

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

СОКОЛОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 615.32:582.998.16:615.07: 615.014.2

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ СИРОВИНИ СОНЯШНИКА
ОДНОРІЧНОГО (*HELIANTHUS ANNUUS* L.) ТА РОЗРОБКА
ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИННИХ ЗАСОБІВ НА ЇЇ ОСНОВІ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на базі Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ГОНТОВА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри ботаніки

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
МАРТИНОВ АРТУР ВІКТОРОВИЧ
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
НАМН України»,
завідувач лабораторії та клінічного відділу молекулярної
імунофармакології

доктор фармацевтичних наук, доцент
КАРПЮК УЛЯНА ВОЛОДИМИРІВНА
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
МОЗ України,
доцент кафедри фармакогнозії та ботаніки

Захист відбудеться «12» листопада 2019 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 в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «10» жовтня 2019 року.

В. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
професор

О. А. Рубан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Одним з важливих завдань сучасної фармації і медицини є розробка нових лікарських засобів з рослинної сировини з урахуванням раціонального підходу до використання широкої сировинної бази рослин, які культивуються в Україні.

Серед хвороб травлення значне місце займають захворювання органів гепатобілярної зони. Частота виявлення захворювань печінки в Україні за останнє десятиріччя зростає на (70–80) %. У разі захворювань печінки, особливо запальних процесів, порушується утворення і виділення жовчі, а застої жовчі в жовчному міхурі може бути причиною утворення жовчних каменів.

Пошук і вивчення лікарських засобів природного походження на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) є перспективним напрямом у терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Однією з поширених в Україні й країнах світу рослин, що культивуються, є соняшник однорічний (*Helianthus annuus* L.). У народній медицині широко використовуються настої, відвари, спиртові настойки, фіточаї з листків, квіток, насіння, стебел і коріння соняшника як спазмолітичний, жовчогінний, протизапальний, жарознижувальний, діуретичний та в'язучий засіб.

Соняшник однорічний – добре вивчена рослина з точки зору генетики, селекції та біології. Хімічний склад ЛРС соняшника представлений пектинами, карбоновими кислотами, фенольними сполуками, терпеноїдами, сапонінами, вітамінами. Хімічний склад листків і коренів соняшника однорічного було досліджено вітчизняними вченими Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця у межах порівняння з сировиною соняшника бульбистого. У листках та коренях соняшника однорічного вивчено якісний склад і кількісний вміст фенольних сполук, хлорофілів, каротиноїдів, компонентів ефірних олій, карбонових кислот.

У СРСР у Фармакопеях VIII та IX видань існували монографії на квітки й листки соняшника. Сучасна фармацевтична нормативна документація на сировину соняшника однорічного відсутня.

Комплексне порівняльне фармакогностичне вивчення та стандартизація вітчизняної сировини соняшника однорічного, а саме кошиків, квіток та листків, розробка проектів монографій Державної фармакопеї України (ДФУ) на квітки і листки та розробка лікарських рослинних засобів на їх основі є актуальними й обґрунтованими.

Зв'язок із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексних наукових робіт Національного фармацевтичного університету за темами «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (№ державної реєстрації 0103U000476) і «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (№ державної реєстрації 0114U000946).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи було комплексне фармакогностичне дослідження квіток, кошиків і листків соняшника однорічного, стандартизація сировини, розробка проектів монографій «Соняшника квітки» й «Соняшника листя» для Державної Фармакопеї України, отримання лікарських рослинних засобів на основі ЛРС соняшника, встановлення їх фармакологічної дії.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити такі завдання:

- Провести аналіз та узагальнити дані наукових першоджерел щодо морфологічних ознак роду соняшник, хімічного складу, стандартизації сировини й використання соняшника однорічного в медицині й галузях народного господарства.
- Вивчити та виділити діагностичні макро- й мікроскопічні ознаки сировини соняшника однорічного, а саме квіток, кошиків і листків, дослідити серії квіток і листків соняшника однорічного відповідно до вимог ДФУ.
- Дослідити якісний склад і кількісний вміст основних груп біологічно активних речовин (БАР) у сировині.
- Розробити методики ідентифікації фенольних сполук і визначення вмісту суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот і суми каротиноїдів для стандартизації сировини.
- Розробити проекти монографій «Соняшника квітки» й «Соняшника листя» для ДФУ й проект методів контролю якості (МКЯ) на «Соняшника однорічного кошики».
- Розробити технології отримання сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток і настойки з листків, дослідити їх хімічний склад, встановити показники якості, розробити проекти МКЯ на «Соняшника однорічного кошиків екстракт сухий», «Соняшника однорічного квіток екстракт ліпофільний» та «Соняшника однорічного листків настойка».
- Дослідити фармакологічну, а саме жовчогінну й антимікробну, активність лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) із сировини соняшника однорічного.

Об'єкт дослідження. Комплексне фармакогностичне вивчення квіток, кошиків, листків соняшника однорічного й одержаних ЛРЗ.

Предмет дослідження. Виявлення, ідентифікація, кількісне визначення БАР (фенольних сполук, органічних та жирних кислот, каротиноїдів, компонентів ефірної олії, вітамінів), макро- й мікроелементів; визначення макро- і мікроскопічних діагностичних ознак для ідентифікації квіток, кошиків та листків; стандартизація сировини; розробка проектів монографій «Соняшника квітки» і «Соняшника листя» для ДФУ; визначення технологічних параметрів сировини; розробка технології одержання ЛРЗ – сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток, настойки з листків; стандартизація отриманих лікарських засобів, розробка МКЯ та встановлення спектра фармакологічної активності.

Методи дослідження. Морфологічні, органолептичні і анатомічні – опис, ідентифікація, стандартизація сировини; фізичні – визначення втрати в масі при висушуванні, загальної золи, золи, нерозчинної в хлористоводневій кислоті,

розчинності у полярних і неполярних розчинниках, віскозиметрія; фізико-хімічні – тонкошарова хроматографія (ТШХ), паперова хроматографія (ПХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), хромато-мас-спектрометрія (ГХ-МС), атомно-емісійна спектрофотометрія (АЕС), іонообмінна хроматографія, віскозиметрія, спектрофотометрія (СФ) в УФ- та видимих областях спектрів; технологічні – визначення об'ємної маси, питомої маси, насипної маси, пористості, порозності, вільного об'єму шару, плинності, коефіцієнта поглинання екстрагента; фармакологічні *in vivo* та *in vitro* – жовчогінна й антимікробна дія за стандартними методиками; математичні – визначення молекулярної маси пектинів; статистичні – обробка результатів експерименту за вимогами ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено комплексне порівняльне фармакогностичне вивчення вітчизняної сировини квіток, кошиків та листків соняшника однорічного. Досліджено якісний склад і кількісний вміст БАР сировини, ліпофільних фракцій, спиртових екстрактів та ефірних олій. Ідентифіковано фенольні сполуки, а саме гідроксикоричні кислоти, зокрема хлорогенову, розмаринову, кофейну, й флавоноїди, зокрема лютеолін-7-глюкозид, компоненти ефірної олії (вербенол, каларен, гермакрен D), карбонові кислоти, а саме жирні кислоти (пальмітинова, ліолева, олеїнова) й органічні кислоти (лимонна, щавлева, яблучна), вітаміни (В₁, В₂, РР і Е), елементи (калій, кальцій, магній, залізо).

Вперше проведено порівняльний аналіз кількісного вмісту ліпофільних фракцій у різних видах сировини, який становив у квітках 7,84 %, у листках – 7,42 %, у кошиках – 6,40 %. Методом ТШХ проведено ідентифікацію ліпофільних екстрактів за хроматографічним профілем. Визначено кількісний вміст суми каротиноїдів у листках (2,83 мг%), вперше визначено вміст каротиноїдів у квітках (2,9 мг%) й у кошиках (1,26 мг%).

Вперше одержано водорозчинний полісахаридний комплекс (ВРПС) з кошиків соняшника однорічного (вихід – 2,6 %), визначено оптимальний час гідролізу ВРПС – 1 год, ідентифіковано моносахариди – глюкозу та фруктозу. Домінуючими амінокислотами були із замісних – гліцин, аланін, з незамінних – аргінін і валін.

Вперше проведено порівняльний аналіз пектинів з кошиків соняшника однорічного за трьома методиками. Визначено їх вихід, та якість за показниками згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 6088:2009: органолептичні властивості, вологість, ступінь естерифікації, масова частка уронідів. Визначено молекулярну масу одержаних пектинів. За результатами експерименту обрано пектин, вилучений сумішшю розчинів кислоти щавлевої та оксалату амонію з очищенням від ліпофільних речовин хлороформом, а від ВРПС – 96 % етанолом (вихід – 15,3 %).

Вперше методом АЕС ідентифіковано та встановлено 18 елементів. Вміст важких металів був у межах норм ДФУ.

