceae*. У перший рік утворює велику (30-70 см завдовжки) складну розетку (рис. 1.1). Листя з

порожнистим трубчастим черешком. Протягом першого року він накопичує поживні речовини у довгих веретеноподібних товстих коренях з жовтувато-сірим епідермісом. Кореневище коротке, товсте. Якщо корінь свіжий, то з нього виділяється сік медового кольору.

На другий рік утворює прямостоячі квітконоси, до 2 м заввишки, з ребрами і борозенками, порожністі, з пурпуровим відтінком.

Прикореневі листки великі, двічі-, тричіперисторозсічені, загострені. Стеблові листки двічіперисторозсічені з черешками біля основи, а верхні листки редуковані до роздутих піхв, які охоплюють розвиток суцвіть, зонтикоподібного типу. Зонтики кулясті (10-15 см і більше в діаметрі), з зеленувато-білими квітками. Це самозапильна рослина.

Плід — двосім'янка завдовжки 5-6 мм. Сім'янки овальні, стиснуті із спинки, з майже рівними крайовими ребрами. Монокарпічна рослина в'яне і гине після дозрівання насіння. Якщо квітконосне стебло зібране до цвітіння і дозрівання насіння тоді тривалість життя такої рослини подовжена (багаторічна). Коли пошкоджена, вся рослина виділяє сильний ароматний запах, який можна описати як терпеновий, свіжий, солодкий [20].

Рослина до 2 м заввишки, має широкі розділені, зубчасті листки і білі квіти у великих парасольках.

Росте дягель лікарський у сирих листяних і мішаних лісах, поблизу річок та водойм, трав'яних заболочених місцях та вологих луках. Тіньовитривала рослина. Цвіте у червні — вересні [34].

На початку червня розпочинається бутонізація, а вже наприкінці місяця розпочинається масове цвітіння. Загалом рослина цвіте від 20 до 23 днів. Цвітіння одного зонтика 5-6 днів. Зав'язування плодів у зонтику розпочинається доцентрово. У середині серпня можемо спостерігати масове дозрівання плодів [7].

В Україні поширений у лісостепових та лісових районах України. Культивується. Зокрема основна заготівля можлива у Тернопільській,

Хмельницькій, Рівненській, Волинській, Львівській, Полтавській, Київській областях [7].

1.2 Хімічний склад та фармакологічна дія дягелю лікарського

До роду Дягель (*Angelica*) належить понад 60 видів лікарських рослин [18]. За даними літератури, рослини роду Дягелю використовувалися як лікарські засоби рослинного походження в усіх культурах по всьому світі.

Багато з цих видів використовувались в давніх системах традиційної медицини, особливо на Далекому Сході. Найрізноманітніші препарати, які містять види дягелю, доступні без рецепта лікаря не лише в далекосхідних країнах, а й у західних країнах, таких як США, Великобританія, Німеччина тощо. Століттями багато видів цього роду, наприклад *Angelica archangelica*, *Angelica sylvestris*, *Angelica acutiloba*, *Angelica atropurpurea*, *Angelica dahurica*, *Angelica japonica*, *Angelica glauca*, *Angelica gigas*, *Angelica sinensis* традиційно використовували як протизапальні, сечогінні, відхаркувальні і потогінні засоби, а також як засоби від застуди, кашлю, грипу, гепатиту, артриту, нетравлення шлунка, бронхіту, плевриту, головного болю, лихоманки, черевного тифу, ревматизму, бактеріальних та інфекційних хвороб органів сечовиділення [13, 14, 23, 22, 25].

Хімічний склад рослин роду Дягель (*Angelica*), в основному включає різні види кумаринів, флавоноїди, амінокислоти, ефірні олії, дубильні речовини, халкони, сесквітерпени та полісахариди.

Щодо їх біологічної активності, рослини роду Дягель виявляють протимікробну, протипухлинну, болезаспокійливу, протизапальну, гепатопротекторну, нефропротекторну дії та інші [30].

З багатьох видів рослин роду Дягелю виготовляють відвари та настої, галенові лікарські форми для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, здутті кишечника, виразках шлунка, інфекційних колітах, дуоденітах та проносах. Підвищують секрецію шлункового соку, збільшують моторну

функцію кишечника, знижують процеси бродіння та застосовуються як сечогінні засоби та засоби для збудження апетиту [13].

За даними літератури, чай або настоянку, приготовану з коренів *Angelica sylvestris*, застосовують при захворюваннях органів дихання та нервової системи, у випадках лихоманки та застуди. Чай готують шляхом кип'ятіння 2 чайних ложок сухого кореня, який збирають навесні і сушать, в 1 склянці води протягом 5-10 хв., п'ють по чашці на день [14, 32].

Дягель лісовий (*Angelica sylvestris L.*) проявляє потогінну, вітрогінну та збудливу дію. У джерелах літератури є інформація про використання *A. sylvestris* було показано у випадках нетравлення (Італія), розладів травлення, дихальної та нервової систем, лихоманка, інфекції та грип (Австрія), жарознижувачий (Таїланд), болезаспокійливий, антиканцерогенну дію, артрит і головний біль (Китай) [10, 32].

Дягель лікарський (*Angelica archangelica*) містить різні вторинні метаболіти, включаючи кумарини та ефірні олії, які пов'язані з протизапальною, противірусною, протисудомною, анксиолітичною та гастропротекторною активностями [28].

Усі частини рослини багаті кумаринами, переважно фуранокумаринами, які відповідають за широкий спектр біологічної активності [15].

Крім ефірних олій і кумаринів, які сприяють біологічній активності рослини, містить глікозиди, вуглеводи, фітостероли, сапоніни, феноли, нелеткі олії та жири, які впливають на його нутрицевтичний потенціал.

Фуранокумарини (такі як архангеліцин, ангеліцин, бергаптен, ксантотоксин, імператорин, остол, та інші) є складовими відповідальними за антибактеріальну, противірусну, протизапальну, протипухлинну, гепатопротекторну та антидепресивну дії [20].

A. archangelica широко використовується, наприклад, у продуктах харчування та харчових добавках. Дягель має унікальний аромат, який міститься у всіх частинах рослини, який з давніх часів використовується в якості ароматизаторів, і застосовується у парфумерії та кондитерських виробках.

Також він служить як спеція при приготуванні м'ясних, рибних страв, овочевих гарнірів, соусів. Зі свіжого кореня, відвареного у цукровому сиропі чи шоколаді, виготовляють пряні цукати, пастилу, які згодом додають у випічку [2, 13, 24].

Рослина має низку біологічних дій, таких як протизапальну, сечогінну, спазмолітичну, седативну, цитотоксичну та анксіолітичну властивості [25].

Також відвари з кореню *A. archangelica* використовують при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту, виразці шлунка, бронхіті, хронічній втомі та мігрені. Встановлено, що дягель проявляє анксіолітичну, гепатопротекторну, антимікробну та антиоксидантну дії [13, 30]. У літературних даних наведено, що досліджувана рослина містить вітаміни та мінерали [24].

