

**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

\_\_\_\_\_

проф. Марчишин С.М.

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

УДК 615.014.07:582.943

**МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

**на тему:**

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ ФАРМАКОГНОСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАГОНІВ ДЕЯКИХ  
ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ ВІТЕКС (*VITEX L.*)**

Виконала студентка 5 курсу  
денної форми навчання  
спеціальності 226 "Фармація, промислова фармація"

\_\_\_\_\_ Голенко Аліна Сергіївна

Науковий керівник:

доктор фармац. наук, доцент

\_\_\_\_\_

Шанайда М.І.

**ТЕРНОПІЛЬ 2023**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
Розділ I. СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАКОГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У МЕДИЦИНІ ВИДІВ РОДУ ВІТЕКС ( <i>VITEX L.</i> )	8
1.1. Ботанічний опис та розповсюдження деяких видів і підвидів вітексів	9
1.2. Хімічний склад, біологічна дія та застосування видів Вітекс у науковій та народній медицині	13
Розділ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	23
2.1. Об'єкти досліджень та особливості заготівлі сировини	23
2.2. Методи фармакогностичного дослідження сировини	25
Розділ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	30
3.1. Аналіз якісного складу та компонентного вмісту терпеноїдів	30
3.2. Ідентифікація гідроксикоричних кислот	39
3.3. Аналіз складу та компонентного вмісту органічних кислот	41
3.4. Порівняльний морфолого-анатомічний аналіз пагонів перспективних видів	48
ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	54
ДОДАТКИ	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАД – біологічно активна добавка;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГРВЗ – гостре респіраторне вірусне захворювання;

ГХ-МС – газова хроматографія з мас-спектрометрією;

ДФУ – Державна Фармакопея України;

СЗ – стандартний зразок речовини;

УФ – ультрафіолетовий діапазон;

ТШХ – тонкошарова хроматографія;

$R_f$  – коефіцієнт утримання у ТШХ.

## ВСТУП

Сучасна фітотерапія охоплює поєднання практик народної медицини різних країн на основі досвіду багатьох попередніх поколінь, а також наукових даних (експериментальних та клінічних досліджень) [16]. Вона надає цінні рекомендації щодо вибору, підготовки і застосування рослинних препаратів для лікування та профілактики цілої низки захворювань.

Ліки на основі рослинної сировини успішно застосовуються в комплексному лікуванні шкірних захворювань, ГРВЗ, бронхіту, діабету, жовтяниці, гіпертонії, неврозів, раку та багатьох інших захворювань [54, 40]. Країни з древніми цивілізаціями, такі як Індія, Китай, Південна Америка та Єгипет, досі використовують сотні і навіть тисячі рослинних засобів для лікування різноматнітних недуг. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 60 % населення світу покладається на фітотерапію, і близько 80% населення країн, що розвиваються, майже повністю залежать від неї у своїх потребах первинної медичної допомоги [40].

Використання лікарських засобів рослинного походження для профілактики та лікування різних захворювань зростає у всьому світі, оскільки вони є безпечніші, ніж їхні синтетичні аналоги, і мають значну ефективність, особливо в лікуванні хронічних недуг. Разом з ним, деякі дослідження задокументували токсичність і побічні ефекти певних фітопрепаратів і рослинних компонентів, особливо тих які містять кардіостероїди, алкалоїди тощо [20].

Незважаючи на велику кількість нових синтетичних лікарських засобів, які широко застосовуються в медичній практиці, препарати природного походження не втрачають своєї актуальності та користуються популярністю серед споживачів; таким чином, вони займають важливе місце на сучасному фармацевтичному ринку. До прикладу, у США майже 26 % усіх лікарських засобів на фармринку становлять препарати рослинного походження [1].

На сьогодні визнано, що ефірні олії, виділені з лікарських рослин, є перспективним джерелом для розробки нових рослинних лікарських засобів, що можуть стати альтернативою синтетичним препаратам для лікування багатьох недуг, зокрема: інфекційні захворювання, хронічні запалення, тривожні стани тощо [11]. Оскільки стійкість до антибіотиків є серйозною проблемою для здоров'я людей у всьому світі, ефірні олії рослин розглядаються як перспективні антимікробні засоби, які не мають здатності викликати антибіотикорезистентність [55, 42]. Значний інтерес з фітохімічної точки зору викликають й інші групи біологічно активних речовин з рослин, які мають низьку токсичність та значну ефективність, а саме: тритерпеноїди, поліфеноли, органічні кислоти тощо [6].

Рід Вітекс (*Vitex* L.) належить до родини Глухокропивових (*Lamiaceae* Martinov). Таксономічна характеристика роду *Vitex* на сьогодні залишається неоднозначною, оскільки в науковій літературі можна зустріти інформацію як про приналежність цього роду до родини *Verbenaceae*, так і про його віднесення до родини *Lamiaceae* (у більш сучасних джерелах). До 1992 року його відносили до *Verbenaceae* [44 ].

Цей рід налічує понад 200 видів та немало підвидів деревних рослин, які поширені, як правило, в субтропічних і тропічних регіонах Землі. Деякі види зараз культивують в Україні завдяки їхнім декоративним властивостям [7,70 ]. Види роду *Vitex* L. застосовують у народній медицині різних країн, а також як декоративні рослини; в народному господарстві вони є джерелом цінної деревини та приправами у кулінарії.

Види цього роду — чагарники або дерева з супротивними пальчастоскладними листками. Вони накопичують різноманітні біологічно активні речовини і мають немало цінних лікувальних властивостей. Декілька видів цього роду мають важливе медичне значення, серед яких плоди *V. agnus-castus* L., що використовуються переважно для лікування порушень жіночої репродуктивної сфери. Плоди *V. agnus-castus* L. є фармакопейною сировиною [3, 66 ]. Препарати на їхній основі використовуються в офіційній медицині для

лікування порушень менструального циклу, симптомів менопаузи, циклічного болю у молочних залозах тощо [66, 44 ]. Також застосовують для зменшення передменструальної напруги та тривожності, лікування деяких симптомів менопаузи та гормонально індукованої вугревої хвороб [ 46 ].

Загальна англійська назва "chaste tree" («цнотливе дерево») традиційно відноситься до виду вітекс священний (*V. agnus-castus*), хоча також застосовується і до інших видів вітексів.

Крім плодів, науковці досліджували хімічний склад та фармакологічну активність листків, квіток, пагонів та плодів видів із роду Вітекс, що зростають в різних регіонах світу [48,60]. Ефірні олії, поліфеноли, іридоїдні глікозиди, тритерпеноїди, та дитерпеноїди складають основні класи фітокомпонентів у сировині рослин цього роду.

Нещодавно методом молекулярного докінгу було здійснено скринінг потенційних біоактивних сполук вітексу китайського (*V. negundo*) щодо інфекції COVID-19. Молекулярно-докінговий аналіз показав, що тритерпенова олеанолова кислота утворює досить стабільний комплекс, тоді як інші фітосполуки – урсолова кислота, 3 $\beta$ -ацетоксиолеан-12-ен-27-олова кислота та ізовітексин природних сполук *V. negundo* – трохи менш стабільні комплекси. Загалом, ці рослинні компоненти є досить багатим ресурсом для виробництва нових противірусних препаратів для боротьби із COVID-19 [39].

Ми припустили, що порівняльний фітохімічний аналіз ефірних олій та органічних кислот з квітухих пагонів трьох представників роду *Vitex* (*V. negundo* L., *V. negundo* var. *cannabifolia* (Siebold & Zucc.) Hand.-Mazz. і *V. agnus-castus*), які успішно інтродуковані на території України, є досить актуальним для подальших фітохімічних досліджень.

**Мета роботи:** порівняльний фармакогностичний аналіз квітухих пагонів перспективних представників роду *Vitex*: *V. agnus-castus*, *V. negundo* і *V. negundo* var. *cannabifolia*.

Для реалізації поставленої мети необхідно було виконати наступні **завдання:**

- ✓ провести аналіз даних наукової літератури щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, фітохімічних особливостей, біологічної активності і медичного застосування перспективних представників роду *Vitex*;
- ✓ проаналізувати компонентний склад ефірних олій із пагонів досліджуваних об'єктів методом ГХ-МС, визначити фармакологічний потенціал домінуючих компонентів;
- ✓ здійснити визначення вмісту і компонентного складу органічних кислот у сировині досліджуваних видів методом ГХ-МС;
- ✓ провести ідентифікацію сполук фенольної і терпенової природи у сировині рослин методом ТШХ;
- ✓ здійснити порівняльний аналіз морфолого-анатомічної будови квітучих пагонів перспективних видів роду *Vitex*.

На основі проведених експериментальних досліджень за темою магістерської роботи опубліковано 4 наукові праці, у тому числі 2 статті у фахових журналах (одна з них в журналі, що проіндексований в наукометричній базі Scopus) і 2 тез доповідей.

Основні результати виконаної роботи оприлюднено на двох наукових форумах (підсумковій LXV науково-практичній конф. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: Тернопіль, 9 червня 2022 р., - стендова доповідь; The Joint International Pharmacy Symposium „*Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2021*” and „*11th Conference: Pharmacy Science and Practice*”, 22<sup>nd</sup> of October 2021, Kaunas, Lithuania).

Магістерська робота викладена на 61 сторінці машинописного тексту, включає 5 таблиць та 28 рисунків. Робота складається з таких частин: вступ, огляд літератури, характеристика об'єктів і методів досліджень, експериментальна частина, загальні висновки та список використаних джерел (всього 82 посилання).

**Розділ I**  
**СУЧАСНИЙ СТАН ФАРМАКОГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І**  
**ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У МЕДИЦИНІ ВИДІВ РОДУ**  
**ВІТЕКС (*VITEX L.*)**

Рід Вітекс (*Vitex*) є одним з найчисельніших у родині Глухокропивові (*Lamiaceae* Martinov). Він налічує більше 200 видів деревних рослин, які поширені практично по всьому світу, але переважно в тропічних та субтропічних регіонах [46]. Згідно даних авторитетної міжнародної бази даних "The plant list" [72], на сьогодні існує 230 визнаних (мають статус "accepted") видів і підвидів роду *Vitex*. Цей рід належить до підродини *Viticoideae* родини *Lamiaceae* [71,73].

Аналіз даних наукової літератури показує, що серед більш ніж двох сотень видів вітексів існує менше 20 видів, які хоча би частково були досліджені з фітохімічної точки зору та можуть мати медичне значення [17]. В електронній базі даних біомедичних публікацій PubMed станом на 15 квітня 2023 р. знайдено 907 наукові статті після введення для пошуку слова *Vitex*.

В офіційній медицині використовують лише плоди *V. agnus-castus* [3]. У народній медицині часто застосовують *V. agnus-castus*, також *V. negundo*. Народна медицина різних країн нерідко використовує *V. rotundifolia*, *V. lignum-vitae*, *V. parvifolia*, *V. trifolia*, *V. quinata*, *V. gardneriana*, *V. ferrugenia*, *V. cannabifolia*, *V. doniana* та ін.

Як відомо, істотною передумовою для введення у фармацевтичну практику лікарської сировини із нових видів рослин є можливість її успішного культивування, що дає можливість створення вітчизняної сировинної бази для розробки і виготовлення нових фітозасобів. Завдяки роботам відділу нових культур Національного ботанічного саду імені М.М. Гришка НАН України вітекс священний, в. негундо та їхні підвиди і культивари успішно інтродуковані в Україні [7].



1.1. Ботанічний опис та розповсюдження деяких видів і підвидів вітексів

Вітекс священний (*Vitex agnus-castus*), прутняк або авраамове дерево (рис. 1.1.) – це невелике листопадне дерево або високий чагарник; він розлогий, 3-6 м заввишки і приблизно стільки у діаметрі. Листки пальчастоскладні, завдовжки до 10 см, складаються з 5-7 простих ланцетних листочків. Листки ароматні, зазвичай сірувато-зелені або темно-зелені зверху і світліші знизу. На початку літа на пагонах утворюються розгалужені суцвіття, які зацвітають до початку осені. Ці квітки світло-бузкові, запашні і приваблюють бджіл-запилювачів. Після запилення і запліднення квіток з'являється невеличкий м'ясистий плід до 5 мм в діаметрі з чотирма насінинами, який іноді використовують як спецію, подібну до чорного перцю; забарвлення варіює від фіолетово-синього до темно-фіолетового.

В. священний розповсюджений в природі по берегах річок і узбережжях Середземноморського регіону та в Центральній Азії [74].



Рисунок 1.1 - *Vitex agnus-castus*: зовнішній вигляд рослини та пагона

Вітекс китайський (*Vitex negundo*) (рис. 1.2) – прямостоячий, ароматний чагарник приблизно 2-5 м заввишки. Листки 3-5-складні, листочки з черешками до 1,3 см завдовжки, ланцетні, 5-10 см завдовжки, з нижньої сторони глянцевої, загострені з обох кінців. На верхівках пагонів формуються численні світло-

фіолетові квітки у китицеподібних суцвіттях. Плід соковитий, при дозріванні чорний, округлий, близько 4 мм в діаметрі [75].



Рисунок 1.2. - *Vitex negundo*: зовнішній вигляд рослини

*V. negundo* походить із тропічної Південно-Східної Африки та Азії. Його широко культивують і натуралізують в інших регіонах земної кулі. Найбільш поширений в Індії, Пакистані та на Шрі-Ланці [75]. цей вид має декілька підвидів, зокрема: *Vitex negundo* var. *Cannabifolia*, *Vitex negundo* var. *heterophylla* (Franch.) Rehder та інші.

*V. lignum-vitae* - вид, відомий в Австралії як жовте "дерево життя" або «lignum-vitae». Він зростає в тропічних лісах східної Австралії. Природний ареал поширення – сухі, субтропічні або тропічні ліси від річки Річмонд, Новий Південний Уельс до півострова Кейп-Йорк на найпівнічнішому краю Австралії. Він також зустрічається в Новій Гвінеї [76].



Рисунок 1.4. - Зовнішній вигляд пагона та плодів *V. lignum-vitae*

Невелике або середнє дерево висотою до 30 м і діаметром стовбура до 90 см. Ствбур кремовий або коричневий, з горизонтальними лініями і тріщинками. Кора осипається дрібними пластівцями. Зрілі листки супротивні, прості, блискучі, не зубчасті, від 5 до 13 см завдовжки, часто розширені до кінчика. Черешки листків довжиною 15-25 мм, з верхнього боку опушені і жолобчасті. Листкова пластинка розміром близько 7,5-11 x 2,5-4,5 см, черешок до 2,5 см завдовжки. На нижній стороні листкової пластинки видно розсіяні жовті залозки. Гілки сірі від опушення, чотиригранні на поперечному перерізі [76].

Блідо-фіолетові квіти утворюються у різні пори року, найчастіше в квітні. Віночок близько 9-15 мм завдовжки, двогубо-трубчастий, принаймні вдвічі довший за чашечку, частки близько 3-4 мм завдовжки. Тичинки тонкі, голі, але біля основи опушені, довжиною близько 7-11 мм. Пилок білого або кремового кольору. Плід – червона кістянка діаметром 8—12 мм з округлою твердою насінною всередині. Плоди дозрівають з листопада по квітень.

