

## АНОТАЦІЯ

Гордєй К. Р. Фармакогностичне вивчення маруни дівочої та розробка лікарських рослинних засобів на її основі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі висвітлено питання комплексного фармакогностичного вивчення трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), стандартизації лікарської рослинної сировини, розроблення оптимальної технології отримання лікарських рослинних препаратів, стандартизації та дослідження їхньої фармакологічної активності.

За допомогою сучасних методик ідентифікації та кількісного визначення БАР в об'єктах дослідження виявлено сесквітерпенові лактони, хлорофіли, каротиноїди, карбонові кислоти, компоненти ефірної олії, фенольні сполуки, макро- та мікроелементи.

Уперше проведено порівняльний аналіз хімічного складу вітчизняних серій трави маруни дівочої та її сортів White Gem і Phlora Pleno.

Отримано ліпофільні фракції з вітчизняних зразків трави маруни дівочої та сортів White Gem та Phlora Pleno. Вміст фракцій склав для трави маруни дівочої – 5,7 %, маруни дівочої сорту Phlora Pleno – 4,1 %, маруни дівочої сорту White Gem – 3,9 %. В отриманих фракціях ідентифіковано хлорофіл *a*, хлорофіл *b* та  $\beta$ -каротин.

Проведено порівняльний аналіз карбонових кислот трави маруни дівочої та її сортів White Gem і Phlora Pleno, заготовлених на території України. У досліджуваних зразках виявлено та ідентифіковано 35 карбонових кислот. 10 кислот віднесено до низькомолекулярних аліфатичних кислот, 16 до жирних та 9 до ароматичних. Загальний вміст карбонових кислот у траві маруни дівочої склав 26540,13 мг/кг, сорту Phlora Pleno – 22960,52 мг/кг та сорту

White Gem – 24312,51 мг/кг. Серед визначених карбонових кислот у всіх зразках домінували бурштинова, левулінова, лимонна, щавлева, пальмітинова, лінолева та ліноленова кислоти.

Із зразків трави маруни дівочої та її сортів отримано ефірну олію, її вміст коливався в межах від 0,39 до 1,60 %. Уперше проведено порівняльний аналіз якісного складу та кількісного вмісту компонентів ефірної олії досліджуваних зразків. У зразках трави маруни дівочої виявлено 44 сполуки, сорту Phlora Pleno – 37, сорту White Gem – 34. Найбільший вміст компонентів ефірної олії визначено в траві сорту White Gem – 4390,64 мг/кг, у 2 рази менший у траві сорту Phlora Pleno – 2194,81 мг/кг та у 3,2 рази менший у траві маруни дівочої – 1375,02 мг/кг. Домінантними компонентами в усіх зразках були камфора, *транс*-хризантенілацетат, фенхілацетат, каріофіленоксид.

Досліджено фенольний профіль вітчизняних зразків трави маруни дівочої та її сортів. Методами ТШХ та ВЕРХ ідентифіковано 14 сполук. Уперше в досліджених зразках ідентифіковано неохлорогенову, кофейну, цикорієву, 4-О-кафеоїлхінну, 3,4-дикафеоїлхінну, 3,5-дикафеоїлхінну та 4,5-дикафеоїлхінну кислоти, кверцетин, кемпферол-3-рутинозид, сантин, апігенін, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид.

Розроблено методику ідентифікації флавоноїду санину методом ТШХ.

Спектрофотометричним методом у досліджуваних зразках визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, який коливався від 0,79 до 3,03 % (у перерахунку на гіперозид) та суми гідроксикоричних кислот – від 3,34 до 6,47 % (у перерахунку на хлорогенову кислоту). Домінантним компонентом у 7 зразках трави маруни дівочої була 3,5-дикофеїлхінна кислота (вміст варіював від 5402,57 до 11276,17 мкг/г).

Уперше визначено антирадикальну активність трави маруни дівочої та сортів White Gem і Phlora Pleno методом ВЕРХ. У 7 серіях трави маруни дівочої антирадикальна активність варіювала від 86,49 до 127,89 мкмоль/л. У траві маруни дівочої з 7 речовин, що виявляли антирадикальну активність,

ідентифіковано хлорогенову кислоту, а в траві сортів White Gem та Phlora Pleno з 12 сполук ідентифіковано рутин та хлорогенову кислоту.

Визначено елементний склад у серіях трави маруни дівочої з різних областей України та сортах White Gem і Phlora Pleno. Найбільший сумарний вміст елементів визначено в зразку трави маруни дівочої з Харківської області (6402,77 мг/100г). Серед визначених елементів у всіх зразках домінували калій, кальцій, магній та силіцій. Відсотковий вміст калію був найбільший та варіював від 56,9 до 68,5 % серед усіх визначених елементів.