Багато видів рослин роду дягель застосовують як відхаркувальні, сечогінні, протизапальні та потогінні засоби. Використовують рослину при хронічному бронхіті, плевриті, застуді, лихоманці, черевному тифі, гепатиті, розладах травлення, головних болях, ревматизмі, артриті, бактеріальних та грибкових інфекціях. Ці властивості є результатом наявності багатьох груп біологічно активних речовин, серед яких кумарини, сесквітерпени, флавоноїди, полісахариди, ацетиленові сполуки та халкони [23].

Рослина широко використовується у традиційній та народній медицині як засіб при головних болях, лихоманці, шкірних висипах, ранах, ревматизмі, зубному болі та епілепсії [22].

Він має низку біологічних дій, таких як антимуутагенна, антиульцерогенна, гепатопротекторна, антипроліферативна, протипухлинна, цитотоксична та анксіолітична дії [13].

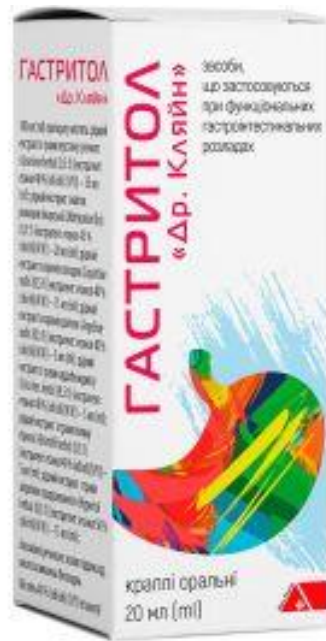


Рисунок 1.2 - Гастритол



Рисунок 1.3 – Іберогаст

Дягель лікарський використовувався в основному як рослинний препарат, при шлунково-кишкових розладах, а саме, легких спазмах та метеоризмі (рис. 1.2, 1.3).

У народній медицині також застосовують як антисептичний, відхаркувальний, сечогінний і протиблювотний засіб, а також при зубних болях. Ця рослина є хорошим засобом при застуді, кашлі, захворюваннях сечовивідних шляхів, хоча його не слід давати пацієнтам, які мають схильність до цукрового діабету, оскільки він викликає підвищення рівня глюкози в сечі [27].

Дягель лікарський, завдяки своєму унікальному аромату, який міститься у всіх частинах рослини, збуджує апетит, сприяє травленню і пригнічує процеси бродіння в кишечнику. Також використовується в якості ароматизаторів у парфумерії та кондитерських виробках. Завдяки валеріановій кислоті екстракт з кореня дягелю має заспокійливу дію, а відвар з підземних частин дягелю використовують при виразці шлунка, бронхіті, хронічній втомі та мігрені. Дягель лікарський нормалізує баланс жіночих статевих гормонів, тому застосовується для нормалізації кровообігу в органах малого тазу [2, 13].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами для вивчення були листки дягелю лікарського (*Angelica archangelica* L.). Листки заготовляли під час масового цвітіння рослин (в кінці липня – на початку серпня 2022 р.). Заготівлю проводили на території Тернопільської області.

Для здійснення аналізу були використані фізичні, фізико-хімічні, хімічні, методи дослідження, а також методи математичної статистики.

2.1 Визначення біологічно активних речовин вторинного синтезу

2.1.1 Флавоноїди

Вміст флавоноїдів визначали у етанольно-водній витяжці, яку готували наступним чином: 3 г сировини подрібненої поміщали у колбу об'ємом 100 мл зі зворотним холодильником. Після цього заливали 35 мл 70 % етанолом Р і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 20 хв, регулярно перемішуючи. Після охолодження екстракт очищали і фільтрували. Для цього фільтрат наносили на колонку діаметром 1 см, наповнену 1 г поліаміду, промивали 50 мл води і вимивали флавоноїди з колонки 70 % етанолом Р, відбираючи жовті фракції. Очищений екстракт упарювали до 1/2 об'єму і використовували для проведення якісних реакцій на виявлення флавоноїдів. Роботу проводили у порівнянні з 0,1 % розчином рутину для порівняння [12]:

1) ціанідінова проба: до 1 мл очищеного екстракту (та 0,1 % розчину рутину) додавали 2-3 краплі хлоридної кислоти та щіпку порошку металічного магнію; спостерігається поява червоного, що свідчить про присутність у екстракті флавоноїдів, похідних флавонону;

2) реакція з лугом: до 1 мл екстракту додавали 1-2 краплі 10 % етанольно-водного розчину калій гідроксиду; спостерігали жовте забарвлення;

3) реакція з ферум (III) хлоридом: до 1 мл екстракту додавали 1-2 краплі 10 % розчину ферум (III) хлориду; спостерігали зелене забарвлення;

4) реакція з плюмбум ацетатом: до 1 мл екстракту додавали 3-5 крапель 10 % розчину плюмбум ацетату; спостерігали осад жовтого кольору.

Для кількісного визначення флавоноїдів застосовували спектрофотометричний метод: 1 г подрібненої сировини (точна наважка), просіяної крізь сито з діаметром 2 мм, поміщали у колбу об'ємом 150 мл зі шліфом, заливали 30 мл 70 % етанолом і зважували колбу. Колбу із зворотним холодильником нагрівали на водяній бані протягом двох годин, періодично струшували для змивання часток сировини зі стінок. Після охолодження до кімнатної температури знову зважували колбу, додавали 70 % етанол до первинної маси при необхідності. Витяжку фільтрували через фільтр у колбу місткістю об'ємом 100 мл, відділяючи перші 20 мл витяжки.

1 мл витяжки досліджуваного об'єкту переносили у мірну колбу об'ємом 25 мл, добавляли 1 мл 2 % розчину алюмінію хлориду в 95 % етанолі, об'єм розчину доводили до позначки 25 мл 95 % етанолом і перемішували (випробуваний розчин). Через 40 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі Lambda 25 UV при довжині хвилі 415 нм. Як розчин порівняння використовували розчин, який містив 1 мл витягу, 2 краплі розведеної оцтової кислоти та доведений 95 % етанолом Р до позначки в мірній колбі об'ємом 25 мл. Паралельно в цих умовах вимірювали оптичну густину розчину стандартного зразку рутину, приготовленого аналогічно досліджуваному розчину [1].

2.1.2 Поліфеноли

Кількісний вміст поліфенолів у перерахунку на пірогалол в рослинній сировині визначали модифікованим методом УФ-спектрофотометрії на спектрофотометрі Lambda 25 UV [1].