Вітекс карликовий (*Vitex parviflora*) (рис.1.4) поширений як дикорос в тропіках та субтропіках Азії: на південному сході Китаю, у південному В'єтнамі, Камбоджі, Таїланді та Лаосі [77].

Цей невеличкий куш зазвичай досягає висоти до 1-1,5 метрів і має дрібні голубі квіти, які зібрані у волотеподібні суцвіття. Квітки дуже ароматні та приваблюють багатьох комах-запилювачів - таких як бджоли, метелики та мухи [77].





Рисунок 1.4 - *Vitex parvifolia*: зовнішній вигляд рослини

Це аборигенний вид в Індонезії, Малайзії та на філіпінах. Його також можна знайти в Центральній і Південній Америці, Карибському басейні, Океанії та Азії. Він був інвазивним видом на Гуамі та Гаваях після того, як натуралізувався а О'аху та «втік» із культивування на Гуамі. На Кубі його також вважають навіть інвазивним видом через успішну натуралізацію [77].

Вітекс трилистий (*Vitex trifolia*) (рис. 1.5)– швидкоростучий чагарник із крупними волотями гарних блакитних квіток. Він виростає до 3-3,5 метрів заввишки. Трійчасто-складні вічнозелені листки сірувато-зелені, з білою строкатістю по краях. Ці м'які листки мають сірувате опушення на нижній стороні і різко пахнуть при розчавлюванні. Привабливі блакитні квітки з білими плямами з'являються влітку у невеликих верхівкових китицях [78].



Рисунок 1.5 - *Vitex trifolia*: зовнішній вигляд

У природі *V. trifolia* зустрічається вздовж узбережжя - від тропічної Східної Африки до Французької Полінезії [78].

1.2 Хімічний склад, біологічна дія та застосування видів роду Вітекс у науковій та народній медицині

Серед десятків видів роду Вітекс, які наявні в світовій флорі, в офіцианльній медицині практиці уф стіujlyс застосовується тільки в. священний – *V. agnus-castus*.

Плоди *V. agnus-castus* є фармакопейною сировиною [66,3] (Рис. 1.6)

У ДФУ [3-й том] наводиться монографія «Вітекса священного плоди», відповідно до якої сировину їх стандартизують за макро- та мікроскопічними діагностичними ознаками плодів, встановлюють наявність іридоїдів агнузиду та аукубіну з використанням ТШХ. За вимогами ДФУ, кількісний вміст флавоноїду кастицину у сухих плодах вітексу священного має бути не меншим ніж 0,08%.



Рисунок 1.6. - Монографія на плоди Вітексу священного є у європейській фармакопеї [66]

В. священний є однією з найвідоміших рослин, що застосовується для полегшення симптомів передменструального синдрому. При цьому в практиці застосовуються висушені плоди, найчастіше у вигляді водно-спиртових екстрактів, що вводяться в рідкі або тверді лікарські форми [4, 5].

Екстракт плодів *V. agnus-castus* входить до складу багатьох рослинних препаратів, що використовуються медичній практиці. Клінічні дослідження показали, що екстракт сухих плодів *V. agnus-castus* є корисними при лікуванні передменструального синдрому, нерегулярних менструацій, аменореї, мастодинії та гіперпролактинемії, спричиненої підвищеним рівнем пролактину, а також деяких порушеннях чоловічої репродуктивної сфери. Фітопрепарати на основі *V. agnus-castus* випускаються у формі таблеток, у вигляді рідкого або сухого екстракту тощо [74]. Їх застосовують багатьох "жіночих" захворювань, включаючи порушення менструального циклу (аменорея, дисменорея), передменструальний дисфоричний розлад, недостатність жовтого тіла, гіперпролактинемія, безпліддя, менопауза. [19]. В іранській традиційній медицині листя і плоди *V. agnus-castus* використовуються для підвищення лактації [13].

Відзначимо, що *V. agnus-castus*, включаючи плоди й листя, з давніх часів використовувався для фітотерапії у вигляді паст, відварів і просто висушених плодів [26]. Загалом, повідомляється про 161 сполуку, ідентифіковану в

надземних органах різних видів *Vitex*; аналіз літературних першоджерел проводився з 1982 по 2022 рік [26].

Біциклічні терпени, виділені з плодів *V. agnus-castus*, можуть бути корисними для лікування рухових розладів [17]. Повідомлялося, що флавоноїди та дитерпеноїди, виділені з етилацетатного екстракту плодів *V. agnus-castus*, мають виражену антиоксидантну активність [23].

Кофейна та хлорогенова кислоти, виділені з листя та плодів *V. agnus-castus*, показали потужну антиоксидантну дію. Етанолові екстракти плодів *V. agnus-castus* показали естрогеноподібну дію у двох дозах (0,6 та 1,2 г/кг маси тіла) у здорових самок щурів та самок з оварієктомією [24].

Ефірна олія з листя *V. agnus-castus* була оцінена турецькими науковцями як перспективна сцбстанція у розробці нових ліків для лікування мультирезистентного раку легенів [25].

Вчені інтенсивно шукають інсектициди та гербіциди для рослин, які могли б контролювати шкідників сільського господарства, оскільки через комах-шкідників втрачається значна кількість зерна. Ефірна олія бразильського хемотипу *V. agnus-castus*, що містила 1,8-цинеол (23,8%) як основний компонент, продемонструвала значний антифунгальний потенціал [12].

Як відомо, малярія щороку вражає мільйони людей у тропічних і субтропічних районах Африки та Азії [43]. Оскільки ефективної вакцини досі не існує, профілактика малярії залежить від вміння уникнути взаємодії людини з переносником. Okoli та ін. [43] дослідили взаємодію між компонентами ефірної олії *V. negundo* та одорантно-зв'язуючими білками малярійного комара *Anopheles gambiae*. Встановлено його репелентну ефективність. У складі ефірної олії *Vitex negundo* виявлено 71.39% монотерпеноїдів і 16.32% сесквітерпеноїдів. Зокрема, серед компонентів домінували  $\alpha$ -пінен, ліналоол і мірцен [43].

Антигіперглікемічний ефект іридоїдного глюкозиду з листя *V. negundo* (50 мг/кг маси тіла) був порівнянний з глібенкламідом. Він також має значний

позитивний вплив на глікопротеїновий обмін на додаток до антидіабетичного ефекту[61].

Schepetkin та ін. [50] виявили, що ефірна олія, виділена з листків *Hypericum perforatum*, містила гермакрен D (25,7%) і  $\beta$ -каріофілен (9,5%) як домінуючі компоненти, подібно до *V. negundo*. Ці терпеноїди зумовлюють значні імунотерапевтичні властивості ефірних олій, до складу яких входять.

Експериментальне дослідження показало, що екстракти *V. leucoxydon* мають гіпоглікемічну, протизапальну та жарознижувальну активність [56].

Плоди *V. rotundifolia* здавна використовувались в народній медицині для лікування головного болю, застуди, мігрені, дисбалансу жіночих гормонів, астми, хронічного бронхіту та шлунково-кишкових інфекцій, зокрема бактеріальна дизентерія та діарея [68]. Спиртові екстракти листків *V. polygama* показали потужну протизапальну та антиоксидантну активність. Його також використовують у народній медицині для профілактики сечокам'яної хвороби та запальних захворювань нирок [22].

Мінеральний склад листків вітексів досліджували вітчизняні науковці [8]. Встановлено, що у листках в. священного накопичуються насамперед кремній, залізо, алюміній і цинк, тоді як у в. коноплеподібного – залізо.

У деяких азіатських країнах *V. trifolia* використовувався як протизапальний і заспокійливий засіб при головних болях та застуді, а також як протитрипаносомний засіб [28, 44]. Цю рослину використовують в традиційній китайській медицині для лікування деяких видів раку [33].

Yan та колеги [68] нещодавно повідомили про ідентифікацію понад 300 сполук, у тому числі 159 терпеноїдів, 51 флавоноїд і 83 фенілпропаноїди у сировині двох видів роду Вітекс – *V. rotundifolia* і *V. trifolia*. Ці компоненти мають різноманітну фармакологічну активність: протипухлинну, болезаспокійливу, жарознижувальну, протизапальну, антиоксидантну, антибактеріальну та естрогеноподібну тощо.



Три невідомі іридоїдних глюкозиди та дев'ять відомих сполук були виділені з *V. rotundifolia* [31]. Їхній структурний аналіз був виконаний на основі спектроскопічних даних з подальшим аналізом ВЕРХ та порівнянням їхніх ЯМР-даних з літературними даними. Потім ці іридоїди оцінювали на наявність протизапальних ефектів. Були вивчені протизапальні механізми дії біоактивних речовин (ротундіфоліну С, ізонішиндацину А, агнузиду та євростозиду) на рівень експресії білків iNOS та COX-2. Автори зробили висновок про те, що терапевтичні властивості рослини можуть дати початок розробці фітозасобів для лікування запальних захворювань.



Іридоїдні глюкозиди, виділені з етилацетатних екстрактів листя *V. altissima*, продемонстрували потужну антиоксидантну активність як у методі фоторедукції супероксидного нітросинього тетразолію рибофлавіну, так і при застосуванні 2,2-дифеніл-1-пікрил-гідразилу [59].




Листки *V. parviflora* використовуються в народній медицині деяких країн як засіб для лікування багатьох захворювань, таких як головні болі, бронхіти, діарея, гіпертензія, та ін. Рослина накопичує флавоноїди, ефірні олії та інші сполуки, які мають антибактеріальні, протизапальні та противірусні властивості. Крім того, *V. parviflora* використовується в косметології та парфумерії, оскільки вона має приємний аромат та здатна зменшувати запалення шкіри [63].



Як відомо, ревматоїдний артрит є досить поширеним захворюванням, які мають значний вплив на здоров'я населення [63]. Захворювання є запального генезу вражає суглоби, сполучну тканину, м'язи, сухожилля та фіброзну тканину. Автори статті проаналізували фітокомпоненти рослин роду Вітекс, які виявляють ефективність у лікуванні цієї недуги.

На вітчизняному та світовому фармацевтичному ринку наявні ряд фотіпрепаратів, БАД та ефірна олія на основі плодів *V. agnus-castus*, а також *V. negundo* (таблиці 1.1, 1.2). Найчастіше їх застосовують для лікування проблеми з менструальною кровотечею, масталгії, аменореї, менорагії, лютеїнової недостатності та передменструального синдрому.

Таблиця 1.1 - Приклади фітопрепаратів на основі сировини *Vitex agnus-castus*

Зображення аптечної упаковки	Назва, лікарська форма і склад препарату Джерело: [5]
	<p><b>ЦИКЛОДИНОН®</b> таблетки (Cyclodynon® tablets) Лікарські засоби G03X A10** Різні препарати Активна речовина agnus castus*(прутняк звичайний*) Склад і форма випуску таблетки, покриті оболонкою, № 30. 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructis Agni casti) (7–11:1) (екстрагент етанол 70% (об/об); фармакодинаміка. Препарат є рослинним лікарським засобом що застосовують для лікування порушень менструального циклу, мастодинії та передменструального синдрому. Компоненти препарату мають нормалізуючу дію на рівень статевих гормонів. Дофамінергічні ефекти препарату сприяють зниженню продукування пролактину, тим самим усувають гіперпролактинемію.</p>
	<p><b>ЦИКЛОДИНОН®</b> краплі оральні флакон 50 мл Склад і форма випуску: 100 г крапель містить 0,24 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructis Agni casti) (7–11:1) (екстрагент етанол 70% (об/об); допоміжні речовини: повідон; сорбіту розчин, що не кристалізується (70%) (E420); полісорбат 20; дигідрат, сахарин натрію; ароматизатор м'яти перцевої; етанол 19% (об/об); вода очищена. 40 кр. дорівнює 1,93 мл. Фармакодинаміка. Препарат є рослинним лікарським засобом, який використовується для лікування порушень менструального</p>

	<p>циклу, передменструального синдрому тамастодинії. Компоненти препарату нормалізують рівень статевих гормонів.</p>
	<p><b>МАСТОДИНОН®</b> таблетки Склад і форма випуску 1 таблетка містить: Agnus castus O (прутняк звичайний) - 162 мг; Caulophyllum thalictroides D4 (стеблелист василистникоподібний) - 81 мг; Cyclamen purpurascens D4 (фіалка пурпурна) - 81 мг; Strychnos ignatia D6 (грудошник гіркий) - 81 мг; Iris versicolor D2 (півник різнобарвний) - 162 мг; Lilium tigrinum D3 (лілея тигрова) - 81 мг; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, магнію стеарат.</p> <p>Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Лікарський засіб застосовують в гінекологічній практиці. Під впливом компонентів препарату спостерігається зниження концентрації пролактину у крові і проявляється нормалізуюча дія на баланс статевих гормонів. Застосовують у комплексі з іншими препаратами для полегшення симптомів передменструального синдрому</p>
	<p><b>Агнукастон (AGNUCASTON)</b> 30 табл</p> <p>Містить сухий екстракт плодів вітексу священного (<i>Vitex agnus castus</i>).[81]</p> <p>Використовується для полегшення симптомів передменструального синдрому (щомісячні проблеми, що повторюються, перед регулярними менструальними кровотечами) Застосовується жінками, які досягнули 18 років.</p>
	<p><b>«Vitex»</b> капсули 500 мг</p> <p>Містить сухий екстракт плодів вітексу священного.</p> <p>БАДи для зменшення ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів</p>

 <p>2x18 таблеток</p> <p><b>Флексікарт</b> Таблетки</p> <p>Для нормального функціонування опорно-рухового апарату (нормалізації стану суглобів)</p>	<p><b>«ФЛЕКСІКАРТ»</b></p> <p>Таблетки, які застосовуються для лікування захворювань суглобів.</p> <p>Склад: Босвелія пилчаста (<i>Boswellia Serrata</i>) - 260 мг, Комміфора мукул (<i>Commiphora mukul</i>) - 200 мг, Ашвагандха (<i>Withania somnifera</i>) - 150 мг, Прутняк китайський (<i>Vitex negundo</i>) - 150 мг.</p> <p>Аюрведичний засіб від артриту, який забезпечує гнучкість суглобів і покращує рухливість за рахунок зменшення жорсткості суглобової тканини. Має протизапальний і знеболюючий ефект, завдяки чому усуває біль в суглобах і знімає запалення. Засіб пригнічує утворення ферменту, який викликає запалення суглобів і запобігає деградації поверхні хряща.</p>
 <p>5 ампул по 2,2 мл Розчин для ін'єкцій</p> <p><b>ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ</b></p> <p><b>Testis compositum</b></p> <p>для внутрішньом'язових, підшкірних, внутрішньошкірних, внутрішньовенних ін'єкцій</p> <p>Ресстраційне посвідчення № UA/0791/01/01</p> <p><b>-Heel</b></p>	<p><b>«ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ»</b></p> <p>Комплексний гомеопатичний препарат, лікарська форма: розчин для ін'єкцій.</p> <p>Склад : стрихнінгідрогенфосфат (<i>Strychninum phosphoricum</i>), авраамове дерево (<i>Vitex agnus-castus</i>), женьшеню корінь (<i>Panax ginseng</i>) та ін.</p> <p>Препарат чинить регулюючу функцію статевих залоз у чоловіків, виявляє протизапальну, судинорозширювальну та метаболічну дію.</p> <p>Покази до застосування: Недостатність функції чоловічих статевих залоз при імпотенції, простатиті, порушенні обміну речовин хронічному уретриті, доброякісній гіперплазії передміхурової залози, , адіпозогенітальній дистрофії, передчасному сім'явипорскуванні, нічному нетриманні сечі, прогресуючої м'язової дистрофії тощо</p>

