

## **Перехідна НДР, що виконується на базі НФаУ за кошти Державного бюджету України**

**Тема :** «Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому»

**Керівник роботи:** Кошовий Олег Миколайович, головний науковий співробітник, доктор фармацевтичних наук, професор

**Номер державної реєстрації:** 0120U102486

**Назва пріоритетного тематичного напрямку організації-виконавця:** «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» (Закон України «Про пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки», ст.3, п.5):

КПКВК 2301020 «Дослідження, наукові і науково-технічні розробки, виконання робіт за державними цільовими програмами і державним замовленням, підготовка та підвищення кваліфікації наукових кадрів у сфері охорони здоров'я, фінансова підтримка розвитку наукової інфраструктури та об'єктів, що становлять національне надбання».

**Строк виконання:** початок 2020 р., закінчення 2022 р.

**Анотація.** Метаболічний синдром – це патогенетично взаємозв'язані метаболічні порушення у стані хворої людини. Великий комплекс факторів, які беруть участь у виникненні метаболічного синдрому, заважає точним науковим уявленням щодо його патофізіологічних механізмів. До факторів ризику належать: генетична схильність, надмірне харчування, інсулінорезистентність та/або ожиріння, шкідливі звички, гіподинамія, стресові впливи та екологічні умови довкілля. В першу чергу, дефекти ліпідного та вуглеводного обмінів провокують каскад генетичних, метаболічних, гормональних, нервових, запальних та інших реакцій і порушень у клітинах, тканинах та органах, що провокує метаболічний синдром та асоційовані з ним захворювання.

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями часто діагностують, крім артеріальної гіпертензії та дисліпідемії, надмірну масу тіла, зсуви у толерантності до глюкози, гіперглікемію, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, гіперагрегацію тромбоцитів, мікроальбумінурію, підвищену активність симпатичної нервової системи та інші клінічні прояви у різних поєднаннях. В економічно розвинених країнах метаболічний синдром набув характеру епідемії, тоді як серед етнічних груп населення, що зберігають традиційний для них спосіб життя, практично відсутні аутоімунні та алергічні захворювання, не фіксується зростання цукрового діабету, нирко- та жовчнокам'яної хвороби,

ожиріння та артеріальної гіпертензії.

У розвинутих країнах світу на цукровий діабет хворіють від 5 до 12 % населення і, за прогнозами ВООЗ, рівень цього захворювання може збільшитися до 30-35 %. Діабет II типу – захворювання, яке з часом прогресує, але раціональне та систематичне застосування цукрознижувальних синтетичних і фітопрепаратів дозволяє суттєво відтермінувати початок інсулінотерапії.

Тому, раціональне використання синтетичних і рослинних лікарських засобів у комплексній корекції цих порушень дозволяє призупинити розвиток сучасних хвороб цивілізації.

В ході виконання наукового проекту планується створити ряд рослинних лікарських засобів на основі біологічно активних речовин (БАР) рослин флори України та інших держав, вивчити хімічний профіль цих фітосубстанцій, провести їх стандартизацію, вивчити їх вплив на вуглеводний, ліпідний та білковий обмін для використання при корекції порушень, які проявляються при метаболічному синдромі.

**Мета, основні завдання та їх актуальність.** Лікарські рослини з давніх давен допомагали людині відновлювати стан свого здоров'я та використовувались як у народній, так і офіційній медицині та фармації. При цьому спостерігаються певні етнографічні закономірності при використанні рослинних фітопрепаратів, що потрібно враховувати і на сучасному етапі. Оскільки хімічний склад лікарської рослинної сировини в певній мірі залежить від географічних та екологічних факторів, тому потрібно для створення лікарських засобів використовувати саме вітчизняну сировину, що є раціональним, як в соціально-економічному плані, так і з огляду на ефективність лікування хворих. Комплекс БАР лікарських рослин, здатний впливати на різні ланки вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів у організмі людини. Тому виявлення закономірностей між хімічним складом фітосубстанцій та їх фармакологічною активністю створить умови для цілеспрямованого пошуку та створенню нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому.