Вперше в процесі дослідження були виявлені та описані відповідно до вимог Ph. Eur. та ДФУ діагностичні ознаки кошиків, квіток та листків соняшника однорічного, визначені критерії стандартизації сировини соняшника однорічного.

Вперше розроблено ТШХ-методику ідентифікації фенольних речовин, а саме флавоноїдів та гідроксикоричних кислот, у квітках і листках соняшника.

Вперше розроблено методики кількісного визначення суми флавоноїдів у квітках та кошиках соняшника однорічного й кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у листках соняшника однорічного методом УФ-спектрофотометрії. У результаті визначення кількісного вмісту фенольних сполук запропоновано регламентувати вміст суми флавоноїдів у квітках – не менше 0,3 %, у кошиках – 0,25 %, вміст суми гідроксикоричних кислот у листках – не менше 2,5 %.

Розроблено технологію одержання сухого екстракту з кошиків соняшника однорічного. Новизну досліджень захищено патентом на корисну модель № 121462 від 11.12.2017 р. Методом ВЕРХ в сухому екстракті з кошиків соняшника досліджено фенольні сполуки. Ідентифіковано 6 сполук, з яких 4,5-дикофеїлхіну кислоту та кверцимірітрин виявлено вперше.

Розроблено технологію одержання ліпофільного екстракту з квіток соняшника однорічного, методом ГХ-МС досліджені жирні кислоти та компоненти ефірної олії. Загальний вміст жирних кислот становив 2,85 %, вміст ефірної олії – 3,12 %.

Досліджено склад фенольних сполук настойки з листків соняшника однорічного методами ТШХ та ВЕРХ, виявлено розмаринову, хлорогенову, дикофеїлхіну кислоти, вперше – кофеїлферулхіну кислоту.

Серії отриманих лікарських рослинних засобів із сировини соняшника однорічного стандартизовані за органолептичними властивостями, числовими показниками якості та кількісним вмістом основних БАР.

Вперше визначено жовчогінну активність сухого екстракту з кошиків соняшника в дозах 75 мг/кг та 100 мг/кг й антимікробну активність сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток і настойки з листків соняшника однорічного, найбільшою була антимікробна активність усіх субстанцій до штамів *Bacillus subtilis*. Найбільш активною субстанцією був ліпофільний екстракт із квіток.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати фармакогностичного та фармакологічного дослідження свідчать про можливість використання ЛРЗ із соняшника однорічного в практичній медицині.

Результати досліджень макро- та мікроскопічних ознак квіток соняшника однорічного та ряду сортів використано для розробки інформаційного листа «Порівняльні макро- та мікроскопічні ознаки крайових квіток кошиків соняшника однорічного сортів *Ranok*, *Moulin Rouge*, *Teddy Bear*», який видано за № 128-2016 від 20.04.2016 р.

На підставі проведених досліджень розроблено проекти монографій для ДФУ «Соняшника квітки» й «Соняшника листя», які рекомендовано ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» до введення у чергове видання ДФУ (акти впровадження № 11/982-5, № 11/983-5, № 11/984-5, № 11/985-5 від 10.04.2019 р.).

За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ на сировину – «Соняшника однорічного кошики» і на ЛРЗ із сировини «Соняшника однорічного

кошиків екстракт сухий», «Соняшника однорічного квіток екстракт ліпофільний» і «Соняшника однорічного листків настойка».

Технологію способу отримання сухого екстракту з кошиків і настойки з листків соняшника однорічного апробовано в заводських умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка». Технологію отримання ліпофільного екстракту з квіток апробовано в заводських умовах ТОВ «КФК “ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК”».

Дані досліджень морфолого-анатомічної будови та хімічного складу сировини соняшника однорічного впроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу в ЗВО України: кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету, кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії ПВНЗ «Київський медичний університет», кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи. Проаналізовано і узагальнено дані першоджерел щодо систематичного упорядкування роду соняшник, ступеня вивченості хімічного складу сировини соняшника однорічного та її використання в медицині; досліджено серії зразків сировини за макро-, мікроскопічними ознаками; проведено порівняльне вивчення хімічного складу і кількісного вмісту основних груп БАР у квітках, кошиках та листках соняшника; запропоновано підходи до стандартизації сировини соняшника; розроблено проекти монографій ДФУ «Соняшника квітки» й «Соняшника листя» і проект МКЯ «Соняшника однорічного кошики», підбрано умови для отримання екстрактів із квіток, кошиків та листків соняшника; екстракти досліджено за хімічним складом і показниками якості, розроблено проекти МКЯ «Соняшника однорічного кошиків екстракт сухий», «Соняшника однорічного квіток екстракт ліпофільний» і «Соняшника однорічного листків настойка»; проаналізовано і систематизовано результати дослідження жовчогінної активності сухого екстракту з кошиків соняшника та антимікробної активності сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток та настойки з листків; проведено статистичну обробку даних; написано розділи дисертації, сформульовано висновки.

Постановку мети, завдань дослідження, а також обговорення та узагальнення результатів здійснено за участю наукового керівника. Співавторами наукових праць є Т. М. Гонтова, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Н. І. Ільїнська, О. С. Мала, В. В. Машталер, Я. С. Кічімасова, Я. О. Проскурова, А. В. Матковський, С. А. Куценко.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи обговорено та викладено на з'їздах та науково-практичних конференціях різного рівня: VIII Нац. з'їзді фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» (Харків, 18–21 квітня 2016 р.); XIV з'їзді українського ботанічного товариства (Київ, 16–17 березня 2017); міжвузівській студентській науково-

практичній конференції «Actual questions of development of new drugs» (Харків, 25–26 квітня 2013 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р.); 3rd International Conference and Workshop «Plant – the Source of Research Material» (Lublin, 16–18 October 2013); Young Scientists Meeting «Trends in Natural Products Research», (Olomouc, 23–25 June 2014); Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 20–21 вересня 2014 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології біотехнології» (Харків, 16-17 жовтня 2014 р.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2015 г.); Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 16–17 жовтня 2016 р.); 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 15–18 марта 2017 г.); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасний рух науки» (Дніпро, 28–29 червня 2018 р.); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 р.); VI науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10 листопада 2018 р.); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 26–28 листопада 2018 р.); I науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, зокрема 9 статей у фахових виданнях, з них 2 – у наукових фахових виданнях Білорусі, 1 – у міжнародному науковому виданні, індексованому у базі Scopus, 1 інформаційний лист, 1 патент на корисну модель, 14 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літератури й 6 додатків. Основний зміст викладено на 168 сторінках. Робота ілюстрована 62 рисунками, 29 таблицями. Список використаної літератури становить 195 публікацій, з них кирилицею – 144 та латиницею – 51.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти й предмет дослідження, зазначено наукову новизну, практичну значущість результатів досліджень, вказано зв'язок із науковими програмами та ініціативними темами університету, наведено відомості щодо впровадження і апробації результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1. Сучасний стан і перспективи досліджень рослин роду соняшник (огляд літератури). У першому розділі проаналізовано та систематизовано дані першоджерел щодо сучасного стану систематичного положення видів роду соняшник. З усіх видів роду соняшник однорічний найбільш поширений, оскільки він активно культивується в Україні й країнах світу. Наявність великої сировинної бази, використання в народній медицині вказує на доцільність проведення порівняльного аналізу хімічного складу квіток, кошиків та листків соняшника однорічного, розробки ЛРЗ на основі цих видів сировини з антимікробною та жовчогінною дією.

Розділ 2. Об'єкти та методи дослідження. Об'єктами дослідження було обрано 37 зразків сировини – крайових квіток (далі квіток), кошиків, листків соняшника однорічного олійного сорту Ранок, ліпофільних та спиртоводних екстрактів, ефірних олій та серій ЛРЗ із квіток, кошиків і листків соняшника однорічного. Для проведення експериментальних досліджень використано сучасні фізичні, фізико-хімічні, хімічні, фармакогностичні, технологічні, фармакологічні, математичні та статистичні методи.

Розділ 3. Вивчення макроскопічних та мікроскопічних ознак сировини соняшника однорічного. У процесі дослідження були виявлені та описані діагностичні макро- й мікроскопічні ознаки цільної сировини кошиків (визначено вперше), квіток і листків (рис. 1–3).