	<p align="center"><b>«МУЛІМЕН»</b></p> <p>Комплексний гомеопатичний препарат, випускається у вигляді крапель.</p> <p>У склад даного лікарського засобу входять : гельземій вічнозелений (<i>Gelsemium sempervirens</i>), кропива (<i>Urtica urens</i>), авраамове дерево (<i>Vitex agnus-castus</i>), звіробою звичайного трава, калію бікарбонат (<i>Kalium carbonicum</i>), китовий віск (<i>Ambra grisea</i>), циміцифуги кореневище (клопогон) (<i>Cimicifugae rhizoma</i>), та ін.</p> <p>Має спазмолітичну, седативну та знеболювальну дію. Показання до застосування : передменструальний синдром, альгодисменорея</p>
---	---

Таблиця 1.2 - Приклади ефірних олій, отриманих із сировини *Vitex agnus castus* та інших видів родини *Lamiaceae*

Зображення упаковки	Назва і характеристика
	<p align="center">Ефірна олія вітексу священного [80]</p> <p>Знімає гормональні запалення та усуває проблеми зі шкірою, пов'язані з ПМС. Полегшує прояви пубертатного акне для обох статей.</p> <p>Допомагає при мастопатії, порушенні менструального циклу, порушення гормонального фону. [79]</p>
	<p align="center">Ефірна олія м'яти перцевої (<i>Menthae piperitae</i> L.)</p> <p>Склад: ментол (не менше 50%), ефіри ментолу (4 - 9%), <math>\beta</math>-пінен, лимонен, дипентен, пулегон, цинеол, <math>\alpha</math>-феландрен та інші терпеноїди.</p> <p>Дія: протизапальна, спазмолітична, знеболювальна, антисептична.</p> <p>Використовується для лікування головного болю. Однак слід пам'ятати, що з м'ятною олією варто поводитися обережно, оскільки вона може подразнювати шкіру</p>



	<p><b>Ефірна олія лаванди</b> (<i>Lavandula officinalis</i> L.)</p> <p>Склад: ліналоол і його складні ефіри з різними кислотами, кумарини, герніарин</p> <p>Дія: антимікробна, ранозагоювальна дія; послаблення головного чи м'язевого болю, освіження приміщень, заспокоює, знижує стрес та допомагає заснути. Її можна додавати до засобів догляду за волоссям та шкірою, вона сприяє росту волосся.</p>
	<p><b>Ефірна олія шавлії лікарської</b> (<i>Salvia officinalis</i> L.)</p> <p>Склад: туйон (30-45%), камфора (до 25%), 1,8-цинеол (до 15%) і борнеол (5%)</p> <p>Дія: протизапальна; антисептична; відхаркувальна; спазмолітична; розслаблююча; заспокійлива; покращує роботу мозку; сприяє загоєнню ран; усуває ревматичні болі; виводить з організму токсини; вирівнює гормональний фон; позитивно впливає на імунітет; нормалізує менструальний цикл; знижує пітливість; ефективно знімає набряклість</p>
	<p><b>Ефірна олія розмарину</b> (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)</p> <p>Склад: камфен, пінен, лімонен, камфора, парацимол, цинеол, борнеол, борнілацетат, ліналоол, терпінеол.</p> <p>Дія: спазмолітична, седативна; допомагає покращити стан волосся, сприяє його відновленню та росту, сприяє покращенню циркуляції в шкірі. Властива антиоксидантна й протизапальна дія.</p>

Таким чином, значний інтерес з фармакогностичної точки зору представляє фітохімічне дослідження ефірних олій та деяких інших БАР первинного і вторинного синтезу, а також порівняльний аналіз морфолого-анатомічної будови квітучих пагонів найбільш перспективних видів роду Вітекс, а саме в. священного та в. китайського [51,52].

## Розділ II

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Об'єкти досліджень та особливості заготівлі сировини

Об'єктами досліджень обрано квітучі пагони трьох представників роду *Vitex*: *V. agnus-castus*, *V. negundo* та *V. negundo* var. *cannabifolia* (рис. 2.1-2.3). Сировину заготовляли на початку масового цвітіння при культивуванні в Україні, а саме на ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка НАНУ у м. Київ. Заготівлю проводили наприкінці літа в 2020-2022 рр.



Рисунок 2.1. - Зовнішній вигляд кущів *Vitex agnus-castus* на ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка НАНУ





Рисунок 2.2. - Зовнішній вигляд кущів *Vitex negundo* на ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка НАНУ



Рисунок 2.3. - Зовнішній вигляд гілки *Vitex negundo* var. *cannabifolia* на ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка НАНУ



Пагони рослин зрізали ножем, потім видаляли побурілі частини та розкладали тонким шаром у тіні; висушували за температури 25–35 °С.

## 2.2. Методи фармакогностичного дослідження сировини

Макроскопічний аналіз висушених пагонів рослин (рис. 2.4) виконували неозброєним оком або використовували лупу із збільшенням 4×, 8×.



Рисунок 2.4. - Висушена сировина досліджуваних видів

Стебла, листки, суцвіття та квітки аналізували за зовнішнім виглядом, розміром та органолептичними показниками (колір, смак, запах). Мікроскопічний аналіз пагонів рослин здійснювали відповідно до вимог п. 2.8.23 ДФУ [2]. Використовували збільшення 40–400 разів при мікроскопічному дослідженні [9, 65].

Подрібнену сировину просіювали через сита з отворами відповідного діаметру (згідно з вимогами певних методик фітохімічного аналізу). Після цього визначали вологість сировини (втрату в масі при висушуванні) відповідно до методики ДФУ [2]. Використовували 3 наважки здрібненої сировини масою по

3,00 г, яку поміщали в попередньо висушені (і зважені із кришкою) бюкси. Сушильну шафу нагрівали до 100–105 °С і поміщали у неї бюкси із сировиною (заздалегідь зняту кришку ставили під бюкс). Час висушування починали відраховувати з того часу, коли у сушильній шафі температура знову досягатиме 100–105 °С.

Вперше бюкси зважували через 2 год. Після цього їх з наважками діставали тигельними щипцями із шафи і переміщали в ексікатор для подальшого охолодження, для досягнення якого на дно поміщали безводний кальцію хлорид. Після охолодження бюкси закривали кришками і зважували. Висушували сировину до того часу, поки різниця між двома подальшими зважуваннями після 30 хв висушування та 30 хв охолодження в ексікаторі була не більшою, ніж 0,01 г.

Вміст вологи в сировині ( $V$ ) у відсотках розраховували за формулою:

$$V = (m - m_1) \times 100 / m$$

де:  $m$  — маса сировини у грамах до висушування;

$m_1$  — маса сировини у грамах після висушування.

Далі розраховували середнє арифметичне значення результатів у трьох повторностях.

Застосування ТШХ для ідентифікації домінуючих БАР у витягах сировини вітексів дало нам змогу отримати специфічні "хроматографічні відбитки" поліфенолів.

*leuco*/*leuco*співвідношенні 1:10, періодично струшуючи. Референтні стандарти (розмаринова кислота, кофейна кислота, апігенін, лютеолін та ін.) розчиняли в метанолі. Рухому фазу (елюент) було приготовлено з використанням етилацетату, мурашиної кислоти та води у співвідношенні 15:1:1. Для ТШХ-аналізу було використано пластинки для ТШХ F<sub>254</sub> (20x10 см, з силікагелем, Merck). Після дериватизації 1% розчином AlCl<sub>3</sub> (рис. 2.5)

отримували зони, які були невидимими при денному світлі (рис. 2.6) тому виявлення фенольних сполук проводили в УФ-світлі при 366 нм, що базується на природній флуоресценції поліфенолів.



А



Б

Рисунок 2.5. - Під час нанесення витягів сировини та СЗ на ТШХ-пластинки (А) та дериватизації хроматограм (Б)

Подрібнену сировину вітексів для ТШХ-аналізу терпеноїдів [10] мацерували в толуолі (в співвідношені 1:10). В якості еталонних СЗ використовували тимол і  $\beta$ -ситостерол Рухома фаза складалась із метиленхлориду та метанолу (співвідношення 90:10) (рис. 2.7). Виявлення неполярних сполук проводили з використанням розчину анісового альдегіду після нагрівання при температурі 100-105 °С впродовж 5 хв. Після охолодження ТШХ-пластинок виявлені плями негайно аналізували та фотографували при денному світлі.

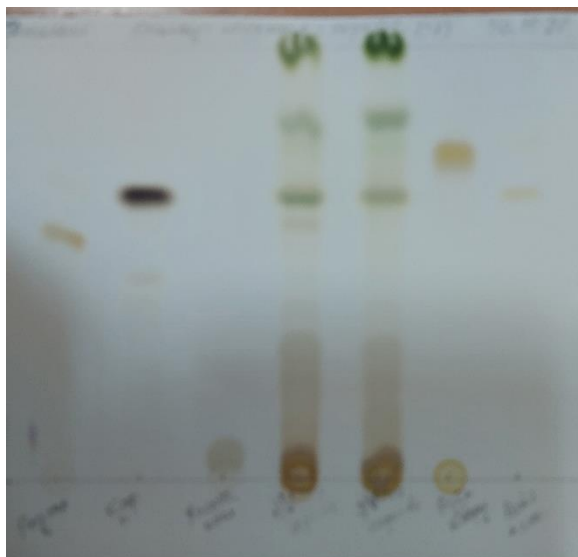


Рисунок 2.6. - ТШХ-пластинка після елюювання та висушування (перед переглядом в УФ-камері для виявлення фенольних сполук)

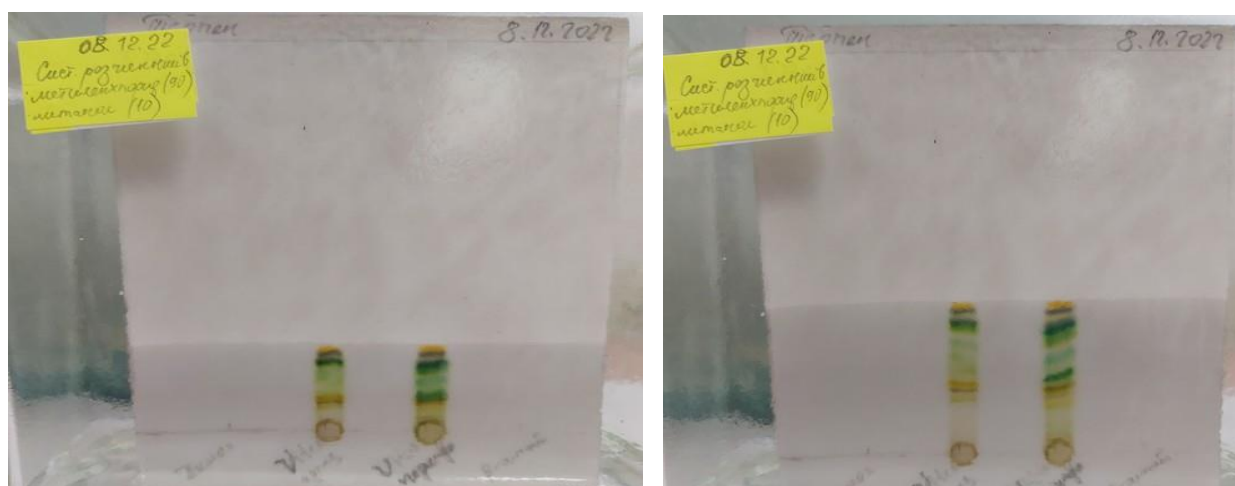


Рисунок 2.7. - Один з етапів ТШХ-аналізу терпеноїдів (елюювання в хроматографічній камері)

Хроматографічний аналіз карбонових (органічних) кислот здійснювали за описаною нижче методикою. Підготовка сировини для ГХ/МС аналізу органічних кислот включала додавання внутрішнього стандарту (50 мкг тридекану в гексані) та 1,0 мл  $\text{BCl}_3$  (14%) в метанолі. Суміш витримували у пробірці при температурі  $65^\circ\text{C}$  (протягом 8 год) для екстракції ліпідів, а також

для їх гідролізу та подальшого метилювання. У даному дослідженні використовували хроматограф Agilent Technologies 6890 N з мас-спектрометричним детектором 5973 N [53].

Ефірну олію із пагонів рослин одержували фармакопейним методом перегонки з водяною парою - згідно з ДФУ [2]. Після того аналізували компонентний склад отриманих ефірних олій за допомогою методу газової хроматографії (рис. 2.8). Для дослідження летких сполук використовували газовий хроматограф Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Хроматографічна колонка - капілярна DB-5 (0,25 мм x 30 м). Інжекція проводилася в режимі без розщеплення (швидкість 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв). Швидкість потоку гелію становила 1,2 мл/хв.



Рисунок 2.8. - Газовий хроматограф Agilent Technologies 6890, який використано для аналізу компонентного складу ефірних олій рослин

Температура термостата була запрограмована до 320°C (зі швидкістю 4°C/хв). Для ідентифікації компонентів використовували відповідні бібліотеки мас-спектрів (NIST05 та WILEY). Для кількісного аналізу вмісту летких сполук застосовували метод внутрішнього стандарту.

### Розділ III

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 3.1. Аналіз якісного складу та компонентного вмісту терпеноїдів

На основі проведених хроматографічних досліджень було проаналізовано компонентний склад ефірних олій вітексів [53], які отримували з висушених квітучих пагонів методом гідродистиляції.

Згідно з отриманими результатами (метод газової хроматографії з мас-спектрометрією) у ефірній олії *V. agnus-castus* переважали евкаліптол (17,36%), сабінен (7,74%),  $\beta$ -фарнезен (7,17%),  $\alpha$ -терпінеол (6,94%), біциклогермакрен (5,04%) та  $\alpha$ -пінен (4,75%) (таблиця 3.1, рис. 3.1).

