

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

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СКРИНЧУК ОЛЬГА ЯРОСЛАВІВНА

УДК 615.014.07:582.683.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО
(*CRAMBE CORDIFOLIA* STEV.) І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО
(*CRAMBE KOKTEBELICA* (JUNGE) N. BUSCH)**

226 Фармація, промислова фармація

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ О. Я. Скринчук

Науковий керівник: **Марчишин Світлана Михайлівна**, доктор
фармацевтичних наук, професор

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Скринчук О. Я. Фармакогностичне дослідження катрану серцелистого (*Crambe cordifolia* Stev.) і катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертаційній роботі наведено результати комплексного порівняльного фармакогностичного вивчення листків і коренів, культивованих в Україні, двох видів роду Катран (*Crambe* L.) родини капустяні (*Brassicaceae*) – катрану серцелистого (*Crambe cordifolia* Stev.) і катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). Показано, що досліджувані об'єкти містять ряд важливих груп БАР: карбонові кислоти, вуглеводи, амінокислоти, речовин фенольної природи (гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, конденсовані дубильні речовини), леткі сполуки. Встановлено кількісний вміст ідентифікованих БАР. Визначено елементний склад досліджуваної сировини.

Вивчено полісахаридні комплекси сировини досліджуваних видів роду Катран. З катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів виділено фракції водорозчинних полісахаридів (ВРПС) і пектинових речовин (ПР), кількісний вміст яких становив $(12,36 \pm 0,47) \%$ і $(11,27 \pm 0,25) \%$ та $(6,95 \pm 0,54) \%$ і $(6,88 \pm 0,36) \%$ (ВРПС) та $(8,58 \pm 0,31) \%$ і $(7,71 \pm 0,31) \%$ та $(5,61 \pm 0,43) \%$ і $(5,10 \pm 0,51) \%$ (ПР) відповідно. Методом газової хроматографії з мас-спектрометрією (ГХ/МС) встановлено мономерний склад полісахаридних комплексів досліджуваної сировини. У катрану серцелистого і катрану коктебельського листках виявлено відповідно 15 і 16 моноцукрів, після кислотного гідролізу ідентифіковано 9 і 10. В обох видах кількісно переважала

D-Глюкоза (22,12 мг/г і 19,02 мг/г) і D-Галактоза (10,74 мг/г і 7,48 мг/г) відповідно. З вільних цукрів у полісахаридному комплексі катрану серцелистого листків виявлено 7, у катрану коктебельського – 12 моноцукрів, ідентифіковано по 3 компоненти – 2 моноцукри і дицукор сахарозу. У катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях виявлено та ідентифіковано по 8 моноцукрів після кислотного гідролізу. Спостерігали високий вміст D-Глюкози (106,23 мг/г) у катрану коктебельського коренях. У катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях виявлено 4 і 3 вільних моноцукрів відповідно та дицукор сахарозу, вміст якої становив 15,26 мг/г і 24,75 мг/г.

У катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях визначено кількісний вміст суми вільних органічних та аскорбінової кислот, що становило $(3,80 \pm 0,32) \%$ і $(0,80 \pm 0,02) \%$ та $(2,47 \pm 0,12) \%$ і $(0,93 \pm 0,02) \%$; $(2,37 \pm 0,14) \%$ і $(0,54 \pm 0,04) \%$ та $(2,39 \pm 0,36) \%$ і $(0,64 \pm 0,06) \%$ відповідно. Методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) у листках обох досліджуваних видів роду Катран виявлено яблучну, бурштинову, щавлеву, сліди саліцилової кислоти; у коренях – лимонну, бурштинову і сліди яблучної кислоти. Методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у коренях катрану серцелистого і катрану коктебельського виявлено і встановлено кількісний вміст індивідуальних органічних кислот – піровиноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової, яблучної і фумарової. Найбільше виявлено ізолимонної кислоти (44,69 мг/г) у коренях катрану коктебельського. У катрану серцелистого листках виявлено піровиноградну, лимонну, ізолимонну, бурштинову та яблучну; у катрану коктебельського листках – винну, піровиноградну, ізолимонну, бурштинову та яблучну. Найбільше виявлено у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках піровиноградної кислоти – 40,66 мг/г і 62,84 мг/г відповідно.

Проведено аналіз жирнокислотного складу сировини рослин роду Катран. Методом газової хроматографії з мас-спектрометрією встановлено якісний склад та визначено кількісний вміст жирних кислот у катранів серцелистого і коктебельського листках і коренях. У катрану серцелистого листках

ідентифікували і встановили кількісний вміст 7 жирних кислот, 4 з яких належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 1 – до мононенасичених; у катрану коктейбельського листках – 12, 8 з яких належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених. У катрану серцелистого коренях ідентифікували і встановили кількісний вміст 10 жирних кислот, 6 з яких належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених; у катрану коктейбельського коренях – 6, 2 з яких належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених жирних кислот. У листках і коренях домінувала α -ліноленова кислота (9,68 мг/г і 8,84 мг/г та 1,86 мг/г і 1,74 мг/г відповідно). В усіх досліджуваних об'єктах вміст ненасичених жирних кислот переважав над насиченими.

Методом ВЕРХ у листках і коренях катрану серцелистого встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст 16 зв'язаних і 15 вільних та 17 зв'язаних і 12 вільних амінокислот відповідно; у катрану коктейбельського листках і коренях – по 16 зв'язаних і вільних та 18 зв'язаних і 13 вільних амінокислот відповідно. З вільних амінокислот у катрану серцелистого листках переважає гістидин, у катрану коктейбельського – аргінін і валін. Зі зв'язаних амінокислот у листках обох досліджуваних видів у найбільшій кількості виявлено глютамінову кислоту (14,931 мкг/мг і 7,863 мкг/мг відповідно).

Вільні і зв'язані амінокислоти катранів серцелистого і коктейбельського коренів, їх якісний склад та кількісний вміст визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометрією. З вільних амінокислот у катрану серцелистого коренях переважала незамінна амінокислота пролін, у катрану коктейбельського коренях – лізин, зі зв'язаних амінокислот в обох досліджуваних об'єктах домінувала аспарагінова кислота (11,303 мкг/мг і 10,961 мкг/мг відповідно).

У катрану серцелистого і катрану коктейбельського листках і коренях встановлено кількісний вміст сполук фенольної природи: суми фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів, танінів і поліфенолів, який становив $(6,51 \pm 0,12) \%$, $(7,18 \pm 0,14) \%$, $(0,99 \pm 0,02) \%$ і

(1,08 ± 0,06) %; (3,02 ± 0,12) %, (2,82 ± 0,02) %, (0,78 ± 0,05) % і (0,71 ± 0,02) %; (4,80 ± 0,12) %, (4,52 ± 0,12) %, (0,63 ± 0,04) % і (0,78 ± 0,02) %; (2,39 ± 0,02) %, (2,12 ± 0,02) %, (0,96 ± 0,12) % і (0,92 ± 0,12) % та (4,06 ± 0,03) %, (3,98 ± 0,09) %, (2,22 ± 0,10) % і (2,44 ± 0,05) % у перерахунку на суху сировину відповідно.

Методом ТШХ встановлено у катрану серцелистого листках наявність рутину і лютеоліну, у коренях – рутину і кверцетину; у катрану коктебельського листках – ізокверцитрину і лютеоліну, у коренях – ізокверцитрину і сліди кемпферолу. Методами паперової хроматографії (ПХ) та ТШХ в сировині обох видів катрану було ідентифіковано хлорогенову, неохлорогенову, розмаринову, ферулову, *p*-кумарову і кофейну кислоти.

Методом ВЕРХ визначено якісний склад і встановлено кількісний вміст індивідуальних фенольних сполук у сировині катранів серцелистого і коктебельського: компонентів дубильних речовин (епігалокатехін, галокатехін, катехін, епікатехін, катехін галат, епікатехін галат), вільні галову і елагову кислоти; гідроксикоричних кислот (хлорогенову, кофейну, сирінгову, *p*-кумарову, синапову, ферулову, цинамову, хінну), флавоноїдів (рутин, лютеолін, неогесперидин, кверцетин, нарингін, кемпферол, ізокверцитрин). ВЕРХ-аналіз показав, що у листках катранів серцелистого і коктебельського найбільше міститься неогесперидину, вміст якого становив 1676,71 мкг/г і 1809,44 мкг/г відповідно. У катрану серцелистого коренях виявлено рутин (42,69 мкг/г), нарингін (50,96 мкг/г), кемпферол (64,46 мкг/г) і кверцетин (135,91 мкг/г), у коренях катрану коктебельського – ізокверцитрин (68,95 мкг/г), нарингін (56,11 мкг/г) і незначну кількість кемпферолу – 3,36 мкг/г. Кількісний вміст індивідуальних флавоноїдів у коренях досліджуваних видів катрану був значно менший, ніж у листках.

З гідроксикоричних кислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях та у катрану коктебельського листках домінувала хлорогенова кислота, вміст якої становив 421,6 мкг/г, 278,4 мкг/г і 547,62 мкг/г

відповідно. У листках катрану серцелистого переважала за кількісним вмістом кофейна кислота, вміст якої становив 218,43 мкг/г.

ВЕРХ-аналіз показав, що катрану серцелистого і катрану коктебельського листки містять такі складові дубильних речовин: галокатехін (0,39 % і 0,31 %), епігалокатехін (0,56 % і 2,31 %), катехін (0,03 % і 0,06 %), епікатехін (0,03 % і 0,05 %), епікатехін галат (0,02 % і 0,04 %), а також вільні галову (0,02 % і 0,03 %) та елагову (0,02 % і 0,012 %) кислоти відповідно; катрану серцелистого і катрану коктебельського корені – галокатехін (0,39 % і 0,43 %), епігалокатехін (0,57 % і 2,34 %), катехін (по 0,03 %), епікатехін (0,03 % і 0,04 %), епікатехін галат (0,02 % і 0,01 %), катехін галат (0,02 % і 0,03 %) відповідно. Вільна галова кислота в кількості 0,01 % виявлена лише у катрану коктебельського коренях.

Методом ГХ/МС встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст компонентів летких сполук у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського. У катрану серцелистого листках виявлено 33 компоненти летких сполук, з яких 25 ідентифіковано; у катрану коктебельського листках – 28 компонентів, 15 ідентифіковано. Спільними компонентами летких сполук досліджуваних видів є: β -фарнезен, β -іонон, бісаболол оксид А, дибутилфталат, фітон, 3-метил-2-(3,7,11-триметилдодецил) фуран, *n*-гексадеканова кислота, фітол, 2-етилгексилгідрогенфталат, генейкозан, нонакозан.

У сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського виявлено і визначено кількісний вміст 11 макро- та мікроелементів. З макроелементів у значних кількостях накопичуються такі елементи: К – 28884 мг/кг у катрану серцелистого листках і 29922 мг/кг у катрану коктебельського листках та Са – 1522 мг/кг і 2451 мг/кг відповідно. У коренях обох видів катрану також домінують з макроелементів К і Са, вміст яких становив 29765 мг/кг і 30567 мг/кг та 2008 мг/кг і 2501 мг/кг відповідно.

Проведено морфолого-анатомічний аналіз катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, визначено основні діагностичні макро- і мікроскопічні ознаки. Розроблено проекти методів контролю якості (МКЯ) «Катрану серцелистого листки» і «Катрану серцелистого корені».

Визначено оптимальні умови одержання густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського, на які розроблено проекти МКЯ «Катрану серцелистого листків екстракт густий» і «Катрану серцелистого коренів екстракт густий».

Встановлено гостру токсичність густих екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків, які за класифікацією К. К. Сидорова віднесено до VI класу токсичності – практично нешкідливі речовини, $LD_{50} > 5000$ мг/кг.

Проведено фармакологічне дослідження густих екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, встановлено наявність гепатопротекторної та антиоксидантної активності. Досліджувані густі екстракти у дозі 100 мг/кг проявляли гепатопротекторну дію, яка дещо поступалася за активністю препарату порівняння «Силібініну».

Досліджено антиоксидантну активність густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського *in vitro*. Густі екстракти листків обох видів катрану у порівнянні з густими екстрактами коренів продемонстрували кращу здатність поглинати вільний радикал DPPH. Їх значення IC_{50} було $358,27 \pm 2,78$ мкг/мл та $374,18 \pm 3,57$ мкг/мл відповідно.

Ключові слова: катран серцелистий, катран коктебельський, листки, корені, густий екстракт, біологічно активні речовини, фармакогностичне і фармакологічне дослідження, морфолого-анатомічний аналіз.

ANNOTATION

Skrynychuk O. Ya. Pharmacognostic study of *Crambe cordifolia* Stev. and *Crambe koktebelica* (Junge N. Busch). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy» (22 «Health Care»). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The thesis presents the results of a complex comparative pharmacognostic study of leaves and roots cultivated in Ukraine, two species of the genus *Crambe* L. of the cabbage family *Brassicaceae* – *Crambe cordifolia* Stev. and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). It was shown that the studied objects contain a number of important groups of BAS: carboxylic acids, carbohydrates, amino acids, substances of phenolic nature (hydroxycinnamic acids, flavonoids, condensed tannins), essential oil. The quantitative content of identified BAS was established. The elemental composition of the studied raw materials was determined.

Polysaccharide complexes of raw materials of the studied species of the genus *Crambe* L. were studied. Fractions of water-soluble polysaccharides (VSPS) and pectic substances (PS), the quantitative content of which was (12.36 ± 0.47) % and (11.27 ± 0.25) % and (11.27 ± 0.25) % and (6.95 ± 0.54) % and (6.88 ± 0.36) % (VSPS) and (8.58 ± 0.31) % and (7.71 ± 0.31) % and (5.61 ± 0.43) % and (5.10 ± 0.51) % (PS), respectively were isolated from the leaves and roots of *Crambe cordifolia* Stev. and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). The monomeric composition of polysaccharide complexes of the studied raw materials was determined by gas chromatography with mass spectrometry (GC/MS). 15 and 16 monosaccharides after acid hydrolysis were found in the leaves of *Crambe cordifolia* Stev. and *Crambe koktebelica*, respectively, and 9 and 10 were identified. D-Glucose (22.12 mg/g and 19.02 mg/g) and D-Galactose were predominant in both species. 10.74 mg/g and 7.48 mg/g), respectively. Among free sugars, 7 monosaccharides were found in the polysaccharide complex of *Crambe cordifolia*, 12 monosaccharides were found in *Crambe koktebelica*, 3 components were identified – 2 monosaccharides and disaccharide. 8 monosaccharides were found and identified in the roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* after acid hydrolysis. A high content of D-Glucose (106.23 mg/g) was observed in the roots of *Crambe koktebelica*. 4 and 3 free monosaccharides and disaccharide, the content of which were 15.26 mg/g and

24.75 mg/g, respectively, were found in the roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica*.

Quantitative content of the sum of free organic and ascorbic acids in the leaves and roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* was determined, which was (3.80 ± 0.32) % and (0.80 ± 0.02) % and $(2.47 \pm 0, 12)$ % and (0.93 ± 0.02) %; (2.37 ± 0.14) % and (0.54 ± 0.04) % and (2.39 ± 0.36) % and (0.64 ± 0.06) %, respectively. Malic, succinic, oxalic, traces of salicylic acid were found by TAC in the leaves of both studied species of the genus *Crambe* L.; in the roots – citric, succinic and traces of malic acid. Quantitative content of individual organic acids – pyruvic, citric, isolimonic, succinic, malic and fumaric – was detected and established by HPLC in the roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica*. Most isolimonic acid (44.69 mg/g) was found in the roots of *Crambe koktebelica*. Pyruvic, citric, isolimonic, succinic and malic acids were found in the leaves of *Crambe cordifolia*; in the leaves of *Crambe koktebelica* – tartaric, pyruvic, isolimonic, succinic and malic acid. Pyruvic acid was found the most in the leaves of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* – 40.66 mg/g and 62.84 mg/g, respectively.

The analysis of fatty acid composition of raw materials of plants of the genus *Crambe* L. was carried out. The method of gas chromatography with mass spectrometry established the qualitative composition and determined the quantitative content of fatty acids in the leaves and roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica*. The quantitative content of 7 fatty acids was identified and established in the leaves of *Crambe cordifolia*, of which 4 belong to saturated, 2 – to polyunsaturated, 1 – to monounsaturated; in the leaves of *Crambe koktebelica* – 12, 8 of which belong to saturated, 2 – to polyunsaturated, 2 – to monounsaturated. Quantitative content of 10 fatty acids was identified and quantified in the roots of *Crambe cordifolia*, of which 6 belong to saturated, 2 – to polyunsaturated, 2 – to monounsaturated; in the roots of *Crambe koktebelica* – 6, 2 of which belong to saturated, 2 – to polyunsaturated, 2 – to monounsaturated fatty acids. The leaves and roots were dominated by α -linolenic acid (9.68 mg/g and 8.84 mg/g and 1.86 mg/g

and 1.74 mg/g, respectively). The content of unsaturated fatty acids prevailed over saturated in all studied objects.

The method of high-performance liquid chromatography (HPLC) in the leaves and roots of *Crambe cordifolia* established the qualitative composition and determined the quantitative content of 16 bound and 15 free and 17 bound and 12 free amino acids, respectively; in the leaves and roots of *Crambe koktebelica* – 16 bound and free and 18 bound and 13 free amino acids, respectively. Of the free amino acids, histidine predominates in the leaves of *Crambe cordifolia*, and arginine and valine predominate in *Crambe koktebelica*. Of the bound amino acids, glutamic acid was found in the leaves of both species (14.931 µg/mg and 7.863 µg/mg, respectively).

Free and bound amino acids of the roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica*, their qualitative composition and quantitative content were determined by GC/MS. Of the free amino acids, the essential amino acid proline predominated in the roots of *Crambe cordifolia*, lysine predominated in the roots of *Crambe koktebelica*, and aspartic acid dominated the bound amino acids in both studied objects (11.303 µg/mg and 10.961 µg/mg, respectively).

Quantitative content of phenolic compounds: sum of phenolic compounds, sum of hydroxycinnamic acids, sum of flavonoids, tannins and polyphenols, which was (6.51 ± 0.12) %, (7.18 ± 0.14) %, (0.99 ± 0.02) % and (1.08 ± 0.06) %; (3.02 ± 0.12) %, (2.82 ± 0.02) %, (0.78 ± 0.05) % and (0.71 ± 0.02) %; (4.80 ± 0.12) %, (4.52 ± 0.12) %, (0.63 ± 0.04) % and (0.78 ± 0.02) %; (2.39 ± 0.02) %, (2.12 ± 0.02) %, (0.96 ± 0.12) % and (0.92 ± 0.12) % and (4.06 ± 0.03) %, (3.98 ± 0.09) %, (2.22 ± 0.10) % and (2.44 ± 0.05) % in terms of dry raw materials, respectively.

The presence of rutin and luteolin was established in the leaves of *Crambe cordifolia* by the TLC method, and rutin and quercetin in the roots; in the leaves of *Crambe koktebelica* – isoquercitrin and luteolin, in the roots – isoquercitrin and traces of kaempferol. Chlorogenic, neochlorogenic, rosmarinic, ferulic, *p*-coumaric and caffeic acids in the raw materials of both types of *Crambe* L. were identified by PC and TLC methods.

The qualitative composition was determined by HPLC and the quantitative content of individual phenolic compounds in the raw materials of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* was determined: components of tannins (epigallocatechin, halocatechin, catechin, epicatechin, catechin gallate and epicatechin gallate); free gallic and ellagic acids; hydroxycinnamic acids (chlorogenic, caffeic, syringic, *p*-coumaric, sinapinic, ferulic, cinnamic, quinine), flavonoids (rutin, luteolin, neohesperidin, quercetin, naringin, kaempferol, isoquercitrin). HPLC analysis showed that leaves of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* contained the most neohesperidin, the content of which was 1676.71 $\mu\text{g/g}$ and 1809.44 $\mu\text{g/g}$, respectively. Rutin (42.69 $\mu\text{g/g}$), naringin (50.96 $\mu\text{g/g}$), kaempferol (64.46 $\mu\text{g/g}$) and quercetin (135.91 $\mu\text{g/g}$) were found in the roots of *Crambe cordifolia*; isoquercitrin (68.95 $\mu\text{g/g}$), naringin (56.11 $\mu\text{g/g}$) and a small amount of kaempferol – 3.36 $\mu\text{g/g}$ – in the roots of *Crambe koktebelica*. The quantitative content of individual flavonoids in the roots of the studied species of *Crambe* L. was much lower than in the leaves.

Of the hydroxycinnamic acids, chlorogenic acid dominated in the roots of *Crambe cordifolia* and the leaves of *Crambe koktebelica*, the content of which was 421.6 $\mu\text{g/g}$, 278.4 $\mu\text{g/g}$ and 547.62 $\mu\text{g/g}$, respectively. Caffeic acid was predominant in the leaves of *Crambe cordifolia*, the content of which was 218.43 $\mu\text{g/g}$.

HPLC analysis showed that the leaves of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* contain the following components of tannins: halocatechin (0.39 % and 0.31 %), epigallocatechin (0.56 % and 2.31 %), catechin and 0.06 %), epicatechin (0.03 % and 0.05 %), epicatechin gallate (0.02 % and 0.04 %), and free gallic (0.02 % and 0.03 %) and ellagic (0.02 % and 0.012 %) acids, respectively; roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* – halocatechin (0.39 % and 0.43 %), epigallocatechin (0.57 % and 2.34 %), catechin (0.03 %), epicatechin (0.03 % and 0.04 %), epicatechin gallate (0.02 % and 0.01 %), catechin gallate (0.02 % and 0.03 %), respectively. 0.01 % free gallic acid was found only in the roots of *Crambe koktebelica*.

The GC/MS method was used to determine the qualitative and quantitative content of components of volatile compounds in the raw materials of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica*. 33 components of volatile compounds were found in the leaves of *Crambe cordifolia*, of which 25 were identified; in the leaves of *Crambe koktebelica* – 28 components, 15 were identified. Common components of volatile compounds of the studied species are: β -farnesene, β -ionone, bisabolol oxide A, dibutyl phthalate, phytonutrient, 3-methyl-2- (3,7,11-trimethyldodecyl) furan, *n*-hexadecanoic acid, phytol, 2-ethylhexylhydrogen phthalate, geneikozan, nonakozan.

Quantitative content of 11 macro- and microelements was detected and determined in the raw materials of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica*. The following elements accumulate in significant quantities from macronutrients: K – 28884 mg/kg in the leaves of *Crambe cordifolia* and 29922 mg/kg in the leaves of *Crambe koktebelica* and Ca – 1522 mg/kg and 2451 mg/kg, respectively. The roots of both types of *Crambe* L. are also dominated by macronutrients K and Ca, the content of which was 29765 mg/kg and 30567 mg/kg and 2008 mg/kg and 2501 mg/kg, respectively.

Morphological and anatomical analysis of the leaves and roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* was carried out, the main diagnostic macro- and microscopic signs were determined. Projects of quality control methods (QCM) “Leaves of *Crambe cordifolia*”, “Roots of *Crambe cordifolia*” were developed.

The optimal conditions for obtaining thick extracts from the leaves and roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* were determined, for which the QCM projects “Thick extract of the leaves of *Crambe cordifolia*”, “Thick extract of the roots of *Crambe cordifolia*” were developed.

Acute toxicity of thick extracts of the leaves of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* was established, which according to K. K. Sydorov classification are referred to the toxicity class VI – almost harmless substances, $LD_{50} > 5000$ mg/kg.

A pharmacological study of thick extracts of the leaves and roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* was performed, the presence of hepatoprotective

and antioxidant activity was established. The studied thick extracts at a dose of 100 mg/kg showed a hepatoprotective effect, which was somewhat inferior to the activity of the Silibinin comparison drug.

It was studied the antioxidant activity of thick extracts from the leaves and roots of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica in vitro*. Thick leaf extracts of both species of *Crambe* compared to thick root extracts showed a better ability to inhibit the DPPH radical. Their IC₅₀ values were $358.27 \pm 2.78 \mu\text{g/mL}$ and $374.18 \pm 3.57 \mu\text{g/mL}$, respectively.

Key words: *Crambe cordifolia*, *Crambe koktebelica*, leaves, roots, thick extract, biologically active substances, pharmacognostic and pharmacological research, morphological and anatomical analysis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).

2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).

3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. / S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9 (1). P. 14-17. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).

4. Дослідження гідроксикоричних кислот підземних органів катрану серцелистого та катрану коктебельського / О. Я. Скринчук, С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, М. М. Когут. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22. № 4. С. 91-95. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).

5. Analysis of carboxylic acids of *Crambe cordifolia* Steven / S. Marchyshyn, L. Slobodianiuk, L. Budniak, O. Skrynchuk. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68, № 1. P. 15-21. **SCOPUS** (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

6. Анатомічна будова підземних органів катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch) / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов, О. Л. Демидяк. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 3. С. 14-21. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень і написанні статті).

7. HPLC analysis of amino acids content in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves original article / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, V. Kudria. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Vol. 13, № 4. 2021. P. 111-116. **SCOPUS** (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

8. Acute toxicity study of thick extracts of leaves of colewort heart-leaved (*Crambe cordifolia* Stev.) and colewort koktebelica (*Crambe koktebelica* (Junge N. Busch.) / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynchuk. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 276. P. 275-281/ (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

9. Обґрунтування вибору екстрагента для вилучення комплексу біологічно активних речовин з катрану серцелистого листків і коренів / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, М. М. Васенда, І. С. Дахим, О. Л. Демидяк. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 4. С. 66-69. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Васи́нчук О. Я., Слободянюк Л. В., Демидяк О. Л. Вміст цукрів у листках катрану серцелистого. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 16-17/ (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні тез).

11. Перспективність створення фітопрепаратів на основі катрану серцелистого / О. Я. Скринчук, О. Ю. Ткачук, А. О. Паламар, Н. А. Гудзь. *ВІМСО* : матеріали Буковинського VI міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, 2-5 квітня 2019 р. Чернівці, 2019 р. С. 437/ (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

12. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Гудзь Н. А. Дослідження органічних кислот у листках катрану серцелистого (*Crambe cordifolia* Steven) та катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармац. працівника України, 19-20 вересня 2019 р. Харків, 2019. С. 234-235. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

13. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Юрчик В. О. Дослідження кислот гідроксикоричних у листках катрану серцелистого. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С. 66-67. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

14. Елементний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, О. Л. Демидяк, В. О. Юрчик. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар.

наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження), 20-21 лютого 2020 р. К. : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 115-117. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

15. Вміст органічних кислот у лікарських рослинах / О. В. Скринчук, І. М. Івасюк, Л. В. Костишин, С. М. Марчишин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 50-51. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

16. Determination of amino acids of the *Crambe koktebelica* (Junge) N. and *Crambe cordifolia* Steven / S. M. Marchyshyn, L. I. Budniak, L. V. Slobodianiuk, O. Ya. Skrynchuk, M. M. Kohut. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р.. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2021. С. 31-33. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

17. Вміст речовин вторинного синтезу у деяких видах лікарських рослин / М. Когут, Л. Ляшенко, О. Скринчук, Л. Костишин. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 195-196. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

18. Flavonoids as important biocomponents in some plant species and their mixtures with a wide range of pharmacological properties / A. Savych, S. Marchyshyn, O. Scrynchuk, L. Kostushyn, T. Lemishka, M. Kohut, L. Liashenko. *Scientific Collection «InterConf», (45)* : with the Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific Community: Interdisciplinary Research», March 16-18, 2021. Hamburg : Busse Verlag GmbH, 2021. С. 269-273. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

19. Application of hplc method in the determination of amino acids in the some medicinal plants / L.V. Slobodianiuk, L. I. Budniak, S. M. Marchyshyn, L. V. Kostyshyn, O. Ya. Skrynychuk. *Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 травня 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 58-59. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

20. Скринчук О. Я. Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук у коренях катрану коктебельського і катрану серцелистого. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 вересня 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 255-256.

21. Скринчук О. Я., Демидяк О. Л., Мілян І. І. Спектрофотометричне визначення кількісного вмісту фенольних сполук у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 18 лютого 2022 р. Київ, 2022. Т. 2. С. 212-214. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

22. Скринчук О. Я., Васенда М. М., Марчишин С. М. Технологічні аспекти одержання густих екстрактів із катрану коктебельського і катрану серцелистого листків. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 8 квітня 2022 р. Х. : НФаУ, 2022. С. 82-83. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ, ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИН РОДУ КАТРАН (огляд літератури).....	31
1.1 Ботанічна характеристика та особливості біології роду Катран (<i>Crambe</i> L.).....	31
1.2 Хімічний склад рослин роду Катран.....	38
1.3 Застосування рослин роду Катран у традиційній і доказовій медицині та різних галузях	43
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Виявлення біологічно активних речовин первинного.....	50
2.1.1 Полісахариди.....	50
2.1.2 Органічні кислоти.....	52
2.1.3 Аскорбінова кислота.....	53
2.1.4 Дослідження ліпофільних фракцій.....	54
2.1.5 Виявлення жирних кислот.....	54
2.1.6 Визначення амінокислот.....	55
2.2 Біологічно активні речовин вторинного синтезу.....	58
2.2.1 Дубильні речовини.....	58
2.2.2 Визначення флавоноїдів.....	60
2.2.3 Визначення гідроксикоричних кислот.....	61
2.2.4 Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук.....	62
2.2.5 Визначення сполук фенольної природи методом ВЕРХ.....	63
2.2.6 Визначення летких сполук.....	64
2.3 Дослідження е5лементного складу катрану серцелистого і катрану коктгебельського листків і коренів.....	65

2.4 Мікроскопічний метод дослідження лікарської рослинної сировини.....	65
2.5 Фармакологічні дослідження.....	66
2.5.1 Дослідження гострої токсичності густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського при парентеральному введенні білим мишам.....	67
2.5.2 Дослідження гепатопротекторної та антиоксидантної дії густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського на моделі токсичного гепатиту у щурів	67
2.6 Дослідження антиоксидантної активності густих екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і корекнів <i>in vitro</i>	69
2.7 Статистична обробка результатів досліджень.....	70
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ І КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СИРОВИНИ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО	71
3.1 Визначення полісахаридів.....	71
3.2 Вивчення органічних кислот.....	79
3.3 Визначення аскорбінової кислоти	84
3.4 Визначення жирних кислот.....	85
3.5 Дослідження ліпофільних комплексів.....	92
3.6 Визначення амінокислот.....	93
3.7 Визначення суми фенольних сполук.....	101
3.8 Визначення гідроксикоричних кислот.....	102
3.9 Визначення флавоноїдів.....	107
3.10 Визначення дубильних речовин.....	111
3.11 Визначення летких сполук.....	116
3.12 Вивчення елементного складу	120
РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СИРОВИНИ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО.....	125

4.1 Морфолого-анатомічний аналіз катрану коктебельського листків і коренів.....	125
4.2 Морфолого-анатомічний аналіз катрану серцелистого листків і коренів.....	136
4.3 Визначення показників якості катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів.....	146
РОЗДІЛ 5 ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЙ З СИРОВИНИ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.....	149
5.1 Одержання та стандартизація субстанцій з катрану серцелистого листків і коренів.....	149
5.2 Одержання та стандартизація субстанцій з катрану коктебельського листків і коренів.....	155
5.3 Вивчення гострої токсичності екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і з коренів.....	162
5.4 Дослідження гепатопротекторної та антиоксидантної дії густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського на моделі токсичного гепатиту у щурів.....	164
5.5 Дослідження антиоксидантної активності густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського <i>in vitro</i>	169
ВИСНОВКИ.....	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	175
ДОДАТКИ.....	205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ААС – атомно-абсорбційна спектрофотометрія;
- БАР – біологічно активні речовини;
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;
- ВРПС – водорозчинні полісахариди;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ГЕККК – густий екстракт катрану коктебельського коренів;
- ГЕКСК – густий екстракт катрану серцелистого коренів;
- ГЕККЛ – густий екстракт катрану коктебельського листків;
- ГЕКСЛ – густий екстракт катрану серцелистого листків;
- год – година;
- ГХ/МС – газова хроматографія з мас-спектрометричним детектором;
- ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;
- ДФУ – Державна Фармакопея України;
- ІК – інтактний контроль;
- КГП – карбонільні групи протеїнів;
- ККК – катрану коктебельського корені;
- ККЛ – катрану коктебельського листки;
- КП – контрольна патологія;
- КСК – катрану серцелистого корені;
- КСЛ – катрану серцелистого листки;
- КТ – каталаза;
- ЛД₅₀ – середньолетальна доза;
- ЛРС – лікарська рослинна сировина;
- НАМНУ – Національна академія медичних наук України;
- ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
- ПР – пектинові речовини;
- ПХ – паперова хроматографія;

СОД – супероксиддисмутаза;

ТБП – ТБК-активних продуктів;

ТГ – тіольні (SH-) групи;

ТХМ – тетрахлорметан;

ТШХ – тонкошарова хроматографія;

УФ-спектр – ультрафіолетовий спектр;

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок;

хв – хвилина;

ЦНДЛ – центральна науково-дослідна лабораторія;

DRPH – 2,2-дифеніл-1- пікрилгідрозил радикал.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сьогодні для успішного лікування багатьох захворювань застосовують численні лікарські препарати, які разом з високою ефективністю мають низку побічних ефектів, тому пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів, в тому числі рослинного походження, є одним із важливих завдань сучасної медицини та експериментальної фармакології.

За останні роки в усьому світі спостерігається тенденція до збільшення використання препаратів з рослин. Проте, незважаючи на великий асортимент рослинних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, більшість їх представлена засобами зарубіжного виробництва, тому важливим завданням сучасної фармацевтичної науки є пошук рослин з достатньою сировинною базою, які можуть доповнити номенклатуру офіційних видів. Нераціональне використання природних ресурсів і виснаження запасів дикорослих лікарських рослин спонукають до пошуку перспективних видів серед культивованої флори.

Такими рослинами є катран серцелистий (*Crambe cordifolia* Stev.) і катран коктебельський (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch) роду Катран (*Crambe* L.) родини капустяні (*Brassicaceae*). Види роду Катран зростають у Європі, на сході Африки та на південному сході Азії. Рід налічує 30 видів. У флорі України налічується 8 видів роду Катран.

Катран серцелистий в Україні зростає на глинистих схилах у передгірних районах Криму і на Керченському півострові, катран коктебельський – на території східного Криму. Види роду *Crambe* L. мають досить широкий спектр застосування – як овочеві або кормові рослини, як жиролоїнні та силосні культури, як джерело біопалива, у харчовій промисловості для виготовлення кондитерських виробів [1, 188, 234, 248].

У традиційній медицині катрани здавна застосовувалися як антибактеріальний, антивірусний, ранозагоювальний, протицинготний,

загальнозміцнювальний засіб, при порушенні процесів травлення, а також як замітник гірчичників. Досліджено антиоксидантні та антимікробні властивості видів роду Катранбе [177, 187, 205].

В Україні катран серцелистий і катран коктебельський введено в культуру науковцями відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ).

Аналіз доступних джерел літератури свідчить про недостатнє фармакогностичне вивчення катрану серцелистого і катрану коктебельського, в Україні досліджувані види є неофіціальними, тому потребують поглибленого фітохімічного дослідження з використанням сучасних методів фармакогностичного аналізу. Отже, дослідження катрану серцелистого і катрану коктебельського є сьогодні актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних програм кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Пошук нових видів лікарських рослин, фармакогностичне та фармакологічне обґрунтування ефективності їх біологічно активних речовин» (номер державної реєстрації 0118U004982) та «Фармакогностичне та фармакологічне дослідження перспективної рослинної сировини та фітосубстанцій на її основі» (номер державної реєстрації 0121U100664). Дисертант – співвиконавець названих тем.

Мета дослідження: комплексне фармакогностичне дослідження катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, одержання субстанцій на їх основі та вивчення фармакологічної активності одержаних субстанцій.

Завдання дослідження:

- проаналізувати вітчизняні та закордонні джерела літератури щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу та фармакологічної дії рослин роду Катран;

- встановити методами фітохімічного аналізу якісний склад і визначити кількісний вміст основних біологічно активних речовин катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів;

- провести порівняльний морфолого-анатомічний аналіз катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів;

- визначити оптимальні умови одержання фармакологічно активних субстанцій з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів та провести їх стандартизацію;

- вивчити гостру токсичність субстанцій, одержаних із катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, та вивчити їх фармакологічну активність;

- розробити проекти методів контролю якості (МКЯ) на листки і корені перспективного виду роду Катран та одержані з них субстанції.

Об'єкт дослідження – комплексне фармакогностичне вивчення катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, фармакологічна активність фітосубстанцій, одержаних з досліджуваної сировини.

Предмет дослідження – ідентифікація основних БАР катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, їх кількісне визначення та морфолого-анатомічний аналіз; розробка фітосубстанцій з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, їх стандартизація, вивчення їх гострої токсичності, а також гепатопротекторної та антиоксидантної активності.

Методи дослідження. При виконанні дисертаційної роботи використано фармакопейні методи ідентифікації і кількісного визначення основних БАР. Використано методи хроматографічного аналізу (ТШХ, ПХ, ГХ/МС, ВЕРХ), титриметрії, гравіметрії, спектрофотометрії. Елементний склад сировини визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС).

Для вивчення морфологічної будови сировини використовували лупу, анатомічної – світловий мікроскоп «БЮЛАМ ЛОМО» (Росія) при збільшенні у 80, 120, 160, 400, 600 та 800 разів. Отримані дані фіксували цифровою

фотокамерою «OLYMPUS SH – 21». Фотографії обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Adobe Photoshop CS3» (корені). Для вивчення тимчасових препаратів з листків використовували тринокулярний світловий мікроскоп фірми ULAB при збільшенні в 40, 100 і 400 і 1000 разів. Зрізи фотографували цифровою мікрофотокамерою TREK DCM 220 та дзеркальною фотокамерою Canon EOS 550.

Обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel 12,0 (STATISTICA 6.1). Використовували методи математичної статистики (обробка цифрових даних методом варіаційної статистики Ньюмана-Кейлса, непараметричного критерію Манна-Уїтні).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше науково обґрунтовано фармакогностичне дослідження нових, культивованих в Україні, ЛР родини капустяні (*Brassicaceae*) роду Катран (*Crambe L.*) – катрану серцелистого (*Crambe cordifolia Stev.*) і катрану коктебельського (*Crambe koktebelica (Junge) N. Busch*). Уперше проведено фітохімічний та морфолого-анатомічний аналіз листків і коренів досліджуваних видів. Встановлено наявність та визначено кількісний вміст вуглеводів, карбонових та амінокислот, летких сполук, речовин фенольної природи – гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин. Методом ААС встановлено якісний склад і кількісний вміст макро- і мікроелементів у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях.

Уперше досліджено полісахаридні комплекси катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, виділено фракції ВРПС і ПР, встановлено їх мономерний склад.

Встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст суми органічних кислот та кількісний вміст аскорбінової кислоти у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях. Методом ВЕРХ у досліджуваній сировині виявлено і встановлено кількісний вміст індивідуальних органічних кислот.

Уперше у катрану серцелистого листках ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 7 жирних кислот, 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот, у катрану коктебельського листках – 12 жирних кислот, по 16 вільних і зв'язаних амінокислот, у катрану серцелистого коренях – 10 жирних кислот, 12 вільних і 17 зв'язаних амінокислот, у катрану коктебельського коренях – 6 жирних кислот, 13 вільних і 18 зв'язаних амінокислот.

Методом ВЕРХ визначено індивідуальні сполуки фенольної природи у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського: компоненти дубильних речовин (епігалокатехін, галокатехін, катехін, епікатехін, катехін галат, епікатехін галат), вільні галову і елагову кислоти; гідроксикоричні кислоти (хлорогенову, кофейну, сирінгову, *p*-кумарову, синапову, ферулову, цинамову, хінну), флавоноїди (рутин, лютеолін, неогесперидин, кверцетин, нарингін, кемпферол, ізокверцитрин). У катрану серцелистого листках і коренях, катрану коктебельського листках ідентифіковано по 17 фенольних сполук, у катрану коктебельського коренях – 15.

Уперше досліджено морфолого-анатомічну будову та встановлено основні діагностичні макро- і мікродіагностичні ознаки катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів. Уперше визначено числові показники якості досліджуваних видів сировини згідно з вимогами ДФУ.

Уперше визначено оптимальні умови одержання густих екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, визначено гостру токсичність і встановлено фармакологічну активність – гепатопротекторну та антиоксидантну.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати фармакогностичного дослідження нових видів сировини вказують на можливість її використання як перспективних джерел БАР з гепатопротекторними і антиоксидантними властивостями.

Розроблено проекти МКЯ на нову лікарську рослинну сировину «Катрану серцелистого листки» та «Катрану серцелистого корені».

Визначено оптимальні умови одержання густих екстрактів з досліджуваної сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського, на які розроблено проекти МКЯ «Катрану серцелистого листків екстракт густий» та «Катрану серцелистого коренів екстракт густий».

Результати фармакогностичних досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедр хімії природних сполук і нутриціології та фармакогнозії Національного фармацевтичного університету, кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедр фармації та фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасного стану досліджень за темою дисертаційної роботи. Дисертантом разом з науковим керівником визначено мету, завдання та методики експериментальних досліджень. Автором самостійно встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст БАР досліджуваної сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського, розроблено оптимальні умови одержання густих екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, визначено в них основні групи БАР. На одержані екстракти розроблено проекти МКЯ.

Вивчення морфолого-анатомічних особливостей будови катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів проведено за консультативної допомоги канд. фармац. наук доцентів Опрошанської Т. В. і Ковальської Н. П. На нову ЛРС дисертантом розроблено проекти МКЯ – катрану серцелистого листки і катрану серцелистого корені.

Вивчення фармакологічної активності досліджуваних екстрактів катрану проведено на базі науково-дослідної лабораторії доклінічного вивчення фармакологічних речовин Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова під керівництвом проф. Н. І. Волощук.

Співавторами наукових праць є науковий керівник проф. С. М. Марчишин та науковці, спільно з якими було проведено ряд досліджень – Д. Б. Рахметов, Л. В. Слободянюк, Л. І. Будняк (Стойко), Л. М. Мосула, М. М. Когут, О. Л. Демидяк, В. В. Кудря, О. Ю. Ткачук, А. О. Паламар, Н. А. Гудзь, В. О. Юрчик, І. М. Івасюк, Л. В. Костишин, А. О. Савич, Т. І. Лемішка, І. І. Мілян, М. М. Васенда. Особистий внесок конкретизовано у списку публікацій за темою дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на VII і VIII наук.-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р., 23-24 вересня 2020 р.); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «ВІМСО» (Чернівці, 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20 вересня 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «PLANTA+. Досягнення та перспективи», присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) (Київ, 20-21 лютого 2020 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «PLANTA+ НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» (Київ, 19 лютого 2021 р.); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.); 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific Community: Interdisciplinary Research» (Hamburg, March 16-18, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines» (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвяченої 100-річчю Національного

фармацевтичного університету (Харків, 10 вересня 2021 р.); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА», присвяченій 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Київ, 18 лютого 2022 р.); IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 8 квітня 2022 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 226 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел літератури (дстїїї 283 найменувань, з яких кирилицею 160, латиною – 123) та додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею і 103 рисунками.

РОЗДІЛ I

БОТАНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ, ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИН РОДУ КАТРАН (огляд літератури)

1.1 Ботанічна характеристика та особливості біології роду Катран (*Crambe* L.)

Капустяні (*Brassicaceae*), раніше хрестоцвіті (*Cruciferae*) – родина, яка налічує близько 3000 видів, з яких в Україні зростає 230 видів, що входять до 65 родів, одним з яких є рід Катран (*Crambe* L.)

Рід Катран налічує 44 види. До Червоної книги України (2009) занесено 8 видів роду *Crambe* L. з різним природоохоронним статусом: *C. aspera* M. Vieb. (катран шершавий), *C. grandifolia* R. Br. ex Benth. (катран великоквітковий), *C. koktebelica* (Junge) N. Busch (катран коктебельський), *C. maritima* L. (катран морський), *C. pinnatifida* W. T. Aiton (катран пірчастонадрізаний), *C. steveniana* Rupr. (катран Стевена), *C. tataria* Sebeok (катран татарський) [54, 56, 156]. Деякі з перелічених видів включено до світових та європейських Червоних списків (Red List Europe, Red List EU 27, IUCN Red List, World Red List) [124, 183, 216], вони знаходяться під загрозою і потребують природоохоронних заходів [200, 212].

Вищенаведені види є для Європи ендемічними. Вони занесені до списку дикорослих родичів сільськогосподарських культур, які можуть бути використані для покращення цінних культур [124, 216] та вважаються потенційно олійними культурами [120, 183].

У зв'язку з тим, що для представників роду *Crambe* характерне виключно насіннєве поновлення, низька конкурентна спроможність, низький відсоток виживання паростків, підземна і надземна частини рослин часто використовуються людиною, вони знаходяться під загрозою зникнення. З існуючих в дикій природі численних його видів, найбільшого поширення набули: катран степовий (вирощується як олійна і кормова культура) і катран сердцелистий (застосовується в садово-парковому дизайні для бордюрних посадок) [65].

Наукова назва роду походить від грецького слова *krambos*, що означає “сухий”. Більшість видів роду Катран зростає в посушливих степах, отже в назві відображено умови їх життя. При досяганні насіння розгалужене, кулястої форми стебло висихає, стає дуже легким, відривається від кореня і котиться степовою рівниною, що сприяє розсіванню насіння. Ці види є типовими представниками такої життєвої форми як перекотиполе. Значна група таких рослин з кулястим галуженням стебел пристосована до життя і розсівання насіння серед відкритих рослинних просторів. Ще одним пристосуванням до життя в посушливих умовах є те, що у рослин даного роду розвивається дуже довгий, до двох метрів завдовжки, корінь, що дає змогу добувати вологу з глибоких шарів ґрунту [47].

Інші науковці вважають, що назва роду походить від грецького слова *krambe* – найменування всіх видів капусти. Листки деяких видів, наприклад, катрану морського (*Crambe maritima* L.), у молодому віці, головним чином, на першому році вегетаційного розвитку, дуже подібні до листків капусти. Молоді пагони і листки катрану морського вживають у їжу як салат, що за смаком нагадує капусту. У багатьох країнах Західної Європи під назвою “морська капуста” даний вид широко культивується. Його вважають цінною ранньовесняною овочевою і салатною рослиною [47].

Назва роду в перекладі з тюркського означає «смолистий факел», що пов’язана з тим, що рослина добре горить. Така особливість обумовлена значним вмістом ефірних олій [63].

Представники роду Катран (*Crambe*) – однорічні, багаторічні трави або напівчагарники. Стебло у них голе або розсіяноопушене простими волосками, прямостояче. Прикореневі листки великі, виїмчасто-зубчасті, перисто-розсічені або глибокорозсічені, зазвичай голі або слабоопушені, досить м’ясисті, пухирцево-зморшкуваті та хвилясті по краях, на міцних довгих черешках. Стеблових листків небагато, вони значно менші за прикореневі, більш м’які, зазвичай зубчасті, черешкові. Верхні листки дрібні, ниткоподібні або взагалі відсутні. Кисті верхівкові, великі та галузисті. Квітки дуже численні, дрібні,

ароматні, білого або жовтувато-зеленого кольору, чотиричленні, зібрані у волотеподібні суцвіття [1]. Квітки мають медово-духмянний запах. Різні представники роду Катран мають суцвіття довжиною від 0,4 м до 1,5-2,5 м, що надає їм особливу декоративну цінність [234]. Плід видів роду *Crambe* – двочленний нерозкривний стручечок, при дозріванні якого оплодень із м'якстої консистенції переходить у суху і твердіє. Верхній членик великий, одноплідний, шароподібний або яйцеподібний, зморшкуватий, спочатку м'якстий, а потім сухий та міцний. Нижній членик короткий, циліндричний, безплідний. Верхній членик плоду опадає, а нижній, недорозвинений, залишається на плодоніжці при рослині [58]. Насіння в діаметрі 1-3 мм, коричневого або чорного кольору. Насіння видів роду Катран зберігає свою життєздатність протягом 5 і більше років [234]. Цвітіння настає у червні [47]. Дозрівання плодів завершується до кінця серпня.

Рід Катран має великий ареал розповсюдження в світі [241]. Незважаючи на те, що природне середовище катранів – це субтропічна зона (Середземномор'я, Чорноморське побережжя, Середня та Центральна Азія, Африка), сьогодні його успішно вирощують у багатьох країнах Азії, Європи, Північної Африки, плантації катранів займають значні території в посушливих районах Північної Америки [227, 259, 260]. Види роду Катран дуже добре пристосовані до нестачі вологи [234].

В Україні в степовій зоні росте сім видів катрану [47, 126], за іншими даними – вісім [1, 100]. Колекція рослин відділу культурної флори Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАНУ становить 8 видів роду *Crambe* [1]. Три види роду Катран культивуються *in vitro* [234].

Катран серцелистий (*Crambe cordifolia* Steven) – багаторічна трав'яниста рослина з прямостоячими, сильно гіллястими, голими стеблами, яка може досягати 182 см висоти (рис. 1.1). Прикореневі листки мають довжину до 35 см, широкояйцеподібні або ниркоподібні, з глибокою серцеподібною основою, по краю надрізано-зубчасті з гострими і нерівними зубцями, пухирчасто-зморшкуваті, темно-зеленого кольору з обох сторін, блискучі, мають довгі

волосисті черешки. Стеблових листків небагато, завдовжки 6-13 см, ромбічно-яйцеподібної форми, великозубчаті, голі, на коротких черешках. Верхні листки – ниткоподібної форми, дрібні. Кисті масивні, округлі, густолистові, безлисті, з дуже численними, тонкими розлогими гілочками. Квітки дрібні, білого кольору, зібрані у суцвіття волоть, що містить до 10000 насінин. Пелюстки 0,6-0,7 см завдовжки, оберненояйцеподібні. У даного виду добре розвинена коренева система, проникає в ґрунт до 3 м, стрижнева, гілляста на двох рівнях – 0-0,5 м і 1-2 м. Розмножується катран серцелистий насінням. Цвіте на другий рік у червні-липні.



Рисунок 1.1 – Зовнішній вигляд виду *Crambe cordifolia*

Катран серцелистий походить з рівнин і степів центральної частини Північного Кавказу (ендемичний вид), зростає в Середній Азії та на північному заході Індії. Цей вид зустрічається як декоративний у Великобританії [260] і вважається екзотичним видом у Новій Зеландії [250]. У Ставропольському краї зустрічається на схилах Джинальського і Боргустанського хребтів по берегах річки Подкумок.

З 1822 року катран серцелистий введено в культуру.

Катран коктебельський (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch) – однорічна або дворічна трав'яниста напіврозеткова рослина до 1,5-2,5 м заввишки з

прямоходячим, сильно розгалуженим майже від самої основи, густо опушеним простими, спрямованими донизу волосками, стеблом. Листки, особливо нижні, дуже великі, розеткові, до 30 см завдовжки. Всі листки зверху майже голі, знизу на жилах з довгими рідкими волосками, іноді волосисті з обох сторін, опушені довгими, загнутими назад простими волосками, черешкові. Будова листкової пластинки від ліроподібної або ліроподібно-пірчастої до майже цілісної. Листки по краю нерівномірно різновеликозубчасті, з широко трикутними зубчиками [103]. Коренева система стрижнева. Квітки білі, дрібні, прості, зібрані в складну розлогу китицю. Плід – гладенький нерозкривний двочленний стручечок з майже кулястим верхнім члеником, діаметром 4-4,5 мм. Цвіте катран коктебельський в квітні-травні, плодоносить у червні-вересні [156]. Розмножується насінням. У кущі генеративних особин розвиваються кілька вегетативних та 3-8 квітконосних пагонів [59, 159].

Катран коктебельський – вузьколокальний ендемік, ізольовані популяції якого займають невеликі площі, мають лінійний характер та орієнтовані вздовж узбережжя Чорного моря. Відомі дві локальні популяції: на Карадазькому гірському масиві поблизу с. Коктебель [55], та на узбережжі Коктебельської бухти. Рослини ростуть або поодинокі, або невеликими групами. Проте дослідження Ена А. А. [45] спростовують ендемічність цього виду.

Crambe koktebelica – поширений також на Тарханкутському [54, 124, 227, 241], Керченському [58, 69] півостровах у Криму, Західному (Таманський півострів) [260] і Середньому Передкавказзі (Ставропілля) [95], Північно-Західному Кавказі (Новоросійський р-н) [51] та в Нижньому Поволжі [95].

Даний вид пристосований до умов зростання на бідних глинистих і кам'янистих сипких обвальних, вапняково-щебенистих схилах та на сланцевих осипищах [159] (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 – Зовнішній вигляд виду *Crambe koktebelica*

Катран коктебельський має охоронний статус, включений до Червоної книги України [24, 156], у Міжнародний червоний список [216] та охороняється у рамках Бернської конвенції (1979).

Катран татарський (*Crambe tataria* Sebeok) – напіврозеткова трав'яниста багаторічна рослина заввишки 60-120 см (рис. 1.3). Катран татарський має прямостояче стебло, яке від основи дуже галузиться. Молоді рослини опушені довгими жорсткими волосками, пізніше опушення в них відсутнє. У катрану татарського великі за розміром (до 30 см завдовжки) листки; вони розеткові, черешкові, глибоко двічіпірчастороздільні, з довгастими або лінійно-довгастими, зубчастими або надрізнаними частками. Спочатку листки жорстковолосисті, потім стають голі. На верхівці вони дрібні, ланцетоподібні, майже суцільні. Вид має стрижневу кореневу систему. Корінь веретеноподібної форми, довгий та м'ясистий. Білі квітки зібрані в складну волотисто-галузисту китицю (плейоботрій). Спочатку китиці короткі, а при плодах стають видовженими. Плід – голий нерозкритий двочленний стручечок з майже кулястим поперечно зморшкуватим 4-реберним верхнім члеником. Катран татарський цвіте в травні-червні, плодоносить у червні-липні. Розмноження насіннєве.



Рисунок 1.3 – Зовнішній вигляд виду *Crambe tataria*

Катран татарський зростає в Україні у лісостепу, степу та в Криму. Вид також поширений на Кавказі, в південно-західному Сибіру, у Європі (Угорщина, Румунія) та в Болгарії. Зростають рослини переважно на чорноземних ґрунтах.

На території Галицького Національного природного парку (ділянки «Касова гора», «Великі Голди»), Луганського й Українського степового природного заповідника, регіонального ландшафтного парку «Печенізьке поле» (Харківська обл.) катран татарський є під охороною [56].

Як лікарську сировину катрана татарського заготовляють корені, листки та молоді пагони.

Катран абіссінський (*Crambe abissinica* Hochst.) – однорічна трав'яниста рослина заввишки від 1,0 м до 1,20 м [196], але Falasca et al. [198] інформують про максимальну висоту рослини до 2 м (рис. 1.4). Рослина з прямостоячим опушеним, злегка приплюснутим стеблом. Листки довгі, черешкові – листові пластинки лопатоподібної форми, з гладкою поверхнею світло-зеленого кольору, по краю неглибоковиїмчасті, зубчики закінчуються залозками. Корінь стрижневий, який може досягати в глибини ґрунту більше 1 м [197]. Квітки дрібні, білі, зібрані в суцвіття китицю. Цвіте у червні. Плодоносить у липні.

Посухостійка рослина. Насіння дрібне, кулястої форми, по одному у стручку, зеленувато-коричневого кольору, діаметром від 0,8 до 2,6 мм [198].



Рисунок 1.4 – Зовнішній вигляд виду *Crambe abyssinica* Hochst

Катран абіссінський – посухостійка рослина. Він поширений в Східній і Центральній Африці. З 1939 року катран абіссінський культивується. Сьогодні його культивують у США, Канаді, ряді європейських країн (Польща, Швеція, Італія), Пакистані, Індії та Китаї [267]. Катран абіссінський культивують на висоті 2000 м над рівнем моря, а в деяких частинах Африки він адаптувався до 2500 м. Вид може розвиватися в районах із сумарною річною кількістю опадів від 350 до 1200 мм [198].

1.2 Хімічний склад рослин роду Катран

Рослини роду Катран є маловивченими. У джерелах літератури зустрічаються лише поодинокі повідомлення про дослідження хімічного складу видів роду Катран.

У статті Rashid M. F. et al. [187] представлена інформація про дослідження хімічного складу метанольного, гексанового, хлороформного та етилацетатного екстрактів коренів катрану серцелистого і показано, що в усіх

досліджуваних екстрактах методом ГХ/МС виявлено ерукову, олеїнову, пальмітинову кислоти, *p*-цимен, *m*-ксилол, діурен, цетилетилен, 2-метилдекалін, 5-ейкозан, бісфенол, вітамін Е, лютеолін, лонгіфоленальдегід, кверцетин. Авторами встановлено, що олеїнова і ерукова кислоти були спільними компонентами усіх чотирьох одержаних екстрактів катрану серцелистого. Домінуючою кислотою хлороформного і етилацетатного екстрактів була олеїнова кислота, яка також була виявлена і переважала в інших видів роду *Crambe* (*Crambe orientalis* L., *Crambe tataria* Sebeok, *Crambe hispanica* subsp. *abyssinica* (Hochst. ex R.E.Fr.) Prina) [191, 221]. Олеїнова кислота, за даними Carrillo C. et al. [185] проявляє протипухлинну дію шляхом індукції апоптозу у клітинах карциноми людини.

У метанольному і хлороформному екстрактах *C. cordifolia* у значних кількостях виявлено лютеолін і кверцетин [187]. Флавоноїди кверцетин і лейтеолін виявлено і в інших видах роду *Crambe* [240]. В етилацетатному і гексановому екстрактах Rashid M. F. et al. встановили наявність *p*-цимолу, який, за даними Kisko G. et Roller S. [235], проявляє антибактеріальну активність проти *Escherichia coli*. У метанольному і етилацетатному екстрактах *C. cordifolia* виявлено і визначено кількісний вміст вітаміну Е (7,3 % і 13,8 % відповідно), – вітаміну, який відіграє важливу роль при лікуванні раку [195].

У 70-80-их роках минулого століття проведено хімічне дослідження листків катрану серцелистого (*Crambe cordifolia*) і встановлено, що вони містять амінокислоти, флавоноїди (кверцетин та глікозиди кемпферолу) [213, 232, 282]. Itziar A. et Maria A. встановлено, що листки катрану серцелистого містять, крім кверцетину і кемпферолу, глюкозу, кемпферол 4-глюкозид, кемпферол 7-глюкозид, кверцетин 4'-глюкозид і кверцетин 7-глюкозид [205, 232].

У 14 видах роду *Crambe* було виявлено 21 сполуку флавоноїдної природи [231]. Itziar A. et César G.-C. [231] встановлено, що у двох видів роду Катран – *C. hispanica* та *C. abyssinica* повністю відсутні флавоноли, тоді як два флавоноли, лютеолін та апігенін, існують лише у глікозидній формі.

Рослини роду *Crambe*, як і інші види родини *Brassicaceae*, містять глюкозинолати, природні хімічні речовини, які сприяють захисту рослин від шкідників та хвороб [230, 272].