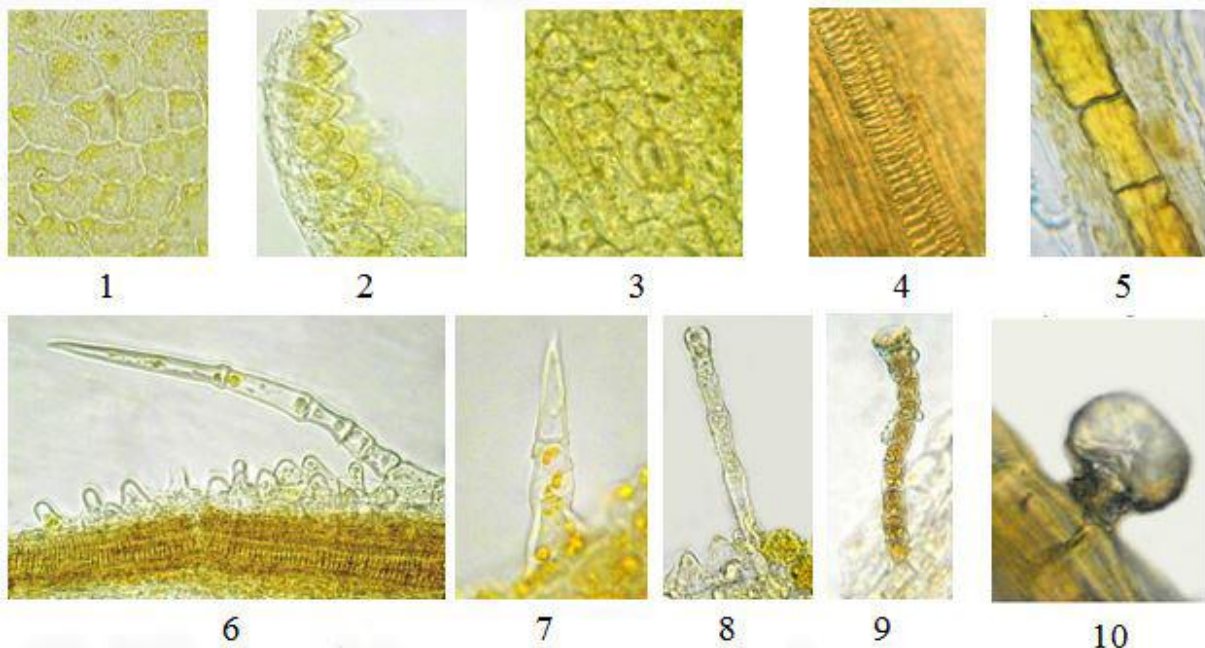


Рис. 1 Діагностичні мікроскопічні структури квіток

1 – клітини зовнішньої епідерми; 2 – сосочкоподібні вирости внутрішньої епідерми; 3 – продихи; 4 – спіральні судини; 5 – членисті молочники; *трихоми*; 6 – колінчастий покривний волосок, 7 – товстостінний конічний покривний волосок, 8 – залозистий волосок, 9 – залозистий гусеницеподібний волосок; 10 – залозка (вид збоку)

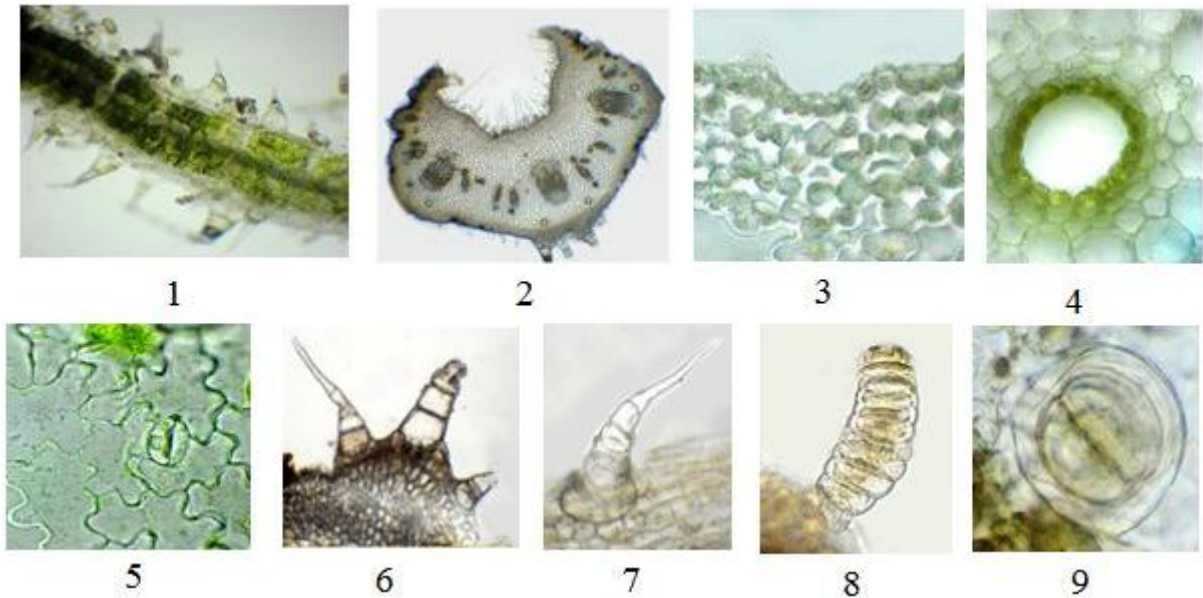


Рис. 2 Діагностичні мікроскопічні структури листків

1 – поперечний зріз листкової пластинки; *черешок*: 2 – поперечний зріз; 3 – кутово-пухка коленхіма; 4 – схизогенне вмістище; *листова пластинка*: 5 – нижня епідерма; 6 – скупчення емергенців на загальній основі; 7 – конічний покривний волосок; 8 – залозистий гусеницеподібний волосок; 10 – залозка (вид зверху)

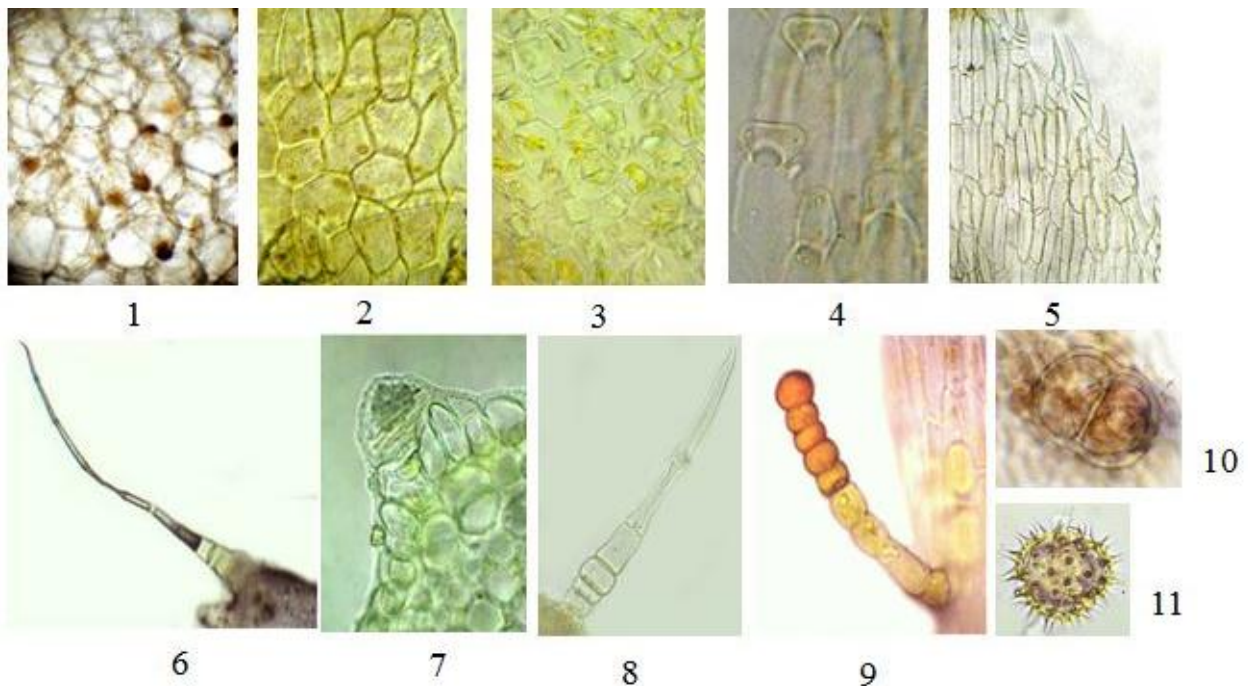


Рис. 3 Діагностичні мікроскопічні структури кошиків

1 – паренхіма загального ложа з краплями жирної олії; 2 – зовнішня епідерма обгортки з друзами; 3 – зовнішня епідерма віночка серединної квітки з призматичними кристалами; 4 – сосочкоподібні вирости внутрішньої епідерми віночка серединної квітки; 5 – епідерма приквітка; 6 – емергенець епідерми стебла; 7 – основа емергенця; 8 – покривний волосок внутрішньої епідерми серединної квітки; 9 – залозистий гусеницеподібний волосок епідерми обгортки; 10 – залозка епідерми обгортки (вид зверху); 11 – кулясте шипувате пилкове зерно

Виявлені діагностичні макро- та мікроскопічні ознаки сировини соняшника однорічного використані під час розробки проектів монографій ДФУ «Соняшника квітки» і «Соняшника листя» та проекту МКЯ «Соняшника однорічного кошики».