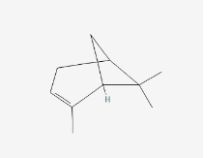
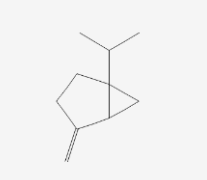
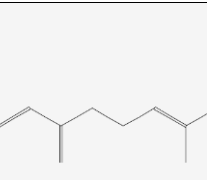
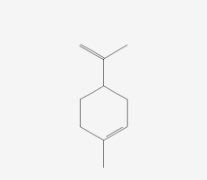
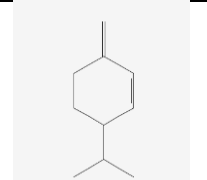
$\beta$ -Каріофілен (38,84%), гермакрен D (7,25%),  $\beta$ -бісаболен (5,25%) та  $\alpha$ -каріофілен (3,20%) домінували в ефірній олії *V. negundo* (рис. 3.2). В свою чергу, ефірна олія *V. negundo var. cannabifolia* в найбільшій кількості накопичувала  $\beta$ -каріофілен (36,33%), оксид каріофілену (5,19%) та  $\alpha$ -каріофілен (гумулен) (3,07%) (рис. 3.3).

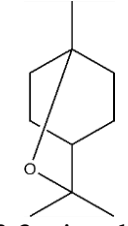

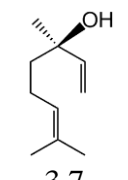
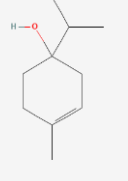
Що стосується специфічних "маркерних" компонентів кожної ефірної олії, то ледол та епі- $\alpha$ -кадинол виявлено лише у *V. agnus-castus*, а  $\beta$ -бісаболен - виключно у *V. negundo*, а в *V. negundo var. cannabifolia* – неролідол,  $\alpha$ -селінен та  $\beta$ -селінен.

Відзначимо, що у сировині *V. agnus-castus* італійського походження основними леткими компонентами з листків, квіток та плодів, отриманими за допомогою надкритичної екстракції CO<sub>2</sub>, були  $\alpha$ -пінен, сабінен, 1,8-цинеол,  $\alpha$ -терпінілацетат, (E)-каріофілен, (E)- $\beta$ -фарнезен та біциклогермакрен [37].

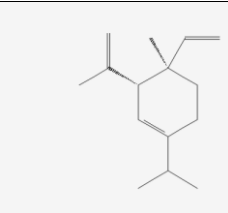
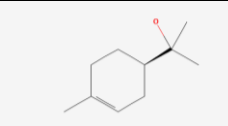
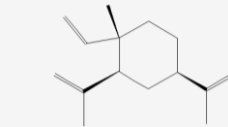
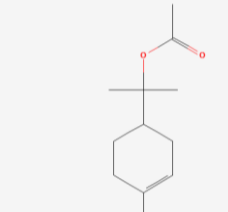
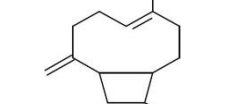


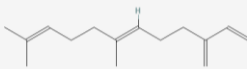
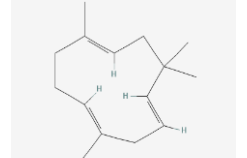
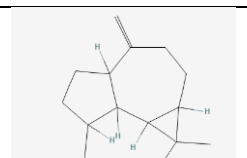
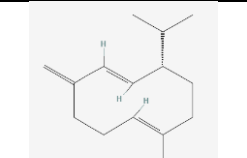
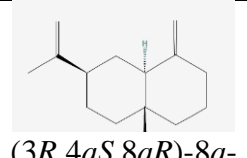
Таблиця 3.1 -Компонентний склад ефірних олій деяких представників  
роду *Vitex* (ГХ-МС аналіз, %)

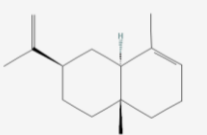
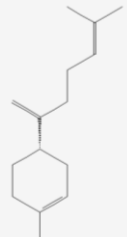
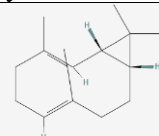
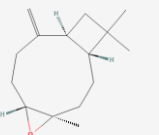
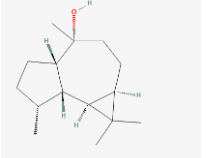
Час утримування, хв	Склад	Емпірична (молекулярна) формула	Структурна формула і міжнародна назва (за IUPAC)	Коротка характеристика компоненту [82]	<i>Vitex agnus - castus</i>	<i>Vitex negundo</i>	<i>Vitex negundo var. cannabifolia</i>
4.66	$\alpha$ -Пінен	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene	Біциклічний монотерпеноїд із запахом хвої. Має антибактеріальні та протигрибкові властивості.	4.75	0.20	0.16
6.08	Сабінен	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	 4-methylidene-1-propan-2-ylbicyclo[3.1.0]hexane	Туєн, який є біциклічним монотерпеноїдом. Має характерний пряний запах, часто використовується в парфумерії	7.74	2.12	2.91
6.36	Мірцен	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	 7-methyl-3-methylideneocta-1,6-diene	Монотерпеноїд, відіграє роль рослинного метаболіту, протизапального метаболіту	2.34	0.17	0.21
7.62	Лімонен	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	 1-methyl-4-prop-1-en-2-ylcyclohexene	Циклічний монотерпеноїд, який володіє протипухлинною дією.	3.67	0.48	0.40
7.92	$\beta$ -Феландрен	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	 3-methylidene-6-propan-2-ylcyclohexene	Один з пари фелландренових циклічних монотерпенових ізомерів. Володіє м'ятно-цитрусовим запахом,	3.53	0.92	0.92

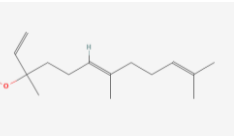
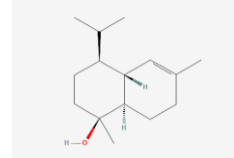
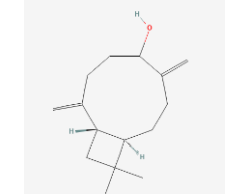
				відіграє роль рослинного метаболіту.			
8.52	1,8-Цинеол (Евкалиптол)	$C_{10}H_{18}O$	 <p>1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane</p>	Природний циклічний ефір і монотерпеноїд. Володіє протикашльовими властивостями, контролює гіперсекрецію слизу.	17.36	0.91	0.65
9.53	<i>trans</i> -Сабіненгідрат	$C_{10}H_{18}O$	 <p>(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2-methyl-5-propan-2-ylbicyclo[3.1.0]hexan-2-ol</p>	Є основним монотерпеном, що містяться в майорані	0.92	1.26	0.89
10.6	Лінаоол	$C_{10}H_{18}O$	 <p>3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-ol</p>	Ациклічний монотерпеноїд (спирт) із квітковим ароматом, що має ноту прянощів. Має седативні, антисептичні та інші терапевтичні властивості	2.53	1.20	3.09
13.92	Терпінен-4-ол	$C_{10}H_{18}O$	 <p>4-methyl-1-propan-2-ylcyclohex-3-en-1-ol</p>	Терпіненол, володіє антиоксидантними, протизапальними, антибактеріальними властивостями.	1.85	2.84	1.42



16.75	$\delta$ -елемен	$C_{15}H_{24}$	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-ethenyl-4-methyl-1-propan-2-yl-3-prop-1-en-2-ylcyclohexene</p>	Сесквітерпеноїд . Відіграє роль індуктора апоптозу.	-	0.83	1.67
14.86	$\alpha$ -Терпінеол	$C_{10}H_{18}O$	 <p>2-(4-methylcyclohex-3-en-1-yl)propan-2-ol</p>	Монотерпеновий спирт, володіє протигрибковою дією	6.94	0.40	1.42
18.92	$\beta$ -Елемен	$C_{15}H_{24}$	 <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-ethenyl-1-methyl-2,4-bis(prop-1-en-2-yl)cyclohexane</p>	Жиророзчинний сексвітерпен з протипухлинною та хіміопротифілактичною дією.	-	-	2.48
19.27	$\alpha$ -Терпініл ацетат	$C_{12}H_{20}O_2$	 <p>2-(4-methylcyclohex-3-en-1-yl)propan-2-yl acetate</p>	Метановий монотерпеноїд, йому властивий смак бергамоту та citrusових	3.32	0.88	0.33
20.15	$\beta$ -Каріофілен	$C_{15}H_{24}$	 <p>(1<i>S</i>,4<i>E</i>,9<i>R</i>)-4,11,11-trimethyl-8-methylidenebicyclo[7.2.0]undec-4-ene</p>	Володіє анальгетичною та жарознижувальною дією.	3.12	38.84	36.33

20.6	$\beta$ - Фарнезен	$C_{15}H_{24}$	 $(6E)$ -7,11-dimethyl-3-methylidenedodeca-1,6,10-triene	Сесквітерпеноїд, що має солодкий і цитрусовий смак, застосовується як репелент	7.17	0.30	-
20.9	$\alpha$ - Каріофілен (Гумулен)	$C_{15}H_{24}$	 $(1E,4E,8E)$ -2,6,6,9-tetramethylcyclo undeca-1,4,8-triene	Терпеноїд, який має протизапальні властивості.	-	3.20	3.07
21.04	Аромаден дрен	$C_{15}H_{24}$	 1,1,7-trimethyl-4-methylidene-2,3,4a,5,6,7,7a,7b-octahydro-1aH-cyclopropa[e]azulene	Сесквітерпеноїд, який має протизапальні, протиракові та антибактеріальні властивості.	1.88	-	0.25
21.56	Гермакрен D	$C_{15}H_{24}$	 $(1E,6E,8S)$ -1-methyl-5-methylidene-8-propan-2-ylcyclodeca-1,6-diene	Сесквітерпеноїд з протизапальними властивостями.	0.36	7.25	2.95
21.68	$\beta$ -Селінен	$C_{15}H_{24}$	 $(3R,4aS,8aR)$ -8a-methyl-5-methylidene-3-prop-1-en-2-yl-1,2,3,4,4a,6,7,8-octahydronaphthalene	Ізомер селінену, розглядається для потенційної терапії цукрового діабету.	-	-	1.07

21.8	$\alpha$ -Селінен	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>aR</i>,8<i>aR</i>)-5,8<i>a</i>-dimethyl-3-prop-1-en-2-yl-2,3,4,4<i>a</i>,7,8-hexahydro-1<i>H</i>-naphthalene</p>	Ізомер селінену, відіграє роль рослинного метаболіту.	-	-	1.29
21.77	$\beta$ -Бісаболен	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	 <p>(4<i>S</i>)-1-methyl-4-(6-methylhepta-1,5-dien-2-yl)cyclohexene</p>	Ізомер бісаболену, має бальзамічний запах, схвалений в Європі як харчова добавка.	-	5.25	-
22.14	Біциклогермакрен	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	 <p>(1<i>S</i>,2<i>E</i>,6<i>E</i>,10<i>R</i>)-3,7,11,11-tetramethylbicyclo[8.1.0]undeca-2,6-diene</p>	Сесквітерпен, відіграє роль рослинного метаболіту.	5.04	2.20	1.54
24.41	Каріофілен оксид	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	 <p>(1<i>R</i>,4<i>R</i>,6<i>R</i>,10<i>S</i>)-4,12,12-trimethyl-9-methylidene-5-oxatricyclo</p>	Епоксид, відіграє роль рослинного метаболіту.	-	3.83	5.19
24.5	Ледол	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	 <p>(1<i>aR</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,7<i>R</i>,7<i>aS</i>,7<i>bS</i>)-1,1,4,7-tetramethyl-2,3,4<i>a</i>,5,6,7,7<i>a</i>,7<i>b</i>-octahydro-1<i>aH</i>-</p>	Отруйний сесквітерпен, який викликає марення.	2.00	-	-

			cyclopropra[e]azulen-4-ol				
24.67	Неролідол	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	 (6E)-3,7,11-trimethyldodeca-1,6,10-trien-3-ol	Сесквітерпеновий спирт, має запах свіжої кори. Використовується в парфумерії та як ароматизатор.	-	-	1.36
25.23	<i>epi-α</i> -Кадинол	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	 (1S,4S,4aR,8aR)-1,6-dimethyl-4-propan-2-yl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalen-1-ol	Сесквітерпеноїд	1.31	-	-
25.40	Каріофіла - 4(12),8(13)-дієн-5-β-ол	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O	 (1S,9R)-10,10-dimethyl-2,6-dimethylidenebicyclo[7.2.0]undecan-5-ol	Сесквітерпеноїд з ароматом чайного хмелю.	-	1.74	2.22

Ulukanli та співавтори. [64] встановили, що ефірна олія східно-середземноморського *V. agnus-castus* також багата на 1,8-цинеол (24,38%) та сабінен (22,77%), як і досліджуваний нами *V. agnus-castus*, який культивували в Україні. Переважаючими компонентами ефірної олії плодів *V. agnus-castus* походження ербського також були 1,8-цинеол (16,3%) та сабінен (13,4%) [60].

Домінуючими компонентами ефірної олії, яка була отримана з плодів *V. agnus-castus* турецького походження, були 1,8-цинеол (24,98%), сабінен (13,45%) та α-пінен (10,60%) [49].



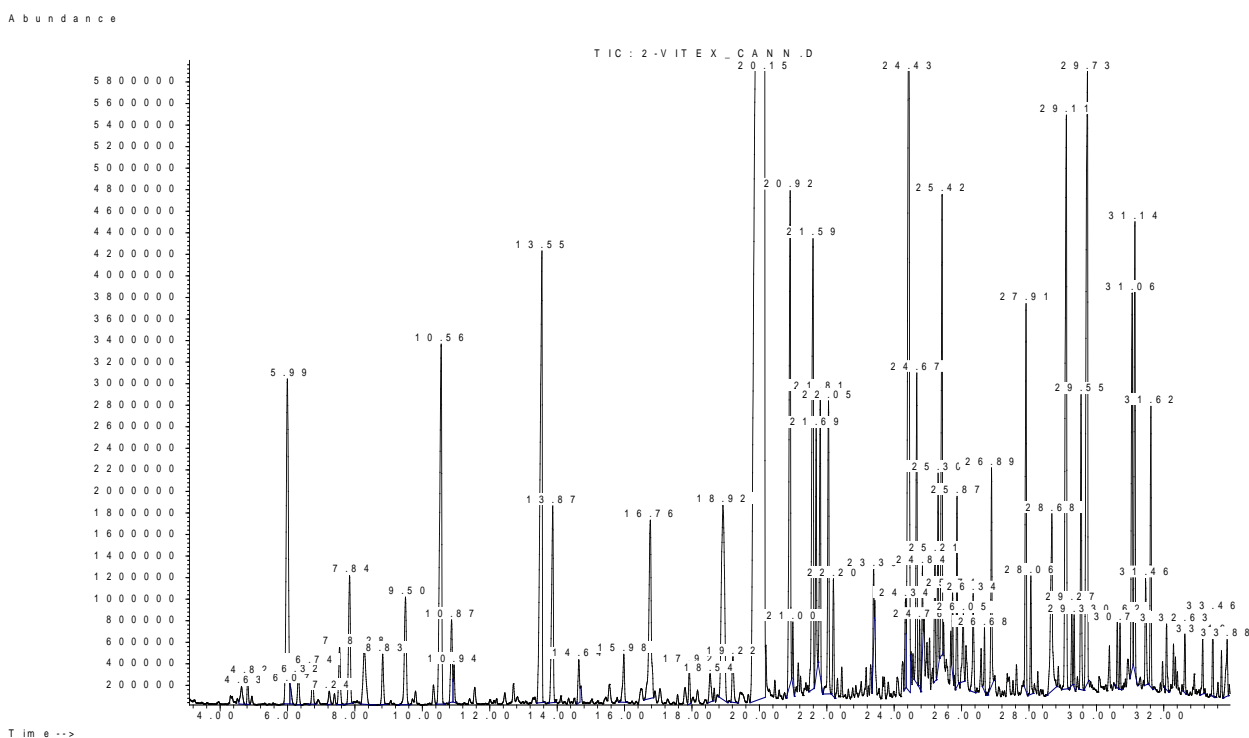


Рисунок 3.3. - Типова ГХ/МС хроматограма летких компонентів із квітучих пагонів *Vitex negundo var. cannabifolia*

Ріхам та ін. [47] дослідили, що оксигеновані монотерпеїди (44,98%) є основним класом летких речовин, які представлені в ефірній олії єгипетського *V. agnus-castus*. Ющишена та ін. [70] виявили, що в ефірних оліях, отриманих із стебел, листків та квіток *V. agnus-castus* та *V. cannabifolia*, які культивували в Україні, домінували сесквітерпеноїди.