Науковцями Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАН України досліджено біохімічний склад чотирьох видів роду *Crambe* (*C. cordifolia* Steven, *C. koktebelica* (Junge) N. Busch, *C. maritima* L., *C. steveniana* Rupr.) і доведено, що досліджені рослини є цінними джерелами поживних речовин і їх накопичення у надземних частинах цих рослин залежить від стадії вегетативного розвитку. Максимальне накопичення аскорбінової кислоти спостерігали у *C. maritima*, загальний вміст цукрів та органічних кислот – у *C. koktebelica*, каротину – у *C. steveniana*, золи – у *C. cordifolia*. Завдяки високому вмісту аскорбінової кислоти, каротину, цукрів та інших біохімічних показників видів *Crambe* їх можна рекомендувати як кормові рослини [272].

Вергун О. і співавт. [162] зазначають, що найбільший вміст цукрів та інших БАР накопичується у органах *C. cordifolia* в період бутонізації. Також авторами досліджено накопичення у видах роду *Crambe* дубильних речовин, органічних кислот і мінеральних речовин. Показано, що існує позитивна помірною кореляція між вмістом дубильних речовин і органічних кислот у досліджуваних видах рослин.

Турецькими вченими методом ГХ/МС проаналізовано жирнокислотний склад ряду видів роду Катран і встановлено, що в усіх зразках виявлено і встановлено кількісний вміст ерукової, олеїнової, лінолевої, цис-11 ейкозанової кислот та інших важливих сполук. Науковці зазначають, що найвищий вміст ерукової кислоти – 49,0 % спостерігався у *C. tataria*. Дещо менше ерукової кислоти виявлено у *C. orientalis* – 44,32 %. Встановлено, що на вміст жирних кислот у досліджуваних рослинах впливають фактори навколишнього середовища [258].

Корені рослин роду Катран багаті на вітаміни та мікроелементи, а гострий смак їм надають ефірні олії. Корені катрану татарського містять крохмаль, гірчичну олію, калій, фосфор, білок, до 12 % цукрів та фітонциди. У пагонах

рослини виявлено амінокислоти валін і гістидин, кальцій та фолієву кислоту. Окрім цього, в насінні міститься від 14 до 40 % жирної олії, багатой на олеїнову, стеаринову, лінолеву та ліноленову кислоти [1]. Листя і корені катрану татарського також багаті вітаміном С та вітамінами А, В і В₂, Р і РР. У пагонах рослини виявлені амінокислоти валін і гістидин, Ca²⁺ і вітамін В₉ (фолієва кислота) [41].

Листя *Crambe koktebelica* (у тому числі *C. mitridatis*) містить аскорбінову кислоту і каротин, а їх насіння – близько 21 % жирної олії, компонентами якої є олеїнова, ерукова, лінолева, ейкозанова, ліноленова, пальмітинова, стеаринова, пальмітолеїнова та міристинова жирні кислоти [234].

Дослідження Perry T.W. et al. [199] показали, що у катрану коктебельського, вирощеного *in vitro* та *in vivo*, був майже однаковий склад і вміст жирних кислот. Домінуючими в листках *Crambe koktebelica* була ліноленова кислота, у насінні – олеїнова та ерукова кислоти, що свідчить про те, що насіння даного виду можна використовувати як джерело біопалива.

Насіння містить близько 30 % жирної олії, неочищений білок, амінокислоти, глюкозинолати [267].

Lalas S. et al. [220] встановлено, що в олії насіння катрану абісінського переважають мононенасичені жирні кислоти, в основному, ерукова (С22:1), вміст якої становив 63,77 %, і, яку використовують як вихідний продукт для біодизельного палива. Окрім того, в насінні виявлено значний вміст олеїнової (С18:1) і лінолевої (С18:2) кислот – 15,07 % і 13,16 % відповідно. Домінуючою насиченою кислотою була бегенова кислота (С22:0), вміст якої становив 2,14 %. Олія насіння катрану абісінського містить також пальмітинову (0,88 %), стеаринову (0,53 %), арахідонову (0,63 %), лігноцеринову (0,44 %) і нервонову (0,99 %) жирні кислоти, високий вміст β-ситостерину (51,93 %), кампестанолу (21,98 %) і брасикастеролу (12,35 %). Насіння катрану абісінського також містить α-, γ- та δ-токоферолі – 7,67 мг/кг, 125,04 мг/кг та 3,99 мг/кг відповідно [220].

Прахова Т. Я. і співавт. інформують, що в насінні катрану абіссінського міститься 41,0-45,0 % жирної олії з унікальним жирнокислотним складом, який представлений до 75,0 % мононенасиченими і до 15,0 % поліненасиченими кислотами [121, 122].

У коренях катрану Стевена виявлено вітамін С, крохмаль, цукри і гірчичні глікозиди. У плодах і насінні міститься жирна олія. Пушкарьовою Н. О. і співавт. проведено дослідження щодо накопичення жирних кислот в органах катрану Стевена, вирощеного *in vitro* та *in vivo*. Найбільшу загальну кількість жирних кислот визначено у насінні. Рослини, що вирощувались в умовах культури *in vitro*, містили майже втричі більшу, ніж рослини, що культивувались *in vivo*, кількість загальних жирних кислот. Серед насичених жирних кислот в усіх дослідних зразках *C. steveniana* були присутні: лауринова (C12:0), пальмітинова (C16:0) та стеаринова (C18:0) кислоти. Лише у зразках із насіння була наявна арахінова кислота (C20:0), а у зразках із вегетативних органів асептичних рослин була наявна лігноцерінова кислота (C24:0). У вегетативних органах рослин, що вирощувались в умовах *in vitro* та *in vivo*, та у насінні виявлено такі поліненасичені жирні кислоти як ліноленова та α -лінолева. Відомо, що ненасичені жирні кислоти повинні бути включені до раціону людини і мають профілактичні та терапевтичні властивості при багатьох захворюваннях [46, 194]. У насінні дослідного виду були наявні також такі мононенасичені жирні кислоти як олеїнова, гондоева та ерукова [105]. Серед насичених жирних кислот найбільший вміст належав пальмітиновій кислоті.

Українські вчені, досліджуючи методом ГХ/МС зразки насіння та листя *C. tataria*, вирощених *in vitro* та *in vivo*, показали наявність у них лауринової (C12:0), пальмітинової (C16:0) і стеаринової (C18:0) кислот; з мононенасичених жирних кислот – олеїнової (C18:1 Δ^9 , ω 9); з поліненасичених – лінолевої (18:2 Δ^9 , 12, ω 6) і α -ліноленової (18:3 Δ^9 , 12, 15, ω 3). Лише зразки насіння мали ерукову кислоту (C22:1 Δ^{13} , ω 9). В рослинах, вирощених *in vitro* була виявлена нейронова кислота (нервова, нервонова) (C24:1 Δ^{15} , ω 9); *in vivo* –

лігноцеринова (C24:0). Загальна кількість жирних кислот у насінні та листках була різною [200].

У дослідженнях *Crambe orientalis*, *C. tataria* виявили значну кількість α -целюлози, целюлози, лігніну, золи і кремнезему [188].

Crambe maritima містить такі флавоноїди як глікозид кверцетину та кемпферол; вітамін С, В₁, РР і каротин у листках. Насіння містять 45 % жирної олії, компонентами якої є олеїнова, лінолева, арахінова, ліноленова, пальмітинова, ейкозанова, стеаринова кислоти [64].

1.3. Застосування рослин роду Катран у традиційній і доказовій медицині та різних галузях

Катран – культура багатопланового використання. Види роду Катран мають досить широкий спектр застосування, великий господарський і промисловий потенціал, оскільки їх використовують як технічні, харчові та декоративні рослини; вони є цінним продуктом щоденного раціону, дієтичного та лікувального харчування [1].

Види роду *Crambe* L. мають досить широкий спектр застосування – як овочеві або кормові рослини, як жиросімейні та силосні культури, як джерело біопалива (насіння катрану абіссінського містять 55 %-60 % ерукової кислоти), у харчовій промисловості для виготовлення кондитерських виробів [1, 120, 143, 188, 221, 234].

У зв'язку з тим, що олія катрану має низьке йодне число (від 86 до 97), вона легко рафінується і застосовується в кондитерській промисловості при виготовленні майонезів і маргарину [121, 219].

Ерукова кислота, яка міститься в олії насіння видів роду *Crambe* L. – хімічний інгредієнт, який використовують у промисловості для виробництва пластмас, типографських красок, продуктів харчування, товарів особистої гігієни, фармацевтичних препаратів та інших продуктів [196]. Ерукова кислота

у формі ерукаміду, знайшла застосування при виробництві нейлону і клею. Ерукамід є цінним продуктом для косметичної галузі [189].

Олія з насіння видів роду Катран знайшла застосування у хімічній та лакофарбовій промисловості [122, 283]. Її використовують як промислове мастило, як інгібітор корозії та як інгредієнт для виробництва синтетичного каучуку, смол, пластмасових плівок [120, 143, 196, 198].

Дослідження Laghetti et al. [237] показали, що насіння катрану містить близько 35 % високоякісної олії, з якої виготовляють біопаливо [178, 198, 214, 266]. За повідомленнями Wazilewski et al. біопаливо рослин роду Катран є більш стабільним, ніж біопаливо, одержане з сої [271].

Goncalves et al. [274] вказують на те, що катрани можна використовувати при очищенні стічних вод, що містять токсичні метали. Було виявлено, що насіння крамбе (*Crambe abyssinica* Hochst) як адсорбент сприяє видаленню токсичних металів кадмію, плюмбуму та хрому із забруднених розчинів, що можна використовувати в екологічних цілях в очищені стічних вод, що містять дані елементи. Рослини *C. abyssinica* мають здатність також акумулювати високі дози миш'яку [106, 176].

Турецькими вченими досліджено хімічні та волокнисті властивості стебел *C. orientalis* і *C. tataria* та встановлено придатність волокон стебел для целюлозно-паперового виробництва [188].

Види роду *Crambe* – це і лікарські рослини, хоча до сьогодні вони не входять до фармакопейних списків офіційної медицини, проте їх застосовують у традиційній медицині. Катран має високі бактерицидні властивості, тому що стрижневий білий товстий м'ясистий соковитий корінь рослини, що нагадує хрін, містить значну кількість ефірної олії та аскорбінову кислоту [94]. Завдяки вітаміно-мінеральному складу та БАР, що входять як до надземної частини, так і до підземних органів, рослини роду Катран мають протицинготні (завдяки високому вмісту аскорбінової кислоти), фітонцидні, антибіотичні властивості (містять значну кількість ефірної олії), є онкопротекторами захворювань травної системи (фенольні сполуки) [1].

У традиційній медицині катрани здавна застосовувалися як антибактеріальний, антивірусний, ранозагоювальний засіб. Рекомендують їх для підвищення апетиту та поліпшення травлення. Кашка з коренеплоду деяких видів катрану використовується як замітник гірчичників при бронхітах, плевритах, сухому і мокрому виснажливому кашлі, при радикулітах, невралгії і міозитах [1]. Олія, окрім ранозагоюваної дії, використовується при лікуванні гастритів. Рослин роду Катран у традиційній медицині застосовують як тонізуючий засіб при втомі і нервовому виснаженні.

Широке застосування у традиційній медицині знайшов катран татарський. Сік з коренів застосовують як примочки для виведення веснянок, сік і жирну олію з насіння – при гнійних ранах і виразках, які погано загоюються.

Відвар з коренів катрану татарського використовують при шлунково-кишкових розладах, різних захворюваннях ясен і ротової порожнини.

Антибіотична дія катрану татарського зумовлена дією фітонцидів, які також мають здатність стимулювати рухову і секреторну активність шлунково-кишкового тракту.

Підземні органи *C. cordifolia* є сильним природним джерелом для отримання антиоксидантних та антимікробних засобів, тому що містять значну кількість поліфенольних сполук [187]. Також виражену антиоксидантну активність, завдяки вмісту фенольних сполук та флавоноїдів, має сировина катрану коктебельського та катрану татарського [205].

Дослідження Rashid M. et al. [187] показали, що екстракти *C. cordifolia* виявляють виражену антимікробну активність на такі, досліджені ними, мікробні штами як *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pasterulla multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* та *Fusarium solani*, та проявляють незначну гемолітичну активність, не викликають руйнування мембран еритроцитів і є безпечними для людини.

Bukhari S. M. et al. [205] досліджували антиоксидантну дію *Crambe cordifolia* і встановили, що даний вид можна розглядати як зручне та

легкодоступне джерело природних антиоксидантів. Антиоксидантні властивості етанольних і водних екстрактів підземних органів *Crambe cordifolia* Steven (CCR), *C. grandiflora* DC. (CGR), *C. juncea* M.Bieb. (CJR), *C. koktebelica* (Junge) N. Busch (CKR), *C. maritima* L. (CMR), *C. steveniana* Rupr. (CSR), *C. tataria* Sebeok (CTR) [62] спектрофотометричним методом досліджували науковці Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАН України [272]. Встановлено, що сировина цих рослин має антиоксидантну активність завдяки вмісту поліфенольних сполуки (дубильні речовини) та флавоноїдів і, що етанольні екстракти досліджуваних рослин проявляли вираженішу ніж водні екстракти антиоксидантну дію [272].

У даний час рослини виду Катран вивчаються і вирощуються в Швеції, Польщі, Німеччині, Болгарії, Ірландії, Канаді, США, Данії, Японії, Китаї та ін. Катрани легко розмножуються насінням. Отже, представники роду *Crambe* мають великий господарський і промисловий потенціал, оскільки їх використовують не тільки як технічні, але і як харчові та декоративні рослини. Вирощувати рослини роду Катран легко і не вимагає великих вкладень [159, 234, 267].

Веgetативна частина рослини використовується у тваринництві, де вона цінується як поживний корм для тварин. Високий вміст цукрів, аскорбінової кислоти, каротину свідчить про те, що види роду Катран можна рекомендувати як кормові рослини [143, 159, 162]. Катрани характеризуються високою врожайністю насіння (до 3,0 т/га), високим вмістом у насінні олії (до 46 %), її якісним складом, що є важливим для сучасних сортів олійних культур. У кондитерській та консервній промисловості знайшла застосування рафінована олія катранів; макуха, яка містить до 40 % протеїну та вуглеводів, є кормом для великої рогатої худоби [143, 243].

Багаторічне вивчення рослин цього виду дозволило виявити, що вони представляють інтерес як високоврожайні культури, невибагливі до ґрунту, посухостійкі та з коротким вегетаційним періодом [234, 267].

Надземна частина та кореневі виділення рослин роду *Crambe* містять БАР, кількісний вміст та співвідношення яких перебуває у певній динаміці

протягом вегетації. Завдяки їм рослини здійснюють алелопатичний вплив (стимуляційний або інгібуючий) на навколишні вищі рослини і сила дії змінюється залежно від фаз вегетації та тест-об'єктів [1]. Деякі види *Crambe* можуть пригнічувати схожість насіння і мають фітотоксичні ефекти [266], тому їх поряд з ріпаком ярим, гірчицею білою і редькою олійною використовують як сидеральну культуру. Катрани також використовують у сівозмінах з метою боротьби з бур'янами та шкідниками, як добриво та як інсектициди [120, 143].

Про інсектицидну дію муки з насіння катрану абіссінського є повідомлення у працях Peterson C. J. et al. [254]. Дослідники ідентифікували у муці з насіння дві сполуки – фенілетилціанід і 2- (S)-1-ціано-2-гідрокси-3-бутан, які мають інсектицидні властивості і діють проти домашніх мух (*Musca domestica*).

Катран добре відомий як пряно-овочева культура. З молодих весняних листків і пагонів певних видів готують салати, вирощують як овочеві рослини [1, 41].

Стрижневий корінь (коренеплід) катрана за своєю поживністю, смаковими якостями, БАР, харчовою цінністю дуже близький і навіть трохи перевершує корінь хрону, але коренеплід катрана більш соковитий. На Приазов'ї, у степовій частині Криму, на Кавказі молоді, білі паростки катрану традиційно вживають в їжу. Ранньої весни їх зрізають, відварюють у солоній воді і готують як спаржу або цвітну капусту. На Херсонщині та Запоріжжі раніше з качанів катрану готували січеники [1].

Корінь катрана вживають в сирому вигляді і як гостру приправу при засолюванні огірків, помідорів, грибів, додають до маринадів, консервів. Відомий він і як добавка до соусів, холодних м'ясних і рибних страв, закусок. Ним часто замінюють хрін у кулінарії. Молоде листя і вибілені стебла катрана використовують в їжу, готують з них салати. Навесні, в період нестачі вітамінів, обсмажені в олії пагони служать відмінним загальнозміцнювальним засобом [1, 41, 177].

Олія з насіння застосовується у кондитерській промисловості, її додають до салатів. З джерел літератури відомо використання в їжу *C. maritima* (листя), *C. orientalis* (коренів), *C. cordifolia* (коренів та листя), *C. tataria* (коренів) та *C. kotschyana* (коренів) [143].

Рослини роду Катран використовуються в косметології. Олію використовують для догляду за волоссям. Олія з насіння катрану абісінського використовується в медицині, парфюмерії та косметології в складі зволожуючих і поживних кремів для обличчя і тіла, для приготування масок, шампунів і бальзамів [219].

Усі види роду Катран є декоративними рослинами.

Завдяки декоративним властивостям рослини різних видів *Crambe* можна вирощувати на клумбах, кам'янистих гірках, газонах, розмножуючи їх насінням [1]. Найчастіше як декоративну рослину, що застосовується в садово-парковому дизайні, з якої формують бордюри, використовують катран серцелистий.

Катрани не агресори і не засмічують ділянку, де зростають, що позитивно відрізняє їх від хрону.

Рослини роду Катран – добрі медоноси. Найкращою нектаропродуктивністю характеризується катран серцелистий.

До протипоказань застосування катранів відносяться індивідуальна непереносимість, хронічні захворювання печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту (коліти, гастрити) і виразкова хвороба. Він протипоказаний при вагітності, не можна вживати мамам, які годують немовлят, та дітям [76].

Аналіз джерел літератури показав, що види роду Катран (*Crambe L.*) родини Капустяні (*Brassicaceae*) – цінні технічні, декоративні, лікарські та харчові рослини. Вони містять багато важливих біологічно активних речовин, знайшли застосування у хімічній та лакофарбовій промисловості, косметичній галузі, у традиційній медицині як антимікробний, антивірусний, ранозагоювальний, протизапальний, загальнозміцнювальний засіб. У доказовій медицині види роду Катран використовуються рідко. Їх фармакогностичні та

фармакологічні аспекти, особливо катрану серцелистого і катрану коктебельського, які сьогодні введено в культуру науковцями відділу культурної флори Національного ботанічного саду ім. М. М. Гришка НАНУ, практично не вивчалися. Тому фармакогностичне вивчення катрану серцелистого і катрану коктебельського з метою створення на основі біологічно активних речовин рослин нових вітчизняних лікарських засобів є актуальним і лягло в основу наших наукових досліджень.

Дослідження корисних властивостей та розширення сфери вжитку рослинної сировини рослин роду Катран є сьогодні актуальним і доцільним.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в науковій публікації авторки [112].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для досліджень було обрано листки і підземні органи (корені) двох видів роду Катран – катрану серцелистого і катрану коктебельського, які заготовляли на дослідних ділянках відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України в м. Києві. Листки заготовляли під час масового цвітіння рослин у 2018-2020 рр., підземні органи – восени, після завершення періоду вегетації (у жовтні). Сировину сушили в тепло-конвекційній сушарці за температури 40 °С; корені перед сушінням промивали в проточній холодній воді і розрізали на шматки.

Фітохімічне вивчення досліджуваної сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського здійснювали за допомогою реакцій ідентифікації та методів хроматографічного аналізу (ПХ, ТШХ, ВЕРХ, ГХ/МС) [20-23, 91, 92, 139].

2.1 Виявлення біологічно активних речовин первинного синтезу

Фітохімічні дослідження проводили, використовуючи водні, етанольно-водні та хлороформні витяжки з сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського. Фармакопейними методами [20-23] визначали якісний склад та встановлювали кількісний вміст БАР у досліджуваній сировині.

2.1.1 Полісахариди

Полісахариди виявляли у водній витяжці за такими реакціями:

- з 95 % етанолом Р: до 10 мл витяжки додавали 30 мл 95 % етанолу Р;
- з реактивом Фелінга після кислотного гідролізу [139].

Вміст моноцукрів, похідних моноцукрів та сахарози визначали методом ГХ/МС [31, 207].

Ідентифікацію моноцукрів проводили шляхом порівняння часів утримування стандартних похідних моноцукрів (рис. 2.1) із використанням бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Як внутрішній стандарт використовували сорбітол. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину сорбітолу до досліджуваних проб [31, 166, 208].

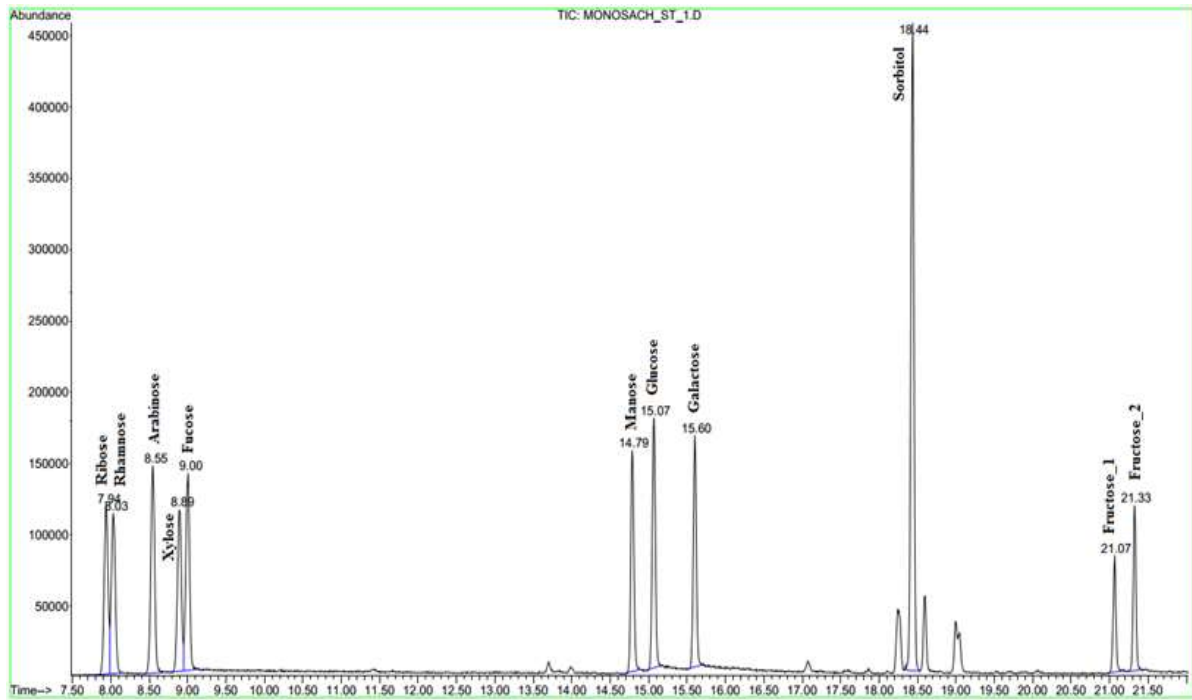


Рисунок 2.1 – Хроматограма стандартних зразків моноцукрів

Масу моноцукрів, їх похідних та сахарози у мЛг/г, розраховували за формулою 2.1:

$$X = \frac{S_x \times M_{\text{вн.ст}} \times 1000}{S_{\text{вн.ст}} \times m}, \quad (2.1)$$

де: S_x – площа піку моноцукру;

$M_{\text{вн.ст.}}$ – маса внутрішнього стандарту на пробу;

$S_{\text{вн.ст.}}$ – площа піку внутрішнього стандарту;

m – наважка сировини, г.

Кількісний вміст полісахаридів у відсотках (X) у сировині досліджуваних видів роду Катран визначали гравіметричним методом за ДФУ 2.0 [21, 84] у перерахунку на абсолютно суху сировину за формулою 2.2:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \times 500 \times 100 \times 100}{m \times 25 \times (100 - W)} \quad (2.2)$$

де m_2 – маса фільтра з осадом, г;

m_1 – маса фільтра, г;

m – маса сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

2.1.2 Органічні кислоти

Органічні кислоти визначали у водних витяжках з листків і підземних органів катрану серцелистого і катрану коктебельського.

Якісний склад органічних кислот у досліджуваній сировині встановлювали методом ТШХ, використовуючи рухому фазу 95 % етанол Р-хлороформ-концентрований розчин аміаку-вода Р (70:40:20:2) і стандартні фармакопейні (СФЗ) зразки бурштинової, лимонної, ацетатної, винної, яблучної, саліцилової, щавлевої та бензойної кислот, на хроматографічних пластинках «Sorbfil»-ПТСХ-А-УФ (Росія). Після хроматографування хроматограми висушували, обробляли 0,1 % розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу у 95 % етанолі Р і нагрівали у сушильній шафі до появи рожевих плям на блакитному тлі [81, 155].

Кількісний вміст органічних кислот (X) у відсотках визначали титриметричним методом [21, 155, 263, 264] у перерахунку на яблучну кислоту в абсолютно сухій сировині за формулою 2.3:

$$X = \frac{V \times 0,0067 \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 10 \times (100 - W)}, \quad (2.3)$$

де: V – об'єм розчину натрію гідроксиду, який пішов на титрування;

0,0067 – кількість яблучної кислоти, що відповідає 1 мл натрію гідроксиду;

m – маса сировини;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

Якісний склад і кількісний вміст органічних кислот також визначали методом ВЕРХ на хроматографі Agilent Technologies 1200 [264]. Використовували стандартні зразки дикарбонових сполук – винну, піровиноградну, ізолимонну, лимонну, бурштинову та яблучну кислоти.

Вміст органічних кислот (X) (мкг/г) визначали за формулою 2.4:

$$X = \frac{C \times V}{m}, \quad (2.4)$$

де: C – концентрація сполуки, визначена хроматографічним методом, мкг/мл;

V – об'єм екстракту, мл;

m – маса сировини, з якої проводили екстракцію, г.

2.1.3 Аскорбінова кислота

Аскорбінову кислоту визначали спектрофотометричним методом за ДФУ 2.0 [22] (рис. 2.2).

Вміст аскорбінової кислоти у відсотках (X) обчислювали за формулою 2.5:

$$X = \frac{2,5 \times A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1}, \quad (2.5)$$

де: A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_2 – оптична густина розчину порівняння;

m_1 – маса наважки випробовуваної сировини, г;

m_2 – маса наважки аскорбінової кислоти, г [22].

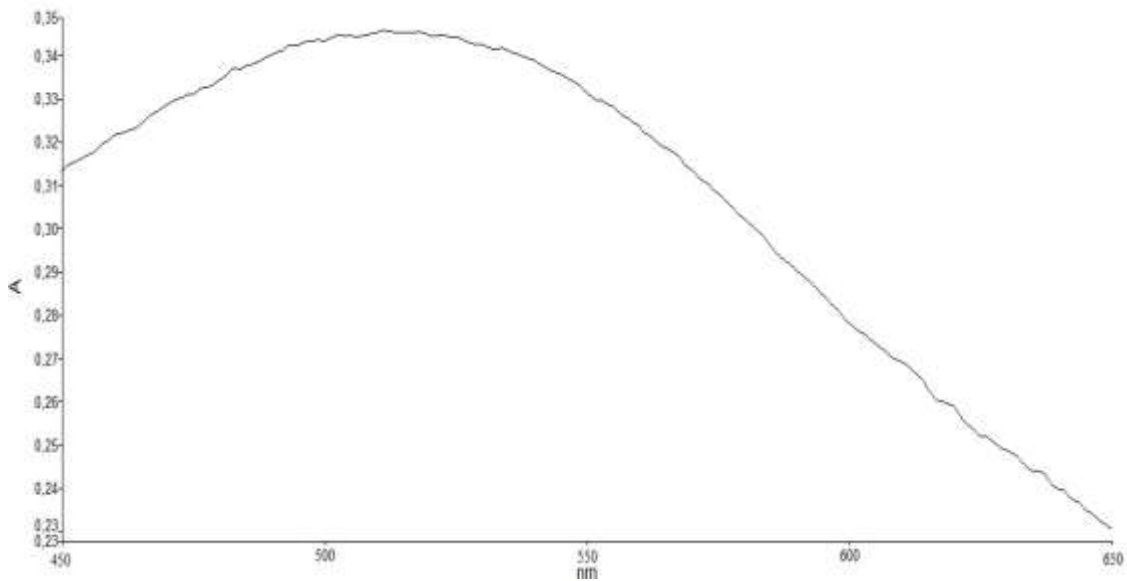


Рисунок 2.2 – Стандартний зразок аскорбінової кислоти

2.1.4 Дослідження ліпофільних фракцій

Ліпофільні фракції одержували шляхом вичерпного екстрагування сировини в апараті Сокслета [139].

Вміст ліпофільних речовин (X), у перерахунку на абсолютно суху сировину у відсотках, обчислювали за формулою 2.6:

$$X = \frac{(a - b) \times 100 \times 100}{m \times (100 - W)}, \quad (2.6)$$

де: a – маса колби з сухою ліпофільною фракцією, г;

b – маса порожньої колби, г;

m – маса наважки сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні сировини, % [88, 91].

2.1.5 Виявлення жирних кислот

Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках визначали методом ГХ/МС метилових естерів жирних кислот (Agilent Technologies, США) [9, 34, 61, 77, 150, 206].

Як внутрішній стандарт при визначенні жирних кислот у листках використовували розчин ундеканової кислоти. При визначенні жирних кислот у коренях досліджуваних рослин як внутрішній стандарт використовували розчин нонадеканової кислоти [163, 168].

Ідентифікацію метилових естерів жирних кислот досліджуваної суміші проводили шляхом порівняння часу утримування стандартної суміші метилових естерів жирних кислот (Supelco, США). Використовували бібліотеку мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту (20 мкг/зразок) у досліджувані проби.

Вміст жирних кислот (X) у відсотках обчислювали за формулою 2.7:

$$X = \frac{S_x \times M_{\text{вн.ст.}} \times 1000}{S_{\text{вн.ст.}} \times m}, \quad (2.7)$$

де: S_x – площа піку жирної кислоти;

$M_{\text{вн.ст.}}$ – маса внутрішнього стандарту на пробу, г;

$S_{\text{вн.ст.}}$ – площа піка внутрішнього стандарту, г;

m – наважка сировини, г.

2.1.6 Визначення амінокислот

Для виявлення і визначення амінокислот використовували водні витяжки.

Реакція ідентифікації: у пробірці змішували 2 мл досліджуваної витяжки і 4 мл 0,1 % розчину нінгідрину Р, обережно нагрівали [28, 79].

Дослідження амінокислотного складу катрану серцелистого і катрану коктебельського листків проводили методом ВЕРХ [10, 203, 233]. Метод заснований на екстракції вільних амінокислот із рослинної сировини та їх кислотному гідролізі з наступним аналізом гідролізатів. Хроматографічне розділення проводили на хроматографі Agilent 1200 (Agilent Technologies, США) [10, 203].

Ідентифікацію амінокислот проводили шляхом порівняння часів утримування (RT) з сумішшю стандартів амінокислот (Agilent 5061-3334). Кількісний вміст амінокислоти розраховували за площею її хроматографічного піку (рис. 2.3).

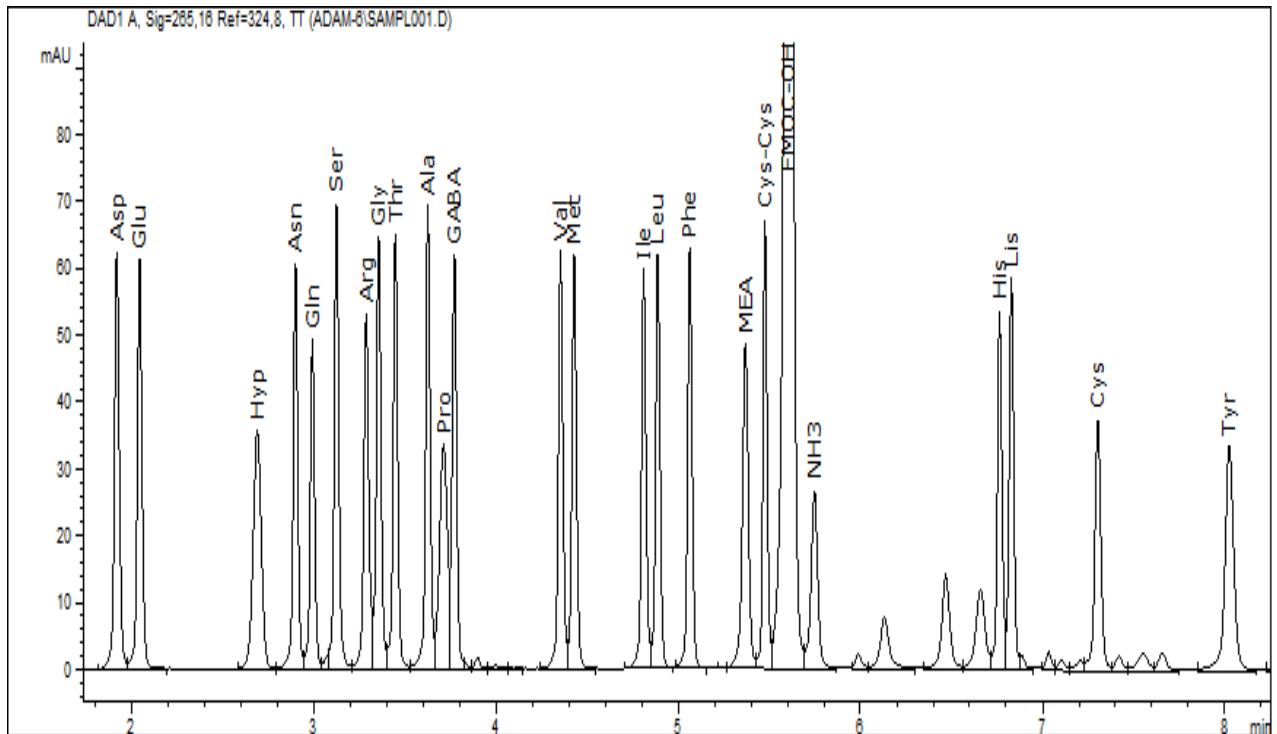


Рисунок 2.3 – Хроматограма стандартів амінокислот : Asp – аспарагінова кислота, Glu – глютамінова кислота, Hyp – 4-гідроксипролін, Asn – аспарагін, Gln – глютамін, Ser – серин, Arg – аргінін, Gly – гліцин, Thr – треонін, Ala – аланін, Pro – пролін, GABA – гамма-аміномасляна кислота, Val – валін, Met – метіонін, Ile – ізолейцин, Leu – лейцин, Phe – фенілаланін, Cys-cys – цистин, His – гістидин, Lis – лізин, Cys – цистеїн, Tyr – тирозин.

Визначення амінокислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях проводили методом ГХ/МС.

Хроматографічне розділення проводили на газовій хромато-мас-спектрометричній системі Agilent 6890N/5973inert (Agilent technologies, USA).

Ідентифікацію амінокислот проводили шляхом порівняння часів утримування стандартів амінокислот та за наявності репрезентативних молекулярних та фрагментарних іонів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Час утримування стандартів амінокислот, наявність репрезентативних молекулярних та фрагментарних іонів

Амінокислота	Час утримування, хв	Молекулярний іон (m/z)	Головні фрагментарні іони (m/z)
Гліцин	14,75	147	88
Аланін	14,75	161	102, 88
Валін	18,54	189	146, 130, 115, 98
Лейцин	20,75	203	144, 115, 102, 88
Ізолейцин	21,87	203	144, 115, 101, 88
Треонін	21,28	205	147, 115, 100, 88
Пролін	21,97	187	128, 84
Аспарагін	22,09	262	146, 127, 95
Аспарагінова кислота	23,97	219	160, 128, 118, 101
Серин	21,04	191	176, 144, 114, 100, 88
Глутамін	31,9	276	141, 109, 82
Глутамінова кислота	26,88	233	201, 174, 142, 114
Метіонін	27,14	221	147, 128, 115
Цистеїн	29,18	192	192, 176, 158, 146, 132
Фенілаланін	29,73	237	178, 162, 146, 131, 103, 91
Лізін	35,93	276	244, 212, 142, 88
Гістидин	37,08	285	254, 226, 210, 194, 140, 81
Тирозин	38,91	296	252, 236, 220, 192, 165, 146, 121
Триптофан	42,09	276	130

Кількісний вміст визначали шляхом додавання внутрішнього стандарту – нор-валіну (75 мкг/зразок) [246, 252, 277].

Вміст зв'язаних амінокислот визначали шляхом віднімання вмісту вільних амінокислот від їх загального вмісту.

2.2 Біологічно активні речовини вторинного синтезу

2.2.1 Дубильні речовини

Дубильні речовини досліджували у водних витяжках листків і коренів досліджуваних видів роду Катран. Наявність у досліджуваних екстрактах дубильних речовин підтверджували за допомогою таких реакцій:

- 1) з розчином ферум (III) амоній сульфату. До 2-3 мл витяжки додавали 2-3 краплі розчину ферум (III) амоній сульфату;
- 2) з 1 % розчином желатини. До 2 мл очищеної витяжки додавали краплями 1 % розчин желатини;
- 3) з 1 % розчином хініну гідрохлориду. До 2 мл витяжки додавали кілька крапель 1 % розчину хініну гідрохлориду [139].

Визначення кількісного вмісту танінів і поліфенолів здійснювали спектрофотометричним методом відповідно до вимог ДФУ 2.0.1 [16, 23].

Сума поліфенолів. 5.0 мл фільтрату доводили водою очищеною Р до 25.0 мл. Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10.0 мл води очищеної Р доводили розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену Р.

Поліфеноли, що не адсорбуються шкірним порошком. До 10 мл фільтрату додавали 0.10 г ФСЗ шкірного порошку і енергійно струшували протягом 60 хв. Суміш фільтрували і доводили 5.0 мл фільтрату водою очищеною Р до об'єму 25.0 мл. Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10.0 мл води Р доводили розчином

290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену Р.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50.0 мг пірогалолу Р розчиняли у воді очищеній Р і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводили водою очищеною Р до об'єму 100.0 мл.

Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1.0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10.0 мл води очищеної Р доводили розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25.0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_3), використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену Р (рис. 2.4).

Вміст танінів (X) у перерахунку на пірогалол у відсотках обчислювали за формулою 2.8:

$$X = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}, \quad (2.8)$$

де: m_1 – маса випробовуваного зразка, г;

m_2 – маса пірогалолу, г.

Вміст суми поліфенолів (X) у перерахунку на пірогалол у відсотках обчислювали за формулою 2.9:

$$X = \frac{62,5 \times A_1 \times m_2}{A_3 \times m_1}, \quad (2.9)$$

де: m_1 – маса випробовуваного зразка, у грамах;

m_2 – маса пірогалолу, у грамах [23].

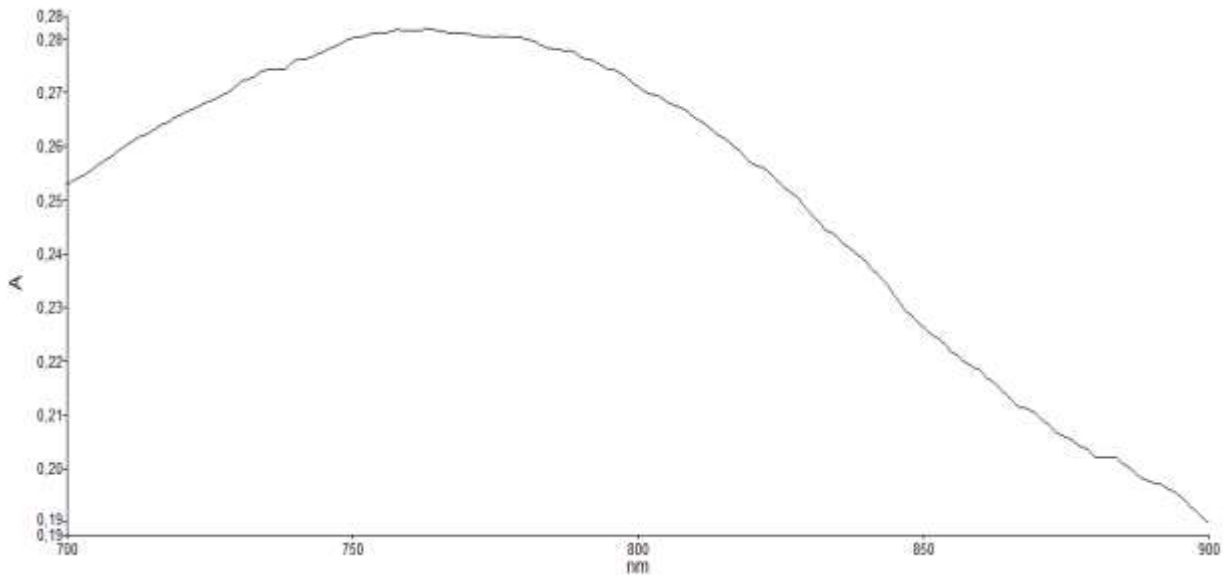


Рисунок 2.4 – Стандартний зразок пірогалолу

2.2.2 Визначення флавоноїдів

Наявність флавоноїдів визначали в етанольно-водній витяжці за такими реакціями ідентифікації:

- 1) ціанідінова проба: до 1 мл очищеного екстракту додавали по 2-3 краплі хлористоводневої кислоти і щіпку порошку металічного магнію;
- 2) реакція з лугом: до 1 мл екстракту додавали 1-2 краплі 10 % етанольно-водного розчину калію гідроксиду;
- 3) реакція з феруму (III) хлоридом: до 1 мл екстракту додавали 1-2 краплі 10 % розчину феруму (III) хлориду;
- 4) реакція з плюмбум ацетатом: до 1 мл екстракту додавали 3-5 крапель 10 % розчину плюмбуму ацетату [139].

Ідентифікацію флавоноїдів проводили методом ТШХ, використовуючи рухому фазу н-бутанол – ацетатна кислота – вода очищена Р (4:1:2), хроматографічні пластинки “Сорбфіл” (*Sorbfil peates* 10x15, Росія) та такі ФСЗ флавоноїдів: рутин, апігенін, кемпферол, кверцетин, лютеолін та гіперозид. Хроматограми висушували та розглядали при денному і УФ-світлі до та після обробки парами аміаку [29, 30].

Кількісний вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на рутин [38, 73, 83, 209].

Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на рутин і абсолютно суху сировину, у відсотках, обчислювали за формулою 2.10:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 30 \times 100 \times 100}{A_0 \times m \times (100 - W) \times 100}, \quad (2.10)$$

де: A – оптична густина випробуваного розчину;

A_0 – оптична густина ФСЗ рутину;

m – маса наважки сировини, г;

m_0 – маса наважки ФСЗ рутину, г;

W – втрати в масі при висушуванні сировини, %.

2.2.3 Визначення гідроксикоричних кислот

Гідроксикоричні кислоти виявляли в етанольно-водній витяжці досліджуваної сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського. Наявність сполук фенольної природи виявляли за реакцією з ферум (III) хлориду: до 1 мл екстракту додавали 2 краплі 1 % розчину феруму (III) хлориду.

Виявляли гідроксикоричні кислоти також методом ТШХ, використовуючи хроматографічні пластинки “Сорбфіл” (*Sorbfil peates* 10x15, Росія) та ФСЗ таких гідроксикоричних кислот: хлорогенової, неохлорогенової, кофейної, ферулової, розмаринової, *p*-кумарової та хінної. Як рухомі фази використовували 2 % розчин ацетатної кислоти та *n*-бутанол – ацетатна кислота – вода очищена Р (4:1:2) [36, 82]. Хроматограми висушували у витяжній шафі і розглядали при денному та УФ-світлі до і після обробки парами аміаку або 3 % розчином феруму (III) хлориду.

Кількісне визначення гідроксикоричних кислот у траві ґрунтується на спектрофотометричному методі [108, 140, 153, 154].

Оптичну густина розчину вимірювали на спектрофотометрі UV-1800 Shimadzu (Japan) за довжини хвилі 327 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Для порівняння використовували 20 % етанол Р. Вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на абсолютно суху сировину у відсотках (X) обчислювали за формулою 2.11:

$$X = \frac{A \times 250 \times 50 \times 100}{E_{1cm}^{1\%} \times m \times 1 \times (100 - W)}, \quad (2.11)$$

де: A – 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, %.

2.2.4 Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук

Визначення вмісту суми фенольних сполук у досліджуваних об'єктах катрану проводили на спектрофотометрі UV-1800 Shimadzu (Japan).

Вміст суми фенольних сполук визначали за довжини хвилі 270 нм у перерахунку на галову кислоту та абсолютно суху сировину у відсотках (X) і розраховували за формулою 2.12:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 1 \times 30 \times 50 \times 100 \times 100}{D_0 \times 100 \times 50 \times m \times 1 \times (100 - W)}, \quad (2.12)$$

де: D – оптична густина випробуваного розчину;

D_0 – оптична густина СФЗ ДФУ галової кислоти;

m – маса наважки сировини, г;

m_0 – маса наважки ФСЗ ДФУ галової кислоти, г;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

2.2.5 Визначення сполук фенольної природи методом ВЕРХ

Визначення і встановлення кількісного вмісту індивідуальних фенольних сполук (флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, компонентів дубильних речовин) у катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренях проводили методом ВЕРХ на хроматографі Agilent Technologies 1200 (Agilent Technologies, USA). Розділення проводили на хроматографічній колонці Zorbax SB-C18 (3,5 мкм, 150 x 4,6 мм) (Agilent Technologies, USA).

Пробопідготовка: 1,00 г (точна наважка) здрібненої на порошок сировини, поміщали у круглодонну колбу об'ємом 100 мл, додавали 50 мл 60 % метанолу *P*, колбу приєднували до зворотного холодильника та нагрівали на киплячій водяній бані впродовж 15 хв при перемішуванні. Потім на вміст колби діяли ультразвуком протягом 10 хв, фільтрували та кількісно перенесли в мірну колбу місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину 60 % метанолом *P* до позначки. Отриманий розчин фільтрували крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Для розділення фенольних сполук застосовували такі параметри хроматографічного аналізу: градієнтне елюювання, мобільна фаза – бідистильована вода підкислена 0,005 н розчином ортофосфорної кислоти (А) і ацетонітрил (В) – аналіз кислот гідроксикоричних та флавоноїдів; 0,1 % розчин кислоти трифлуороцтової, 5 % розчин ацетонітрилу (А) і ацетонітрильний 0,1 % розчин кислоти трифлуороцтової (В) – аналіз компонентів дубильних речовин. Час сканування 0,6 сек, діапазон детектування – 190–400 нм, довжини хвиль детектування УФ-спектрів – 320 (кислоти ферулова, *p*-кумарова), 330 нм (кислоти розмаринова, хлорогенова, кофейна; рутин, лютеолін, кемпферол, гіперозид), 340 нм (апігенін) та 280 нм (галова кислота, епікатехін, епікатехінгалат, галокатехін, епігалокатехін, катехін, катехінгалат) і 255 нм (елагова кислота) [66, 80, 86, 87, 98, 117, 170, 228, 269].

Режим хроматографування: максимальна швидкість подачі рухомої фази – 0,7 мл/хв, робочий тиск елюента – 10000–12000 кПа; температура

термостата колонки – 25 °С; об'єм введеної проби – 5–20 мкл, час хроматографування – 50 хв (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Параметри градієнтного режиму елюювання

Флавоноїди								
Час, хв	0	30	33	38	40	41	49–60	
Елюент В, %	12	25	25	30	40	80	12	
Гідроксикоричні кислоти								
Час, хв	0	8	15	30	40	41	43–50	
Елюент В, %	5	8	10	20	40	75	5	
Компоненти дубильних речовин								
Час, хв	0	8	10	15	20	25	28	29–40
Елюент В, %	100	12	12	25	25	75	75	100

Індивідуальні сполуки фенольної природи ідентифікували за результатами часів утримування та порівнянням одержаних спектрів з УФ-спектрами ФСЗ. Розрахунок концентрацій здійснювали за градуовальною характеристикою (залежність площі хроматографічного піка від масової концентрації ФСЗ).

2.2.6 Визначення летких сполук

Компонентний склад летких сполук визначали методом ГХ/МС на хроматографі Agilent Technology 6890N (Agilent Technologies, США) з хромато-мас-спектрометричним детектором 5973N.

Розділення компонентів летких сполук проводили у градієнтному режимі. Початкову температуру 50 °С витримували протягом 5 хв з градієнтом 4 °С/хв до 220 °С, із градієнтом 10 °С/хв до 300 °С витримували 10 хв. Швидкість потоку газу-носія через колонку 1,0 мл/хв. Температура випаровувача 300 °С. Режим вводу 2 мкл проби з поділом потоку (split) з коефіцієнтом 1:50.

Пробопідготовка для аналізу. 5,00 г (точна наважка) подрібненої до порошкоподібного стану сировини поміщали у колбу зі шліфом і додавали 300 мл води, переганяли зі зворотним холодильником при температурі 100 °С протягом 3 год. Відігнані води екстрагували гептаном. Екстракт упарювали у потоці азоту до 100 мкл.

Для ідентифікації компонентів проб використовували бібліотеку мас-спектрів NIST 02. Відсоток збігу виявлених сполук із тими, що є в бібліотеці мас-спектрів NIST 02 становила 81-99 % [116, 145].

2.3 Дослідження елементного складу катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів

Визначення у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях вмісту макро- і мікроелементів проводили методом ААС. Досліджувану сировину подрібнювали, висушували, озолювали парами нітратної кислоти та розчиняли золу у хлористоводневій кислоті. Дослідження здійснювали на атомно-абсорбційному спектрофотометрі марки С-115-М1, виготовленому ПО “Електрон”. Вміст елементів К і Na вимірювали в емісійному режимі. Для кожного із елементів будували калібрувальний графік у межах лінійної залежності $D \rightarrow C$ [33, 43, 93].

2.4 Мікроскопічний метод дослідження лікарської рослинної сировини

Для досліджень використовували свіжу, висушену та фіксовану у суміші гліцерин-етанол-вода (1:1:1) сировину катрану коктебельського і катрану серцелистого. Виготовлення мікропрепаратів, макро- і мікроскопія рослинних об'єктів проводились загальноприйнятими методами [105, 141].

Анатомічну будову листків і коренів аналізували за загальноприйнятими методиками мікроаналізу на поперечних зрізах, відпрепарованій епідермі та препаратах з поверхні. Для роботи з коренями використовували світловий мікроскоп «БЮЛАМ ЛОМО» (Росія) при збільшенні у 80, 120, 160, 400,

600 та 800 разів. Отримані дані фіксували цифровою фотокамерою «OLYMPUS SH – 21». Фотографії обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Adobe Photoshop CS3» (корені).

Для вивчення тимчасових препаратів з листків використовували тринокулярний світловий мікроскоп фірми ULAB при збільшенні в 40, 100 і 400 і 1000 разів. Фотографували зрізи з допомогою цифрової мікрофотокамери TREK DCM 220 та дзеркальної фотокамери Canon EOS 550.

Проведено мікрохімічні реакції для встановлення локалізації різних груп БАР у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках. Використовували свіжі листки, з яких за допомогою леза виготовляли зрізи і поміщали їх на скельця з лунками у різні реактиви. Залишки реактивів видаляли фільтрувальним папером, зріз поміщали в краплину води на предметному склі, накривали покривним склом і розглядали під мікроскопом. Проведено реакції з 1 % розчином алюмінію хлориду, 3 % розчином феруму (III) хлориду та 1 % розчином феруму (III) амонію сульфату. Зрізи поміщали в розчин на декілька хвилин та переносили у воду.

2.5 Фармакологічні дослідження

Фармакологічні дослідження проведено відповідно до правил і вимог «Загальних принципів роботи на тваринах», які затверджено I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) і погоджено з положеннями «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986) [215], а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 04.08.2017 № 2447-IV. Тварин виводили з експерименту відповідно до етичних принципів експериментів на тваринах [25].

2.5.1 Дослідження гострої токсичності густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського при парентеральному введенні білим мишам

Дослідження безпечності екстрактів виконано з дотриманням принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3477-IV зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» від 01.03.2012 № 249.

Експерименти виконано на 42 білих нелінійних мишах обох статей масою 19-22 г, поділених на групи (3 самці та 3 самки в кожній групі). В дослідженні використано ГЕКСЛ і ГЕКСЛ. Дослідження гострої токсичності проводили за методом В. Б. Прозоровського [123]. Досліджувані екстракти в дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг і 5000 мг/кг вводили внутрішньочеревно одноразово. В подальшому протягом 14 днів вели спостереження за тваринами: оцінювали виживання тварин, споживання ними їжі та води. Також спостерігали за клінічними проявами інтоксикації у тварин (у разі їх виникнення): загальний стан, зміни положення тіла, стан шкіри, колір слизових оболонок, а також наявність окремих симптомів (міоз, сльозоточивість, діарея, зміни кольору сечі та фекалій, сонливість, судоми та ін.). Під час експерименту тварини мали вільний доступ до води, до їжі – через 4 год [26, 74].

2.5.2 Дослідження гепатопротекторної та антиоксидантної дії густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського на моделі токсичного гепатиту у щурів

Вивчення гепатопротекторної та антиоксидантної активності густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського проводили на моделі гострого токсичного гепатиту [26, 127], викликаного тетрахлорметаном (ТХМ) у порівнянні з відомим гепатопротекторним засобом,

який сьогодні широко застосовується у клінічній практиці, під торговою назвою «Силібінін» (таблетки, 0,18 г: екстракт насіння розторопші плямистої – 100 мг (80 % силімарину) № 60, виробник ТОВ «Краса і Здоров'я», Україна). ТХМ є класичним мембранотропним токсином, у механізмі якого основне місце належить активації вільнорадикального окиснення в мембранах гепатоцитів [85].

Досліди виконані на 51 білому нелінійному щурі-самці масою 170-250 г. Гостре ураження печінки викликали інтрагастральним введенням 50 % олійного розчину ТХМ одноразово в дозі 0,7 мл на 1 кг маси тіла. Щури були поділені на 8 груп: I група – інтактні тварини (ІК); II група – негативний контроль (КП), яким вводили ТХМ без корекції, тваринам III-VII груп інтрагастрально вводили досліджувані густі екстракти в дозі 100 мг/кг 1 раз на добу 7 днів перед введенням ТХМ, а також 7 днів після введення гепатотоксину. Щурам VIII групи вводили референс-препарат («Силібінін») в аналогічній дозі – 100 мг/кг. Попередні дослідження показали, що значення LD_{50} при ентеральному введенні екстрактів перевищує максимальну дозу, яку використовували в експерименті, тобто $LD_{50} > 5000$ мг/кг. Для проведення досліджень було обрано дозу 100 мг/кг [123].

Спостерігали за станом тварин, споживанням їжі та води, фіксували смертність тварин. Після закінчення експерименту у тварин при анестезіологічному забезпеченні пропофолом (диприваном) («Fresenius Kabi», Австрія), дозою 60 мг/кг в/о забирали кров з магістральних судин, проводили розтин, вилучали печінку, яку в подальшому зважували, вираховували її коефіцієнт маси та проводили біохімічні дослідження.

Матеріалом для біохімічних досліджень була сироватка крові та гомогенат печінки. Сироватку крові отримували центрифугуванням крові при 1500 g 15 хв за температури 18-22 °C. Печінку перфузували холодним 1,15 % розчином калію хлориду і гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15 % калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв при 600 g.

Вплив густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського на розвиток і перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту оцінювали за такими показниками:

- активність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за показниками вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних продуктів (ТБП) у сироватці крові – за допомогою стандартних наборів фірми «Філісіт-Діагностика, Україна»;

- стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази в гомогенаті печінки – за відсотком гальмування окиснення кверцетину (СОД) [68], активністю каталази (КТ) в гомогенаті печінки – за швидкістю деградації гідроген пероксиду [90], рівень карбонільних груп протеїнів (КГП) у сироватці крові – за реакцією з 2,4-динітрофенілгіdraзином [111]; вміст тіольних груп (ТГ) у сироватці крові – за реакцією з реактивом Елмана - 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоатом) [7].

2.6 Дослідження антиоксидантної активності густих екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і корекнів *in vitro*

Антиоксидантну активність вивчали методом антирадикальної активності, в основі якої лежить інгібування вільного радикала DPPH • (2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил) [193].

Для дослідження було обрано 60 % водно-етанольні екстракти. 1 мкл досліджуваних екстрактів з діапазоном концентрацій (100 мкг/мл, 200 мкг/мл, 400 мкг/мл, 800 мкг/мл, 1000 мкг/мл) змішували з 2 мл 0,04 мкг/мл DPPH в етанолі. Отримані суміші енергійно струшували і залишали на 30 хв при 25 °С у темряві. Потім їх центрифугували при 1500 об/хв протягом 10 хв, після чого вимірювали поглинання супернатантів за довжини хвилі 517 нм на спектрофотометрі Shimadzu 1800-UV (Японія).

Як препарат порівняння використовували стандартний зразок аскорбінової кислоти. Здатність поглинання вільного радикала DPPH • розраховували за такою формулою 2.13:

$$\% \text{ DPPH радикальна активність} = \frac{1 - (A_1 - A_2)}{A_0} \times 100, \quad (2.13)$$

де: A_0 – поглинання контрольного зразка (без екстрактів);

A_1 – поглинання зразка з екстрактами;

A_2 – поглинання без радикала DPPH.

Антиоксидантну активність рослинних екстрактів виражали як IC50, який визначався як концентрація в мкг сухого матеріалу на мл (мкг/мл), що пригнічує утворення вільного радикала DPPH на 50 %.

2.7 Статистична обробка результатів досліджень

Статистичну обробку результатів досліджень проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0 монографії 5.3 «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та тестів», 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N»; а також за допомогою програм Excel-7.0 та «STATISTICA®v.13» (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Для оцінки статистичної значущості міжгрупових відмінностей використовували параметричний t-критерій Ст'юдента у випадку нормального розподілу та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні за його відсутності. Відмінності між контрольними та дослідними групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$ [19, 125].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ І КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СИРОВИНИ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО

Встановлення якісного складу і визначення кількісного вмісту БАР у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях проводили за методиками, які наведено у підрозділах 2.1 і 2.2 розділу 2.

3.1 Визначення полісахаридів

З джерел наукової літератури відомо, що за останні роки значно зріс інтерес до речовин первинного синтезу (полісахаридів, органічних та амінокислот, ліпофільних сполук – жирних кислот, каротиноїдів, хлорофілів), які входять до складу живих організмів, тому що ці сполуки, які раніше вважалися інертними, мають широкий спектр фармакологічної активності [17, 29, 35, 53, 71, 88, 97, 144, 147, 222, 257].