Розділ 4. Вивчення якісного складу та кількісного вмісту БАР у сировині соняшника однорічного. Вперше проведено комплексне фітохімічне вивчення вітчизняної сировини соняшника однорічного, а саме квіток, кошиків та листків. За допомогою методів ПХ і ТШХ досліджено якісний склад водно-спиртових екстрактів зазначених видів сировини, ліпофільних фракцій та ефірних олій. З використанням зразків стандартних речовин ідентифіковано фенольні сполуки: гідроксикоричні кислоти, зокрема хлорогенову, розмаринову, ферулову, кофейну; флавоноїди, зокрема лютеолін-7-глюкозид (рис. 4); компоненти ефірних олій, зокрема борнілацетат, α -бісаболол.

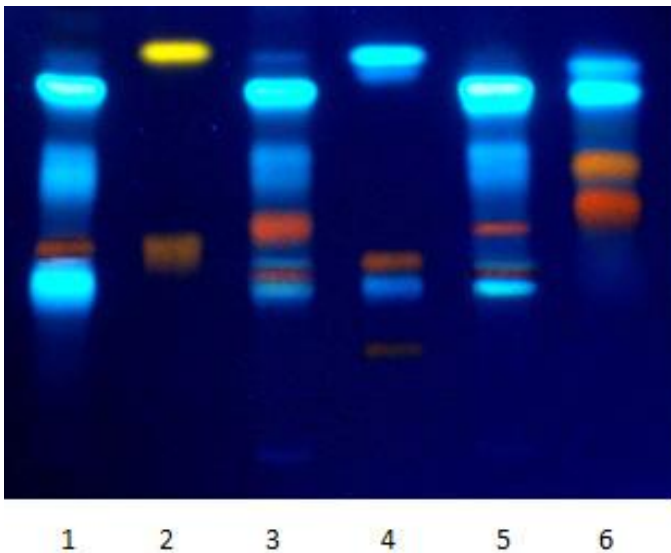


Рис. 4. ТШХ-хроматограма метанольних екстрактів листків (1), квіток (3) і кошиків (5) соняшника однорічного

Примітка. Суміші ФСЗ ДФУ: 2 – (зверху вниз) лютеолін і лютеолін-7-глюкозид; 4 – (зверху вниз) кофейна кислота, гіперозид, хлорогенова кислота, рутин; 6 – (зверху вниз) цикорієва, розмаринова кислоти, кверцитрин, міріцитрин.

Вперше проведено порівняльний аналіз кількісного вмісту фенольних сполук у сировині соняшника однорічного. Методом СФ з використанням методик ДФУ визначено вміст суми флавоноїдів у кошиках, квітках і листках соняшника у перерахунку на гіперозид, суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст суми флавоноїдів, гідроксикоричних кислот і поліфенолів у сировині соняшника однорічного (n = 5)

Вид сировини	Вміст суми, %		
	флавоноїдів	гідроксикоричних кислот	поліфенолів
Квітки	0,54 ± 0,07	2,12 ± 0,03	3,02 ± 0,04
Кошики	0,39 ± 0,04	2,42 ± 0,05	3,17 ± 0,05
Листки	0,27 ± 0,02	3,23 ± 0,07	3,85 ± 0,08

Найбільший вміст суми флавоноїдів був у квітках (0,54 %), суми гідроксикоричних кислот і суми поліфенолів – у листках (3,23 % та 3,85 % відповідно).

Був проведений порівняльний аналіз кількісного вмісту ЛФ в різних видах сировини соняшника, який у квітках становив 7,84 %, у листках – 7,42 %, у кошиках – 6,40 %. Методом СФ визначено кількісний вміст каротиноїдів у квітках (2,9 мг%), кошиках (1,26 мг%), листках (2,83 мг%).

Вперше методом ГХ-МС досліджено якісний склад і кількісний вміст карбонових кислот у квітках, кошиках та листках соняшника однорічного (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст карбонових кислот у різних органах соняшника однорічного

Назва кислоти	Вміст речовини, мг/г		
	кошики	квітки	листки
Органічні кислоти			
Бензойна	–	0,07	0,04
Ванілінова	0,05	–	0,07
Лимонна	1,18	0,84	3,83
Малонова	0,56	2,05	1,94
Саліцилова	–	0,12	0,07
Ферулова	0,21	0,12	0,36
Фумарова	0,14	0,09	0,95
Щавлева	0,27	0,43	1,02
Яблучна	2,27	3,74	1,26
Янтарна	–	0,18	0,45
Жирні кислоти			
Лауринова	–	0,44	0,04
Пентадеканова	0,05	–	0,04
Пальмітинова	10,11	6,07	2,69
Маргарінова	–	0,04	0,08
Стеаринова	1,96	0,43	0,23
Арахінова	0,39	0,14	0,14
Олеїнова	19,16	1,45	0,41
Лінолева	52,72	4,98	1,49
Ліноленова	0,16	0,75	2,02
Бегенова	0,61	0,11	0,11
Лігноцерінова	0,29	0,04	0,07

Примітка. «–» – сполука не ідентифікована.

Жирні кислоти в найбільшій кількості містилися в кошиках, домінуючими були пальмітинова та лінолева кислоти. Органічні кислоти в найбільшій кількості містилися в листках, домінуючими були лимонна, щавлева, яблучна кислоти.

Вперше методом ГХ-МС проведено порівняльний аналіз хімічного складу компонентів ефірних олій вітчизняної сировини кошиків, листків і квіток соняшника однорічного. Серед ідентифікованих речовин виявлено ароматичні речовини, насичені вуглеводи та їх похідні, моно- й біциклічні монотепеноїди, ациклічні трицепеноїди, моно-, бі- й трициклічні сесквітерпеноїди. Домінуючими компонентами у кошиках були каларен (116,5 мг/100 г), вербенол (17,9 мг/100 г) та сквален (34,6 мг/100 г), у квітках – вербенол (82,2 мг/100 г) та каларен (57,6 мг/100 г), у листках – гермакрен D (25,4 мг/100г). Методом перегонки з водяною парою був визначений сумарний вміст ефірних олій, який становив у кошиках 0,38 %, у квітках 0,51 % та у листках 0,05 %.

Вперше одержано ВРПС з кошиків соняшника однорічного, визначено вихід (2,6 %), оптимальний час гідролізу (1 год), ідентифіковано моносахариди (глюкоза й фруктоза). Методом іонообмінної хроматографії досліджено амінокислотний склад ВРПС з кошиків. Загальний вміст амінокислот ВРПС становив 9,59 %, домінуючими амінокислотами були гліцин, аланін, аргінін та валін.

З кошиків соняшника однорічного одержано пектинові речовини з використанням різних екстрагентів і різних способів очищення від ліпофільних речовин і ВРПС (зразки П1, П2, П3). Якість визначали за показниками згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 6088:2009: органолептичні властивості, вологість, ступінь естерифікації, масова частка уронідів. За допомогою методу віскозиметрії та математичних методів були визначені молекулярні маси отриманих пектинів. Молекулярна маса пектину П1 становила 7316 а.о.м., П2 – 7105 а.о.м., П3 – 13652 а.о.м. Отже, пектин П1, вилучений сумішшю розчинів кислоти щавлевої та оксалату амонію та очищений від ліпофільних речовин хлороформом, а від ВРПС 96 % етанолом, був низькоетерифікованим, мав вихід 15,30 % і молекулярну масу, близьку до літературних даних, та відповідав вимогам ДСТУ ГОСТ 6088:2009.

Вперше методом АЕС вивчено склад макро- й мікроелементів у кошиках, квітках та листках соняшника однорічного. Всього виявлено 18 елементів. Серед макроелементів у найбільшій кількості в усіх видах сировини містився калій. У всіх зразках кошиків соняшника макроелементи накопичувалися в такій кількісній послідовності: $K > Ca > Mg > P > Si > Na$, а у квітках та листках послідовність була такою: $K > Ca > Mg > Si > P > Na$. Серед мікроелементів у найбільшій кількості в усіх видах сировини накопичувалися залізо та алюміній. Вміст важких металів у всіх видах сировини не перевищував допустимих меж за вимогами ДФУ ($Mo, Co, Cd, As, Hg, Pb < 0,01$ мг/100 г).