Уперше проведено порівняльний аналіз морфолого-анатомічної будови трави маруни дівочої та її сортів. Визначено загальні та відмінні ознаки. Виявлено додаткові діагностичні мікроскопічні ознаки (стебло ребристе, 5-6-шарова кутова коленхіма, спіральні та пористі судини, 4-6-клітинні головчасті волоски; схізо-лізигенні вмістища з брунатним вмістом у паренхімі ложа кошика, сосочкоподібна епідерма квіток, друзи в паренхімі листочків обгортки кошика), що запропоновано внести в національну частину монографії «Маруни дівочої трава» до розділу «Ідентифікація Б».

Уперше досліджено динаміку накопичення партенолідів, суми флавоноїдів і суми гідроксикоричних кислот у траві маруни дівочої, визначено оптимальну фазу для накопичення цих БАП і період заготівлі сировини – масове цвітіння.

Визначено показники якості вітчизняних серій трави маруни дівочої, заготовлених у різних регіонах України, а також її сортів Phlora Pleno та White Gem. В усіх серіях трави маруни дівочої та її сортів методом ТШХ згідно з методикою ДФУ ідентифіковано сесквітерпеновий лактон партенолід ( $R_f = 0,5$ ; рухома фаза *ацетон P - толуол P (15:85)*). Методом ВЕРХ визначено вміст цього сесквітерпенового лактону в серіях сировини маруни дівочої, що коливався від 0,16 % до 0,39 %. Високий вміст партенолідів визначено в сортах Phlora Pleno та White Gem (0,56 % та 0,47 % відповідно). Проведено верифікацію методики кількісного визначення партенолідів за такими критеріями: лінійність, правильність та прецизійність.

Запропоновано в національну частину монографії ДФУ «Маруни дівочої трава» додатково внести визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот методом СФ (не менше 2 %), що підтверджено актом впровадження № 11/1330-5 від 28.09.2020 р.

Розроблено технологію одержання з трави маруни дівочої густого ліпофільного екстракту під умовною назвою «Танапарт». Стандартизацію одержаного екстракту запропоновано проводити за такими параметрами: ідентифікація та вміст партеноліду, сухий залишок, мікробіологічна чистота. Уперше методом ТШХ та ВЕРХ у отриманому екстракті визначено партенолід, вміст якого склав 6,48 %.

Зі шроту отримано густий водно-спиртовий екстракт під умовною назвою «Тапацетіл». Стандартизацію одержаного екстракту запропоновано проводити за такими параметрами: ідентифікація хлорогенової та кофейної кислот, кількісний вміст суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот, сухий залишок, мікробіологічна чистота. Новизну досліджень підтверджено патентом на корисну модель № 140385 від 25.02.2020 р. Уперше в екстракті «Тапацетіл» методом ВЕРХ ідентифіковано та визначено вміст 12 сполук фенольної природи.

Уперше проведено дослідження фармакологічної активності екстрактів трави маруни дівочої «Танапарт» і «Тапацетіл». Підтверджено *in vitro* їх антибактеріальну та протигрибкову дію. В умовах *in vivo* підтверджено протизапальну активність екстракту «Тапацетіл» на моделях карагенінового та гістамінового набряків. Аналгетичну дію екстракту «Танапарт» підтверджено в тестах «гаряча пластинка» та «оцтовокислі корчі». Екстракти виявляли найвищу активність у дозі 50 мг/кг.

Розроблено проекти МКЯ на отримані лікарські рослинні препарати «Тапацетіл екстракт густий» та «Танапарт екстракт густий».

Розроблено інформаційний лист «Терміни заготівлі трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.)» за результатами досліджень

динаміки накопичення суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот у зразках трави маруни дівочої (видано за № 252-2019 від 36.03.2019 р.).

Результати хімічного та морфолого-анатомічного дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу споріднених закладів вищої освіти України.

*Ключові слова:* маруна дівоча, трава, сорт White Gem, сорт Phlora Pleno, фармакогностичне вивчення, біологічно активні речовини, стандартизація, екстракт, протизапальна активність, аналгетична активність.

*Список публікацій здобувача:*

1. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Золотайкіна М. Ю., Сіра Л. М. Морфолого-анатомічні ознаки трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.). *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 16–22. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, узагальнення отриманих результатів дослідження, підготовка статті до друку).

2. Hordiei K. R., Gontova T. M., Zolotaikina M. Yu. The study on the elemental composition of the feverfew herb (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz bip.). *Вісник фармації*. 2018. № 3 (95). С. 25–29. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, аналіз результатів, підготовка статті до друку)

3. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Сербін А. Г., Котов А. Г, Котова Е. Е Вивчення фенольних речовин у траві маруни дівочої методом тонкошарової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (95). С. 64-70. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, проведення експерименту та узагальнення отриманих результатів дослідження, підготовка статті до друку).