Важливе місце серед речовин первинного синтезу займають полісахариди. Інтерес до них протягом останнього десятиліття безперервно зростає. Сьогодні полісахариди використовуються в різних галузях – в косметології, фармації та медицині, як екопродукти та харчові добавки [157, 275]. Вчені відзначають важливу роль природних полісахаридів та їх похідних у виробництві ліків, особливо пролонгованих та термолабільних препаратів [161]. Сьогодні ці біополімери є перспективними в галузі тканинної інженерії [10]. Фітопрепарати на основі полісахаридів застосовують як відхаркувальні, протизапальні, обволікаючі, пом'якшувальні, противиразкові, ранозагоювальні засоби [4, 35, 144]. Для них характерна антигіпоксична, антиоксидантна, гепатопротекторна, імуномодулююча, протипухлинна та радіопротекторна дія [17, 160, 174, 218]. Ряд дослідників підкреслює перспективність використання полісахаридів для корекції ліпідного обміну та в терапії цукрового діабету [113,

172]. Усі полісахариди є адсорбентами, найактивніші з них – пектини. Важливими властивостями пектинових речовин є їх здатність адсорбувати бактеріальні токсини, йони важких металів, в тому числі радіонукліди, зв'язувати і виводити з організму холестерини, попереджуючи атеросклероз [113].

Використання природних полісахаридів обумовлено відсутністю токсичності і побічної дії на організм. Це відкриває широкі можливості для подальшого їх дослідження.

Інтерес представляло вивчити полісахаридні комплекси маловивчених видів роду Катран – катрану серцелистого і катрану коктейбельського.

За допомогою реакції осадження виявляли ВРПС (розд. 2, підрозд. 2.1.1). З'являлися пластівці, які при відстоюванні випадали в осад.

ВРПС, виділені з КСЛ і ККЛ, це аморфні порошки світло-коричневого кольору, з КСК і ККК – аморфні порошки кремового кольору, які легко розчиняються у воді, у водних розчинах кислот та лугів, нерозчинні в органічних розчинниках.

Виділені з КСЛ і ККЛ ПР – аморфні порошки кремового кольору, з КСК і ККК – аморфні порошки білуватого кольору, які дуже повільно розчиняються у воді, при нагріванні утворюють гелеподібний колоїдний розчин.

Вміст ВРПС і ПР у досліджуваній сировині визначали гравіметричним методом (табл. 3.1).

Встановлено, що кактрану серцелистого і катрану коктейбельського листки містять $(12,36 \pm 0,47) \%$ і $(11,27 \pm 0,25) \%$ ВРПС. ПР у досліджуваних об'єктах було $(8,58 \pm 0,31) \%$ і $(7,71 \pm 0,31) \%$ відповідно або у 1,4 і 1,5 рази менше. У кактрану серцелистого і катрану коктейбельського коренях кількісний вміст ВРПС становив $(6,95 \pm 0,54) \%$ і $(6,88 \pm 0,36) \%$, ПР – $(5,61 \pm 0,43) \%$ і $(5,10 \pm 0,51) \%$ відповідно.

Вільні цукри виявляли після кислотного гідролізу полісахаридів за реакцією з купрум-тарtratним реактивом (реактив Фелінга). Випадав осад цеглисто-червоного кольору [5].

Таблиця 3.1 – Кількісний вміст полісахаридів у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського

Назва сировини	Полісахариди	Вміст полісахаридів, %, n=5
КСЛ	ВРПС	12,36 ± 0,47
	ПР	8,58 ± 0,31
КСК	ВРПС	6,95 ± 0,54
	ПР	5,61 ± 0,43
ККЛ	ВРПС	11,27 ± 0,25
	ПР	7,71 ± 0,31
ККК	ВРПС	6,88 ± 0,36
	ПР	5,10 ± 0,51

Визначення моноцукрів у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського проводили методом ГХ/МС.

Результати визначення моноцукрів у коренях досліджуваних видів катрану представлено в таблиці 3.2 і на рисунках 3.1-3.4 (коренів) та в таблиці 3.3 і на рисунках 3.5-3.8 (листіків).

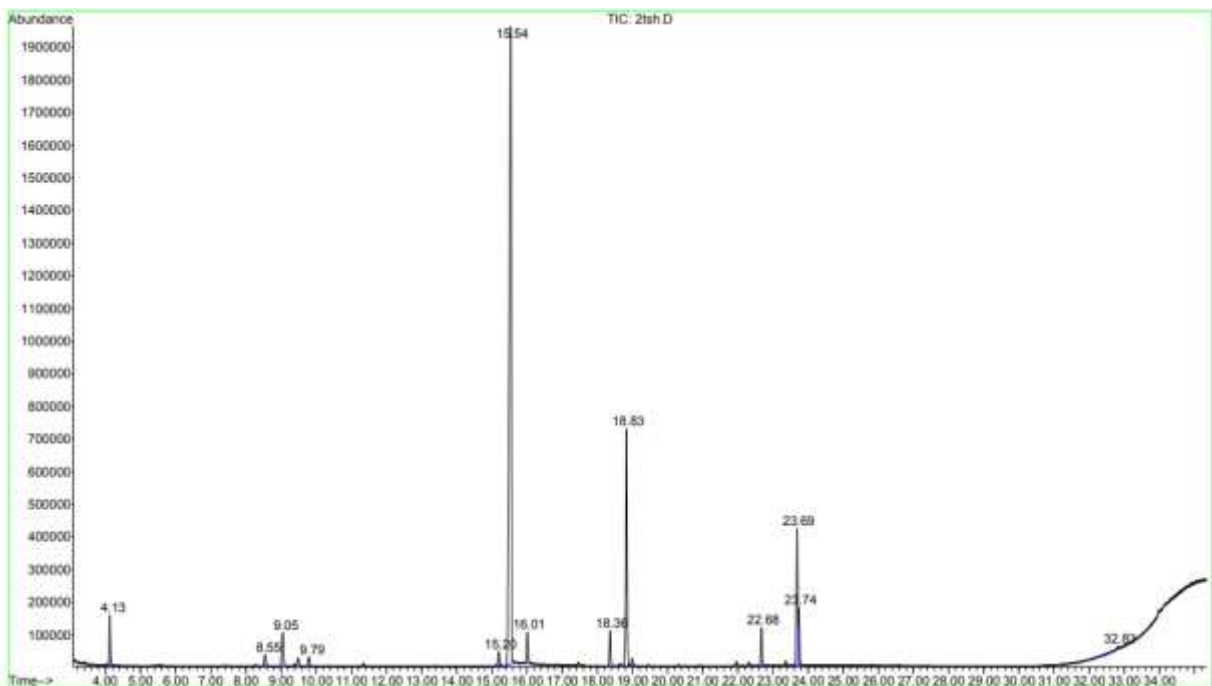


Рисунок 3.1 – ГХ-хроматограма загальних цукрів полісахаридних комплексів катрану серцелистого коренів

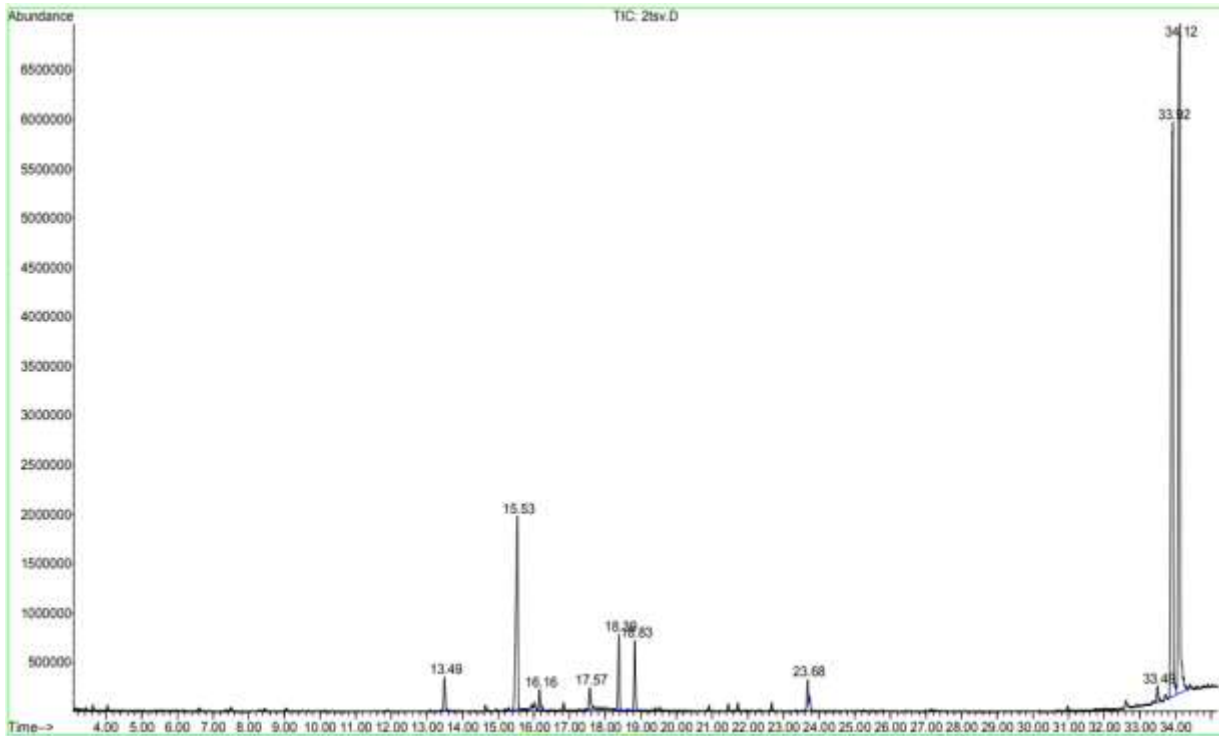


Рисунок 3.2 – ГХ-хроматограма вільних цукрів полісахаридних комплексів катрану серцелистого коренів

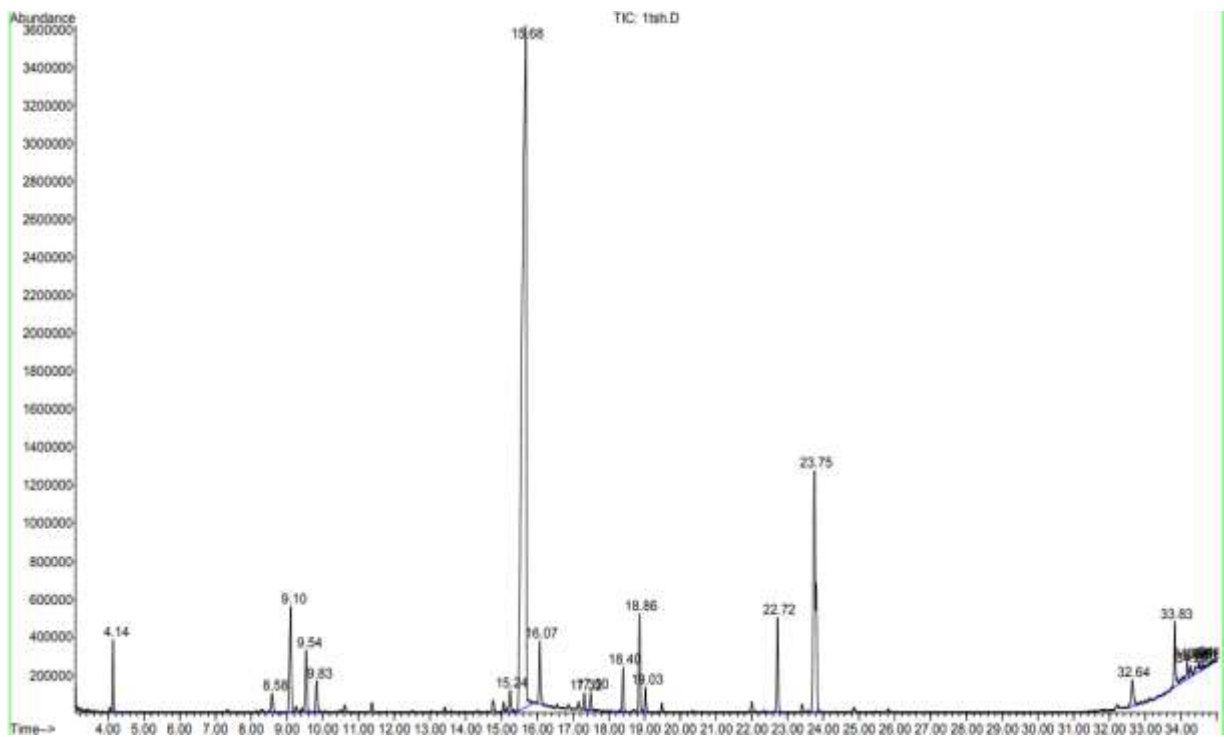


Рисунок 3.3 – ГХ-хроматограма загальних цукрів полісахаридних комплексів катрану коктебельського коренів

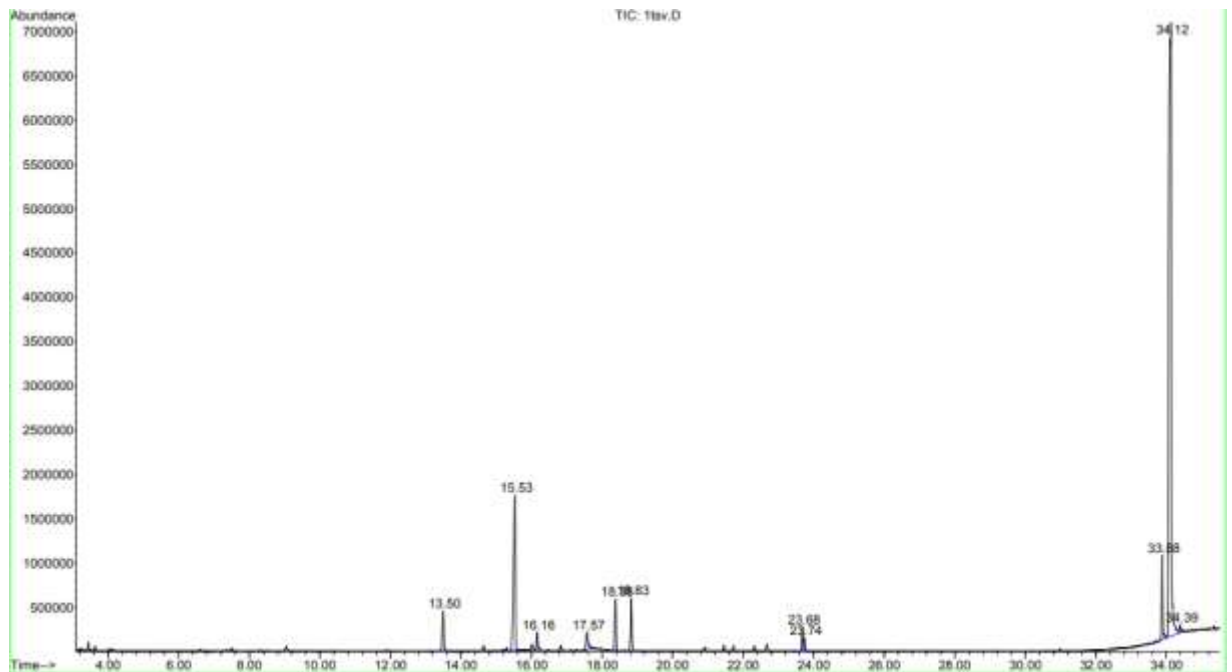


Рисунок 3.4 – ГХ-хроматограма вільних цукрів полісахаридних комплексів катрану коктебельського коренів

Таблиця 3.2 – Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих цукрів у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях

Цукри	Вміст цукрів, мг/г			
	КСК		ККК	
	цукри після гідролізу	вільні цукри	цукри після гідролізу	вільні цукри
L-Арабіноза	0,30	н/в	1,46	н/в
D-Фукоза	0,84	н/в	4,07	н/в
D-Ксилоза	0,22	н/в	2,07	н/в
D-Маноза	0,32	н/в	1,58	н/в
D-Глюкоза	18,24	3,96	106,23	4,98
D-Галактоза	0,66	0,36	3,55	0,46
Інозит	0,69	1,11	н/в	1,20
D-Фруктоза	3,54	0,27	22,44	н/в
Сахароза	н/в	15,26	1,50	24,75

Примітка. н/в – не виявлено.

Встановлено, що в полісахаридних комплексах катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів, виявлено та ідентифіковано 4 і 3 вільних моноцукрів – D-Глюкозу (3,96 мг/г і 4,98 мг/г), D-Галактозу (0,36 мг/г і 0,46 мг/г), інозит (1,11 мг/г і 1,20 мг/г) відповідно (див. рис. 3.2 і 3.4). Катрану серцелистого корені містять 0,27 мг/г D-Фруктози.

У складі полісахаридних комплексів катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів встановлено наявність та визначено кількісний вміст 8 моноцукрів після кислотного гідролізу (див. рис. 3.1 і 3.3). Після кислотного гідролізу у катрану серцелистого коренях не виявлено сахарозу, у катрану коктебельського – інозит.

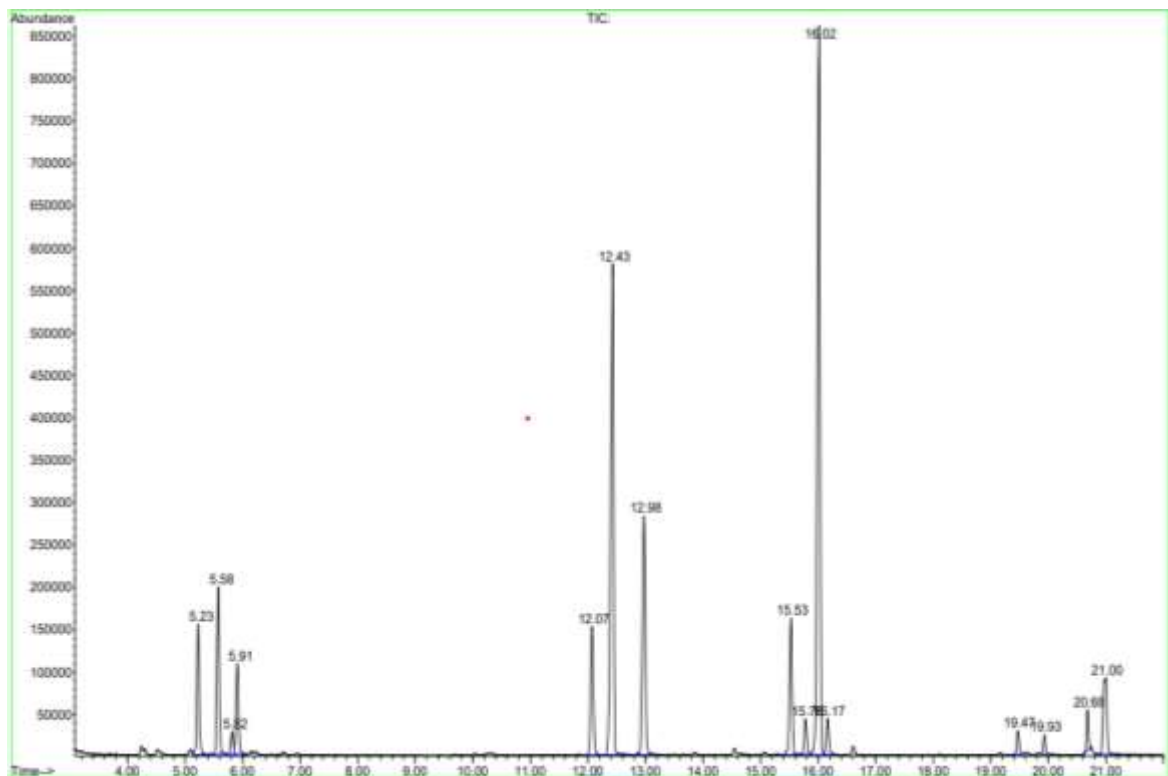


Рисунок 3.5 – ГХ-хроматограма загальних цукрів полісахаридних комплексів катрану серцелистого листків

У складі полісахаридів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків встановлено наявність та визначено кількісний вміст, відповідно, 15 і 16 моноцукрів після кислотного гідролізу, з яких ідентифіковано 9 у катрану серцелистого (рис. 3.5) і 10 у катрану коктебельського листках (рис. 3.6). В обох

видах найбільше виявлено D-Глюкози (22,12 мг/г і 19,02 мг/г), D-Галактози (10,74 мг/г і 7,48 мг/г) і міо-інозитулу (5,49 мг/г і 4,30 мг/г) відповідно.

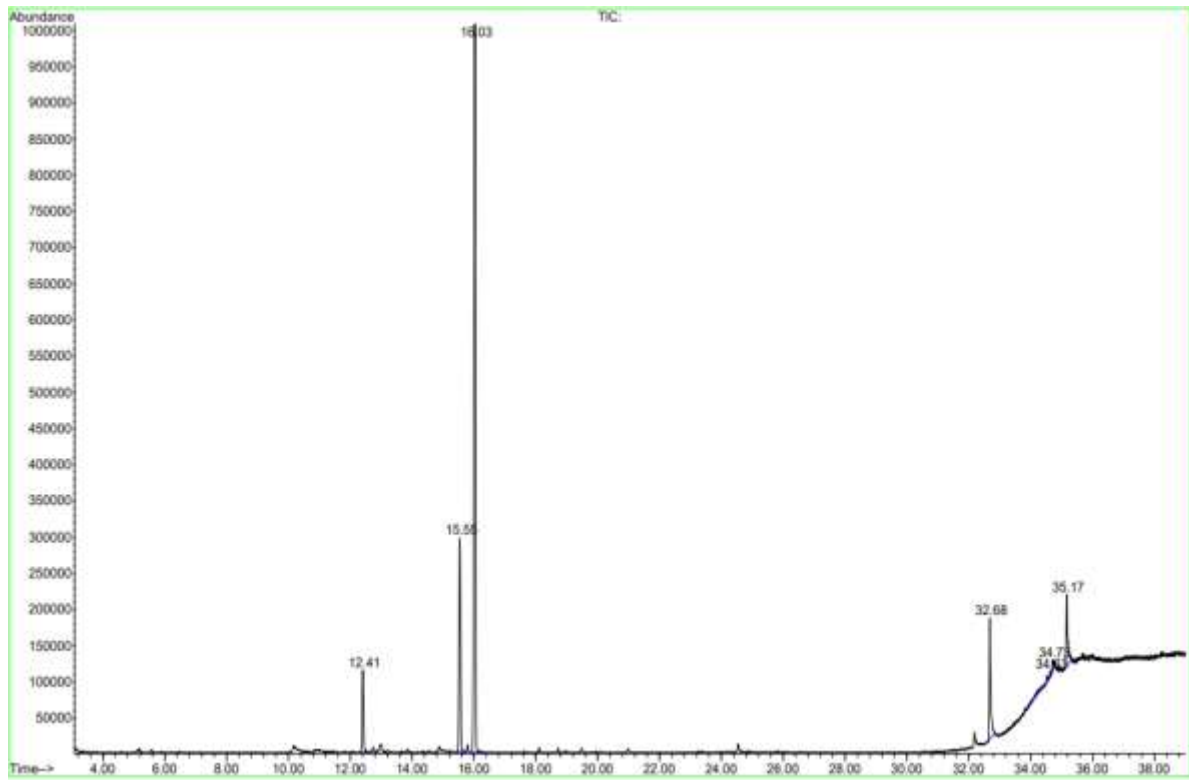


Рисунок 3.6 – ГХ-хроматограма вільних цукрів полісахаридних комплексів катрану серцелистого листків

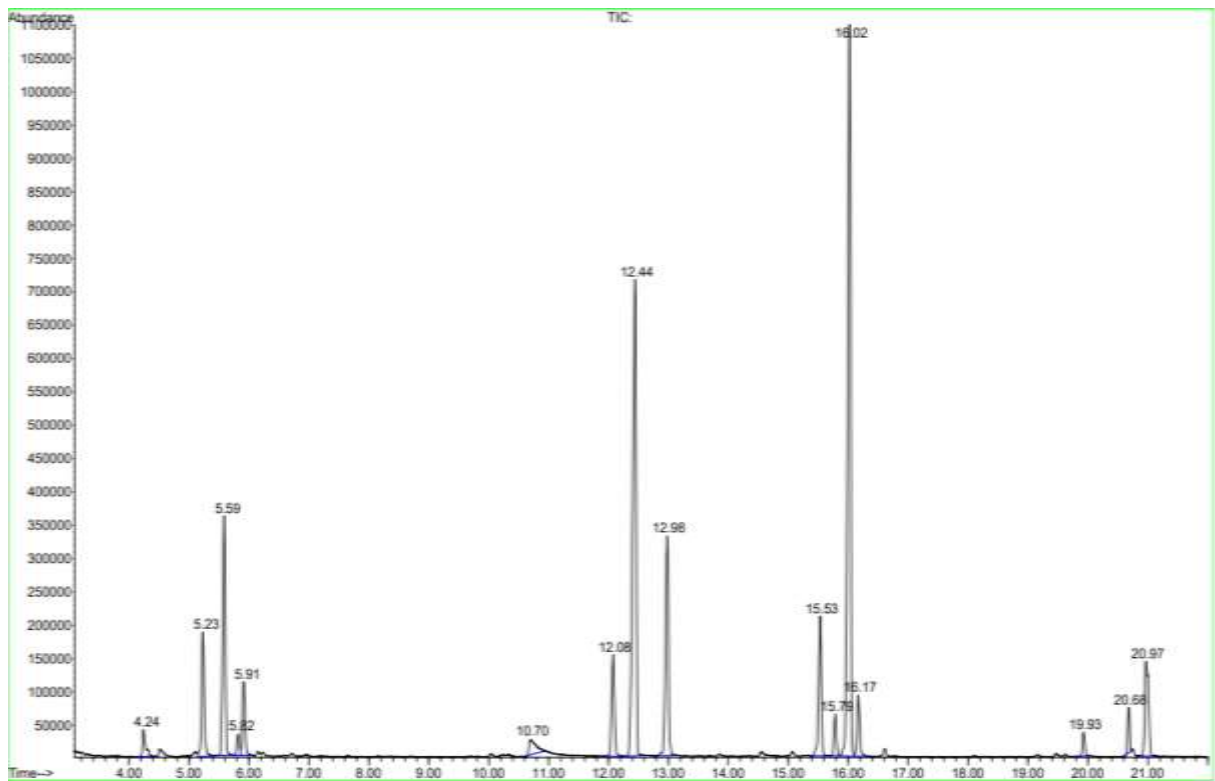


Рисунок 3.7 – ГХ-хроматограма загальних цукрів полісахаридних комплексів катрану коктебельського листків

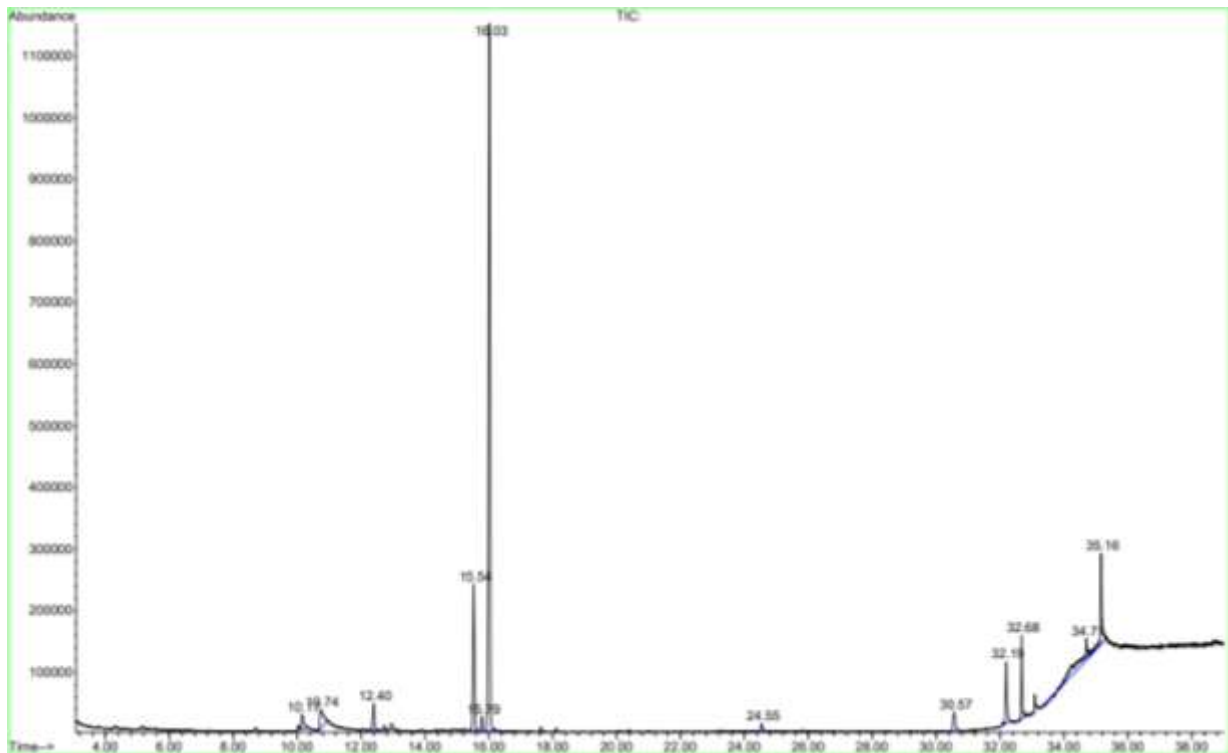


Рисунок 3.8 – ГХ-хроматограма вільних цукрів полісахаридних комплексів катрану коктебельського листків

Таблиця 3.3 – Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих цукрів у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках

Цукри	Вміст цукрів, мг/г			
	КСЛ		ККЛ	
	цукри після гідролізу	вільні цукри	цукри після гідролізу	вільні цукри
1	2	3	4	5
L-Рамноза	4,80	н/в	0,98	н/в
L-Арабіноза	6,11	н/в	3,81	н/в
D-Фукоза	0,85	н/в	0,63	н/в
D-Ксилоза	н/в	н/в	2,07	н/в
D-Маноза	5,47	н/в	3,38	н/в
D-Глюкоза	22,14	10,16	19,02	0,50
D-Галактоза	10,74	н/в	7,48	н/в

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Міо-інозитол	5,49	24,71	4,30	2,63
D-Манітол	1,39	н/в	1,17	н/в
D-Дуліцитол	1,41	н/в	1,83	н/в
D-Фруктоза	н/в	н/в	н/в	н/в
Сахароза	н/в	12,90	н/в	0,96

Примітка. н/в – не виявлено.

З джерел літератури відомо, що міо-інозитол і його похідні чинять мембранопротективну, антисклеротичну, анксиолітичну дію, відновлюють структуру нервової тканини, беруть участь у регуляції жирового обміну, покращують реологічні властивості крові, знижуючи вірогідність утворення тромбів, виступають потужними антиоксидантами, що стимулює апоптоз ракових клітин, беруть участь у нормальному функціонуванні репродуктивної системи й розвитку ембріона та плода, забезпечують енергетичний метаболізм у ЦНС (через участь в каскаді рецептора інсуліну) і залучені в захисті нейронів від клітинного стресу [48, 96, 131, 238, 280].

З вільних цукрів у полісахаридному комплексі катрану серцелистого листків виявлено 7 (див. рис. 3.7), у катрану коктебельського – 12 (рис. 3.8), ідентифіковано по 3 компоненти – міо-інозитол (24,71 мг/г і 2,63 мг/г), D-Глюкозу (10,16 мг/г і 0,50 мг/г) і дицукор – сахарозу (12,90 мг/г і 0,96 мг/г) відповідно (див. табл. 3.3).

3.2 Вивчення органічних кислот

Одним із основних класів низькомолекулярних метаболітів рослин є органічні кислоти. Вони відіграють різноманітну роль у життєдіяльності організму, зокрема в обміні речовин. Органічні кислоти мають широкий спектр фармакологічної дії на організм людини – проявляють антиоксидантні,

протиалергічні, гепатозахисні, противиразкові, жовчогінні, протимікробні та протизапальні властивості, беруть участь в обміні речовин та позитивно впливають на мікрофлору кишечника, підвищують захисні сили й життєвий тонус організму [67, 102, 104, 109, 169, 236]. Сьогодні органічні кислоти широко застосовують у фармацевтичній, косметичній, харчовій промисловості.

Для дослідження органічних кислот використовували водну витяжку сировини катрану серцелистого і катрану коктейбельського. Якісний склад органічних кислот визначали методом ТШХ [52].

Виявлено у листках обох досліджуваних видів роду Катран яблучну, бурштинову, щавлеву і сліди саліцилової кислоти; у коренях – лимонну, бурштинову і сліди яблучної кислоти. У досліджуваних об'єктах не виявили молочної, ацетатної та бензойної кислот [11]. У катрану серцелистого листках виявлено також сліди винної кислоти, у катрану коктейбельського листках – сліди лимонної.

Методом ВЕРХ у катрану серцелистого і катрану коктейбельського листках і коренях виявлено і встановлено кількісний вміст індивідуальних органічних кислот, результати яких представлено на рисунках 3.9 і 3.10 (корені), 3.11 і 3.12 (листки) та у таблиці 3.4 і 3.5 (корені і листки відповідно).

У катрану серцелистого і катрану коктейбельського коренях виявлено і встановлено кількісний вміст піровиноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової, яблучної і фумарової. Найбільше виявлено ізолимонної кислоти (44,69 мг/г) у підземних органах катрану коктейбельського. Найменше у даного виду виявлено яблучної кислоти, вміст якої становив 0,04 мг/г. У коренях катрану серцелистого вміст органічних кислот був незначний і коливався від 0,29 мг/г (фумарова кислота) до 8,00 мг/г (ізолимонна кислота). В обох досліджуваних об'єктах не виявлено винної і щавлевої кислот (табл. 3.4).

У катрану серцелистого листках виявлено і встановлено кількісний вміст піровиноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової і яблучної кислот; у катрану коктейбельського листках – винної, піровиноградної, ізолимонної, бурштинової і яблучної. Не виявлено в листках обох видів катрану щавлевої і

фумарової кислот. У катрану серцелистого листках не виявлено винної кислоти, вміст якої у катрану коктебельського становив 3,20 мг/г.

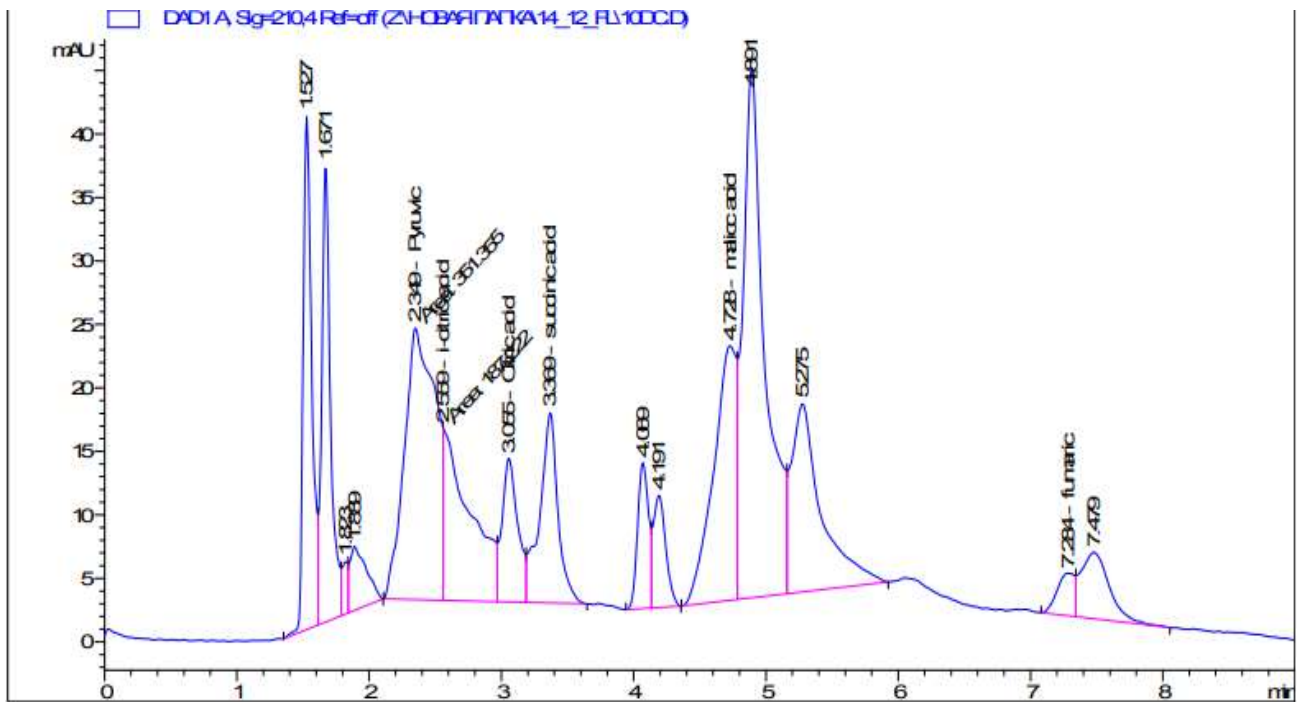


Рисунок 3.9 – ВЕРХ-хроматограма органічних кислот катрану серцелистого коренів

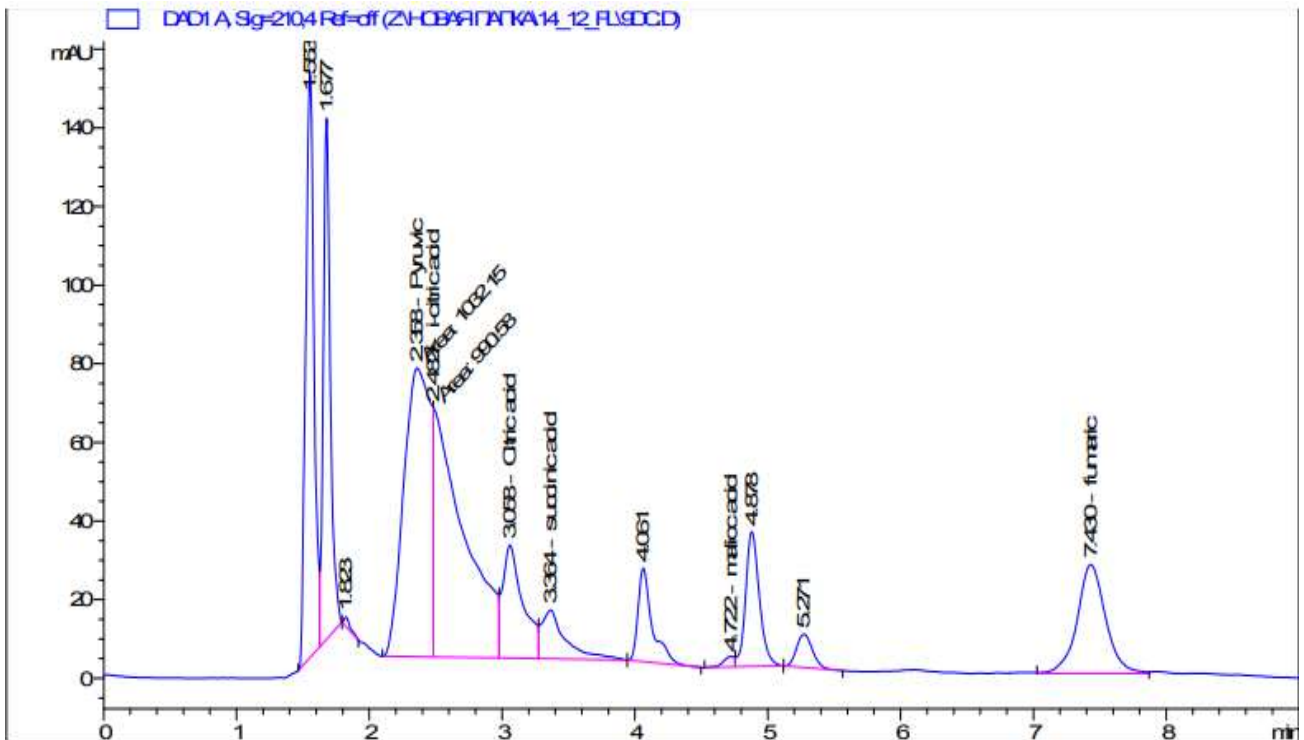


Рисунок 3.10 – ВЕРХ-хроматограма органічних кислот катрану коктебельського коренів

Таблиця 3.4 – Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих органічних кислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях

Органічні кислоти	Вміст органічних кислот, мг/г	
	КСК	ККК
Винна к-та	н/в	н/в
Піровиноградна к-та	0,72	2,05
Ізолимонна к-та	8,00	44,69
Лимонна к-та	0,83	2,59
Щавлева к-та	н/в	н/в
Бурштинова к-та	2,37	2,53
Яблучна к-та	0,54	0,04
Фумарова к-та	3,08	0,29
Примітка. н/в – не виявлено.		

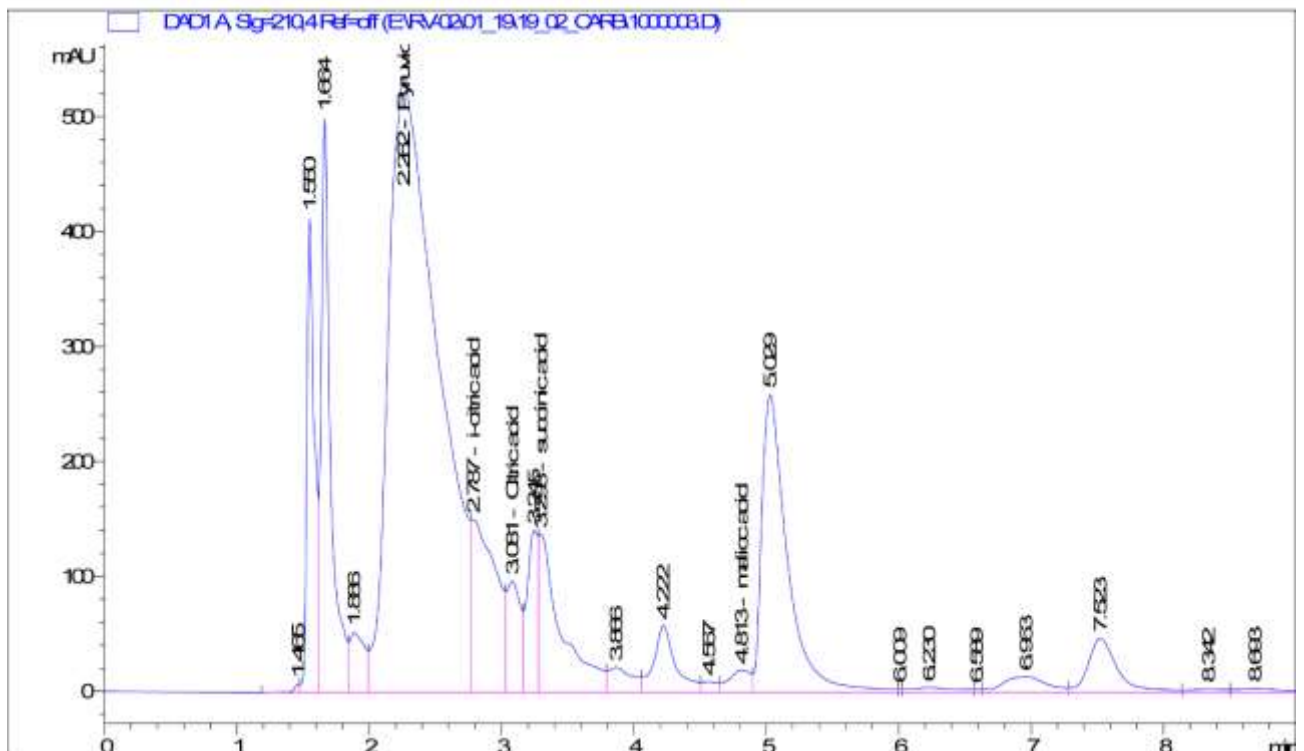


Рисунок 3.11 – ВЕРХ-хроматограма органічних кислот катрану серцелистого листків

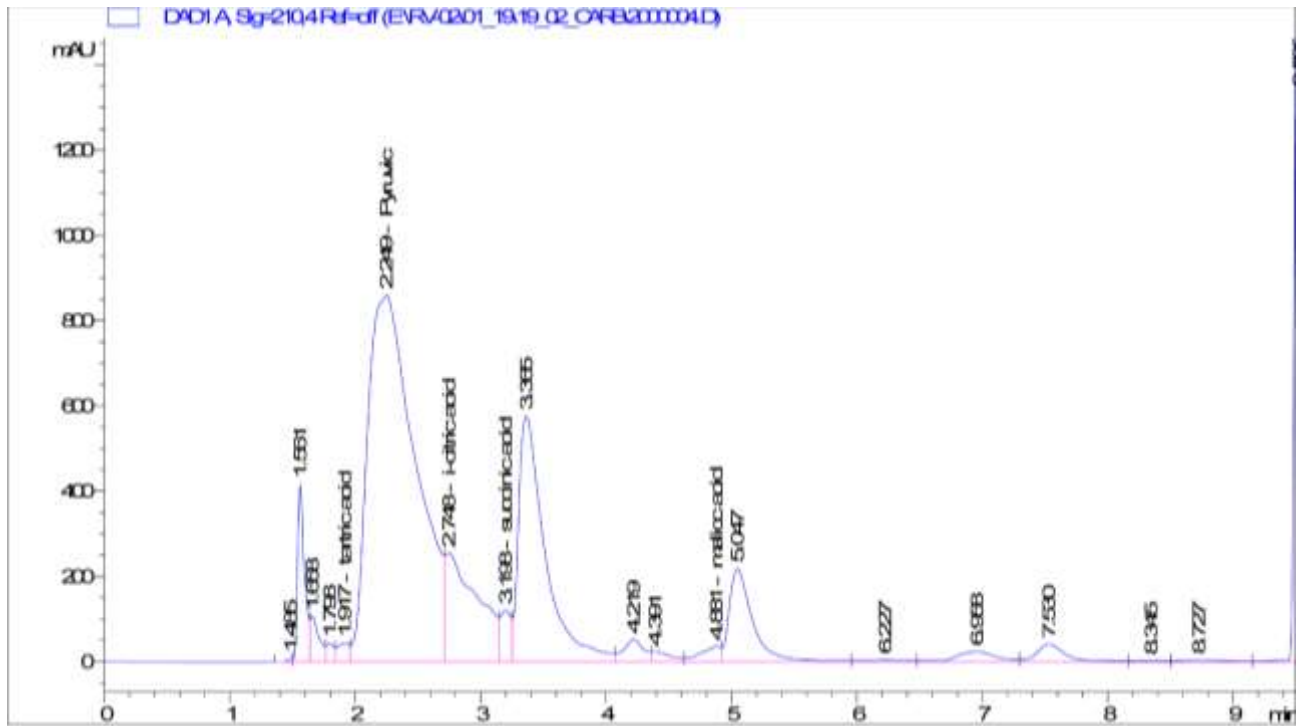


Рисунок 3.12 – ВЕРХ-хроматограма органічних кислот катрану
коктебельського листків

Таблиця 3.5 – Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих органічних кислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках

Органічні кислоти	Вміст органічних кислот, мг/г	
	КСЛ	ККЛ
Винна к-та	н/в	3,20
Піровиноградна к-та	40,66	62,84
Ізолимонна к-та	12,88	28,90
Лимонна к-та	8,71	н/в
Щавлева к-та	н/в	н/в
Бурштинова к-та	38,04	16,14
Яблучна к-та	0,75	1,32
Фумарова к-та	н/в	н/в
Примітка. н/в – не виявлено.		

У катрану коктебельського листках не виявлено лимонну кислоту, вміст якої у катрану серцелистого становив 8,71 мг/г. Найбільше виявлено у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках піровиноградної кислоти (40,66 мг/г і 62,84 мг/г відповідно). Піровиноградна кислота є важливою кетокарбоною кислотою і має життєвоважливе значення в енергетичному обміні. Вона також використовується для виробництва аланіну, тирозину тощо [38]. Найменше в листках обох видів виявлено яблучної кислоти, вміст якої становив 0,75 мг/г і 1,32 мг/г відповідно (табл. 3.5) [136, 167].

Визначення кількісного вмісту вільних органічних кислот проводили за методикою ДФУ 2.0 у перерахунку на яблучну кислоту. Результати наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Кількісний вміст органічних кислот у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського

Назва сировини	Вміст органічних кислот, %, n=5
КСЛ	3,80 ± 0,32
КСК	2,37 ± 0,14
ККЛ	2,47 ± 0,12
ККК	2,39 ± 0,36

Кількісний вміст органічних кислот у листках досліджуваних об'єктів був дещо вищий, ніж у коренях і становив у катрану серцелистого (3,80 ± 0,22) % , у катрану коктебельського – (2,47 ± 0,12) % [31].

3.3 Визначення аскорбінової кислоти

Аскорбінова кислота (вітамін С) відіграє важливу фізіологічну роль в організмі людини і надходить в організм лише з продуктами харчування рослинного походження чи фітопрепаратами.

Вона бере участь у процесах біологічного окиснення, у синтезі нейромедіаторів, кортикостероїдів, статевих гормонів, холестерину, у реалізації дії простагландинів, впливає на процеси кровотворення й утворення гемоглобіну, на синтез колагену, нуклеїнових кислот, необхідна для функціонування щитоподібної залози. Аскорбінова кислота – природний антиоксидант. Встановлено, що аскорбінова кислота зменшує вміст холестерину в крові, активуючи перетворення його в інші речовини, особливо в жовчні кислоти, бере участь у фагоцитозі, синтезі антитіл та інших імунних процесах [6, 224].

Нами спектрофотометричним методом [22] визначено кількісний вміст аскорбінової кислоти у сировині рослин роду Катран, результати якого наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Кількісний вміст аскорбінової кислоти у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського

Назва сировини	Вміст органічних кислот, %, n=5
КСЛ	0,80 ± 0,02
КСК	0,54 ± 0,04
ККЛ	0,93 ± 0,02
ККК	0,64 ± 0,06

Результати досліджень показали, що найбільше містили аскорбінової кислоти катрану коктебельського листки (0,93 ± 0,02) %, найменше – катрану серцелистого корені (0,54 ± 0,04) %. Кількісний вміст аскорбінової кислоти у листках досліджуваних об'єктів був у 1,5 рази вищий, ніж у коренях.

3.4 Визначення жирних кислот

Жирні кислоти – незамінні фактори живлення організму людини. Найчастіше їх розглядаються як джерело енергії та пластичний матеріал, необхідний, насамперед, для побудови мембран клітин. Проте біологічна активність цих сполук

значно ширша. Вони беруть участь у регуляції функції мембран та внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, впливають на активність факторів транскрипції та експресії генів, регулюють синтез ліпідних медіаторів [13].

Біологічна роль жирних кислот пов'язана з участю в обміні вітамінів і жирів, вони є структурними компонентами фосфоліпідів, проявляють антисклеротичну, протизапальну, нейропротективну, антигіпертензивну, знеболювальну, антиаритмічну та протипухлинну активність, мають антитромботичний, кардіопротекторний ефект [13, 138, 247, 253].

Якісний склад та кількісний вміст жирних кислот визначали методом ГХ/МС (рис. 3.13 і 3.14.). Відсоток збігу виявлених сполук із тими, що є в бібліотеці мас-спектрів NIST 02, становив 86–99 %.

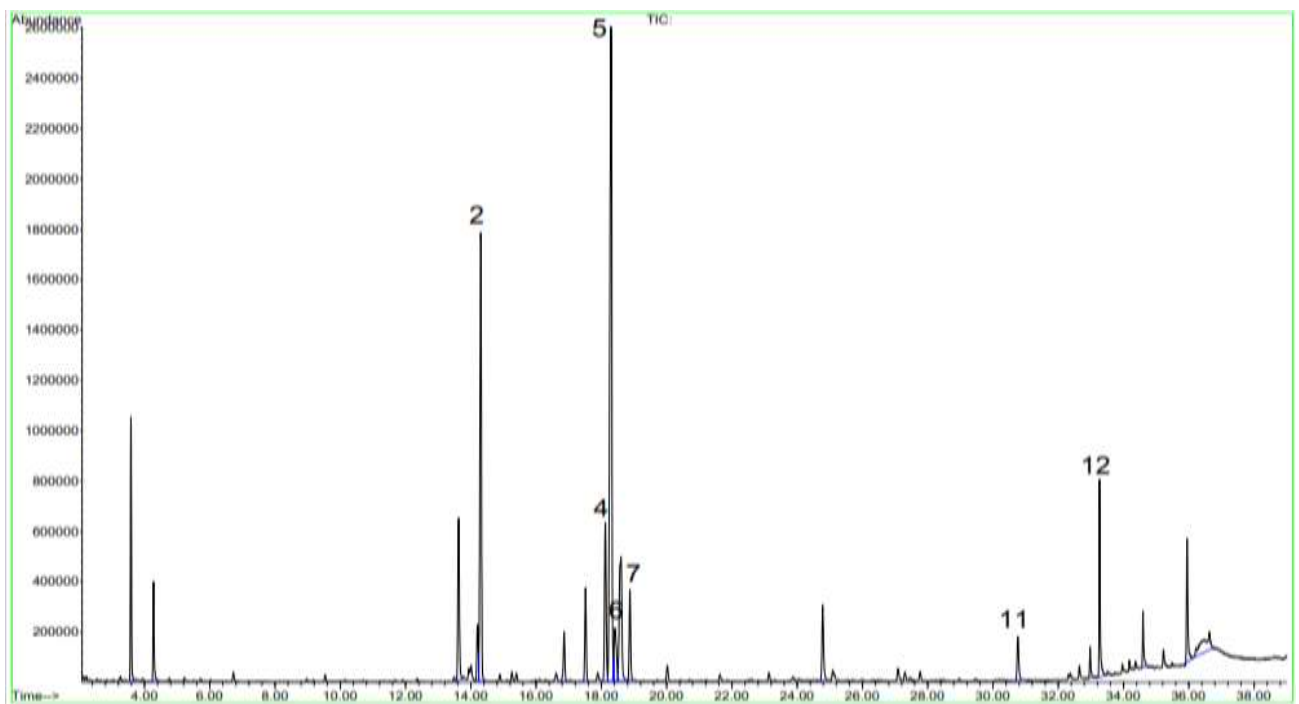


Рисунок 3.13 – Хроматограма ГХ/МС аналізу метилових естерів катрану серцелистого листків

У катрану серцелистого листках ідентифікували та встановили кількісний вміст 7 жирних кислот, з яких 4 належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 1 – до мононенасичених. Кількісно переважали α -ліноленова (9,68 мг/г, що становить 47,87 % від загального вмісту всіх ідентифікованих

кислот жирних), пальмітинова (4,88 мг/г; 24,14 %) та ліолева (1,84 мг/г; 9,10 %) кислоти. Інші жирні кислоти становит 18,89 %. Полі- та мононенасичені жирні кислоти (α -ліноленова, ліолева та олеїнова) складають 61,47 % від суми жирних кислот (табл. 3.8) [39].

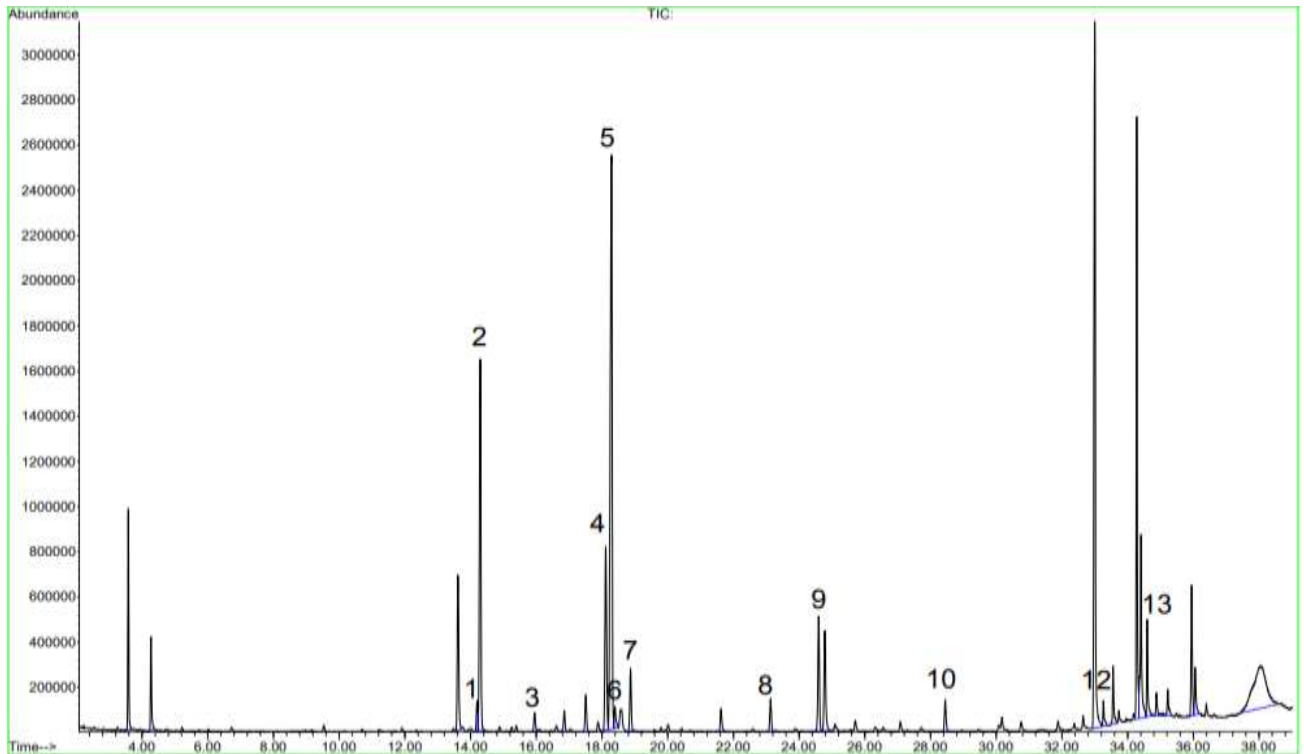


Рисунок 3.14 – Хроматограма ГХ/МС аналізу метилових естерів катрану коктебельського листків

Із 12 жирних кислот, що ідентифіковані в катрану коктебельського листках, 8 належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених. 57,48 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот становлять ненасичені, 42,52 % – насичені (табл. 3.8). Серед ненасичених жирних кислот кількісно переважають α -ліноленова (8,84 мг/г; 42,95 %) і ліолева (2,36 мг/г; 11,47 %); серед насичених – пальмітинова кислота, вміст якої становив 4,53 мг/г (22,01 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот).

Спільними жирними кислотами, які виявлено у листках обох видів катрану, є пальмітинова, ліолева, α -ліноленова, олеїнова, стеаринова та церотинова кислоти, які можуть бути маркерами для рослин цього роду [39, 167].

Відомо, що ненасичені жирні кислоти відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. Лінолева кислота сприяє виробленню в печінці жовчних кислот, простагландинів, нормалізації гормонального балансу та обмінних процесів. Ліноленова кислота забезпечує вироблення простагландинів, нормалізує артеріальний тиск і рівень холестерину у крові [13].

Насичені жирні кислоти є джерелом енергії для організму людини. Вони також беруть участь у синтезі гормонів, побудові мембран клітин, сприяють засвоєнню в організмі людини вітамінів і мікроелементів.

У таблиці 3.8 представлено вміст ідентифікованих жирних кислот катрану сецелистого і катрану коктебельського листків.