Розділ 5. Стандартизація сировини соняшника однорічного відповідно до вимог ДФУ. Була проаналізована світова нормативно-аналітична документація на сировину соняшника однорічного. У СРСР існували монографії у Фармакопеях VIII та IX видань на квітки й листя. На сьогодні у світі не існує монографій на сировину соняшника. Відсутність сучасної нормативно-аналітичної документації вказувала на необхідність розробити проекти монографій ДФУ «Соняшника квітки» й «Соняшника листя». Досліджено по 7 серій квіток і листків соняшника однорічного, заготовлених у різних регіонах України. Проведені макроскопічний аналіз сировини і мікроскопічний аналіз порошку сировини. Визначені діагностичні ознаки квіток та

листіків запропоновано внести до розділу «Ідентифікація А і В» проєктів монографій «Соняшника квітки» й «Соняшника листя».

Вперше розроблено ТШХ-методику ідентифікації фенольних сполук за хроматографічним профілем у метанольних екстрактах квіток та листків соняшника однорічного, яку внесено в розділ «Ідентифікація С» відповідних проєктів монографій (рис. 5).

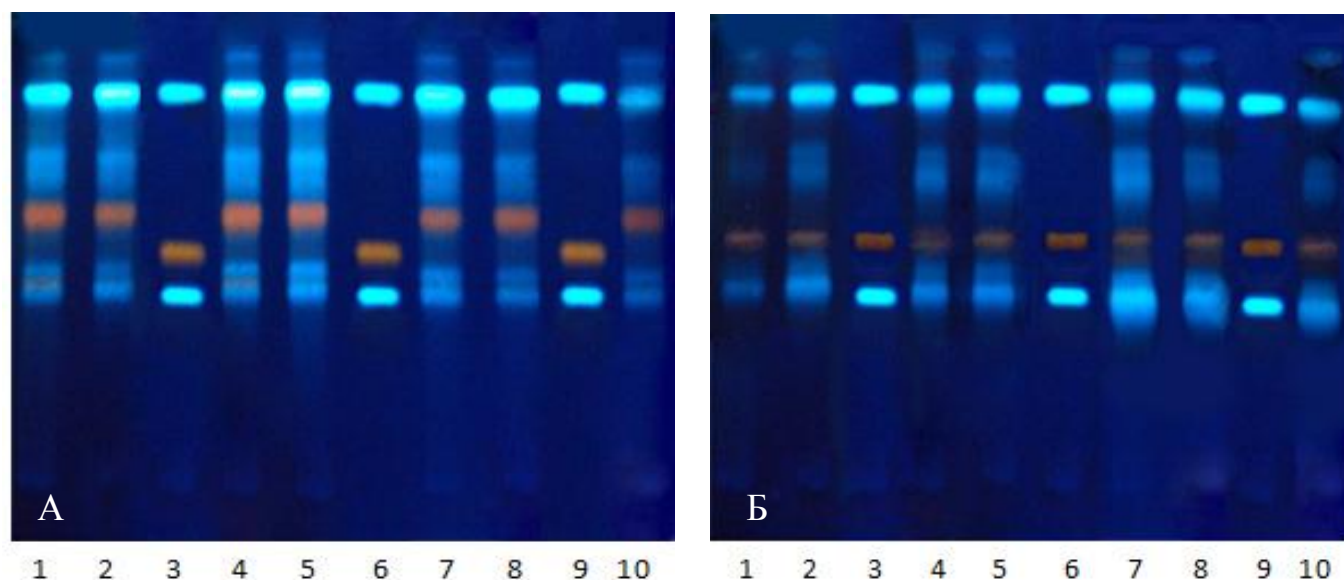


Рис. 5. ТШХ-хроматограми фенольних сполук метанольних екстрактів квіток (А) та листків (Б), отриманих із сировини з різних областей України: 1 – Київської; 2 – Харківської; 4 – Полтавської; 5 – Херсонської; 7 – Миколаївської; 8 – Сумської; 10 – Львівської; 3, 6, 9 – суміші ФСЗ ДФУ: А (зверху вниз) – розмаринова кислота, гіперозид, хлорогенова кислота; Б (зверху вниз) – розмаринова кислота, лютеолін-7-глюкозид, хлорогенова кислота

У розділ «Сторонні домішки» внесені для квіток такі показники: не більше 5 % квіток, які змінили свій колір, не більше 1 % інших частин рослини, не більше 0,5 % органічних домішок, не більше 0,5 % мінеральних домішок; для листків – не більше 5 % листків темно-бурих або з бурими плямами, не більше 3 % інших частин рослини, не більше 0,5 % органічних домішок, не більше 2,0 % мінеральних домішок; втрата в масі при висушуванні – не більше 13 % для ЛРС обох монографій; загальна зола: для квіток – не більше 3,5 %, для листків – не більше 17 %; зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті (тільки для листків), – не більше 1 %; у розділ «Кількісне визначення» для монографії «Соняшника квітки»: вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид – не менше 0,3 %, для монографії «Соняшника листя»: вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову – не менше 2,5 %.

Розроблено проєкт МКЯ на кошики соняшника однорічного за параметрами: макроскопічні ознаки сировини та мікроскопічні ознаки порошку сировини; ідентифікація фенольних сполук за ТШХ-методику, розробленою для ідентифікації квіток; сторонні домішки – не більше 5 % частин рослини, які змінили

свій колір, не більше 1 % інших частин рослини, не більше 0,5 % органічних домішок, не більше 0,5 % мінеральних домішок; втрата в масі при висушуванні – не більше 13 %; загальна зола – не більше 8 %; визначення вмісту суми флавоноїдів СФ-методом у перерахунку на гіперозид – не менше 0,25 %.

Розділ 6. Розробка технології одержання та стандартизація субстанцій із сировини соняшника однорічного. Вивчення їх фармакологічної активності. Для розробки технології одержання екстрактів з сировини соняшника однорічного сировину подрібнювали за допомогою млина марки ЩЗМ-1 і визначали технологічні параметри. Вперше експериментально були підібрані оптимальні умови для отримання сухого екстракту з кошиків: співвідношення сировина – екстрагент 1:10, екстрагент – 40 % етанол, швидкість екстракції (3–4) мл/хв, час екстрагування – 3 години з подальшим очищенням від ліпофільних речовин хлороформом й очищенням від полісахаридів 96 % етанолом, з подальшим сушінням під вакуумом до сухого стану. Спосіб отримання сухого екстракту захищено патентом на корисну модель за № 121462 від 11.12.2017 р. й апробовано у виробничих умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

Дослідження фенольних сполук у сухому екстракті з кошиків соняшника проводили методом ВЕРХ (рис. 6).

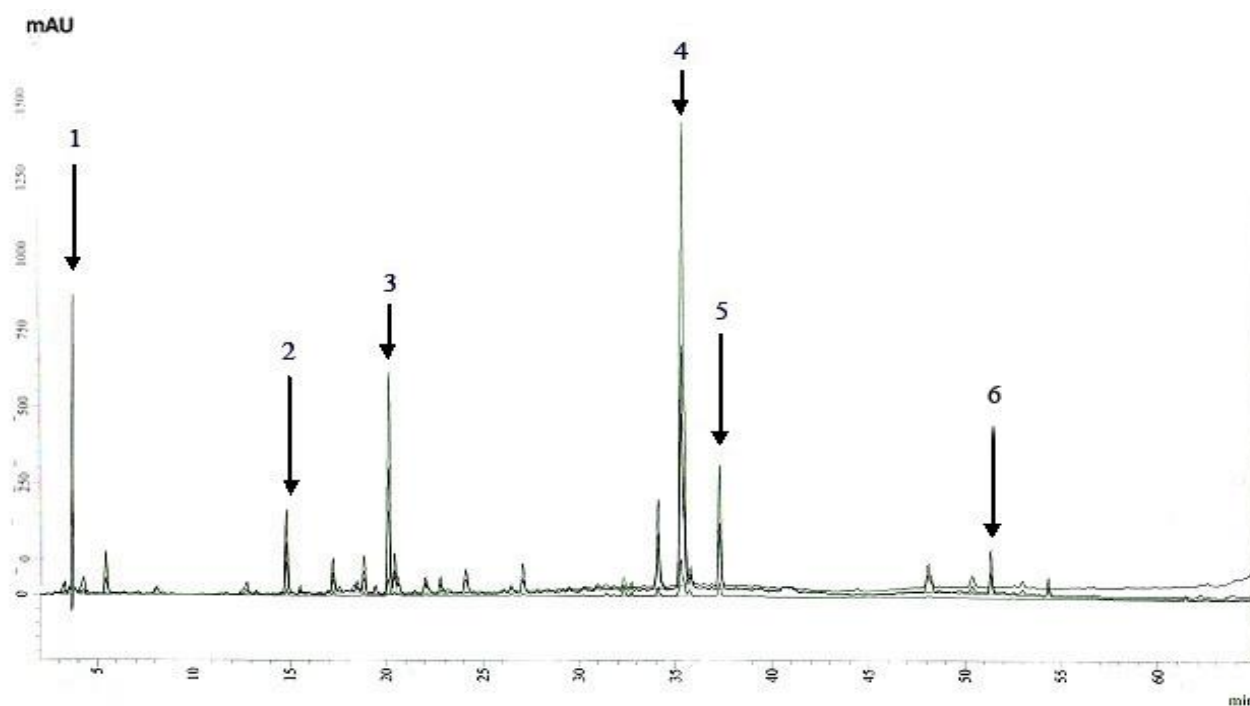


Рис. 6. ВЕРХ-хроматограма сухого екстракту з кошиків соняшника однорічного
1 – розмаринава кислота, 2 – неохлорогенова кислота, 3 – хлорогенова кислота, 4 – кверциміртрин, 5 – 4,5-дикофеїлхінна кислота, 6 – кверцетин

У найбільшій кількості в сухому екстракті містилися кверциміртрин (4,14 %) та розмаринава кислота (2,54 %).