Тому метою наукового проекту є фітохімічне та фармакологічне дослідження нових лікарських засобів з вітчизняною рослинної сировини, які будуть потенційними агентами для корекції метаболічного синдрому.

Для вирішення поставленої мети потрібно буде вирішити такі завдання: проаналізувати літературні джерела щодо сучасного стану досліджень за темою проекту; розробити принципові схеми одержання нових галенових та новогаленових лікарських засобів з вітчизняної рослинної сировини; вивчити фітохімічний профіль одержаних фітосубстанцій та провести їх

стандартизацію; дослідити вплив одержаних засобів на обмінні процеси та встановити можливість їх використання для корекції метаболічного синдрому; виявити певні закономірності між хімічним складом та фармакологічною активністю, та встановити кореляційні зв'язки для створення передумов для цілеспрямованого створення нових лікарських засобів.

В результаті наукового проекту планується створити 7-10 нових перспективних рослинних лікарських засоби, виявити нові БАР, виявити певні кореляційні взаємозв'язки між хімічним складом та фармакологічною активністю.

**Об'єкт дослідження:** системне фармакогностичне та технологічне вивчення рослин родин Вересові (*Ericaceae*), Розові (*Rosaceae*), Глухокропивиові (*Lamiaceae*) та Бобові (*Fabaceae*) флори України та сумісних держав, густі та сухі екстракти, одержані на їх основі.

**Методи дослідження.** Якісний склад і кількісний вміст БАР визначають за фармакопейними методами: тонкошарова хроматографія (ТШХ), паперова хроматографія (ПХ), газова (ГХ), гравіметрія, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), хромато-мас-спектрометрія та абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій областях спектру (СФ); реакції ідентифікації БАР; технологічні; фармакологічні дослідження проводять *in vivo* та *in vitro* з використанням стандартних методик. Обробку результатів експериментальних досліджень проводять статистичними методами з використанням персонального комп'ютера за програмою Microsoft Excel 7,0 та пакета прикладних програм «Statistika».

#### Дизайн дослідження, методи та особливості досліджень



підґрунтя для подальших цілеспрямованих досліджень

**Кінцеві точки дослідження:** В результаті наукового проекту планується створити 7-10 нових фітосубстанцій та лікарських форм на їх основі, які є перспективними агентами для корекції метаболічного синдрому. Написати 3-5 статей у журналах, які реферуються базами Scopus та Web of Science, отримати 3-5 патентів на винахід та близько 10-15 статей у фахових журналах, які рекомендовані ДАК України, участь у міжнародних науково-практичних конференціях.

**Одержані наукові та науково-прикладні результати.** З рослин родин *Ericaceae*, *Rubiaceae*, *Lamiaceae* та *Salicaceae* встановлені найбільш перспективні види для дослідження та створення нових фітосубстанцій для корекції метаболічного синдрому та симптоматичного корегування стану хворих. Так перспективними джерелами БАР з гіпоглікемічною, гіполіпідемічною дією є рослини родини *Ericaceae* (*Arctostaphylos uva-ursi*, *Vaccinium uliginosum* та *V. corymbosum*, *V. vitis-idaea*, *V. myrtillus*, *Calluna vulgaris* та *Oxycoccus spp.*); перспективними джерелами БАР з протизапальною, анальгезуючою та антимікробною діями є рослини родин *Lamiaceae* (рід *Salvia*) та *Salicaceae*; перспективними джерелами БАР з імуномодулюючою дією стали рослини роду *Galium* родини *Rubiaceae*; для корекції психоемоційного стану були обрані рослини роду *Leonurus* родини *Lamiaceae*. Була заготовлена та придбана необхідна кількість сировини для проведення досліджень. Розроблені способи одержання деяких фітосубстанцій. Проведені попередні фітохімічні та фармакологічні дослідження одержаних екстрактів. Так, наприклад було встановлено, що екстракти з листя мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi*) демонструють гіпоглікемічну та гіполіпідемічну дію на моделі експериментальної резистентності до інсуліну. Внесення протеїногенних амінокислот до екстрактів значно посилювало гіпоглікемічний ефект та нормалізувало показники метаболізму ліпідів у печінці тварин. Також встановили гіпоглікемічну та ліпотропну активність для поліфенольних екстрактів з листя лохини звичайної (*Vaccinium uliginosum*) та л. високорослої (*V. corymbosum*). На моделях *in vivo* та *in vitro* показали, що після введення екстрактів знижувався рівень холестерину та нормалізувалося співвідношення основних класів ліпопротеїнів.

