

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

АКРІТІДУ ХРИСТИНА

УДК 615.32: 633.87: 577.112.382/.383 : 543.645.3

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЮПИНУ
БАГАТОЛИСТОГО**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент
БОЙНІК ВІТАЛІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ
Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри фармакогнозії.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та
технології ліків ФПО;

доктор фармацевтичних наук, професор
ГРИЦИК АНДРІЙ РОМАНОВИЧ
Івано-Франківський національний медичний університет,
завідувач кафедри фармації.

Захист відбудеться 9 червня 2016 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий 6 травня 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В.А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом помітно збільшився інтерес до сучасної фітотерапії. Зростання попиту на фітопрепарати у першу чергу пов'язане з прагненням більшості людей уникнути негативного впливу синтетичних лікарських засобів, що призводить до рецидивів хронічних захворювань, алергічних проявів і ризику ослаблення імунної системи. Актуальним завданням сучасної фармації є пошук нових перспективних джерел біологічно активних речовин (БАР), комплексне фармакогностичне вивчення нових видів лікарської рослинної сировини, створення на їх основі субстанцій різного напрямку фармакологічної дії.

До таких рослин належить люпин багатолістий – *Lupinus polyphyllus* Lindl. родини Бобові – *Fabaceae*. У світовій флорі рід *Lupinus* L. нараховує близько 200 видів однорічних та багаторічних трав'янистих рослин.

Сьогодні вчені пропонують використовувати люпин як харчовий продукт, який є джерелом β -каротину, харчових волокон, олігосахаридів, жирної олії. Біологічно активні речовини люпину знижують ризик онкозахворювань, хвороб серця, запобігають розвитку катаракти, цукрового діабету та ожиріння. Люпин часто називають «північною» або «європейською» соєю через високий вміст білка, який збалансований за амінокислотним складом. Пелюстки квіток люпину є офіційними в 12 країнах. Їх застосовують як потогінний, відхаркувальний і легкий заспокійливий засіб. Насінням лікують онкологічні захворювання черевної порожнини, саркому, кондилому.

На фармацевтичному ринку є ряд дієтичних добавок, до складу яких входить люпин. Обмежені дані щодо хімічного вивчення біологічно активних речовин і відсутність параметрів стандартизації сировини люпину стали підставою для проведення поглиблених фармакогностичних досліджень, розробки нових вітчизняних фітопрепаратів та стандартизації рослинної сировини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0103U000476, термін дії - 2003-2013 рр.) та «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946, термін дії - 2014-2018 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження був пошук нових перспективних джерел БАР, комплексне фармакогностичне вивчення трави, насіння і коренів люпину багатолістого, створення на їх основі субстанцій різної фармакологічної дії.

Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести критичний аналіз наукових першоджерел про сучасний стан вивчення хімічного складу, біологічної активності, медичного та народно-

господарчого значення рослин роду *Lupinus L.*;

- провести вивчення якісного складу та визначити вміст БАР в траві, насінні і коренях люпину багатолістого;
- встановити морфологічні та анатомічні ознаки коренів люпину для їх ідентифікації;
- виділити в індивідуальному стані і встановити структуру БАР коренів люпину багатолістого;
- розробити основні технологічні параметри отримання сухих екстрактів з коренів і насіння люпину багатолістого;
- розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) на ЛРС та екстракти;
- визначити фармакологічну активність і токсичність отриманих екстрактів.

Об'єкти дослідження – комплексне фармакогностичне вивчення трави, насіння, коренів і сухих екстрактів люпину багатолістого.

Предмет дослідження – виявлення, визначення вмісту, виділення і встановлення структури БАР, вивчення макро- і мікроскопічних діагностичних ознак коренів люпину багатолістого, дослідження технологічних параметрів отримання сухих екстрактів, фармакологічної активності, визначення їх токсичності, розробка проектів методик контролю якості.

Методи дослідження. Якісний склад БАР досліджуваної сировини вивчали загальноприйнятими якісними реакціями, методами тонкошарової (ТШХ), паперової (ПХ) хроматографії та інструментальними методами. Кількісний вміст БАР визначали методами газової хроматографії (ГХ), вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), мас-спектрометрії, хромато-мас-спектрометрії, титриметрії, спектрофотометрії. Для розділення БАР використовували адсорбційну хроматографію на поліаміді, силікагелі, препаративну хроматографію на папері і в тонкому шарі сорбенту, дробну кристалізацію. Хімічну будову виділених сполук встановлювали на підставі їх хімічних перетворень, даних ПМР-, УФ- та ІЧ-спектрів у порівнянні з референт-зразками, за температурою плавлення та показником заломлення. Елементний склад сировини люпину досліджували атомно-емісійною спектроскопією, амінокислотний склад – за допомогою амінокислотного аналізатора. Анатомічну будову коренів вивчали на препаратах поперечних, поздовжньо-радіальних і поздовжньо-тангентальних зрізах, які робили за загальноприйнятими методиками. Фармакологічні дослідження проводили *in vitro* та *in vivo*. Обробку результатів експериментальних досліджень проводили статистичними методами з використанням персонального комп'ютера за допомогою програми Microsoft Excel 7.0.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено системне фітохімічне вивчення БАР трави, насіння і коренів люпину багатолістого. Загальноприйнятими якісними реакціями, ПХ, ТШХ в досліджуваних видах сировини встановлено наявність вуглеводів, амінокислот, гідроксикоричних і органічних кислот, хінолізидинових алкалоїдів, дубильних речовин, флавоноїдів, ізофлавоноїдів і кумаринів.

Вперше представлені дані по визначенню кількісного вмісту у сировині

люпину багатолістого макро- та мікроелементів, органічних та жирних кислот, амінокислот, летких компонентів.

Методом амперометричного титрування проведено порівняльний аналіз вмісту суми хінолізидинових алкалоїдів люпину багатолістого, який становить: у траві – 0,28%, у насінні – 0,56% і в коренях – 0,24%. Новизна методики визначення суми алкалоїдів підтверджена патентами України на корисну модель № 101056 «Спосіб кількісного визначення пахікарпіну» та № 101061 «Спосіб кількісного визначення суми хінолізидинових алкалоїдів люпину багатолістого».

Методом ВЕРХ у коренях люпину багатолістого виявлено 10 речовин фенольної природи та встановлено їх вміст: хлорогенову кислоту, кумарин, апігенін, катехін, епікатехін, а також галову і елагову кислоти, катехінгалат, епікатехінгаллат і епігалокатехін.