Вперше експериментально були підібрані оптимальні умови для отримання ліпофільного екстракту з квіток соняшника в апараті Сокслета: ступінь подрібнення сировини (0,5–1) мм, співвідношення сировина:екстрагент 1:6, екстрагент – хлороформ, швидкість екстракції – 6 зливів за годину, час екстрагування 2 години з подальшим віддаленням екстрагента й сушінням. Технологію апробовано у виробничих умовах ТОВ «КФК «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК»».

Дослідження жирних кислот та компонентів ефірної олії в ліпофільному екстракті з квіток соняшника проводили методом ГХ-МС. Вміст жирних кислот у ліпофільному екстракті становив 2,85 %, домінуючими були пальмітинова (0,59 %) та лінолева (0,32 %) кислоти. Вміст компонентів ефірної олії в ліпофільному екстракті з квіток становив 3,12 %, домінуючими сполуками були α -пінен (0,65 %), каларен (0,22 %) і сабінен (0,59 %).

Настойку з листків отримували методом дробної мацерації 40 % етанолом у співвідношенні сировина – екстрагент 1:10, тривалість настоювання – 3 доби.

Фенольні сполуки настойки досліджували методом ВЕРХ (рис. 7).

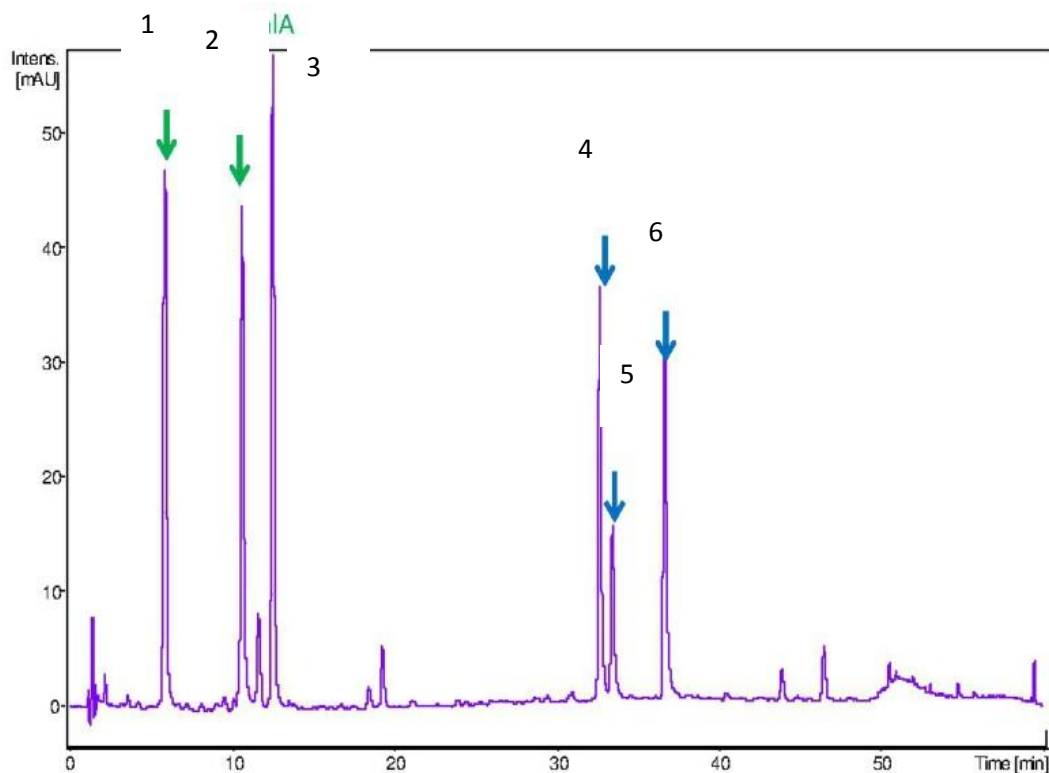


Рис. 7 ВЕРХ-хроматограма настойки з листків соняшника однорічного

1 – розмаринова кислота, 2, 3 – хлорогенова кислота та її ізомери, 4, 5 – дикофеїлхінна кислота та її ізомери, 6 – кофеїлферулхінна кислота

Серії сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток та настойки з листків соняшника однорічного досліджено за показниками якості відповідно до вимог ДФУ та розроблено відповідні проекти МКЯ. Розроблено методики їх

стандартизації за ТШХ-профілями, за кількісним вмістом для сухого екстракту з кошиків – суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (не менше 1 %), для ліпофільного екстракту з квіток – суми каротиноїдів у перерахунку на лютеїн (не менше 25 мг%), для настойки з листків – суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 2,00 %); для сухого та ліпофільного екстрактів визначення втрати в масі при висушуванні, для настойки – вміст сухого залишку.

Визначено жовчогінну активність сухого екстракту з кошиків на моделі підгострого гепатиту, який був викликаний тетрахлорметаном у комбінації з алкоголем. Встановлено, що застосування сухого екстракту в дозах 75 мг/кг та 100 мг/кг сприяє відновленню процесів утворення та секреції жовчі, що підтверджується зростанням швидкості секреції жовчі та збільшенням вмісту в ній жовчних кислот і холестеролу.

Визначено антимікробну активність сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток та настойки з листків соняшника однорічного щодо до тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Усі субстанції із сировини соняшника виявляли активність до мікроорганізмів, найбільшу активність до всіх штамів мікроорганізмів виявив ліпофільний екстракт з квіток.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукового завдання, яка полягає у фармакогностичному вивченні вітчизняної сировини соняшника однорічного, а саме квіток, кошиків і листків, її стандартизації та розробці нормативної документації на сировину і лікарські засоби з жовчогінною та антимікробною дією.

1. Проведено аналіз та узагальнено дані наукових першоджерел щодо морфологічних і анатомічних ознак роду соняшник, хімічного складу, стандартизації сировини, використання соняшника однорічного в медицині й галузях народного господарства, доведено перспективи використання сировини соняшника однорічного для одержання лікарських рослинних засобів.
2. Досліджені макро- та мікроскопічні ознаки квіток (клітини внутрішньої епідерми з округлими сосочкоподібними виростами, колінчасті покривні волоски, гусеницеподібні залозисті волоски, ефіроолійні залозки з дворядною ніжкою та 3–4-рядною голівкою з 6–8 парних клітин), кошиків (клітини епідерми серединних квіток з призматичними кристалами кальцію оксалату й тупими сосочкоподібними виростами, конічні покривні волоски й багатоклітинні залозисті волоски приквіток, загнуті до епідерми, краплі жирної олії в клітинах паренхіми загального ложа, округлі шипуваті пилкові зерна), листка (дорсовентральна будова листової пластинки, емергенці черешка та листка розташовані по 1–3 на загальній основі, схизогенні

вмістища, кутово-пухка коленхіма черешка, членисті молочники, спіральні судини, друзи кальцію оксалату).