Таблиця 3.8 – Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у катрану сецелистого і катрану коктебельського листках

№ з/п	Час утримання, хв	Назва кислоти, IUPAC (тривіальна)	Катран сецелистий		Катран коктебельський	
			Вміст (мг/г)	Вміст, %	Вміст (мг/г)	Вміст, %
1	2	3	4	5	6	7
1.	14,20	цис-7-гексадецена* [*]	н/в	н/в	0,32	1,55
2.	14,31	гексадеканова (пальмітинова)	4,88	24,14	4,53	22,01
3.	15,95	14-метилгексадеканова	н/в	н/в	0,22	1,07
4.	18,12	цис, цис-9,12-октадекадієнова (лінолева)	1,84	9,10	2,36	11,47
5.	18,30	цис, цис, цис-9,12,15-октадекатрієнова (α-ліноленова)* [*]	9,68	47,87	8,84	42,95
6.	18,42	цис-9-октадецена (олеїнова)* [*]	0,91	4,50	0,31	1,51
7.	18,88	октадеканова (стеаринова)	0,92	4,44	0,72	3,50

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
8.	23,13	ейкозанова (арахінова)	н/в	н/в	0,39	1,89
9.	24,60	генейкозанова	н/в	н/в	1,37	6,66
10.	28,45	трикозанова (трикоцилова)	н/в	н/в	0,38	1,85
11.	30,77	тетракозанова (лігноцеринова)	0,54	2,67	н/в	н/в
12.	33,27	гексакозанова (церотинова)	1,45	7,17	0,27	1,31
13.	34,60	пентакозанова	н/в	н/в	0,87	4,23
Загалом			20,22	100	20,58	100
Сума ненасичених жирних кислот			12,43	61,47	11,51	57,48
Сума насичених жирних кислот			7,79	38,53	9,07	42,52
Примітка. * – ненасичені кислоти жирні; н/в – не виявлено.						

Відсоток збігу виявлених сполук із тими, що є в бібліотеці мас-спектрів NIST 02, для катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів становив 86–99 %.

Хроматограми метилових естерів жирних кислот катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів наведено на рисунках 3.15 і 3.16.

У катрану серцелистого коренях ідентифікували та встановили кількісний вміст 10 жирних кислот, з яких 6 належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених. Кількісно переважали з ненасичених α -ліноленова (1,86 мг/г, що становить 27,81 % від загального вмісту всіх ідентифікованих кислот жирних), лінолева (1,54 мг/г; 23,01 %) та олеїнова (1,36 мг/г; 20,32 %) кислоти: з насичених – пальмітинова кислота (1,48 %, що становить 22,12 % від загального вмісту всіх ідентифікованих кислот жирних). Загальний вміст ненасичених жирних кислот у катрану серцелистого коренях складав 72.65 % від суми жирних кислот (табл. 3.9).

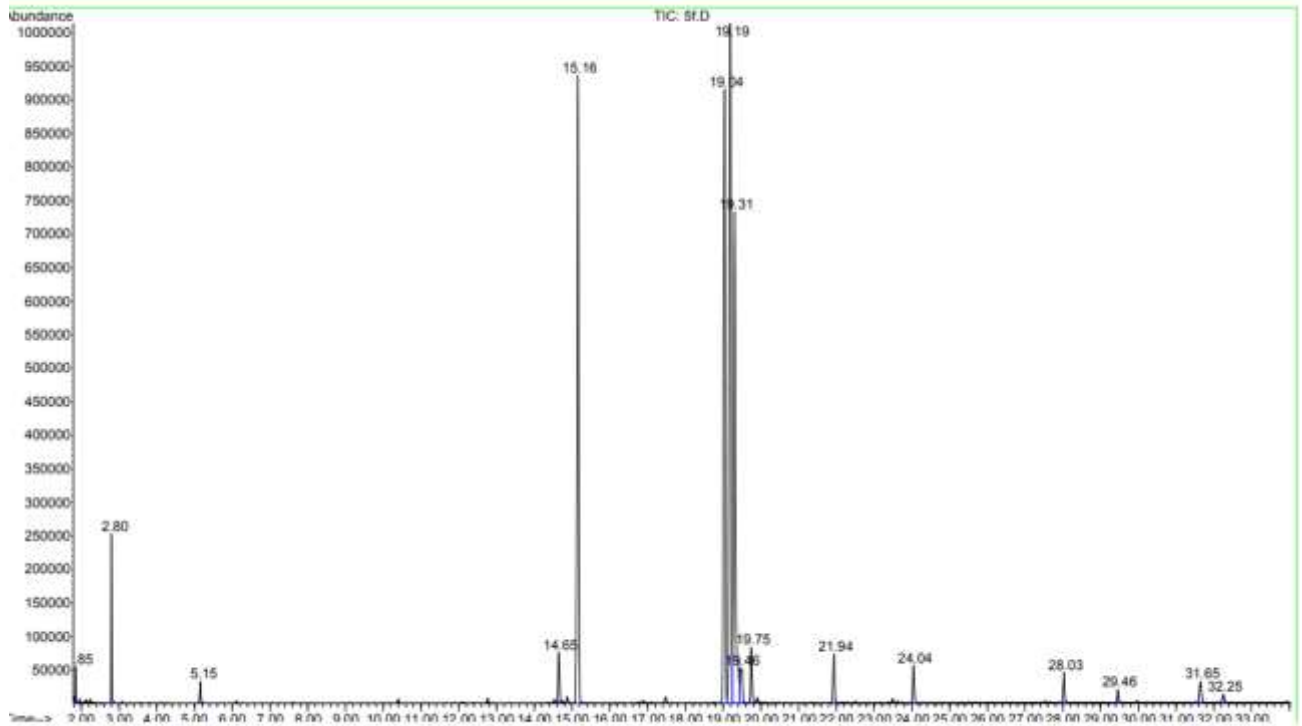


Рисунок 3.15 – Хроматограма ГХ/МС аналізу метилових естерів катрану
серцелистого коренів

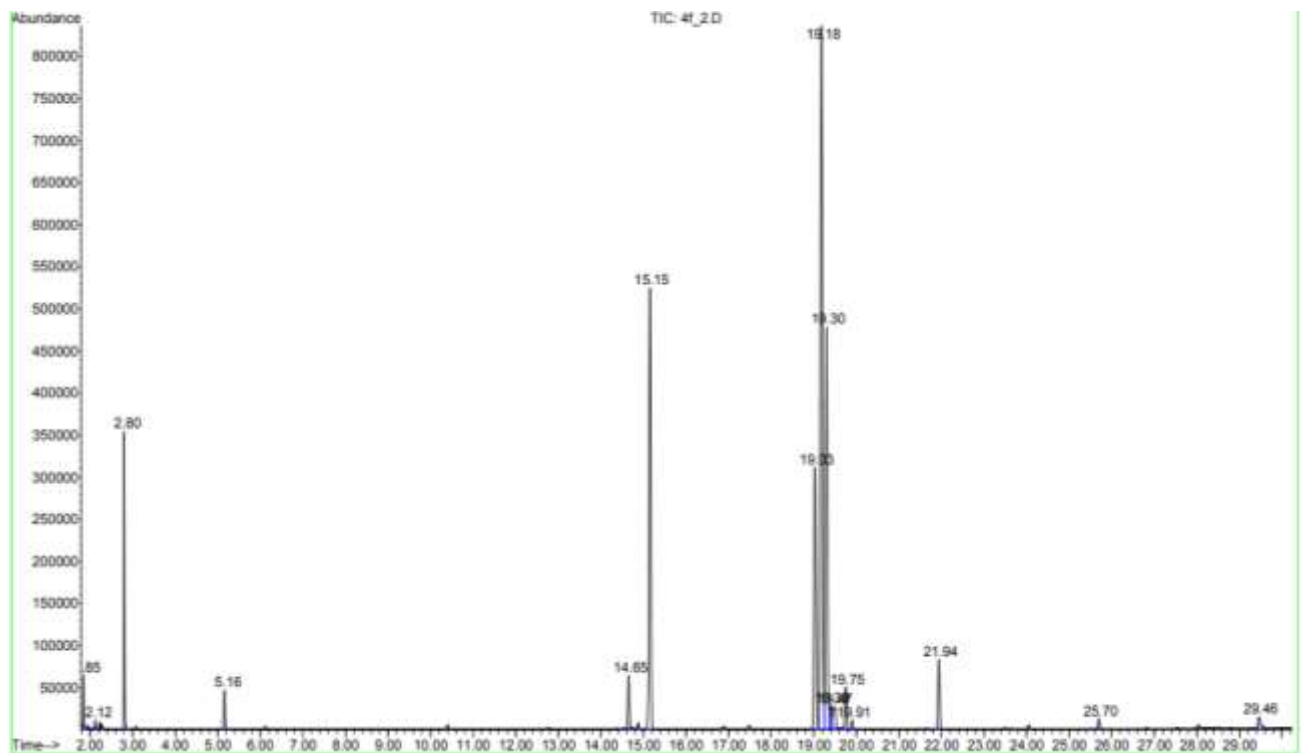


Рисунок 3.16 – Хроматограма ГХ/МС аналізу метилових естерів катрану
коктебельського коренів

Таблиця 3.9 – Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях

№ з/п	Час утримання, хв	Назва кислоти, IUPAC (тривіальна)	Катран серцелистий		Катран коктебельський	
			Вміст (мг/г)	Вміст, %	Вміст (мг/г)	Вміст, %
1.	14,61	9-гексадецена (пальмітолеїнова)*	0,10	1,49	0,11	2,50
2.	15,11	гексадеканова (пальмітинова)	1,48	22,12	0,97	22,04
3.	19,04	цис, цис-9,12-октадекадієнова (лінолева)*	1,54	23,01	0,58	13,18
4.	19,18	цис, цис, цис-9,12,15-октадекатрієнова (α -ліноленова)*	1,86	27,81	1,74	39,55
5.	19,31	цис-9-октадецена (олеїнова)*	1,36	20,32	0,91	20,68
6.	19,72	октадеканова (стеаринова)	0,12	1,79	0,09	2,05
7.	24,04	ейкозанова (арахінова)	0,08	1,20	н/в	н/в
8.	28,03	докозанова (бегенова)	0,07	1,04	н/в	н/в
9.	31,65	15-тетракозанова (нервонова)	0,06	0,90	н/в	н/в
10.	32,25	тетракозанова (лігноцеринова)	0,02	0,30	н/в	н/в
Загалом			6,69	100	4,40	100
Сума ненасичених жирних кислот			4,86	72,65	3,34	75,91
Сума насичених жирних кислот			1,83	27,35	1,06	24,09

Примітка. * – ненасичені кислоти жирні; н/в – не виявлено.

У катрану коктебельського коренях ідентифіковано 6 жирних кислот, з яких 2 належать до насичених (пальмітинова і стеаринова), 2 – до поліненасичених (ліноленова і лінолева), 2 – до мононенасичених пальмітолеїнова та олеїнова). 75,91 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот становили ненасичені, 24,09 % – насичені жирні кислоти (табл. 3.9). Серед ненасичених жирних кислот домінуючою була α -ліноленова (1,74 мг/г; 39,55 %). Лінолевої кислоти було у 3 рази менше і її

вміст становив 0,58 мг/г або 13,18 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот. Вміст пальмітинової кислоти становив 0,97 мг/г або 22,04 %. У катрану коктебельського не виявлено арахінової, бегенової, нервонової і лігноцеринової насичених жирних кислот.

3.5 Дослідження ліпофільних комплексів

Сьогодні на фармацевтичному ринку препаратів на основі ліпофільних фракцій лікарських рослин є значно менше ніж, створених на основі гідрофільних фракцій, тому представляло інтерес одержати ліпофільні фракції з досліджуваної сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського.

Ліпофільну фракцію одержували вичерпним екстрагуванням сировини хлороформом *P* в апараті Сокслета [139].

Результати виходу ліпофільної фракції катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Вихід ліпофільної фракції сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського

Назва сировини	Вихід ліпофільної фракції, %, у перерахунку на абсолютно суху сировину, n=5
КСЛ	7,77 ± 0,52
КСК	5,35 ± 0,45
ККЛ	7,66 ± 0,34
ККК	6,05 ± 0,45

Ліпофільна фракція катрану серцелистого і катрану коктебельського листків – густа масляниста однорідна маса брудно-зеленого кольору, з коренів – темно-коричневого кольору, з різким специфічним запахом та своєрідним смаком; практично нерозчинна у воді очищеній *P* та етанолі 96 % *P*, добре розчиняється у хлороформі *P*.

3.6 Визначення амінокислот

Амінокислоти є не лише попередниками синтезу протеїну, а й беруть участь у численних обмінних процесах в організмі людини, тому що проявляють виражену секретолітичну активність – стимулюють секрецію інсуліну, глюкагону, кортизолу та інсуліноподібного фактора росту-1 [190]. Крім того, у джерелах наукової літератури є інформація про регуляторну роль амінокислот у транскрипції та трансляції генів, про їх важливу роль у внутрішньоклітинній передачі сигналів [128, 184, 190].

Важливе значення мають незамінні або есенціальні амінокислоти, відсутність або недостатність яких викликає негативний баланс нітрогену, призводить до затримки росту і розвитку організму, зменшення маси тіла, порушення процесів обміну речовин [2].

Амінокислоти та їх похідні проявляють фармакологічну активність, їх використовують у вигляді моно- і комбінованих лікарських засобів як для профілактики, так і для лікування багатьох захворювань: серцево-судинної, нервової, травної систем, зміцнення імунної системи, нормального функціонування ендокринних залоз, із метою профілактики атеросклерозу тощо [2, 114, 210, 278].

Один із перспективних джерел отримання амінокислот є лікарські рослини. Тому важливим та актуальним є дослідження даної групи БАР у рослинах.

Амінокислоти ідентифікували у водних витяжках досліджуваної сировини катрану. У результаті взаємодії з розчином нінгідрину спостерігали появу синьо-фіолетового забарвлення розчину, що свідчило про наявність вільних амінокислот у сировині досліджуваних видів роду Катран.

Вміст вільних і зв'язаних амінокислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках, їх якісний склад та кількість, визначали методом ВЕРХ. Хроматограми наведено на рисунках 3.17- 3.20.

Вміст ідентифікованих амінокислот катрану серцелистого і катрану коктебельського листків представлений у таблиці 3.11.

У результаті досліджень встановлено у катрану серцелистого листках

наявність 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот, у катрану коктебельського листка – по 16 вільних і зв'язаних амінокислот. З вільних амінокислот у катрану серцелистого переважає гістидин, вміст якого становив 12,19 мкг/мг; не виявлено замінної амінокислоти гліцину [175].

У катрану коктебельського листка вміст вільних амінокислот був дещо менший ніж у катрану серцелистого і найбільший вміст виявлено у аргініні та валіні – 2,23 мкг/мг і 2,04 мкг/мг відповідно.

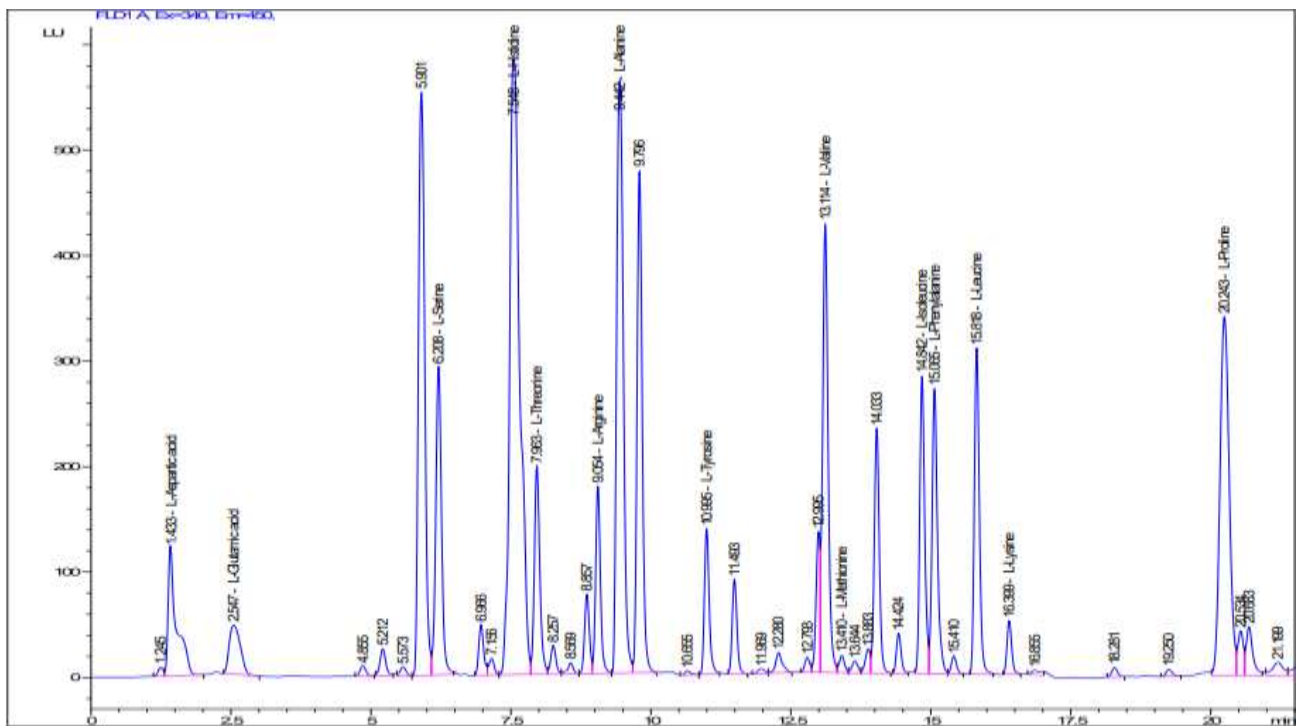


Рисунок 3.17 – Хроматограма (ВЕРХ) вільних амінокислот катрану серцелистого листків

Аналіз зв'язаних амінокислот показав, що в обох досліджуваних видах в найбільшій кількості виявлено глютамінової кислоти (14,93 мкг/мг і 7,86 мкг/мг відповідно). З джерел наукової літератури відомо, що глютамінова кислота бере участь у процесах утворення глікогену з глюкози, є сполучною ланкою між обміном вуглеводів і нуклеїнових кислот, бере участь у знешкодженні аміаку. За рахунок неї підтримується дихання клітин головного мозку, вона стимулює окиснювальні процеси. Глутамінова кислота використовується при лікуванні деяких захворювань [2, 40].

Таблиця 3.11 – Якісний склад та кількісний вміст амінокислот катрану серцелистого і катрану коктебельського листків

Амінокислоти	Вміст амінокислот, мкг/мг					
	КСЛ			ККЛ		
	сума	Вільні	зв'язані	сума	вільні	зв'язані
Аспарагінова кислота	7,87	0,99	6,88	4,81	1,32	3,49
Глутамінова кислота	15,68	0,75	14,93	8,62	0,76	7,86
Серин	8,26	1,12	7,14	3,89	0,69	3,20
Гістидин	14,11	12,19	1,92	3,82	1,25	2,57
Гліцин	14,75	н/в	14,75	6,92	0,35	6,57
Треонін*	5,62	0,83	4,79	3,26	1,06	2,20
Аргінін	12,27	0,89	11,13	8,53	2,23	6,30
Аланін	11,11	2,16	8,94	4,57	1,15	3,42
Тирозин	4,68	0,79	3,89	3,05	1,01	2,04
Валін*	6,88	1,28	5,60	3,91	2,04	1,87
Метіонін*	1,42	0,08	1,34	0,72	0,14	0,58
Фенілаланін*	6,48	1,08	5,40	3,63	1,74	1,89
Ізолейцин*	6,16	1,28	4,88	3,66	1,50	2,16
Лейцин*	11,86	1,13	10,73	6,04	0,96	5,08
Лізин*	4,89	0,96	3,93	3,76	1,13	2,63
Пролін	1,66	1,51	0,15	1,40	1,30	0,10
Примітка. * незамінні амінокислоти; н/в – не виявлено.						

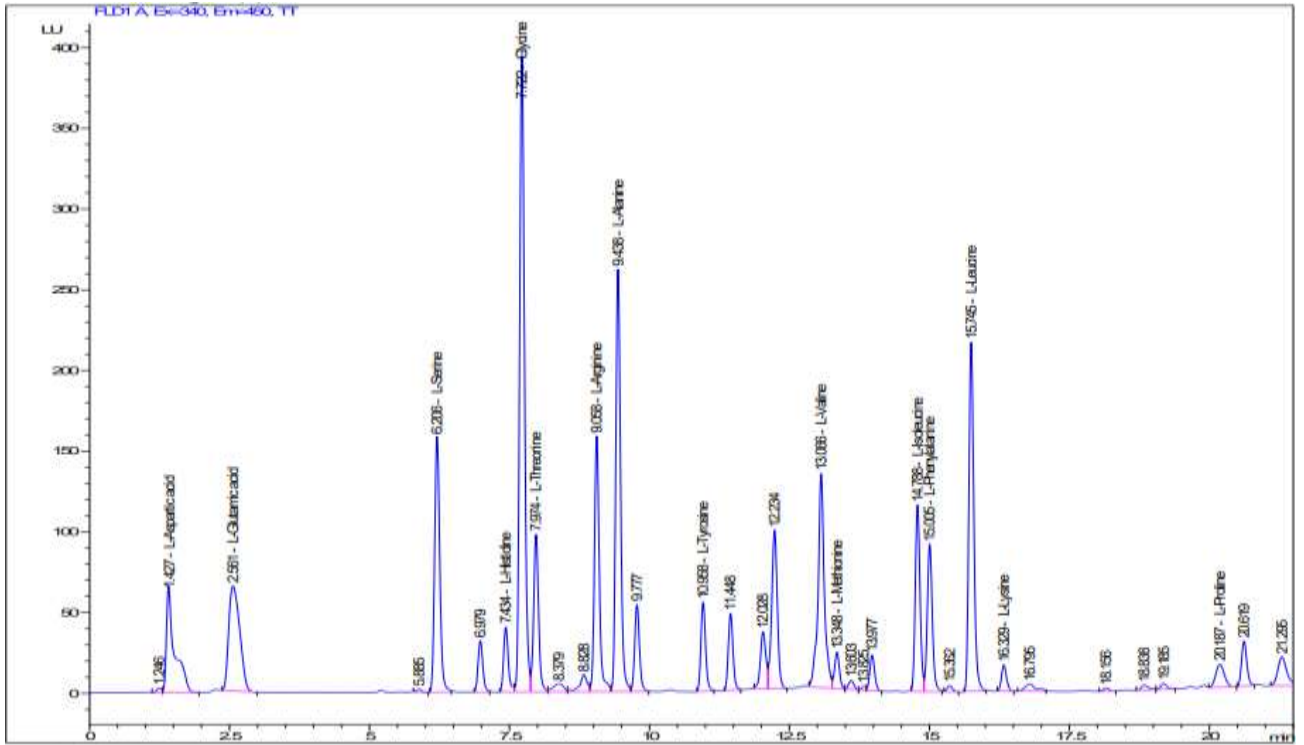


Рисунок 3.18 – Хроматограма (ВЕРХ) зв'язаних амінокислот катрану
серцелистого листків

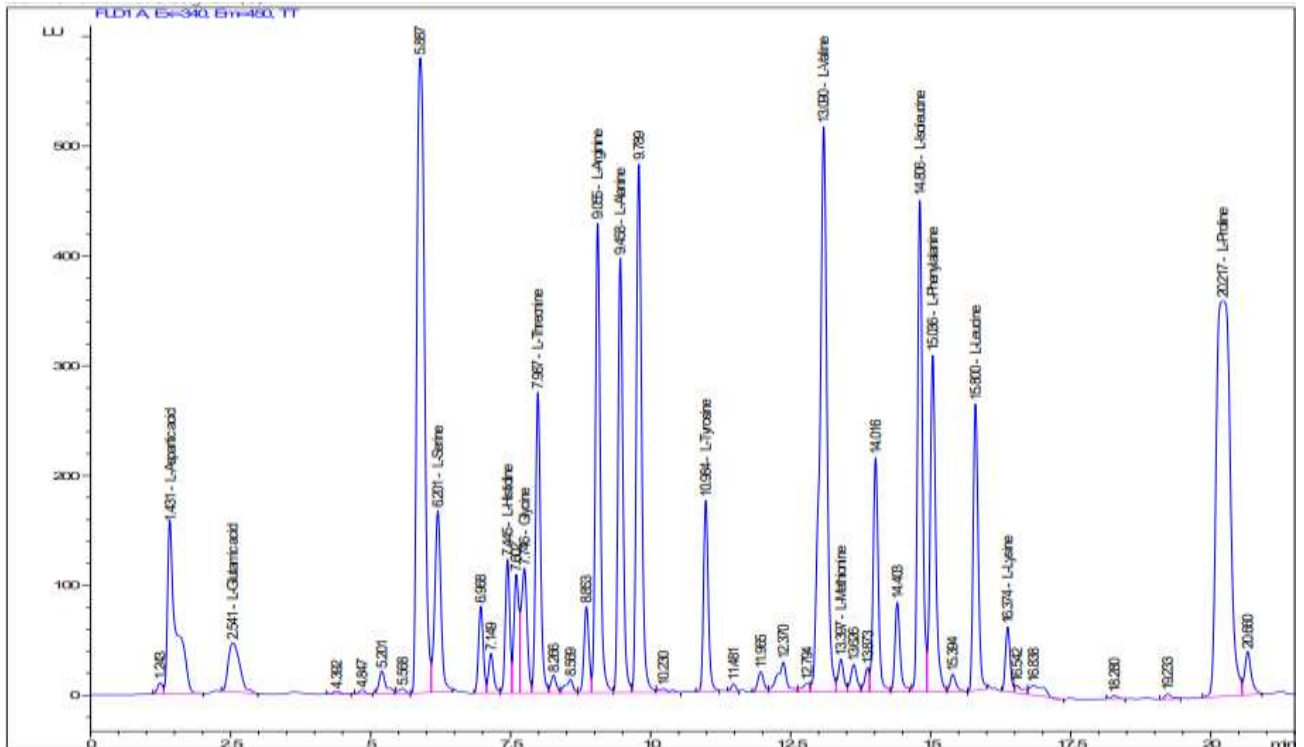


Рисунок 3.19 – Хроматограма (ВЕРХ) вільних амінокислот катрану
коктебельського листків

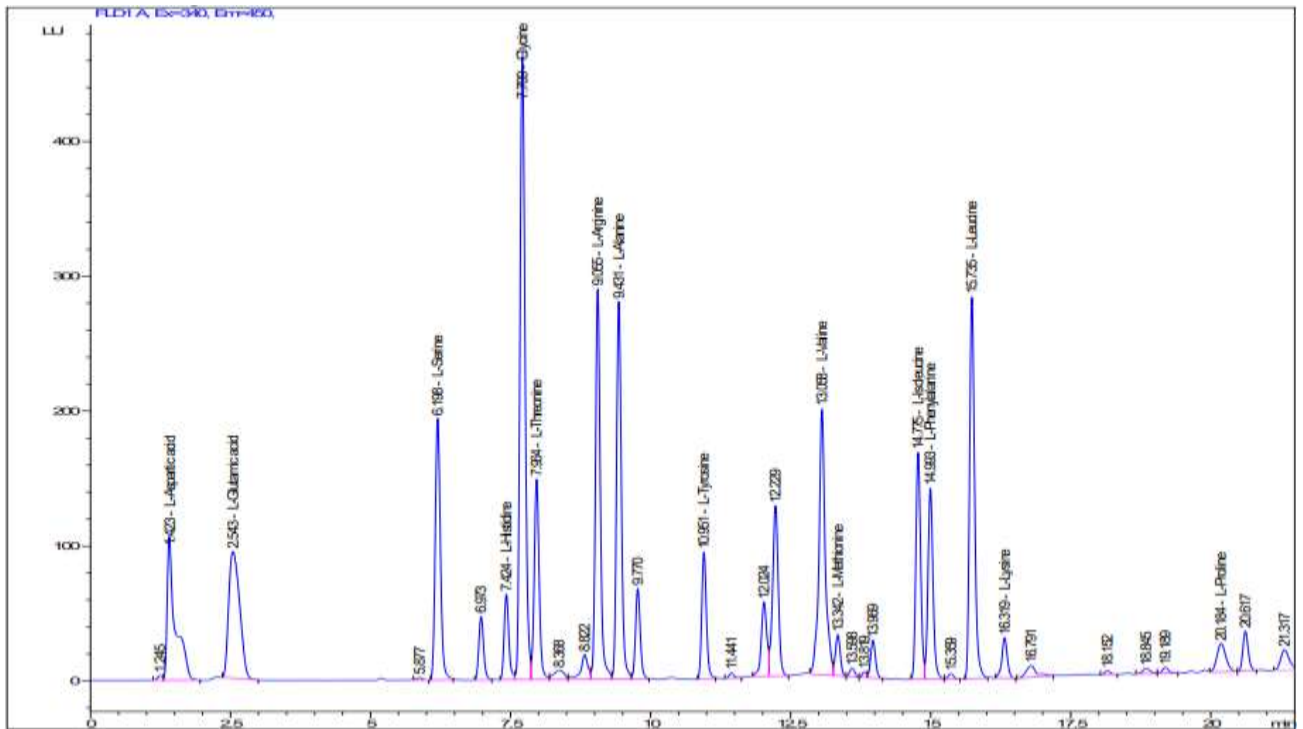


Рисунок 3.20 – Хроматограма (ВЕРХ) зв'язаних амінокислот катрану
коктебельського листків

Окрім того, у катрану серцелистого листках виявлено у досить значних кількостях такі зв'язані амінокислоти: аргінін (11,13 мкг/мг), лейцин (10,73 мкг/мг), серин (7,14 мкг/мг), аспарагінова кислота (6,88 мкг/мг) і валін (5,60 мкг/мг); у катрану коктебельського листках – гліцин (6,57 мкг/мг), аргінін (6,30 мкг/мг), лейцин (5,08 мкг/мг).

Якісний склад та кількісний вміст вільних і зв'язаних амінокислот катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів визначали методом ГХ/МС. Хроматограми наведено на рисунках 3.21- 3.24.

Вміст ідентифікованих амінокислот катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів представлений у таблиці 3.12.

Встановлено, що катрану серцелистого корені містять 12 вільних і 17 зв'язаних амінокислот, катрану коктебельського корені – 13 вільних і 18 зв'язаних амінокислот [204]. З вільних амінокислот у катрану серцелистого коренях переважає незамінна амінокислота пролін, вміст якого становив 31,58 мкг/мг і валін – 4,50 мкг/мг; не виявлено глютамінової кислоти, гістидину,

глутаміну, треоніну, аргініну, цистину і триптофану. З джерел наукової літератури відомо, що пролін є основною складовою колагену і сполучної тканини, відповідає за нормальну роботу серцевого м'яза, опорно-рухового апарату, пружність і еластичність шкіри, сприяє швидкому відновленню зв'язок і шкірних покривів [40, 114].

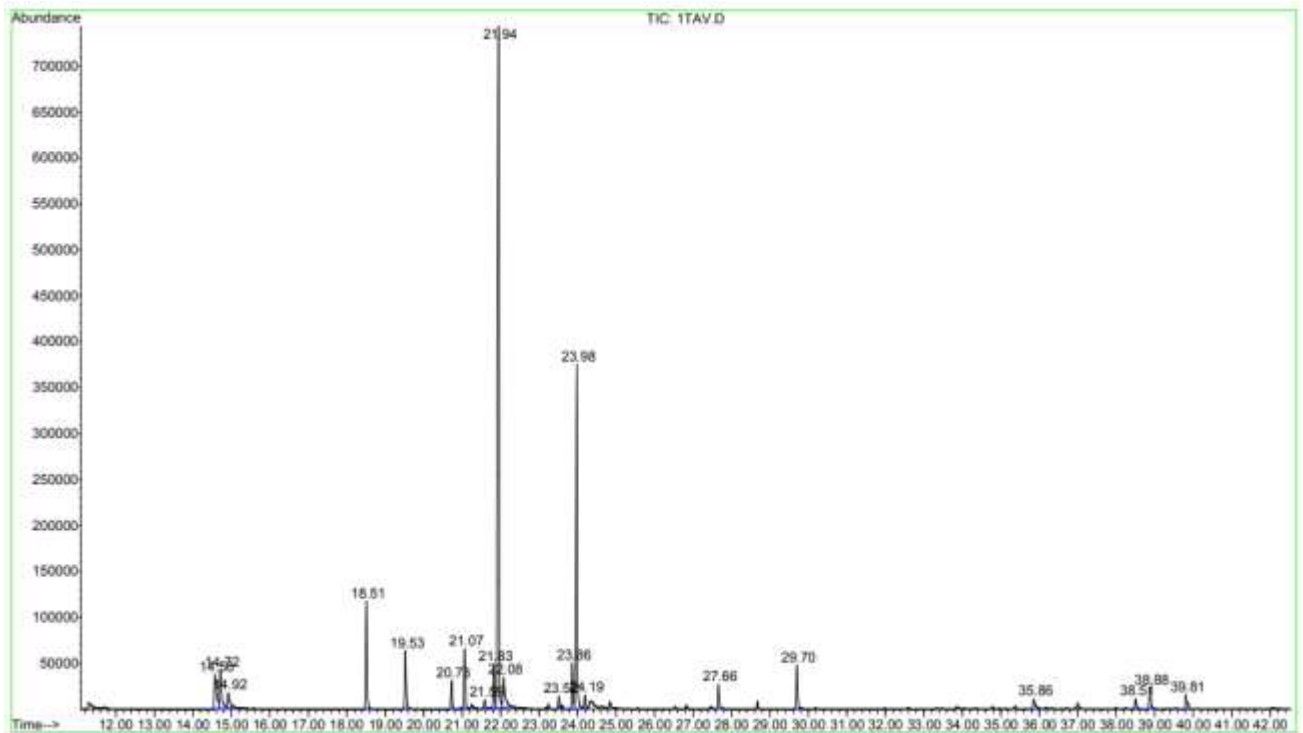


Рисунок 3.21 – Хроматограма (ГХ/МС) вільних амінокислот катрану серцелистого коренів

У катрану коктебельського коренях найбільший вміст з вільних амінокислот склали лізин, пролін і валін – 4,92 мкг/мг, 3,43 мкг/мг і 3,16 мкг/мг відповідно. Аналіз зв'язаних амінокислот показав, що катран коктебельський містить значну кількість аспарагінової кислоти (10,96 мкг/мг), валіну (8,24 мкг/мг), лейцину (8,22 мкг/мг), фенілаланіну (7,23 мкг/мг) і серину (7,17 мкг/мг). Не виявлено з вільних амінокислот у сировині катрану коктебельського гістидину, глутаміну, метіоніну, лізину, цистину і триптофану; зі зв'язаних – триптофану і гістидину.

Таблиця 3.12 – Якісний склад та кількісний вміст амінокислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях

Амінокислоти	Вміст амінокислот, мкг/мг					
	КСК			ККК		
	сума	Вільні	зв'язані	сума	вільні	зв'язані
Аспарагінова кислота	13,31	2,03	11,30	11,77	0,81	10,96
Глутамінова кислота	2,25	н/в	2,25	6,30	0,69	5,61
Серин	7,26	2,44	4,82	9,61	2,44	7,17
Гістидин	0,89	н/в	0,89	н/в	н/в	н/в
Глутамін	4,42	н/в	4,42	3,25	н/в	3,25
Треонін*	1,51	н/в	1,51	2,17	0,31	1,86
Аргінін	н/в	н/в	н/в	6,30	н/в	6,30
Аланін+гліцин	3,19	2,30	0,89	8,08	2,37	5,71
Тирозин	4,81	1,02	3,79	4,01	0,85	3,16
Валін*	10,94	4,50	6,44	11,40	3,16	8,24
Метіонін*	1,06	н/в	1,06	1,18	н/в	1,18
Фенілаланін*	7,43	1,97	5,46	9,24	2,01	7,23
Ізолейцин*	1,88	0,45	1,43	1,63	1,53	0,10
Лейцин*	7,23	1,14	6,09	10,02	1,80	8,22
Лізин*	5,42	0,62	4,80	4,92	н/в	4,92
Пролін	35,12	31,58	3,54	3,43	2,22	1,21
Цистин	0,86	н/в	0,86	0,91	н/в	0,91
Триптофан	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в	н/в
Аспарагін	0,38	0,22	0,16	1,78	0,56	1,22

Примітка. * – незамінні амінокислоти; н/в – не виявлено.

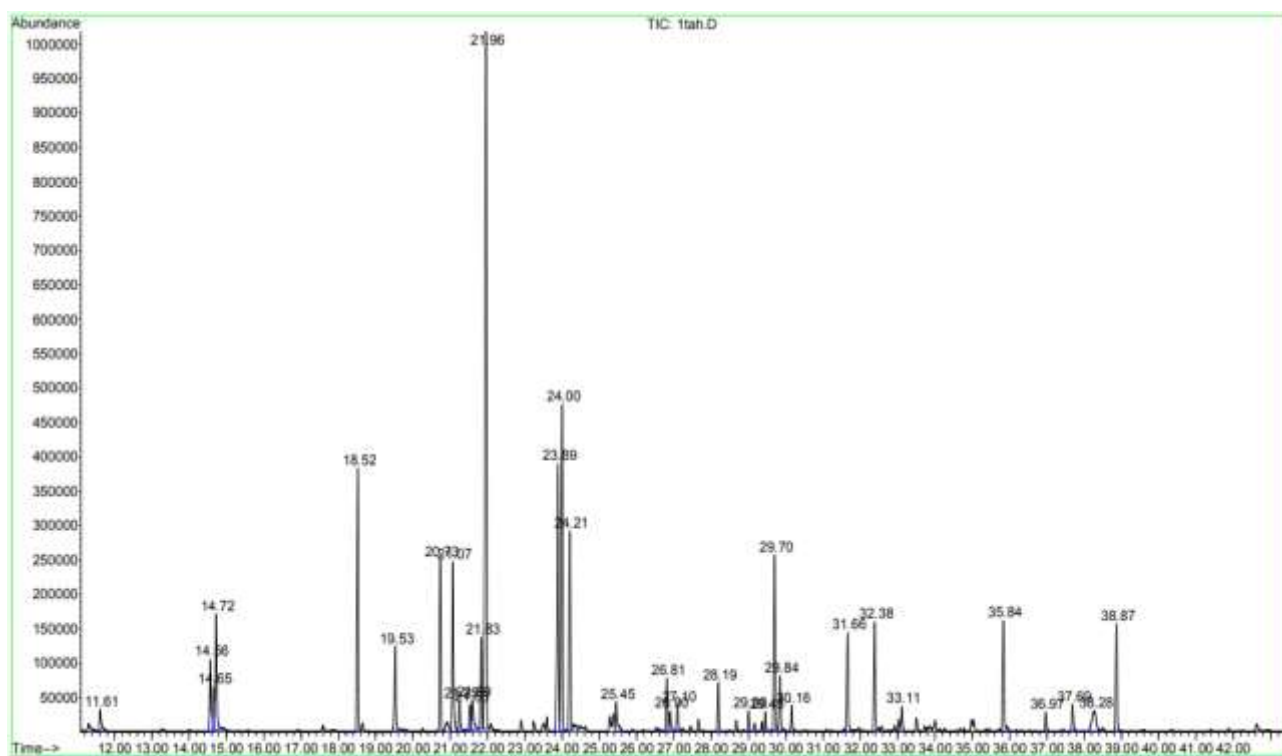


Рисунок 3.22 – Хроматограма (ГХ/МС) зв'язаних амінокислот катрану
серцелистого коренів

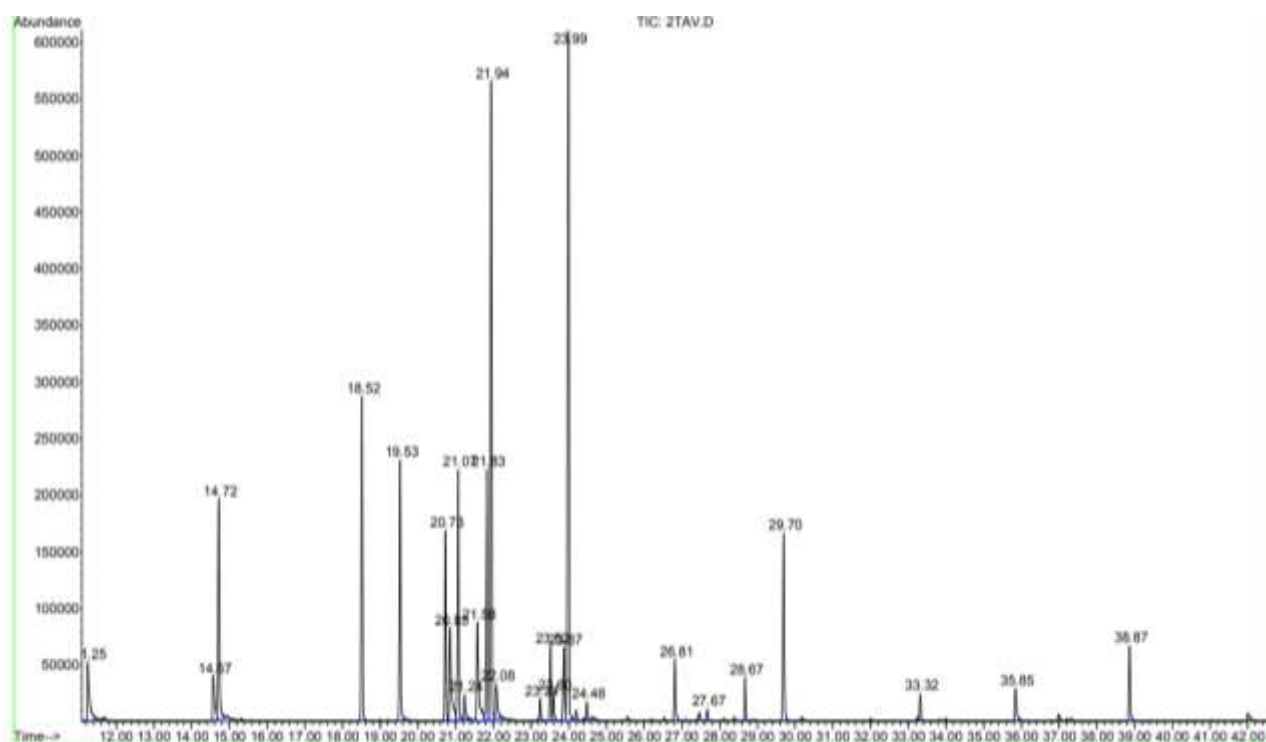


Рисунок 3.23 – Хроматограма (ГХ/МС) вільних амінокислот катрану
коктельського коренів

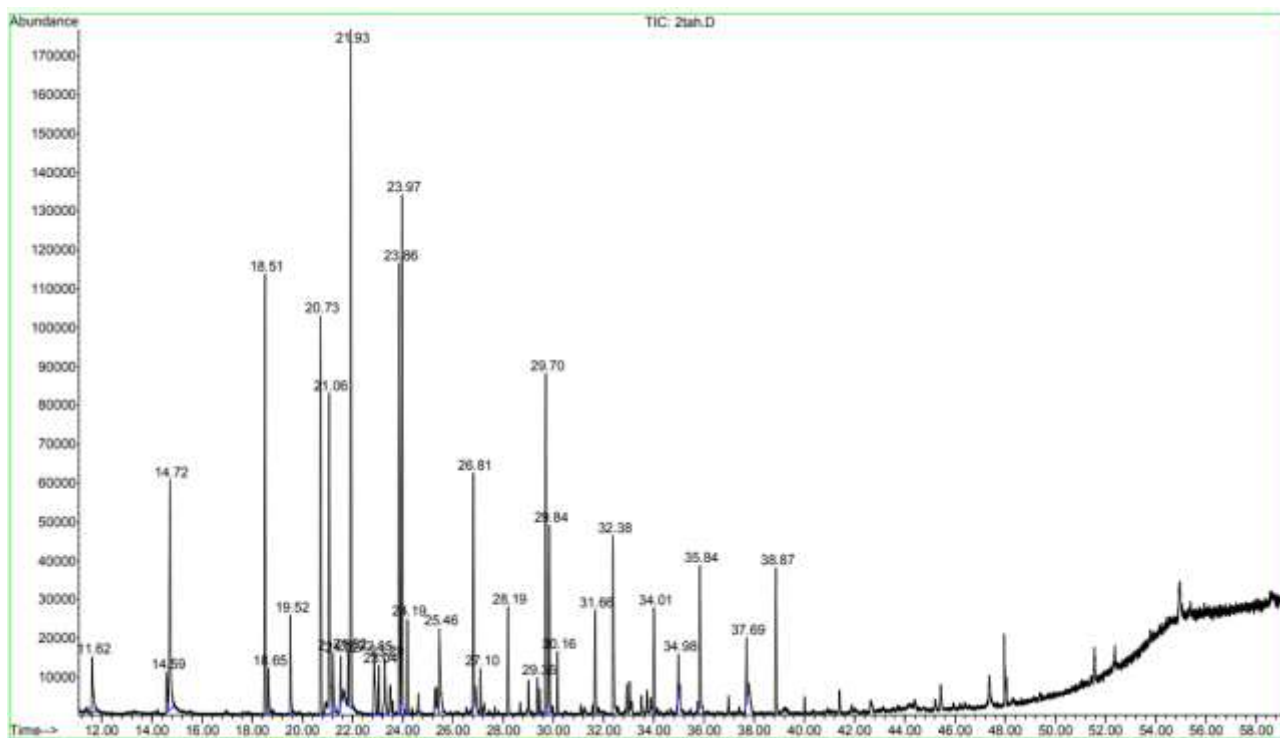


Рисунок 3.24 – Хроматограма (ГХ/МС) зв'язаних амінокислот катрану
коктебельського коренів

3.7 Визначення суми фенольних сполук

З джерел наукової літератури відомо, що сьогодні для лікування захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи широко використовуються сполуки фенольної природи [37], які є найпоширенішим класом БАР рослинного походження, що мають низьку токсичність, позитивно впливають на фізіологічні процеси в організмі людини, підвищуючи його резистентність [49].

Відомо близько 10000 різних структур фенольних речовин, які широко поширені в рослинному світі, а також присутні у харчових продуктах [151, 201].

У фенольних сполук встановлено широкий спектр фармакологічної активності, що пов'язано з наявністю в них антирадикальних та антиоксидантних властивостей [15, 151]. Їх висока фармакологічна активність і низька токсичність робить дані сполуки особливо важливими для фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості.

Визначення вмісту суми фенольних сполук у досліджуваній сировині катрану серцелистого і катрану коктейбельського проводили спектрофотометричним методом (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Кількісний вміст суми фенольних сполук у сировині катрану серцелистого і катрану коктейбельського

Назва сировини	Вміст суми фенольних сполук, %, n=5
КСЛ	6,51 ± 0,12
КСК	0,99 ± 0,02
ККЛ	7,18 ± 0,14
ККК	1,08 ± 0,06

Вміст суми фенольних сполук (рис. 3.37) у перерахунку на галову кислоту був вищий у сировині катрану коктейбельського [132].

3.8 Визначення гідроксикоричних кислот

Гідроксикоричні кислоти, за даними літератури, займають одне з перших місць за поширенням серед біологічно активних сполук у рослинній сировині. Вони відіграють важливу роль, пов'язану з ростом рослин, надають стійкість до захворювань [8]. Відомо, що гідроксикоричні кислоти проявляють антиоксидантну, антирадикальну, протівірусну, імуностимулювальну, гіпоазотемічну, антибластомну, антибактеріальну, протизапальну, пребіотичну та протипухлинну дію [75, 186, 119]. Широкий спектр біологічної активності має хлорогенова кислота – виявляє імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну, протизапальну, гіпотензивну, гепатопротекторну, антимуtagenну, пребіотичну, антиоксидантну дію [75, 173]. Гідроксикоричні кислоти застосовують у комплексному лікуванні порушень вуглеводного та ліпідного обмінів [164].

З метою ідентифікації гідроксикоричних кислот використовували етанольно-водні витяжки досліджуваної сировини катрану серцелистого і катрану коктейбельського. Реакція з 1 % розчином ферум (III) хлориду (поява зелено-сірого забарвлення) свідчила про наявність у досліджуваній витяжці сполук фенольної природи.

Методами ПХ та ТШХ у рухомій фаза н-бутанол-кислота ацетатна-вода очищена Р (4:1:2) у етанольно-водних витяжках з сировини обох видів катрану було ідентифіковано хлорогенову, неохлорогенову, розмаринову, ферулову, *p*-кумарову і кофейну кислоти. В УФ-світлі кислоти проявлялись у вигляді плям блакитного та фіолетового кольору, інтенсивність яких посилювалася при обробці хроматограм розчином аміаку.

Результати визначення індивідуальних гідроксикоричних кислот та інших речовин фенольної природи методом ВЕРХ представлено у таблиці 3.14.

Таблиця 3.14 – Кількісний вміст гідроксикоричних кислот у сировині катрану серцелистого і катрану коктейбельського (ВЕРХ)

№ з/п	БАР	Час утримування, хв	Кількісний вміст, мкг/г			
			Катран серцелистий		Катран коктейбельський	
			Листки	Корені	Листки	Корені
1.	Гідроксифенілацетатна кислота	8.18	н/в	н/в	177,00	н/в
2.	Хлорогенова кислота	9.96	144,11	421,60	547,62	278,40
3.	Кофейна кислота	10.57	218,43	64,41	н/в	49,82
4.	Сирінгова кислота	12.41	54,90	10,30	97,31	33,61
5.	<i>p</i> -кумарова кислота	13.90	н/в	6,70	176,04	41,43
6.	Ферулова кислота	14.71	24,21	н/в	267,71	н/в
7.	Синапова кислота,	15.82	34,64	107,92	109,70	44,70
8.	Цинамова кислота	18.64	49,61	18,00	96,83	9,31
9.	Хінна кислота	23.06	54,90	79,11	н/в	н/в

Примітка. н/в – не виявлено.

У підземних органах катрану серцелистого і катрану коктебельського виявлено, ідентифіковано і встановлено кількісний вміст хлорогенової, кофейної, сирінгової, *p*-кумарової, синапової і цинамової кислот, у листках катрану серцелистого – хлорогенової, кофейної, ферулової, сирінгової, синапової, цинамової і хінної кислот; у листках катрану коктебельського – хлорогенової, ферулової, сирінгової, синапової і цинамової кислот. У коренях катрану серцелистого, окрім вищенаведених, ідентифіковано хінну кислоту. У листках катрану коктебельського також міститься гідроксифенілацетатна кислота (177,00 мкг/г) [12, 32, 229] (рис. 3.25-3.28). Результати досліджень показали, що у коренях обох видів катрану не виявлено галову, гідроксифенілоцту та ферулову кислоти; у листках катрану серцелистого – *p*-кумарову, у листках катрану коктебельського – кофейну і хінну кислоти [137].

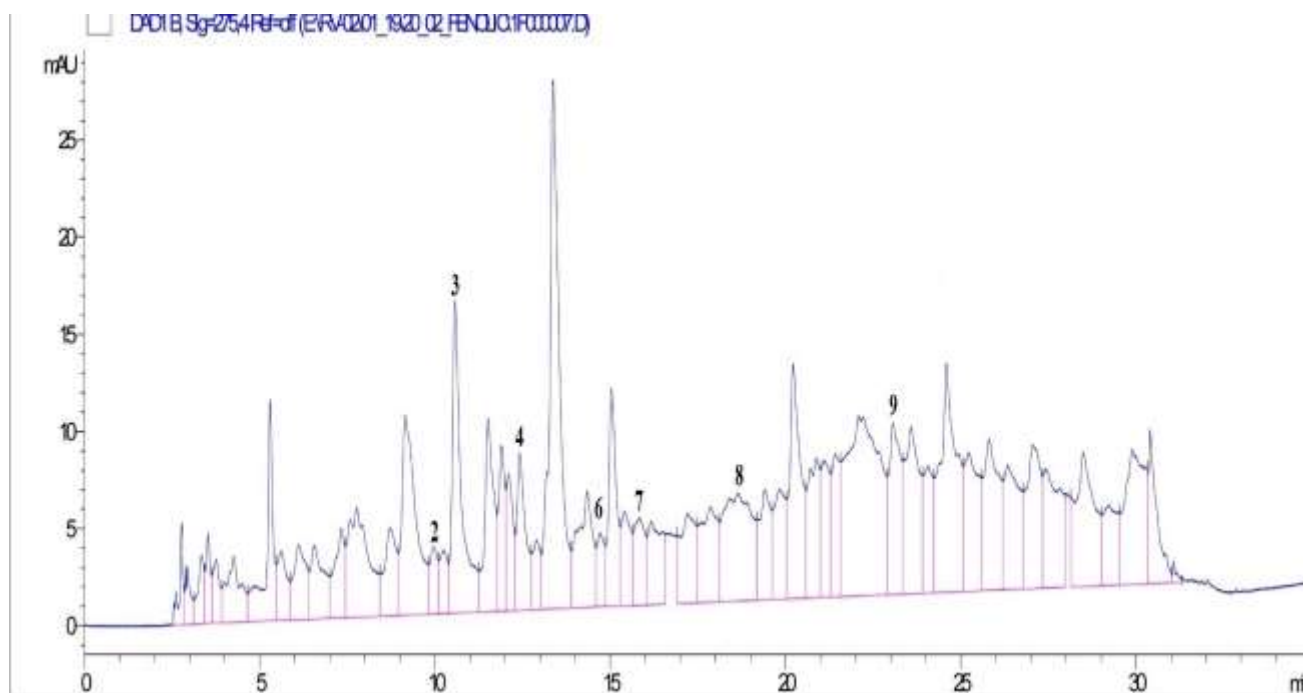


Рисунок 3.25 – ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот катрану серцелистого листків

Домінуючими у підземних органах катрану серцелистого і катрану коктебельського та у листках катрану коктебельського є хлорогенова кислота, вміст якої становив 421,6 мкг/г, 278,4 мкг/г і 547,62 мкг/г відповідно. У листках катрану серцелистого переважає за кількісним вмістом кофейна кислота, вміст якої становив 218,43 мкг/г.

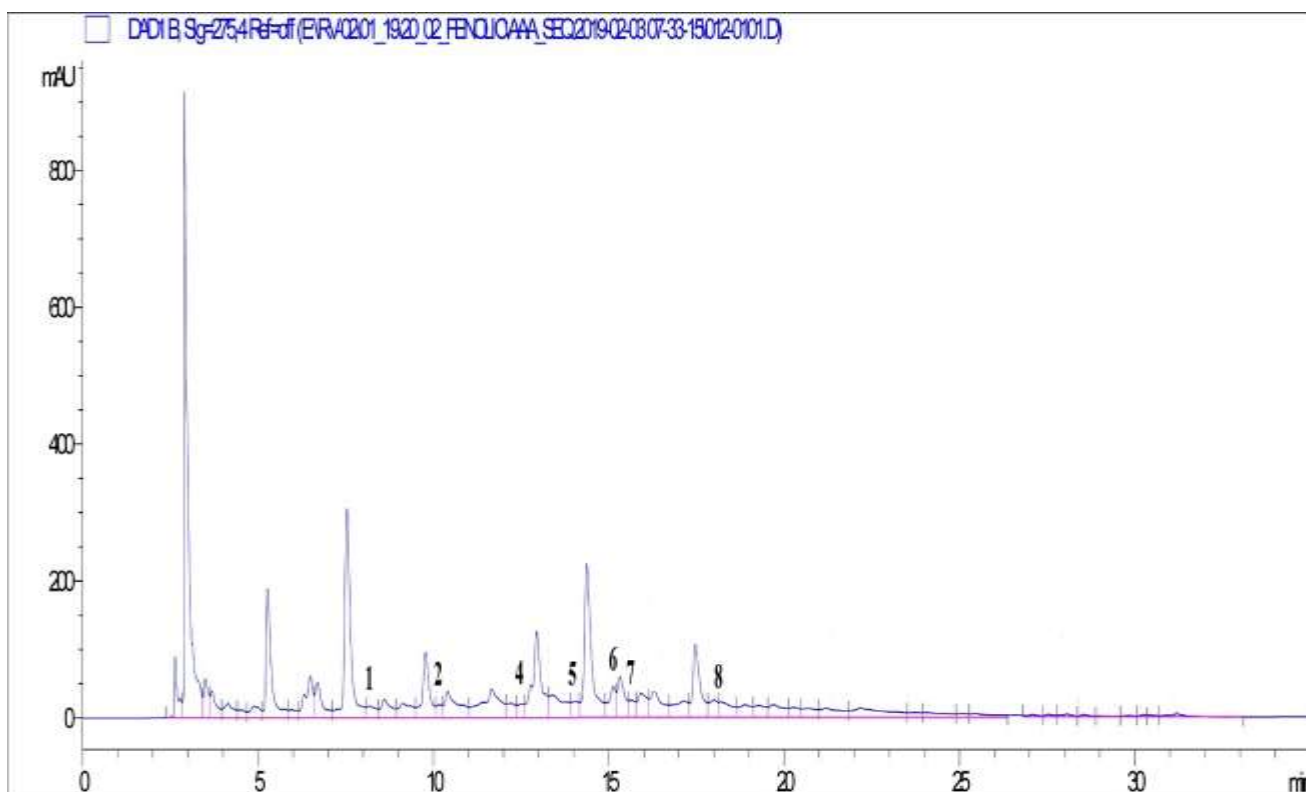


Рисунок 3.26 – ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот катрану
коkteбельського листків

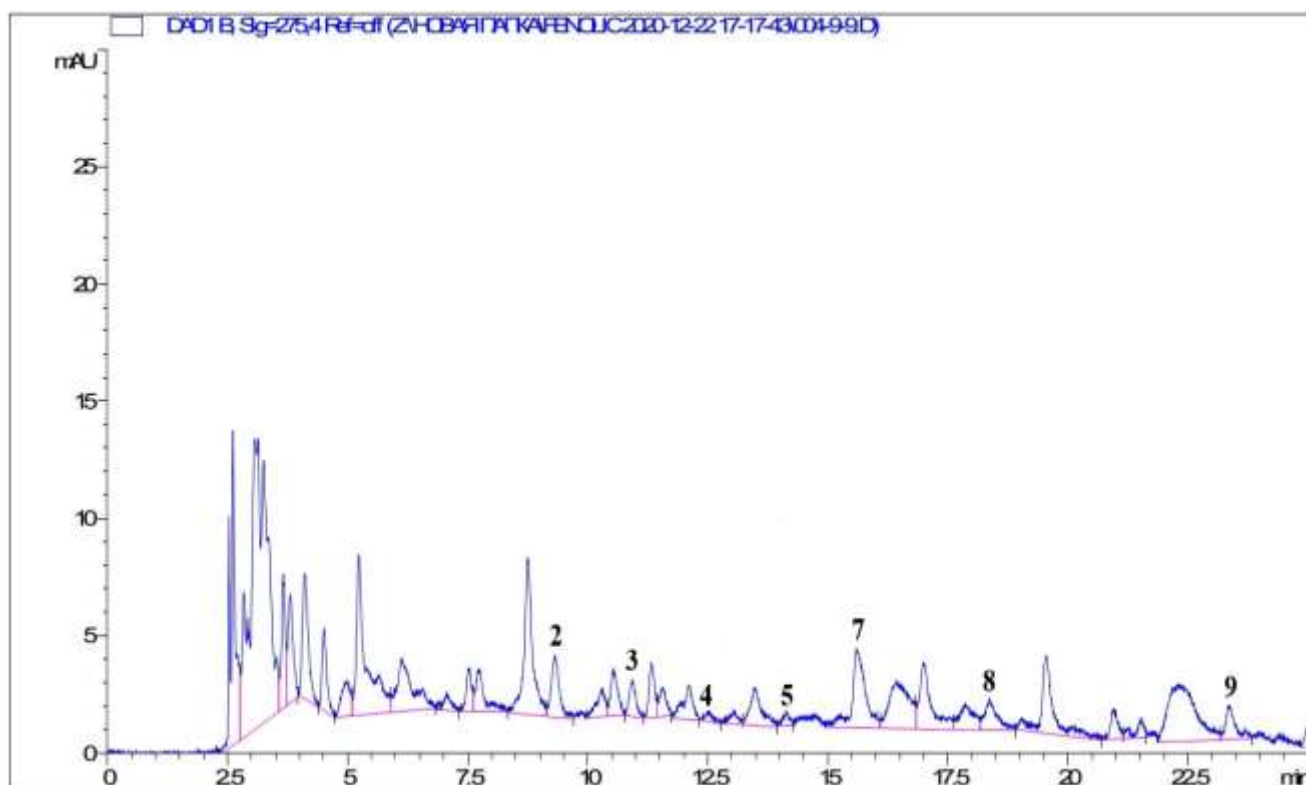


Рисунок 3.27 – ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот підземних
органів катрану серцелистого

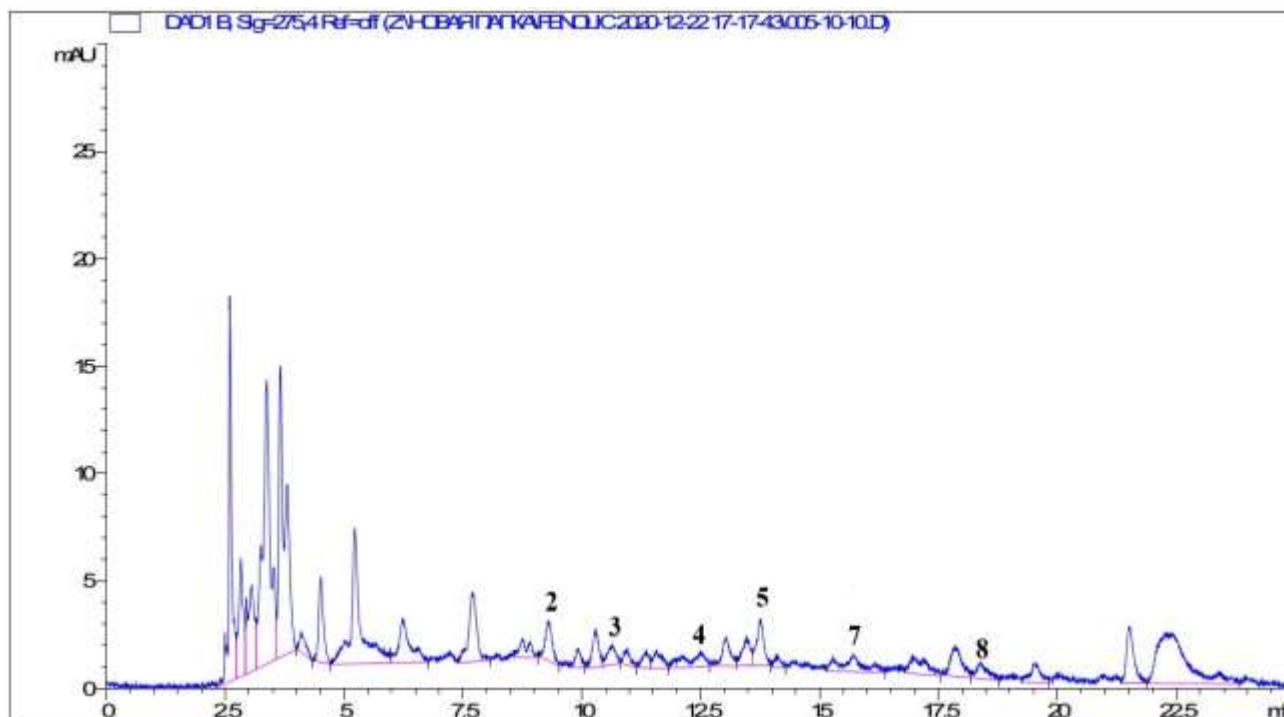


Рисунок 3.28 – ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот підземних органів катрану коктебельського

У сировині досліджуваних видів роду Катран спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот, результати якого наведено у таблиці 3.15.

