

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

СИДОРА НАТАЛЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 582.711:57.063.5:001.891:57.06:581.192:615.2

**ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕДСТАВНИКІВ ПІДРОДИНИ
AMYGDALOIDEAE РОДИНИ *ROSACEAE* L. ТА СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ НА ЇХ ОСНОВІ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
КОВАЛЬОВА АЛЛА МИХАЙЛІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри фармакогнозії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КОНОВАЛОВА ОЛЕНА ЮРІЇВНА,
ПВНЗ «Київський медичний університет»,
завідувач кафедри фармацевтичної та біологічної хімії,
фармакогнозії;

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

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

Захист відбудеться “ 9 ” квітня 2020 р. о 10⁰⁰ 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 ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4)

Автореферат розісланий “ ____ ” _____ 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В. А. Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пошук нових джерел біологічно активних субстанцій різної фармакологічної дії серед неофіціальних рослин України є актуальною проблемою фармації. Науково-практичне дослідження рослин вітчизняної флори з метою розширення номенклатури лікарських препаратів, зокрема, з антимікробною, імуномодулювальною, антигіпертензивною та седативною дією набуває особливого значення. Представники підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. родів Глід (*Crataegus* L.), Яблуня (*Malus* Mill.), Вишня (*Cerasus* Juss.), Слива (*Prunus* L.) здавна використовують в офіційній та народній медицині, проте слід зауважити, що серед різноманіття видів тільки деякі з них стали об'єктами всебічного дослідження. Оскільки номенклатура офіціальних видів роду Глід за останні роки практично не переглядалась та враховуючи відсутність достатньої сировинної бази більшості з цих видів на території України, доцільним є дослідження дикорослих та культурних представників роду, які широко представлені у вітчизняній флорі як джерел біологічно активних речовин (БАР) з метою введення їх до номенклатури офіціальних видів. Результати аналізу наукових першоджерел свідчать про недостатність відомостей щодо комплексного морфолого-таксономічного та хемотаксономічного дослідження родів Яблуня, Вишня та Слива з урахуванням хімічного складу вегетативних та генеративних органів та встановлення корелятивних зв'язків між хімічною будовою та морфологічною будовою, а також встановлення хімічних профілів родів. Слід зауважити, що систематика підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. в цілому та родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. постійно переглядається та потребує уточнення, що обумовлено здатністю видів до гібридизації та ускладненнями визначення їх ідентичності.

Сучасним методом фармакогностичного дослідження є метод нумеричної таксономії з використанням принципу граф-аналізу, який дозволяє аналізувати великі масиви інформативних даних, отримувати статистично достовірні результати для визначення перспективних напрямків застосування джерел БАР, що актуально використовувати при проведенні багаторівневого таксономічного дослідження родів з великою кількістю видів. Тому доцільним є проведення порівняльного морфолого-таксономічного та хемотаксономічного аналізу представників підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. з метою ревізії родів для уточнення дискусійних питань положення видів та проведення цілеспрямованого пошуку джерел БАР серед видів цих родів.

Отже, морфолого-таксономічне та хемотаксономічне дослідження представників родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. та фармакогностичне дослідження неофіціальних представників роду *Crataegus* L. з метою виявлення перспективних видів як джерел БАР для розширення номенклатури вітчизняної сировини та отримання на їх основі лікарських засобів різної фармакологічної дії, є сучасним назрілим завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану проблемної комісії

«Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на їх основі» (№ держреєстрації 0114U000946).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи стало фармакогностичне, морфолого-таксономічне та хемотаксономічне дослідження представників підродини *Amygdaloideae* родів Глід (*Crataegus* L.), Яблуня (*Malus* Mill.), Вишня (*Cerasus* Juss.), Слива (*Prunus* L.) родини *Rosaceae* L., створення теоретично-практичного підґрунтя для їх використання як джерел біологічно активних субстанцій при розробці лікарських засобів.