Слід зазначити, що основні леткі сполуки, які виявлено в досліджуваних видах роду Вітекс, мають доведені терапевтичні властивості. Так, оксигеновмісний монотерпеноїд 1,8-цинеол (також відомий як евкаліптол), основний компонент досліджуваної ефірної олії *V. agnus-castus*, продемонстрував значний фармакологічний потенціал, включаючи антибактеріальну, протизапальну та антиоксидантну дію, Він основному використовується для лікування захворювань дихальних шляхів [18] Fidyт та ін. [21] повідомили, що біциклічний сесквітерпен  $\beta$ -каріофілен має антибактеріальну, протипухлинну та знеболювальну дію.

Дослідження із молекулярного докінгу показали, що каріофілен, що міститься в ефірній олії вітексу китайського та його різновиду, має потужні антикандидозні властивості [47]. Було показано, що  $\beta$ -каріофілен діє як ліганд для канабіноїдного рецептора 2, активуючи зменшення болю, що є основним сигналом запальної відповіді. Він сприяє загоєнню ран кількома способами [29] Нещодавно Woo та ін. [67] виявили пригнічувальну дію  $\beta$ -карофілену на ріст *Helicobacter pylori*.  $\beta$ -Карофілен також може підвищувати протипухлинну активність деяких лікарських засобів [33].

Під час проведеного ТШХ-аналізу ліпофільних сполук у толуольних витягах сировини обох видів було ідентифіковано слабо помітні зони терпеноїду  $\beta$ -ситостеролу ( $R_f=0,75$ ; рухома фаза: метиленхлорид-метанол (9:1)). Як відзначено Вабі та колегами [14],  $\beta$ -ситостерол належить до значній кількості в рослинах. Він має імуномодулюючу, протизапальну, антиоксидантну, протизапальну, протимікробну, гепатопротекторну, протипухлинну дії.

### 3.2 Ідентифікація гідроксикоричних кислот

У метанольних витягах квітучих пагонів *V. agnus-castus* та *V. negundo* методом ТШХ встановлено "хроматографічні відбитки" гідроксикоричних кислот (рис. 3.4); ідентифіковано кофейну ( $R_f=0,79$ ), і хлорогенову ( $R_f =0,26$ ), кислоти при елююванні сумішшю етилацетат – мурашина кислота безводна – вода (15:1:1) (рис. 3.5).

Нещодавно Pavlíková [45] підсумувала, що кофейна кислота має доведені протиракові, антиоксидантні, протидіабетичні, антиатеросклеротичні, нейропротекторні та антимікробні властивості.



Рисунок 3.4. - Фото ТШХ-хроматограм стандартних зразків гідроксикоричних кислот (1 – розмаринової кислоти, 2 – кофейної кислоти; 3 – хлорогенової кислоти) і метанольних витягів пагонів *Vitex agnus-castus* (A) і *Vitex negundo* (B) (при  $\lambda=366$  нм) Рухома фаза: етилацетат – мурашина кислота безводна – вода (15:1:1); дериватизація: 1 % розчином  $AlCl_3$

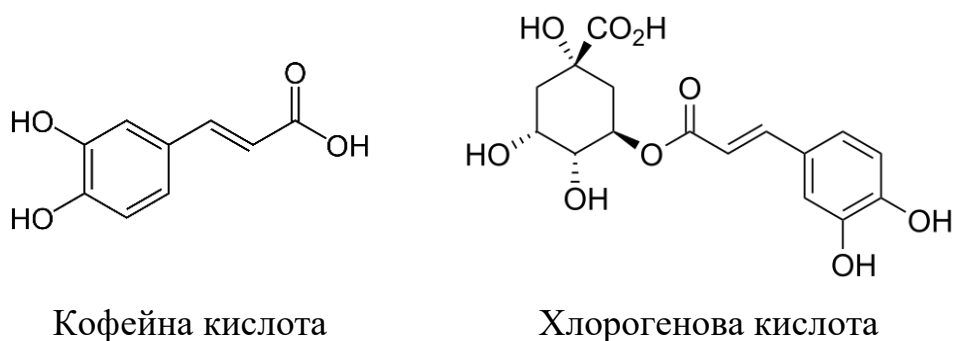


Рисунок 3.5. - Формули гідроксикоричних кислот, які було ідентифіковано в сировині досліджуваних видів роду Вітекс



Варто відзначити, що хлорогенова кислота також є важливим біоактивним поліфенолом, який відіграє декілька важливих терапевтичних ефектів, таких як антиоксидантна, гепатопротекторна, кардіопротекторна, протизапальна, жарознижуюча, нейропротекторна, противірусна, антимікробна, антигіпертензивна, атонізуюча ЦНС тощо [41]. Крім того, було виявлено, що вона може модулювати вуглеводний і ліпідний обмін як при генетично зумовлених, так і при набутих метаболічних розладах.

### 3.3 Аналіз якісного складу та компонентного вмісту органічних кислот

Аналіз компонентного складу та вмісту карбонових кислот здійснювали [51] методом ГХ/МС (таблиця 3.2, рис. 3.6-3.9); отримували та аналізували метилові естери органічних, в тому числі жирних, кислот.

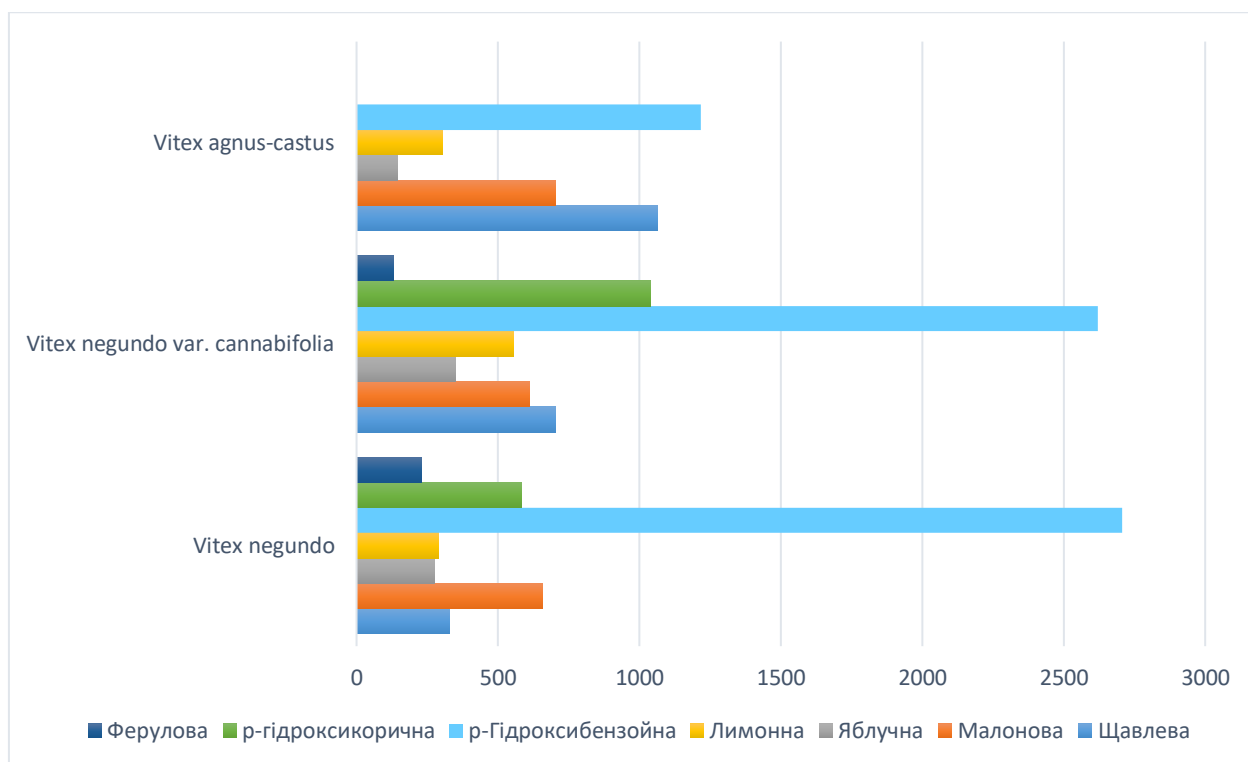


Рисунок 3.6. - Порівняльні дані вмісту коротколанцюгових карбонових кислот у квітконосних пагонах деяких представників роду *Vitex*

Таблиця 3.2 - Склад і вміст коротколанцюгових карбонових кислот у квітконосних пагонах деяких представників роду *Vitex*

Кислота	Час утримування, хв	<i>Vitex negundo</i>	<i>Vitex negundo</i> var. <i>cannabifolia</i>	<i>Vitex agnus-castus</i>
Щавлева	9.30	329	704	1064
3,3-Диметоксипропіонова	9.55	16	42	52
Малонова	11.59	658	611	702
Фумарова	12.34	19	19	48
Фурфурилова	13.02	30	39	29
Бурштинова	13.42	66	88	110
Бензойна*	13.91	10	–	–
Яблучна	21.68	277	349	144
Лимонна	29.01	289	556	305
Ванільна*	31.97	133	137	86
<i>p</i> -Гідроксибензойна*	37.07	2706	2620	1217
<i>p</i> -Гідроксикорична*	38.94	584	1039	–
Ферулова*	39.80	230	130	64
Загальний вміст аліфатичних кислот		1684	2408	2454
Загальний вміст ароматичних кислот		3663	3926	1367
Примітка: * – Ароматична кислота; "–" – сполука не виявлена				

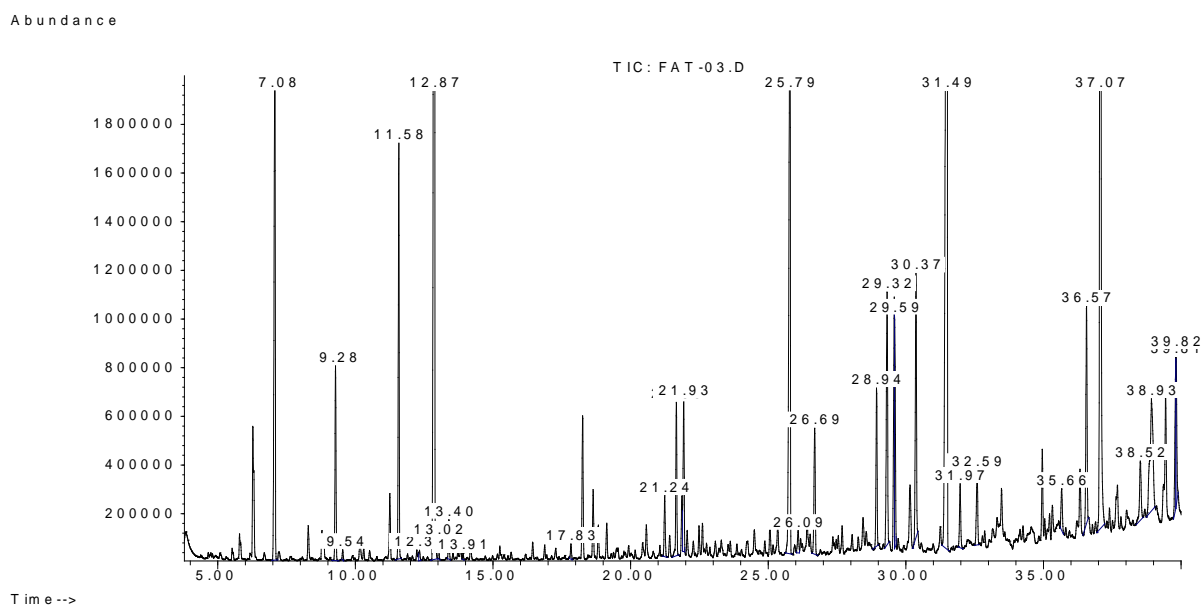


Рисунок 3.7. - Типова хроматограма ГХ/МС метилових ефірів карбонових кислот у пагонах *Vitex negundo*

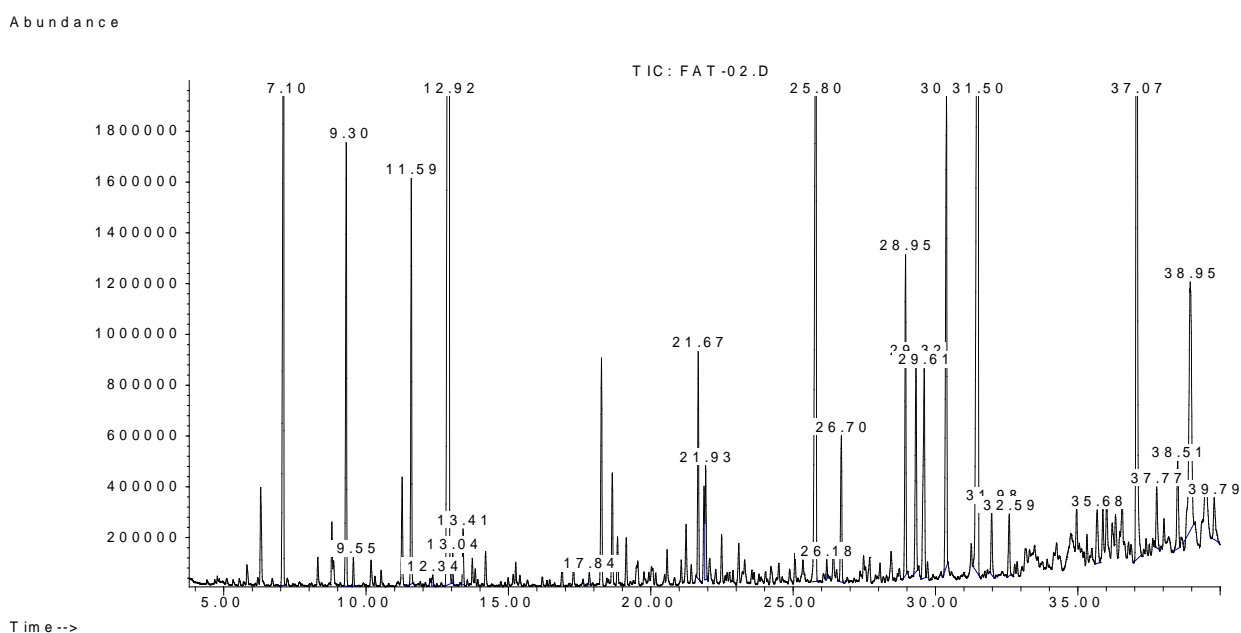


Рисунок 3.8. - Типова хроматограма ГХ/МС метилових ефірів карбонових кислот у пагонах *Vitex negundo* var. *cannabifolia*

Як відомо, карбонові кислоти різноманітні як за своєю структурою, так і за фармакологічною дією [53]. Ферулова, бензойна, п-гідроксибензойна, п-гідроксикорична, лимонна, ванільна та бурштинова кислоти були визнані багатьма дослідниками як фармакологічно активні речовини [34, 35].