Таблиця 3.15 – Кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського

Назва сировини	Вміст суми гідроксикоричних кислот, %, n=5
КСЛ	4,80 ± 0,12
КСК	0,63 ± 0,04
ККЛ	4,52 ± 0,12
ККК	0,78 ± 0,02

Вміст суми гідроксикоричних кислот (рис. 3.37) у перерахунку на хлорогенову кислоту в сировині катрану серцелистого і катрану

коктебельського був вищий у листках обох видів і становив $(4,80 \pm 0,12)$ % та $(4,52 \pm 0,12)$ % відповідно.

3.9 Визначення флавоноїдів

Флавоноїди – біологічно активні сполуки, яким притаманна висока і різноманітна біологічна активність: антиоксидантна, антитоксична, спазмолітична, протівірусна, діуретична, протипухлинна, протизапальна, судинорозширювальна, гіпоглікемічна, гіпохолестеринемічна, жовчогінна, гепатопротекторна, антибактеріальна, протигрибкова, репаративна, антисклеротична, капілярозміцнювальна, нейропротекторна, радіопротекторна [38, 50, 211, 268, 273, 281]. Вони сприяють зміцненню мембран клітин, регулюють механізм утворення білків в організмі, мають здатність інгібувати вивільнення гістаміну та Ca^{2+} - АТФази, яка регулює надходження іонів Ca^{2+} в опасисті клітини після дії на них антигену [72, 89, 205]. Висока хімічна реактивність флавоноїдів виражається в спорідженості до біополімерів та іонів важких металів, здатності каталізувати електронний транспорт і нейтралізувати вільні радикали [18, 242]

З метою виявлення даної групи БАР у досліджуваній сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського проводили загальноприйняті для флавоноїдів реакції ідентифікації, використовуючи етанольно-водні витяжки.

Червоно-рожеве забарвлення продуктів ціанідинової реакції свідчило про те, що досліджувані об'єкти містять речовини флавоноїдної природи – похідні флавонолу [12].

Позитивний результат також спостерігали у результаті реакції досліджуваних етанольно-водних витяжок із феруму (III) хлоридом (темно-зелене забарвлення), з 10 % етанольно-водним розчином калію гідроксиду (жовте забарвлення) і з 10 % розчином плюмбуму ацетату (жовтий осад), що підтверджує наявність флавоноїдів у досліджуваній сировині.

Методом ТШХ, використовуючи рухому фазу н-бутанол-кислота ацетатна-вода очищена Р (4:1:2), встановлено у катрану серцелистого листках наявність рутину і лютеоліну, у коренях – рутину і кверцетину; у катрану коктебельського листках – ізокверцитрину і лютеоліну, у коренях – ізокверцитрину і сліди кемпферолу.

Результати визначення індивідуальних сполук флавоноїдної природи у досліджуваній сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського методом ВЕРХ наведено на рисунках 3.29-3.32 і в таблиці 3.16 [217].

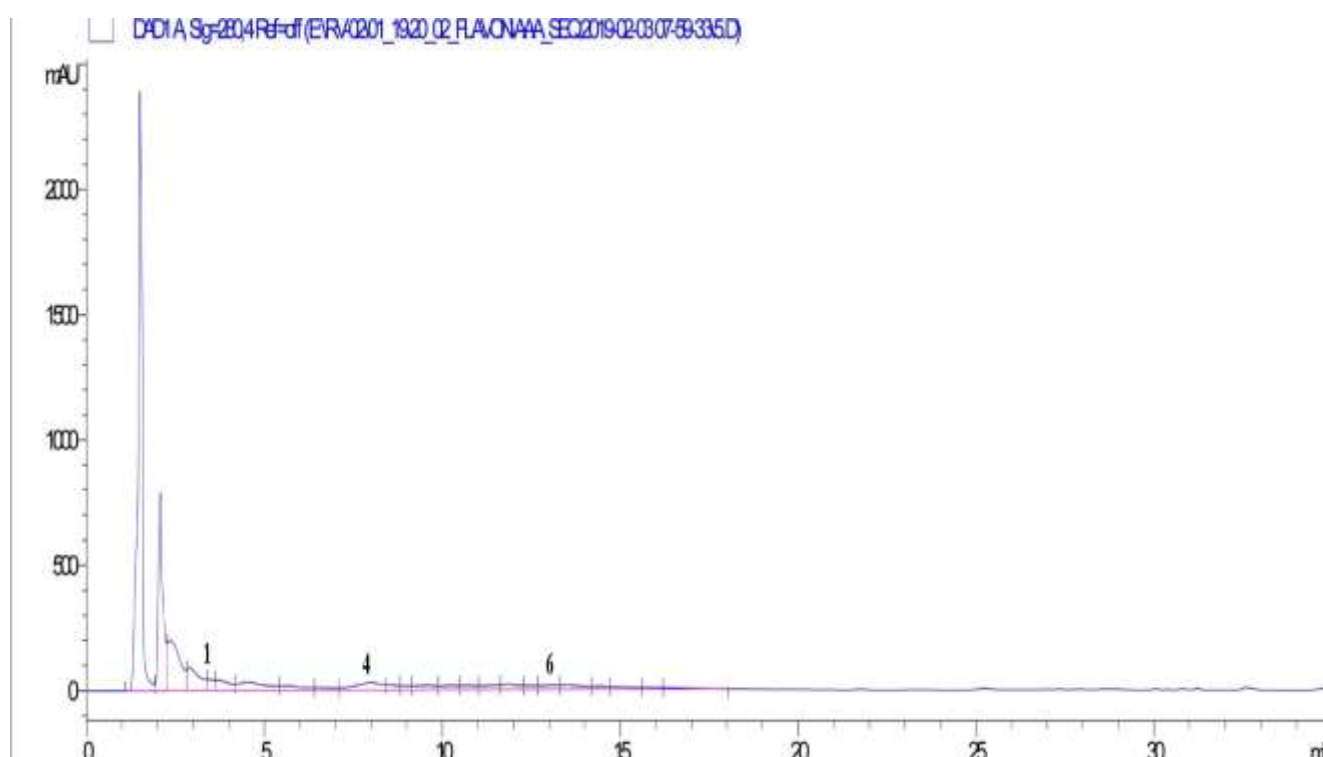


Рисунок 3.29 – ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів катрану серцелистого листків

Результати ВЕРХ-аналізу показали, що у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках найбільше виявлено неогесперидину, вміст якого становив 1676,71 мкг/г і 1809,44 мкг/г [217]. Окрім неогесперидину, у катрану серцелистого листках містяться в майже однаковій кількості рутин і лютеолін (570,95 мкг/г і 543,10 мкг/г відповідно). У катрану коктебельського листках виявлено також кверцетин, вміст якого становив 349,69 мкг/г, та ізокверцитрин – 86,03 мкг/г (табл. 3.16).

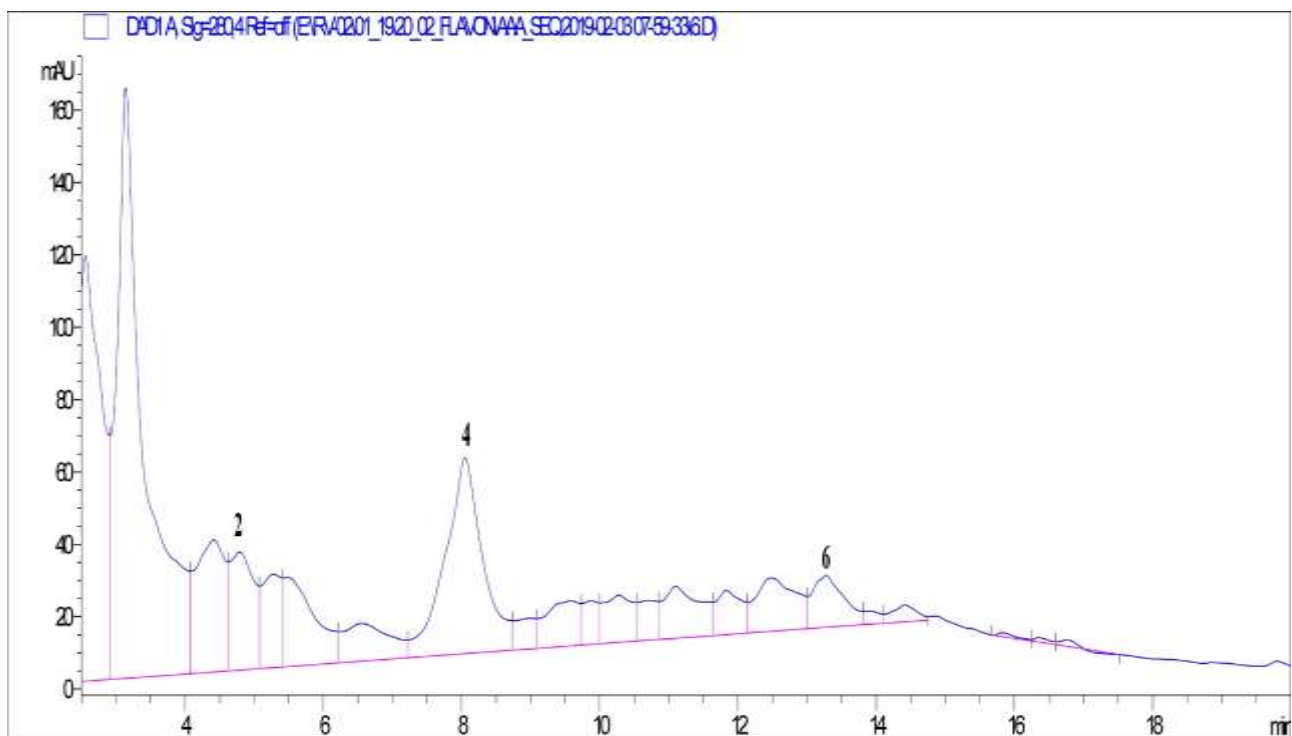


Рисунок 3.30 – ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів катрану коктебельського листків

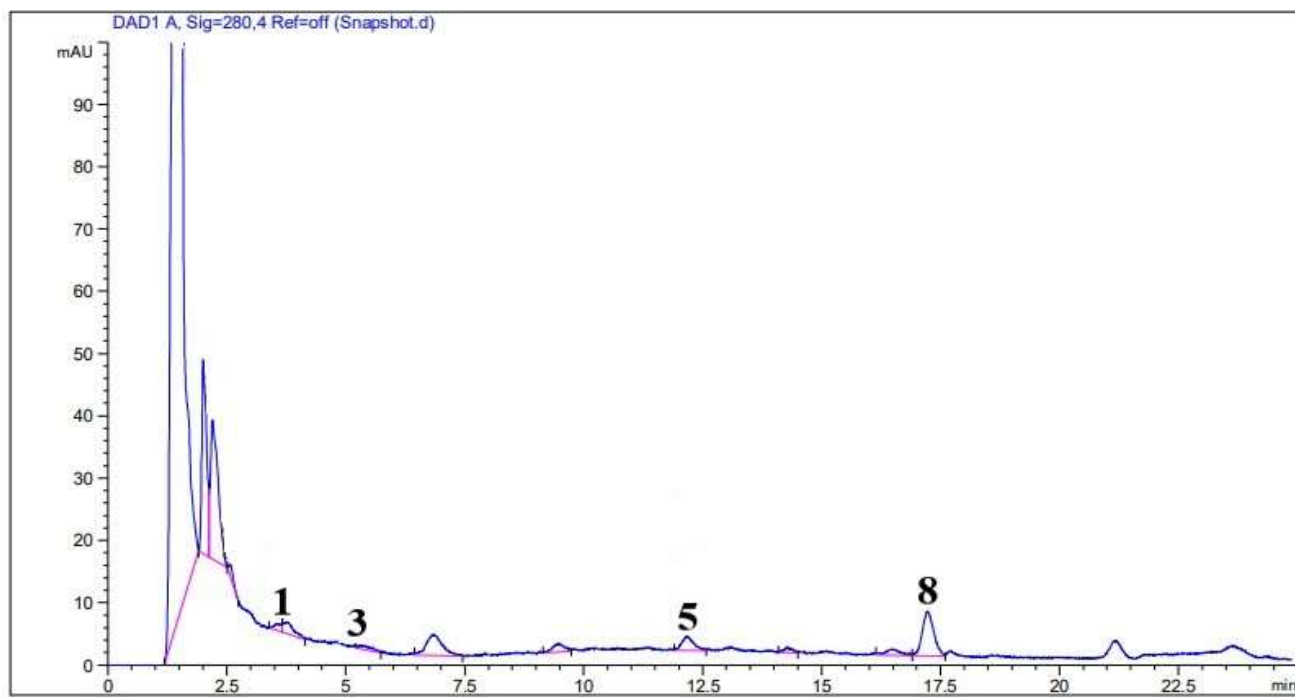


Рисунок 3.31 – ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів катрану серцелистого коренів

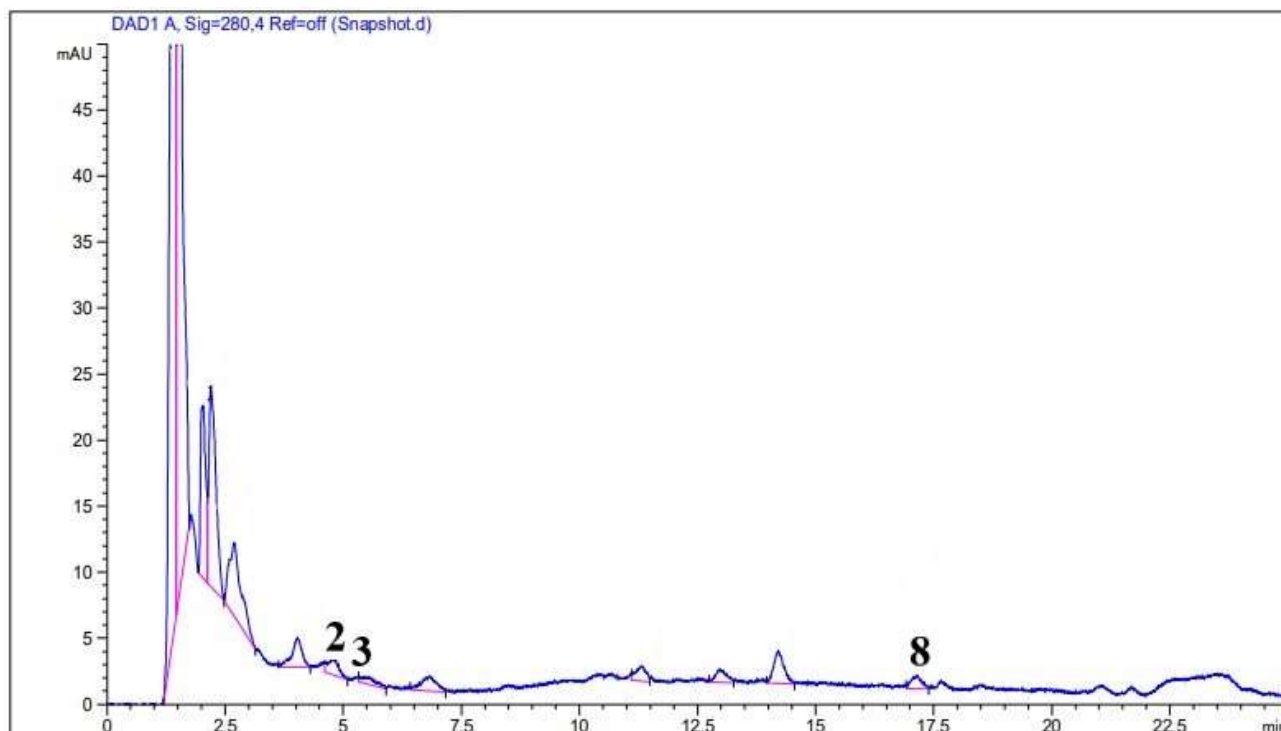


Рисунок 3.32 – ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів катрану коктебельського коренів

Таблиця 3.16 – Кількісний вміст індивідуальних сполук флавоноїдної природи у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського (ВЕРХ)

№ з/п	БАР	Час утримування, хв	Кількісний вміст, мкг/г			
			Катран серцелистий		Катран коктебельський	
			Листки	Корені	Листки	Корені
1.	Рутин	3.44	590,95	42,69	н/в	н/в
2.	Ізокверцитрин	4.68	н/в	н/в	86,03	68,95
3.	Нарингін	5.97	н/в	50,96	н/в	56,11
4.	Неогесперидин	7.99	1676,71	н/в	1809,44	н/в
5.	Кверцетин	12.93	н/в	135,91	н/в	н/в
6.	Лютеолін	13.08	543,10	н/в	349,69	н/в
7.	Нарингенін	15.37	н/в	н/в	н/в	н/в
8.	Кемпферол	17.04	н/в	64,46	н/в	3,36

Примітка. н/в – не виявлено.

У катрану серцелистого коренях виявлено рутин (42,69 мкг/г), нарингін (50,96 мкг/г), кемпферол (64,46 мкг/г) і кверцетин (135,91 мкг/г), у катрану коктебельського коренях – ізокверцитрин (68,95 мкг/г), нарингін (56,11 мкг/г) і незначну кількість кемпферолу – 3,36 мкг/г. Кількісний вміст індивідуальних флавоноїдів у коренях досліджуваних видів Катрану був значно менший, ніж у листках.

У досліджуваних об'єктах не виявлено нарингенину. У листках обох видів не виявлено нарингину, у коренях – лютеоліну і неогесперидину; у катрану коктебельського листках і коренях – рутину, у катрану серцелистого листках і коренях – ізокверцитрину.

У сировині досліджуваних видів роду Катран спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, результати якого наведено у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17 – Кількісний вміст суми флавоноїдів у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського (спектрофотометричний метод)

Назва сировини	Вміст суми флавоноїдів, %, n=5
КСЛ	3,02 ± 0,12
КСК	0,78 ± 0,05
ККЛ	2,82 ± 0,02
ККК	0,71 ± 0,02

Встановлено, що кількісний вміст суми флавоноїдів, визначених спектрофотометричним методом, у сировині обох видів роду Катран був майже однаковий (рис. 3.37).

3.10 Визначення дубильних речовин

Дубильні речовини широко поширені в рослинному світі. Вони мають широкий спектр фармакологічної активності: протимікробну, протизапальну, Р-вітамінну, кровоспинну, антисклеротичну дію. Конденсовані дубильні речовини

можуть використовуватися як антиоксиданти та протипухлинні засоби. У медичній практиці дубильні речовини часто призначають при опіках, шлункових та гемороїдальних кровотечах, у терапії таких захворювань як стоматити, гінгівіти, фарингіти, ангіни, коліт, ентероколіт, дизентерія [146, 223]. В організмі людини дубильні речовини осаджують білки, утворюють хелатні комплексні сполуки з металами, тому їх використовують при отруєнні важкими металами [60, 107].

Виявлення даної групи сполук у водних витяжках із сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського проводили за допомогою загальновідомих реакцій ідентифікації [139].

Реакція з розчином феруму (III) амоній сульфату (темно-зелене забарвлення) показала наявність конденсованих танінів у досліджуваних об'єктах [12]. Поява білої каламуті у результаті реакції з 1% розчином желатини та білого аморфного осаду з 1 % розчином хініну гідрохлориду свідчили про присутність танінів у досліджуваних витяжках.

Результати визначення компонентів дубильних речовин у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях методом ВЕРХ наведено на рисунках 3.34-3.38 та в таблиці 3.18.

За результатом ВЕРХ-аналізу у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках ідентифіковано такі складові дубильних речовин: галокатехін (0,39 % і 0,31 %), епігалокатехін (0,56 % і 2,31 %), катехін (0,03 % і 0,06 %), епікатехін (0,03 % і 0,05 %), епікатехін галат (0,02 % і 0,04 %), а також вільні галову (0,02 % і 0,03 %) та елагову (0,02 % і 0,012 %) кислоти відповідно. Не виявлено в обох об'єктах катехін галату.

У катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях ідентифіковано такі складові дубильних речовин: галокатехін (0,39 % і 0,43 %), епігалокатехін (0,57 % і 2,34 %), катехін (по 0,03 %), епікатехін (0,03 % і 0,04 %), епікатехін галат (0,02 % і 0,01 %), катехін галат (0,02 % і 0,03 %) відповідно. Вільна галова кислота в кількості 0,01 % виявлена лише у коренях катрану коктебельського. В обох досліджуваних видах не виявлено вільну елагову кислоту (табл. 3.18).

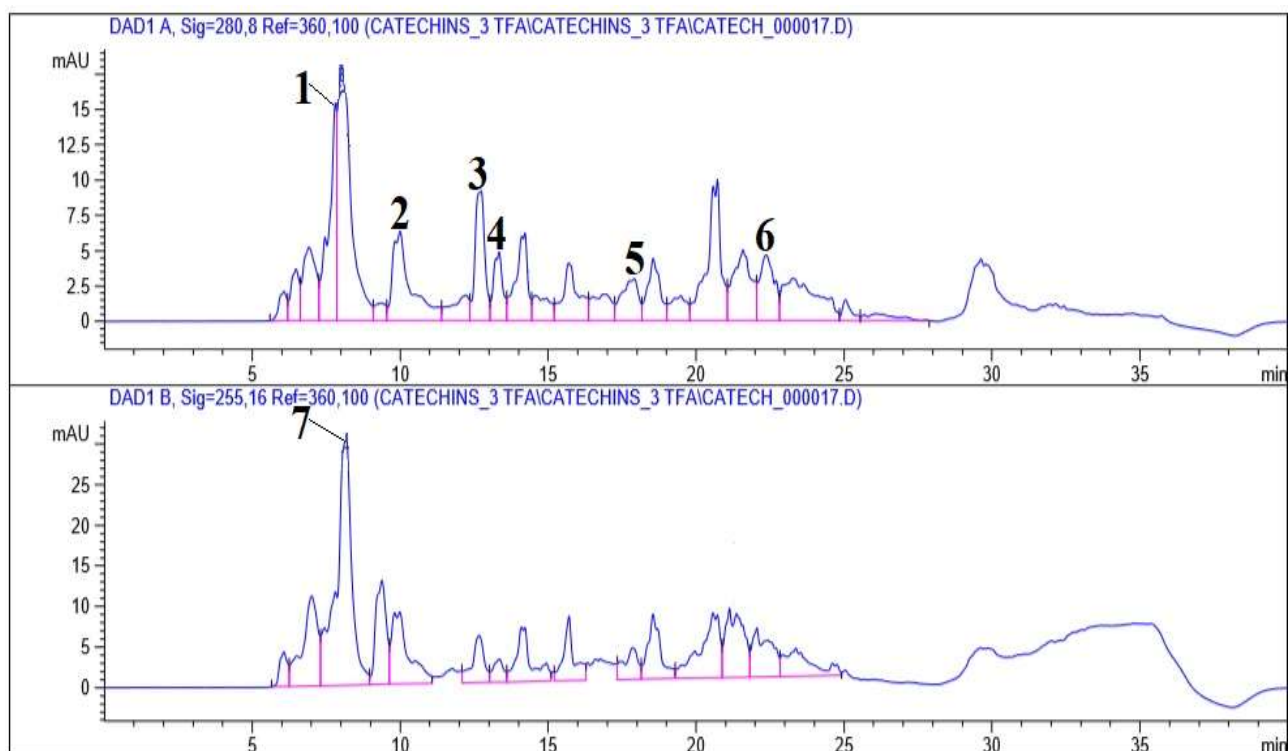


Рисунок 3.33 – ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин катрану серцелистого листків: 1 – галова кислота, 2 – галокатехін, 3 – епігалокатехін, 4 – катехін, 5 – епікатехін, 6 – епікатехін галат, 7 – елагова кислота

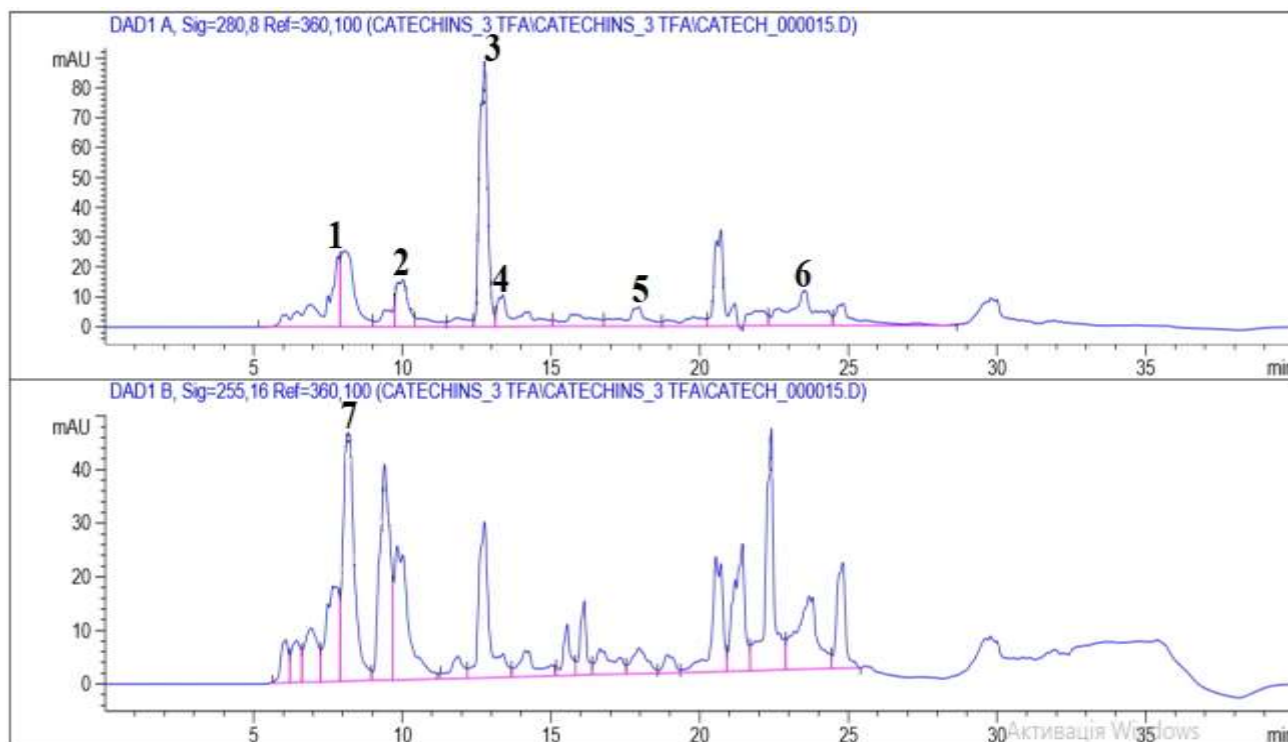


Рисунок 3.34 – ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин катрану коктебельського листків: 1 – галова кислота, 2 – галокатехін, 3 – епігалокатехін, 4 – катехін, 5 – епікатехін, 6 – епікатехін галат, 7 – елагова кислота

Таблиця 3.18 – Якісний склад та кількісний вміст компонентів дубильних речовин і вільних дубильних речовин у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського (ВЕРХ)

БАР	Час утримування, хв	Кількісний вміст, %			
		Катран серцелистий		Катран коктебельський	
		Листки	Корені	Листки	Корені
Галова кислота	7.83	0,03	0,01	0,02	н/в
Галокатехін	10.01	0,31	0,43	0,39	0,39
Епігалокатехін	12.76	2,31	2,34	0,56	0,57
Катехін	13.37	0,06	0,03	0,03	0,03
Епікатехін	17.88	0,05	0,04	0,03	0,03
Катехін галат	20.67	н/в	0,03	н/в	0,02
Епікатехін галат	22.36	0,04	0,01	0,02	0,02
Елагова кислота	8.14	0,01	н/в	0,02	н/в

Примітка. н/в – не виявлено.

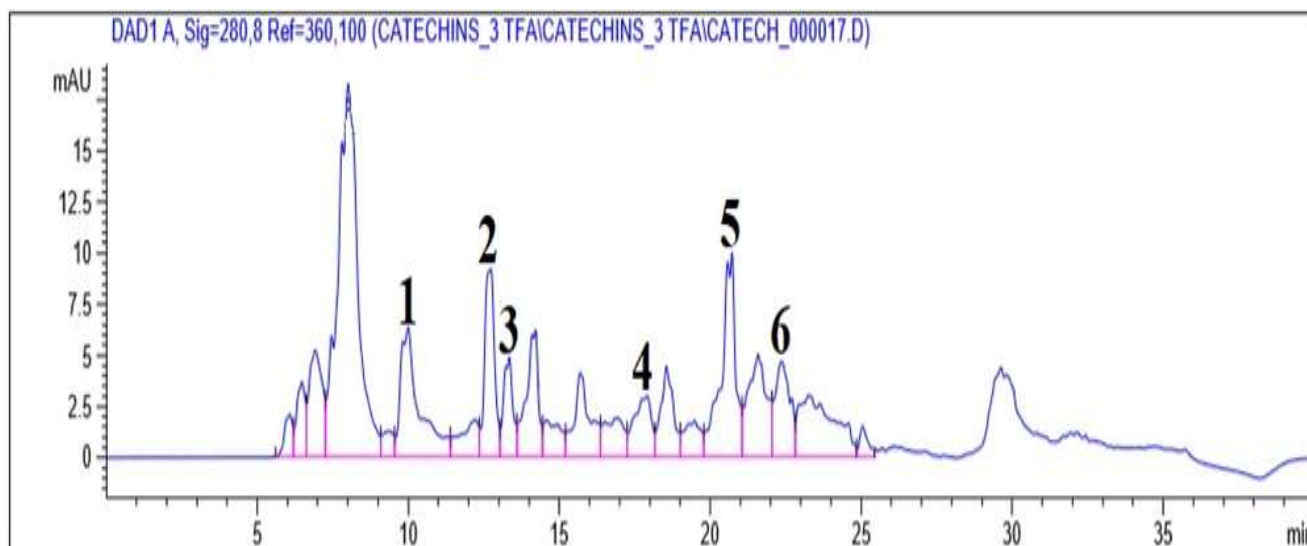


Рисунок 3.35 – ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин катрану серцелистого коренів: 1 – галокатехін, 2 – епігалокатехін, 3 – катехін, 4 – епікатехін, 5 – катехін галат, 6 – епікатехін галат

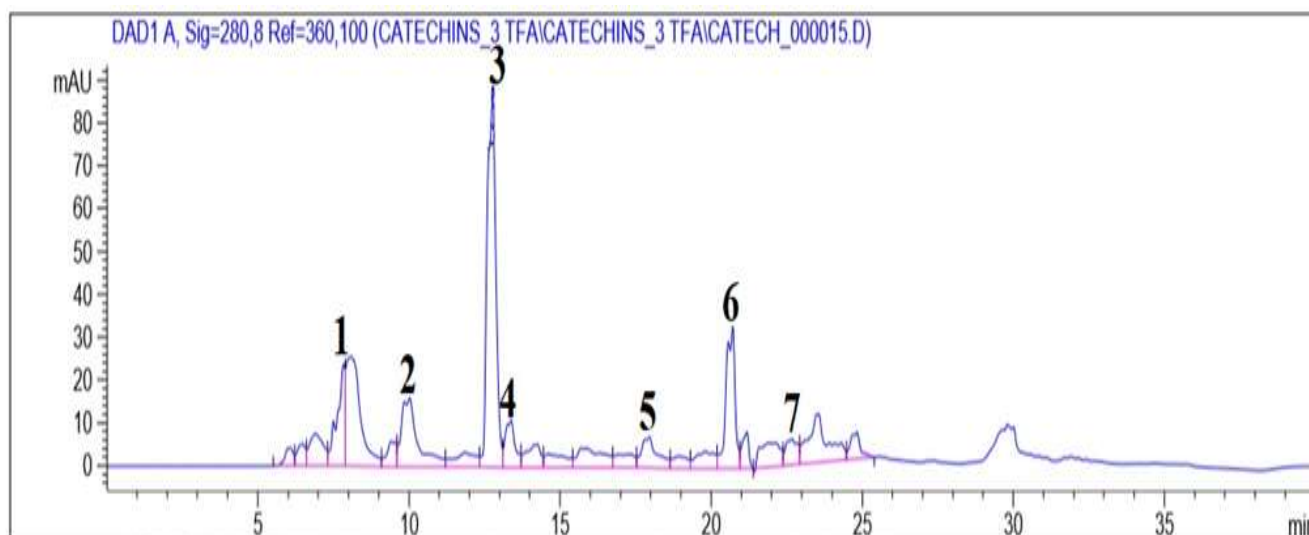


Рисунок 3.36 – ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин катрану коктебельського коренів: 1 – галова кислота, 2 – галокатехін, 3 – епігалокатехін, 4 – катехін, 5 – епікатехін, 6 – катехін галат, 7 – епікатехін галат

У сировині досліджуваних видів роду Катран спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст танінів і поліфенолів, результати якого наведено у таблиці 3.19.

Таблиця 3.19 – Кількісний вміст поліфенольних сполук у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського

Назва сировини	Вміст поліфенольних сполук, %, n=5	
	Таніни	Поліфеноли
КСЛ	2,39 ± 0,02	4,06 ± 0,03
КСК	0,96 ± 0,12	2,22 ± 0,10
ККЛ	2,12 ± 0,02	3,98 ± 0,09
ККК	0,92 ± 0,12	2,44 ± 0,05

Встановлено, що кількісний вміст танінів і поліфенолів у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках був майже однаковий (рис. 3.37). Кількісний вміст поліфенолів був вищий у катрану коктебельського коренях – (2,44 ± 0,05) %, танінів – однаковий у коренях обох видів [134].

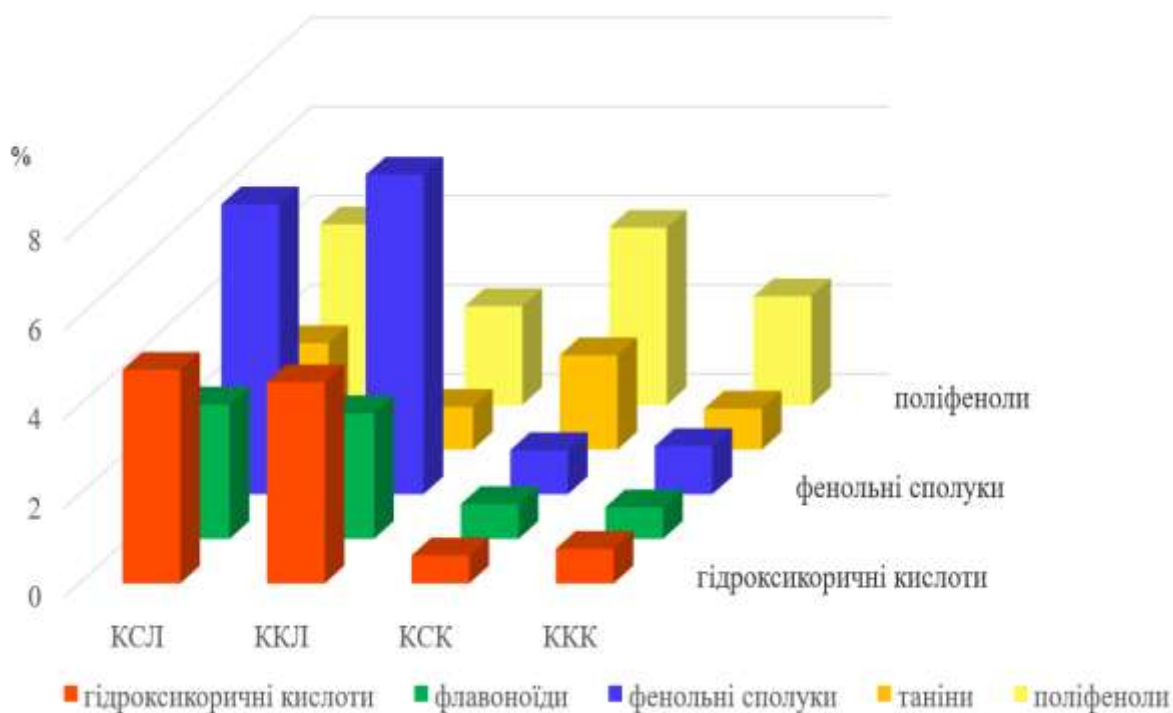


Рисунок 3.37 – Діаграма кількісного вмісту суми сполук фенольної природи у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського, %

3.11 Визначення летких сполук

Ефірні олії – суміш летких природних сполук, вторинних метаболітів рослин, які знайшли сьогодні широке використання в медичній практиці, косметології та харчовій промисловості. Вони мають широкий спектр фармакологічної активності: бактеріостатичну, антисептичну, дезінфікуючу, протівірусну, фунгістатичну дію [115, 192]. Збільшуючи секрецію бронхіальних залоз та збуджуючи центр дихання, ефірні олії проявляють відхаркувальну дію. Вони також сприяють покращанню діяльності шлунково-кишкового тракту, проявляють сечогінну, протизапальну, седативну, болезаспокійливу, гіпотензивну, анксиолітичну, антиоксидантну активність [110, 148, 165, 180, 181, 245]. Ряд ефірних олій нормалізують діяльність серцево-судинної системи та ЦНС, покращують пам'ять. Їх широко використовуються сьогодні як основні компоненти ароматерапії [239].

Результати дослідження летких сполук у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках методом ГХ/МС представлено на рисунку 3.38, 3.39 і в таблиці 3.20.

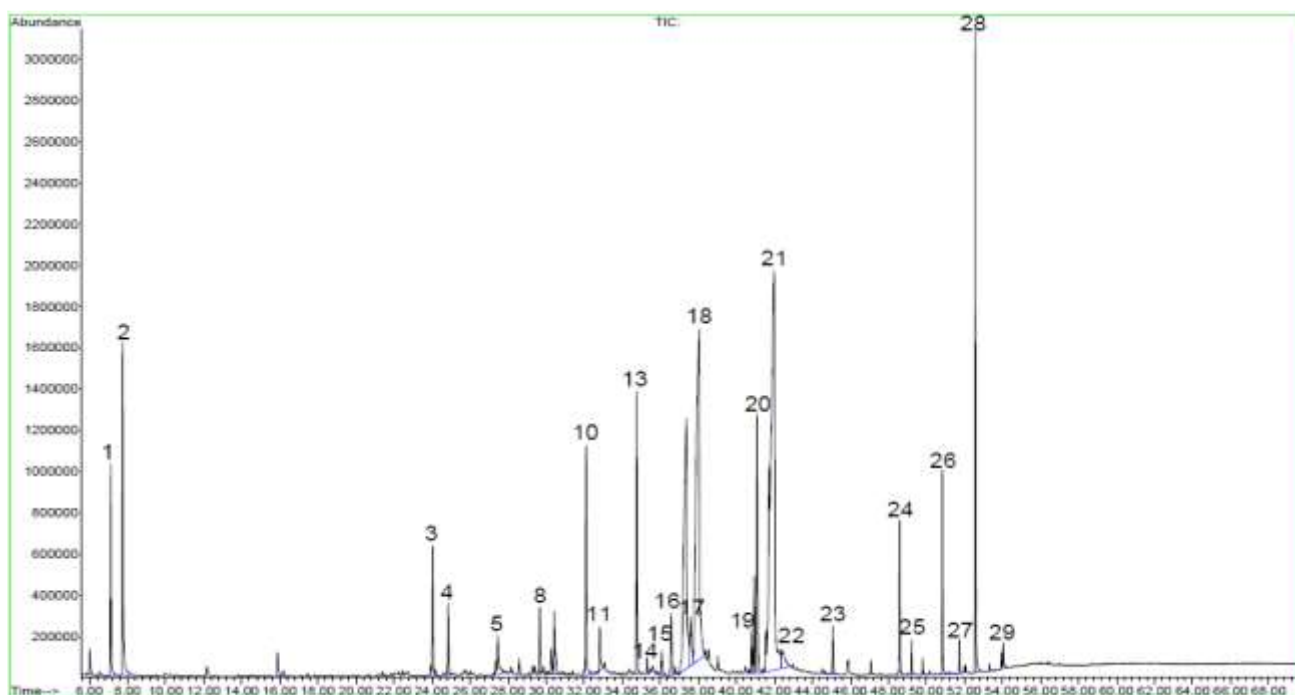


Рисунок 3.38 – ГХ/МС-хроматограма летких сполук катрану серцелистого листків.

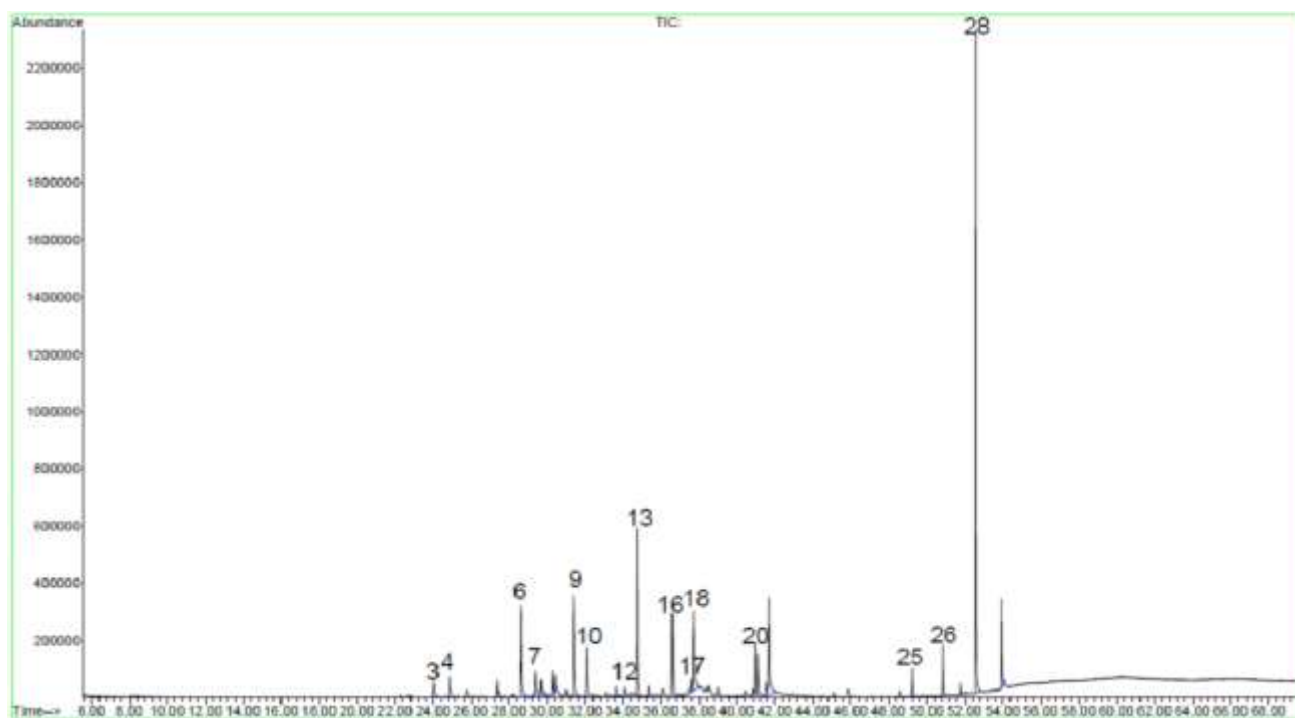


Рисунок 3.39 – ГХ/МС-хроматограма летких сполук катрану коктебельського листків

Таблиця 3.20 – Компонентний склад летких сполук катрану серцелистого та катрану коктебельського листків

№ з/п	Час утримування, хв	Компоненти	КСЛ	
			ККЛ	
			МС, %	
1	2	3	4	
1.	7,11	диметилтрисульфід	94	н/в
2.	7,75	3-бутенілізотіоціанат	87	н/в
3.	24,04	β -фарнезен	91	95
4.	24,86	β -іонон	97	96
5.	27,47	додеканова кислота	99	н/в
6.	28,60	гексадеканаль	н/в	91
7.	29,39	гексагідрофарнезол	н/в	91
8.	29,67	бісаболл оксид Б	90	н/в
9.	31,39	тетрадеканаль	н/в	91
10.	32,09	бісаболл оксид А	80	86
11.	32,83	тетрадеканова кислота	99	н/в
12.	34,05	тридеканаль	н/в	86
13.	34,78	фітон	95	93
14.	35,32	диізобутилфталат	83	н/в
15.	36,08	метиловий естер 7,10,13-гексадекатрієнової кислоти	98	н/в
16.	36,59	3-метил-2-(3,7,11-триметилдодецил) фуран	95	95
17.	37,60	дибутилфталат	81	86
18.	38,02	<i>n</i> -гексадеканова кислота	99	98
19.	40,81	метиловий естер <i>цис</i> , <i>цис</i> , <i>цис</i> -9,12,15-октадекатрієнової кислоти	90	н/в

Продовження табл. 3.20

1	2	3	4	5
20.	41,10	фітол	81	90
21.	41,98	<i>цис, цис, цис</i> -9,12,15-октадекатрієн-1-ол	90	н/в
22.	42,41	<i>цис, цис, цис</i> -9,12,15-октадекатрієнова	95	н/в
23.	45,09	9-октилгептадекан	91	н/в
24.	48,60	гептадекан	97	н/в
25.	49,21	2-етилгексилгідрогенфталат	91	91
26.	50,84	генейкозан	97	91
27.	51,75	октакозан	98	н/в
28.	52,58	нонакозан	98	98
29.	54,04	ейкозан	98	н/в

Примітка. МС, % – відсоток збігу зі сполуками бібліотеки мас-спектрів NIST 02; н/в – не виявлено;

У результаті проведених досліджень у катрану серцелистого листках виявлено 33 компоненти летких сполук, з яких 25 ідентифіковано; у катрану коктебельського листках – 28 компонентів, 15 ідентифіковано [135].

Спільними компонентами летких сполук досліджуваних видів є: β -фарнезен, β -іонон, бісаболол оксид А, фітон, 3-метил-2-(3,7,11-триметилдодецил) фуран, *n*-гексадеканова кислота, фітол, 2-етилгексилгідрогенфталат, генейкозан, нонакозан (табл. 3.20). Перелічені компоненти можуть бути маркерними сполуками летких фракцій рослин роду.

У джерелах літератури є інформація про важливість та фармакологічну активність деяких компонентів летких сполук. Мскау і Blumberg встановили, що бісаболол оксид А є ефективним антиспазмолітичним засобом; фітол – ненасичений дитерпеновий аліфатичний спирт використовують при виробництві вітамінів Е і К₁ (фітонадіону) [148, 244].

3.12 Вивчення елементного складу

На відміну від органічних сполук макро- і мікроелементи в організмі людини не синтезуються, а їх баланс підтримується лише за рахунок надходження з продуктами харчування. Незважаючи на те, що мінеральні речовини не мають енергетичної цінності, як білки, жири і вуглеводи, багато процесів в організмі неможливі без участі тих або інших елементів [78, 142].

Макроелементи в організмі мають здатність сприяти підтримці постійного кислотно-основного та осмотичного балансу; мікроелементи – збільшувати резистентність організму до різних впливів зовнішнього середовища, що є важливим у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань людини. Крім того, вони впливають на активність ферментів і спрямованість їхньої дії [57, 142].

Важливим джерелом макро- і мікроелементів є рослини. Для використання рослин з метою корекції дисбалансу життєвоважливих мінеральних елементів в організмі необхідно мати інформацію про їх хімічний склад, в тому числі про вміст макро- та мікроелементів.

У катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях виявлено і визначено кількісний вміст 11 макро- та мікроелементів. З макроелементів ідентифіковано калій, кальцій, магній та натрій, з мікроелементів – манган, ферум, цинк, купрум, нікол, хром і силіцій. Не виявлено селену [44].

З макроелементів у значних кількостях присутні такі елементи: калій – 28884 мг/кг у листках катрану серцелистого і 29922 мг/кг у листках катрану коктебельського, та кальцій – 1522 мг/кг і 2451 мг/кг відповідно. У коренях обох видів катрану також домінують з макроелементів калій і кальцій, вміст яких становив 29765 мг/кг і 30567 мг/кг та 2008 мг/кг і 2501 мг/кг відповідно. Кількісний вміст калію і кальцію у коренях був вищий ніж у листках. Високий вміст калію позитивно впливає на скоротливу здатність серцевого м'яза, проявляє діуретичний ефект, що дуже важливо при серцевих набряках. Можна

вважати катрани джерелом калію. У листках і коренях катрану серцелистого спостерігали вищий вміст магнію – 358 мг/кг і 500 мг/кг проти 106 мг/кг і 21 мг/кг відповідно (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 – Елементний склад сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського (ААС)

№ з/п	Елементи	Кількісний вміст, мг/кг повітряно-сухої сировини			
		Катран серцелистий		Катран коктебельський	
		Листки	Корені	Листки	Корені
1.	Кальцій (Ca)	1522	2008	2451	2501
2.	Калій (K)	28884	29765	29922	30567
3.	Натрій (Na)	630	546	927	876
4.	Магній (Mg)	358	550	106	121
5.	Ферум (Fe)	334	409	375	400
6.	Купрум (Cu)	7,7	5,7	7,2	4,8
7.	Цинк (Zn)	14,2	17,08	11,9	12,67
8.	Манган (Mn)	43,3	55,7	52,9	51,8
9.	Нікол (Ni)	26,7	32,1	31,6	32,78
10.	Хром (Cr)	5,5	6,9	6,3	6,15
11.	Силіцій (Si)	65	100	125	120
12.	Селен (Se)	н/в	н/в	н/в	н/в
Примітка. н/в – не виявлено.					

Листки і корені обох видів катрану містять значну кількість феруму – 334 мг/кг і 409 мг/кг катран серцелистий і 375 мг/кг і 400 мг/кг катран коктебельський. З джерел літератури відомо, що ферум має дуже важливу біологічну роль оскільки бере участь у засвоєнні та транспортуванні кисню, у клітинному диханні і захисті клітин від активних форм кисню (вільних радикалів). Окрім того, як дефіцит, так і перевантаження, феруму можуть погіршувати роботу підшлункової залози та вуглеводний гомеостаз [78, 249].

Вміст макроелементів у катрану серцелистого і катрану коктейбельського листках і коренях знаходився у наступній залежності: $K > Ca > Na > Mg$; мікроелементів (у листках) – $Fe > Si > Mn > Ni > Zn > Cu > Cr$; у коренях катрану серцелистого – $K > Ca > Mg > Na$; мікроелементів (у коренях) – $Fe > Si > Mn > Ni > Zn > Cr > Cu$.

Вміст важких металів у сировині досліджуваних видів катрану знаходиться у межах допустимих для ЛРС та харчових продуктів.

Результати досліджень мінерального складу сировини катрану серцелистого і катрану коктейбельського можна враховувати при вивченні фармакологічних ефектів та прогнозуванні дії лікарських засобів та дієтичних добавок на основі даної рослинної сировини.

Висновки до розділу 3

1. У катрану серцелистого і катрану коктейбельського листках і коренях фітохімічними методами аналізу встановлено наявність флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, конденсованих дубильних речовин, вуглеводів, аміно-та органічних і жирних кислот.

2. Досліджено полісахаридні комплекси катрану серцелистого і катрану коктейбельського листків і коренів, виділено фракції водорозчинних полісахаридів, кількісний вміст яких становив $(12,36 \pm 0,47) \%$ і $(11,27 \pm 0,25) \%$ та $(6,95 \pm 0,54) \%$ і $(6,88 \pm 0,36) \%$, та пектинових речовин $(8,58 \pm 0,31) \%$ і $(7,71 \pm 0,31) \%$ та $(5,61 \pm 0,43) \%$ і $(5,10 \pm 0,51) \%$ відповідно. Методом ГХ/МС визначено якісний склад і кількісний вміст моносахаридів, їх похідних та сахарози.

3. Визначено кількісний вміст суми органічних і аскорбінової кислот катрану серцелистого і катрану коктейбельського листків і коренів, який становив $(3,80 \pm 0,32) \%$ і $(0,80 \pm 0,02) \%$ та $(2,47 \pm 0,12) \%$ і $(0,93 \pm 0,02) \%$; $(2,37 \pm 0,14) \%$ і $(0,54 \pm 0,04) \%$ та $(2,39 \pm 0,36) \%$ і $(0,64 \pm 0,06) \%$ відповідно. Методом ВЕРХ у катрану серцелистого і катрану коктейбельського коренях виявлено і встановлено кількісний вміст індивідуальних органічних кислот – пірвіноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової, яблучної і фумарової; у

катрану серцелистого листках піровиноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової і яблучної; у катрану коктебельського листках – винної, піровиноградної, ізолимонної, бурштинової і яблучної,

4. Одержано ліпофільну фракцію із катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, вихід якої становив $(7,77 \pm 0,52) \%$ і $(7,66 \pm 0,34) \%$ та $(5,35 \pm 0,45) \%$ і $(6,05 \pm 0,45) \%$ відповідно.

5. Методом ГХ/МС визначено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях. У катрану серцелистого листках ідентифікували та встановили кількісний вміст 7 жирних кислот, у катрану коктебельського листках – 12, у катрану серцелистого коренях – 10, у катрану коктебельського коренях – 6 жирних кислот. В усіх досліджуваних об'єктах вміст ненасичених жирних кислот переважав над насиченими. Серед ненасичених жирних кислот домінувала α -ліноленова кислота, серед насичених – пальмітинова.

6. Встановлено амінокислотний склад катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів. У катрану серцелистого листках виявлено наявність 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот, у катрану коктебельського листках – по 16 вільних і зв'язаних, у катрану серцелистого коренях – 12 вільних і 17 зв'язаних, у катрану коктебельського коренях – 13 вільних і 18 зв'язаних амінокислот.

7. Методом ВЕРХ визначено індивідуальні фенольні сполуки у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського: компоненти дубильних речовин (епігалокатехін, галокатехін, катехін, епікатехін, катехін галат, епікатехін галат), вільні галову і елагову кислоти; гідроксикоричні кислоти (хлорогенову, кофейну, сирінгову, *p*-кумарову, синапову, ферулову, цинамову, хінну), флавоноїди (рутин, лютеолін, неогесперидин, кверцетин, нарингін, кемпферол, ізокверцитрин).

8. Визначено кількісний вміст сполук фенольної природи катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів: суми фенольних сполук, суми кислот гідроксикоричних, суми флавоноїдів, танінів і

поліфенолів, який становив $(6,51 \pm 0,12) \%$, $(7,18 \pm 0,14) \%$, $(0,99 \pm 0,02) \%$ і $(1,08 \pm 0,06) \%$; $(3,02 \pm 0,12) \%$, $(2,82 \pm 0,02) \%$, $(0,78 \pm 0,05) \%$ і $(0,71 \pm 0,02) \%$; $(4,80 \pm 0,12) \%$, $(4,52 \pm 0,12) \%$, $(0,63 \pm 0,04) \%$ і $(0,78 \pm 0,02) \%$; $(2,39 \pm 0,02) \%$, $(2,12 \pm 0,02) \%$, $(0,96 \pm 0,12) \%$ і $(0,92 \pm 0,12) \%$ та $(4,06 \pm 0,03) \%$, $(3,98 \pm 0,09) \%$, $(2,22 \pm 0,10) \%$ і $(2,44 \pm 0,05) \%$ відповідно.