**Перелік публікацій за тематикою завершеної науково-дослідної роботи у виданнях що індексуються у Scopus або Web of Science відповідно до SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports\*:**

1. Іліна, Т., Skowronska, W., Kashpur, N., Granica, S., Bazylyko, A., Kovalyova, A., Goryacha O., Koshovyi, O. Immunomodulatory Activity and

- Phytochemical Profile of Infusions from Cleavers Herb. *Molecules*, 2020, 25, 3721; doi:10.3390/molecules25163721 (*Scopus ma Web of Science*, Q1). <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/16/372>
2. Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., Koshovyi, O. Phytochemical profile and pharmacological activities of water and hydroethanolic dry extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. herb. *Plants*, 2020, 9, 751; doi:10.3390/plants9060751 (*Scopus ma Web of Science*, Q1).
  3. Borodina, N., Raal, A., Kovalyov, V., Osolodchenko, T., Koshovyi, O., Nguyen, H. T., Komissarenko, A. Phytochemical Research and Antimicrobial Properties of Lipophylic Extracts of Some Species of *Salix* L. Genus from Ukraine. *The Open Agriculture Journal*, 2020, 14: 136-144. doi: 10.2174/1874331502014010136. (*Scopus*). <https://benthamopen.com/FULLTEXT/TOASJ-14-136>
  4. Borodina, N., Raal, A., Kovalyov, V., Koshovyi, O., Ilina, T. Macro- and Microelements in the Branches of some *Salix* Genus Species in the Flora of Ukraine. *International journal of pharmaceutical research and allied sciences*, 2020; 9(3):71-80. (*Web of Science*). <https://ijpras.com/en/article/macro-and-microelements-in-the-branches-of-some-salix-genus-species-in-the-flora-of-ukraine>
  5. Kovalyova, A.M Ilina, T.V. Osmachko, A.P. Koshovyi, O.M. Grudko, I.V. (2020). Carboxylic Acids from Herbs of *Veronica austriaca*, *V. cuneifolia*, and *V. armena*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2020, 56(6), pp. 1111–1113. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03238-1> (Q3)

#### **Статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України:**

1. Kravchenko G. B. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of arginine containing bearberry leaves extract in insulin resistant rats / G. B. Kravchenko, O. A. Krasilnikova, Matar Mazen // *Medical and Clinical Chemistry*. – 2020. – Vol. 1. – P. 5-10. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.10936>.
2. Kravchenko G .B. Study of bearberry leaves extracts hypoglycemic action under experimental insulin resistance in rats / G.B. Kravchenko, O.A. Krasilnikova, M. Mazen / *Clinical pharmacy*. – 2020. - Vol 24, No 3. – С. 40-46. <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1527>
3. Phytochemical study of *Salvia grandiflora* and *Salvia officinalis* leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice / M. Myha, O. Koshovyi, O. Gamulya, T. Ilina, N. Borodina, I. Vlasova // *ScienceRise. Pharmaceutical Science*. – 2020. – № 1, (23). – P. 23-28. (*Scopus*) [http://journals.uran.ua/sr\\_pharm/article/view/197299](http://journals.uran.ua/sr_pharm/article/view/197299) DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299>
4. Порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *Salvia*

verticillata та *Salvia officinalis* для встановлення перспективи створення нового лікарського засобу / М. М. Мига, О. М. Кошовий, О. В. Гамуля, Ю. В. Верховодова, І. В. Киреев, А. М. Комісаренко / Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2020. – Т. 13. – № 1 (32). – С. 61-71. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198136>