З коренів люпину багатолістого в індивідуальному стані виділені 6 фенольних сполук. На основі фізико-хімічних властивостей одержаних речовин і продуктів їх хімічних перетворень, даних УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, порівняння з референт-зразками встановлено їх структуру: ферулова і хлорогенова кислоти, кумарин, апігенін, апігенін-7-О-*D*-глюкозид і геністеїн.

Вперше одержано сухий екстракт коренів люпину багатолістого, для якого було визначено гостру токсичність та встановлено його анаболічну та актопротекторну активність. Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 93789 «Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з анаболічною та актопротекторною дією». Розроблено технологію одержання сухого екстракту насіння люпину багатолістого, для якого визначено гостру токсичність та встановлено його антимікробну активність.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених фітохімічних і фармакологічних досліджень доведена можливість використання коренів і насіння люпину багатолістого як лікарської рослинної сировини. Розроблено технології одержання сухого екстракту коренів люпину багатолістого з актопротекторною, анаболічною активністю і сухого екстракту насіння з антимікробної активністю. Розроблено проекти МКЯ на «Люпину багатолістого корені» і «Люпину багатолістого коренів екстракт сухий».

Результати фітохімічного дослідження люпину багатолістого впроваджено в навчальний процес: кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»; кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором здійснено:

- інформаційний пошук і аналіз літературних даних за темою дисертаційної роботи;
- встановлено наявність основних груп БАР: вільних і зв'язаних амінокислот,

- макро- і мікроелементів, органічних, жирних і гідроксикоричних кислот, дубильних речовин, флавоноїдів, ізофлавоноїдів, кумаринів та алкалоїдів;
- визначено кількісний вміст амінокислот, органічних і жирних кислот, дубильних речовин, ізофлавоноїдів та алкалоїдів;
- визначено основні анатомічні діагностичні ознаки коренів люпину багатолістого;
- з коренів люпину багатолістого виділені 6 сполук і встановлена їх структура;
- розроблено технології отримання сухих екстрактів коренів і насіння люпину багатолістого;
- розроблено проекти МКЯ «Люпину багатолістого корені» і «Люпину багатолістого коренів екстракт сухий».

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: Студентська наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, Україна, 2012); I Міжнародна науково-практична конференція «Функціональні та харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, Україна, 2013); V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, Україна, 2013); Научно-практическая конференция с международным участием «Современные тенденции и перспективы развития фармацевтического образования и науки в России и за рубежом» (Пермь, Российская Федерация, 2013); X Международный симпозиум по химии природных соединений (Ташкент-Бухара, Узбекистан, 2013); II Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, Казахстан, 2014); Міжнародна науково-практична конференція «Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах» (Дніпропетровськ, Україна, 2015); Міжнародна науково-практична конференція «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (Львів, Україна, 2015); IX Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, Российская Федерация, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, у тому числі 9 статей у наукових виданнях України та інших держав (4 з яких – у фахових виданнях зарубіжних країн), 6 тез доповідей. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 174 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел літератури, додатків. Обсяг основного тексту становить 141 сторінку. Робота ілюстрована 31 малюнком, 34 таблицями та 3 схемами. Список використаних джерел включає 183 найменування, з них 147 кирилицею та 36 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми досліджень, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти та предмет досліджень, подано опис основних наукових результатів, їх новизну та практичну значимість, відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також представлено її структуру.

Ботанічна характеристика, хімічний склад, застосування у медицині і народному господарстві люпину багатолістого (огляд літератури). В огляді літератури наведені ботанічна характеристика, відомості про поширення, хімічний склад і застосування люпину в медицині та народному господарстві. Аналіз даних літератури свідчить про те, що люпин широко використовується як у народній, так і в науковій медицині. У медичній практиці його використовують для отримання лікарських засобів, які знижують рівень холестерину і цукру в крові, нормалізують артеріальний тиск, підвищують імунітет, знижують ризик онкозахворювань і запобігають появі катаракти. Пелюстки квіток люпину офіційно в 12 країнах. Їх застосовують як потогінний, відхаркувальний і легкий заспокійливий засіб. Насінням лікують онкологічні захворювання черевної порожнини, саркому, кондилому, зовнішні форми раку.

Дослідження хімічного складу і аналіз біологічно активних речовин люпину багатолістого. Об'єктами дослідження були трава, насіння і корені люпину багатолістого заготовлені в 2014 р. (травень, серпень, жовтень) у різних районах Харківської області.

В даному розділі наведено відомості про прилади, методи дослідження, системи розчинників і реактиви, методики виділення і встановлення структури індивідуальних речовин, дослідження якісного складу, визначення кількісного вмісту БАР і технологічних параметрів отримання сухих екстрактів, вивчення гострої токсичності та фармакологічної активності сухих екстрактів коренів і насіння люпину багатолістого.

Для вивчення елементного складу різних органів люпину використовували атомно-емісійний спектрографічний метод. Дослідження проводили за відомою методикою на базі "Інституту монокристалів" НТК НАН України у відділі аналітичної хімії, функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища. Результати проведених досліджень представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Елементний склад люпину багатолістого

Елемент	Вміст елемента (мг/100г)			Елемент	Вміст елемента (мг/100г)		
	трава	насіння	корені		трава	насіння	корені
Fe	43,00	1,70	75,00	Mn	6,10	0,90	3,00
Si	365,00	17,00	740,00	Pb	0,12	<0,03	0,37
P	120,00	60,00	185,00	Ni	0,12	0,03	0,59
Mg	365,00	35,00	370,00	Cu	0,60	0,35	1,10
Ca	1465,00	70,00	590,00	Zn	1,20	3,50	15,00
Na	60,00	35,00	150,00	Mo	<0,03	<0,03	<0,03
Al	24,00	1,70	75,00	Sr	12,20	1,00	5,90
K	365,00	35,00	2220,00				

Як видно з табл. 1, в усіх досліджуваних об'єктах було встановлено, що серед макроелементів переважали (мг/100г): Ca (70,00-1465,00), K (35,00-2220,00), Si (17,00-740,00), Mg (35,00-370,00) і P (60,00-185,00), Na (35,00-150,00), а серед мікроелементів – Zn (1,20-15,00), Sr (1,00-12,20), Cu (0,35-1,10) і Mn (0,90-6,10). Корені люпину є найбільш збалансовані за елементним складом, дещо менша їх кількість у траві, а насіння значно поступається за цим показниками. За вмістом важких металів аналізовані зразки сировини люпину багатолістого відповідали медико-біологічним вимогам і санітарним нормам за якістю продовольчої сировини і харчових продуктів.