9. Методом ГХ/МС встановлено якісний склад та визначено кількісний вміст летких сполук сировини досліджуваних видів рослин. У катрану серцелистого листках виявлено 33 компоненти, з яких 25 ідентифіковано; у катрану коктебельського листках – 28 компонентів, 15 ідентифіковано. Спільними компонентами летких сполук листків досліджуваних видів є: β -фарнезен, β -іонон, бісаболол оксид А, фітон, 3-метил-2-(3,7,11-триметилдодецил) фуран, *n*-гексадеканова кислота, фітол, 2-етилгексилгідрогенфталат, генейкозан, нонакозан.

10. Встановлено елементний склад сировини катрану серцелистого і катрану коктебельського і виявлено 11 макро- та мікроелементів. З макроелементів у досліджуваних видів ідентифіковано калій, кальцій, магній та натрій, з мікроелементів – манган, ферум, цинк, купрум, нікол, хром і силіцій. Домінують у досліджуваній сировині калій і кальцій з макроелементів, ферум – з мікроелементів.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в наукових публікаціях авторки [5, 11, 12, 32, 39, 44, 132, 134, 135, 136, 137, 167, 175, 204, 217, 225, 229].

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СИРОВИНИ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО

4.1 Морфолого-анатомічний аналіз катрану коктейбельського листків і коренів

Макроскопічний аналіз катрану коктейбельського листків (рис. 4.1)

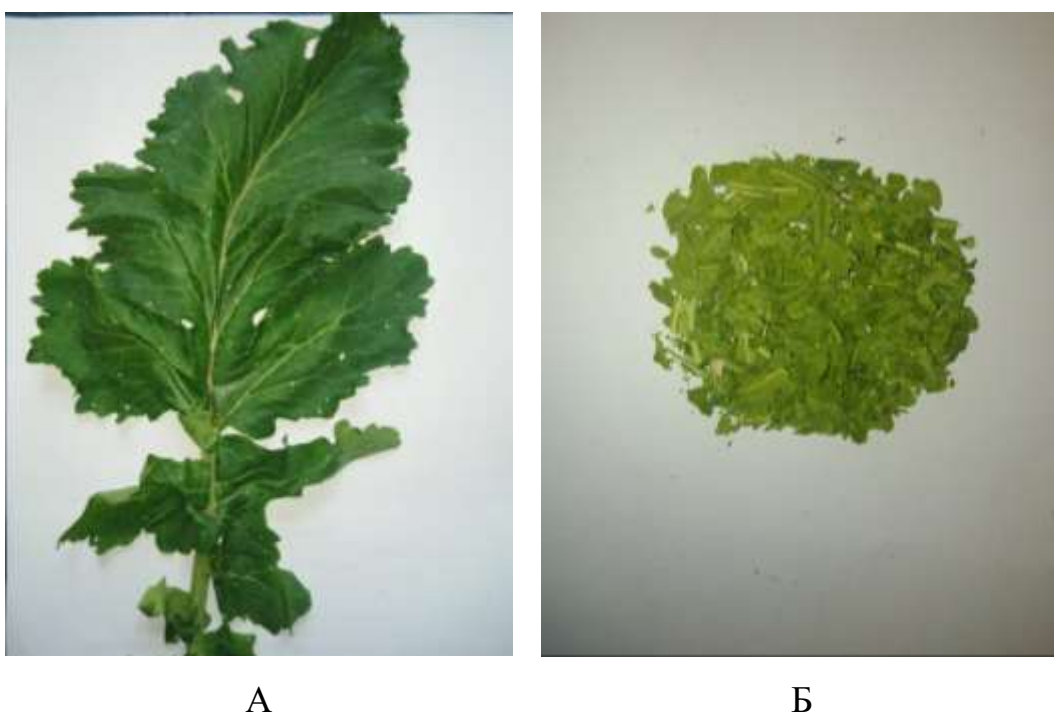


Рисунок 4.1 – Листок катрану коктейбельського (А – цілий; Б – подрібнений)

Листки прикореневі прості довгочерешкові без прилистків, дуже великі. Верхня сторона листкової пластинки жовтувато-зеленого кольору, нижня – дещо світліша. Листкова пластинка щільна, ліроподібна, перистороздільна або перисторозсічена, видовженої форми. Завдовжки – до 63-65 см, завширшки – до 25-30 см. Основа – низбіжна або ліроподібна, верхівка – округла. Кількість сегментів коливається від 5 до 7. Нижня частина листкової пластинки представлена сегментами, що розміщені переривчасто перисторозсічено,

впродовж листкової пластинки однієї центральної жилки. До верхівки розміри сегментів збільшуються. Вони завширшки до 15-20 см, завдовжки – до 5-7 см. Край сегментів вираженонерівномірнороззубчастий. Верхівкова доля значно більша за розмірами: завдовжки – до 20-25 см, завширшки – до 20 см. Жилкування перистосітчасте. Жилки значно опуклі з нижнього боку.

Черешок короткий до 7 см завдовжки, на перетині – підковоподібною форми, борозенчастий. З адаксіального боку борозенка дуже глибока, біля основи черешка заглиблена до 0,5 см. Основа черешка лійкоподібно розширена – до 3,0-3,5 см. Черешок та центральна жилка опушені великими білими волосками зігнутими донизу. Волосків небагато. Запах різкий неприємний специфічний. Смак гіркуватий.

Мікроскопічний аналіз катрану коктебельського листків

Листкок гіпостоматичний, дорзивентральний.

Верхня і нижня епідерма представлена ізодіаметричними полігональними дрібними клітинами. Клітини верхньої епідерми мають ледь звивисті оболонки (рис. 4.2, 4.3), нижньої – більш звивисті (рис. 4.4, 4.5). На верхній і нижній епідермі розташовані продири анізоцитного типу (4.6). На верхній епідермі продирих небагато.

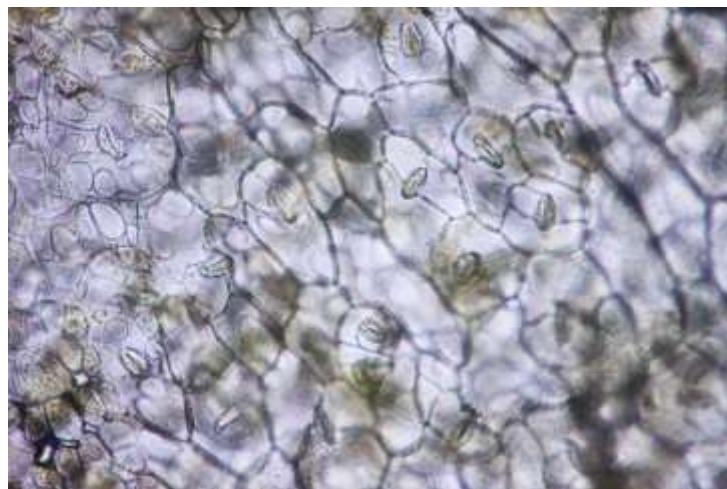


Рисунок 4.2 – Фрагмент верхньої епідерми листка катрану коктебельського

(зб. $\times 400$)



Рисунок 4.3 – Фрагмент верхньої епідерми листка катрану коктебельського
(зб. $\times 1000$)



Рисунок 4.4 – Фрагмент нижньої епідерми листка катрану коктебельського
(зб. $\times 400$)

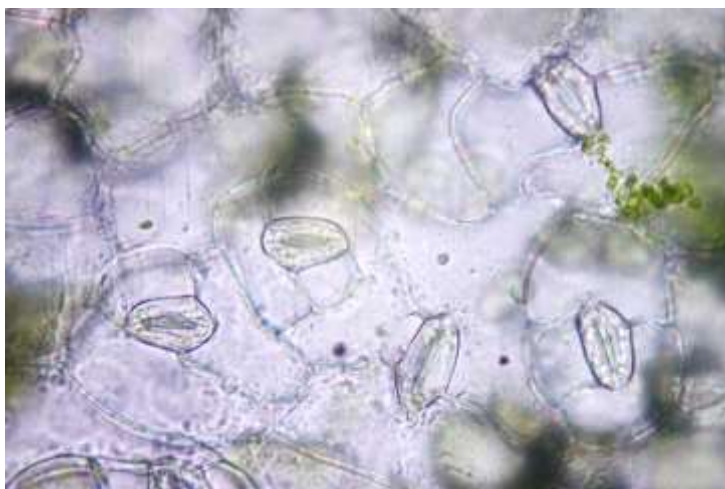


Рисунок 4.5 – Фрагмент нижньої епідерми листка катрану коктебельського
(зб. $\times 1000$)

Епідерма над жилкою представлена прямокутними прозенхімними клітинами без продихів і трихом (рис. 4.6).

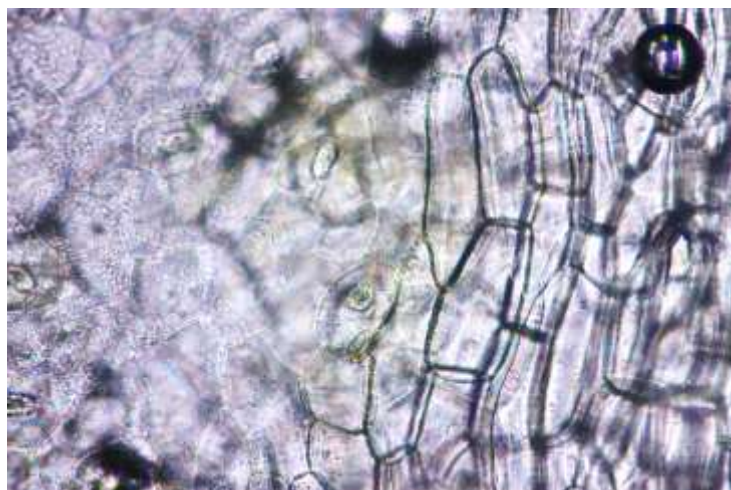


Рисунок 4.6 – Фрагмент верхньої епідерми листка катрану коктебельського над жилкою (зб. $\times 400$)

На поперечному перерізі через центральну жилку листка спостерігається радіальне розташування провідних відкритих колатеральних пучків в групах (по 6-9 пучків) (рис. 4.7, 4.8). Зона флоєми в провідних пучках насиченого темно-зеленого кольору. В центральній жилці під нижньою епідермою була наявна повітряносна порожнина вздовж жилки (рис. 4.8).



Рисунок 4.7 – Поперечний переріз центральної жилки листка катрану коктебельського (зб. $\times 100$)

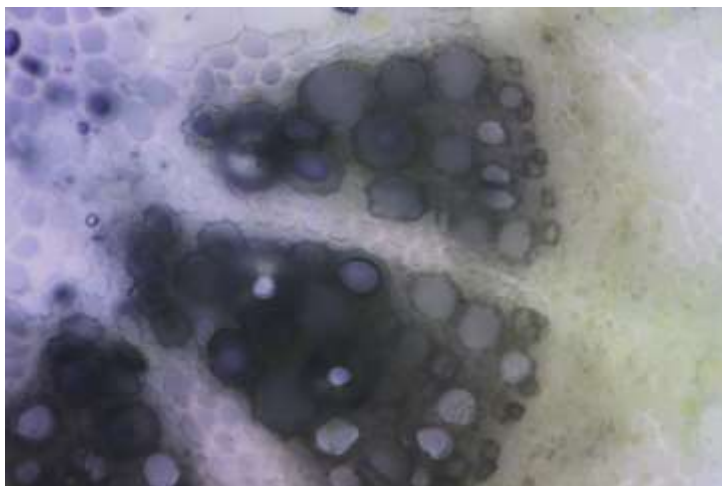


Рисунок 4.8 – Колатеральні провідні пучки на поперечному перерізі центральної жилки листка катрану коктебельського (зб. $\times 400$)

Мікрохімічні реакції з поперечним перерізом листка катрану коктебельського

Проведено мікрохімічні реакції для встановлення локалізації різних груп БАР у листках катрану коктебельського (розділ 2, підрозділ 2.4).

Реакція з 1 % розчином алюмінію хлориду. Паренхімні клітини у зонах між колатеральними провідними пучками забарвлювались у жовто-коричневий колір, що свідчить про наявність флавоноїдів у досліджуваній сировині (рис. 4.9).

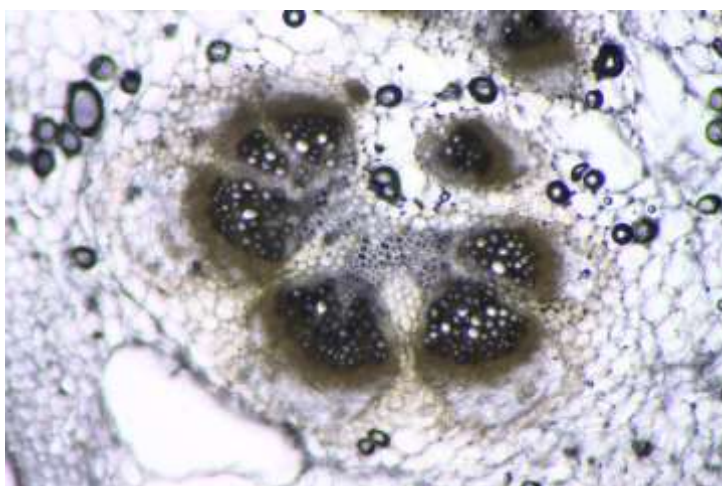


Рисунок 4.9 – Результати реакції на поперечному перерізі через центральну жилку з 1 % розчином алюмінію хлориду (зб. $\times 100$)

Реакція з 3 % розчином феруму (III) хлориду. Спостерігали яскраво-оранжеве забарвлення на зоною флоєми провідних пучків і в коленхімі під епідермою, що свідчило про наявність фенольних сполук у досліджуваній сировині (рис. 4.10).

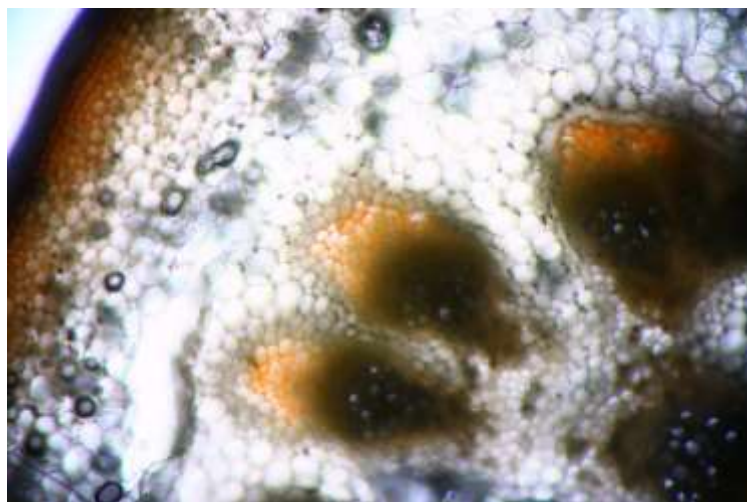


Рисунок 4.10 – Результати реакції на поперечному перерізі через центральну жилку з 3 % розчином феруму (III) хлориду (зб. $\times 100$)

Реакція з 1 % розчином феруму (III) амонію сульфату. Спостерігали чорно-зелене забарвлення на зоною флоєми провідних пучків і в коленхімі під епідермою, що свідчило про наявність поліфенольних сполук катехінового ряду в сировині (рис. 4.11).



Рисунок 4.11 – Результати реакції на поперечному перерізі через центральну жилку з 1% розчином феруму (III) амонію сульфату (зб. $\times 400$)

Макроскопічний аналіз катрану коктебельського коренів (рис. 4.12)



Рисунок 4.12 – Корені катрану коктебельського (А – різані; Б – подрібнені)

Головний корінь циліндричної форми, 0,5-2,0 см у діаметрі, поздовжньо-зморшкуватий, здерев'янілий, з ознаками відмирання та злущування покривних тканин, на зламі волокнистий, кремового кольору, бічні корені нечисленні. Колір поверхні головного і бічних коренів сірувато-коричневий. Смак гіркий, пекучий. Запах різкий, своєрідний.

Мікроскопічний аналіз катрану коктебельського підземних органів

Анатомічна будова кореня

Корінь катрану коктебельського на поперечному зрізі округлої форми (рис. 4.13) [3]. Покривна тканина – перидерма, яка представлена 2-4 шарами паренхімних клітин (рис. 4.14).

Корова паренхіма утворена паренхімними тонкостінними клітинами, добре розвинена (рис. 4.15).

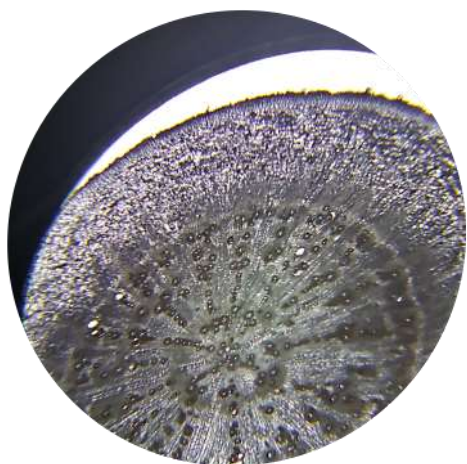


Рисунок 4.13 – Фрагмент кореня катрану коктебельського на поперечному зрізі

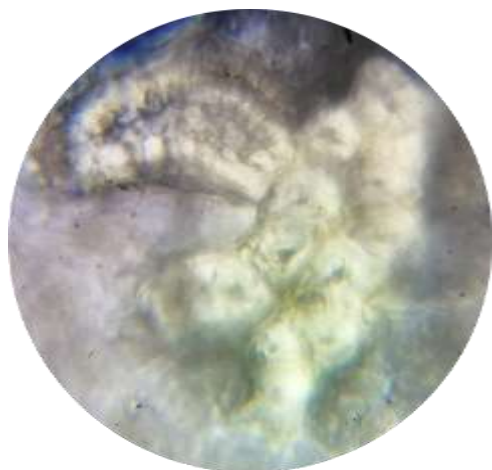


Рисунок 4.14 – Фрагмент перидерми кореня катрану коктебельського

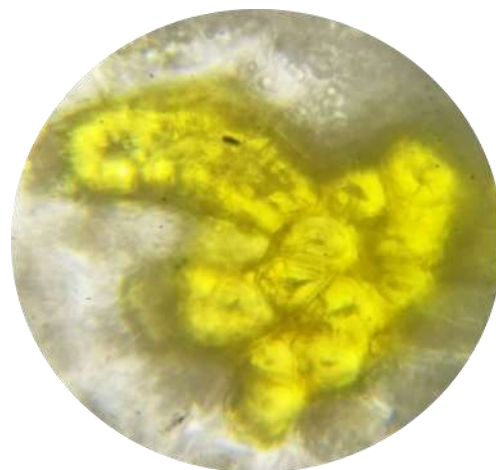


Рисунок 4.15 – Фрагмент корової паренхіми кореня катрану коктебельського, клітини якої заповненні запасною речовиною

У коренях другого, третього і наступних років серед клітин корової паренхіми зустрічаються невеликі скупчення механічних клітин – склереїд (рис. 4.16А), які забарвлюються аніліну сульфатом у жовтий колір (рис. 4.16Б). У коренях першого року склереїди відсутні.



А



Б

Рисунок 4.16 – Склерейди кореня другого року катрану коктебельського: А – до обробки аніліну сульфатом, Б – після обробки реактивом

Тип будови центрального циліндра безпучковий. Камбій добре помітний. Ксилема представлена, в основному, деревинною паренхімою, лібриформом та драбинчастими судинами (рис. 4.17). У коренях другого року неозброєним оком помітні річні кільця ксилеми. В центрі знаходяться залишки первинної ксилеми. Запасною речовиною кореня катрану коктебельського є крохмаль, який накопичується в клітинах корової паренхіми та деревини (рис. 4.15, 4.18). Крохмальні зерна прості, у деяких наявна в центрі тріщинка, в інших – виражені денні та нічні шари (рис. 4.19).



Рисунок 4.17 – Фрагмент драбинчастої судини кореня катрану коктебельського на поздовжньому зрізі



Рисунок 4.18 – Фрагмент поперечного зрізу кореня катрану коктебельського

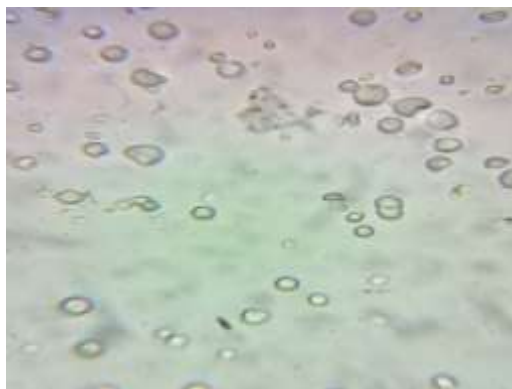


Рисунок 4.19 – Крохмальні зерна кореня катрану коктебельського

Під дією розчину Люголя крохмальні зерна набувають темно-фіолетового забарвлення, а оболонки судин первинної та вторинної ксилеми забарвлюються в жовтий колір, що свідчить про наявність білка (рис. 4.18).

Анатомічна будова видозміни кореня (стеблекорінь, каудекс)

Осьовий орган на поперечному зрізі округлої форми (рис. 4.20). Покривна тканина – багатошарова епідерма (рис. 4.21, 4.22). Клітини епідерми паренхімні, товстостінні. Опушення рідке та представлене простими одноклітинними волосками (рис. 4.23).

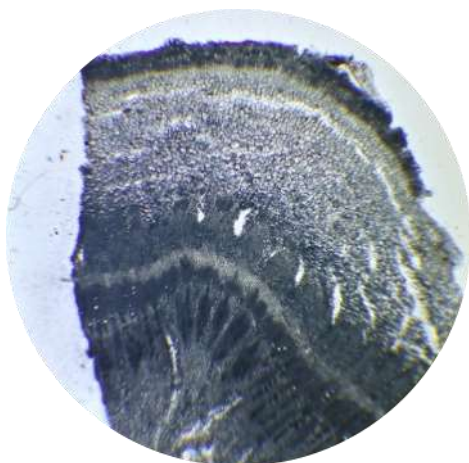


Рисунок 4.20 – Фрагмент поперечного зрізу стеблекореня катрану коктебельського



Рисунок 4.21 – Фрагмент епідерми стеблекореня



Рисунок 4.22 – Фрагмент покривної тканини та корової паренхіми стеблечореня



Рисунок 4.23 – Фрагмент опушення епідерми стеблечореня

Корова паренхіма добре розвинена та представлена паренхімними тонкостінними клітинами. В коровій частині зустрічаються скупчення клітин механічної тканини – луб'яних волокон, які під дією розчину Люголя забарвлювалися в жовтий колір (рис. 4.24). Центральний осьовий циліндр безпучкової будови, камбій добре виражений. Домінуюча тканина ксилеми – механічна – лібриформ. Серцевина виражена, виповнена (рис. 4.25). У деяких органів спостерігається розходження клітин серцевини та корової паренхіми, між ними утворюються великі міжклітинники (рис. 4.21, 4.25).

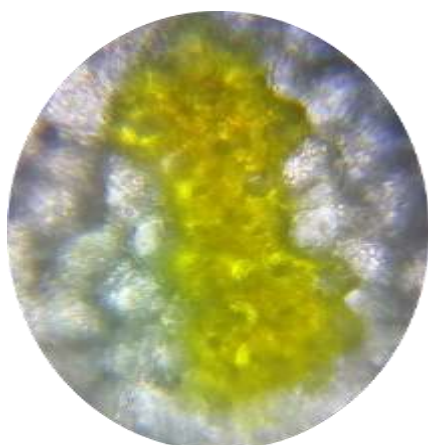


Рисунок 4.24 – Фрагмент луб'яних волокон осьового органу катрану коктебельського

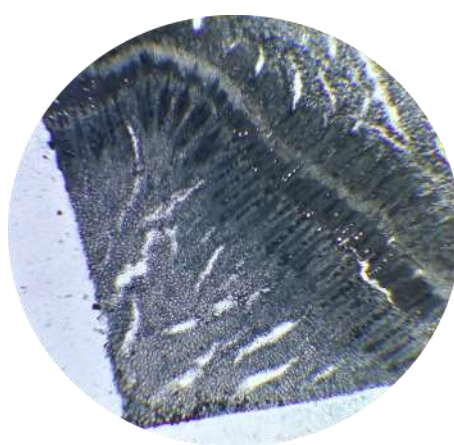


Рисунок 4.25 – Фрагмент осьового циліндра осьового органу катрану коктебельського (поперечний зріз)

Клітини корової паренхіми та серцевини накопичують запасну речовину – крохмаль у вигляді простих крохмальних зерен (забарвлювалися у фіолетовий колір під дією розчину Люголя), а оболонки клітин судин та деяких клітин серцевини – білок (утворювалося жовте забарвлення під дією розчину Люголя) (рис. 4.26).

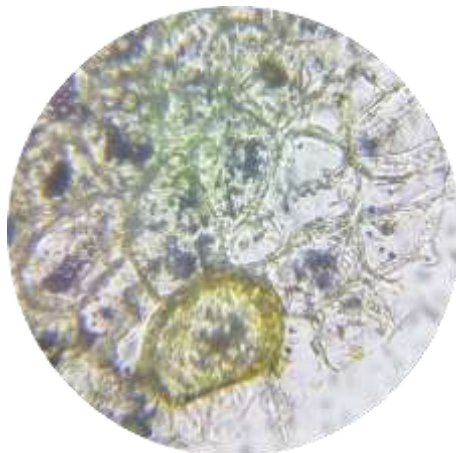


Рисунок 4.26 – Фрагмент серцевини осьового органу, клітини якої накопичують крохмальні зерна, а оболонки білок (реакція з розчином Люголя)

4.2 Морфолого-анатомічний аналіз катрану серцелистого листків і коренів

Макроскопічний аналіз катрану серцелистого листків (4.27)



А



Б

Рисунок 4.27 – Листок катрану серцелистого (А – цілий; Б – подрібнений)

Листки прикореневі прості, довгочерешкові без прилистків, дуже великі за розмірами. Листкова пластинка до 25 см завдовжки і до 30 см завширшки, пальчатолопатева, форма серцеподібна. Кількість лопатей 5-7. Край лопатей гостро нерівноубчастий. Лопаті утворюють збористість. Жилкування пальчастосітчасте, кількість великих жилок 5-7. З нижнього боку жилки досить опуклі. Верхній бік листкової пластинки – темно-зеленого кольору, з нижнього боку – світліший.

Черешок до 45-50 см завдовжки, на перетині – овальний, борозенчастий. З адаксіального боку борозенка глибока, біля основи черешка заглиблена до 0,5 см. Основа черешка трикутно розширена – до 3,0-3,5 см. Черешок м'яко повстисто опушений білуватими волосками. Запах різкий, сильний, неприємний, специфічний. Смак – пекучий, гіркий.

Мікроскопічний аналіз катрану серцелистого листків

Листкок гіпостоматичний, дорзивентральний. Клітини верхньої та нижньої епідерми майже прямокутні, полігональні, навколопродиховий комплекс анізоцитного типу (рис. 4.28, 4.29, 4.30, 4.31, 4.32). Епідермальні клітини по краю листка прозенхімні багатокутні прямокутні (рис. 4.29).

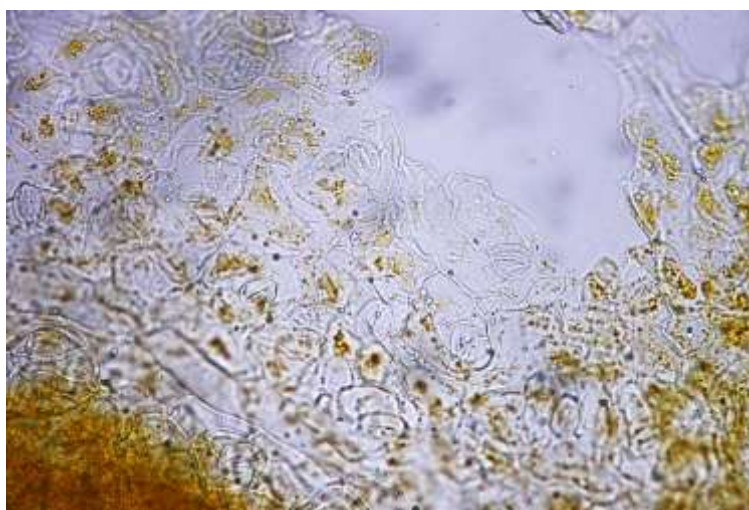


Рисунок 4.28 – Фрагмент верхньої епідерми катрану серцелистого листка
(зб. $\times 400$)

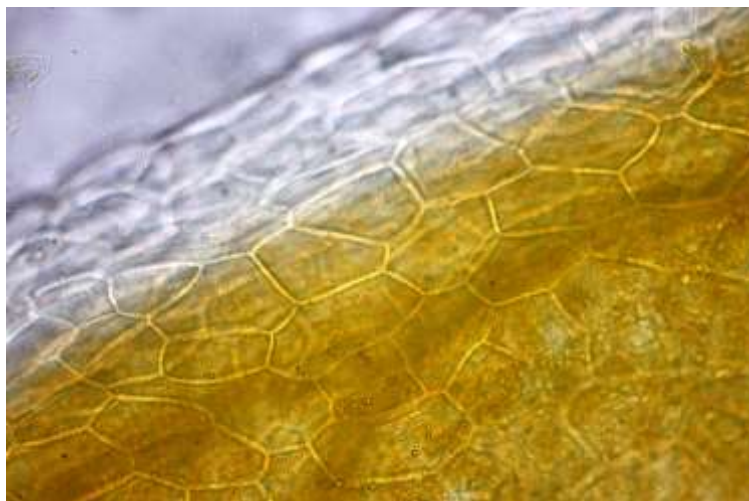


Рисунок 4.29 – Фрагмент верхньої епідерми катрану серцелистого листка (зб. $\times 1000$) (край листка)

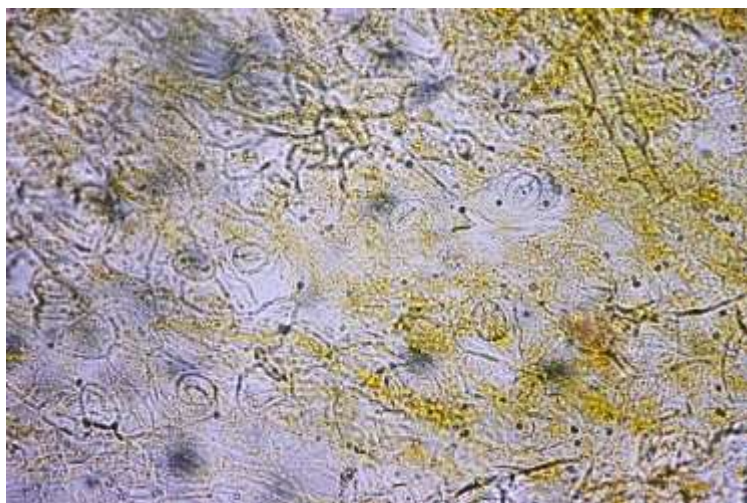


Рисунок 4.30 – Фрагмент нижньої епідерми катрану серцелистого листка (зб. $\times 400$)



Рисунок 4.31 – Фрагмент нижньої епідерми катрану серцелистого листка (продих анізотичного типу) (зб. $\times 1000$)



Рисунок 4.32 – Фрагмент нижньої епідерми катрану серцелистого листка (зб. $\times 1000$)

Трихоми зустрічаються зрідка, переважно по черешку та жилках. Вони прості, одно-, двоклітинні, великі за розмірами. Верхівка загострена, кутикула бородавчаста, основа трикутна широка (рис. 4.33). Де-інде волоски розміщені попарно.

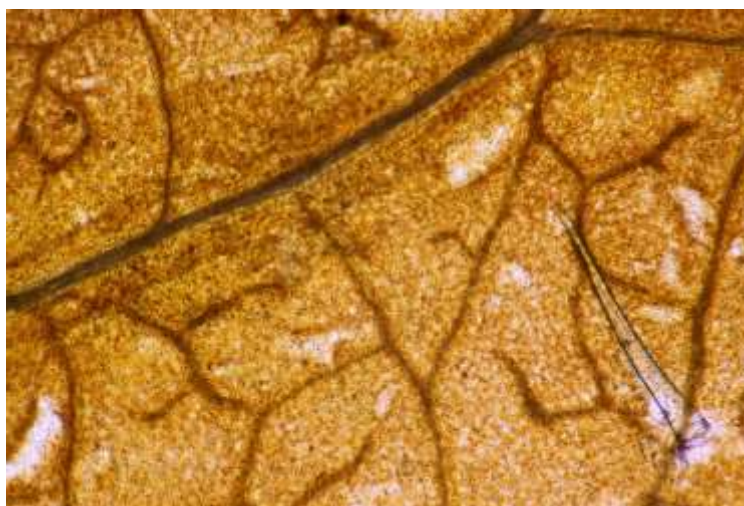


Рисунок 4.33 – Поодинокі трихоми на верхній епідермі а катрану серцелистого листк (зб. $\times 100$)

На поперечному перерізі через центральну жилку листка спостерігається радіальне розташування провідних відкритих колатеральних пучків в групах по 3-6 пучків (рис. 4.34, 4.35, 4.36). У центральній жилці спостерігається

багатопучковість. Ближче до серцевини провідна система центральної жилки обмежена з боку серцевини широкопросвітною склеренхімою, що розташована ділянками.

У центральній жилці наявні повітряні порожнини між групами радіально розташованих колатеральних провідних пучків (рис. 4.34).

Жилки часто супроводжуються тетраедричними кристалами кристалоносної обкладинки (див. рис. 4.33).

Зона флоєми в провідних пучках і паренхімні клітини між пучками насиченого темно-зеленого кольору.



Рисунок 4.34 – Поперечний переріз центральної жилки катрану серцелистого листка (зб. $\times 40$)



Рисунок 4.35 – Поперечний переріз центральної жилки катрану серцелистого листка (зб. $\times 100$)



Рисунок 4.36 – Колатеральний провідний пучок на поперечному перерізі центральної жилки катрану серцелистого листка (зб. $\times 400$)

Мікрохімічні реакції з поперечним перерізом катрану серцелистого листка

Проведено мікрохімічні реакції для встановлення локалізації різних груп БАР у катрану серцелистого листках. Для дослідження використовували свіжі листки.

Реакція з 1 % розчином алюмінію хлориду. Паренхімні клітини у зонах між колатеральними провідними пучками забарвлювались у жовто-коричневий колір, що свідчило про наявність флавоноїдів у сировині (рис. 4.37).

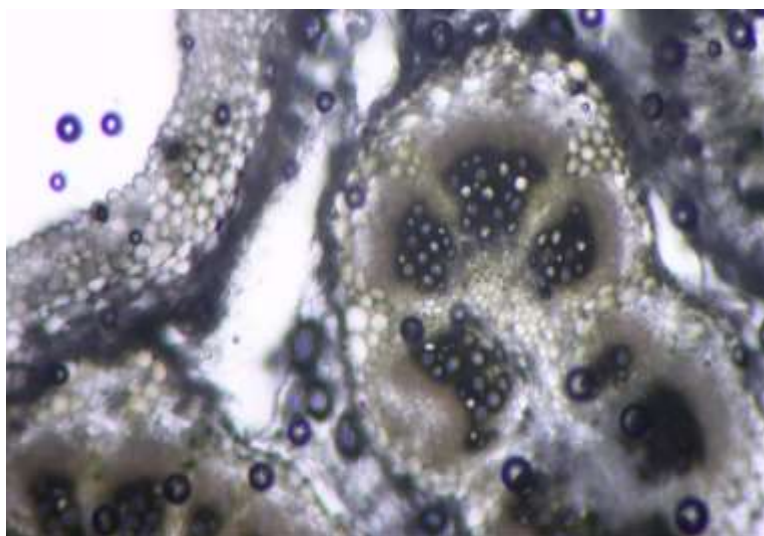


Рисунок 4.37 – Результати реакції на поперечному перерізі через центральну жилку з 1 % розчином алюмінію хлориду (зб. $\times 100$)

Реакція з 3 % розчином феруму (III) хлориду. Спостерігали яскраво-оранжеве забарвлення на зоною флоєми провідних пучків і в коленхімі під епідермою, що свідчило про наявність фенольних сполук у досліджуваній сировині (рис. 4.38).

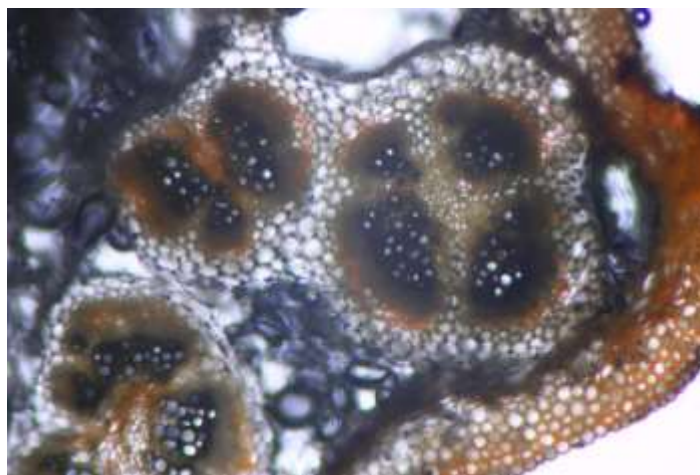


Рисунок 4.38 – Результати реакції на поперечному перерізі через центральну жилку з 3 % розчином феруму (III) хлориду (зб. $\times 100$)

Реакція з 1 % розчином феруму (III) амонію сульфату. Спостерігали чорно-зелене забарвлення на зоною флоєми провідних пучків і в коленхімі під епідермою, що свідчило про наявність поліфенольних сполук катехінового ряду у катрану серцелистого листках (рис. 4.39).



Рисунок 4.39 – Результати реакції на поперечному перерізі через центральну жилку з 1% розчином феруму (III) амонію сульфату (зб. $\times 40$)

Макроскопічний аналіз катрану серцелистого коренів



А

Б

Рисунок 4.40 – Корені катрану серцелистого (А – різані; Б – подрібнені)

Головний корінь циліндричної форми, до 3 см у діаметрі, поздовжньо-зморшкуватий, на зламі волокнистий, кремового кольору, бічні корені дрібні, нечисленні. Колір поверхні головного і бічних коренів коричнюватий. Смак гіркий, пекучий. Запах різкий, своєрідний.

Мікроскопічний аналіз катрану серцелистого коренів

Корінь катрану серцелистого на поперечному перерізі округлої форми (рис. 4.41). Покривна тканина – перидерма представлена декількома шарами паренхімних клітин з потовщеними коричневими оболонками (рис. 4.42). Корова паренхіма добре розвинена, утворена паренхімними тонкостінними клітинами.

Серед клітин корової паренхіми у коренів 2, 3 і наступних років зустрічаються поодинокі, дуже рідко по дві механічні клітини – склереїди, які забарвлювалися аніліну сульфатом у жовтий колір (рис. 4.43).

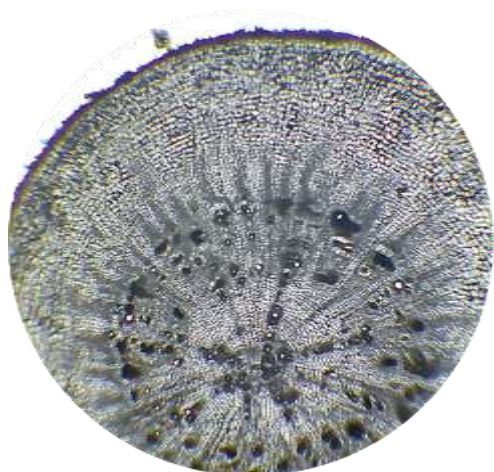


Рисунок 4.41 – Фрагмент кореня 1 року катрану серцелистого на поперечному зрізі

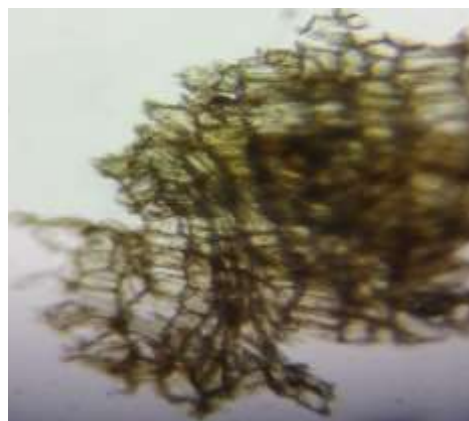


Рисунок 4.42 – Фрагмент перидерми катрану серцелистого кореня

Тип будови центрального циліндра безпучковий. На поперечному зрізі у коренів 2, 3 і наступних років чітко простежуються річні кільця приросту ксилеми (рис. 4.44). Камбій добре помітний.



Рисунок 4.43 – Склереїда катрану серцелистого кореня на поперечному зрізі



Рисунок 4.44 – Фрагменти вторинної ксилеми катрану серцелистого кореня на поперечному зрізі

Ксилема представлена деревинною паренхімою, лібриформом та драбинчастими судинами (рис. 4.45). В центрі знаходяться залишки первинної ксилеми (див. рис. 4.41).

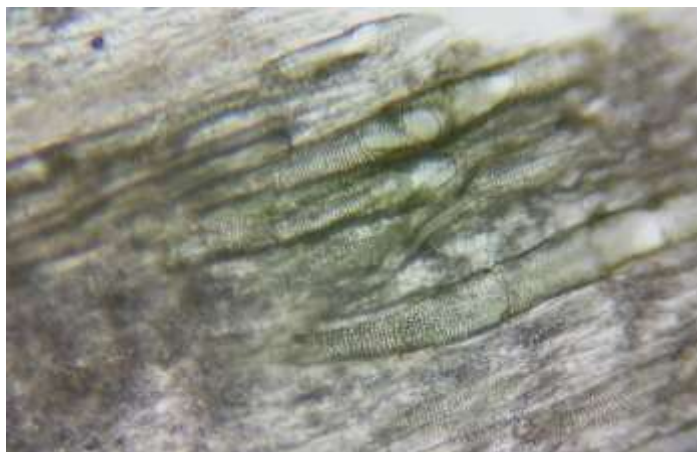


Рисунок 4.45 – Фрагмент драбинчастих судин катрану серцелистого кореня на поздовжньому зрізі

Запасною речовиною кореня є крохмаль, який накопичується в клітинах корової паренхіми та деревини у вигляді простих крохмальних зерен (рис. 4.46), які розчин Люголя забарвлював у темно фіолетовий колір (рис. 4.46, 4.47). Крім того, під дією розчину Люголя оболонки судин первинної та вторинної ксилеми забарвлювались у жовтий колір, що свідчило про наявність білка (рис. 4.47).

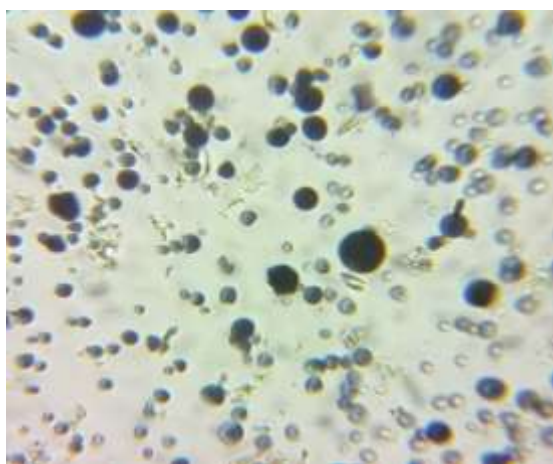


Рисунок 4.46 – Прості крохмальні зерна, які забарвлювались у темно фіолетовий колір під дією розчину Люголя

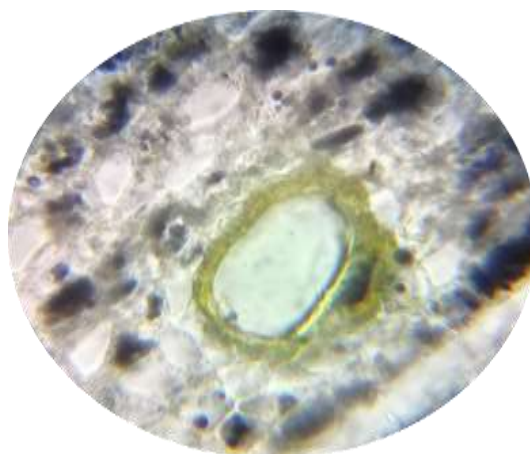


Рисунок 4.47 – Фрагмент вторинної ксилеми, який оброблено розчином Люголя: крохмальні зерна – темно фіолетові, білок – жовтого кольору

4.3 Визначення показників якості катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів

Відповідно до вимог нормативної документації – Державної фармакопеї України (ДФУ 2.0) для встановлення доброякісності ЛРС необхідно визначати її показники якості: втрату в масі при висушуванні, вміст золи загальної та золи, нерозчинної у 10 % розчині хлористоводневої кислоти [3, 4, 5].

У результаті проведених досліджень було встановлено, що втрата в масі при висушуванні у серіях катрану серцелистого листків становила не більше 7,71 %; у серіях катрану коктебельського листків – не більше 10,27 %; вміст загальної золи становив у досліджуваних листках не більше 20,01 % і 19,21 %; вміст золи, нерозчинної у 10 % розчині хлористоводневої кислоти – не більше 2,20 % і 2,34 % відповідно.

Втрата в масі при висушуванні у серіях катрану серцелистого коренів становила не більше 8,75 %; у серіях катрану коктебельського коренів – не більше 10,55 %; вміст загальної золи становив у досліджуваних коренях не більше 9,41 % і 10,32 %; вміст золи, нерозчинної у 10 % розчині хлористоводневої кислоти – не більше 3,11 % і 3,34 % відповідно.

Висновки до розділу 4

1. Вперше встановлено основні діагностичні морфологічні та анатомічні ознаки катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, виявлено основні макроскопічні і мікроскопічні діагностичні ознаки, які використано при розробці проектів МКЯ «Катрану серцелистого листки» та «Катрану серцелистого корені».

2. Основними морфологічними ознаками катрану серцелистого листків є: листки великі, прості; листкова пластинка пальчастолопатева, серцеподібної форми; кількість лопатей 5-7; край лопатей гостро нерівнозубчастий; лопаті утворюють збористість; верхній бік листкової пластинки – темно-зеленого кольору, з нижнього боку – світліший.

3. Основними морфологічними ознаками катрану коктебельського листків є: листки дуже великі, листкова пластинка щільна, ліроподібна, перистороздільна або перисторозсічена, видовженої форми; основа листкової пластинки низбіжна або ліроподібна, верхівка – округла; кількість сегментів коливається від 5 до 7; на нижній частині листкової пластинки сегменти розміщені перисторозсічено; край сегментів вираженонерівномірнорозчурчастий; верхівковий сегмент значно більший за бічні; верхній бік листкової пластинки жовтувато-зеленого кольору, нижній – дещо світліший.

4. Основними морфологічними ознаками катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів є: головний корінь циліндричної форми, поздовжньо-зморшкуватий, на зламі волокнистий, кремового кольору, бічні корені нечисленні. У катрану коктебельського колір поверхні головного і бічних коренів сірувато-коричневий, у катрану серцелистого – коричнюватий.

5. Основними діагностичними анатомічними ознаками катрану серцелистого листків є: клітини верхньої та нижньої епідерми майже прямокутні, полігональні, навколопродиховий комплекс анізоцитного типу; трихоми прості, одно-, двоклітинні, великі за розмірами, з загостреною верхівкою і бородавчастою кутикулою, зустрічаються зрідка, переважно по черешку та жилках.

6. Основними діагностичними анатомічними ознаками катрану коктебельського листків є: верхня і нижня епідерма представлена ізодіаметричними полігональними дрібними клітинами; клітини верхньої епідерми з ледь звивистими оболонками, нижньої – з більш звивистими; прориди анізоцитного типу.

7. Основними діагностичними анатомічними ознаками катрану серцелистого коренів є: покривна тканина – перидерма з паренхімних клітин з потовщеними коричневими оболонками; добре розвинена коро́ва паренхіма; склерейди у коровій паренхімі; білок у клітинах ксилеми; крохмаль у клітинах корової паренхіми та деревини.

8. Основними діагностичними анатомічними ознаками катрану коктебельського підземних органів є: кореня – скупчення склереїд у коровій паренхімі; прості крохмальні зерна з тріщинкою, або з вираженими денними і нічними шарами; білок у клітинах ксилеми; стеблекореня – покривною тканиною є багат шарова епідерма; рідке опушення простими одноклітинними волосками; наявність луб'яних волокон у коровій паренхімі; домінування у ксилемі механічної тканини.

9. Відмінними ознаками між коренями катрану коктебельського та катрану серцелистого є : у коренях катрану серцелистого всі клітини перидерми потовщені та забарвлені у коричневий колір, у коренях катрану коктебельського – серед безбарвних клітин перидерми зустрічаються фрагменти з коричневими клітинами; у коренях катрану серцелистого склереїди поодинокі, рідко розташовані по дві та більші за розміром; у коренях катрану коктебельського склереїди розташовані по декілька у скупченнях та дрібніші за розміром; у коренях катрану коктебельського зустрічаються крохмальні зерна з тріщиною або чіткими денними і нічними шарами крохмалю, у коренях катрану серцелистого – тріщини у крохмальних зернах відсутні.

10. Визначено основні показники якості катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, які буде використано при стандартизації нової лікарської рослинної сировини.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в науковій публікації авторки [3].

РОЗДІЛ 5

ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЙ З СИРОВИНИ КАТРАНУ СЕРЦЕЛИСТОГО І КАТРАНУ КОКТЕБЕЛЬСЬКОГО ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Враховуючи, що рослини роду Катран проявляють цитотоксичну, антипроліферативну, алелопатичну [265], антиоксидантну та антимікробну активність [177, 248], а також відсутність на фармацевтичному ринку України препаратів з сировини рослин роду Катран, вважали доцільним розробити методики та отримати біологічно активні субстанції з досліджуваних видів даного роду – катрану серцелистого і катрану коктебельського.

Розробка оптимальної технології одержання субстанцій катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів з оптимальним вмістом БАР пов'язана з вивченням впливу природи екстрагента на повноту вилучення даних сполук із рослинної сировини.

5.1 Одержання та стандартизація субстанцій з катрану серцелистого листків і коренів

Методом мацерації з періодичним перемішуванням з сировини катрану серцелистого отримували рідкі витяжки у співвідношення сировина : екстрагент 1 : 10 за допомогою води очищеної та етанольних розчинів із вмістом етанолу 40-70 % (об/об), оскільки в технології екстракційних препаратів природа екстрагента є одним із важливих факторів, що впливає на процес дифундування БАР з рослинної сировини [149, 158]. Отримані витяжки згущували в роторному випаровувачі за температури 50-60 °С.

Спектрофотометричним методом на спектрофотометрі *UV-1800 Shimadzu* (Japan) визначали в кожній із одержаних субстанцій (густих екстрактах) кількісний вміст суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот, сумарного вмісту фенольних сполук [36, 117]; гравіметричним методом – екстрактивних речовин.

Результати визначення БАР та екстрактивних речовин у катрану серцелистого листках наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Вміст основних груп біологічно активних речовин у густих екстрактах з катрану серцелистого листків залежно від природи екстрагента

Природа екстрагента	Кількісний вміст			
	Сума гідрокси-коричних кислот, %	Сума флавоноїдів, %	Сума фенольних сполук, %	Екстрактивні речовини, %
Вода очищена	2,00 ± 0,15	1,89 ± 0,10	20,98 ± 1,05	25,59 ± 1,15
40 % етанол	3,16 ± 0,25	1,49 ± 0,15	25,93 ± 1,15	29,93 ± 1,30
50 % етанол	3,17 ± 0,10	3,35 ± 0,19	21,95 ± 1,24	29,43 ± 1,01
60 % етанол	5,43 ± 0,10	3,92 ± 0,05	25,52 ± 1,10	34,96 ± 0,55
70 % етанол	4,05 ± 0,22	2,57 ± 0,13	25,23 ± 1,35	35,87 ± 1,25

Результати досліджень показали, що максимальну кількість суми гідроксикоричних кислот із катрану серцелистого листків, що становить 5,43 % (рис. 5.1), забезпечує 60 % етанол.

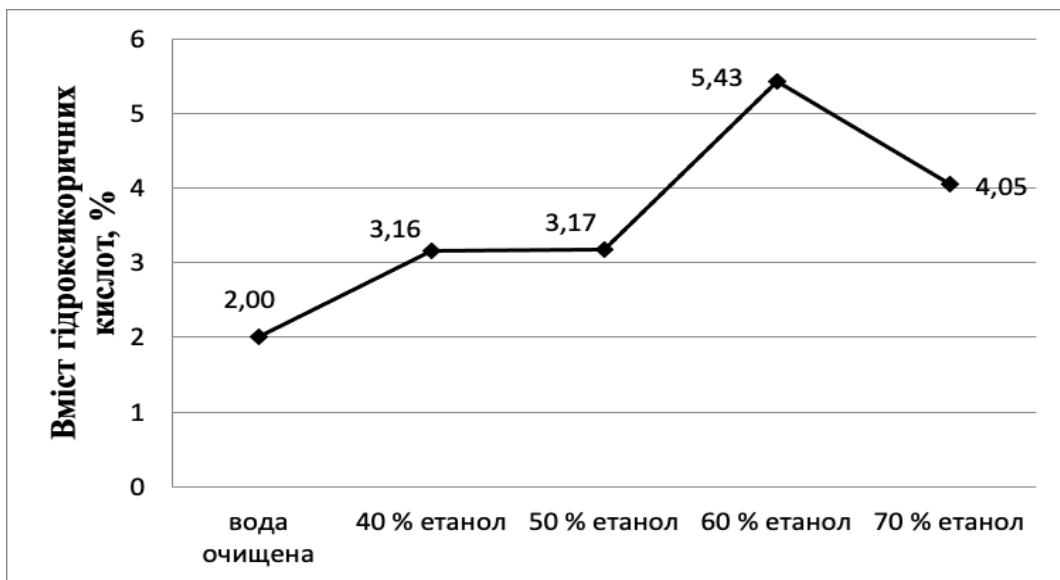


Рисунок 5.1 – Вплив природи екстрагента на вилучення суми гідроксикоричних кислот із катрану серцелистого листків

Використання даного екстрагента дозволяє вилучити найбільшу кількість досліджуваних речовин із сировини, що в 1,3 рази більше порівняно із використанням 70 % етанолу, в 1,7 рази більше порівняно з 50 % та 40 % етанолом відповідно. Найменшу кількість суми гідроксикоричних кислот одержали при екстрагуванні сировини водою очищеною.

Аналіз отриманих результатів при вилученні флавоноїдів із катрану серцелистого листків (рис. 5.2) показав, що найбільша кількість даних речовин екстрагується 60 % етанолом, що становить 3,92 %. Значна кількість суми флавоноїдів вилучається також при використанні 50 % та 70 % етанолу – вихід досліджуваних речовин становив 3,35 % та 2,57 % відповідно.

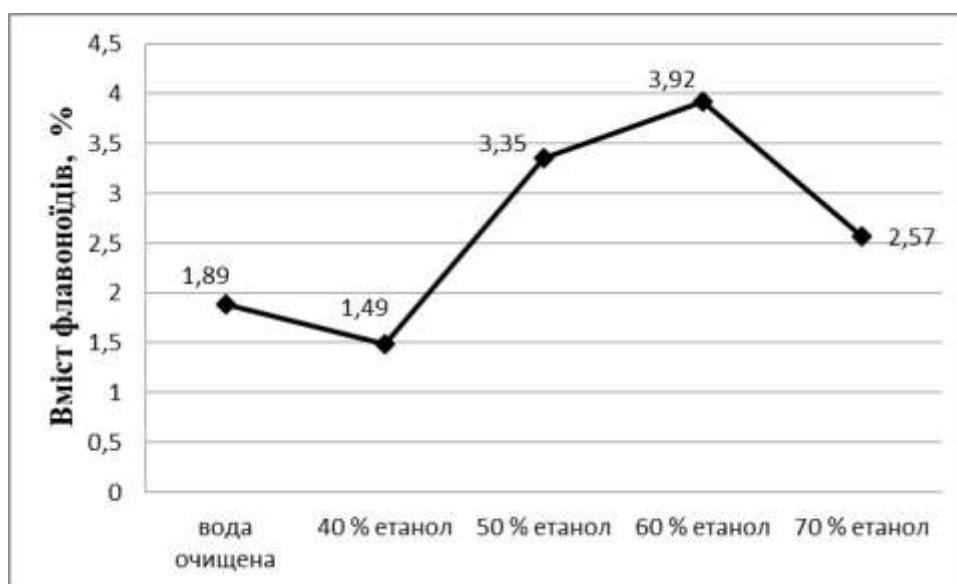


Рисунок 5.2 – Вплив природи екстрагента на вилучення суми флавоноїдів із катрану серцелистого листків

При екстрагуванні водою очищеною, вміст суми флавоноїдів у витяжці становив 1,89 %. Найменший вихід одержували при використанні як екстрагента 40 % етанолу (1,49 %).

Результати досліджень екстрагування суми фенольних сполук із катрану серцелистого листків від впливу природи екстрагента наведено на рисунку 5.3. Згідно наведених результатів, максимальний вихід суми фенольних сполук забезпечує 40 % і 60 % етанол – 25,93 % та 25,52 % відповідно. При

екстрагуванні 70 % етанолом вилучається 25,23 % суми фенольних сполук. Найменша кількість даних речовин екстрагується 50 % етанолом (21,95 %) та водою очищеною (20,98 %).

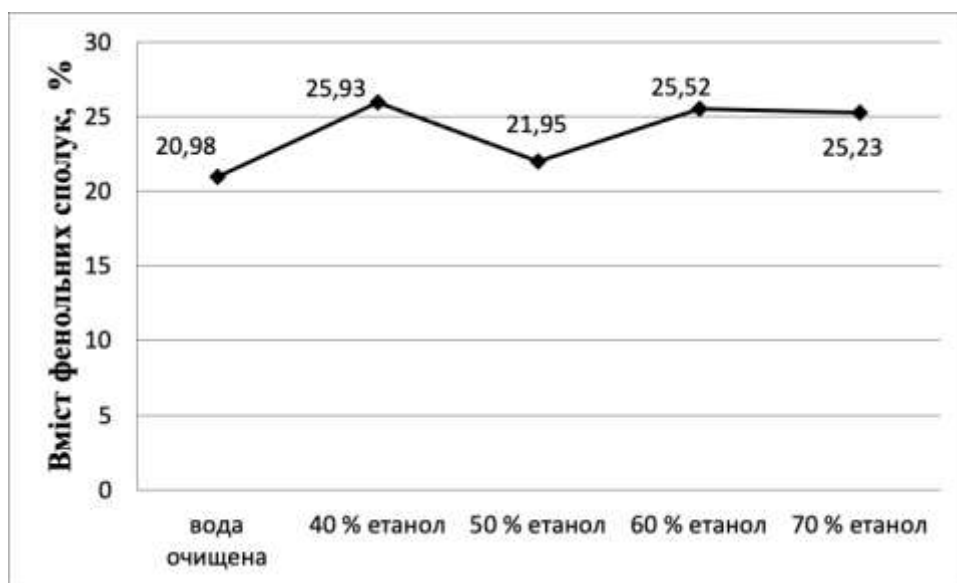


Рисунок 5.3 – Вплив природи екстрагента на вилучення суми фенольних сполук із катрану серцелистого листків

Максимальний вихід екстрактивних речовин з листків катрану серцелистого забезпечує 60 % і 70 % етанол – 34,96 % і 35,87 % відповідно (рис. 5.4). Найменша кількість даних речовин екстрагується водою очищеною – 25,59 %.