5. Елементний склад, морфологічні та анатомічні ознаки листя лохини високорослої / О.О. Стремоухов, О. М. Кошовий, Т.М. Гонтова, М.А. Комісаренко, Н.В. Бородіна // Фітотерапія. Часопис. – 2020. – № 1. – С. 50-57. Doi:10.33617/2522-9680-2020-1-50
6. Мінеральний склад надземних органів журавлини великоплідної / І.К. Власова, О. М. Кошовий, М.А. Комісаренко, А.М. Ковальова, Т.В. Ільїна // Фітотерапія. Часопис. – 2020. – № 1. – С.46-49. Doi:10.33617/2522-9680-2020-1-46

#### **Перелік основних доповідей на з'їздах, конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях**

- 1) Кравченко Г.Б., Красільнікова О.А., Матар Мазен Вивчення гіпоглікемічної активності екстрактів з листя мучниці звичайної з додаванням амінокислот // Матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. «Ліки-людині» (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2020. – Т. 2. – С. 334-336.
- 2) Перспективи створення лікувально профілактичного засобу на основі модифікованого екстракту з трави собачої кропиви з фенілаланіном / Є.А. Романенко, О.М. Кошовий, Н.М. Трищук, І.В. Киреев // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, Яремче, 12-13 травня 2020 р. – 177-178.
- 3) Визначення оптимального екстрагенту для екстракції БАР з листя мучниці звичайної / Н.Б. Чайка, А. Рааль, О.М. Кошовий, І.В. Киреев // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 19 вересня 2019 р. – Х.: НФаУ, 2019. Том. 1, С. 294-296.
- 4) Новий модифікований екстракт з діуретичною активністю на основі бар листя мучниці звичайної та валіну / Н.Б. Чайка, О.М. Кошовий, М.А. Комісаренко, І.В. Киреев // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, Яремче, 12-13 травня 2020 р. – С. 184.
- 5) Перспективи використання видів роду *GALIUM* L. в медицині / Ільїна Т. В., Ковальова А. М., Горяча О. В., Кошовий О. М., Комісаренко А. М. // Сучасні

- напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, Яремче, 12-13 травня 2020 р. – 159-160.
- 6) Вибір оптимального екстрагенту для екстракції БАР з листя журавлини великоплодої / Власова І. К., Кошовий О. М. // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, Яремче, 12-13 травня 2020 р. – С. 149.
  - 7) Фітохімічне дослідження фенольного складу плодів *Vaccinium corymbosum* / Стремоухов О. О., Кошовий О. М. // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, Яремче, 12-13 травня 2020 р. – С. 181
  - 8) Дослідження елементного складу журавлини великоплодої / Власова І. К., Кошовий О. М. // Topical issues of new medicines development: матеріали XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (8-10 квіт. 2020 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2020. – С. 30
  - 9) The comparative study of antioxidants` neuroprotective properties under the condition of mebendazole-induced neurotoxicity / Yemets M.O., Lytkin D.V., Zagayko A.L., Koshovyi O.M. // Topical issues of new medicines development: матеріали XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (8-10 квіт. 2020 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2020. – С. 64
  - 10) Порівняння індексу набухання насіння, яке найбільш широко представлено на ринку України / Ільїна С.К., Кошовий О. М., Стремоухов О. О. // Topical issues of new medicines development: матеріали XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (8-10 квіт. 2020 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2020. – С. 32-33.
  - 11) Вуглеводні комплекси трави *Galium verum* L. і *Galium aparine* L. та їх імуномодулююча активність /Т. В. Ільїна, І. Л. Шинковенко, Н. В. Кашпур, О. В. Горяча, А. М. Ковальова, О. М. Кошовий. Ліки – людині Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : мат. IV міжнар. наук.-практ. конфер., м. Харків, 12-13 бер. 2020 р. У двох томах. Т. 2. Харків, НФаУ, 2020. С. 277 – 278.
  - 12) Встановлення залежності між вмістом фенольних сполук у рослинних екстрактах та ступенем їх антиоксидантної активності / А. М. Ковальова, Т. В. Ільїна, О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко. Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання

лікарських засобів природного і синтетичного походження: мат. наук.-практ. дистанц. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. / редкол.: М. М. Рожко, І. О. Федяк, Л. М. Гаврищук та ін. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 161-164.

**Практична цінність для економіки та суспільства.** Метаболічний синдром – це патогенетично взаємозв’язані метаболічні порушення у стані хворої людини, які зумовлені різними причинами. Існують основні теорії розвитку метаболічного синдрому – глюкоцентрична, ліпоцентрична та адипокінова, кожна з яких має наукове підґрунтя. Тому ці патології проявляються не тільки у змінах обмінних процесів, але й і у негативних змінах функціонування інших систем: нервової, імунної тощо. Тому коректування, профілактика та лікування цих захворювань потребує комплексного підходу.

При виконанні проєкту для корекції порушень, які виникають при метаболічному синдромі, було окреслено коло об’єктів, які підлягали дослідженню. Так, перспективними джерелами БАР з гіпоглікемічною та гіполіпідемічною дією є рослини родини Ericaceae (*Arctostaphylos uva-ursi*, *Vaccinium uliginosum*, *V. carymbosum*, *V. vitis-idaea*, *V. myrtillus*, *Calluna vulgaris* та *Oxycoccus* spp.); перспективними джерелами БАР із протизапальною, анальгезуючою та антимікробною діями є рослини родин Lamiaceae (рід *Salvia*) та *Salicaceae* (роди *Salix*); перспективними джерелами БАР з імуномодулюючою дією стали рослини роду *Galium* родини *Rubiaceae*; для корекції психоемоційного стану були визначені рослини роду *Leonurus* родини *Lamiaceae*. Із окреслених об’єктів уперше були отримані екстракти, для яких були визначено фітохімічний профіль та спектр фармакологічної активності.

Уперше було встановлено, що фенольні сполуки із листя *Arctostaphylos uva-ursi*, *Vaccinium uliginosum*, *V. carymbosum*, *V. vitis-idaea*, *V. myrtillus*, *Calluna vulgaris* та *Oxycoccus* spp. виявляють гіпоглікемічну та гіполіпідемічну дії. Уперше одержані інноваційні комплекси, на основі модифікації з різними амінокислотами, що значно потенціювало ці види активності.

Із рослин роду *Galium* отримані екстракти; встановлено їх імуномодулювальну дію. Фізико-хімічними та хімічними методами встановлено біологічно активні сполуки цих екстрактів. Ряд сполук виявились новими для видів та для роду *Galium*.

Із рослин родин *Lamiaceae* (рід *Salvia*) та *Salicaceae* (рід *Salix*) були отримані екстракти, для яких вивчено фармакологічну активність; встановлено їх виражені протизапальні, анальгезуючі та антимікробні види активності. Фізико-хімічними та хімічними методами встановлено біологічно активні сполуки цих екстрактів.



Із рослини роду *Leonurus* родини *Lamiaceae* отримані інноваційні екстракти, виявлено їх седативну, анксиолітичну та діуретичну активність. Встановлено їх фітохімічний профіль та розроблені параметри стандартизації.

Проведені попередні дослідження показали перспективність використання цих субстанцій для корегування певних порушень при метаболічному синдромі.