Аналітичну пробу рослинної сировини подрібнювали до часток розміром 0,5–1,0 мм. Точну наважку (0,4 г) поміщали в конічну колбу об'ємом 100 мл, додавали 80 мл води очищеної та нагрівали протягом 30 хв на водяній бані, після нагрівання охолоджували під проточною водою та фільтрували у мірну колбу об'ємом 100 мл. Конічну колбу ополіскували водою очищеною та переносили рідину в мірну колбу, доводили до 100 мл (розчин А). У мірну колбу на 25 мл вносили 5 мл розчину А, доводили водою очищеною до позначки (розчин А1). У мірну колбу об'ємом 25 мл взяли 2 мл розчину А1, додавали 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву 10 мл води очищеної перемішували та доводили до позначки натрію карбонатом Р (розчин А2). Через 30 хв вимірювали оптичну густину за довжини хвилі 760 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі Lambda 25 UV (Perkin Elmer, USA), використовуючи воду очищену як компенсаторну рідину. Паралельно вимірювали оптичну густину стандартного розчину пірогалолу, приготованого перед випробуванням [1].

Точну наважку пірогалолу (0,05 г), вміщували мірну колбу об'ємом 100 мл і розчиняли у воді очищеній (розчин В). У мірну колбу на 100 мл вносили 5 мл розчину 1, доводили водою очищеною до позначки (розчин В1). У мірну колбу на 25 мл вміщували 2 мл розчину 2, додавали 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву, 10 мл води очищеної перемішували та доводили до позначки натрію карбонатом Р (розчин В2). Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину В2 за довжини хвилі 760 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, як компенсаторну рідину використовували воду очищену [9].

2.1.3 Кислоти гідроксикоричні

Для виявлення даної групи сполук використовували етанольно-водну витяжку та проводили реакцію з 1 % розчином ферум (III) хлориду, спостерігали зелено-сіре забарвлення, яке свідчить про наявність у досліджуваному об'єкті сполук фенольної природи, в тому числі кислот гідроксикоричних.

Кількісне визначення кислот гідроксикоричних у дягелі лікарському ґрунтується на спектофотометричному методі.

2,0 г точно зваженої подрібненої сировини додавали у колбу місткістю 200 мл і заливали 70 мл 20 % етанолу Р. Після цього колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на водяному нагрівнику протягом 15 хвилин. Екстракцію проводили тричі. Отриманий екстракт охолоджували і фільтрували через паперовий фільтр, використовуючи лійку Бюхнера. Переносили витяг кількісно у мірну колбу об'ємом 250 мл і доводили об'єм розчину до мітки 20 % етанолом Р (розчин А). У мірну колбу об'ємом 50 мл додавали 1 мл розчину А і також доводили до мітки 20 % етанолом Р. Оптичну густина розчину вимірювали за допомогою спектрофотометра Lambda 25 UV при довжині хвилі 327 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Для порівняння використовували 20 % етанол Р.

Вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та на абсолютно суху сировину у відсотках (X) обчислювали за формулою

$$X = \frac{A \times 250 \times 50 \times 100}{E_{1cm}^{1\%} \times m \times 1 \times (100 - W)} \quad (2.1)$$

де: А – оптична густина досліджуваного розчину;

250 – об'єм розчину, мл;

m – маса сировини, г;

$E_{1cm}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорогенової кислоти (531);

W – втрата в масі при висушуванні, %.

2.1.4 Кумарини

Кількісний вміст суми похідних кумаринів визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Lambda 25 Perkin Elmer [31]. Виділення суми кумаринів проводили за допомогою екстракції спиртовими сумішами з подальшою обробкою одержаного залишку неполярним розчинником. Для аналізу брали метанольний екстракт і хлороформ у співвідношенні 15:85, потім додавали воду очищену і 2 % розчин NaCl, перемішуючи отриману суміш упродовж 2 хв., залишали до повного розділення фаз. Верхній водний шар переносили в епандорфи з додаванням води очищеної. Оптичну густина отриманого розчину виміряли на спектрофотометрі Lambda 25 Perkin Elmer, у перерахунку на псорален при довжині хвилі 290 нм. Розрахунок проводили за формулою (2.2):

$$X=(A \times 100 \times 100 \times 10) / (650 \times m \times 20 \times (100 - W)), \quad (2.2)$$

де:

A – оптична густина досліджуваного розчину при 290 нм;

650 – питомий показник поглинання псоралену при 290 нм;

m – маса наважки сировини, г;

W – втрата у масі при висушуванні, %.

2.1.5 Леткі сполуки

Якісний склад та вміст (мкг/г) летких сполук визначали хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973.

Наважку рослинної сировини (1,05 г) вносили до віали об'ємом 20 мл, з додаванням внутрішнього стандарту – тридекану – із розрахунку 30 мкг на вагу сировини, для подальшого розрахунку концентрації внутрішнього стандарту. До цієї віали додавали 10 мл води очищеної й відганяли леткі сполуки водяною парою протягом 2 годин. Після перегонки леткі речовини, адсорбовані на внутрішній поверхні зворотнього холодильника, змивали, повільно додаючи 3 мл особливо чистого пентану, в суху віалу об'ємом 10 мл. Змив концентрували у потоці (100 мл/хв) чистого нітрогену до залишкового об'єму екстракту 100 мкл, який повністю відбирали за допомогою хроматографічного шприцу.

Для визначення якісного складу та кількісного вмісту летких сполук використовували метод газової хроматографії на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором та капілярною колонкою HP-5ms (внутрішній діаметр – 0,25 мм, довжина – 30 м). Умови хроматографування: швидкість газу-носія (гелію) – 1,0 мл/хв; температура нагрівача введення проби – 250 °C; температура термостату програмувалася від 50 до 320 °C зі швидкістю 4 град/хв [21].

Для ідентифікації компонентів отримані спектри розглядали на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, а також шляхом порівняння отриманих результатів з даними бібліотек мас-спектрів NIST08 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS и NIST 08.

2.2 Дослідження елементного складу листків дягелю лікарського

Встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту макро- і мікроелементів у зразках досліджуваних видів сировини листків дягелю лікарського проводили методом атомно-адсорбційної спектроскопії (ААС) з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї [8].

Пробопідготовку зразків сировини здійснювали методом сухого і вологого (для визначення кадмію) озолення. Сухе озолення полягало у

спалюванні досліджуваної подрібненої сировини у муфельній печі при температурі 450-500 °С, впродовж 6 год. Для проведення вологого озолення до наважки подрібненої повітряно-сухої сировини масою 0,1 г додавали 10 % розчин калію біхромату і 10 мл кислоти сульфатної, кип'ятили до прозорості розчину, який потім висушували в сушильній шафі і сухий залишок використовували для подальшого аналізу.

Атомно-абсорбційний аналіз проводили на ААС С-115 ПК. Атомізація хімічних елементів здійснювалася у повітряно-ацетиленовому полум'ї, при довжині хвилі 220-340 нм. Калібрувальну криву будували в залежності середніх значень поглинання розчинів порівняння солей металів від їх концентрації. Для кожного елемента була досягнута строга лінійність з використанням п'яти калібрувальних розчинів в інтервалі вимірюваних концентрацій. Максимальна відносна похибка вимірювання при довірчій ймовірності 0,95 і п'яти паралельних вимірюваннях становила $\pm 5 \%$.

