

АНОТАЦІЯ

Грицик Р.А. Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я), Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі наведено результати фармакологічних досліджень екстрактів полину гіркого та полину звичайного. Експериментально обґрунтовано ефективність застосування сухого екстракту трави полину гіркого (екстрагент – 70 % етанол) як жовчогінного, гепатопротекторного та протизапального засобу, а сухого екстракту трави полину звичайного (екстрагент – 70 % етанол) – як гастропротекторного та заспокійливого засобу.

За результатами аналізу наукових першоджерел обґрунтовано перспективність розробки нових фітопрепаратів на основі комплексу біологічно активних речовин видів роду *Polin.* Трава полину проявляє широкий спектр фармакологічних властивостей, які обумовлені різноманітним хімічним складом біологічно активних речовин.

Досліджувані екстракти трави полину гіркого та полину звичайного були отримані методом мацерації у співвідношенні сировина : екстрагент – 1 : 10 з використанням екстрагенту – 70 % етанолу та подальшим ліофільним висушуванням до остаточної вологості не більше 5 %.

Одержані екстракти являли собою пухкі порошки від світло-коричневого до коричневого кольору, зі специфічним запахом. Для екстракту полину гіркого характерний гіркий смак. Вихід кінцевого продукту становив 22,45 - 28,58 % залежно від виду сировини.

У досліджуваних екстрактах визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, кислот гідроксикоричних, суми поліфенолів. Одержані екстракти стандартизовано за вмістом фенольних сполук.

На підставі токсикологічних досліджень доведено нетоксичність екстрактів. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

Експериментально вивчено хронічну токсичність екстракту трави полину звичайного та гіркого та встановлено, що введення досліджуваних екстрактів протягом 6 місяців не викликало загибелі тварин. При тривалому введенні екстрактів трави полину звичайного та гіркого не спостерігали змін показників життєво важливих систем, що свідчить про відсутність токсичного впливу на гомеостаз організму.

У результаті скринінгових досліджень на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів (спирт етиловий 80 % у дозі 0,6 мл/100 г; преднізолон – 20 мг/кг) встановлено, що екстракт полину звичайного у дозі 50 мг/кг проявляв кращу противиразкову активність (67,45 %) у порівнянні з екстрактом полину гіркого (42,35 %), але вона була дещо нижчою, ніж в препараті порівняння «Альтан» (75,29 %).

Вивчення гепатопротекторної активності проводили на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Отримані результати свідчать, що екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність. Застосування екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного при експериментальному гепатиті супроводжувалося: помітним зниженням активності АЛАТ на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації і відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/0,1мл; зниженням рівня показників ТБК-

реактантів в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно у порівнянні з контрольною групою тварин. Застосування препарату порівняння «Силібор» призводить до зменшення рівня ТБК-реактантів в сироватці крові та гомогенаті печінки на 34,2 % та 46,1 % відповідно.

Нами проведено порівняльне вивчення протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного на трьох моделях запалення, викликаних різними альтернативними чинниками. При карагеніновому набряку на 5 годину експерименту екстракт полину гіркого зменшував запалення на 32,18 %, а екстракт полину звичайного – на 27,76 %. При формаліновому набряку антиексудативна активність екстракту полину гіркого проявлялася через 5 годин на рівні 38,38 %, а екстракту полину звичайного – на рівні 34,74 %. При зимозановому набряку антиексудативна активність екстрактів полинів максимально проявлялася на 3 годину і спадала до 5 години експерименту, що свідчить про раннє пригнічення активності медіаторів запалення.

Дослідження нейротропної дії проводили у відповідності з методичними рекомендаціями «Доклінічні дослідження лікарських засобів» в тесті «Відкрите поле». Найбільш виражену орієнтовно-дослідницьку активність проявляв екстракт полину звичайного, який в дозі 25 мг активував локомоцію мишей на фоні підвищеного психоемоційного збудження. Показник загальної рухової активності збільшувався в основному за рахунок великої кількості горизонтальних переміщень. Грумінг у тварин, які отримували екстракт полину звичайного 25 мг, суттєво збільшувався в порівнянні з контролем.

Дослідження протитривожної та антидепресивної дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого проводили у відповідності із «Інструкцією з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин» в тестах «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», «Кубик», «Підвішування за хвіст», «Тест Порсолта», «Чорно-біла камера».

Вивчення активності екстрактів полину звичайного та гіркого проводили в різних дозах: 25 та 50 мг/кг маси тіла. Найкращі результати показав ПЗ в дозі 25 мг/кг маси тіла. Даний екстракт проявляв найкращий результат у порівнянні з настойкою звіробою, як препаратом порівняння, і контрольною групою.

Фармакологічне дослідження жовчовидільної функції печінки визначали за методикою Скакун Н.П. та Олейник А.М. Для вивчення дозозалежності жовчогінного ефекту досліджувани екстракти застосовували у дозах: 25 мг/100 г; 50 мг/100 г; 100 мг/100 г. Внутрішньошлункове введення екстракту трави полину гіркого викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів. Найбільш сильний жовчогінний ефект спостерігали при введенні екстракту п. гіркого у дозі 50 мг/кг маси тварини; виділення жовчі зросло на 64,6 %, що у 1,64 рази вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %.