Встановлено, що максимальна кількість суми гідроксикоричних кислот і суми флавоноїдів у витяжках з катрану серцелистого листків спостерігалася при екстрагуванні 60 % етанолом; суми фенольних сполук – 40 % і 60 % етанолом; екстрактивних речовин – 60 % і 70 % етанолом. Таким чином, оптимальний вміст комплексу біологічно активних речовин з листків катрану серцелистого забезпечує 60 % розчин етанолу.

Отже, для дослідження фармакологічної активності слід використовувати густий екстракт катрану серцелистого листків, одержаний екстракцією 60 % етанолом, оскільки він є найефективнішим екстрагентом для одержання сполук фенольної природи.

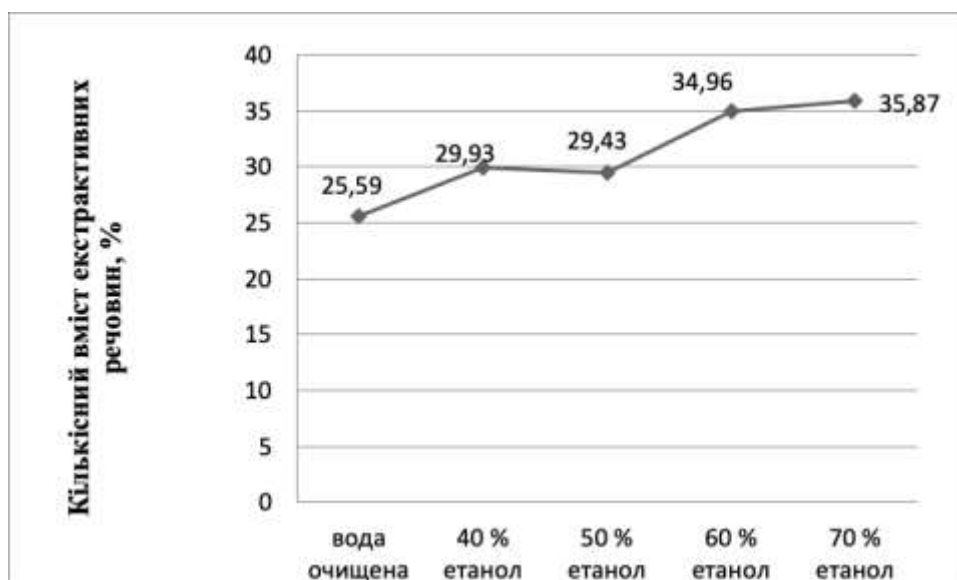


Рисунок 5.4 – Вплив природи екстрагента на вилучення екстрактивних речовин із катрану серцелистого листків

Результати визначення БАР та екстрактивних речовин у густому екстракті з коренів катрану серцелистого наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Вміст основних груп біологічно активних речовин у густих екстрактах з катрану серцелистого коренів залежно від природи екстрагента

Природа екстрагента	Кількісний вміст			
	Сума гідроксикоричних кислот, %	Сума флавоноїдів, %	Сума фенольних сполук, %	Екстрактивні речовини, %
Вода очищена	0,79 ± 0,15	0,13 ± 0,02	7,20 ± 0,05	25,15 ± 1,30
40 % етанол	0,52 ± 0,05	0,19 ± 0,01	11,13 ± 0,55	28,90 ± 1,11
50 % етанол	0,76 ± 0,10	0,27 ± 0,09	11,46 ± 1,10	29,55 ± 1,01
60 % етанол	0,80 ± 0,12	0,28 ± 0,05	12,89 ± 0,11	31,06 ± 0,54
70 % етанол	0,92 ± 0,20	0,22 ± 0,03	12,32 ± 0,35	33,97 ± 1,25

Згідно з отриманими даними, для виходу суми гідроксикоричних кислот із коренів катрану серцелистого можна прослідкувати наступну закономірність:

із збільшенням концентрації етанолу збільшується і кількісний вміст даних речовин у витяжці.

Вихід суми флавоноїдів був вищий при екстрагуванні 60 % етанолом (0,28 %), значна кількість вилучається також при застосуванні 50 % та 40 % етанолу (0,27 % і 0,22 % відповідно).

Максимальне вилучення суми фенольних сполук (12,89 %) забезпечує використання 60 % етанолу. Значний вихід даної групи сполук отримуємо також при екстрагуванні 70 % етанолом. При цьому у витяжку переходить 12,32 % фенольних сполук. Найменша їх кількість екстрагується водою очищеною.

Максимальне вилучення екстрактивних речовин, що становить 40,06 %, забезпечує 60 % етанол. Найменша їх кількість екстрагується водою очищеною – 35,15 %.

Нами встановлено, що для отримання фітосубстанції з катрану серцелистого коренів з найбільш повним вилученням екстрактивних речовин, суми флавоноїдів, суми кислот гідроксикоричних, суми фенольних сполук оптимальним є використання як екстрагента етанолу 60 %.

Спосіб одержання субстанцій з катрану серцелистого листків і коренів здійснюють наступним чином. Повітряно-суху сировину (катрану серцелистого листків або коренів) подрібнену до розміру часток 0,5–3 мм, заливають 60 % етанолом до утворення "дзеркала" на поверхні. Процес екстрагування етанолом проводять шляхом настоювання рослинної сировини катрану серцелистого 60 % етанолом упродовж трьох діб при кімнатній температурі та безперервному помішуванні. Водно-етанольну витяжку фільтрують крізь паперовий фільтр та упарюють їх на роторному вакуумному випаровувачі за температури 50-60 °С до одержання густої витяжки з вмістом вологи 13,77 %, згідно з вимогами ДФУ. Одержують екстракт з катрану серцелистого листків у вигляді густої в'язкої маси коричневого кольору із солодкувато-гіркуватим смаком та приємним специфічним запахом; з катрану серцелистого коренів – густої в'язкої маси світло-коричневого кольору із гіркуватим смаком та сильним

специфічним запахом. Обидва екстракти розчинні у холодній воді, малорозчинні у 96 % етанолі [101, 133].

Методика одержання густих екстрактів з сировини катрану серцелистого

100,0 г попередньо висушених та подрібнених катрану серцелистого листків або коренів з розміром частин 0,5-3 мм, заливали 60 % етанолом до утворення "дзеркала" на поверхні. Екстрагували шляхом настоювання рослинної сировини катрану серцелистого листків (коренів) при кімнатній температурі протягом трьох діб, періодично перемішуючи. Одержану водно-етанольну витяжку фільтрували крізь паперовий фільтр та згущували в роторному вакуумному випаровувачі за температури 50-60 °С до одержання густої витяжки з вмістом вологи 13,77 %.

Отриманий готовий продукт з катрану серцелистого листків – це однорідна густа в'язка маса коричневого (брунатного) кольору із солодкувато-гіркуватим смаком та приємним специфічним запахом; розчинний у холодній воді, малорозчинний у 96 % етанолі.

Отриманий готовий продукт з катрану серцелистого коренів – це однорідна густа в'язка маса світло-коричневого кольору із гіркуватим смаком та сильним специфічним запахом; розчинний у холодній воді, малорозчинний у 96 % етанолі.

5.2 Одержання та стандартизація субстанцій з катрану коктебельського листків і коренів

Для дослідження використовували катрану коктебельського листки та корені, які заготовляли на дослідних ділянках відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України в Києві у 2018 році, а також наступні екстрагенти – вода очищена, 40 %, 50 %, 60 % та 70 % водно-етанольні розчини.

Водно-етанольні та водну витяжки отримували мацерацією з періодичними перемішуванням. Співвідношення сировина:екстрагент становило 1:10. При екстрагуванні катрану коктебельського коренів залишали настоюватися із екстрагентом протягом семи днів, при екстрагуванні катрану коктебельського листків час екстракції було скорочено до трьох діб. Отримані витяжки фільтрували крізь паперовий фільтр та згущували в роторному вакуумному випаровувачі за температури 50-60 °С.

Під час встановлення оптимального екстрагента, критерієм оцінювання вважали вихід суми фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів, які визначали спектрофотометричним методом, та екстрактивних речовин [23, 36, 117].

Згідно з отриманими даними, встановлено, що найвищий вміст із досліджувальних БАР у катрану коктебельського листках належить сумі фенольних сполук, що в середньому у 4,8 та 6,8 разів був вищий у порівнянні з вмістом суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів відповідно.

На рисунку 5.5 наведено інформацію про залежність вилучення з катрану коктебельського листків суми фенольних сполук від природи екстрагента. Спостерігали максимальний вихід суми фенольних сполук при використанні 60 % етанолу, що становило 24,98 %. При екстрагуванні 70 % та 50 % етанолом у витяжку переходило 23,02 % та 22,46 % суми фенольних сполук відповідно. Найменша кількість досліджуваних сполук екстрагувалася при застосуванні 40 % етанолу (21,52 %) та води очищеної (19,49 %).

Аналізуючи вплив різних екстрагентів на вилучення суми гідроксикоричних кислот з катрану коктебельського листків (рис. 5.6), спостерігали, що екстрагування 70 % етанолом дозволяє вилучити найбільшу кількість даних речовин – 6,31 %. Значна кількість суми гідроксикоричних кислот (5,42 %) екстрагується також при використанні 40 % етанолу. Найменший вихід суми гідроксикоричних кислот, який становив 1,5 %, спостерігали у водній витяжці.

На рисунку 5.7 наведено результати впливу природи екстрагента на вилучення суми флавоноїдів з катрану коктебельського листків. Так, найвищий

вихід суми флавоноїдів (4,6 %) з катрану коктебельського листків характерний для екстрактів, отриманих з використанням 70 % етанолу. 50 % та 60 % етанол також вилучали значну кількість суми флавоноїдів – 3,99 % і 3,39 % відповідно. При екстрагуванні 40 % етанолом у витяжку переходило 3,23 % суми флавоноїдів. Вода очищена екстрагувала найменшу кількість даних речовин, що становило 1,3 %.

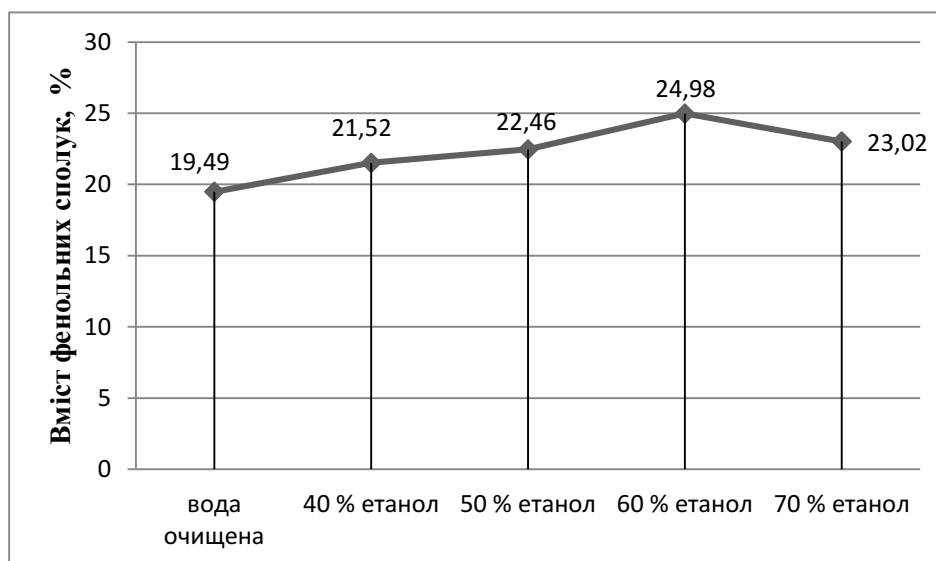


Рисунок 5.5 – Вплив природи екстрагента на вилучення суми фенольних сполук із катрану коктебельського листків

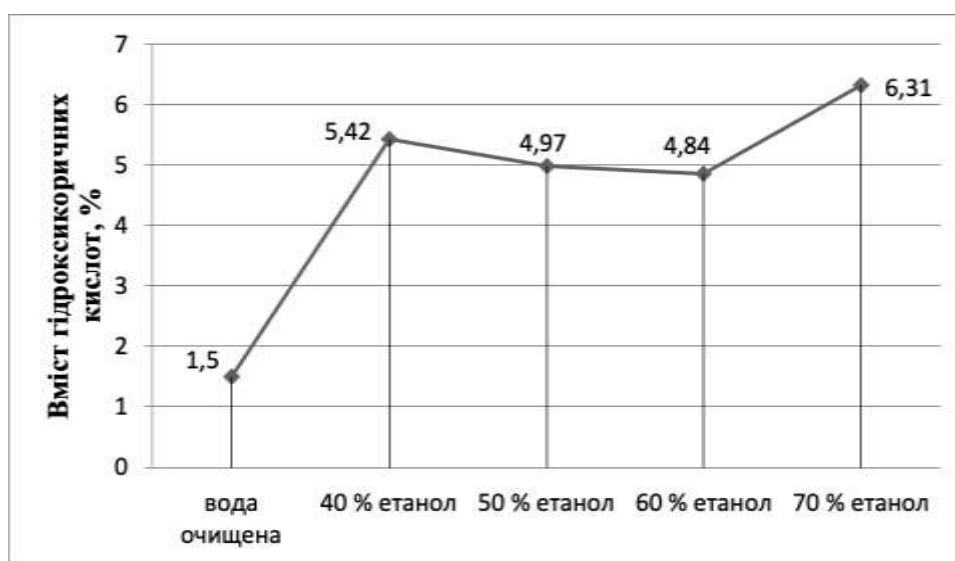


Рисунок 5.6 – Вплив природи екстрагента на вилучення суми гідроксикоричних кислот із катрану коктебельського листків

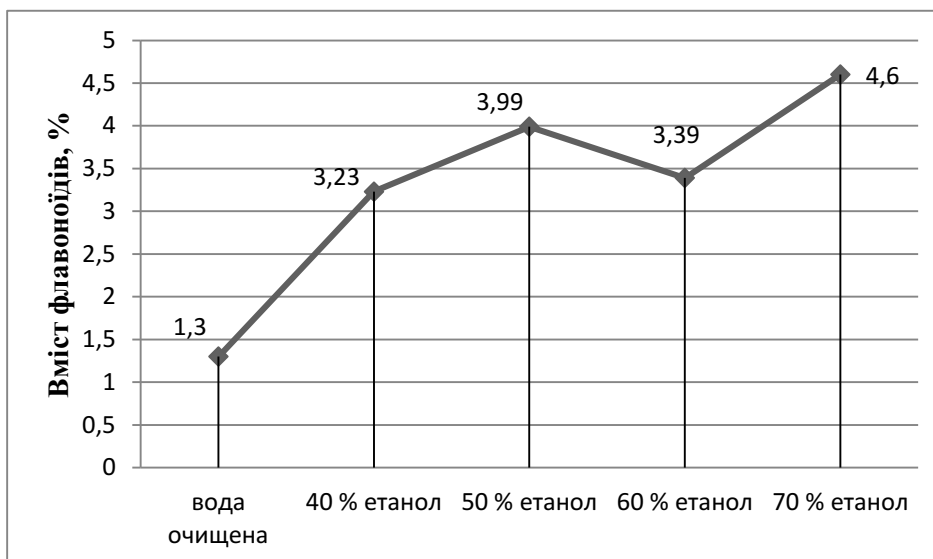


Рисунок 5.7 – Вплив природи екстрагента на вилучення суми флавоноїдів із катрану коктебельського листків

Максимальний вихід екстрактивних речовин із листків катрану коктебельського забезпечує 60 % і 70 % етанол – 32,15 % і 31,55 % відповідно. Найменша кількість даних речовин екстрагується водою очищеною – 24,19 %. 40 % і 50 % етанол вилучали 27,20 % і 30,01 % екстрактивних речовин відповідно (рис. 5.8).

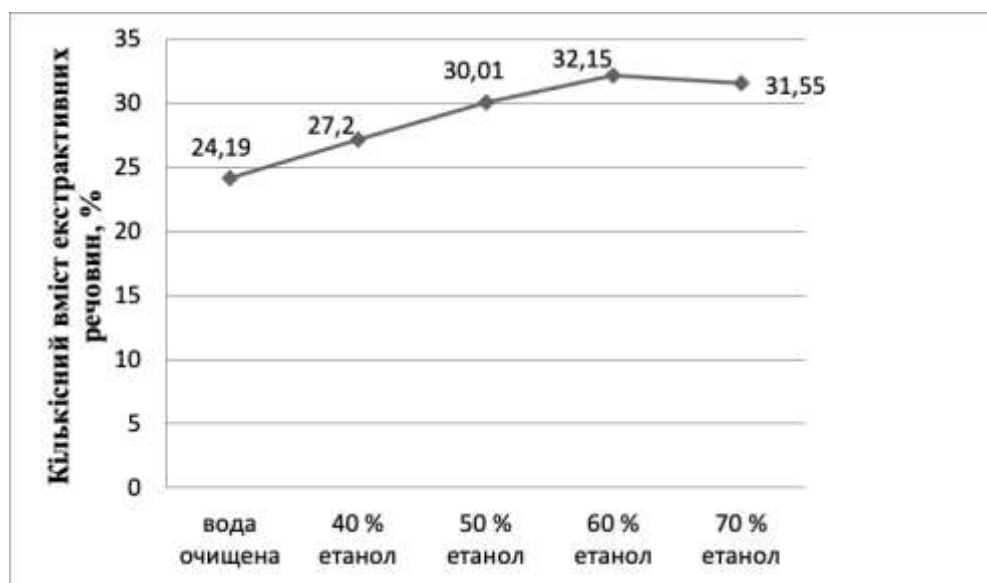


Рисунок 5.8 – Вплив природи екстрагента на вилучення екстрактивних речовин із катрану коктебельського листків

Крім катрану коктебельського листків, нами було досліджено вплив природи екстрагенту на вилучення комплексу БАР із коренів даної лікарської рослини. Аналіз отриманих результатів показав, що кількісний вміст досліджуваних БАР у катрану коктебельського коренях є нижчим у порівнянні з листками. Так, вміст суми фенольних сполук у катрану коктебельського листках у 3,5 рази, суми гідроксикоричних кислот у 5,7 разів, флавоноїдів у 13,1 рази вищий ніж у коренях.

Результати кількісного вмісту вилучених БАР із катрану коктебельського коренів у залежності від природи екстрагенту наведено на рисунку 5.9.

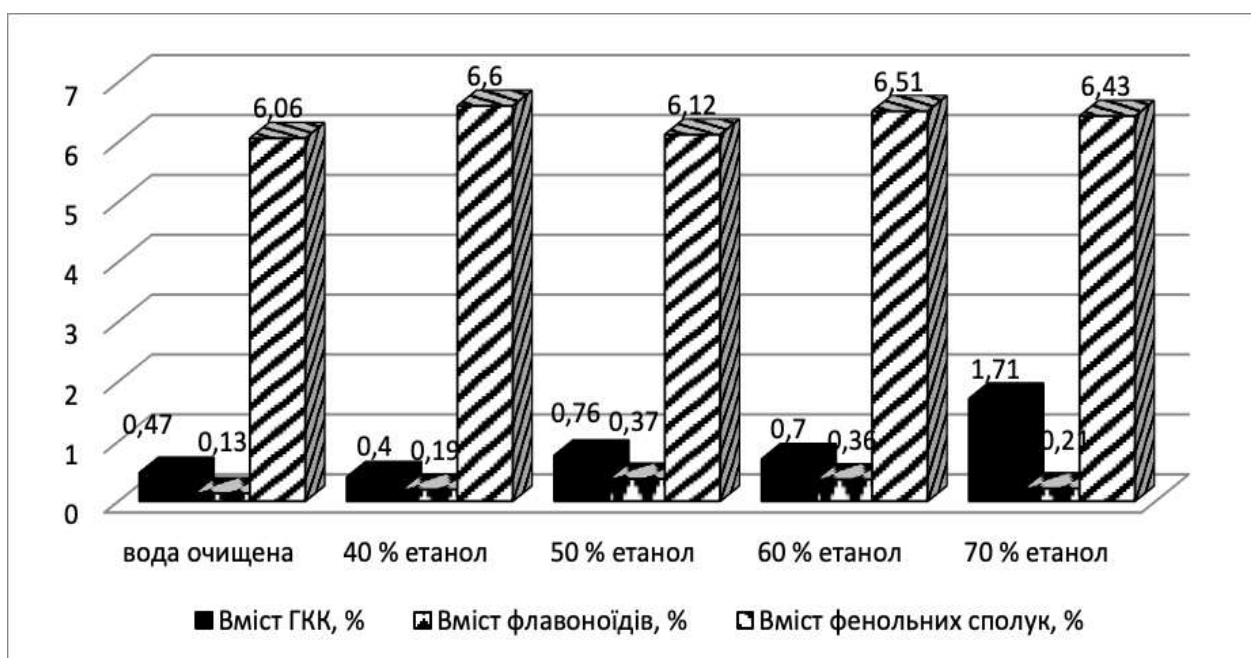


Рисунок 5.9 – Вплив природи екстрагенту на вилучення БАР (суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів та суми фенольних сполук) із катрану коктебельського коренів

Спостерігали, що найвищий вміст з екстрагованих БАР у катрану коктебельського коренях належить сумі фенольних сполук, найбільший вихід яких забезпечує 40 % (6,60 %) і 60 % (6,51 %) етанол. Дещо меншу суму фенольних сполук вилучав 70 % (6,43 %) і 50 % (6,12 %) етанолу.

Найменший вихід досліджуваних речовин був при екстрагуванні водою очищеною (6,06 %).

При екстрагуванні суми гідроксикоричних кислот найкращим екстрагентом був 70 % етанол, який вилучав із коренів 1,71 % даних речовин. При застосуванні 50 % та 60 % етанолу екстрагувалося 0,76 % та 0,70 % гідроксикоричних кислот відповідно. Найменша кількість даних речовин переходить у витяжку при застосуванні води очищеної (0,47 %) та 40 % етанолу (0,40 %).

Найбільшу кількість суми флавоноїдів із катрану коктебельського коренів екстрагували 50 % (0,37 %) та 60 % (0,36 %) етанолом. При застосуванні 70 % та 40 % етанолу у витяжку переходило 0,21 % та 0,19 % відповідно суми флавоноїдів. Найменша кількість досліджуваних речовин вилучалася при використанні води очищеної (0,13 %).

Максимальне вилучення екстрактивних речовин, що становить 29,06 %, забезпечує 60 % етанол. Найменша їх кількість екстрагується водою очищеною – 24,00 %.

Таким чином, максимальна кількість суми гідроксикоричних кислот та екстрактивних речовин у витяжках з катрану коктебельського коренів екстрагувалася 60 % і 70 % етанолом; суми фенольних сполук – 40 % і 60 % етанолом; суми флавоноїдів – 60 % і 40 % етанолом. Отже, оптимальний вміст комплексу БАР з коренів катрану коктебельського забезпечує 60 % етанол, тому для дослідження фармакологічної активності слід використовувати густий екстракт катрану коктебельського коренів, одержаний екстракцією 60 % етанолом, оскільки він вилучає максимальну кількість БАР.

Спосіб одержання субстанцій з катрану коктебельського листків і коренів здійснюють наступним чином. Повітряно-суху сировину (катрану коктебельського листки або корені) подрібнену до розміру часток 0,5–3 мм, заливають 60 % етанолом до утворення "дзеркала" на поверхні. Процес екстрагування етанолом проводять шляхом настоювання рослинної катрану коктебельського листків 60 % етанолом упродовж трьох діб при кімнатній

температурі та безперервному помішуванні, катрану коктебельського коренів – протягом семи діб. Водно-етанольну витяжку фільтрують крізь паперовий фільтр та упарюють на роторному вакуумному випаровувачі за температури 50-60 °С до одержання густої витяжки з вмістом вологи 13,35 %. Одержують екстракт з катрану коктебельського листків у вигляді густої в'язкої маси зеленувато-коричневого кольору із солодкувато-гіркуватим смаком та приємним специфічним запахом; з катрану коктебельського коренів – густої в'язкої маси світло-коричневого кольору із гіркуватим смаком та сильним специфічним запахом. Обидва екстракти розчинні у холодній воді, малорозчинні у 96 % етанолі [133].

Методика одержання густих екстрактів з сировини катрану коктебельського

100,0 г попередньо висушених та подрібнених катрану коктебельського листків або коренів з розміром частин 0,5-3 мм, заливали 60 % етанолом до утворення "дзеркала" на поверхні. Екстрагували шляхом настоювання рослинної сировини катрану коктебельського листків при кімнатній температурі протягом трьох діб, коренів – протягом семи днів, періодично перемішуючи. Одержану водно-етанольну витяжку фільтрували крізь паперовий фільтр та згущували в роторному вакуумному випаровувачі за температури 50-60 °С до одержання густої витяжки з вмістом вологи 13,35 %.

Отриманий готовий продукт з катрану коктебельського листків – це однорідна густа в'язка маса зеленувато-коричневого кольору із солодкувато-гіркуватим смаком та приємним специфічним запахом; розчинний у холодній воді, малорозчинний у 96 % етанолі.

Отриманий готовий продукт з катрану коктебельського коренів – це однорідна густа в'язка маса жовтувато-коричневого кольору із гіркуватим смаком та сильним специфічним запахом; розчинний у холодній воді, малорозчинний у 96 % етанолі.

5.3 Вивчення гострої токсичності екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і з коренів

Дослідження гострої токсичності густих екстрактів з катрану серцелистого і катрану коктебельського листків, які представлено в таблицях 5.3 і 5.4, проводили за методом В. Б. Прозоровського [123].

Таблиця 5.3 – Динаміка маси тіла мишей (г) після одноразового внутрішньочеревного введення густого екстракту катрану серцелистого листків ($M \pm m$; $n=3$)

Доза екстракту	Маса тіла на 1 день	Маса тіла на 14 день
Самці		
Контроль	20,33 ± 0,33	21,67 ± 0,33
1000 мг/кг	19,67 ± 0,33	21,67 ± 0,33
3000 мг/кг	21,00 ± 0,58	22,33 ± 0,33
5000 мг/кг	21,33 ± 0,33	22,00 ± 0,58
Самки		
Контроль	20,33 ± 0,67	22,00 ± 0,58
1000 мг/кг	19,0 ± 0,00	20,33 ± 0,33
3000 мг/кг	19,67 ± 0,33	22,67 ± 0,33
5000 мг/кг	21,33 ± 0,33	22,00 ± 0,58

В експериментальних тварин контролювали масу тіла на 1 добу (до введення) та через 14 днів після внутрішньочеревного введення досліджуваних екстрактів.

Результати експерименту свідчили про те, що одноразове внутрішньочеревне введення досліджуваних густих екстрактів мишам обох статей у дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг та 5000 мг/кг не впливає на динаміку маси

тіла мишей порівняно з контролем. Як дослідні, так і контрольні тварини набирали вагу відповідно до фізіологічної норми.

Таблиця 5.4 – Динаміка маси тіла мишей (г) після одноразового внутрішньочеревного введення густого екстракту катрану коктебельського листків ($M \pm m$; $n=3$)

Доза екстракту	Маса тіла на 1 день	Маса тіла на 14 день
Самці		
Контроль	20,33 ± 0,33	21,67 ± 0,33
1000 мг/кг	20,33 ± 0,88	21,67 ± 0,88
3000 мг/кг	21,00 ± 0,58	22,00 ± 0,58
5000 мг/кг	19,00 ± 0,00	20,33 ± 0,33
Самки		
Контроль	20,33 ± 0,67	22,00 ± 0,58
1000 мг/кг	20,33 ± 0,67	21,67 ± 0,88
3000 мг/кг	21,00 ± 1,00	22,00 ± 1,00
5000 мг/кг	19,33 ± 0,33	21,67 ± 0,33

При зовнішньому огляді тварин не було виявлено ознак патологічних змін їх стану, шерсть та покрови шкіри були чистими, на слизових оболонках та шкірі не спостерігали ушкоджень та запальних уражень.

Протягом експерименту загибелі дослідних тварин не спостерігали. Після введення густих екстрактів з листків катрану серцелистого і катрану коктебельського та до кінця терміну спостережень жодних відхилень у зовнішньому вигляді та токсичних проявів у тварин не було. Тварини були активними, мали гладеньку шерсть та чисту шкіру [202].

Відсутність летальності у тварин свідчить про те, що значення ЛД₅₀ при парентеральному введенні густих екстрактів з листків катрану серцелистого і

катрану коктебельського перевищує максимальну дозу, яку використовували в експерименті, тобто у мишей $LD_{50} > 5000$ мг/кг (табл. 5.5).

Дане значення LD_{50} дозволяє віднести досліджувані екстракти за класифікацією К. К. Сидорова до VI класу токсичності – практично нешкідливі речовини [130].

Таблиця 5.5 – Параметри гострої токсичності густих екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків

Група тварин	Доза, мг/кг	Клас токсичності	Ступінь токсичності	LD_{50} , мг/кг
Катрану серцелистого листків екстракт густий	5000	VI клас	Практично нешкідливі речовини	>5000
Катрану коктебельського листків екстракт густий	5000	VI клас	Практично нешкідливі речовини	>5000

5.4 Дослідження гепатопротекторної та антиоксидантної дії густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського на моделі токсичного гепатиту у щурів

Актуальними проблемами сучасної медицини є захворювання гепатобіліарної системи, лікування яких потребує створення безпечних та фармакологічно ефективних лікарських засобів. Патології печінки є однією з поширених причин захворюваності та смертності населення. Важливу проблему складають ураження печінки токсичного генезу [129, 171, 270, 276].

Комплексне лікування захворювань печінки різного генезу вимагає використання безпечних лікарських засобів, які сприяють збереженню та відновленню пошкоджених тканин печінки – засобів з гепатопротекторною та антиоксидантною активністю, в тому числі рослинного походження.

Цінними компонентами лікарських рослин, які зумовлюють їхню антиоксидантну та гепатопротекторну активність є сполуки фенольного характеру (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти) та амінокислоти [27, 42, 99, 118, 261]. Зазначена група біологічно активних речовин відіграє важливу роль у регуляції оксидативного балансу в організмі людини [226, 251].

З цієї точки зору привертають увагу лікарські рослини роду Катран – катран серцелистий і катран коктебельський, які, згідно з нашими дослідженнями, містять значну кількість сполук фенольної природи (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, дубильні речовини), амінокислоти та аскорбінову кислоту [14, 204, 229].

Вивчення гепатопротекторної активності густих екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків (ГЕКСЛ і ГЕККЛ) і з коренів (ГЕКСК і ГЕККК) проводили на моделі гострого токсичного гепатиту, викликаного ТХМ, який є потужним гепатотоксичним, нефротоксичним і прооксидантним агентом і протягом останніх років широко використовується для індукції гепатотоксичності в експериментальних тварин та для створення гепатоцелюлярної карциноми, фіброзу/цирозу печінки, моделі хімічного гепатиту, моделі ниркової недостатності та нефротоксичності. Механізм пошкодження ТХМ в тканинах можна пояснити окисним ушкодженням, викликаним перекисним окисненням ліпідів, яке починається після перетворення CCl_4 у вільні радикали високотоксичних трихлорметилових радикалів ($\bullet\text{CCl}_3$) і трихлорметилпероксильних радикалів ($\bullet\text{CCl}_3\text{O}_2$) хрому за допомогою ферменту цитохрому P450 [276].

Ураження печінки супроводжувалось статистично значущим підвищенням коефіцієнта маси печінки (КМП) у тварин групи КП відносно ІК, що є результатом зростаючого набряку печінкової тканини і вказує на порушення гемодинаміки.

Застосування ГЕКСЛ, ГЕККЛ та препарату порівняння «Силібініну» приводило до нормалізації даного показника до рівня ІК, що свідчить про зменшення інфільтраційно-деструктивних процесів у печінці (табл. 5.6). КМП у

досліджуваних групах, яких лікували густими екстрактами з коренів, був незначно нижчий в порівнянні з групою тварин КП. Зміни КМП лише у цих групах стосовно групи ІК виявилися достовірними.

Таблиця 5.6 – Вплив густих екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів на виживаність на коефіцієнт маси печінки на моделі гострого тетрахлорметанового ураження печінки у щурів

Показник	ІК	КП	КП+ ГЕКСЛ, 100 мг/кг	КП+ ГЕККЛ, 100 мг/кг	КП+ ГЕКСК, 100 мг/кг	КП+ ГЕККК, 100 мг/кг	КП+ Силібінін, 100 мг/кг
Вживання тварин, %	100	66,67	100	100	100	85,72	100
КМП	2,29* ±0,08	2,84 ±0,20*	2,44 ±0,10	2,51 ±0,09	2,76 ±0,07#	2,71 ±0,30#	2,38 ±0,07*
Примітка. * - статистично вірогідні відмінності відносно патології без лікування (p<0,05); # - статистично вірогідні відмінності відносно інтактних тварин (p<0,05)							

Результати досліджень також свідчать, що введення густих екстрактів катрану в дозі 100 мг/кг та препарату порівняння позитивно вплинули на перебіг токсичного гепатиту. В групах тварин, які отримували ГЕКСЛ, ГЕККЛ, ГЕКСК була зафіксована 100 % виживаність, у групі, яка отримувала ГЕККК – 85,72 %, тоді як у групі КП тільки 66,67 %. Під впливом «Силібініну» виживаність також становила 100 %.

Пероральне введення ТХМ супроводжувалось активацією процесів ПОЛ, про що свідчить підвищення у сироватці крові групи КП таких показників оксидативного стресу – вмісту ТБК-реактивних та КГП (карбонільних груп протеїнів) та зменшенням вмісту ТГ (тіольних (SH-) груп) (табл. 5.7).

При застосуванні гепатотоксиканту спостерігали зменшення активності ферментів антиоксидантного захисту (активність у гомогенаті печінки СОД у 1,7 рази, а каталази в 1,6 рази була меншою порівняно з ІК), що свідчило про розвиток оксидативного стресу (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Вплив густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського на показники оксидативного стресу в сироватці крові та гомогенаті печінки у щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту ($M \pm m$)

Групи тварин	Сироватка крові			Гомогенат печінки	
	ТБК, мкмоль/л	КГП, нмоль/мг протеїну	ТГ, ммоль/л	Каталаза, мкмоль/хв*мг протеїну	СОД, ум.од/мг протеїну
ІК, n=6	8,40 ± 0,38	0,84 ± 0,05	10,2 ± 0,59	90,1 ± 3,85	8,30 ± 0,41
КП, n=6	18,7 ± 0,64*	1,81 ± 0,11*	6,06 ± 0,40*	55,2 ± 2,64*	4,90 ± 0,19*
КП + ГЕKKЛ, n=6	14,6 ± 0,54*#	1,39 ± 0,13*#	7,54 ± 0,47*#	65,2 ± 3,28*#	6,00 ± 0,43*#
КП + ГЕКСЛ, n=6	15,2 ± 0,55*#	1,46 ± 0,11*#	7,37 ± 0,36*#	63,8 ± 2,64*#	5,84 ± 0,33*#
КП + ГЕКСК, n=4	17,6 ± 0,68*	1,60 ± 0,20*	6,82 ± 0,44*	59,7 ± 2,42*	5,52 ± 0,44*
КП + ГЕKKК, n=3	16,9 ± 0,60*	1,53 ± 0,29*	7,02 ± 0,46*	61,4 ± 3,51*	5,64 ± 0,57*
КП + Силібінін, n=6	11,1 ± 0,50*#	1,25 ± 0,09*#	8,21 ± 0,44*#	72,2 ± 2,84*#	6,72 ± 0,22*#

Примітка 1. * – статистично вірогідна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників інтактних тварин; # – статистично вірогідна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників у тварин з тетрахлорметановим гепатитом.
Примітка 2.. n – кількість тварин у групі.

Введення тваринам за умов тетрахлометанового ураження печінки у профілактично-лікувальному режимі густих екстрактів катрану та референс-препарату «Силібініну» сприяло нормалізації біохімічних і функціональних її показників.

ГЕКСЛ, ГЕККЛ, ГЕКСК, ГЕККК, як і «Силібінін», сприяли зниженню продуктів ПОЛ у печінці дослідних тварин. З джерел літератури відомо [14], що здатність зв'язувати і ліквідувати вільні радикали в найвищій мірі притаманна сполукам фенольної природи, які проявляють антиоксидантні властивості [276], і наявні у досліджуваних об'єктах [229].

Лікувально-профілактичне введення ГЕКСЛ, ГЕККЛ за умов тетрахлометанового ураження печінки виявляло виразну антиоксидантну дію (вміст ТБК-реактивів у сироватці крові зменшувався у 1,3 і 1,2 рази, КПП зменшувався у 1,2 і 1,3 рази, вміст ТГ зростав на 17,8 % і 19,6 % відповідно, активність СОД та каталази у гомогенаті печінки збільшувалась відповідно на 19,2 % і 22,5 % та 15,6 % і 18,1 % порівняно з показниками у тварин КП) (табл. 5.7).

ГЕКСК і ГЕККК не проявляли значного антиоксидантного впливу – вищенаведені показники змінювалися не в значній мірі.

Лікувально-профілактичне застосування препарату порівняння «Силібініну» позитивно позначилось на процесах ПОЛ – вміст ТБК-реактивів зменшувався в 1,7 рази, КПП зменшувався у 1,5 рази, вміст ТГ зростав на 26,2 %, активність СОД та каталази у гомогенаті печінки збільшувалась відповідно на 27,08 % та 24,9 % порівняно з показниками групи тварин КП) (табл. 5.7).

Таким чином, експериментально встановлено, що густі екстракти з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського сприяють нормалізації КМ печінки та покращанню біохімічних показників у сироватці крові та гомогенаті печінки при токсичному гепатиті, викликаному ТХМ.

Отже, у результаті комплексу проведених досліджень встановлено, що ГЕКСЛ, ГЕККЛ, ГЕКСК і ГЕККК проявляють гепатопротекторну дію, яка реалізується за рахунок мембраностабілізуювальних та антиоксидантних властивостей БАР екстракту. За виразністю фармакологічного ефекту вони не

значно поступалися препарату порівняння «Силібініну» за антиоксидантною дією та здатністю нормалізувати метаболічні процеси в гепатоцитах. Більш виражений фармакологічний ефект проявляли густі екстракти з листків досліджуваних видів катрану.

5.5 Дослідження антиоксидантної активності густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського *in vitro*

Результати дослідження показали, що густі екстракти листків обох видів катрану порівняно з густими екстрактами коренів продемонстрували кращу здатність поглинати вільний радикал DPPH. Їх значення IC50 було $(358,27 \pm 2,78)$ мкг/мл та $(374,18 \pm 3,57)$ мкг/мл, відповідно. Досліджувана антиоксидантна активність мала дозозалежний ефект як показано у таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Вплив густих екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів на здатність інгібуватим DPPH радикальну активність

Досліджувані зразки	% DPPH радикальна активність					IC50, мкг/мл
	Концентрація досліджуваних зразків, мкг/мл					
	100	200	400	800	1000	
Розчин АсК	43,84	75,86	92,48	94,85	97,88	$118,94 \pm 2,35$
ГЕККЛ	28,41	30,67	54,56	75,38	79,31	$358,27 \pm 2,78$
ГЕККК	21,13	27,09	36,19	39,39	41,19	$514,74 \pm 2,91$
ГЕКСЛ	31,15	34,16	59,12	73,46	77,79	$374,18 \pm 3,57$
ГЕКСК	19,78	25,94	34,83	39,92	43,38	$492,29 \pm 2,45$

Можна зробити висновок, що вміст сполук фенольної природи та антиоксиданта активність є для досліджуваних екстрактів катрану серцелистого і катрану коктебельського досить високими.

Висновки до розділу 5:

1. Розроблено технології одержання густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського. Визначено у досліджуваних екстрактах кількісний вміст суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот, суми фенольних сполук та екстрактивних речовин.

2. Розроблено проекти МКЯ на одержані субстанції «Катрану серцелистого листків екстракт густий», «Катрану серцелистого коренів екстракт густий», які стандартизовано за вмістом фенольних сполук (гідроксикоричних кислот і флавоноїдів).

3. Встановлено, що за результатами визначення гострої токсичності одержані густі екстракти катрану серцелистого і катрану коктебельського за класифікацією К. К. Сидорова можна віднести до VI класу токсичності – практично нешкідливі речовини, $LD_{50} > 5000$ мг/кг.

4. У результаті комплексу проведених досліджень встановлено, що ГЕКСЛ, ГЕККЛ, ГЕКСК і ГЕККК у дозі 100 мг/кг проявляють гепатопротекторну дію, яка реалізується за рахунок мембраностабілізуючих та антиоксидантних властивостей БАР екстракту (сполук фенольної природи), та дещо поступається за активністю препарату порівняння «Силібініну».

5. *In vitro* досліджено антиоксидантну активність густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського. Встановлено, що густі екстракти листків обох видів катрану у порівнянні з густими екстрактами коренів продемонстрували кращу здатність поглинати вільний радикал DPPH.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в наукових публікаціях авторки [101, 133, 202].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукових завдань, що виявляється у комплексному фармакогностичному дослідженні катрану серцелистого і катрану коктейбельського листків і коренів.

1. Уперше проведено комплексне фармакогностичне вивчення, культивованих в Україні видва роду Катран, - катрану серцелистого і катрану коктейбельського листків і коренів і виявлено у досліджувані й сировині : карбонові кислоти, вуглеводи, амінокислоти, сполуки фенольної природи (гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, кокнденсовані дубильні речовини) та ефірні олії.

2. Уперше встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст полісахаридів та амінокислот у катрану серцелистого і катрану коктейбельського листках і коренях. У катрану серцелистого листках виявлено наявність 16 зв'язаних та 15 вільних амінокислот, у катрану коктейбельського листках – по 16 вільних і зв'язаних, у катрану серцелистого коренях – 12 вільних і 17 зв'язаних, у катрану коктейбельського коренях – 13 вільних і 18 зв'язаних амінокислот. З вільних амінокислот у катрану серцелистого листках переважав гістидин; у катрану коктейбельського листках – аргінін і валін; зі зв'язаних амінокислот в обох досліджуваних видах – глютамінова кислота. З вільних амінокислот у катрану серцелистого коренях переважав пролін і валін; у катрану коктейбельського коренях – лізин, пролін і валін; зі зв'язаних амінокислот в обох досліджуваних видах – аспарагінова кислота.

Результати дослідження полісахаридного комплексу катрану серцелистого і катрану коктейбельського листків і коренів показали, що кількісний вміст водорозчинних полісахаридів становив $(12,36 \pm 0,47) \%$ і $(11,27 \pm 0,25) \%$, $(6,95 \pm 0,54) \%$ і $(6,88 \pm 0,36) \%$ та пектинових речовин $(8,58 \pm 0,31) \%$ і $(7,71 \pm 0,31) \%$, $(5,61 \pm 0,43) \%$ і $(5,10 \pm 0,51) \%$ відповідно. У складі полісахаридів катрану серцелистого і катрану коктейбельського листків

встановлено наявність та визначено кількісний вміст, відповідно, 15 і 16 моноцукрів після кислотного гідролізу, з яких ідентифіковано 9 у катрану серцелистого і 10 у катрану коктебельського листках. З вільних цукрів у полісахаридному комплексі катрану серцелистого листків виявлено 7, у катрану коктебельського – 12, ідентифіковано по 3 компоненти. У полісахаридних комплексах катрану серцелистого і катрану коктебельського коренів виявлено 4 і 3 вільних моноцукрів та 8 моноцукрів після кислотного гідролізу.

3. У катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях уперше визначено кількісний вміст аскорбінової кислоти та встановлено компонентний склад і визначено кількісний вміст органічних і жирних кислот. Методом ТШХ у листках обох досліджуваних видів виявлено яблучну, бурштинову, щавлеву, сліди саліцилової кислот; у коренях – лимонну, бурштинову і сліди яблучної кислоти. У катрану серцелистого листках виявлено сліди винної кислоти, у катрану коктебельського листках – сліди лимонної. Методом ВЕРХ у катрану серцелистого листках виявлено і встановлено кількісний вміст піровиноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової і яблучної; у катрану коктебельського листках – винної, піровиноградної, ізолимонної, бурштинової і яблучної; у катрану серцелистого і катрану коктебельського коренях – піровиноградної, лимонної, ізолимонної, бурштинової, яблучної і фумарової.

Визначено кількісний вміст суми органічних і аскорбінової кислот катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, який становив $(3,80 \pm 0,32) \%$ і $(0,80 \pm 0,02) \%$ та $(2,47 \pm 0,12) \%$ і $(0,93 \pm 0,02) \%$; $(2,37 \pm 0,14) \%$ і $(0,54 \pm 0,04) \%$ та $(2,39 \pm 0,36) \%$ і $(0,64 \pm 0,06) \%$ відповідно.

У катрану серцелистого листках ідентифікували та встановили кількісний вміст 7 жирних кислот, у катрану коктебельського – 12, у катрану серцелистого коренях – 10, у катрану коктебельського – 6 жирних кислот. В усіх досліджуваних об'єктах вміст ненасичених жирних кислот переважав над насиченими. Серед ненасичених жирних кислот домінувала α -ліноленова кислота, серед насичених – пальмітинова.

4. Спектрофотометричним методом у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях визначено кількісний вміст суми фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів, танінів і поліфенолів, який становив $(6,51 \pm 0,12) \%$, $(7,18 \pm 0,14) \%$, $(0,99 \pm 0,02) \%$ і $(1,08 \pm 0,06) \%$; $(3,02 \pm 0,12) \%$, $(2,82 \pm 0,02) \%$, $(0,78 \pm 0,05) \%$ і $(0,71 \pm 0,02) \%$; $(4,80 \pm 0,12) \%$, $(4,52 \pm 0,12) \%$, $(0,63 \pm 0,04) \%$ і $(0,78 \pm 0,02) \%$; $(2,39 \pm 0,02) \%$, $(2,12 \pm 0,02) \%$, $(0,96 \pm 0,12) \%$ і $(0,92 \pm 0,12) \%$ та $(4,06 \pm 0,03) \%$, $(3,98 \pm 0,09) \%$, $(2,22 \pm 0,10) \%$ і $(2,44 \pm 0,05) \%$ відповідно. Методом ВЕРХ визначено індивідуальні фенольні сполуки у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського: компоненти дубильних речовин (епігалокатехін, галокатехін, катехін, епікатехін, катехін галат, епікатехін галат), вільні галову і елагову кислоти; гідроксикоричні кислоти (хлорогенову, кофейну, сирінгову, *p*-кумарову, синапову, ферулову, цинамову, хінну), флавоноїди (рутин, лютеолін, неогесперидин, кверцетин, нарингін, кемпферол, ізокверцитрин).

5. Методом ГХ/МС встановлено якісний склад та визначено кількісний вміст летких сполук сировини досліджуваних видів катрану серцелистого і катрану коктебельського. У катрану серцелистого листках виявлено 33 компоненти, з яких 25 ідентифіковано; у катрану коктебельського листках – 28 компонентів, 15 ідентифіковано. Спільними компонентами летких сполук листків досліджуваних видів є: β -фарнезен, β -іюнон, бісаболол оксид А, дибутилфталат, фітон, 3-метил-2-(3,7,11-триметилдодецил) фуран, *n*-гексадеканова кислота, фітол, 2-етилгексилгідрогенфталат, генейкозан, нонакозан.

6. У сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського виявлено по 11 макро- та мікроелементів. З макроелементів у досліджуваних видів ідентифіковано калій, кальцій, магній та натрій, з мікроелементів – манган, ферум, цинк, купрум, нікол, хром і силіцій. Домінують у досліджуваній сировині калій і кальцій з макроелементів, ферум – з мікроелементів. Вміст макроелементів у катрану серцелистого і катрану коктебельського листках і коренях знаходився у наступній залежності: $K > Ca > Na > Mg$; мікроелементів (у

листяках) – Fe>Si>Mn>Ni>Zn>Cu>Cr; у коренях катрану серцелистого – K>Ca> Mg >Na; мікроелементів (у коренях) – Fe>Si>Mn>Ni>Zn>Cr >Cu.

7. Уперше встановлено основні діагностичні морфологічні та анатомічні ознаки катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів, виявлено основні макроскопічні і мікроскопічні діагностичні ознаки. Визначено основні числові показники катрану серцелистого і катрану коктебельського листків і коренів. Розроблено проекти МКЯ «Катрану серцелистого листки» і «Катрану серцелистого корені».

8. Визначено оптимальні умови одержання густих екстрактів з листків і з коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського. Розроблено проекти МКЯ «Катрану серцелистого листків екстракт густий» і «Катрану серцелистого коренів екстракт густий», які стандартизовано за вмістом гідроксикоричних кислот і флавоноїдів. Проведено фармакологічні дослідження густих екстрактів з листків і коренів катрану серцелистого і катрану коктебельського, встановлено наявність гепатопротекторної та антиоксидантної активності за умов *in vivo* та *in vitro*. За класифікацією К. К. Сидорова досліджувані екстракти віднесено до VI класу токсичності – практично нешкідливі речовини, ЛД₅₀>5000 мг/кг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алелопатичний потенціал рослин роду *Crambe* L. (*Brassicaceae* Burnett) колекції Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України / Н. Я. Левчик, Д. Б. Рахметов, А. В. Любінська, Н. Є. Горбенко. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2019. Т. 29, № 5. С. 40-46.
2. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов : в 2 т. / А. О. Сырвая, Л. Г. Шаповал, В. А. Макаров и др. Х. : Щедра садиба плюс, 2015. Т. 2. 268 с.
3. Анатомічна будова підземних органів катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch) / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов, О. Л. Демидяк. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 3. С. 14-21.
4. Бойцова Т. М., Назарова О. М. Обоснование условий экстракции полисахаридов из настоя семени льна. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 8-1. С. 14-18.
5. Василичук О. Я., Слободянюк Л. В., Демидяк О. Л. Вміст цукрів у листках катрану серцелистого. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 16-17.
6. Вдовиченко В. І., Острогляд Т. В. Вітамінопрофілактика: користь, марність, шкідливість. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 4. С. 56-63.
7. Вережкина И. В., Точилкин А. И., Попова Н. А. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты. *Современные методы биохимии*. М. : Медицина, 1977. С. 223-231.
8. Вивчення гідроксикоричних кислот в бульбах ряду сортів роду жоржина / Н. І. Ільїнська, Т. М. Гонтова, І. В. Грищенко, Я. С. Кічимасова. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (5). С. 109-113.

9. Вивчення жирних кислот трави анісу звичайного / У. А. Умаров, С. В. Колісник, О. О. Алтухов та ін.. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. Т. 18, вип. 4 (72). С. 56-58.

10. Вміст амінокислот у сировині деяких видів родини *Asteraceae* / С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, Р. Ю. Басараба та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 1. С. 44-50.

11. Вміст органічних кислот у лікарських рослинах / О. В. Скринчук, І. М. Івасюк, Л. В. Костишин, С. М. Марчишин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 50-51.*

12. Вміст речовин вторинного синтезу у деяких видах лікарських рослин / М. Когут, Л. Ляшенко, О. Скринчук, Л. Костишин. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 195-196.*

13. Вовченко М. Н., Исаева А. С. Роль омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и терапии хронических неинфекционных заболеваний. *Рациональна фармакотерапія*. 2017. № 4. С. 25-33.

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

15. Гайдай І. В. Фенольні сполуки продуктів переробки плодів дерену. *Товари і ринки*. 2012. Вип. 1. С. 110-116.

16. Гузьо Н. М., Ковальська Н. П., Грицик А. Р. Дослідження дубильних речовин парила звичайного. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 3. С. 97-103.

17. Гурьев А. М. Химико-фармакологическое исследование полисахаридов высших растений и перспективы их использования в терапии злокачественных новообразований : дисс. ... д. фарм. н. 14.04.02; 14.03.06 / Пятигорск. 2011. 315 с.

18. Дев'яткіна Т. О., Дев'яткіна Н. М., Важнича О. М. Протективна дія екстракту *Brassica oleracea* при навантаженні організму ітрієм. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 3, т. 1 (137). С. 125-128.
19. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 2. X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
20. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр. 1 вид., Доповн. 2. X. : Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр. 2008. 620 с.
21. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., доп. 1. X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
22. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., Т. 3. X. : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. 732 с.
23. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., Т. 1. X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
24. Дідух Я. П. Катран коктебельський. Червона книга України. Рослинний світ. К.: Глобалконсалтинг, 2009. С. 360.
25. Добреля Н., Шатиркіна Т. Використання лабораторних тварин у доклінічних фармакологічних дослідженнях: стан та перспективи. *Вісник фармакології та фармації*. 2006. С. 35-40.
26. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. члена-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
27. Дослідження антиоксидантної активності екстрактів лікарських рослин / К. М. Середюк, Н. Є. Стадницька, О. С. Яремкевич та ін. *Вісник*

Національного університету "Львівська політехніка". Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування : збірник наукових праць. 2016. № 841. С. 228-232.

28. Дослідження вмісту амінокислот і полісахаридів у надземних і підземних органах первоцвіту весняного / Л. Г. Шостак, С. М. Марчишин, М. І. Луканюк, О. Л. Демидяк. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4 (65). С. 47-53.

29. Дослідження вмісту вуглеводів у плодах маслинки багатоквіткової (*Elaeagnus multiflora* L.) та маслинки вузьколистої (*Elaeagnus angustifolia* L.) / Є. М. Гергель, О. Ю. Коновалова, Т. В. Джан, Є. А. Васюк. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 6. С. 96-98.

30. Дослідження вмісту флавоноїдів в рослинній сировині *Cirsium arvense* (L.) SCOP. / Я. В. Попова, О. В. Мазулін, Г. В. Мазулін, А. О. Остапенко. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. С. 102-108.

31. Дослідження вуглеводів кореневищ і коренів та трави родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.) / С. М. Марчишин, В. В. Кудря, І. С. Дахим, О. В. Зарічанська. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 1. С. 93-99.

32. Дослідження гідроксикоричних кислот підземних органів катрану серцелистого та катрану коктебельського / О. Я. Скринчук, С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, М. М. Когут. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 4. С. 91-95.

33. Дослідження елементного складу підлісника європейського та астранції великої / Н. І. Легінь, Т. І. Коляджин, Л. М. Грицик, А. Р. Грицик. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 2. С. 112-116.

34. Дослідження жирнокислотного складу деяких рослин родини айстрові (*Asteraceae*) / С. М. Марчишин, Н. А. Гудзь, Р. Ю. Басараба, Т. Я. Ярошенко. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 1. С. 43-50.

35. Дослідження полісахаридних комплексів рослин родини *Asteraceae* / С. М. Марчишин, О. Л. Демидяк, І. С. Дахим та ін. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015. Т. 10, № 4 (15). С. 31-36.

36. Дослідження фенольних сполук та інших метаболітів у листках *Spiraea media* FRANZ SCHMIDT / Н. М. Белемець, В. П. Грахов, З. Г. Бонюк, М. М. Федорончук. *Таврійський науковий вісник*. 2014. № 88. С. 24-29.
37. Дослідження фенольних сполук хризантеми садової багаторічної (*Chrysanthemum* × *Hortorum* Bailey) / С. М. Марчишин, О. Л. Демидяк, О. В. Полонець, М. С. Гарник. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 2. С. 48-53.
38. Дослідження флавоноїдів первоцвіту весняного (*Primula veris* L.) / С. М. Марчишин, Л. Г. Шостак, М. І. Луканюк, І. М. Тимченко. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2, 3 (23). С. 104-106.
39. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20.
40. Дроздова И. Л., Лупилина Т. И. Аминокислотный состав травы икотника серого. *Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация*. 2015. № 1. С. 125-128.
41. Дудченко Д. Г., Козьяков А. С., Кривенко В. В. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: справочник. Киев : Наукова думка, 1989. С. 106.
42. Експериментальне вивчення антиоксидантної та гепатопротекторної активності екстракту з трави *Polygonum persicaria* L. / І. А. Лукіна, А. В. Мазурін, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтіярова. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 3 (49). С. 60-65.
43. Елементний склад квіток та листків хризантеми садової багаторічної (*Chrysanthemum* × *hortorum* Bailey) / С. М. Марчишин, О. В. Полонець, М. С. Гарник, О. Л. Демидяк. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 5 (52). С. 46-49.
44. Елементний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, О. Л. Демидяк, В. О. Юрчик. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, проф. Ніни

Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) (Київ, 20-21 лютого 2020 р.). К. : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 115-117.

45. Ена А. А. Природная флора Крымского полуострова: монография. Симферополь : Н. Ореанда, 2012. 232 с.

46. Жирнокислотний склад насіння ріпаку з трансгеном сур11A1 цитохрому P450SCC / Л. О. Сахно, А. М. Остапчук, В. В. Клочко, М. В. Кучук. *Біотехнологія*. 2012. Т. 5, № 5. С. 27-33.

47. Заверуха Б.В. Квіти дванадцяти місяців. К.: Урожай, 1986. 176 с.

48. Зайченко Г. В. Роль інозитолів у менеджменті синдрому полікістозних яєчників залежно від репродуктивних планів жінки. *Здоров'я України. «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія»*. 2021. № 3 (44). С. 25-26.

49. Залигіна Є. В., Подплетня О. А., Соколова К. В. Дослідження поліфенольних сполук у складі густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 2 (55). С. 70-73.

50. Зверев Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 4. С. 5-13.

51. Зернов А. С. Флора Северо-Западного Кавказа. М. : Тов-во науч. изд. КМК, 2006. С. 299-300.

52. Идентификация органических кислот методом ТСХ в извлечениях из растительных объектов / О. В. Тринеева, И. И. Сафонова, Е. Ф. Сафонова, А. И. Сливкин. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2013. Т.13. Вып. 6. С. 896-901.

53. Исследование полисахаридов пармелии жемчужной слоевищ / В. А Пинкевич, А. А. Кисличенко, Е. Н. Новосел, В. С. Кисличенко. *Вестник ВГМУ*. 2017. Т. 16, № 1. С. 111-116.

54. Ільїнська А. П., Дідух Я. П., Бровдій В. М. *Crambe aspera* M. Vieb. – катран шершавий. *Екофлора України*. К. : Фітосоціоцентр, 2007. Т. 5. С. 152-153.

55. Ільїнська А. П., Дідух Я. П., Бровдій В. М. *Crambe koktebelica* – катран коктебельський. *Екофлора України*. К. : Фітосоціоцентр, 2007. Т. 5. С. 148-149.