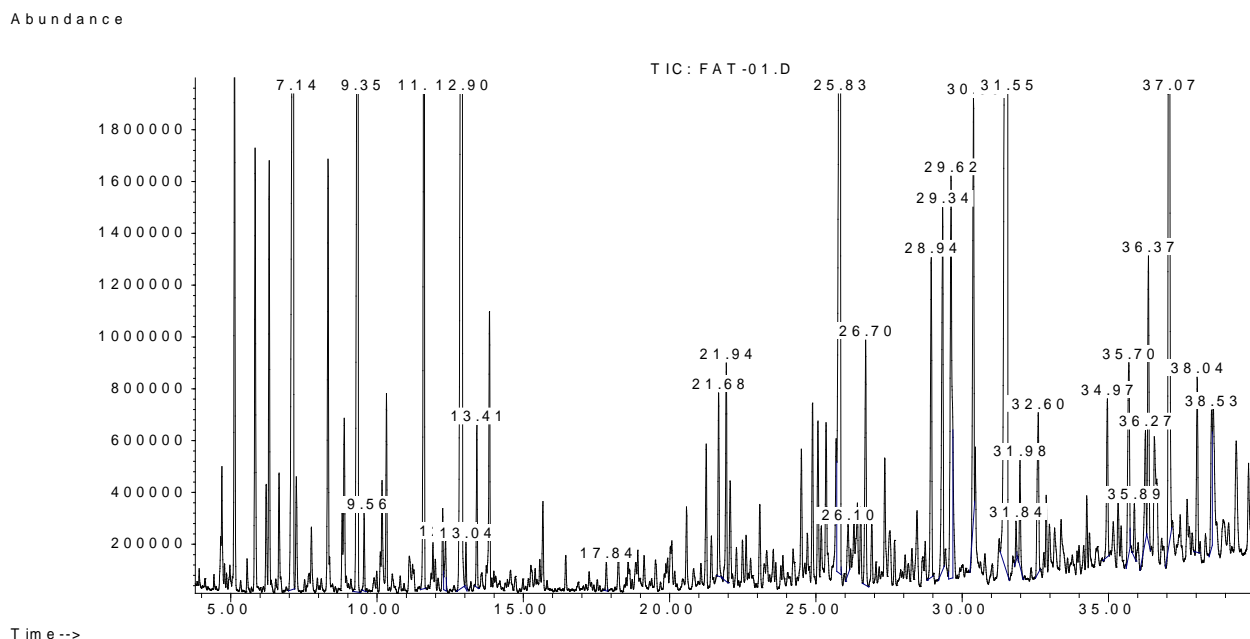


Рисунок 3.9. - Типова хроматограма ГХ/МС метилових ефірів карбонових кислот у пагонах *Vitex agnus-castus*

Враховуючи високий фармакологічний потенціал основних ідентифікованих ароматичних кислот (рис. 3.10), слід зазначити, що їх сумарний вміст зменшувався в такому порядку: *Vitex negundo var. cannabifolia* с (3926 мг/кг) > *Vitex negundo* (3663 мг/кг) > *Vitex agnus-castus* (1367 мг/кг).

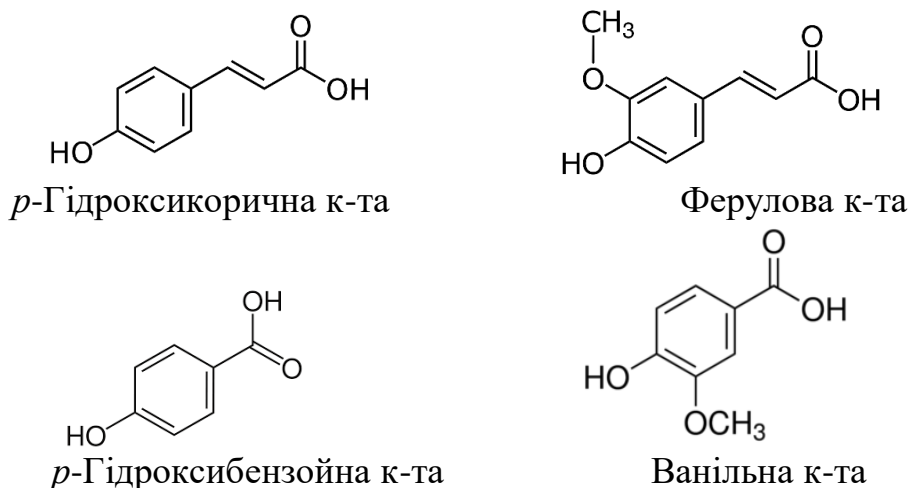


Рисунок 3.10. - Структурні формули основних ароматичних карбонових кислот, які були виявлені у квітучих пагонах деяких представників роду *Vitex*

Сировина *V. negundo* характеризувалася найбільшим накопиченням р-гідроксибензойної кислоти (2706 мг/кг), тоді як у *V. negundo* var. *cannabifolia* переважаючою була п-гідроксикорична кислота (1039 мг/кг). Одночасно з тим найвищий вміст ферулової кислоти (230 мг/кг) виявлено у *V. negundo*. У порівнянні з *V. negundo* та *V. negundo* var. *cannabifolia*, які накопичили 133 мг/кг та 137 мг/кг ванільної кислоти відповідно, у *V. agnus-castus* було виявлено 86 мг/кг цієї складової. Крім того, лише незначна кількість бензойної кислоти (10 мг/кг) була виявлена виключно у сировині *Vitex negundo*.

Також варто відзначити, що ідентифіковані ароматичні кислоти часто застосовуються у фармацевтиці, а також у харчовій та парфумерній промисловості. Наприклад, п-гідроксикоричну кислоту використовують завдяки її антиоксидантній та протираковій дії [69]. Michels та ін. [38] описали високу ноотропну ефективність ферулової кислоти.

Liю та ін. [34] виявили, що п-гідроксибензойна кислота володіє цінними антибактеріальними, протигрибковими та антиоксидантними властивостями. Мао та ін. [35] дослідили, що бензойна кислота ефективно регулює функції ШКТ і може бути використана як харчова добавка. Ванільна кислота може зменшувати окислювальний стрес, що спричинений пероксидом [62].

Аналізуючи дані таблиці 3.2, було виявлено, що загальний вміст коротколанцюгових аліфатичних кислот зменшувався в такому порядку: *V. agnus-castus* (2454 мг/кг) > *V. negundo* var. *cannabifolia* (2408 мг/кг) > *V. negundo* (1684 мг/кг). У сировині всіх досліджуваних видів домінували такі сполуки, як малонова, щавлева, лимонна кислота та яблучна кислота.

При аналізі жирних кислот (рис. 3.11) найбільший вміст ненасичених жирних кислот (4793 мг/кг) було виявлено у *V. negundo* var. *cannabifolia*. (таблиця 3.3). У пагонах всіх досліджуваних видів переважала ненасичена омега-3  $\alpha$ -ліноленова кислота (рис. 3.12). Зазначимо, що  $\alpha$ -ліноленова кислота (18:3) належить до групи омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Поліненасичені жирні кислоти дуже корисні для профілактики багатьох захворювань, таких як атеросклероз, нейродегенерація тощо [15, 38, 62]. Їхній

вміст у різних рослинах може варіюватися залежно від генетичних особливостей, географічного походження, сезону збору тощо [53, 32].

Таблиця 3.3 - Склад і вміст довголанцюгових карбонових кислот у квітконосних пагонах деяких представників роду *Vitex*

Кислота	Час утримування, хв	<i>Vitex negundo</i>	<i>Vitex negundo</i> <i>var. cannabifolia</i>	<i>Vitex agnus-castus</i>
Лауринова	17.84	27	20	24
Міристинова	21.92	282	195	184
Пальмітинова	25.80	1435	1738	1289
Пальмітолеїнова*	26.18	51	29	54
7-гексадексанова*	26.69	272	291	228
Стеаринова	29.31	550	429	373
Олеїнова*	29.59	320	531	490
Лінолева*	30.37	523	973	369
$\alpha$ -Ліноленова*	31.50	2995	2969	2480
Арахідонова	32.59	170	135	187
Бегенова	35.66	95	149	234
Тетракозанова	38.52	166	225	142
Загальна к-ть ненасичених жирних кислот*		4161	4793	3621
Загальна к-ть насичених жирних кислот		2725	2891	2403
Примітка: * – Ненасичені жирні кислоти				

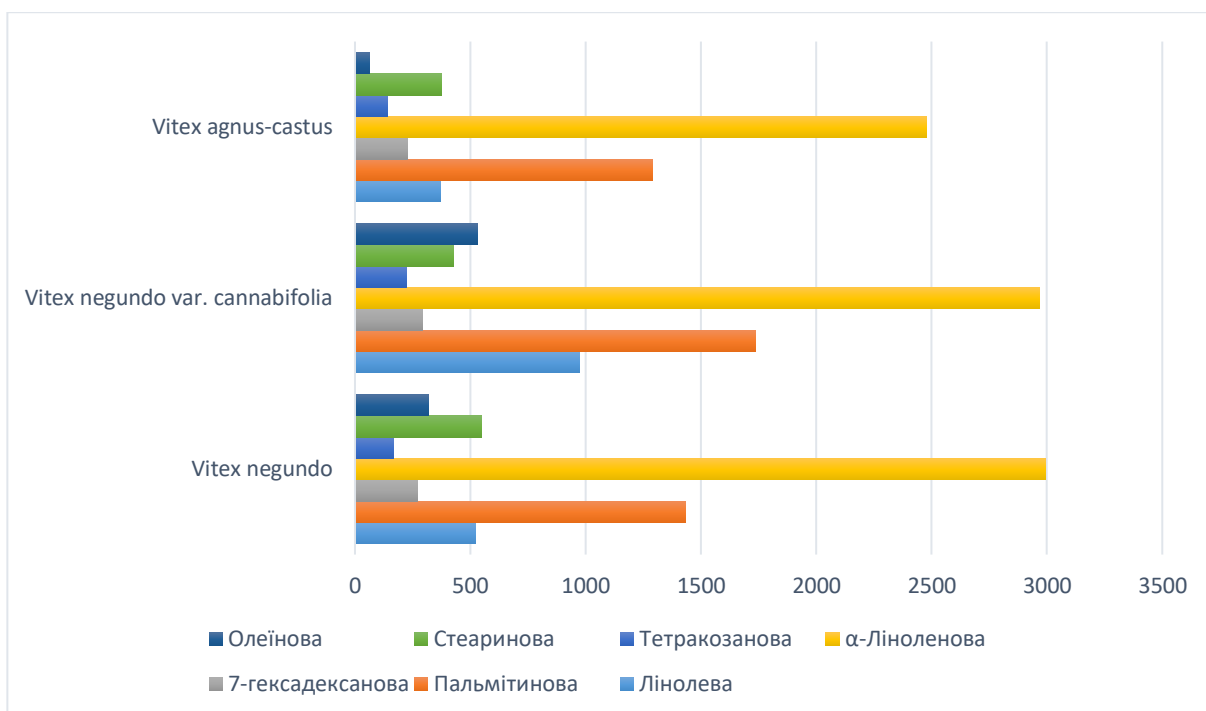


Рисунок 3.11. - Порівняльні дані вмісту довголанцюгових карбонових кислот у квітконосних пагонах деяких представників роду *Vitex*

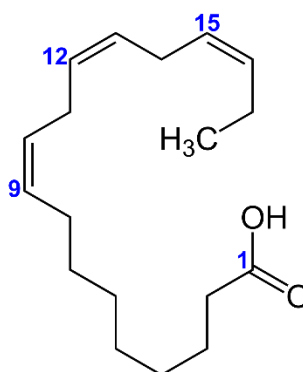


Рисунок 3.12. - Структурна формула  $\alpha$ -ліноленової кислоти (18:3), яка домінує серед жирних кислот у квітучих пагонах досліджуваних видів *Vitex*

Загалом, квітучі пагони *V. negundo var. cannabifolia* містили найвищі рівні лінолевої (973 мг/кг) та олеїнової (531 мг/кг) кислот. Виявлені поліненасичені кислоти можуть відігравати важливу роль у профілактиці атеросклерозу завдяки своїй здатності нормалізувати структуру клітинних мембран [27, 36].

### 3.4 Порівняльний морфолого-анатомічний аналіз сировини перспективних видів *Vitex*

Як відомо, при розробці параметрів стандартизації на рослинну сировину, яка є перспективною з точки зору фітохімічних досліджень [57], важливими є встановлення основних характеристик її морфолого-анатомічної будови [58].

Нижче наводимо опис сировини *V. agnus-castus* та *V. negundo*, який представлено на основі проведеного макро- та мікроскопічного аналізу (рис. 3.13, 3.14).

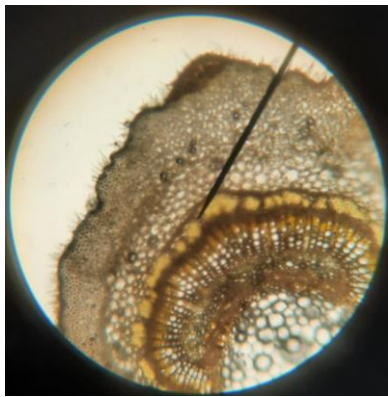
Встановлено, що стебла *V. agnus-castus* (рис. 3.13) бурі, чотиригранні, вся рослина сірувата через густі притиснуті волоски. Листки пальчасто-складні, великі, листкорозміщення навхрест-супротивне на довгих черешках (до 4 см), складаються з п'яти-семи ланцетних листочків до 9 см завдовжки. Листки зверху матові, а знизу сивуваті від густого та короткого опушення довжиною 5-10 см. Квітки численні, лавандово-блакитні, зібрані в густі переривчасті волотеподібні суцвіття. Чашечка 5-членна, трубчаста, втричі коротша за віночок, завдовжки до 9 мм. Чотири тичинки високо виступають над віночком.