Дослідження складу *летких компонентів* люпину багатолістого проводили методом хромато-мас-спектрометрії. Результати проведених досліджень представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Леткі речовини люпину багатолістого

№ з/п	Леткі речовини	Трава		Насіння		Корені	
		Час утримання	Концентрація, мг/кг	Час утримання	Концентрація, мг/кг	Час утримання	Концентрація, мг/кг
1	2	3	4	5	6	7	8
1,	бензальдегід	5,29	4,89	5,16	0,36	-	-
2,	2,3-пентадіон	-	-	-	-	6,13	0,91
3,	фенілацетальдегід	-	-	-	-	7,23	1,52
4,	окта-3,5-дієн-2-он	8,49	1,93	-	-	-	-
5,	3,4-диметилциклогексанол	9,68	29,65	-	-	-	-
6,	хризантенон	-	-	-	-	9,92	1,60
7,	нонаналь	-	-	9,34	1,24	-	-
8,	<i>n</i> -диметилстирен	-	-	9,71	1,35	-	-
9,	α -терпінеол	-	-	-	-	12,31	3,09
10,	деканаль	12,98	5,81	12,97	3,05	12,82	2,03
11,	β -циклоцитраль	13,18	0,66	-	-	-	-
12,	2-метил-5-ізопропенілциклогекс-1-он	-	-	13,81	3,24	-	-
13,	індол	-	-	-	-	14,89	3,52
14,	<i>транс</i> -анетол	-	-	15,34	0,57	-	-
15,	5-пентіл-2(5 <i>H</i>)-фуранон	-	-	-	-	16,41	39,91
16,	2-метокси-4-вінілфенол	16,17	51,24	-	-	-	-
17,	4-(1-метилпропіл)-фенол	-	-	16,17	2,03	-	-
18,	дек-2,4-дієн-1-аль	-	-	16,34	11,84	-	-
19,	дигідро-5-пентил-2(3 <i>H</i>)-фуранон	-	-	-	-	17,10	17,02

1	2	3	4	5	6	7	8
20.	5-пропілдігідро-фуранон	-	-	17,23	0,63	-	-
21.	додек-3-ен-1-аль	-	-	17,97	1,05	-	-
22.	β - <i>транс</i> -дамаскенон	18,52	23,67	18,51	0,33	-	-
23.	метилевгенол	-	-	-	-	18,74	11,31
24.	β -дамаскон	19,48	1,99	-	-	-	-
25.	геранілацетон	-	-	-	-	20,53	3,41
26.	нерілацетон	20,74	9,94	20,73	1,23	-	-
27.	β -іонон	21,64	25,42	-	-	-	-
28.	дигідроактиндіолід	22,09	2,66	-	-	-	-
29.	2-етил-5,6-дигідро-2H-піран	22,26	38,42	-	-	-	-
30.	мегастигматрієнон	24,14	3,35	-	-	-	-
31.	бензофенон	25,12	9,03	25,11	0,52	-	-
32.	<i>цис</i> -азарон	25,26	3,14	-	-	-	-
33.	кумарин-6-ол	-	-	25,32	0,44	-	-
34.	метилдигідроясмонат	-	-	26,08	1,75	-	-
35.	<i>транс</i> -метилдигідроясмонат	26,09	3,15	-	-	-	-
36.	акоренон В	-	-	26,97	1,71	-	-
37.	тетрадеканаль	-	-	27,86	0,70	27,69	8,72
38.	<i>Е-транс</i> -децен-1-ол	27,87	7,08	-	-	-	-
39.	6-етил-7-ізопропіл-1,1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагідронафталін	29,54	1,75	-	-	-	-
40.	мусколактон	-	-	30,26	0,62	-	-
41.	6,10,14-триметилпентадек-2-он	30,26	20,39	-	-	-	-
42.	неофітадієн	30,36	8,15	-	-	-	-
43.	цитронелілбутират	30,72	1,15	-	-	-	-
44.	1-оксаспіро[4,5]дека-6,7-дієн-2,8-діон	30,89	2,94	-	-	-	-
45.	Z-(13,14-епокси)-тетрадек-11-єнол ацетат	-	-	30,98	0,47	-	-
46.	фарнезилацетон	31,19	11,25	-	-	-	-
47.	14- β -прегнан	32,82	4,02	32,79	3,48	-	-
48.	фарнезол	-	-	35,95	1,36	-	-
49.	трикозан	36,19	17,05	36,19	1,01	36,04	9,41
50.	тетракозан	36,93	14,73	36,93	5,08	37,08	4,82
51.	пентакозан	37,23	3,51	37,23	0,95	38,08	69,32

Продовж. табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
52.	гексакозан	39,17	3,45	39,17	1,02	39,02	11,23
53.	гептакозан	40,11	50,61	40,09	1,47	39,96	85,61
54.	октакозан	-	-	-	-	40,83	9,51
55.	сквален	41,09	80,60	41,09	35,90	40,93	119,61
56.	нонакозан	41,84	25,95	41,82	2,12	41,68	48,72
57.	унтріаконтан	-	-	-	-	43,28	6,92

Як видно з табл. 2, у різних органах люпину багатолістого знайдено 57 летких сполук і встановлено їх вміст. Трава містить максимальну кількість летких компонентів (31 сполука), з них 16 компонентів знаходяться тільки в траві, у кількісному відношенні переважали (мг/кг): сквален (80,6), 2-метокси-4-вінілфенол (51,24), гептакозан (50,61), 2-етил-5,6-дигідро-2H-піран (38,42). У насінні виявлено 28 сполук, серед яких 13 є специфічними. У кількісному відношенні переважали: сквален (35,90) і тетракозан (5,08). Корені містять 20 летких сполук, з яких 10 є специфічними для коренів. У кількісному відношенні переважали: сквален (119,6), гептакозан (85,6), пентакозан (69,3).

Вивчення *амінокислотного складу* люпину багатолістого проводили на автоматичному амінокислотному аналізаторі ААА 339м (Чехія). Результати порівняльного аналізу амінокислотного складу наведені в табл. 3 та 4.