Оцінюючи приріст середньої швидкості секреції жовчі за весь період спостережень по відношенню до інтактних щурів досліджувани препарати можуть бути розташовані у порядку зменшення відсотку приросту таким чином: екстракт п. гіркого у дозі 50 мг/кг (64,6 %) → «Фламін» у дозі 50 мг/кг (45,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 100 мг/кг (35,4 %) → екстракт п. гіркого у дозі 25 мг/кг (27,3 %).

Введення екстрактів п. звичайного в дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно сприяли помірному стимулюванню жовчовиділення у піддослідних тварин, але інтенсивність виділення була нижчою за препарат порівняння «Фламін».

Отримані результати свідчать, що найбільш сприятливий вплив на зниження рівня літогенності екстракт п. гіркого мав у дозі 50 мг/кг. Це підтверджено найбільш високим показником ХХК – $40,95 \pm 0,6$, який вірогідно відрізнявся від інтактних щурів, перевершуючи їх показник у 1,7 рази.

Протипухлинну дію екстрактів п. звичайного та п. гіркого на клітини асцитної карциноми Ерліха у мишей вивчали за методикою Шрека Р. А. (R. A. Schreck, 1961), запропонованою для первинного відбору речовин з протипухлинною дією. Отримані дані свідчать, що найбільш виражена протипухлинна дія екстрактів трави п. гіркого та п. звичайного проявлялася в дозі 100 мг/кг маси тіла тварин. Екстракт трави п. гіркого в дозі 100 мг/кг викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а екстракт п. звичайного в дозі 100 мг/кг – 23,50 %. Встановлена протипухлинна дія екстрактів трави полинів на ракові клітини зумовлює необхідність проведення подальших додаткових експериментальних досліджень.

При дослідженні антимікробної активності встановлено, що екстракти трави полину, в т.ч. полину гіркого та полину звичайного, виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів. Протимікробна активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти, виготовлені на 40 % етанолі, проявили мінімальну активність відносно усіх тест-культур мікроорганізмів. Екстракти трави полинів, виготовлені на 70 % і 90 % етанолі, пригнічували ріст як грампозитивних (стафілококів, стрептококів, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*), так і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Ключові слова: полин звичайний, полин гіркий, трава, фармакологічне вивчення, жовчогінна, гепатопротекторна, гастропротекторна, протитривожна та антидепресивна, протизапальна та антимікробна активність.

Список публікацій здобувача:

1. Федін Р. М., Тучак Н. І., Грицик Р. А. Розробка складу та технологія гранул з рослинними екстрактами. *Український вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 2 (75), додаток. С. 85 – 87 (Особистий внесок – проведення

частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

2. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А. Фармакологічні властивості екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармаком*. 2018. № 3 (додаток). С. 33 – 38 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

3. Грицик Р. А., Струк О. А., Кіреєв І.В., Іваночко В. М. Вивчення гострої токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2 (50). С. 67 – 75 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

4. Hrytsyk R. A., Struk O. A., Ivanochko V. M. Investigation of the effect of *Artemisia L. herb* extracts on the progress of the toxic tetrachloromethane liver damage. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 4. С. 147 – 155 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

5. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Дослідження протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного за умови патології різного генезу. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 2. С. 87 – 93 (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробка та аналіз одержаних даних, оформлення статті).

6. Hrytsyk R.A, Kutsyk R.V, Yurchyshyn O.I, Struk O.A, Kireev I.V, Grytsyk A.R (2021) The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia L. species*. *Pharmacia* 68(1): 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.47521> (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

7. Grytsyk A. R., Melnyk M. V., Sas I. A., Neiko O. V., Hrytsyk R. A. Features of ontogenesis of Asteraceae Bercht. & Presl, Lamiaceae Martinov, Rutaceae Juss. families plants on Ivano-Frankivsk national medical university

collection plots of medicinal plants. *Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality*. Nitra: Slovak University of Agriculture. 2015. Part 1. P. 212 – 215 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь в оформленні статті).

8. Grycyk R. A., Struk O. A. Perspectives of the use of species of *Artemisia* in medicine // *Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph*. Riga : Izdevnieciba “Baltija Publishing”, 2018. P. 89 – 133 (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, оформлення монографії).

9. Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині / А. М. Ковальова, Р. А. Грицик, І. В. Кіреєв, О. В. Очкур. Івано-Франківськ : Супрун В. П., 2021. 152 с. (Особистий внесок – участь у написанні огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, оформлення монографії).

10. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 144565 Україна. № у 2020 02701; заявл. 04.05.2020; опубл. 12.10.2020; Бюл. № 19 (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, оформлення патенту).

11. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Ерстенюк Г. М., Іваночно В. М. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини: пат. на кор. мод. 146305 Україна. № у 2020 04671; заявл. 23.07.2020; опубл. 10.02.2021; Бюл. № 6 (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, оформлення патенту).