Так як ефірні олії вітексів мають важливу роль з точки зору фармакологічної активності, актуальним є вивчення діагностичних ознак саме залозистих видільних структур, які їх продукують. В епідермі різних надземних органів *V. agnus-castus* було виявлено покривні трихоми і зовнішні видільні ефіроолійні структури – головчасті волоски та залозки.

Анатомічні особливості листків вітексу священного (рис. 3.13) полягали в тому, що продихи аномоцитного типу зосереджені лише в нижній епідермі. Верхня епідерма листка вкрита кутикулою та дрібними конічними волосками; нижня – густіше вкрита 2-3 клітинними волосками, а також містить головчасті волоски і 4-клітинні ефіроолійні залозки. Під верхньою епідермою є шар гіподерми, що вказує на ксероморфну структуру листка; під нею зосереджені 2-3 шари стовпчастої хлоренхіми, а під нижньою епідермою губчаста хлоренхіма з великими міжклітинниками. Черешок листка вкритий одношаровою



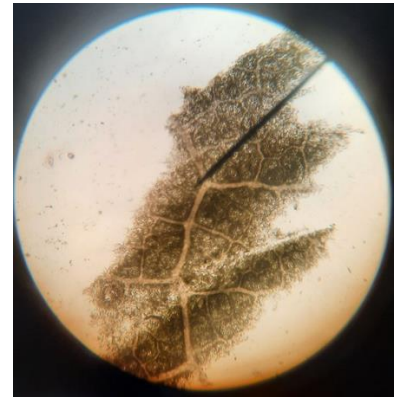
епідермою та простими (незалозистими) трихомами. Судинно-волокнисті провідні пучки розташовані у формі півмісяця.



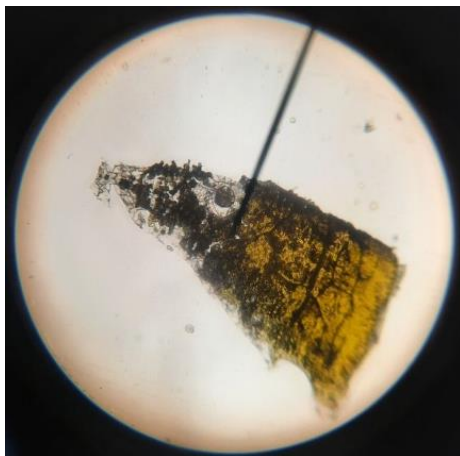
1. x-40



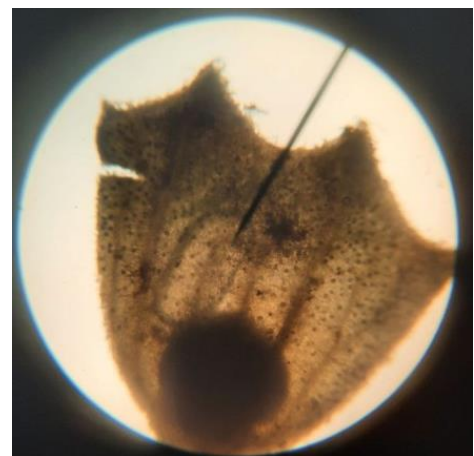
2. x-40



3. x-40



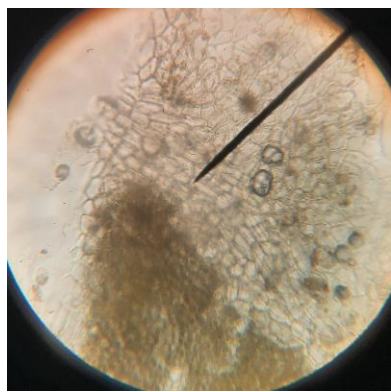
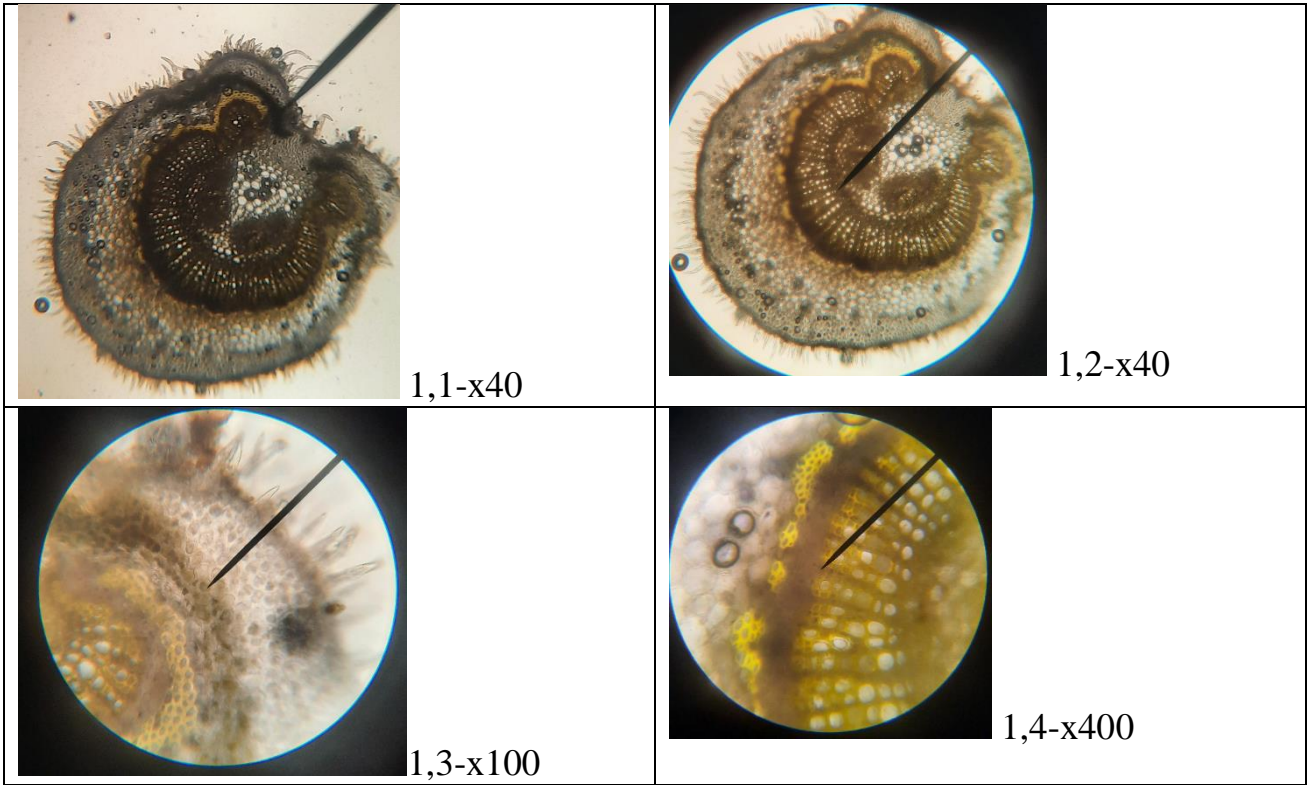
4. x-40



5. X-40

Рисунок 3.13. - Мікроскопічні особливості сировини *Vitex agnus-castus*: 1 – поперечний переріз стебла у середній частині; 2 – фрагмент верхньої епідерми навколо центральної жилки; 3 – фрагмент верхньої епідерми; 4 – фрагмент нижньої епідерми; 5 – фрагмент чашечки

Досліджено що сировина іншого виду, а саме *V. negundo* – це висушені квітучі пагони до 20 см завдовжки. Кора гілок червонувато-коричнева.



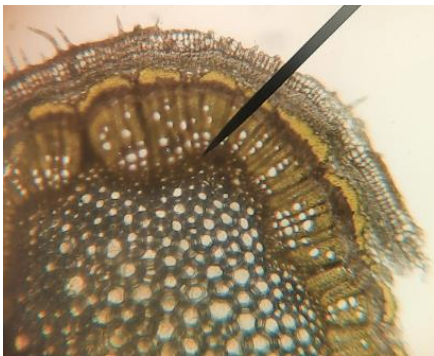
1,4-x100



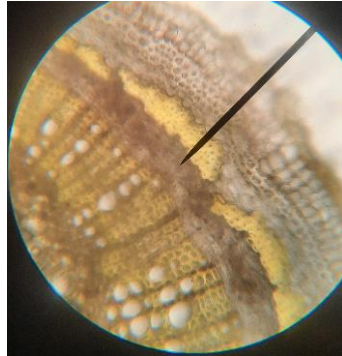
1,5-x100



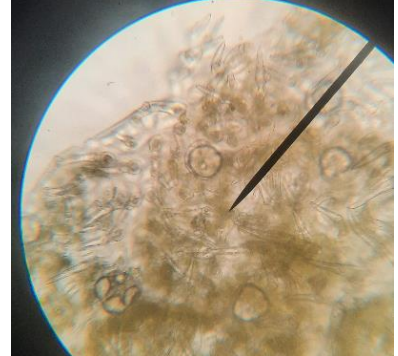
1,6-x40



1,7-x100



1,8-x400



1,9-x400

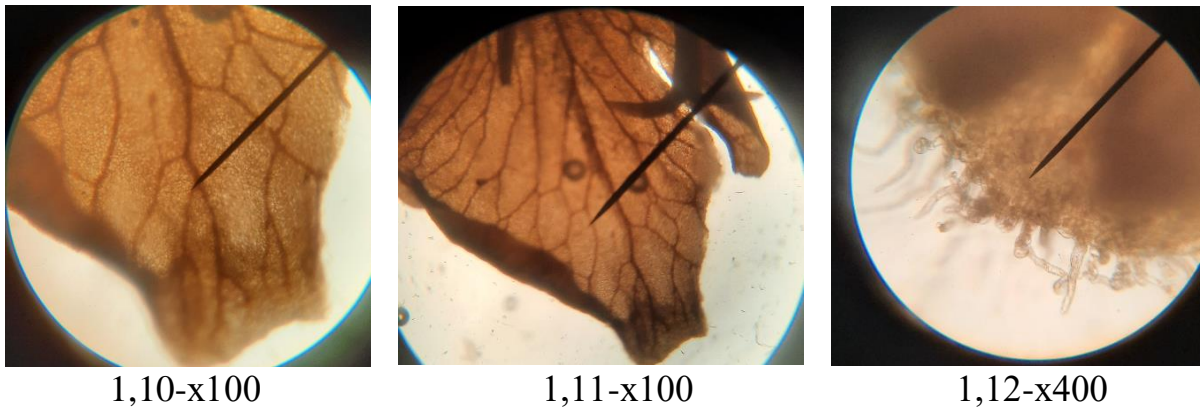


Рисунок 3.14. - Мікроскопічні ознаки стебел, листків і фрагментів суцвіть *Vitex negundo*

Листки *V. negundo* пальчасто-складні з п'ятьма ланцетоподібними листочками, іноді з трьома. Довжина кожного листка становить від 4 до 10 см, причому центральний листок найбільший і має найбільш виражений черешок. Краї листків зубчасті або зазубрені, а нижня поверхня вкрита волосками. Численні квітки зібрані у волоті, кожна з них має довжину до 10 см і бузково-блакитне забарвлення. Довжина пелюсток двогубого віночка різна, причому нижня центральна пелюстка є найдовшою. Віночок і чашечка вкриті густими волосками.

Анатомічні особливості листків вітексу негундо насамперед в тому, що продихи паразитного типу локалізуються лише в нижній епідермі. Верхня епідерма листової пластинки вкрита кутикулою та простими конічними короткими волосками. Нижня епідерма вкрита 2-двоклітинними простими зігнутими трихомами; зустрічаються також 4-клітинні ефіроолійні залозки. Під верхньою епідермою є шар гіподерми, а під нею 3-4 шари стовпчастої паренхіми, ще нижче – губчаста з великими міжклітинниками. Черешок листка вкритий незалозистими 1-клітинними волосками та тоненьким шаром кутикули. Провідні пучки мають форму півмісяця.



## ВИСНОВКИ

Здійснено порівняльне фітохімічне і морфолого-анатомічне вивчення квітухих пагонів деяких представників роду Вітекс (*Vitex* L.) родини Глухокропивої (*Lamiaceae* Martinov).

1. Проведено порівняльний аналіз наукових першоджерел стосовно ботанічної характеристики, поширення, можливостей культивування, фітохімічних особливостей і застосування в медичній практиці декількох видів та підвидів роду *Vitex*.
2. На основі проведеного газохроматографічного аналізу компонентного складу ефірних олій із квітухих пагонів 3 представників роду *Vitex* (*V. agnus-castus*, *V. negundo* та *V. negundo* var. *canabifolia*) встановлено їхні домінуючі та мінорні компоненти. Зокрема, 1,8-цинеол (17,36 %), сабінен (7,74 %),  $\beta$ -фарнезен (7,17 %) і  $\alpha$ -терпінеол (6,94 %) переважали в ефірній олії *V. agnus-castus*,  $\beta$ -каріофілен (38,84 %) і гермакрен D (7,25 %) – у *V. negundo*;  $\beta$ -каріофілен (38,84 %) і каріофіленоксид (5,19 %) – у *V. negundo* var. *canabifolia*. З отриманих даних випливає, що *V. negundo* та його різновид *V. negundo* var. *canabifolia* мають досить подібний склад ефірних олій. Варто відзначити, що домінуючі терпеноїди у сировині досліджуваних представників мають доведені терапевтичні властивості.
3. Методом ГХ-МС було досліджено склад і вміст коротколанцюгових карбонових (ароматичних й аліфатичних) та жирних кислот у сировині досліджуваних видів. Виявлені ароматичні кислоти мають виражені фармакологічні ефекти. Загальний вміст поліненасичених жирних кислот був вищим, ніж насичених, в сировині усіх трьох представників. Домінуюча в сировині усіх представників  $\alpha$ -ліноленова кислота належить до групи омега-3 поліненасичених жирних кислот.
4. У метанольних витягах сировини *V. agnus-castus* та *V. negundo* методом ТШХ встановлено "хроматографічні відбитки" гідроксикоричних кислот;

ідентифіковано кофеїну і хлорогенову кислоти. У толуольних витягах сировини рослин було ідентифіковано  $\beta$ -ситостерол.