56. Ільїнська А. П., Дідух Я. П., Бровдій В. М. *Crambe tataria* Sebeok – катран татарський. *Екофлора України*. К.: Фітосоціоцентр, 2007. Т. 5. С. 156-157.
57. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Мінеральний склад листя кабачків. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 148-152.
58. Каліста М. С., Щербакова О. Ф., Попович А. В. Морфологічні особливості плодів *Crambe koktebelica* та *Crambe mitridatis* (*Brassicaceae*). *Укр. ботан. журн.* 2014. Т. 71, № 2. С. 188-195.
59. Калістра М. С., Щербакова О. Ф. Біоморфогенез *Crambe koktebelica* (JUNGE) N. BUSCH в умовах карадазького природного заповідника. *Інтродукція рослин*. 2012. № 4. С. 16-24.
60. Карпюк У. В., Кисличенко В. С. Дубильні речовини шкірки та ендосперму насіння гіркокаштану кінського. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (5). С. 113-118.
61. Карпюк У. В. Дослідження вмісту жирних кислот в сировині кукурудзи звичайної деяких видів. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 1. С. 159-161.
62. Каталог рослин відділу нових культур / Відп. ред. Д. Б. Рахметов. К. : Фітосоціоцентр, 2015. 112 с.
63. Катран – миролюбивый заменитель хрена [Електронний ресурс] Ботаничка. URL: <https://www.botanichka.ru/article/katran-miroljubivyyiy-zamenitel-hrena/> (дата звернення: 17.04.2021). Назва з екрану.
64. Катран приморський [Електронний ресурс] Пряные и лекарственные растения. URL: https://xn--b1afig0bh2a6b.xn--p1ai/catalog/garden_herbs.html/nid/777 (дата звернення: 21.04.2021). Назва з екрану.
65. Катран: выращивание, польза, особенности [Электронный ресурс] Катран – лучшая альтернатива хрену. URL: <https://agrostory.com/info-centre/fans/katran-luchshaya-alternativa-khrenu/> (дата звернення: 21.04.2021). Назва з екрану.

66. Козачок С. С. Дослідження фенольних сполук у зборі антиалергічному методом ВЕРХ. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1 (29). С. 34-39.
67. Коновалова О. Ю., Гергель Є. М., Колядич О. П. Дослідження органічних кислот у деяких рослинах родини *Elegnaseae*. *Запорозж. мед. журн.* 2012. № 4 (73). С. 107-108.
68. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. химии*. 1990. № 2. С. 88-91.
69. Котов М. И. Род Катран – *Crambe* L. Определитель высших растений Украины. Киев : Наукова думка, 1987. С. 112.
70. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии. М. : Высшая школа, 1980. 272 с.
71. Кроткова О. А., Бомбела Т. В., Петриченко В. М. Сравнительное изучение липофильных веществ растений рода *Euphrasia* L. *Химия растительного сырья*. 2014. № 1. С. 147-151.
72. Крутських А. А., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту флавоноїдів у льонку звичайного (*Linaria vulgaris* Mill.) траві. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 56-58.
73. Куликов А. Ю. Тонкошарова хроматографія: теоретичні основи та практичне використання. Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. 260 с.
74. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меншикова. М. : Медицина, 1987. 368 с.
75. Левицкий А. П., Вертикова Е. К., Селиванская И. А. Хлорогеновая кислота: биохимия и физиология. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2010. № 2. С. 6-20.
76. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзінський. К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. 544 с.
77. Луканюк М. І., Марчишин С. М. Жирнокислотний склад листків деяких видів рослин родини Липові. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 1-2 (18-19). С. 62-66.

78. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / М. В. Погорелов, В. І. Бумейстер, Г. Ф. Ткач та ін. Суми : Вид-во СумДУ, 2010. 147 с.

79. Марчишин С. М., Сіра Л. М., Челін Н. В. Аналіз амінокислотного складу листків, плодів та кореневищ і коренів любистку лікарського (*Levisticum officinale* Koch.). *Актуальні проблеми профілактичної медицини: збірник наукових праць, присвячений 95 річчю проф. В. П. Крамаренка*. Львів, 2011. С. 120-124.

80. Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М. Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики*. 2020. Т.13, № 2 (33). С. 225-229.

81. Марчишин С. М., Гарник М. С., Калушка О. Б. Визначення вмісту аскорбінової та вільних органічних кислот у траві розхідника звичайного (*Glechoma hederacea* L.). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2 (22). С. 38-41.

82. Марчишин С. М., Гусак Л. В., Бердей Т. С. Дослідження кислот гідроксикоричних трави чистецю Зібольда. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 8, № 3. С. 13-16.

83. Марчишин С. М., Гусак Л. В., Бердей Т. С. Дослідження флавоноїдів у траві та кореневих бульбах чистецю Зібольда (*Stachys sieboldii* MIQ.). *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 1. С. 27-30.

84. Марчишин С. М., Кошова О. Ю. Гепатопротекторна активність екстракту пирію повзучого. *Фармацевтичний журнал*. 2006. № 6. С. 80-83.

85. Марчишин С. М., Слободянюк Л. В., Івасюк І. М. Дослідження фенольних сполук у траві і бульбах смикавцю їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.). *Фітотерапія. Часопис*. 2019. № 1. С. 89-92.

86. Марчишин С. М., Стойко Л. І. Визначення фенольних сполук у траві *Centaurium erythraea* Rafn. методом ВЕРХ. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 15–17.

87. Марчишин С. М., Стойко Л. І. Пігментний склад ліпофільної фракції трави золототисячника звичайного. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 65-68.

88. Марчишин С. М., Стойко Л. І., Мосула Л. М. Визначення флавоноїдів тирличу хрещатого трави (*Gentiana cruciata* L.). *Фітотерапія. Часопис*. № 2. 2018. С. 58-61.

89. Марчишин С. М., Козачок С. С. Визначення вмісту вуглеводів у зборі антиалергійному. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 3. С. 78-82.

90. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк и др. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16-19.

91. Методика підготовки та проведення лабораторних занять з фармакогнозії: навч.-метод. посіб. : у 2 т. / В. С. Кисличенко, С. М. Марчишин, З. І. Омельченко та ін.; за ред. В. С. Кисличенко, С. В. Огарь. Тернопіль : ТДМУ, 2016. Т. 1. 395 с.

92. Методика підготовки та проведення лабораторних занять з фармакогнозії: навч.-метод. посіб. : у 2 т. / В. С. Кисличенко, С. М. Марчишин, З. І. Омельченко та ін.; за ред. В. С. Кисличенко, С. М. Марчишин. Тернопіль : ТДМУ, 2018. Т. 2. 304 с.

93. Методы биохимических исследований растений / А. И. Ермаков, В. В. Арисимович, Н. П. Ярошенко и др. под ред. А. И. Ермакова. 3-е изд., перераб. и доп. Л. : Агропромиздат, 1987. 430 с.

94. Михайлова О. А., Бирюлова Е. Г. Особенности анатомического строения вегетативных органов некоторых охраняемых видов рода *Crambe* L. *Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада*. 2013. Т. 108. С. 83-88.

95. Михеев А. Д. Катран коктебельский. Красная книга Российской Федерации (растения и грибы). М. : Тов-во науч. изд. КМК, 2008. С. 135-136.

96. Морозкина Т. С., Мойсеенок А. Г. Витамины. Монография. Минск : Асар, 2002. 112 с.

97. Москаленко А. М., Попова Н. В. Дослідження органічних кислот сировини безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*). *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4 (61). С. 65-69.

98. Мусієнко, С. Г., Кисличенко В. С. Дослідження фенольних сполук сировини лавра благородного. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23 (4). С. 341-344.

99. Набока О. І., Хуарі С. З., Кошова О. Ю. Гепатопротекторна дія екстракту ласкавцю золотистого за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2 (43). С. 72-77.

100. Нечитайло В.А., Кучерява Л.Ф. Ботаніка. Вищі рослини. К. : Фітосоціоцентр. 2005. 432 с.

101. Обґрунтування вибору екстрагенту для вилучення комплексу біологічно активних речовин з катрану серцелистого листків і коренів / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, М. М. Васенда та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 4. С. 66-69.

102. Определение аскорбиновой кислоты и органических кислот в желудочных сборах различных производителей Украины / В. С. Кисличенко, А. И. Федосов, А. А. Кисличенко, Е. Н. Новосел. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 12-15.

103. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. 2-е изд., стереот. К. : Фитосоциоцентр, 1999. 548 с.

104. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Кількісне визначення суми органічних кислот в настоянках з сировини поширених видів рослин за допомогою потенціометрії. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 4. С. 61-65.

105. Основы микротехнических исследований в ботанике: справочное руководство / Р. П. Барыкина и др. М. : МГУ, 2000. 127 с.

106. Отримання культури рослин *in vitro* зникаючого виду *Crambe steveniana* та вивчення впливу асептичних умов культивування на їх біохімічний склад / Н. О. Пушкарьова, М. С. Каліста, В. Б. Белокурова,

М. В. Кучук. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія»*. 2016. Вип. 27. С. 155-162.

107. Оценка эквивалентности методов определения дубильных веществ, используемых для анализа лекарственного растительного сырья / Н. П. Антонова, А. М. Калинин, С. С. Прохвятилова и др. *Ведомости НЦЭСМП*. 2015. С. 11-15.

108. Пазюк, Д.-М. В., Вельма В. В., Кисличенко В. С. Дослідження гідроксикоричних кислот в коренеплодах моркви посівної. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (5). С. 172-176.

109. Панасенко О. І., Горяча Л. М., Гуцол В. В. Дослідження органічних кислот у сировині амброзії полинолістої. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 1. С. 16-18.

110. Парашук Е. А., Марчишин С. М., Слободянюк Л. В. Дослідження летких компонентів бедринцю ломикаменевого (*Pimpinella saxifrage* L.). *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20. № 4. С. 107-113.

111. Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С. В. Шевчук, О. О. Пентюк, Р. А. Мусін, Н. В. Заїчко; заявник та патентовласник Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. 2 с.

112. Перспективність створення фітопрепаратів на основі катрану серцелистого / О. Я. Скринчук, О. Ю. Ткачук, А. О. Паламар, Н. А. Гудзь. *VIMCO JOURNAL* (Присвячено 75-річчю Буковинського державного медичного університету). Чернівці. 2019. С. 437.

113. Петрова С. Н., Кузнецова А. А. Состав плодов и листьев смородины черной *Ribes nigrum* (обзор). *Химия растительного сырья*. 2014. № 4. С. 43-50.

114. Пінкевич В. О., Журавель І. О., Бурда Н. Є. Дослідження амінокислотного складу сировини матіоли дворогої (*Matthiola bicornis* (Sibth. & Sm.) DC.) сорту Цариця ночі. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 3 (85). С. 48-53.

115. Позднякова Т. А., Бубенчиков Р. А. Исследование эфирного масла герани сибирской (*Geranium sibiricum* L.). *Фундаментальные исследования*. 2014. № 3-3. С. 539-542.

116. Попова Н. В., Ткаченко М. Ф., Липовецький П. В. Дослідження летких сполук цмину піскового. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23 (4). С. 363-369.

117. Попова Я. В., Мазулін О. В. Спектрофотометричне визначення вмісту флавоноїдів в траві *Cirsium vulgare* (SAVI) TEN. та *Cirsium arvense* (L.) SCOP. *Молодий вчений*. 2015. № 5 (20). Ч. 4. С. 48-50.

118. Попович В. П., Громовик Б. П., Сятиня В. А. Гепатопротекторний потенціал рослин: монографія. Київ : Інтерсервіс, 2012. 188 с.

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

120. Прахова Т. Я. Новая нетрадиционная масличная культура – Крамбе абиссинская. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2013. Т. 8, № 106. С. 8-10.

121. Прахова Т. Я. Экологическое изучение сортов крамбе в условиях лесостепи Среднего Поволжья. *Международный сельскохозяйственный журнал*. 2021. Т. 64, № 2 (380). С. 65-68.

122. Прахова Т. Я., Прахов В. А. Влияние элементов технологии возделывания на продуктивность крамбе абиссинской в условиях Среднего Поволжья. *Международный сельскохозяйственный журнал*. 2021. Т. 64, № 3 (381). С. 62-64.

123. Прозоровский В. Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ. СПб, 1992. 42 с.

124. Пушкарьова Н. О. Розробка способів мікроклонального розмноження та вивчення впливу культивування *in vitro* на біохімічні властивості та генетичну

мінливість рослин рідкісних видів роду *Crambe* : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.20. Київ, 2017. 155 с.

125. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М. : МедиаСфера, 2006. 312 с.

126. Рева М. Л., Рева Н. Н. Дикі їстівні рослини України. Київ : Наукова думка, 1976. С. 68-69.

127. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ч. 1 / под общ. ред. А. Н. Миронова. М. : Гриф и К. 2012. 944 с.

128. Савич А. О., Марчишин С. М., Лемішка Т. І. Вивчення амінокислотного складу збору лікарських рослин з антидіабетичною активністю. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 4. С. 96-102.

129. Сенюк І. В., Кравченко В. М., Ткаченко О. В. Вивчення антиоксидантної та антицитолітичної активності екстракту з листя сливи домашньої. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022. Т. 26, № 1. С. 12-16.

130. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикология новых промышленных химических веществ*. М., 1973. Вып. 13. С. 47-57.

131. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина и др. *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 28. С. 4-12.

132. Скринчук О. Я. Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук у коренях катрану коктебельського і картану серцелистого. *«Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи»* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 вересня 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 255-256.

133. Скринчук О. Я., Васенда М. М., Марчишин С. М. Технологічні аспекти одержання густих екстрактів із катрану коктебельського і катрану серцелистого листків. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 8 квітня 2022 р.. Х. : НФаУ, 2022. С. 82-83.

134. Скринчук О. Я., Демидяк О. Л., Мілян І. І. Спектрофотометричне визначення кількісного вмісту фенольних сполук у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 18 лютого 2022 р. Київ, 2022. Т. 2. С. 212-214.

135. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84.

136. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Гудзь Н. А. Дослідження органічних кислот у листках катрану серцелистого (*Crambe cordifolia* Steven) та катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармац. працівника України, 19-20 вересня 2019 р. Харків, 2019. С. 234-235.

137. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Юрчик В. О. Дослідження кислот гідроксикоричних у листках катрану серцелистого. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль : ТНМУ, 2019. С. 66-67.

138. Смойловська Г. П. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту карбонових кислот у листі *Urtica dioica* L. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 48-51.

139. Солодовниченко Н. М., Журавльов М. С., Ковальов В. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2001. 408 с.

140. Спектрофотометрическое определение флавоноидов в растительном сырье / А. В. Булатов, М. Т. Фалькова, М. О. Пушина и др. *Аналитика и контроль*. 2012. Т. 16, № 4. С. 358-362.

141. Справочник по ботанической микротехнике: основы и методы / Р. П. Барыкина и др. М. : МГУ, 2004. 311 с.

142. Стан забезпеченості макро- і мікроелементами у практично здорових людей різного віку / Ю. В. Гавалко, М. С. Романенко, Л. Л. Синєок та ін. *Проблемы старения и долголетия*. 2015. 24. № 3-4. С. 266-278.

143. Станкевич С. В., Вільна В. В., Кава Л. П. Поширеність шкідливих комах на крамбе (*Brassicaceae: Crambe abyssinica* Hochst.) – новій олійній культурі у східному лісостепу України. *Вісник Харківського національного аграрного університету. Серія «Фітопатологія та ентомологія»*. 2016. № 1-2. С. 96-102.

144. Стеценко Н. О., Краєвська С. П. Характеристика комплексу слизоутворюючих полісахаридів, екстрагованих з насіння льону. *Науковий журнал «ЛОГОΣ. Мистецтво наукової думки»*. 2018. №1. С. 165-167.

145. Стойко Л. І. Фармакогностичне дослідження золототисячника звичайного (*Centaurium erythraea* Rafn.) і тирлича хрещатого (*Gentiana cruciata* L.) родини *Gentianaceae* : дис. ... канд. фарм. н.: 15.00.02 / НФаУ. Х., 2018. 167 с.

146. Ульянова А. А., Кузьмичева Н. А. Влияние способа приготовления извлечения на результаты количественного определения дубильных веществ в коре дуба. *Вестник фармации*. 2018. № 1 (79). С. 11-17.

147. Умаров Ю. А., Колісник С. В., Коретнік О. І. Дослідження моносахаридного складу полісахаридних комплексів, виділених з трави анісу звичайного. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнар. наук.-практ.

конф., присвяч. пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова, 25 березня 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 223-224.

148. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. 3-є вид., переробл. і доповн. К. : МОРІОН, 2016. 1952 с.

149. Федоровська М. І., Половко Н. П., Леочко Н. С. Дослідження з розробки технології настойки «Стимуфїт», призначеної для застосування при телогеновій алопеції. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 34-40.

150. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Дослідження жирнокислотного складу часнику листя та цибулин. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 4. С. 5-9.

151. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С., Музафаров Е. Н.; отв. ред. Е. И. Маевский. Пушино: Synchronobook, 2013. 310 с.

152. Хімічний склад поліфенольних сполук у траві деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok. et Krytzka) / І. Ф. Дуюн, О. В. Мазулін, Т. В. Опрошанська, Г. В. Мазулін. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 1. С. 80-87.

153. Хохлова К. О. Розробка і валідація методики кількісного визначення суми флавоноїдів у настойці. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 93-97.

154. Цикало Т. О., Тржецинський С. Д. Дослідження фенольних сполук рижію посівного (*Camelina sativa* (L.) Crantz) та рижію дрібноплодоного (*Camelina microcarpa* Andrz.). *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 4. С. 18-24.

155. Челін Н. В., Марчишин С. М. Дослідження вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку лікарського (*Levisticum officinale* Koch.). *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 3. С. 13-16.

156. Червона книга України. Рослинний світ / за ред. Я. П. Дідуха. К. : Глобалконсалінг, 2009. 900 с.

157. Шестопалова Н.Н. Изучение полисахаридов травы *Acroptilon repens* L. флоры Тульской области. Научный результат. *Медицина и фармация*. 2018. Т. 4, № 1. С. 70-76.

158. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77-82.

159. Щербакова О. Ф., Калистая М. С. Структурно-функциональная организация многолетних цветоносных побегов монокарпика *Crambe koktebelica* (JUNGE) N. BUSCH. *Промышленная ботаника*. 2013. Вып. 13. С. 102-108.

160. Эритропозиндуцирующая активность полисахаридов *Tussilago farfara* L. на фоне комбинированного применения цисплатина и этопозида / Е. А. Сафонова, К. А. Лопатина, Т. Г. Разина и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2017. № 16 (4). С. 42-48.

161. A review on the modification of polysaccharide through graft copolymerization for various potential applications / D. Kumar, J. Pandey, V. Raj, P. Kumar. *The Open Medicinal Chemistry Journal*. 2017. № 11. P. 109-126.

162. Accumulation of nutrients in the raw of *Crambe* L. species / O. Vergun, O. Shymanska, D. Rakhmetov et al. *Agr. bio. div. Impr. Nut., Health Life Qual.*, 2019. P. 323-332.

163. Akusu O. M., Wordu G. O. Physicochemical properties and fatty acid profile of *Allanblackia* seed oil and African pear pulp oils. *International Journal of Biotechnology and Food Science*. 2019. Vol. 7, №. 2. P. 14-22.

164. Alves M. J. Ferreira I. C., Froufe H. J. Antimicrobial activity of phenolic compounds identified in wild mushrooms, SAR analysis and docking studies. *Journal of applied microbiology*. 2013. Vol. 115, № 2. P. 346-357.

165. Amelioration of neurodegeneration and cognitive impairment by lemon oil in experimental model of stressed mice / N. Falls, D. Singh, F. Anwar et al. *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 106. P. 575-583.

166. Analysis of carbohydrates in *Saponaria officinalis* L. using GC/MS method / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn et al. *Pharmacia*. 2021. № 68 (2). P. 339-345.

167. Analysis of carboxylic acids of *Crambe cordifolia* Steven / S. Marchyshyn, L. Slobodianiuk, L. Budniak, O. Skrynychuk. *Pharmacia*. 2021. № 68 (1). P. 15-21.

168. Analysis of Fatty Acid Composition of Crude Seed Oil of *Lactuca sativa* L. by GC-MS and GC Methods / S. Afsharypuor, M. Ranjbar, M. Mazaheri et al. *Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 4, № 2. P. 95-98.

169. Analysis of organic acids of tricarboxylic acid cycle in plants using GC/MS, and system modeling / K. Vinod, S. Anket, B. Renu et al. *J. of Analytical Sci. and Technology*. 2017. Vol. 8. P. 20.

170. Analysis of phenolic compounds from *Polymnia sonchifolia* Poepp. et Endl. leaves by HPLC-method / S. Marchyshyn, N. Hudz, I. Dakhym et al. *The Pharma Innovation Journal*. 2017. № 6 (7). C. 980–983.

171. Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis / Yu.-L. Bao, L. Wang, H.-T. Pan et al. *Front Physiol*. 2021. № 12. P. 666138.

172. Anti-diabetic polysaccharides from natural sources: a review / P.-Ch. Wang, Sh. Zhao, B.-Y. Yang et al. *Carbohydrate Polymers*. 2016. Vol. 148. P. 86-97.

173. Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids / Y. Zhao, J. Wang, O. Balleve et al. *Hypertens. Rec*. 2012. Vol. 35, № 4. P. 370-374.

174. Antitumor and immunomodulatory activities of the hot water-soluble polysaccharides from lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) seeds / Ya. Zheng, Q. Wang, X. Lu et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016. Vol. 100. P. 133.

175. Application of HPLC method in the determination of amino acids in the some medicinal plants / L.V. Slobodianiuk, L.I. Budniak, S.M. Marchyshyn, L.V. Kostyshyn, O. Ya. Skrynychuk. *Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 травня 2021 р. Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 58-59.*

176. Artus N. N. Arsenic and cadmium phytoextraction potential of crambe compared with Indian mustard. *Journal of Plant Nutrition*. 2006. Vol. 29. P. 667-679.
177. Assessment of antioxidant and antimicrobial activities of *Crambe* spp. during vegetation / O. Vergun, D. Rakhmetov, O. Shymanska et al. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. 2021. № 20 (2). P. 197-211.
178. Assessment of ultrasound-assisted extraction of crambe seed oil for biodiesel synthesis by *in situ* interesterification / G. R. Tavares, T. B. Massa, J. E. Gonçalves et al. *Renew Energy*. 2017. Vol. 111. P. 659-665.
179. Bacáková L., Novotná K., Parížek M. Polysaccharides as cell carriers for tissue engineering: the use of cellulose in vascular wall reconstruction. *Physiological Research*. 2014. Vol. 63, № 1. P. 29-47.
180. Bağcı E., Aydın E., Mihasan M. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Ferulago angulata* essential oil in the scopolamine rat model of Alzheimer's disease. *Flavour And Fragrance Journal*. 2016. Vol. 31, № 1. P. 70-80.
181. Benny A., Thomas J. Essential Oils as Treatment Strategy for Alzheimer's Disease: Current and Future Perspectives. *Planta Med*. 2019. № 85. P. 239-248.
182. Biotechnological approaches for conservation of the endangered species *Crambe koktebelica* (JUNGE) N. BUSCH and effect of aseptic *in vitro* cultivation on its biochemical properties / N. O. Pushkarova, M. S. Kalista, M. A. Kharkhota et al. *Biotechnologia Acta*. 2016. № 9 (4). P.19-27.
183. Branca F., Cartea E. *Brassica*. Wild Crop Relatives: Genomic and Breeding Resources. Oilseeds. (Ed. C. Kole). Heidelberg: Springer, 2011. P.17-36.
184. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations / T. Chen, Y. Ni, X. Ma et al. *Scientific Reports*. 2016. № 6. P. 20594.
185. Carrillo C., Cavia M. M., Alonso-Torre S. R. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action: a review. *Nutricion Hospitalaria*. 2012. № 27. P. 1860-1865.
186. Chanaj-Kaczmarek J., Wojcinska M., Matlawska I. Phenolics in the *Tussilago farfara* leaves. *Herba polonica*. 2013. Vol. 59, № 1. P. 35-43.

187. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial and haemolytic activities of *Crambe cordifolia* roots / M. Abid Rashid, M. Nadeem Akhtar, A. Ashraf et al. *Farmacia*. 2018. Vol. 66, № 1. P. 165-171.

188. Chemical Composition and Fiber Properties of *Crambe orientalis* and *C. tataria* / A. Tutus, N. Comlekcioglu, S. Karaman, M. Hakki Alma. *International journal of agriculture & biology*. 2010. Vol. 12. C. 286-290.

189. Cloning and functional characterization of the fatty acid elongase 1 (FAE1) gene from high erucic *Crambe abyssinica* cv: prophet / E. Mietkiewska, J. M. Brost et. al. *Plant Biotechnol J*. 2007. № 5 (5). P. 636-645.

190. Comerford K. B., Pasin G. Emerging evidence for the importance of dietary protein source on glucoregulatory markers and type 2 diabetes: different effects of dairy, meat, fish, egg, and plant protein foods. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, № 8. P. 446.

191. Comlekcioglu N., Karaman S., Ilcim A. Oil composition and some morphological characters of *Crambe orientalis* var. *orientalis* and *Crambe tataria* var. *tataria* from Turkey. *Nat. Product Res*. 2008. № 22. P. 525-532.

192. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods / G. Sacchetti, S. Maietti, M. Muzzoli et al. *Food Chem*. 2005. Vol. 91(4). P.621-632

193. Comparison of the structural characterization and biological activity of acidic polysaccharides from *Cordyceps militaris* cultured with different media / F. Wu, H. Yan, X. Ma et al. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2012. № 28 (5). P. 2029-38.

194. Composition of fatty acids in selected vegetable oils / H. Frančáková, E. Ivanišová, Š. Dráb et al. 2015. *Potravinarstvo*. Vol. 9, № 1. P. 538-542.

195. Constantinou C., Papas A. Constantinou A, Vitamin E and cancer: An insight into the anticancer activities of vitamin E isomers and analogs. *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 23. P. 739-725.

196. *Crambe* (*Crambe abyssinica* Hochst): A Non-Food Oilseed Crop with Great Potential: A Review / D Samarappuli, F. Zanetti, S. Berzuini, M. T. Berti. *Agronomy*. 2020. Vol. 10, № 1380. P. 1-18.

197. *Crambe abyssinica* a non-food crop with potential for the Mediterranean climate: Insights on productive performances and root growth / F. Zanetti, D. Scordia, T. Vamerali et al. *Ind. Crops Prod.* 2016. Vol. 90. P. 152-160.

198. *Crambe abyssinica*: An almost unknown crop with a promissory future to produce biodiesel in Argentina / S. L. Falasca, N. Flores, M. C. Lamas et al. *Int. J. Hydrog. Energ.* 2010. Vol. 35. P. 5808-5812.

199. Crambe meal as a source of supplemental protein for growing beef cattle / T. W. Perry, W. F. Kwolek, H. L. Tookey et al. *Journal of animal science*. 1979. Vol. 48, № 4. P. 758-763.

200. *Crambe tataria* Sebeok seeds and plants grown *in vitro* and *in vivo* fatty acid composition comparison / N. Pushkarova, M. Kalista, M. Kharhota et al. *Potravinarstvo*. 2016. Vol. 10, № 1. P. 494-498.

201. Crozier, A., Jaganath, I. B., Clifford, M. N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health, *Nat.Prod.Rep.* 2009. № 26. P. 1001-1043

202. CUTE toxicity study of thick extracts of leaves of colewort heart-leaved (*Crambe cordifolia* Stev.) and colewort koktebelica (*Crambe koktebelica* (Junge N. Busch.) / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynychuk. *PhOL*. 2021. Vol. 276. P. 275-281.

203. Determination of amino acids content of the *Tagetes lucida* Cav. by GC/MS / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, L. Kostyshyn, M. Ezhne. *Pharmacia*. 2021. № 68 (4). P. 859-867.

204. Determination of amino acids of the *Crambe koktebelica* (Junge) N. and *Crambe cordifolia* Steven / S. M. Marchyshyn, L. I. Budniak, L. V. Slobodianiuk, O. Ya. Skrynychuk, M. M. Kohut. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 19 лютого 2021 р. Київ : ПАЛІВОДА А. В., 2021. С. 31-33.

205. Determination of antioxidant activity of *Crambe cordifolia* / S. M. Bukhari, N. Simic, H. L. Siddiqui, V. U. Ahmad. *World App Sci J.* 2013. № 22. P. 1561-1565.

206. Determination of *Arnica foliosa* Nutt. fatty acids content by GC/MS method / L. Budniak, L. Slobodianiuk, S. Marchyshyn, O. Demydiak. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science».* 2020. № 6 (28). P. 14-18.

207. Determination of carbohydrates and fructans content in *Cyperus esculentus* L. / S. Marchyshyn, L. Budniak, L. Slobodianiuk, I. Ivasiuk. *Pharmacia.* 2021. № 68 (1). P. 211-216.

208. Determination of Carbohydrates of *Chrysanthemum morifolium* L. Leaves and Flowers by GS/MS. / S. Marchyshyn, O. Polonets, A. Savych, S. Nakonechna. *Pharmakeftiki.* 2020. № 32. P. 202-212.

209. Determination of flavonoids in flowers of herbs from *Primula* genus by HPLC method / A. Sinichenko, L. Shostak, S. Marchyshyn, S. Kozachok. *10th International symposium on chromatography of natural products*, 6-9 June, 2016, Lublin. Lublin, 2016. P. 165.

210. Determination of free and bound amino acids in plant raw materials of *Zea mays* L. by the method of high-performance liquid chromatography / U. V. Karpiuk, V. S. Kyslychenko, I. S. Cholak, O. I. Yemelianova. *Pharmacognosy Research.* 2020. № 12. P. 143-148.

211. Disposition of Pharmacologically Active Dietary Isoflavones in Biological Systems / I. Taneja, S. Wahajuddin, K. S. Arora, N. Raju. *Curr. Drug Metab.* 2013. Vol. 14. P. 369–380.

212. Diversification times among Brassica (*Brassicaceae*) crops suggest hybrid formation after 20 million years of divergence / T. Arias, M.A. Beilstein, M. Tang [et al.]. *Am. J. Botany.* 2014. Vol. 101, № 1. P. 86-91.

213. Dudkin M. S., Shkantova N. G., Parfenteve M. A. Chemical composition of leaves of the common cow parsnip and cordifolius sea kale grown in the Kiev region. *Rastitel'nye Resursy.* 1977. № 13. P. 357-360.

214. Energy and economic efficiency of *Camelina* and *Crambe* biomass production on a large-scale farm in north-eastern Poland / M. J. Stolarski, M. Krzyżaniak, J. Kwiatkowski et al. *Energy*. 2018. Vol. 150. P. 770-480.

215. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. EST. № 123. 53 p.

216. European Red List of Vascular Plants / M. Bilz, S.P. Kell, N. Maxted, R.V. Lansdown // Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2011. P. 142.

217. Flavonoids as important biocomponents in some plant species and their mixtures with a wide range of pharmacological properties / A. Savych, S. Marchyshyn, O. Scrynychuk et al. *Scientific Collection «InterConf»*, (45) : with the Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific Community: Interdisciplinary Research», March 16-18, 2021. Hambur,; Busse Verlag GmbH, 2021. P. 269-273.

218. Fractionation, preliminary structural characterization and bioactivities of polysaccharides from *Sargassum pallidum* / Ch. Li , X. Li, L.You et al. *Carbohydrate Polymers*. 2017. Vol. 155. P. 261-270.

219. Francis C. M., Campbell M. C. New high quality oil seed crops for temperate and tropical Australia. University of Western Australia, 2003. 27 p.

220. Full Characterisation of *Crambe abyssinica* Hochst. Seed Oil / S. Lalas, O. Gortzi, V. Athanasiadis et al. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 2012. Vol. 89, № 12. P. 2253-2258.

221. Functional analysis of the omega-6 fatty acid desaturase (CaFAD2) gene family of the oil seed crop *Crambe abyssinica* / J. Cheng, L. H. Zhu, T. M. J. Salentijn et al. *BMC Pl Biol*. 2013. Vol. 13. P. 1-12.

222. GS/MS analysis of fatty acids in flowers and leaves of *Chrysanthemum × hortorum* Bailey Belgo and 'Pectoral' variant / S. Marchyshyn, O. Polonets. O. Zarichanska, M. Garnyk *The Pharma Innovation International Journal*. 2017. Vol. 6, № 11, Part G. P 463-466.

223. Hagerman A. E. Tannin Handbook. Miami University. Oxford, 2002. 116 p.

224. Hemilä H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. № 2. 181 p.

225. HPLC analysis of amino acids content in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves original article / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynychuk, V. Kudria. *Int J App Pharm.* Vol. 13, № 4. 2021. P. 111-116.

226. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent / A. Ullah, S. Munir, S. L. Badshah et al. *Molecules.* 2020. № 25 (22). P. 5243.

227. In the raw of *Crambe* L. accumulation of nutrients species / O. Vergun, O. Shymanska, D. Rakhmetov et al. *Agr.bio.div. Impr. Nut., Health Life Qual.* 2019. P. 323-332.

228. Investigation of phenolic compounds of *Antennaria dioica* (L.) Gaertn. Herb / S. Marchyshyn, R. Basaraba, T. Berdey. *The Pharma Innovation Journal.* 2017. № 6 (8). P. 9-11.

229. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. / S. Marchyshyn, O. Skrynychuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal.* 2020. № 9 (1). P. 14-17.

230. Isolation and biochemical characterization of a basic myrosinase from ripe *Crambe abyssinica* seeds, highly specific for epi-progoitrin / R. Bernardi, M. G. Finiguerra, A. A Rossi, S. Palmieri. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2003. Vol. 51. P. 2737-2744.

231. Itziar A., César G.-C. The phylogenetic significance of flavonoids in *Crambe* L. (*Cruciferae*) *Botanical Journal of the Linnean Society.* 1984. Vol. 89, № 3, P. 277-288.

232. Itziar A., Maria A. The occurrence of acylated flavonol glycosides in the *Cruciferae*. *Phytochem.* 1982. № 21. P. 2875-2878.

233. Jámboř A., Molnár-Perl I. Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. *Journal of Chromatography A.* 2009. № 1216. P. 6218–6223.

234. Kalista M. Underutilized medicinal species of *Crambe* L. of the flora of Ukraine. *Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality*. 2017. № 1. P. 216-220.
235. Kisko G., Roller S. Carvacrol and p-cymene inactivate *Escherichia coli* O157:H7 in apple juice. *BMC Microbiology*. 2005. № 5. P. 36.
236. Krzywińska A. Gąsecka M., Magdziak Z. Content of Phenolic Compounds and Organic Acids in the Flowers of *Selected Tulipa gesneriana* Cultivars. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 25, № 23. P. 5627.
237. Laghetti G., Piergiovanni A. R., Perrino P. Yield and oil quality in selected lines of *Crambe abyssinica* (Hochst. ex R.E. Fries) and *C. hispanica* (L.) grown in Italy. *Industrial Crops and Products*, 1995. Vol. 4, № 3. P. 203-212.
238. Larner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *International journal of experimental diabetes research*. 2002. Vol. 3, № 1. P. 47-60.
239. *Lavandula angustifolia* effects on rat models of Alzheimer's disease through the investigation of serum metabolic features using NMR metabolomics / A. A. Oskouie, R. F. Yekta, M. R. Tavirani et al. *Avicenna J. Med. Biotechnol.* 2018. № 10. P. 83-92.
240. Leaf flavonoids of the cruciferous species, *Camelina sativa*, *Crambe* spp., *Thlaspi arvense* and several other genera of the family *Brassicaceae* / J. Onyilagha, A. Bala, R. Hallet et al. *Biochem System Eco.* 2003. № 31. P. 1309-1322.
241. Leppik E., White G. Preliminary Assessment of *Crambe* germplasm resources. *Euphytica*. 1975. № 24. P. 681-689.
242. Mageney V., Neugart S., Albach D. C. A guide to the variability of flavonoids in *Brassica oleracea*. *Molecules*. 2017. № 22 (2). P. E252.
243. Marciulionis V., Gliaubertiene V. Biological and biochemical characteristics of promising silage plants. 7. Content of nutrient substances and amino acid composition of proteins in *Rhaponticum carthamoides*, *Crambe cordifolia* and *Symphytum asperum*. *Biologijos Mokslai*. 1977. № 4. P. 139-143.

244. McKay D. L., Blumberg J. B. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res.* 2006. Vol. 20, № 7. P. 519-30.

245. Microencapsulation of sweet orange essential oil (*Citrus aurantium* var. *dulcis*) by liophylization using maltodextrin and maltodextrin/gelatin mixtures: Preparation, characterization, antimicrobial and antioxidant activities / J. S. F. de Araújo, E. L. de Souza, J. R. Oliveira et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 143. P. 991-999.

246. Microscale analysis of amino acids using gas chromatography–mass spectrometry after methyl chloroformate derivatization / W. P. Chen et al. *Journal of Chromatography B.* 2010. Vol. 878, № 24. P. 2199-2208.

247. Mori T. A. Marine OMEGA-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. *Fitoterapia.* 2017. Vol. 123. P. 51-58.

248. Morphometric parameters of plants of *Crambe* spp. during vegetation / O. Vergun, O. Shymanska, D. Rakhmetov et al. *Agrobiodivers Improv Nutr Health Life Qual.* 2021. № 5. P. 233-240.

249. Nam H., Knutson M. D., Coffey R. Microarray analysis of rat pancreas reveals altered expression of Alox15 and regenerating islet-derived genes in response to iron deficiency and overload. *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9, № 1. e86019.

250. Native and exotic flower visitors in the Christchurch Botanic Gardens and their contrasting plant preferences / C. J. Webber, A. J. Peterson, D. Kelly, J. Clemens. *New Zealand Natural Sciences.* 2012. № 37. P. 37-49.

251. Natural phenolic antioxidants electrochemistry: Towards a new food science methodology / A.-M. Chiorcea-Paquim, T. A. Enache, E. De S. Gil et al. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2020. № 19 (4). P. 1680-1726.

252. Nguyen T. V., Alfaro A. C., Young T. Protocol for Methyl ChloroFormate (MCF) Derivatization of Extracted Metabolites from Marine Bivalve Tissues. 2018. P. 1-2.

253. Oscarsson J., Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein

B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16, № 1. P. 149.

254. Peterson C. J., Cosse A., Coats J. R. Insecticidal components in the meal of *Crambe abyssinica*. *J. Agric. Urban. Entomol.* 2000. № 17. P. 27-36.

255. Phenolic compounds: Functional properties, impact of processing and bioavailability / I. O. Minatel, C. V. Borges, M. I. Ferreira et al. *Phenolic Compounds Biological Activity.* 2017. P. 1-24.

256. Physiological quality and enzymatic activity of crambe seeds after the accelerated aging test / M. Z. Toledo, R. N. Teirxeira, T. B. Ferrari et al. *Acta Scientiarum. Agronomy.* 2011. Vol. 33, № 4. P. 687-694.

257. Polysaccharides in *Centaurium erythraea* Rafn. / L. Stoiko, I. Dakhym, O. Pokotylo, S. Marchyshyn. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy.* 2017. Vol. 8 (Suppl 2). P. 252–255.

258. Potential, cultivation and quality of some *Crambe* sp. in southern Turkey / S. TansI, S. Karaman, O. toncer, N. Comlekcioglu. *Cercetări Agronomice în Moldova.* 2017. Vol. L, № 1 (169). P. 89-100.

259. Prina A. A taxonomic revision of *Crambe*, Sect. *Leptocrambe* (*Brassicaceae*). *Botanical Journal of Linnean Society.* 2000. Vol. 133, № 4. P. 509-524.

260. Prina O. A. Taxonomic review of genus *Crambe* sect. *Crambe* (*Brassicaceae*). In *Anales del Jardín Botánico de Madrid.* 2009. Vol. 66, № 1. P. 7-24.

261. Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia.* 2011. Vol. 82. P. 513-523.

262. Production and Recovery of Pyruvic Acid: Recent Advances / D. Pal, A. Keshav, B. Mazumdar, A. Kumar A. *Journal of the Institution of Engineers (India).* 2017. Series E 98. P. 165-175.

263. Qualitative composition and organic acids content in the aboveground part of plants from families *Lamiaceae*, *Asteraceae*, *Apiaceae* and *Chenopodiaceae*

/ S. M. Marchyshyn, M. I. Shanayda, I. Z. Kernychna et al. *International journal of medicine and medical research*. 2016. Vol. 2, № 1. P. 19-22.

264. Quantification of sugars and organic acids in tomato fruits / C. Agius, von S. Tucher, B. Poppenberger, W. Rozhon. *MethodsX*. 2018. Vol. 5. P. 537-550.

265. Razavi S. M., Nejad-Ebrahimi S. Chemical composition, allelopathic and cytotoxic effects of essential oils of flowering tops and leaves of *Crambe orientalis* L. from Iran. *Natural Product Research*. 2009. Vol. 23, № 16. P. 1492-1498.

266. Razavi, S.M., Samad N. Chemical composition, allelopathic and cytotoxic effects of essential oils of flowering tops and leaves of *Crambe orientalis* L. from Iran. *Natural product research*. 2009. Vol. 23, № 16. P. 1492-1498.

267. Ropelewska E., Jankowski K. Effect of sulfur fertilization on the physical and chemical properties of crambe (*Crambe abyssinica* Hochst ex R.E. Fries) seeds. *OCL - Oilseeds and Fats, Crops and Lipids*. 2020. Vol. 27, № 18. P. 1-5.

268. Sarma C. J. Naturally occurring polyphenols and their utility. Chemistry of phenolic compounds state of the art. N.Y., 2011. P. 19-30.

269. Sensitive Determination of Catechins in Tea by HPL. *Thermo scientific. DIONEX corporation*. 2011. AN 275. 9 p.

270. Sipaili is an early biomarker of liver fibrosis in CCl₄-treated rats / S. Marfà, M., Morales-Ruiz, D. Oró et al. *Biol. Open*. 2016. № 5. P. 858-865.

271. Study of the methyl crambe (*Crambe abyssinica* Hochst) and soybean biodiesel oxidative stability / W. T. Wazilewski, R. A. Bariccatti, G. I. Martins et al. *Industrial Crops and Products*. 2013. Vol. 43. P. 207-212.

272. The accumulation of nutrients in under-ground parts of plants of the genus *Crambe* L. spp. / O. M. Vergun, D. B. Rakhmetov, O. V. Shymanska, V. V. Fishchenko. *Інтродуція рослин*. 2018. № 2. С. 3-11.

273. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids / G. B. Bubols, V. D. da Rocha, A. Medina-Remón et al. *Mini-Rev Med Chem*. 2013. Vol. 13, № 3. P. 318-334.

274. The use of *Crambe abyssinica* seeds as adsorbent in the removal of metals from waters / A. C. Gonsalves, F. Rubio, A. P. Meneghel et al. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*. 2013. Vol. 17, № 3. P. 306-311.

275. The use of natural polysaccharides as biomaterials / P. Laurienzo, J. C. Fernandes, J. Collic-Jouauland, S. Fitton. *BioMed Research International*. 2015. P. 1-2.

276. Unsal V., Cicek M., Sabancilar I. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev. Environ Health*. 2020. Vol. 36, № 2. P. 279-295.

277. Vancompernelle B., Croes K., Angenon G. Optimization of a gas chromatography–mass spectrometry method with methyl chloroformate derivatization for quantification of amino acids in plant tissue. *Journal of Chromatography B*. 2016. Vol. 1017. P. 241-249.

278. Waheed E. J., Obaid S. M. H., Al-Hamdani A. A. S. Biological activities of amino acid derivatives and their complexes a review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. № 10 (2). P. 1624-1641.

279. Warwick S. I., Francis A., Gugel R. K. Guide to the wild germplasm of *Brassica* and allied crops (tribe *Brassicaceae*, *Brassicaceae*). Part 1: taxonomic checklist and life history, ecological, and geographical data, (3rd edition). Ottawa, Canada: Agriculture and Agri-Food Canada, 2009. 85 p.

280. Wdowiak A., Filip M. The effect of myo-inositol, vitamin D3 and melatonin on the oocyte quality and pregnancy in in vitro fertilization: A randomized prospective controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020. Vol. 24. P.8529-8536.

281. Wong E. The flavonoids. London: Chapman and Hall, 1975. 743 p.

282. Zhampa G. E., Chromatographic study of growth inhibitors of *Crambe cordifolia* and *Heracleum sosnowski*. *Svoista Dikorastushcikh Rastenii Moldavii*. 1973. P. 23-28.

283. Zhu L.H. *Crambe (Crambe abyssinica)*. In *Industrial Oil Crops*. Elsevier Inc.: Cambridge, MA, USA, 2016. P. 195-205.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).
2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).
3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. / S. Marchyshyn, O. Skrynychuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9 (1). P. 14-17 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).
4. Дослідження гідроксикоричних кислот підземних органів катрану серцелистого та катрану коктебельського / О. Я. Скринчук, С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, М. М. Когут. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22. № 4. С. 91-95 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, в обробці результатів та написанні статті).
5. Analysis of carboxylic acids of *Crambe cordifolia* Steven / S. Marchyshyn, L. Slobodianiuk, L. Budniak, O. Skrynychuk. *Pharmacia*. 2021. № 68 (1). P. 15-21 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).
6. Анатомічна будова підземних органів катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch) / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов, О. Л. Демидяк. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 3.

С. 14-21. (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень і написанні статті).

7. HPLC analysis of amino acids content in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves original article / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynychuk, V. Kudria. *Int J App Pharm.* Vol 13, Issue 4. 2021. P. 111-116 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

8. Acute toxicity study of thick extracts of leaves of colewort heart-leaved (*Crambe cordifolia* Stev.) and colewort koktebelica (*Crambe koktebelica* (Junge N. Busch.) / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynychuk. *PhOL.* 2021. Vol. 276. P. 275-281 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

9. Обґрунтування вибору екстрагента для вилучення комплексу біологічно активних речовин з катрану серцелистого листків і коренів / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, М. М. Васенда, І. С. Дахим, О. Л. Демидяк. *Фітотерапія. Часопис.* 2021. № 4. С. 66-69 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні статті).

10. Василичук О. Я., Слободянюк Л. В., Демидяк О. Л. Вміст цукрів у листках катрану серцелистого. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.).* Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 16-17 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, обробці результатів та написанні тез).

11. Перспективність створення фітопрепаратів на основі катрану серцелистого / О. Я. Скринчук, О. Ю. Ткачук, А. О. Паламар, Н. А. Гудзь. *VIMCO: матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, 2019. м. Чернівці, 2019 р.* С. 437 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

12. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Гудзь Н. А. Дослідження органічних кислот у листках катрану серцелистого (*Crambe cordifolia* Steven)

та катрану коктебельського (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch). *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармац. працівника України (19-20 вересня 2019 р.). м. Харків. С. 234-235 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

13. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Юрчик В. О. Дослідження кислот гідроксикоричних у листках катрану серцелистого. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії*: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. (Тернопіль, 26-27 вересня 2019 року) / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль: ТНМУ, 2019. С. 66-67 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

14. Елементний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, О. Л. Демидяк, В. О. Юрчик. *PLANTA+. Досягнення та перспективи*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження). (Київ, 20-21 лютого 2020 р.). К.: ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 115-117 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

15. Вміст органічних кислот у лікарських рослинах / О. В. Скринчук, І. М. Івасюк, Л. В. Костишин, С. М. Марчишин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.). Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 50-51 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

16. Determination of amino acids of the *Crambe koktebelica* (Junge) N. and *Crambe cordifolia* Steven / S. M. Marchyshyn, L. I. Budniak, L. V. Slobodianiuk, O. Ya. Skrynchuk, M. M. Kohut. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. (Київ, 19 лютого 2021 р.). Електрон.

дані. Київ, ПАЛИВОДА А. В., 2021. С. 31-33 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

17. Вміст речовин вторинного синтезу у деяких видах лікарських рослин / М. Когут, Л. Ляшенко, О. Скринчук, Л. Костишин. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. С. 195-196 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

18. Flavonoids as important biocomponents in some plant species and their mixtures with a wide range of pharmacological properties / A. Savych, S. Marchyshyn, O. Scrynychuk, L. Kostushyn, T. Lemishka, M. Kohut, L. Liashenko. *Scientific Collection «InterConf»*, (45): with the Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific Community: Interdisciplinary Research» (March 16-18, 2021). Hamburg, Germany: Busse Verlag GmbH, 2021. С. 269-273 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

19. Application of hplc method in the determination of amino acids in the some medicinal plants / L. V. Slobodianiuk, L. I. Budniak, S. M. Marchyshyn, L. V. Kostyshyn, O. Ya. Skrynychuk. *Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). Тернопіль : ТНМУ, 2021. С. 58-59 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

20. Скринчук О. Я. Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук у коренях катрану коктебельського і картану серцелистого. *«Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи»* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р. / редкол. :

А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 255-256 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

21. Скринчук О. Я., Демидяк О. Л., Мілян І. І. Спектрофотометричне визначення кількісного вмісту фенольних сполук у сировині катрану серцелистого і катрану коктебельського. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Київ, 18 лютого 2022 р.). Київ, 2022. Т. 2. С. 212-214 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

22. Скринчук О. Я., Васенда М. М., Марчишин С. М. Технологічні аспекти одержання густих екстрактів із катрану коктебельського і катрану серцелистого листків. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 8 квітня 2022 р.). Х. : НФаУ, 2022. С. 82-83 (Особистий внесок – участь у проведенні досліджень, аналізі результатів і написанні тез).

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

- VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.) *(публікація)*;
- Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених «ВІМСО» (м. Чернівці, 2019 р.) *(публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.) *(доповідь і публікація)*;
- Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті доктора хімічних наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) «PLANTA+. Досягнення та перспективи» (м. Київ, 20-21 лютого 2020 р.) *(публікація)*;
- VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.) *(публікація)*;
- Міжнародна науково-практична конференція PLANTA+ НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА (м. Київ, 19 лютого 2021 р.) *(публікація)*;
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) *(публікація)*;
- 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific Community: Interdisciplinary Research» (Hamburg, March 16-18, 2021) *(доповідь і публікація)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines» (м. Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.) *(публікація)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (м. Харків, 10 вересня 2021 р.) *(публікація)*;

- III науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА (м. Київ, 18 лютого 2022 р.) *(публікація)*;

- IV Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 8 квітня 2022 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Національного фармацевтичного

університету,

професорка ВЛАДИМИРОВА



будня

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: хімічний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського.

2. Установа, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, аспірант Скринчук О. Я.

3. Джерела інформації:

1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20.

2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84.

3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N./ S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9(1). P. 14-17.

Встановлено хімічний склад листків двох видів роду Катран – катрану серцелистого та катрану коктебельського.

4. Де впроваджено: кафедра хімії природних сполук Національного медичного університету.

5. Форма впровадження: навчальний процес, у лекційному курсі.


6. Ефект від впровадження: поглиблення знань студентів з питань хімічного складу лікарських рослин родини капустяні.

7. Строки впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

Завідувач кафедри хімії природних сполук і нутриціології НФаУ, доктор фармацевтичних наук, професор

 В.С. Кисличенко

Відповідальний за впровадження
доцент кафедри хімії природних сполук
і нутриціології НФаУ

 О.М. Новосел

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М.І. Пирогова,
 професор

В. М. Мороз
 «цудня» 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** хімічний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського.
2. **Установа, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, аспірант Скринчук О. Я.
3. **Джерела інформації:**
 1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20.
 2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84.
 3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N./ S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9(1). P. 14-17.

Встановлено хімічний склад листків двох видів роду Катран – катрану серцелистого та катрану коктебельського.
4. **Де впроваджено:** кафедра фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
Протокол засідання кафедри фармації №6 від 16.11.2020 р.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань хімічного складу лікарських рослин родини капустяні (хрестоцвіті).
7. **Строки впровадження:** вересень–листопад 2020р.

Завідувач кафедри фармації,
 доктор фарм. наук, професор



О. В. Кривов'яз

ДОДАТОК В.3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** хімічний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського.
2. **Установа, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, аспірант Скринчук О. Я.
3. **Джерела інформації:**
 1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20.
 2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84.
 3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N./ S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9(1). P. 14-17.

Встановлено хімічний склад листків двох видів роду Катран – катрану серцелистого та катрану коктебельського.
4. **Де впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань хімічного складу лікарських рослин родини капустяні (хрестоцвіті).
7. **Строки впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

Завідувач кафедри
фармацевтичної хімії, канд. хім. наук
доцент

Т. І. Ющенко

ДОДАТОК В.4

«Затверджую»
 Перший проректор
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 проф. Ерстенюк Г.М.
 «21» «травня» 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** хімічний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського.
- 2. Установа, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, аспірант Скринчук О. Я.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20.
 2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84.
 3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N/ S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9(1). P. 14-17.

Встановлено хімічний склад листків двох видів роду Катран – катрану серцелистого та катрану коктебельського.
- 4. Де впроваджено:** кафедра фармації Івано-Франківського національного медичного університету.
- 5. Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
- 6. Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань хімічного складу лікарських рослин родини Капустяні (Хрестоцвіті).
- 7. Строки впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

Завідувач кафедри
 фармації, д. фармацевт. н.,
 професор



А.Р. Грицик

ДОДАТОК В.5

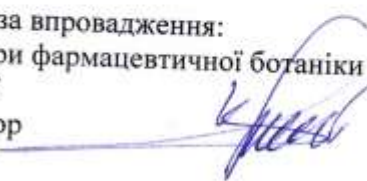
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. ректора закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного
університету
професор  Оксана АНДРІЄЦЬ

«19» «Травня» 2022 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** хімічний склад листків катрану серцелистого та катрану коктебельського.
2. **Установа, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, аспірант Скринчук О. Я.
3. **Джерела інформації:**
 1. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків / С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1 (29). С. 15-20.
 2. Скринчук О. Я., Марчишин С. М., Будняк Л. І. Порівняльний аналіз летких сполук катрану серцелистого і катрану коктебельського. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 79-84.
 3. Investigation of phenolic compounds of the leaves of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N./ S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, L. Budniak, L. Mosula. *The Pharma Innovation Journal*. 2020. № 9(1). P. 14-17.
 1. HPLC analysis of amino acids content in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves original article / L. Slobodianiuk, L. Budniak, S. Marchyshyn, O. Skrynchuk, V. Kudria. *Int J App Pharm*. Vol 13, Issue 4. 2021. P. 111-116.
- Встановлено хімічний склад листків двох видів роду Катран – катрану серцелистого та катрану коктебельського.
4. **Де впроваджено:** кафедра фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії Буковинського державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у лекційному курсі.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань хімічного складу лікарських рослин родини капустяні (хрестоцвіті).
7. **Строки впровадження:** 2021-2022 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармацевтичної ботаніки
та фармакогнозії
д.мед.н., професор 

Олександр ЗАХАРЧУК

ДОДАТОК Г.1

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

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор закладу вищої освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету імені
 І. Я. Горбачевського МОЗ України
 доктор медичних наук, професор
 М.М. Корда
 «16» _____ 2022 р.

ПРОЄКТ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
 ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Катрану серцелистого корені

Crambe cordifolia radices

Корені по 100 г у пакетах

Термін введення встановлено з

«__» _____ 202__ р.

«__» _____ 202__ р.

УПАКОВКА

По 100 г у пакет із плівки поліпропіленової пакувальної. Пакет разом з інструкцією для медичного застосування вкладають у картонну пачку, допускається текст інструкції для медичного застосування друкувати на пачці.

МАРКУВАННЯ

У відповідності з макетом графічного оформлення упаковки.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла та вологи місці, при температурі не вище 25 °С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Розробники:

Професор закладу вищої освіти,
доктор фармацевтичних наук,
завідувач кафедри фармакогнозії з
медичною ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



С. М. Марчишин

Аспірант кафедри
фармакогнозії з медичною
ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



О. Я. Скринчук

ДОДАТОК Г.2

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

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор закладу вищої освіти
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
М. М. Ігорда

« 16 » березня 2023 р.

**ПРОЄКТ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Катрану серцелистого листки

Crambe cordifolia folia

Термін введення встановлено з

« ___ » _____ 202__ р.

« ___ » _____ 202__ р.

УПАКОВКА

По 50 г у пакет із плівки поліпропіленової пакувальної. Пакет разом з інструкцією для медичного застосування вкладають у картонну пачку, допускається текст інструкції для медичного застосування друкувати на пачці.

МАРКУВАННЯ

У відповідності з макетом графічного оформлення упаковки.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла та вологи місці, при температурі не вище 25 °С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Розробники:

Професор закладу вищої освіти,
доктор фармацевтичних наук,
завідувач кафедри фармакогнозії з
медичною ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



С. М. Марчишин

Аспірант кафедри
фармакогнозії з медичною
ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



О. Я. Скринчук

ДОДАТОК Г.3

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

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор закладу вищої освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету імені
 І. Я. Горбачевського МОЗ України
 доктор медичних наук, професор
 М. М. Корда
 « 10 » _____ 2022 р.



ПРОЄКТ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
 ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Катрану серцелистого коренів екстракт густий

Crambe cordifolia radices extractum densum

Термін введення встановлено з
 « ___ » _____ 202__ р.
 « ___ » _____ 202__ р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор закладу вищої освіти
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
М. М. Корда
« 10 » _____ 2022 р.

Заявник, країна: Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Україна
Виробник, країна: Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Катрану серцелистого коренів екстракт густий

Crambe cordifolia radices extractum densum

МАРКУВАННЯ

На етикетці мішка або тюка вказують країну, підприємство-виготовлювач і його товарний знак, «Розробка ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль», назву екстракту на латинській та українській мовах, масу екстракту в кілограмах, умови зберігання, номер серії, термін придатності, штриховий код.

У відповідності з макетом графічного оформлення упаковки.

ЗБЕРІГАННЯ

У прохолодному, сухому, захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Антиоксидантний засіб.

Розробники:

Професор закладу вищої освіти,
доктор фармацевтичних наук,
завідувач кафедри фармакогнозії з
медичною ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



С. М. Марчишин

Аспірант кафедри
фармакогнозії з медичною
ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



О. Я. Скринчук

ДОДАТОК Г.4

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

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор закладу вищої освіти
 Тернопільського національного
 медичного університету імені
 І. Я. Горбачевського МОЗ України
 доктор медичних наук, професор
 М. М. Корда
 «16» _____ 2022 р.



ПРОЄКТ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
 ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Катрану серцелистого листків екстракт густий

Crambe cordifolia foliae extractum densum

Термін введення встановлено з

« ___ » _____ 200__ р.

« ___ » _____ 200__ р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор закладу вищої освіти
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
М. М. Корда
« 16 » березня 2022 р.



**Заявник, країна: Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Україна**
Виробник, країна: Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Катрану серцелистого листків екстракт густий

Crambe cordifolia folia extractum densum

МАРКУВАННЯ

На етикетці мішка або тюка вказують країну, підприємство-виготовлювач і його товарний знак, «Розробка ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль», назву екстракту на латинській та українській мовах, масу екстракту в кілограмах, умови зберігання, номер серії, термін придатності, штриховий код.

У відповідності з макетом графічного оформлення упаковки.

ЗБЕРІГАННЯ

У прохолодному, сухому, захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Гепатопротекторний, антиоксидантний засіб.

Розробники:

Професор закладу вищої освіти,
доктор фармацевтичних наук,
завідувач кафедри фармакогнозії з
медичною ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



С. М. Марчишин

Аспірант кафедри
фармакогнозії з медичною
ботанікою
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України



О. Я. Скринчук