3. У квітках, кошиках і листках, ліпофільних, водно-спиртових екстрактах та ефірних оліях методами ПХ, ТШХ, ГХ-МС, АЕС ідентифіковано 99 сполук, а саме гідроксикоричних кислот (зокрема хлорогенову, розмаринову й кофейну), флавоноїдів (зокрема лютеїн-7-глюкозид), 37 компонентів ефірної олії (з них вперше 21, зокрема каларен, гермакрен D, вербенол, борнілацетат, α -бісаболол, β -каріофілен), 14 жирних кислот (з них вперше бегенову, лауринову, арахісову, маргарінову), 13 органічних кислот (з них вперше ванілінову, малонову, саліцилову, фумарову), 18 макро- та мікроелементів. Досліджено кількісний вміст основних груп БАР: флавоноїдів у квітках (0,54 %), кошиках (0,39 %), листках (0,27 %), гідроксикоричних кислот у квітках (2,12 %), кошиках (2,42 %), листках (3,23 %), каротиноїдів у квітках (2,93 мг%), кошиках (1,26 мг%), листках (2,83 мг%). Одержано й проаналізовано за вмістом і хімічним складом ВРПС та 3 серії пектинів із кошиків соняшника, визначено вихід пектинів та їх якість за показниками згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 6088:2009.
4. Розроблено методику ідентифікації флавоноїдів і гідроксикоричних кислот методом ТШХ. Розроблено спектрофотометричні методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (регламентований вміст суми флавоноїдів у квітках – не менше 0,3 %, кошиках – не менше 0,25 %), суми гідроксикоричних кислот у листках у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 2,5 %), суми каротиноїдів у квітках у перерахунку на лютеїн (не менше 2,5 мг%).
5. За результатами дослідження серій квіток та листків соняшника однорічного згідно з вимогами ДФУ до ЛРС розроблено проекти монографій «Соняшника квітки» і «Соняшника листя» та проект МКЯ «Соняшника однорічного кошики».
6. Розроблено технології одержання сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток та настойки з листків, вивчено їх хімічний склад та показники якості. Методом ВЕРХ ідентифіковано та встановлено вміст фенольних сполук (розмаринової, хлорогенової, 4,5-дикофеїлхіної, кофеїлферулхіної кислот, кверцимітрину). У найбільшій кількості у сухому екстракті з кошиків містилися кверцимітрин (4,14 %) та розмаринова кислота (2,54 %). За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Соняшника однорічного кошиків екстракт сухий», «Соняшника однорічного екстракт ліпофільний», «Соняшника однорічного настойка».
7. Вперше вивчено жовчогінну дію сухого екстракту з кошиків та підібрано терапевтичну дозу (75 мг/кг та 100 мг/кг). Вперше вивчено антимікробну дію сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток та настойки з листків.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Разработка методики идентификации фенольных соединений в цветках и листьях подсолнечника однолетнего / О. А. Соколова, А. Г. Котов, Т. Н. Гонтовая, Э. Э. Котова. *Вестник фармации*. 2018. № 2 (80). С. 18–23 (*Особистий внесок – участь у плануванні і проведенні досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті*).
2. Соколова О. О. Вивчення динаміки накопичення елементів у кошиках соняшника однорічного. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : Зб. наук. пр. Київ-Луганск, 2014. № 2 (122). С. 178–184 (*Особистий внесок – планування досліджень, обробці результатів, написання статті*).
3. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Вивчення динаміки накопичення елементів у листках соняшника однорічного. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. пр. Київ-Луганск, 2013. № 6 (120). С. 216–221 (*Особистий внесок – участь у плануванні досліджень, обробці результатів, участь у написанні статті*).
4. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Порівняльний аналіз жирнокислотного складу органів соняшника однорічного. *Зб. наук. пр. співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. № 23 (4). С. 250–253 (*Особистий внесок – участь у плануванні експерименту, узагальнення результатів, участь у написанні статті*).
5. Соколова О. О., Гонтова Т. М., Мала О. О. Вивчення водорозчинного полісахаридного комплексу кошиків соняшника однорічного. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 2. С. 51–53 (*Особистий внесок – участь у плануванні і проведенні досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті*).
6. Соколова О. О., Гонтова Т. М., Мала О. С. Порівняльний аналіз компонентного складу ефірної олії кошиків та листків соняшника однорічного. *Зб. наук. пр. співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (5). С. 72–77 (*Особистий внесок – участь в плануванні експерименту, узагальнення результатів, участь в написанні статті*).
7. Стандартизация сырья подсолнечника однолетнего по макро- и микроскопическим признакам для разработки проекта монографии Государственной Фармакопеи Украины / О. А. Соколова, А. Г. Котов, Т. Н. Гонтовая, Э. Э. Котова. *Вестник фармации*. 2018. № 1 (79). С. 6–11 (*Особистий внесок – участь у плануванні і проведенні досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті*).
8. Determination of essential oil component composition of common sunflower marginal flowers / О. О. Sokolova, Т. М. Gontova, А. Г. Kotov, S. А. Kutsenko, V. V. Mashtaler. *Research J. Pharm and Tech*. 2018. Vol. 11 (5). P. 1971–1973 (*Особистий внесок – участь у плануванні експерименту, узагальнення результатів, участь у написанні статті*).
9. Kichimasova Y. S., Gontova T. M., Sokolova O. O. Determination of macro- and microscopic diagnostic features of annual sunflower antheridia. *Вісник фармації*,

2013. №3. С. 45–48 (*Особистий внесок – участь у плануванні і проведенні досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті*).

Патенти

10. Спосіб одержання сухого екстракту з кошиків соняшника однорічного : пат. № 121462 Україна, № u 201705217 ; заявл. 29.05.2017 ; опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23. 3 с. (*Особистий внесок: постановка завдання досліджень, проведення патентного пошуку, участь у розробці технології одержання сухого екстракту, обробці і узагальненні результатів, оформлення патенту*).

Тези

11. Кічимасова Я. С., Гонтовая Т. Н., Ильинская Н. И., Соколова О. А. Перспективы изучения содержания аминокислот лекарственных растений и полисахаридных комплексов представителей семейства Asteraceae L. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 20–21 верес. 2014 р. Харків, 2014. С. 238.
12. Соколова О. А., Гонтовая Т. Н. Изучение аминокислотного состава сырья подсолнечника однолетнего. *Актуальные вопросы современной медицины и фармации* : материалы 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Витебск, 15–18 марта 2017 г. Витебск : ВГМУ, 2017. С. 674–675.
13. Соколова О. А., Гонтовая Т. Н., Кичимасова Я. С. Определение органических кислот в различных органах подсолнечника однолетнего. *Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации* : материалы науч.-практич. конф., г. Ташкент, 12–15 апр. 2013 г. Ташкент, 2013. С. 91–93.
14. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Вивчення ліпофільної фракції крайових квіток соняшника однорічного. *Сучасний рух науки* : матеріали II міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Дніпро, 28–29 черв. 2018 р. Дніпро: WayScience, 2018. С. 392–395.
15. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Вивчення спектру фармакологічної активності субстанцій з сировини соняшника однорічного. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. уч., м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків, 2018. С. 212–213.
16. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Вивчення технологічних параметрів сировини соняшника однорічного. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології біотехнології* : матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків, 2014. С. 273.
17. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Вітамінний вклад кошиків соняшника однорічного. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 18–21 квіт. 2016 р. Харків, 2016. Т. 1. С. 137.
18. Соколова О. О., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Вивчення пектину з кошиків соняшника однорічного. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III міжнар. наук.-практич. інтернет-конф., м. Харків, 26–28 листоп. 2018 р. Харків, 2018. С. 193–195.

19. Соколова О. О., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Отримання та стандартизація субстанцій з антимікробною дією з сировини соняшника однорічного. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали І наук.-практич. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. уч., м. Харків, 15 трав. 2019 р. Харків, 2019. С. 168.
20. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Мінеральні речовини язичкових квіток соняшника однорічного. *Матеріали XIV з'їзду українського ботанічного товариства*, м. Київ, 16–17 берез. 2017 р. Київ, 2017. Т. 1. С. 166.
21. Соколова О. О., Гонтова Т. М. Порівняльний аналіз якісного складу фенольних сполук у деяких сортах соняшника однорічного. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 16–17 жовт. 2016 р. Харків, 2016. С. 227–228.
22. Соколова О. О., Котова Е. Е., Гонтова Т. М. Перспективи використання сировини соняшника однорічного с точки зору хімічного складу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практич. конф., м. Тернопіль, 10 листоп. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 44–46.
23. Plynska N. I., Gontova T. M., Sokolova O. A., Matkowski A., Kichymasova Ya. S. Isolation of polysaccharide complexes from some inulin-rich Asteraceae and Campanulaceae plants and analysis of free amino acids. *Trends in natural products research* : young scientists meeting, Olomouc June 23–25 2014, Olomouc, 2014. P. 58–59.
24. Kichimasova Y., Sokolova O., Gontova T., Matkovski A., Plynska N. Histochemical determination of inulin in underground organs from plants of various families. *Plant – the source of research material* : 3rd International Conference and Workshop, Lublin, 16–18 oct. 2013 Lublin, 2013. С. 61.

Інформаційний лист

25. Порівняльні макро- та мікроскопічні ознаки крайових квіток кошиків соняшника однорічного сортів Ranok, Mouline Rouge, Teddy Bear: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 128 / О. О. Соколова, Т. М. Гонтова, О. С. Мала, Я. О. Проскурова. К., 2016. Вип. 128. 8 с.

АНОТАЦІЯ

Соколова О. О. Фармакогностичне вивчення сировини соняшника однорічного (*Helianthus annuus* L.) та розробка лікарських рослинних засобів на її основі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2019.