Радіонуклідним рентгенофлуоресцентним методом аналізу визначали вміст аргентуму, барію, бром, стронцію, рубідію, молібдену та церію. Вимірювання проводили на флуоресцентному ренгенорадіометричному спектрометрі з кремній-літєвим детектором й ізотопним збудженням. Джерелом збудження були ^{109}Cd , ^{55}Fe і ^{241}Am .

Чутливість даного методу поступово змінювалася від 0,5 % до 0,001 %, відносне стандартне відхилення не перевищувало $\pm 20 \%$.

Вміст кальцію та магнію у досліджуваних об'єктах визначали титриметрично.

2.3 Визначення числових показників листків дягелю лікарського

Доброякісність сировини залежить від того, наскільки вона відповідає числовим показникам встановлених вимогами нормативної документації. Тому з метою встановлення доброякісності листків дягелю лікарського нами визначено такі показники: втрата в масі при висушуванні сировини, вміст золи загальної та золи, нерозчинної у кислоті хлористоводневій.

2.3.1 Визначення втрати в масі при висушуванні листків дягелю лікарського

Аналітичну пробу сировини подрібнювали до розміру частинок близько 1 мм, перемішували, відбирали три наважки масою 3,0 г, зважували з похибкою $\pm 0,01$ г. Кожну наважку поміщали в попередньо висушений і зважений з кришкою та без кришки бюкс і ставили у нагріту до 100-105°C сушильну шафу. Перше зважування проводили через 2 години. Висушування проводили до досягнення постійної маси. Постійна маса вважалася досягнутою, коли різниця між двома зважуваннями після 30 хв висушування і 30 хв охолодження в ексікаторі не перевищували 0,01 г. Втрату в масі при висушуванні (X) у відсотках розраховували за формулою:

$$X = (m - m_1) * 100 / m \quad (2.3)$$

Де: m - маса сировини до висушування, г;

m_1 – маса сировини після висушування, г.

Результати визначення втрати в масі при висушуванні в досліджуваних об'єктах сировини наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Визначення втрати в масі при висушуванні у листках дягелю лікарського

Сировина	Втрата в масі при висушуванні, %
Листки	12,29 \pm 0,19

Таким чином, втрата в масі при висушуванні у листках дягелю лікарського становить 12,29 \pm 0,19 %.

2.3.2 Визначення загальної золи у листках дягелю лікарського

Близько 5,0 г (точна наважка) подрібнених листків дягелю лікарського поміщали в попередньо прожарений і точно зважений фарфоровий тигель, рівномірно розподіляючи сировину по дну тигля. Потім тиглі обережно нагрівали на електричній плитці, даючи сировині згоріти при як можливо більш низькій температурі. Спалювання частинок вугілля, що залишилися, проводили в муфельній печі при температурі 400 °С. Залишок охолоджували, змочували водою, випарювали на водяній бані та прожарювали. Прожарювання вели при слабкому червоному прокалюванні (при температурі близько 500° С) до постійної маси, уникаючи сплавлення золи та спікання її зі стінками тиглю. Після закінчення прожарювання тигель охолоджували в ексикаторі та зважували.

Вміст загальної золи у листках дягелю лікарського (X , %) розраховували за формулою:

$$X = (m_2 - m_1) * 100 * 100 / m * (100 - W), \quad (2.4)$$

Де: m_2 – маса тигля з сировиною, г;

m_1 – маса тигля з золою, г;

m – маса сировини, г;

W – вологість сировини, %.

Вміст загальної золи в рослинній сировині вказує на кількість неорганічних речовин, які залишаються після повного згоряння сировини. Це можуть бути мінеральні солі, металокомплекси та інші неорганічні складові. Визначення вмісту загальної золи є важливим для оцінки якості сировини та її використання у виробництві.

Результати визначення загальної золи в досліджуваній сировині наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - Визначення загальної золи у листках дягелю лікарського

Сировина	Вміст, %
Листки	7,44 ± 0,21

Таким чином, вміст загальної золи у листках дягелю лікарського склав 7,44 ± 0,21 %.

2.3.3 Визначення вмісту золи, нерозчинної в кислоті хлористоводневій, в листках дягелю лікарського

До залишку в тиглі, отриманого після визначення загальної золи, додавали 15 мл 10 % розчину кислоти хлоридної, тигель закривали годинниковим склом і нагрівали 10 хв на киплячій водяній бані. До вмісту тигля додавали 5 мл гарячої води, обмиваючи нею годинникове скло. Отриману рідину фільтрували через беззольний фільтр, переносячи на нього залишок з допомогою гарячої води. Фільтр із залишком промивали гарячою водою до негативної реакції на хлориди в промивних водах, переносили в той же тигель, висушували, спалювали, прокалювали до постійної маси. Вміст золи, нерозчинної в кислоті хлористоводневій (X, %), розраховували за формулою:

$$X = (m_2 - m_1) * 100 * 100 / m * (100 - W) \quad (2.5)$$

Де: m_2 - маса тигля з сировиною, г;

m_1 – маса тигля з золюю, г;

m – маса сировини, г;

W – вологість сировини, %.

Результати визначення золи, нерозчинної в кислоті хлоридній, в досліджуваній сировині наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 - Визначення золи, нерозчинної в кислоті хлоридній, у листках дягелю лікарського

Сировина	Вміст, %
Листки	3,64 ± 0,08

Таким чином, вміст золи, нерозчинної в кислоті хлоридній, у листках дягелю лікарського становить $3,64 \pm 0,08$ %.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ І КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ДЯГЕЛЮ ЛІКАРСЬКОГО ЛИСТКІВ

Згідно з даними літературних джерел дягель лікарський використовують у фітотерапії, як засіб, який підвищує жовчовиділення, секрецію шлункового соку, посилює моторику кишечника та пригнічує бродіння. БАР, що містять листки дягелю лікарського чинять протизапальну та відхаркувальну дію [30].

У зв'язку з недостатнім використанням природних ресурсів та потенціалу листків дягелю лікарського в науковій фармації і медицині, важливо провести комплексне фармакогностичне дослідження цього об'єкту.

Нами проведено виявлення якісного складу і визначення кількісного вмісту основних груп біологічно активних речовин у досліджуваній сировині – флавоноїдів, поліфенолів, кислот гідроксикоричних, кумаринів, летких сполук, а також визначено наявність та кількісний вміст макро- і мікроелементів.

3.1 Визначення суми флавоноїдів

Флавоноїди часто використовуються у фітопрепаратах через свої потенційні корисні властивості для здоров'я. Вони проявляють антиоксидантні властивості, які допомагають захищати клітини від пошкоджень вільними радикалами. Також флавоноїди відомі своєю здатністю підтримувати здоров'я серця та судин, знижувати запалення та покращувати кровообіг. Деякі фітопрепарати з флавоноїдами можуть використовуватися для підтримки імунної системи, полегшення алергічних реакцій або навіть для зниження ризику розвитку певних хронічних захворювань [16].

Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст суми флавоноїдів у листках дягелю лікарського, за методикою наведеною в розділі 2, п. 2.1.1.

Результати досліджень показали, що загальний кількісний вміст суми флавоноїдів у листках досліджуваної рослини становив $(4,74 \pm 0,01)$ %, у перерахунку на рутин, наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Кількісний вміст суми флавоноїдів у сировині листків дягелю лікарського

Група БАР	Кількісний вміст, % в перерахунку на рутин у листках дягелю лікарського
Сума флавоноїдів	4,74±0,01 %

Примітка. Вірогідність похибки $P < 0,05$.

3.2 Визначення суми поліфенолів

Фенольні сполуки є важливим класом вторинних метаболітів рослин, які відіграють вирішальну фізіологічну роль протягом життєвого циклу рослини. Фенольні сполуки виробляються в рослинах в оптимальних і неоптимальних умовах і відіграють ключову роль у процесах розвитку, таких як поділ клітин, гормональна регуляція, фотосинтетична активність, мінералізація поживних речовин і розмноження. Рослини виявляють підвищений синтез поліфенолів, таких як фенольні кислоти та флавоноїди, в умовах абіотичного стресу, що допомагає рослинам справлятися з обмеженнями навколишнього середовища. Шлях біосинтезу фенілпропаноїдів активується в умовах абіотичного стресу (посуха, важкі метали, солоність, висока/низька температура та ультрафіолетове випромінювання), що призводить до накопичення різних

фенольних сполук, які, серед інших ролей, мають потенціал поглинати шкідливі активні форми кисню [31].

Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст суми поліфенолів у листках дягелю лікарського, за методикою наведеною в розділі 2, п. 2.1.2.

Як свідчать результати дослідження, вміст суми поліфенолів у листках досліджуваної рослини становив $(4,19 \pm 0,02)$ % , у перерахунку на пірогалол (табл. 3.2, рис. 3.1).

Таблиця 3.2 - Кількісний вміст суми поліфенолів у сировині листків дягелю лікарського

Група БАР	Кількісний вміст, % в перерахунку на пірогалол у листках дягелю лікарського
Сума поліфенолів	$4,19 \pm 0,02$ %

Примітка. Вірогідність похибки $P < 0,05$.

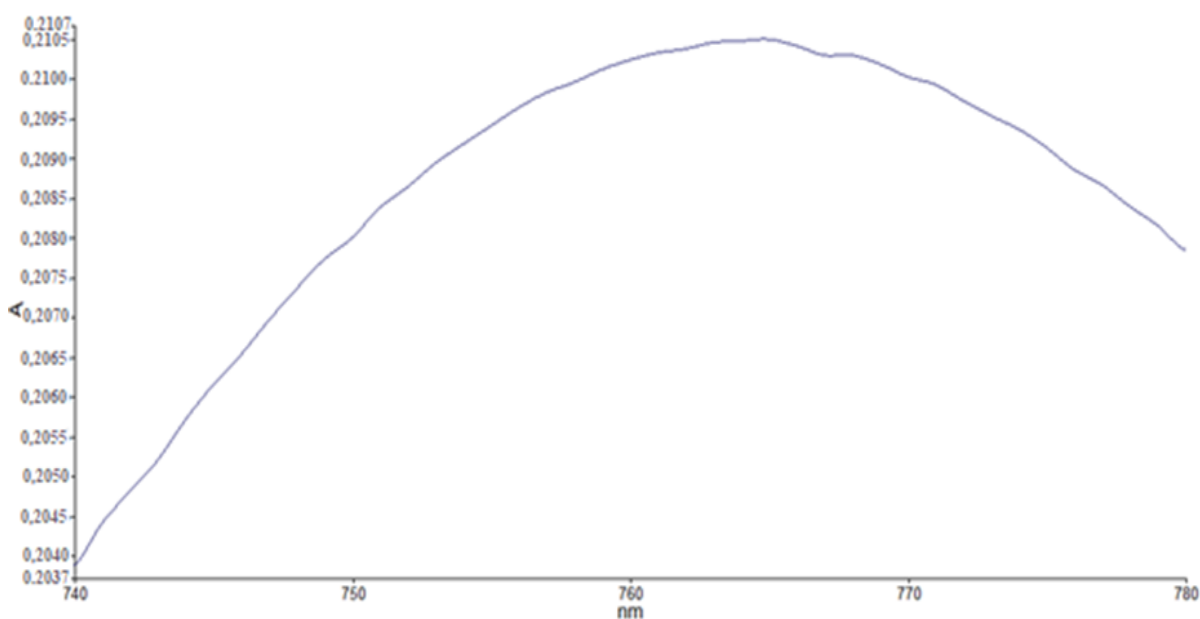


Рисунок 3.1 - УФ-спектр визначення суми поліфенолів у листках дягелю лікарського

3.3 Визначення суми кислот гідроксикоричних

Гідроксикоричні кислоти є найбільш поширеними феноловими кислотами в рослинах. Загалом їх можна визначити як сполуки, отримані з коричної кислоти. Вони присутні у високих концентраціях у багатьох лікарських рослинах [26].

Корична кислота привернула велику увагу в східних дослідженнях, де її використовували як антиоксидант у харчових добавках в Азії та особливо в медичних дослідженнях у Китаї після того, як було доведено, що вона є ефективним компонентом лікарських трав, що використовуються традиційною медициною.

Корична кислота - це фенольна кислота, широко поширена в рослинному світі. Вона представляє широкий спектр потенційних терапевтичних ефектів, корисних для лікування раку, діабету, легневих та серцево-судинних захворювань, а також печінкових, нейро- та фотозахисних ефектів, а також проявляє антимікробну та протизапальну дію. Загалом, фармацевтичний потенціал коричної кислоти можна пояснити її здатністю поглинати вільні радикали [26].

Кількісний вміст суми кислот гідроксикоричних у перерахунку на кислоту хлорогенову у листках дягелю лікарського визначали спектрофотометричним методом за методикою наведеною в розділі 2, п. 2.1.3 даної роботи.

Результати кількісного вмісту суми ГКК у досліджуваному об'єкті представлено в таблиці 3.3.

Результати досліджень показали, що вміст суми ГКК у листках дягелю лікарського становить $3,59 \pm 0,02$ % (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Кількісний вміст суми кислот гідроксикоричних у сировині листків дягелю лікарського

Група БАР	Кількісний вміст, % в перерахунку на кислоту хлорогенову у листках дягелю лікарського
Сума ГКК	3,59±0,01 %

Примітка. Вірогідність похибки $P < 0,05$.

3.4 Визначення суми кумаринів

Кумарини з'явилися як сполуки, що мобілізують залізо, які виділяються корінням рослин і сприяють поглинанню заліза з ґрунтів. Представники сімейства кумаринів зустрічаються в багатьох видах рослин. Крім їх ролі в поглинанні заліза, кумарини були ретельно вивчені щодо їх потенціалу для боротьби з інфекціями у рослин. Активність кумарину варіюється від протимікробної та противірусної до антикоагулянтної та протипухлинної [33].