Таблиця 3

Порівняльний склад вільних амінокислот люпину багатолістого

№ з/п	Назва амінокислоти	Концентрація вільних амінокислот, мкМ/100 г			Концентрація вільних амінокислот, мг/100 мг (ваг. %)		
		трава	насіння	корені	трава	насіння	корені
1	Аспарагінова кислота	0,08	1,20	0,45	0,01	0,16	0,06
2	Треонін	0,08	0,42	0,17	0,01	0,05	0,02
3	Серин	0,29	1,05	0,38	0,03	0,11	0,04
4	Цистин	0,67	2,67	1,00	0,04	0,16	0,06
5	Гліцин	0,27	0,40	0,13	0,02	0,03	0,01
6	Аланін	1,23	3,70	1,80	0,11	0,33	0,16
7	Валін	0,34	1,37	0,68	0,04	0,16	0,08
8	Метіонин	0,27	1,07	0,4	0,04	0,16	0,06
9	Ізолейцин	0,46	1,22	0,46	0,06	0,16	0,06
10	Лейцин	0,99	3,28	1,22	0,13	0,43	0,16
11	Тирозин	0,06	0,17	0,06	0,01	0,03	0,01
12	Фенілаланін	0,42	1,63	0,61	0,07	0,27	0,10
13	Гістидин	0,13	0,90	0,45	0,02	0,14	0,07
14	Лізін	0,27	0,75	0,41	0,04	0,11	0,06
15	Аргінін	0,33	1,29	0,48	0,07	0,27	0,10
	Σ	5,89	21,12	8,70	0,70	2,57	1,05

Порівняльний склад зв'язаних амінокислот люпину багатолістого

№ з/п	Назва амінокислот	Концентрація зв'язаних амінокислот, мкМ/100 г			Концентрація зв'язаних амінокислот, мг/100 мг (ваг. %)		
		трава	насіння	корені	трава	насіння	корені
1	Аспарагінова кислота	0,53	0,75	0,30	0,07	0,10	0,04
2	Треонін	1,85	3,02	0,92	0,22	0,36	0,11
3	Серин	2,00	2,57	1,71	0,21	0,27	0,18
4	Цистин	9,50	16,00	7,33	0,57	0,96	0,44
5	Гліцин	4,79	6,79	3,60	0,36	0,51	0,27
6	Аланін	16,84	47,92	17,62	1,50	4,27	1,57
7	Валін	4,10	5,73	3,42	0,48	0,67	0,40
8	Метіонин	1,94	2,75	1,47	0,29	0,41	0,22
9	Ізолейцин	2,59	3,89	2,21	0,34	0,51	0,29
10	Лейцин	22,33	39,1	17,00	2,93	5,13	2,23
11	Тірозин	14,79	19,81	7,78	2,68	3,59	1,41
12	Фенілаланин	16,83	19,43	7,20	2,78	3,21	1,19
13	Гістидин	11,86	13,79	5,41	1,84	2,14	0,84
14	Лізин	19,90	31,46	12,24	2,91	4,61	1,79
15	Аргінін	9,90	10,10	3,05	2,08	2,12	0,64
	Σ	139,75	223,11	91,26	19,26	28,85	11,62

У результаті вивчення амінокислотного складу люпину багатолістого встановлено наявність не менше 15 амінокислот, 8 з яких є незамінними. Загальна концентрація амінокислот (ваг.%): у траві – 19,96, в насінні – 31,42 і в коренях – 12,67. Визначено вміст вільних і зв'язаних амінокислот (ваг. %): у траві – 0,7 і 19,26; в насінні – 2,57 і 28,85; в коренях – 1,05 і 11,62 відповідно. За вмістом незамінних амінокислот (57,59-62,64 %) люпин багатолістий значно перевищує інші зернобобові культури, де цей показник знаходиться в межах 35-50 %. Встановлено значний вміст амінокислот не тільки в насінні і траві, але й у коренях рослини.

Дослідження *органічних кислот* люпину багатолістого проводили методом хромато-мас-спектрометрії. Результати дослідження органічних кислот люпину багатолістого наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Органічні кислоти люпину багатолістого

№	Органічні кислоти	Трава		Насіння		Корені	
		Час утримання	Концентрація, мг/кг	Час утримання	Концентрація, мг/кг	Час утримання	Концентрація, мг/кг
1	2	3	4	5	6	7	8
Аліфатичні карбонові кислоти							
1	щавлева	10,08	487,77	10,03	132,42	9,84	241,30
2	малонова	12,52	2087,13	12,39	190,69	12,22	2343,10

1	2	3	4	5	6	7	8
3	фумарова	13,27	58,48	-	-	12,89	51,21
4	янтарна	14,36	452,31	14,45	269,63	14,01	126,90
5	гепта-2,4-дієнова	-	-	-	-	20,33	5619,50
6	3-окси-2-метилглутарова	21,35	630,53	21,39	540,02	20,91	129,21
7	яблучна	23,77	11,50	23,24	754,45	22,55	6439,80
8	лимонна	30,32	3815,48	30,38	9012,85	29,63	1604,80
9	ізолимонна	-	-	-	-	31,94	34,10
10	левулінова	13,91	1762,15	13,81	1431,51	-	-
Ароматичні карбонові кислоти							
1	бензойна	14,86	87,48	14,93	6,49	-	-
2	фенілоцтова	17,89	11,42	17,92	5,92	-	-
3	саліцилова	18,18	20,33	-	-	-	-
4	ванілінова	33,33	149,05	-	-	32,62	22,51
5	бузкова	38,47	102,81	38,84	35,55	-	-
6	гентизинова	39,36	38,15	-	-	-	-
7	ферулова	41,28	100,15	41,33	70,89	40,32	21,61
Жирні кислоти							
Насичені							
1	азелайнова	25,46	182,03	25,42	37,38	24,83	106,90
2	арахінова	34,08	598,69	34,04	255,49	-	-
3	бегенова	37,12	296,15	37,15	421,23	-	-
4	лауринова	18,96	140,36	-	-	24,51	38,80
5	тетракозанова	39,99	191,18	39,97	137,49	-	-
6	капронова	5,39	24,14	-	-	5,17	51,30
7	пальмітинова	27,39	2825,45	27,32	3650,01	26,22	925,60
8	гептадеканова	29,03	137,93	29,03	107,69	27,97	59,31
9	стеаринова	30,93	170,85	34,64	9,96	29,69	99,81
10	11-октадеценева	-	-	-	-	30,13	80,41
11	пентадеканова	25,21	71,33	25,21	33,09	30,51	46,41
12	хенейкозанова	-	-	35,54	24,66	-	-
13	капринова	18,90	5,19	18,95	6,05	18,69	19,42
14	нонанова	-	-	-	-	15,94	66,52
15	міристинова	29,14	58,52	29,11	20,06	28,98	97,11
Ненасичені							
1	лінолева	31,90	1509,07	32,18	28983,31	30,78	744,41
2	ліноленова	33,17	3799,21	32,94	1796,23	31,83	172,92
3	олеїнова	31,11	228,66	31,55	45858,11	30,02	181,22
4	пальмітолеїнова	28,15	353,92	27,57	66,27	31,58	74,31

Встановлено наявність 36 органічних кислот, серед яких: 10 – карбонових, 7 – ароматичних та 19 – жирних кислот. Специфічними кислотами

для трави є (мг/кг) гентизинова кислота (38,15), для насіння – хенейкозанова кислота (24,66), для коренів – гептил-2,4-дієнова (5619,5), 11-октадеценева (80,4), нонанова (66,5) та ізолимонна (34,1) кислоти.