Дисертація присвячена фармакогностичному вивченню вітчизняної сировини соняшника однорічного та розробці на її основі лікарських засобів. Вивчено якісний склад та кількісний вміст БАР у квітках, кошиках і листках соняшника, а саме фенольних сполук, вуглеводів, карбонових кислот, компонентів ефірної олії,

каротиноїдів, мінеральних речовин. У сировині, ліпофільних фракціях, водно-спиртових екстрактах й ефірних оліях ідентифіковано 99 речовин. Розроблено методики ідентифікації флавоноїдів і гідроксикоричних кислот методом ТШХ, кількісного визначення суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот та суми каротиноїдів методом спектрофотометрії. Розроблено проекти монографій «Соняшника квітки» та «Соняшника листя». Розроблено технології одержання сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток, отримана настійка з листків. Розроблено проекти МКЯ на сировину та субстанції. Вивчено жовчогінну дію сухого екстракту з кошиків і антимікробну дію сухого екстракту з кошиків, ліпофільного екстракту з квіток й настійки з листків.

Ключові слова: соняшник однорічний, квітки, листки, кошики, біологічно активні сполуки, екстракти, стандартизація, фармакологічне вивчення.

АННОТАЦІЯ

Соколова О. А. Фармакогностическое изучение сырья подсолнечника однолетнего (*Helianthus annuus* L.) и разработка лекарственных растительных средств на его основе». – Квалификационная научная работа 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, 2019.

Диссертация посвящена фармакогностическому изучению отечественного сырья подсолнечника однолетнего и разработке на его основе лекарственных средств. Изучены макро- и микроскопические признаки цветков, корзинок и листьев подсолнечника. Диагностические микроскопические признаки цветков: паренхимные, извилистостенные сосочковидные клетки внутренней эпидермы венчика; аномоцитный тип устьичного аппарата, коленчатые покрывные волоски, многоклеточные гусеницевидные железистые волоски, эфиромасличные железки с двухрядной ножкой и 3–4-рядной головкой из 6–8 парных клеток; прозенхимные, тонкостенные клетки чашечки с удлинёнными коническими выростами, корзинок: прозенхимные, тонкостенные сосочковидные клетки эпидермы венчика срединных цветков, паренхимні, многоугольные, толстостенные клетки эпидермы прицветников, паренхимные, многоугольные, толстостенные клетки эпидермы листочков обертки с друзами оксалата кальция, призматические кристаллы оксалата кальция в зоне вздутой части трубки венчика срединных цветков, покрывные волоски: коленчатые (краевые цветки), конические (срединные цветки), конические, загнутые к эпидерме (листочки обертки, прицветники), железистые волоски: головчатые с удлинёнными клетками (краевые цветки), головчатые со спавшимися клетками ножки (срединные цветки), гусеницевидные (листочки обертки, прицветники, общее ложе), наличие в клетках паренхимы и межклетниках общего цветоложа капель жирного масла, округлые шиповатые пыльцевые зерна; листьев: дорсовентральный тип листовой пластинки, эмергенцы с бородавчатой

кутикулой по 1–3 на общей основе, схизогенные вместилища, членистые млечники, спиральные сосуды, уголково-рыхлая колленхима.

Изучен качественный состав и количественное содержание БАВ в цветках, корзинках и листьях подсолнечника, а именно фенольных соединений, углеводов, карбоновых кислот, компонентов эфирного масла, витаминов, минеральных веществ. В сырье, липофильных фракциях, водно-спиртовых экстрактах и эфирных маслах идентифицировано 99 веществ.

Определено количественное содержание суммы липофильных веществ в цветках – 7,84 %, в листьях – 7,42 %, в корзинках – 6,40 %. Содержание суммы каротиноидов в цветках – 2,9 мг%, в листьях – 2,83 мг%, в корзинках – 1,26 мг%.

Получен комплекс ВРПС из корзинок подсолнечника однолетнего (выход 2,6 %), установлено оптимальное время гидролиза – 1 час, идентифицированы моносахариды – глюкоза и фруктоза. Методом ионообменной хроматографии исследован аминокислотный состав ВРПС. Общее содержание аминокислот в ВРПС составило 9,59 %, доминирующими аминокислотами были глицин, аланин, аргинин и валин.

Из корзинок подсолнечника однолетнего с использованием разных методик получены три серии пектиновых веществ, для которых определен выход и качество в соответствии с требованиями ГОСТ 6088:2009. По результатам эксперимента пектин, полученный экстракцией смесью щавелевой кислоты и оксалата аммония с очисткой от липофильных веществ хлороформом, от ВРПС 96 % этанолом, имел наибольший выход (15,30 %) и отвечал требованиям ДСТУ ГОСТ 6088:2009.

Впервые изучен содержание макро- и микроэлементов корзинок, цветков и листьев подсолнечника однолетнего. Идентифицировано 18 элементов. Доминирующими элементами были калий, кальций, магний, железо. Содержание тяжелых металлов в исследуемых образцах ЛРС находилось в пределах норм, предусмотренных Государственной Фармакопеей Украины.

Разработаны методики идентификации флавоноидов и гидроксикоричных кислот методом ТСХ, количественного определения суммы флавоноидов и суммы гидроксикоричных кислот методом спектрофотометрии.

Разработаны проекты монографий «Подсолнечника цветки» и «Подсолнечника листья», которые подтверждены соответствующими актами о внедрении. Разработаны технологии получения сухого экстракта из корзинок, липофильного экстракта из цветков, получена настойка из листьев. Способ получения сухого экстракта из корзинок защищен патентом № 121462 от 11.12.2017. Разработаны проекты МКЯ на корзинки подсолнечника однолетнего, на сухой экстракт из корзинок, липофильный экстракт из цветков, настойку из листьев. Результаты исследований макро- и микроскопических признаков цветков подсолнечника однолетнего и ряда его сортов использованы для разработки информационного письма «Порівняльні макро- та мікроскопічні ознаки крайових квіток кошиків соняшника однорічного сортів Ranok, Moulin Rouge, Teddy Bear» № 128-2016 от 20.04.2016 р.

Анализ результатов изучения желчегонного действия сухого экстракта из корзинок показал, что применение сухого экстракта в дозах 75 мг/кг и 100 мг/кг

способствует увеличению образования и секреции желчи. Изучено антимикробное действие сухого экстракта из корзинок, липофильного экстракта из цветков и настойки из листьев. Все субстанции из сырья подсолнечника однолетнего проявляли активность по отношению к чувствительным штаммам микроорганизмов. Наибольшую активность ко всем штаммам проявил липофильный экстракт цветков.

Ключевые слова: подсолнечник однолетний, цветки, листья, корзинки, биологически активные соединения, экстракты, стандартизация, фармакологическое изучение.

ANNOTATION

Sokolova, O. O. Pharmacognostic study of sunflower (*Helianthus annuus* L.) herbal drugs and the development of herbal medicinal products on its basis. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for a Candidate Degree in Pharmaceutical Sciences on specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis is devoted to the pharmacognostic study of domestic herbal drugs of sunflower and the development of medicinal products on its basis. The qualitative composition and quantitative content of BAS in flowers, antheridia, and leaves of the sunflower plant have been studied, namely phenolic compounds, carbohydrates, carboxylic acids, essential oil components, carotenoids, and minerals. A total of 99 substances have been identified in herbal drugs, lipophilic fractions, water-alcohol extracts, and essential oils. Techniques for identification of flavonoids and hydroxycinnamic acids by the method of TLC, quantification of total flavonoids, total hydroxycinnamic acids and total carotenoids by the method of spectrophotometry have been developed. Draft monographs "Sunflower Flower" and "Sunflower Leaves" have been developed. Technologies for producing a dry extract from antheridia, a lipophilic extract from flowers, and a tincture from leaves have been developed. Drafts of Quality Control Methods for herbal drugs and substances have been developed. An antimicrobial effect of a dry extract from antheridia, a lipophilic extract from flowers, and a tincture from leaves, as well as a choleric effect of a dry extract from antheridia of the sunflower plant, have been established.

Keywords: annual sunflower, flowers, leaves, baskets, biologically active compounds, extracts, standardization, pharmacological study.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР –	біологічно активні речовини
ВЕРХ –	високоєфективна рідинна хроматографія
ГХ-МС –	хромато-мас-спектрометрія
ДФ СРСР –	Державна Фармакопея Союзу Радянських Соціалістичних Республік
ДФУ –	Державна Фармакопея України
ЛРЗ –	лікарський рослинний засіб
ЛРС –	лікарська рослинна сировина
ЛФ –	ліпофільна фракція
МКЯ –	методи контролю якості
ПХ –	паперова хроматографія
СФ –	спектрофотометрія
ТШХ –	тонкошарова хроматографія
УФ –	ультрафіолетове світло
ФСЗ ДФУ –	фармакопейний стандартний зразок Державної Фармакопеї України
Ph. Eur. –	Європейська Фармакопея

Підписано до друку 08.09.2019 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № 0908/7-19.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail:bookfabrik@mail.ua