Кількісний вміст суми похідних кумаринів було визначено спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Lambda 25 Perkin Elmer.

Результати кількісного вмісту суми похідних кумаринів у листках дягелю наведено в таблиці 3.4.

Встановлено, що вміст суми кумаринів у перерахунку на псорален у листках дягелю лікарського становить $2,13 \pm 0,01\%$.

Таблиця 3.4 - Кількісний вміст похідних кумаринів у листках дягелю лікарського

Група БАР	Кількісний вміст, % в перерахунку на псорален у листках дягелю лікарського
Сума кумаринів	3,59±0,01 %

Примітка. Вірогідність похибки $P < 0,05$.

3.5 Визначення летких сполук

Компонентний склад та кількісний вміст (мкг/г) летких сполук досліджували хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973.

Хроматограму летких сполук листків дягелю лікарського наведено на рисунку 3.2. Результати визначення компонентного складу летких сполук наведено у таблиці 3.5.

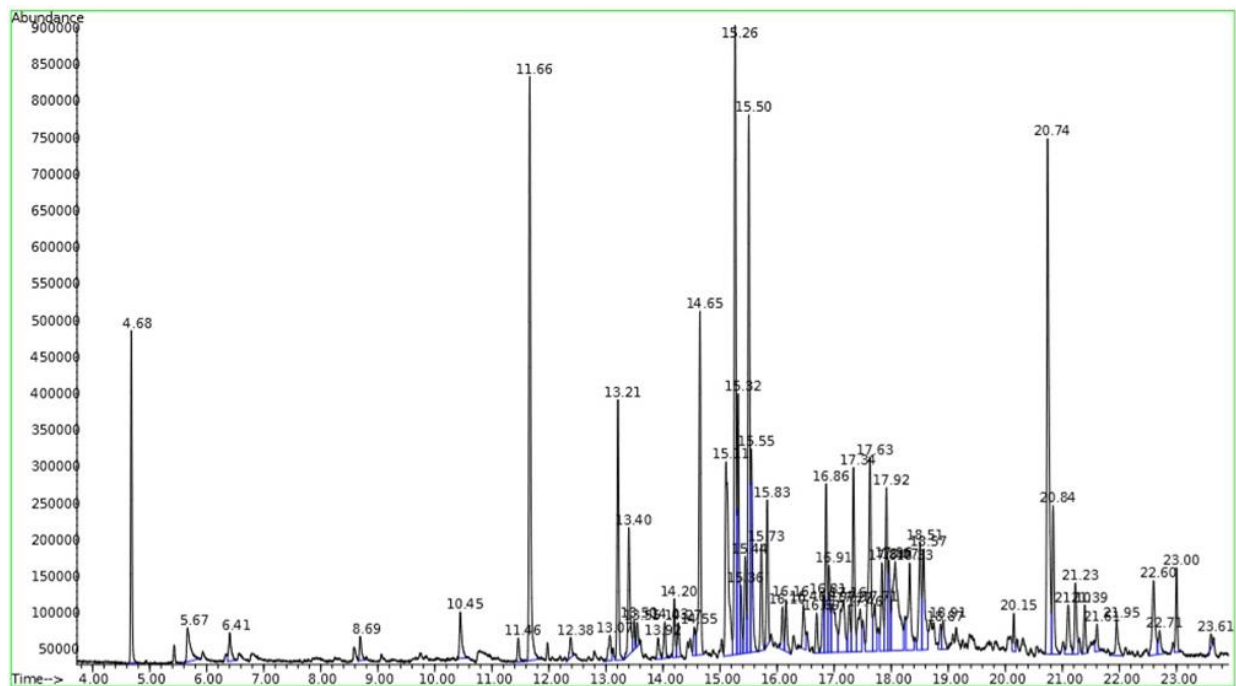


Рисунок 3.2 - ГХ/МС- хроматограма летких сполук у листках дягелю лікарського

Таблиця 3.5 – Вміст летких сполук (мкг/г) у листках *Angelica archangelica* L.

Компонент летких сполук	Час утримування, хв	Листки дягелю лікарського, мкг/г
α -пінен	4.68	39,02
β -мірцен	5.67	11,21
3- <i>n</i> -ментен	6.41	6,59
ізорборнеол	8.69	4,64
анізол	10.45	9,82
борніл ацетат	11.46	4,20
тридекан	11.72	Внутрішній стандарт
копаен	13.21	39,02
каріофілен	14.03	6,53
(-)-спатуленол	14.55	5,43
α -каріофілен	14.65	56,19
α -куркумен	15.11	58,08

α -бергамотен	15.26	100,84
γ -муролен	15.36	9,69
α - муролен	15.44	17,77
α -фарнезен	15.5	83,04
β -бісаболен	15.55	34,68
δ -аморфен	15.84	22,51
β -гвайєн	16.1	7,22
<i>транс</i> -хризантемал	17.6	11,45
α -бісаболол	18.51	23,30
<i>цис</i> -пінан	20.75	100,74

У листках дягелю лікарського ідентифіковано 22 леткі сполуки. Найбільший вміст таких компонентів : α -бергамотен (100,84 мкг/г), *цис*-пінан (100,74 мкг/г) та α -фарнезен (83,04 мкг/г).

α -бергамотен чинить антисептичну, жарознижувальну, ранозагоювальну, спазмолітичну, в'язучу дії, α -фарнезен та *цис*-пінан – протизапальну та протимікробну дії.

3.6 Визначення елементного складу листків дягелю лікарського

Макро- та мікроелементи беруть участь у забезпеченні оптимального функціонування організму людини.

Нами досліджено елементний склад листків дягелю лікарського методом атомно-адсорбційної спектроскопії (ААС) з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї (п. 2.2).

У результаті досліджень встановлено, що листки досліджуваного об'єкту багаті на макро- і мікроелементи (табл. 3.6).