У кількісному відношенні в траві переважали карбонові – лимонна (3815,48), малонова (2087,13), левулінова (1762,15); ароматична – ванілінова (149,05) та жирні – ліноленова (3799,21), пальмітинова (2825,45) кислоти. У насінні – серед карбонових: лимонна (9012,85), яблучна (754,45), левулінова (1431,5), жирних – олеїнова (45858,11), пальмітинова (3650,01), лінолева (28983,31) кислоти. У коренях переважали карбонові – яблучна (6439,8), гепта-2,4-дієнова (5619,5), малонова (2343,1) кислоти та жирні кислоти – пальмітинова (925,6) і лінолева (744,4).

Вміст суми *хінолізидинових алкалоїдів* в траві, насінні і коренях люпину визначали методом амперометричного титрування. Порівняльний аналіз результатів досліджень представлено в табл. 6.

Таблиця 6

Вміст хінолізидинових алкалоїдів

№	Види сировини	Вміст алкалоїдів, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 5
1	трава	0,28 ± 0,01
2	насіння	0,55 ± 0,01
3	корені	0,24 ± 0,01

Морфолого-анатомічне та фітохімічне дослідження коренів люпину багатолістого. Встановлено *морфологічні ознаки* коренів люпину: частини коренів різної форми і розміру, майже циліндричні або розщеплені уздовж на 2-4 частини, злегка звужуються до кінця, довжиною 2,5-3,5 см і товщиною до 2,0 см. Поверхня коренів поздовжньо-зморшкувата або поздовжньо-борозенчаста. Злам у центрі зернистий, рівний, зовні злегка волокнистий. Зовнішня поверхня коричнево-бура, на зламі білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору. Запах слабкий, своєрідний, ароматний. Смак солодкувато-слизуватий.

Вивчено *анатомічну будову* коренів люпину та встановлені його основні діагностичні ознаки: корінь має променисту вторинну структуру, покритий пробкою; первинні серцевинні промені 8-рядні, вторинні – 3-5-рядні; у флоемі багатокутні луб'яні волокна розташовані поодинокі або невеликими групами; клітини корової паренхіми і серцевинних променів заповнені крохмалем, крохмальні зерна округлої або овальної форми величиною 3-25 мкм; серед паренхімних клітин деревини зустрічаються клітини з жирною олією; лінія камбію широка, зменшується з віком рослини.

Визначення *числових показників* коренів люпину багатолістого проводили за загальноприйнятими методиками. Результати представлені в табл. 7.

Результати морфолого-анатомічного дослідження та визначення числових показників використані для розробки проекту методик контролю якості на рослинну сировину "Люпину багатолістого корені".

Числові показники та вміст БАР коренів люпину багатолістого

№	Числові показники	Вміст, %, $\bar{x} \pm \Delta x$, n = 5	
		Експериментальні дані	Вимоги МКЯ
1	Втрата в масі при висушуванні	10,37 ± 0,04	не більше 11,0
2	Зола загальна	9,36 ± 0,01	не більше 10,0
3	Дубильні речовини	5,64 ± 0,02	не менше 5,0
4	Ізофлавоноїди	2,82 ± 0,02	не менше 2,5
5	Алкалоїди	0,24 ± 0,01	не менше 0,2

Використовуючи загальноприйняті якісні реакції та різні методи хроматографії, в коренях люпину багатолістого виявлені різні класи фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди, ізофлавоноїди та дубильні речовини.

Методом ВЕРХ в коренях люпину багатолістого виявлено 10 речовин фенольної природи (табл. 8): одна гідроксикорична кислота (хлорогенова), один кумарин (кумарин), три речовини флавоноїдної природи (апігенін, катехін і епікатехін) та п'ять дубильних речовин (галова та елагова кислоти, катехінгалат, епікатехінгалат і епігалокатехін). У кількісному співвідношенні переважали (%): кумарин (0,67), катехін (0,49), елагова кислота (0,37), епігалокатехін (0,36) та апігенін (0,35).

Таблиця 8

Фенольні сполуки коренів люпину багатолістого

№ з/п	Речовини	Загальна формула	Т. пл., °С	Час утримання	Концентрація	
					мкг/мкл	%
1.	Хлорогенова кислота	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	203-205	39,85	27,26	0,11
2.	Кумарин	C ₉ H ₆ O ₂	67-68	24,74	162,53	0,67
3.	Апігенін	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	345-350	42,45	67,75	0,35
4.	Катехін	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	175	15,34	104,23	0,49
5.	Епікатехін	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	235-237	20,59	29,72	0,07
6.	Галова кислота	C ₇ H ₆ O ₅	250	7,59	8,31	0,02
7.	Елагова кислота	C ₁₄ H ₆ O ₈	450	19,25	74,17	0,37
8.	Катехінгалат	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	-	29,68	50,64	0,12
9.	Епікатехінгалат	C ₂₂ H ₁₂ O ₁₀	-	30,47	69,15	0,16
10.	Епігалокатехін	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	-	16,57	154,95	0,36

З коренів люпину було виділено та встановлено структуру 6 речовин, з яких гідроксикоричні кислоти: ферулова та хлорогенова; кумарини: кумарин; речовини флавоноїдної природи: апігенін і апігенін 7-О-Д-глюкозид та ізофлавоноїд: генистеїн. Результати досліджень представлені в табл. 9.

Таблиця 9

Фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики виділених речовин

Назва речовини	Загальна формула	T _{пл} , °C	УФ-спектр, λ _{max} , нм	ІК-спектр см ⁻¹		
				-C=C-	>C=O	—OH
Ферулова кислота	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	167-169	320, 290 пл	—	—	—
Хлорогенова кислота	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	203-205	325, 300, 245	—	—	—
Кумарин	C ₉ H ₆ O ₂	67-68	—	1600	1720	—
Апігенін	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	347-349	343, 272	1608, 1575, 1505	1652	3386
Апігенін 7-O-D-глюкозид	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	239-241	335, 267	1651, 1594, 1501	1650	2905
Геністеїн	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	290-293	262, 325	1615, 1569, 1503	1651	3726 3410 3104

Розробка технології одержання біологічно активних субстанцій з коренів і насіння люпину багатолістого, їх дослідження і стандартизація. Розроблено технологічні схеми одержання сухих екстрактів коренів люпину (вихід 22,52 %) та насіння люпину (вихід 18,18 %). Вміст основних БАР в отриманих екстрактах наведено в табл. 10.