5. Здійснено порівняльний морфолого-анатомічний аналіз пагонів досліджуваних видів, який включав макро- і мікроскопічне вивчення стебел, листків, квіток та суцвіть *V. agnus-castus* і *V. negundo*. Це дало змогу встановити їхні основні діагностичні ознаки та є важливою передумовою для подальшої стандартизації сировини.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Вітчизняний ринок багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану структура та перспективи розвитку. *Фармац. журнал*. 2012. №1. С. 8–12.
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2014. Т. 3. 732 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>.
5. Компендіум. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/270689/144468/>
6. Фармакогнозія: базовий підручник для студ. вищих фарм. навч. закладів IV рівня акредитації / В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, С.М. Марчишин та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки. 2015. 736 с.
7. Цуркан О.О., Ніженковська І.В., Корабльова О.А., Ющишена О.В. Вітекс священний (*Vitex agnus-castus* L.) та Вітекс коноплевидний (*V. cannabifolia* Sieb.) – перспективні лікарські рослини. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. С.51-55.
8. Цуркан О.О., Ющишена О.В., Ніженковська І.В., Корабльова О.А., Дослідження мінерального складу листя, суцвіть та стебел вітексу священного (*Vitex agnus-castus* L.) та вітексу коноплеподібного (*Vitex cannabifolia* Sieb.). *Вісник фармації* 1(77) 2014. С. 36-39.
9. Шанайда М.І., Сіра Л.М., Машталер В.В. Мікроскопічний аналіз трави *Monarda fistulosa* L. (*Lamiaceae*). *Фармац. журнал*. 2016. № 5. С. 76–85.

10. Шанайда М.І. Фітохімічний аналіз основних груп вторинних метаболітів трави *Dracoscephalum moldavica* L. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 5. С. 85–93.
11. Agatonovic-Kustrin S., Kustrin E., Gegechkori V., Morton, D.W. Anxiolytic terpenoids and aromatherapy for anxiety and depression. *Adv Exp Med Biol*. 2020. 1260, 283–296.
12. Ayres V., Oliveira M. R., Baldin E. et al. Chemical composition and insecticidal activity of the essential oils of *Piper marginatum*, *Piper callosum* and *Vitex agnus-castus*. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2021. 93(3).
13. Azadbakht M., Baheddini A., Shorideh S.M., Naserzadeh A. Effect of *Vitex agnus-castus* L. leaf and fruit flavonoidal extracts on serum prolactin concentration. *J Med Plants*. 2005. 4:56–61.
14. Babu S., Jayaraman S. An update on  $\beta$ -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomed Pharmacother*. 2020. 131:110702.
15. Bakoglu A., Kilic O., Kokten K. Fatty acid composition of the leaves of some *Salvia* taxa from Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*. 2016. 52 (4): 676–678.
16. Barkat M.A., Goyal A., Barkat H.A., Salauddin M., Pottoo F.H., Anwer E.T. Herbal Medicine: Clinical Perspective and Regulatory Status. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2021. 24(10): 1573-1582.
17. Brattstroem A. Use of *Vitex agnus castus* extracts for preparing a medicament. *PCT Int. Appl*. 2009. 41.
18. Cai Z.M., Peng J.Q., Chen Y., et al. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application. *Journal of Asian natural products research*. 2020. 1–17.
19. Carmichael A.R., Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008. 5(3):247-50.

20. Choudhury A., Singh P.A., Bajwa N., Dash S., Bisht P., Pharmacovigilance of herbal medicines: Concerns and future prospects. *J Ethnopharmacol.* 2023. 12;309:116383.
21. Fidy, K., Fiedorowicz, A., Strz̄adała, L., & Szumny A.,  $\beta$ -Caryophyllene and  $\beta$ -caryophyllene oxide – natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer medicine.* 2016. 5(10), 3007–3017.
22. Gallo M.B., Vieira P.C., Fernandes J.B., da Silva MF, Salimena-Pires FR. Compounds from *Vitex polygama* active against kidney diseases. *J Ethnopharmacol.* 2008. Jan 17;115(2): 320-2.
23. Hajdú Z., Hohmann J., Forgo P., Martinek T., Dervarics M., et al. Diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus-castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytother Res.* 2007. Apr;21(4):391-4.
24. Ibrahim N.A., Shalaby A.S., Farag R S., Elbaroty G.S., Nofal S.M., Hassan E.M., Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt. *Nat Prod Res.* 2008. Apr 15;22(6):537-46.
25. Ilhan S., Essential Oils from *Vitex agnus-castus* L. leaves induces caspase-dependent apoptosis of human multidrug-resistant lung carcinoma cells through intrinsic and extrinsic pathways. *Nutrition and cancer.* 2021. 73(4), 694–702.
26. Kamal N, Mio Asni NS, Rozlan INA, Mohd Azmi MAH, Mazlan NW, Mediani A, Baharum SN, Latip J, Assaw S, Edrada-Ebel RA. Traditional Medicinal Uses, Phytochemistry, Biological Properties, and Health Applications of *Vitex* sp. *Plants (Basel).* 2022 Jul 26;11(15):1944.
27. Kim K.B., Nam Y.A., Kim H.S., Hayes A.W., Lee B.M.,  $\alpha$ -Linolenic acid: nutraceutical, pharmacological and toxicological evaluation. *Food and chemical toxicology.* 2014. 70: 163–178.
28. Kiuchi F., Matsuo K., Ito M., Qui T. K., Honda G., New norditerpenoids with trypanocidal activity from *Vitex trifolia*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2004. Dec;52(12):1492-4.
29. Koyama S., Purk A., Kaur M., et al. Beta-caryophyllene enhances wound healing through multiple routes. *PloS one.* 2019. 14(12).



30. Kumar V., Sharma A., Bhardwaj R., Thukral A. K., Analysis of organic acids of tricarboxylic acid cycle in plants using GC-MS, and system modeling. *J Anal Sci Technol.* 2017. 8: 20–29.
31. Le D, Han S, Min KH, Lee M. Anti-Inflammatory Activity of Compounds Derived from *Vitex rotundifolia*. *Metabolites.* 2023. Feb 9;13(2):249. doi: 10.3390/metabo13020249.
32. Legault J., & Pichette A., Potentiating effect of *beta*-caryophyllene on anticancer activity of *alpha*-humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. *The Journal of pharmacy and pharmacology.* 2007. 59(12), 1643–1647.
33. Li W.X., Cui C.B., Cai B., Yao X.S., Labdane-type diterpenes as new cell cycle inhibitors and apoptosis inducers from *Vitex trifolia* L. *J. Asian Nat Prod Res.* 2005. Apr;7(2):95-105.
34. Liu J., Du C., Beaman H.T., Monroe M. Characterization of phenolic acid antimicrobial and antioxidant structure-property relationships. *Pharmaceutics.* 2020. 12(5): 419.
35. Mao X., Mao X., Yang Q., Chen D., Yu B., He J., Benzoic acid used as food and feed additives can regulate gut functions. *BioMed research international.* 2019. 5721585
36. Marangoni F., Agostoni C., Borghi C., Catapano A.L., Cena H., et al. Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects. *Atherosclerosis.* 2020. 29: 90–98.
37. Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., et al. Extraction, separation and isolation of volatiles from *Vitex agnus-castus* L. (*Verbenaceae*) wild species of Sardinia, Italy, by supercritical CO<sub>2</sub>. *Natural product research.* 2010. 24(6), 569–579
38. Michels B., Zwaka H., Bartels R., Lushchak O., Franke K., et al. Memory enhancement by ferulic acid ester across species. *Sci Adv.* 2018. 24: 4 (10).
39. Mitra D., Verma D., Mahakur B., Kamboj A., Srivastava R., et al. Molecular docking and simulation studies of natural compounds of *Vitex negundo* L. against papain-like protease (PL<sup>pro</sup>) of SARS CoV-2 (coronavirus) to conquer the

- pandemic situation in the world. *J Biomol Struct Dyn*. 2022. Aug;40(12):5665-5686.
40. Mohd Sajjad A., K., Iqbal A., New Look to Phytomedicine Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads. 2019. P. 3-13.
41. Naveed M., Hejazi V., Abbas M., Kamboh A.A., Khan G. J., Shumzaid M., Ahmad F., Babazadeh D., Fang Fang X., Modarresi-Ghazani F., Wen Hua L., Xiao Hui Z., Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother*. 2018. Jan;97:67-74.
42. Newman, D. J., & Cragg G. M., Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod*. 2020. 83, 770–803.
43. Okoli B. J., Ladan Z., Mtunzi F., Hosea Y.C. *Vitex negundo* L. Essential Oil: Odorant Binding Protein Efficiency Using Molecular Docking Approach and Studies of the Mosquito Repellent. *Insects*. 2021 Nov 26;12(12):1061.
44. Ono M., Ito Y., Nohara T., Four new halimane-type diterpenes, vitetrifolins D-G, from the fruit of *Vitex trifolia*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2001. 49(9):1220-2.
45. Pavlíková N., Caffeic Acid and Diseases-Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci*. 2022. Dec 29;24(1):588. doi: 10.3390/ijms24010588.
46. Rani A., Sharma A., The genus *Vitex*: A review. *Pharmacogn Rev*. 2013. 7(14):188-198.
47. Riham O. Bakr., Soumaya S. Zaghloul, Rasha A. Hassan, et al. Antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* essential oil and molecular docking study of its major constituents. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2020. 23(1).
48. Ricarte L.P., Bezerra G.P., Romero N.R., et al. Chemical composition and biological activities of the essential oils from *Vitex-agnus castus*, *Ocimum campechianum* and *Ocimum carnosum*. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2020. 92(1), e20180569.
49. Sarikurkcu C., Arisoy K., Tepe B., et al. Studies on the antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of *Vitex agnus-castus* L. fruits from Turkey. *Food and chemical toxicology*. 2009. 47(10), 2479–2483.

50. Schepetkin I.A., Özek G., Özek T., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., & Quinn M.T. Chemical composition and immunomodulatory activity of *Hypericum perforatum* essential oils. *Biomolecules*. 2020. 10(6), 916.
51. Shanaida M., Holenko A. Chromatographic analysis of carboxylic acids in the flowering shoots of some *Vitex* L. species. *Acta Medica Leopoliensia*. 2022. 28
52. Shanaida M., Holenko A., Korablova O., Gas-chromatographic determination of volatile compounds from the flowering shoots of some *Vitex* L. representatives. *PharmacologyOnLine*. 2021. 3. P. 1265-1274.
53. Shanaida M., Kernychna I., Shanaida Yu. Chromatographic analysis of organic acids, amino acids, and sugars in *Ocimum americanum* L. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2017. 74(2): 729–732.
54. Shanaida M., Klishch I., Adamiv S. Sedative effect of infusions from five *Lamiaceae* Martinov species. *PharmacologyOnLine*. 2021. 3. P. 1292-1298.
55. Sharifi-Rad J., Sureda A., Tenore G. C., et al. Biological activities of essential oils: from plant chemoeology to traditional healing systems. *Molecules*. 2017. 22, 70.
56. Shukla P., Shukla P., Mishra S.B., Gopalakrishna B. Screening of anti-inflammatory and antipyretic activity of *Vitex leucoxydon* Linn. *Indian J Pharmacol*. 2010. Dec;42(6):409-11.
57. Silva Júnior J.O.C., Ribeiro Costa R.M., Teixeira F.M., Barbosa W.L.R., Processing and quality control of herbal drugs and their derivatives. In: Quality control of herbal medicines and related areas. *Ed. by Y. Shoyama*. 2011. InTech. P. 195–222.
58. Singh J.I., Gupta S.J., Singh A.K. Standardization of Tulsi (*Ocimum sanctum* Linn.). *Int. J. Ayu. Pharm. Chem*. 2015. Vol. 4 (1). P. 165–175.
59. Sridhar C., Subbaraju G.V., Venkateswarlu Y., Venugopal R.T. New acylated iridoid glucosides from *Vitex altissima*. *J Nat Prod*. 2004. Dec;67(12):2012-6.
60. Stojković D., Soković M., Glamočlija et al. Chemical composition and antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* L. fruits and leaves essential oils. *Food Chemistry*. 2011. 128(4), 1017-1022.

61. Sundaram R., Naresh R., Shanthi P., Sachdanandam P. Antihyperglycemic effect of iridoid glucoside, isolated from the leaves of *Vitex negundo* in streptozotocin-induced diabetic rats with special reference to glycoprotein components. *Phytomedicine*. 2012. Feb 15;19(3-4):211-6.
62. Taqvi S., Ahmed Bhat E., Sajjad N., Sabir J., Qureshi A. et al. Protective effect of vanillic acid in hydrogen peroxide-induced oxidative stress in D.Mel-2 cell line. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021. 28 (3): 1795–1800.
63. Thakur M., Asrani R. K., Thakur S., Sharma P.K., Patil R.D., Lal B., Parkash O. Observations on traditional usage of ethnomedicinal plants in humans and animals of Kangra and Chamba districts of Himachal Pradesh in North-Western Himalaya, India. *J Ethnopharmacol*. 2016. Sep 15;191:280-300.
64. Ulukanli Z., Çenet M., Öztürk B., et al.. Chemical characterization, phytotoxic, antimicrobial and insecticidal activities of *Vitex agnus-castus*’ essential oil from East Mediterranean region. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*. 2015. 18 (6), 1500–1507.
65. Vlasova I., Gontova T., Grytsyk L., Zhumashova G., Sayakova G., et al. Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 3(37) P.48-57.
66. WHO Monographs on selected medicinal plants. 2005. Vol. 4. *Fructus Agni Casti*, 9–29.
67. Woo H.J., Yang J.Y., Lee M.H., et al. Inhibitory effects of  $\beta$ -Caryophyllene on *Helicobacter pylori* infection *in vitro* and *in vivo*. *International journal of molecular sciences*. 2020. 21(3), 1008.
68. Yan C.X., Wei Y.W., Li H., Xu K., Zhai R.X., Meng D.C., Fu X.J., Ren X. *Vitex rotundifolia* L. f. and *Vitex trifolia* L.: A review on their traditional medicine, phytochemistry, pharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2023. 23;308:116273.
69. Yamaguchi M., Murata T., Ramos J. W., The botanical component *p*-hydroxycinnamic acid suppresses the growth and bone metastatic activity of

- human prostate cancer PC-3 cells *in vitro*. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2021. 147 (2): 339–350.
70. Yushchyshena O.V., Tsurkan O.O., Korablyova O.A., & Kovalska N. P. Investigation of essential oil from leaves, stems and inflorescences of *Vitex agnus castus* L. and *Vitex cannabifolia* Sieb. *Pharmaceutical review*. 2013. 4, 38–42.
71. Zhao F., Chen Y.P., Salmaki Y. et al. An updated tribal classification of *Lamiaceae* based on plastome phylogenomics. *BMC Biol*. 2021. 19, 2.
72. <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Vitex>
73. <https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex>
74. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex\\_agnus-castus](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex_agnus-castus)
75. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex\\_negundo](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex_negundo)
76. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex\\_lignum-vitae](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex_lignum-vitae)
77. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex\\_parviflora](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex_parviflora)
78. [https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex\\_trifolia](https://en.wikipedia.org/wiki/Vitex_trifolia)
79. <https://www.planttherapy.com/vitex-essential-oil>
80. [https://aroma-vita.com.ua/store/efirnye\\_masla/efirnoe\\_maslo\\_vitekasa\\_svyashchennogo](https://aroma-vita.com.ua/store/efirnye_masla/efirnoe_maslo_vitekasa_svyashchennogo)
81. <https://adc-apteka.com.ua/product/agnucaston-tbl-flm-blis-1x30-ks/>
82. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>