У результаті проведеного дослідження встановлено наявність та визначено кількісний вміст 14 елементів у листках дягелю лікарського: 4 –

макроелементів (K, Na, Ca, Mg,) і 10 – мікроелементів (Fe, Co, Al, Mn, Pb, Ni, Mo, Si, Cu, Zn) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 - Вміст макро- і мікроелементів у листках дягелю лікарського

Зразок	Вміст елемента, мг/100г													
	Fe	Co	Al	Mn	Mg	Pb	Ni	Mo	Ca	Si	Cu	Zn	Na	K
Листки дягелю лікарсько го	15,8	<0,03	16,24	4,8	1206	0,03	0,62	0,03	1116	58	0,74	7,6	613	1843

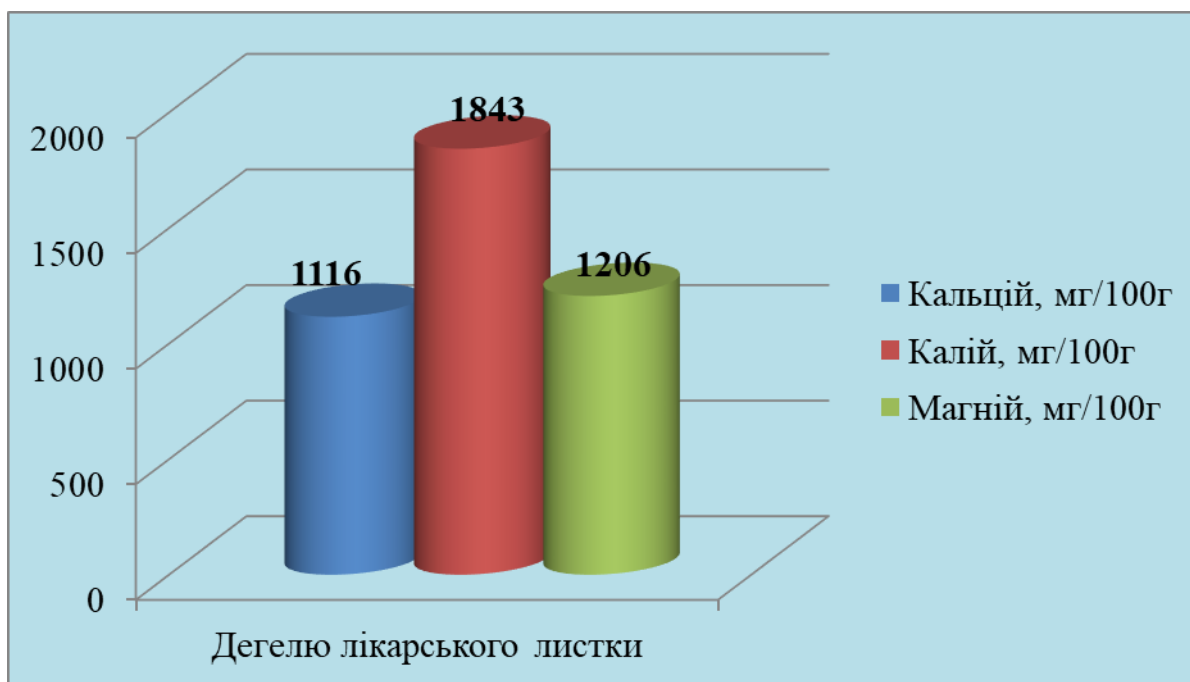


Рисунок 3.3 - Вміст макроелементів у листках дягелю лікарського

Проаналізувавши отримані дані у листках дягелю лікарського можемо спостерігати високий вміст таких макроелементів: Кальцій (1116 мг/100г), Калій (1843 мг/100г) та Магній (1206 мг/100г) (рис. 3.3). Кальцій є важливим мінералом для здоров'я кісток і зубів, також він відіграє ключову роль у

функціонуванні м'язів, допомагаючи їм правильно скорочуватися та розслаблятися. Крім того, кальцій необхідний для здорової роботи серця, допомагаючи контролювати ритм серцевих скорочень і забезпечуючи правильне згортання крові, бере участь у передачі нервових імпульсів, що регулюють багато фізіологічних процесів у організмі.

Калій відіграє ключову роль у регулюванні водного балансу та електролітного балансу в організмі. Він допомагає підтримувати нормальний рівень рідини в клітинах та тканинах, а також контролює електричну активність клітин, зокрема м'язів і нервів. Крім того, калій бере участь у метаболізмі глюкози, що важливо для забезпечення енергії клітин.

Магній є ключовим елементом у багатьох фізіологічних процесах, зокрема у роботі м'язів і нервової системи. Магній сприяє збудженню м'язів і передачі нервових сигналів, допомагаючи підтримувати нормальний ритм серця та зменшуючи ризик розвитку серцевих захворювань.

Тому листки дягелю лікарського, через високий вміст кальцію, калію та магнію, можна рекомендувати при захворюваннях зумовлених дефіцитом цих макроелементів.

ВИСНОВКИ

1. Проведено фітохімічне дослідження дягелю лікарського листків. Методами фітохімічного аналізу у листках дягелю лікарського встановлено наявність флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, кумаринів та летких сполук, які забезпечують фармакологічну активність досліджуваної рослини.
2. Визначено у листках дягелю лікарського кількісний вміст суми кислот гідроксикоричних, суми поліфенолів, суми флавоноїдів та суми кумаринів, вміст яких становив у $(3,59 \pm 0,01) \%$, $(4,19 \pm 0,02) \%$, $(4,74 \pm 0,01) \%$ та $(2,13 \pm 0,01) \%$, відповідно.
3. Методом ГХ/МС у листках дягелю лікарського визначено якісний склад та встановлено кількісний вміст летких сполук, з яких ідентифіковано 22 компоненти. Найбільшу кількість становлять: α -бергамотен (100,84 мкг/г), цис-пінан (100,74 мкг/г) та α -фарнезен (83,04 мкг/г).
4. Досліджено якісний склад і кількісний вміст макро- і мікроелементів у дягелю лікарського листках. Виявлено 14 елементів: 4 макро- (К, Са, Na, Mg), 10 мікроелементів. Найбільший вміст у листках становили калій, кальцій та магній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. Х.: Держ. п-во “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. Т.3. 732 с.
2. Дітріх І. В., Турковська Ю. Л. Функціональні властивості дягелю лікарського та сфери його застосування. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю *«Інноваційні технології в готельно-ресторанному та туристичному бізнесі»*. К.: НУХТ, 2017 р. 305 с.
3. Дослідження відхаркувальної активності густих екстрактів дягелю лікарського / І. М. Потішний, С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, О. Л. Демидяк. *Медична та клінічна хімія*. №4. С. 96-100.
4. Дослідження вмісту гідроксикоричних кислот у дягелі лікарському та айстрі новобельгійській / Л. В. Слободянюк, І. С. Гуменюк, В. П. Сагадюк, Д. В. Демидяк. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю *«Запорізький фармацевтичний форум - 2023»* 23-24 листопада 2023 р. Запоріжжя, 2023. С. 127.
5. Дослідження дубильних речовин у сировині дудника лісового і дягелю лікарського методом високоефективної рідинної хроматографії / І. М.

Потішний, В. В. Юрків, Л. В. Слободянюк [та ін.]. *Медична та клінічна хімія*, №3. С. 70-75.

6. Дослідження кумаринів дягелю лікарського методом вискоелективної рідинної хроматографії / С. М. Марчишин, І. М. Потішний, Л. В. Слободянюк, Е. А. Паращук. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 2. С. 75–79.

7. Еколого-біологічні особливості дягелю лікарського в умовах Полісся України / М. М. Світельський, О. В. Іщук, М. І. Федючка [та ін.]. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2016. № 26(8). С. 165-171.

8. Карпюк У. В., Кисличенко В. С. Аналіз елементного складу вегетативних та генеративних органів кукурудзи звичайної. *Фітотерапія*. Часопис. 2014. № 3. С. 52-58.