Таблиця 10

Вміст основних БАР в сухих екстрактах люпину багатолістого

№ з/п	Найменування субстанцій	Група БАР	Вміст, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n = 5	
			Експериментальні дані	Вимоги МКЯ
1	Сухий екстракт коренів	Дубильні речовини	9,6 ± 0,02	не менше 9,0
		Ізофлавоноїди	5,8 ± 0,02	не менше 5,25
		Алкалоїди	2,4 ± 0,01	не менше 2,0
2	Сухий екстракт насіння	Алкалоїди	5,8 ± 0,01	не менше 5,25

Дослідження *гострої токсичності та фармакологічної активності* сухих екстрактів коренів і насіння люпину багатолістого. Доклінічне вивчення гострої токсичності, актопротекторної і анаболічної дії сухого екстракту коренів проведено на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Штриголя С. Ю. і м.н.с. Чорної Н. С. Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що сухі екстракти насіння і коренів люпину відносяться до класу практично нешкідливих речовин (LD₅₀ > 5000 мг/кг), сухий екстракт коренів люпину виявляє актопротекторну та анаболічну дію, перевершуючи препарат порівняння калію оротат у дозі 100 мг/кг.

Визначення антимікробної дії сухого екстракту насіння люпину проведено в лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України під керівництвом ст.н.с. Кашпур Н. В. Сухий екстракт насіння істотно пригнічує ріст і проявляє досить високу антимікробну активність по відношенню до представників грамнегативних бактерій *Escherichia coli* 25922, *Pseudomonas aeruginosa* 27853, *Proteus vulgaris* 4636.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі, що полягає у пошуку нових джерел БАР шляхом комплексного фармакогностичного дослідження трави, насіння і коренів люпину багатolistого, одержаних сухих екстрактів насіння і коренів люпину, визначенні їх фармакологічної активності та розробці методик контролю якості на сировину та екстракти.

1. На основі проведеного критичного аналізу наукових першоджерел щодо сучасного стану вивчення рослин роду Люпин (*Lupinus* L.), визначена доцільність подальшого фармакогностичного вивчення різних органів люпину багатolistого.

2. Проведено дослідження якісного складу та кількісного вмісту БАР люпину багатolistого:

- вивчено елементний склад органів люпину багатolistого та встановлено, що серед макроелементів у рослині переважали: Ca, K, Si, Mg, P і Na, а серед мікроелементів – Zn, Sr, Cu і Mn. Трава і корені люпину багатolistого мають багатший елементний склад, ніж насіння.

- при порівняльному вивченні летких компонентів люпину ідентифіковано 57 сполук та встановлено їх вміст у різних органах рослини. У траві міститься – 31, в насінні – 28, а в корінні – 20 летких компонентів. Найбільший їх вміст зосереджений в коренях – 373,87 (мг/г), серед них переважали сквален (119,61), гептакозан (85,61) і пентакозан (69,32).

- досліджено амінокислотний склад люпину багатolistого та встановлено наявність не менше 15 амінокислот, 8 з яких є незамінними. Загальна концентрація амінокислот (ваг. %): у траві – 19,96, в насінні – 31,42 і в коренях – 12,67. Встановлено значний вміст амінокислот не тільки у насінні і траві, але і в коренях рослини. При цьому в коренях спостерігався максимальний вміст незамінних амінокислот.

- методом хромато-мас-спектрометрії вивчено якісний склад і визначено вміст органічних кислот люпину багатolistого. Встановлено наявність 36 органічних кислот, серед яких 10 – карбонових, 7 – ароматичних і 19 – жирних кислот. Специфічними кислотами для трави є (мг/кг) є гентизинова кислота (38,15), для насіння – хенейкозанова кислота (24,66), для коренів – гептил-2,4-дієнова (5619,50), 11-октадецеєнова (80,41), нонанова (66,52) та ізолимонна (34,10) кислоти.

- методом амперометричного титрування визначено вміст

хінолізидинових алкалоїдів люпину багатолістого, який становив у траві, насінні і коренях 0,28 %, 0,55 % і 0,24 % відповідно.

3. У результаті морфолого-анатомічних досліджень встановлені основні діагностичні ознаки анатомічної будови коренів люпину, які використані для визначення тотожності сировини: корінь має променисту вторинну структуру, покритий пробкою; первинні серцевинні промені 8-рядні, вторинні – 3 - 5-рядні; у флоемі багатокутні луб'яні волокна розташовані поодинокі або невеликими групами; клітини корової паренхіми і серцевинних променів заповнені крохмалем, крохмальні зерна округлої або овальної форми величиною 3 - 25 мкм; серед паренхімних клітин деревини зустрічаються клітини з жирною олією; лінія камбію широка, зменшується з віком рослини.

4. Методом ВЕРХ в коренях люпину було виявлено 10 речовин фенольної природи: хлорогенову кислоту, кумарин, апігенін, катехін, епікатехін, галову і елагову кислоти, катехінгалат, епікатехінгалат і епігалокатехін. У кількісному відношенні переважали (у %): кумарин (0,67), катехін (0,49), елагова кислота (0,37), епігалокатехін (0,36) і апігенін (0,35). З коренів люпину багатолістого було виділено 6 речовин фенольної природи і встановлено їх структуру: гідроксикоричні кислоти (ферулова і хлорогенова кислоти); кумарини (кумарин); флавоноїди (апигенін, апигенін 7-O-D-глюкозид) та ізофлавоноїд (геністеїн).

5. Розроблено технології отримання сухих екстрактів коренів і насіння *Lupinus polyphyllus* Lindl. Встановлено вміст хінолізидинових алкалоїдів у сухих екстрактах коренів і насіння люпину багатолістого, який склав 5,79 % і 2,48 % відповідно. У сухому екстракті коренів люпину багатолістого визначено вміст дубильних речовин – 9,6 % та ізофлавоноїдів – 5,77 %.

6. Для розробки проекту методик контролю якості визначено основні числові показники і вміст БАР коренів люпину багатолістого: втрата в масі при висушуванні - не більше 11,0 %; зола загальна - не більше 10,0 %; дубильних речовин - не менше 5,0 %; ізофлавоноїдів - не менше 2,5 %; алкалоїдів – не менше 0,2 %.

7. Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що: сухі екстракти насіння і коренів люпину багатолістого відносяться до класу практично нешкідливих речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг); сухий екстракт коренів люпину виявляє актопротекторну, гіпоазотемічну і анаболічну дію; сухий екстракт насіння люпину багатолістого має антимикробну активність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Акритиду Х. П. Органические кислоты корней *Lupinus polyphyllus* / Х. П. Акритиду, В. В. Бойник, О. В. Демешко // Химия природ. соедин. – 2013. – № 3. – С. 427 – 428. (Особистий внесок – провела дослідження та підготувала статтю).
2. Акритиду Х. П. Микроскопическое исследование корней люпина многолистного / Х. П. Акритиду, В. В. Бойник // Вестник фармации. – 2013. – № 2 (60). – С. 31 – 34. (Особистий внесок – брала участь в плануванні та

- проведенні досліджень, узагальненні результатів та написанні статті).
3. Акритиду Х. П. Изучение аминокислотного состава корней люпина многолистного / Х. П. Акритиду, В. В. Бойник, О. В. Демешко // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2013 – № 11. – доп. : Современные тенденции и перспективы развития фармацевтического образования и науки в России и за рубежом материалы научно–практической конференции, 21–23 нояб. 2013 р., г. Пермь. – Пермь, 2013. – С. 19–20. (Особистий внесок – брала участь в плануванні та проведенні досліджень, узагальненні результатів та написанні статті).
 4. Бойник В. В. Сравнительный анализ аминокислотного состава травы, семян и корней люпина многолистного / В. В. Бойник, Х. П. Акритиду // Вестник фармации Витебского мед. университета. – 2014. – № 1 (63). – С. 51–54. (Особистий внесок – провела дослідження та підготувала статтю).
 5. Амперометричне визначення пахікарпіну гідройодиду в субстанції з використанням аналітичного регента-12-молібдофосфатної гетерополікислоти / О. С. Пантелеєва, Х. П. Акрітіду, М. М. Кучер, В. І. Ткач // Вопросы химии и химической технологии. – 2014. – № 5 – 6 (98). – С. 40–43. (Особистий внесок – брала участь в плануванні, обробці отриманих результатів та написанні статті).
 6. Бойник В. В. Фенольные соединения корней *Lupinus polyphyllus* / В. В. Бойник, Х. П. Акритиду, О. В. Демешко // Химия природ. соедин. – 2015. – № 2. – С. 307. (Особистий внесок – провела фітохімічні дослідження, брала участь в оформленні роботи).
 7. Акритиду Х. П. Сравнительная характеристика летучих компонентов травы, семян и корней люпина многолистного / Х. П. Акритиду, В. В. Бойник // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 2 (37). – С. 70–74. (Особистий внесок – брала участь в узагальненні результатів та підготовці статті).
 8. Акритиду Х. П. Определение суммы алкалоидов в сухих экстрактах семян и корней люпина многолистного методом амперометрического титрования / Х. П. Акритиду, В. В. Бойник, Н. Е. Блажеевский // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 2 (40). – С. 4 – 8. (Особистий внесок – провела фітохімічні дослідження, брала участь в оформленні роботи).
 9. Бойник В. В. Исследование фенольных соединений корней *Lupinus polyphyllus* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / В. В. Бойник, Х. П. Акритиду // «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» IX Международный симпозиум 20–25 апреля : Москва, Российская академия наук, 2015. – С. 25–27. (Особистий внесок – брала участь в плануванні, обробці отриманих результатів та написанні статті).
 10. Патент 93789 України на корисну модель, МПК А61К 36/48 (2006.01) А61Р 21/06 (2006.01) Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з анаболічною та актопротекторною дією / Бойнік В. В., Акрітіду Х. П., Демешко О. В., Штриголь С. Ю., Чорна Н. С., заявник та патентоутримувач НФаУ. – № u 2014 05718, заявл. 27.05.14., опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
 11. Патент 101056 України на корисну модель, МПК G01N 31/16 (2006.01) G01N 27/28 (2006.01) Спосіб кількісного визначення пахікарпіну / Бойнік В. В.,

Акрітіду Х. П., Блажеєвський М. Є., Пантелєєва О. С., Ткач В. І., заявник та патентоутримувач НФаУ. – № u 2015 01789, заявл. 02.03.15., опубл. 25.08.2015, Бюл. № 16.

12. Патент 101061 України на корисну модель, МПК G01N 31/16 (2006.01) G07D 471/00 Спосіб кількісного визначення суми хінолізидинових алкалоїдів люпину багатолістого / Бойнік В. В., Акрітіду Х. П., Блажеєвський М. Є., заявник та патентоутримувач НФаУ. – № u 2015 01814, заявл. 02.03.15., опубл. 25.08.2015, Бюл. № 16.

13. Акрітіду Х. П. Фармакогностическое изучение люпина многолистного / Х. П. Акрітіду, И. А. Мазур, В. В. Бойник // Актуальні питання створення нових лікарських засобів. У 2 т. : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 19 – 20 квіт. 2012 р., Харків. – Х. : НФаУ, 2012. – Т. 1. – С. 42.

14. Акрітіду Х. П. Люпин – культура больших возможностей / Х. П. Акрітіду, В. В. Бойник, О. В. Демешко // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., 11 – 12 квіт. 2013 р. / ред. кол. В. П. Черних, С. М. Коваленко, В. С. Кисличенко, В. В. Вельма, І. Г. Зінченко, О. А. Кисличенко. – Х. : ЕСЕН, 2013. – С. 5 – 6.

15. Акрітіду Х. П. Жирні кислоти коренів *Lupinus polyphyllus* Lindl / Х. П. Акрітіду, В. В. Бойнік, О. В. Демешко // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 верес. 2013 р.– Тернопіль, 2013. – С. 341–342.

16. Акрітіду Х. П. Корни люпина многолистного – источник растительных полифенолов / Х. П. Акрітіду, В.В. Бойник // Казахстанская государственная фармацевтическая академия. Перспективы развития биологии, медицины и фармации: республиканский научный журнал «Vestnik». 2014: тезисы II Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов Республика Казахстан, Шемкент 9 – 10 дек. 2014. – Прил. 2, № 4 (69). – С. 90–91.

17. Бойнік В. В. Сухой экстракт корней люпина многолистного – перспективное лекарственное средство анаболического и актопротекторного действия / В. В. Бойнік, Х. П. Акрітіду, С. Ю. Штрыголь // Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах : матеріалів міжнар. наук–практ. конф., м. Дніпропетровськ, 16–17 січ. 2015 р. – Дніпропетровськ : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2015. – С. 98–99.

18. Бойнік В. В. Визначення вмісту хінолізидинових алкалоїдів *Lupinus polyphyllus* / В. В. Бойнік, Х. П. Акрітіду, Я. В. Белінська // Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки : матеріали збірник. тез наук. робіт учасників міжнар. наук–практ. конфер., м. Львів, 27–28 лют. 2015 р. – Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2015. – С. 97 – 98.