4. Gordey K. R., Gontova T. M., Gaponenko V. P., Vusik D. M. Comparative study of the elemental composition of the feverfew cultivars ‘Phlora Pleno’ and ‘White Gem’. *Norwegian Journal of development of the International*

*Science*. 2020. № 48. P. 34–37. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).

5. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Дослідження складу жирних та органічних кислот трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz bip.) *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 5. С. 61–67. (Особистий внесок: аналіз результатів дослідження, формулювання цілей та задач дослідження, підготовка статті до друку).

6. Hordiei K. R., Gontova T. M., Gaponenko V. P. Prospects of studying of volatile oils of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz bip. For issues in chemosystematics of *Tanacetum* genus. *EUREKA*. 2020. № 6. P. 102–107. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, формулювання цілей та задач дослідження, підготовка статті до друку).

7. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Гапоненко В. П. Дослідження жирних та органічних кислот у траві сортів маруни дівочої White Gem та Phlora Pleno. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 58–63. (Особистий внесок: аналіз результатів дослідження, огляд літературних джерел, підготовка статті до друку).

8. Засіб з протизапальною дією : пат. 140385 України. / Гонтова Т.М., Гордей К.Р., Міщенко О.Я., Кириченко І.В., Калько К.О., Котов А.Г. № u 2019 07427 ; заявл. 04.07.2019 ; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. (Особистий внесок: проведення інформаційно-патентного пошуку, проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів для подання в патентне бюро).

9. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е., Мариненко Н. І. Терміни заготівлі трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.) : інформ. лист № 252-2019 / НФаУ. Київ : Укрмедпатентінформ, 2019. 4 с.

10. Gordey K. R., Gontova T. N. Prospects for pharmacognostic research of *Tanacetum parthenium*. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, April 20, 2017. Kharkiv : NUPh. Vol. 1. P. 67.

11. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Підбір екстрагенту та вивчення числових показників трави маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 60–61.
12. Гордей К. Р., Гонтова Т. Н. Исследование минерального состава травы Tanacetum parthenium. «*Студенческая медицинская наука XXI века*» : материалы XVII Междунар. конф., г. Витебск, 15-16 нояб. 2017 г. Витебск : ВГМУ, 2017. С. 85-86.
13. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Визначення технологічних параметрів трави маруни дівочої. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 1-2 берез. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 69–70.
14. Гордей К. Р., Золотайкіна М. Ю., Гонтова Т. М. Сесквітерпенові лактони маруни дівочої. «*Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій*» : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 262–263.
15. Hordiei K. R., Gontova T. M. Pigments of Tanacetum parthenium herb. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, April 18-20, 2018. Kharkiv : NUPh, 2018. Vol. 1. P. 38–39.
16. Hordiei K. R., Gontova T. M., Kotova E. E. Analysis of hydroxycinnamic acids content of the feverfew herb depending on the place of cultivation. *Science and practice* : Abstracts of 9th international conference of Pharmacy, November 9, 2018. Kaunas, 2018. P. 31.
17. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Товарознавчий аналіз серій трави маруни дівочої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських*

*рослин* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-28 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 57.

18. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е., Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Перспективи комплексного використання трави маруни дівочої для створення екстрактів з анальгетичною та протизапальною дією. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 279–280.

19. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Кириченко І. В., Веля М. І., Рубан О. А. Дослідження антимікробної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 333–340.

20. Hordiei K., Gontova T., Kotova E., Velia M., Ruban O. Research on the chemical composition and standartisation of the feverfew thick extract. *Sciences and Practice* : 10th International Pharmaceutical Conference November 15, 2019. Kaunas, 2019. P. 32.

21. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Визначення вмісту ефірної олії у серіях маруни дівочої трави. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 49–50.

22. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е., Яременко М. С. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту фенольних речовин маруни дівочої та сорту «White gem». *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження* : матеріали наук.-



практ. дистанційної міжн. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р., ІФНМУ. С. 153-154.

23. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Яременко М. С., Lina Raudone, Sonata Trumbeskaite. Дослідження профілю фенольних речовин та антирадикальної активності у траві маруни дівочої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 82.

24. Гордей К. Р., Вусик Д. М., Рубан О. А., Халавка М.В., Гонтова Т.М. Перспективи створення ректальних супозиторіїв на основі БАР трави маруни дівочої сорту Phlora Pleno. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 71.

25. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Стандартизація густого ліпофільного екстракту із трави маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет–конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 152–153.

26. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук у траві маруни дівочої та сорти Phlora pleno. *Planta+*. *Наука, практика та освіта* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ : Паливода А. В., 2021. С. 71–73.