9. Марчишин С. М. Дослідження фенольних сполук у сировині дягелю лікарського (*Angelica archangelica* L.). *Медична та клінічна хімія*. № 4. С. 80-84.

10. Марчишин С. М., Потішний І. М.. Морфологоанатомічний аналіз листя дудника лісового (*Angelica sylvestris* L.) і дягеля лікарського (*Angelica archangelica* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2014. №5. С. 86-92.

11. Паращук Е. А., Марчишин С. М., Слободянюк Л. В. Дослідження похідних кумаринів бедринцю ломикаменевого (*Pimpinella saxifrage* L.). *Фітотерапія*. Часопис. 2019. № 1. С. 66-70.

12. Солодовниченко Н. М., Журавльов М. С., Ковальов В. Н. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікар. рослин / Харків: Вид-во НФАУ. Золоті сторінки, 2001. 408 с.

13. *Angelica archangelica* L.-A phytochemical and pharmacological review / A. Maurya, S. C. Verma, V. Gupta, M. B. Shankar. *Asian Journal of Research in Chemistry*. 2017. № 10(6). P. 852-856.

14. *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* L.: essential oils and antioxidant activity evaluation / H. G. Ağalar, F. Göger, B. Demirci [et al.]. *Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering*. 2020. № 21(1). P. 39-48.

15. Antiviral effect of compounds derived from *Angelica archangelica* L. on Herpes simplex virus-1 and Coxsackievirus B3 infections / B. Rajtar, K. Skalicka-Woźniak, Ł. Świątek [et al.]. *Food and Chemical Toxicology*. 2017. № 109. P. 1026-1031.
16. Are flavonoids effective antioxidants in plants? Twenty years of our investigation / G. Agati, C. Brunetti, A. Fini [et al.]. *Antioxidants*. 2020. №9(11). P. 1098.
17. A review of the composition of the essential oils and biological activities of *Angelica* species / K. Sowndhararajan, P. Deepa, M. Kim [et al.]. *Scientia pharmaceutica*. 2017. № 85(3). P. 33.
18. A systematic study of North American *Angelica species* (*Apiaceae*) based on nrDNA ITS and cpDNA sequences and fruit morphology / C. Y. Liao, Q. Gao, D. S. Katz-Downie, S. R. Downie. *Journal of Systematics and Evolution*. 2022. № 60(4). P. 789-808.
19. Bhat Z. A., Kumar D., Shah M. Y. *Angelica archangelica* Linn. is an angel on earth for the treatment of diseases. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2011. №1(1). P. 36-50.
20. Biological and Chemical Diversity of *Angelica archangelica* L.—Case Study of Essential Oil and Its Biological Activity / M. Acimovic, M. Rat, L. Pezo [et al.]. *Agronomy*. 2022. №12. P. 1570.
21. Comparative analysis of essential oil containing raw materials of honeyherb (*Lippia dulcis* TREVIR.) under different growing conditions / S. Marchyshyn, L. Slobodianiuk, L. Budniak [et al.]. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. №6(46). P. 41-46.
22. Coumarins from *Angelica archangelica* Linn. and their effects on anxiety-like behavior / D. Kumar, Z. A. Bhat, V. Kumar, M. Y. Shah. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013. №40. P. 180-186.
23. Determination of amino acids of plants from *Angelica* L. genus by HPLC method / L. Budniak, L. Slobodianiuk, S. Marchyshyn [et al.]. *Pharmacia*. 2022. №69(2). P. 437-446.

24. Essential oils and supercritical CO₂ extracts of Arctic Angelica (*Angelica archangelica* L.), marsh Labrador tea (*Rhododendron tomentosum*) and common tansy (*Tanacetum vulgare*)—chemical compositions and antimicrobial activities / R. I. Korpinen, A. L. Välimaa, J. Liimatainen, S. Kunnas. *Molecules*. 2021. №26(23). P. 7121.
25. Evaluation of antiseizure activity of essential oil from roots of *Angelica archangelica* Linn. in mice / S. Pathak, M. M. Wanjari, S. K. Jain, M. Tripathi. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2010. №72(3). P. 371.
26. Hydroxycinnamic acids: Natural sources, biosynthesis, possible biological activities, and roles in Islamic medicine / H. R. El-Seedi, E. A. Taher, B. Y. Sheikh [et al.]. *Studies in natural products chemistry*. 2018. № 55. P. 269-292.
27. Joshi R. K. *Angelica* (*Angelica glauca* and *A. archangelica*) Oils. In Essential oils in food preservation, flavor and safety. *Academic Press*. 2016. P. 203-208.
28. Kaur A., Bhatti R. Understanding the phytochemistry and molecular insights to the pharmacology of *Angelica archangelica* L.(garden angelica) and its bioactive components. *Phytotherapy Research*. 2021. № 35(11). P. 5961-5979.
29. Matrix solid-phase dispersion versus ultrasound assisted extraction with solid-phase extraction in the HPLC analysis of furanocoumarins from fruits of *Archangelica officinalis* Hoffm / A. Oniszczyk, K. Skalicka-Woźniak, T. Oniszczyk [et al.]. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2014. № 25. P. 1166-1171.
30. Pavela R., Vrchotová N. Insecticidal effect of furanocoumarins from fruits of *Angelica archangelica* L. against larvae *Spodoptera littoralis* Boisd. *Industrial crops and products*. 2013. №43. P. 33-39.
31. Response of phenylpropanoid pathway and the role of polyphenols in plants under abiotic stress / A. Sharma, B. Shahzad, A. Rehman [et al.]. *Molecules*. 2019. № 24(13). P. 2452.
32. Spatiotemporal variation in the pollination systems of a supergeneralist plant: is *Angelica sylvestris* (*Apiaceae*) locally adapted to its most effective pollinators? / M. Zych, R. R. Junker, M. Nepi [et al.]. *Annals of botany*. 2019. № 123(2). P. 415-428.

33. Stringlis I. A., De Jonge R., Pieterse C. M. The age of coumarins in plant–microbe interactions. *Plant and Cell Physiology*. 2019. № 60(7). P. 1405-1419.
34. Teixidor-Toneu I., Kjesrud K., Kool A. Sweetness beyond desserts: The cultural, symbolic, and botanical history of angelica (*Angelica archangelica*) in the Nordic Region. *Journal of ethnobiology*. 2020. № 40(3). P. 289-304.
35. Variation in the essential oil composition of *Angelica archangelica* from three different altitudes in Western Himalaya, India / R. S. Chauhan, M. C. Nautiyal, R. Cecotti [et al.]. *Industrial crops and products*. 2016. № 94. P. 401-404.
36. Zalewska E., Machowicz-Stefaniak Z., Król E. Occurrence of fungi on angelica plants *Archangelica officinalis* Hoffm. *Acta Scientiarum Polonorum. Hortorum Cultus*. 2013. № 12(2).

ДОДАТКИ