Акрігиду Х. Фармакогностичне дослідження люпину багатолістого. – На правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена фармакогностичному дослідженню люпину багатолістого (*Lupinus polyphyllus* Lindl.), розробці фітопрепаратів, стандартизації рослинної сировини та фітопрепаратів. У досліджуваних видах сировини встановлено наявність різних груп біологічно активних сполук: вуглеводів, амінокислот, органічних і гідроксикоричних кислот, кумаринів, флавоноїдів, ізофлавоноїдів, дубильних речовин і алкалоїдів. Визначено вміст макро- і мікроелементів, летких компонентів, амінокислот, органічних і жирних кислот, алкалоїдів, ізофлавоноїдів і дубильних речовин. Методом ВЕРХ в коренях люпину виявлено 10 речовин. Вперше з коренів люпину виділено і встановлено структуру 6 сполук: ферулова і хлорогенова кислоти, кумарин, апігенін, апігенін 7-О-*D*-глюкозид і геністеїн. Сухий екстракт коренів люпину має актопротекторну і анаболічну дію, а сухий екстракт насіння – антимікробну дію. Розроблено проекти МКЯ на корені люпину і сухий екстракт коренів люпину багатолістого.

Ключові слова: люпин багатолістий, фармакогностичне вивчення, біологічно активні речовини, фармакологічна активність.

Акритиду Х. Фармакогностическое исследование люпина многолистного. – На правах рукописи.

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

Диссертационная работа посвящена комплексному фармакогностическому исследованию травы, семян и корней люпина многолистного (*Lupinus polyphyllus* Lindl.), разработке фитопрепаратов на их основе, а также стандартизации растительного сырья и полученных фитопрепаратов. С помощью качественных реакций и хроматографических методов анализа в исследуемых видах сырья установлено наличие углеводов, аминокислот, органических и гидроксикоричных кислот, кумаринов, флавоноидов, изофлавоноидов, дубильных веществ и алкалоидов.

Методом атомно-абсорбционной спектроскопии был изучен элементный состав трава, семян и корней люпина многолистного. Во всех исследуемых видах сырья обнаружено и определено количественное содержание 15 макро- и микроэлементов. Было установлено, что среди макроэлементов в сырье преобладают: Са, К, Si, Mg, P и Na, а среди микроэлементов – Zn, Sr, Cu и Mn. Трава и корни имеют более богатый элементный состав, чем семена. Содержание техногенных элементов (Co, Cd, As, Hg) находится в пределах предельно допустимых концентраций для сырья и пищевых продуктов.

Содержание летучих веществ в траве, семенах и корнях люпина

многолистного определяли методом хромато-масс-спектрометрии. При сравнительном изучении летучих компонентов сырья люпина идентифицировано 57 соединений, среди которых терпеноиды, ароматические соединения, высшие алифатические углеводороды. Наибольшее содержание летучих компонентов в корнях люпина - 373,87 (мг/кг), среди них преобладают: сквален (119,61), гептакозан (85,61) и пентакозан (69,32).

С помощью аминокислотного анализатора проведен сравнительный аминокислотный анализ сырья люпина, определено наличие не менее 15 аминокислот, 8 из которых являются незаменимыми. Общая концентрация аминокислот (вес.%): в траве - 19,96, в семенах - 31,42 и в корнях - 12,67. Значительное содержание аминокислот установлено не только в семенах и траве растения, но и в его корнях. При этом в корнях наблюдается максимальное содержание незаменимых аминокислот.

Методом хромато-масс-спектрометрии в сырье люпина установлено наличие 36 органических кислот, среди которых: 10 – алифатических, 7 – ароматических и 19 – жирных кислот. Среди жирных кислот преобладают: линолевая, линоленовая, олеиновая и пальмитиновая кислоты.

Методом амперометрического титрования проведен сравнительный анализ содержания суммы хинолизидиновых алкалоидов люпина многолистного, которое составило: в траве – 0,28 %, семенах – 0,55% и корнях 0,24%.

С целью идентификации и стандартизации нового лекарственного растительного сырья определены основные морфолого-анатомические диагностические признаки корней люпина многолистного.

Методом ВЭЖХ в корнях люпина многолистного было обнаружено 10 веществ фенольной природы: хлорогеновая кислота, кумарин, апигенин, катехин, эпикатехин, а также галловая и эллаговые кислоты, катехингаллат, эпикатехингаллат и эпигаллокатехин.

Методами препаративной хроматографии на бумаге и в тонком слое из корней люпина многолистного в индивидуальном состоянии выделено 6 фенольных соединений. На основе физико-химических свойств полученных веществ и продуктов их химических превращений, данных УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии, в сравнении с достоверными образцами установлена их структура: феруловая и хлорогеновая кислоты, кумарин, апигенин, апигенин-7-О-*D*-глюкозид и генистеин.

Определены технологические параметры, установлены оптимальные условия получения сухих экстрактов семян и корней люпина многолистного.

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что: сухие экстракты семян и корней люпина многолистного относятся к классу практически безвредных веществ (LD_{50} 5000 мг/кг); сухой экстракт корней люпина многолистного оказывает актопротекторное и анаболическое действие; сухой экстракт семян обладает антимикробной активностью.

На основании проведенных исследований разработаны проекты МКК на корни люпина и сухой экстракт корней люпина многолистного.

Ключевые слова: люпин многолистный, фармакогностическое изучение,

биологически активные вещества, сухой экстракт, анаболическое, актопротекторное и антимикробное действие.

Akritidou Ch. Pharmacognostic research of *Lupinus polyphyllus*. – A manuscript.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis is devoted to the pharmacognostical study of multivalent lupine (*Lupinus polyphyllus* Lindl.), the development of herbal remedies, standardization of herbal drugs and phytomedicines. In herbal drugs the presence of compounds of different chemical structure was established: hydrocarbons, amino acids, organic and hydroxycinnamic acids, coumarins, flavonoids, isoflavones, tannins and alkaloids. The content of macro- and microelements, volatile components, amino acids, organic and fatty acids, alkaloids, isoflavones and tannins was defined. Using the method of high performance liquid chromatography in roots of lupine was found 10 substances. For the first times from the roots of lupine in the individual state was isolated and determined structure of 6 compounds: ferulic and chlorogenic acid; coumarin; apigenin, apigenin-7-O-D-glucoside and genistein. Dry extract of lupine roots has an actoprotective and anabolic effect, dry extract of seeds – antimicrobial effect. The projects of quality control procedures for roots of lupine and dry extract of roots of multivalent lupine were proposed.

Keywords: lupine multivalent, pharmacognostic study, biologically active substances, pharmacological activity.

Підписано до друку 28.04.2016. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № __

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП "Петров В.В."
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис «2480000000106167 від 08.01.2009 р.
м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84 тел. (057) 362-01-52
e-mail:bookfabrik@rambler.ru