12. Грицик Р. А., Мельник М. В. Дослідження пророщування насіння рослин роду полин. *Вода і здоров'я людини. До 150-річчя з дня народження В.І. Вернадського* : Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 19 – 20 квіт. 2013 р. Ужгород, 2013. С. 249 – 251 (Особистий

внесок – проведення частини досліджень, узагальнення даних, оформлення статті до друку).

13. Козак Т. І., Мельник М. В., Грицик Р. А. Розсадний спосіб вирощування полину гіркого. *Актуальні питання збереження здоров'я людини* : Матеріали міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 11 – 12 квіт. 2014 р. Ужгород, 2014. С. 243 – 245 (Особистий внесок – проведення частини експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, оформлення статті до друку).

14. Стан і перспективи акліматизації та інтродукції *Artemisia abrotanum* L. та *Achillea diatans* Wald. et Kit. в умовах Прикарпаття / Козак Т. І., Нейко О. В., Грицик Р. А., Мельник М. В., Грицик А. Р. *Актуальні аспекти збереження здоров'я людини. До 30-річчя Чорнобильської катастрофи* : Матеріали ІХ міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 22 – 23 квіт. 2016 р. Ужгород, 2016. С. 349 – 351 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення даних, оформлення статті до друку).

15. Грицик Р. А. Види роду Полин – перспективні джерела біологічно активних речовин. *Працюємо, творимо, презентуємо* : Матеріали 80-ої ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 7 – 8 квіт. 2011 р. Івано-Франківськ, 2011. С. 202 – 203.

16. Мельник М. В., Грицик Р. А. Біоморфологічні особливості полину гіркого на дослідних ділянках лікарських рослин Івано-Франківського національного медичного університету. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : Матеріали 4-ої науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 29 - 30 верес. 2011 р. Тернопіль : ТДМУ, 2011. С. 43.

17. Грицик Р. А. Виділення фракцій біологічно активних речовин полину гіркого і звичайного. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : Матеріали 81-ої науково-

практичної конференції з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 29 – 30 берез. 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 189 – 190.

18. Грицик Р. А. Дослідження токсичності та гепатопротекторної активності екстрактів полину. *XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : Матеріали XVII конгресу, м. Тернопіль, 22 – 24 квіт. 2013 р., Тернопіль, 2013. С. 234.

19. Грицик Р. А. Фенологічні етапи органогенезу полину гіркого. *Інновації в медицині* : Матеріали 84-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 70-й річниці з дня заснування ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, 12 – 13 берез. 2015 р. Івано-Франківськ, 2015. С. 167.

20. Roman Hrytsyk Toxicity, hepatoprotective and antiulcer study of *Artemisia* extracts. *7 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 15)*, 24 – 26 of June 2015. Kosice, Slovakia, 2015. P. 37.

21. Грицик Р. А. Морфолого-анатомічне дослідження *Artemisia Abrotanun* L. *Інновації в медицині* : Матеріали 85-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24 – 25 берез. 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 180.

22. Грицик Р. А. Фенологічні спостереження за розвитком *Artemisia abrotanun* L. та *Achillea diatans* Wald. et Kit. *Хімія природних сполук* : Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 21 – 22 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 128 – 129.

23. Roman Hrytsyk Antimicrobial activity of extracts of *Artemisia* L. genus species. *8 th Internacional Student Medical Congress Kosice (ISMCK, 16)*, 22 – 24 of June 2016. Kosice, Slovakia, 2016. P. 199.

24. Грицик Р. А., Клименко А. О., Кіреєв І. В. Дослідження протипухлинної активності екстрактів полину звичайного і гіркого. *Бабенківські читання* : Матеріали науково-практичної конференції з

міжнародною участю присвяченої пам'яті академіка Г.О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 26 – 27 жовт. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 39.

25. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Клименко А. О. Дослідження біохімічних маркерів гепатопротекторної активності екстрактів полину звичайного та полину гіркого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 14 – 15 берез. 2019 р. Харків, 2019. Т. 2. С. 74 – 75.

26. Грицик Р. А. Види роду Полин як перспективні протизапальні засоби. *Інновації в медицині* : Матеріали 88-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 28 – 30 берез. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 86 – 87.

27. Ковальова А. М., Ільїна Т. В., Грицик Р. А., Очкур О. В. Виявлення перспективних видів серед роду *Arthemisia* на основі хемотаксономічного аналізу. *Хімія природних сполук* : Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30 – 31 трав. 2019 р., Тернопіль, 2019. С. 100.

28. Грицик Р. А., Кіреєв І. В., Струк О. А., Клименко А. О. Вивчення цитотоксичної активності екстрактів трави видів роду Полин *in vitro*. *Стан і перспективи харчової науки та промисловості* : Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 10 – 11 жовт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 52.

29. Грицик Р. А., Клименко А. О., Кіреєв І. В. Дослідження мінерального складу видів роду Полин флори західного регіону України. *Бабенківські читання* : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті академіка Г. О. Бабенка, м. Івано-Франківськ, 24 – 25 жовт. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 42.

30. Грицик Р. А., Ковальова А. М., Струк О. А. Вивчення фармакологічних властивостей видів роду Полин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських*

препаратів: Матеріали VIII наук.-практ. конф. науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23 – 24 верес. 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 272 – 273.