Для здійснення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані щодо систематики родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Prunus* L., *Cerasus* Juss. підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L., вивчення хімічного складу та застосування в медицині;
- провести морфолого-таксономічне дослідження представників родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Prunus* L., *Cerasus* Juss., використовуючи методи нумеричної таксономії, для їх систематизації за морфологічними ознаками з метою вирішення дискусійних питань в ієрархії родів;
- провести дослідження карбонових кислот, фенольних сполук та терпеноїдів вегетативних та генеративних органів видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L.;
- провести хемотаксономічне дослідження представників родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. для встановлення хімічних профілів родів, виявлення корелятивних зв'язків між морфологічними ознаками та хімічним складом таксонів для цілеспрямованого пошуку джерел БАР та встановлення перспективних для поглибленого дослідження видів;
- за результатами морфолого-таксономічного та хемотаксономічного дослідження теоретично обґрунтувати перспективність використання у подальшому видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. як джерел БАР для розробки лікарських засобів різної спрямованості дії;
- встановити вміст основних БАР вегетативних та генеративних органів перспективних видів роду *Crataegus* L. (терпеноїдів, фенольних сполук, карбонових кислот, вуглеводів, амінокислот, мікро- та макроелементів);
- встановити морфолого-анатомічні діагностичні ознаки листя та плодів видів роду *Crataegus* L. та визначити основні параметри стандартизації сировини для розробки проектів МКЯ;
- визначити технологічні параметри сировини, розробити спосіб комплексної переробки сировини перспективних видів роду *Crataegus* L. та технологічні схеми отримання субстанцій та лікарських засобів різного хімічного складу;
- визначити якісний склад та кількісний вміст БАР в одержаних субстанціях та лікарських засобах, розробити відповідні проекти МКЯ;
- дослідити фармакологічну активність та токсичність одержаних лікарських засобів.

Об'єкт дослідження – фармакогностичне, морфолого-таксономічне та хемотаксономічне дослідження видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss.,

Prunus L. під родини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L.; розробка та дослідження субстанцій, одержаних на основі сировини видів роду Глід.

Предмет дослідження – морфолого-таксономічне дослідження 99 представників під родин *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. флори України: 57 видів роду *Crataegus* L., 12 видів роду *Malus* Mill., 21 виду роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L.; хемотаксономічне дослідження 54 представників під родини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. флори України: 34 видів роду *Crataegus* L., 7 видів роду *Malus* Mill., 4 видів роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L.; склад карбонових кислот, терпеноїдний та фенольний склад листя та квіток 34 видів роду *Crataegus* L., 7 видів роду *Malus* Mill., 4 види роду *Cerasus* L., 9 видів роду *Prunus* L.; фармакогностичне дослідження 10 видів роду *Crataegus* L.: визначення вмісту БАР (терпеноїдів, фенолкарбонових та гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних сполук, полісахаридів, амінокислот, мікро-, - та макроелементів) у сировині та субстанціях, одержаних на їх основі; технологічні параметри одержаних субстанцій; встановлення анатомічних діагностичних ознак сировини; дослідження показників якості сировини; розробка проектів МКЯ на сировину та субстанції; встановлення фармакологічної активності та токсичності отриманих субстанцій та лікарських засобів на їх основі.

Методи дослідження. Нумеричні методи таксономії та граф-аналіз з використанням програмного забезпечення Excel для проведення морфолого-таксономічного та хемотаксономічного дослідження; мікроскопічні – для встановлення анатомічних діагностичних ознак сировини; фізичні – визначення втрати в масі при висушуванні, загальної золи; фізико-хімічні – хроматографія у тонкому шарі сорбенту (ТШХ), паперова хроматографія (ПХ), препаративна хроматографія, газорідинна хроматографія (ГРХ), високоефективна тонкошарова хроматографія (ВЕТШХ), газова хромато-мас-спектрометрія (ГХ/МС); колонкова хроматографія; високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ); абсорбційна спектрофотометрія в УФ - та видимій областях спектра, атомно-емісійна спектрометрія (АЕС); хімічні – реакції ідентифікації БАР, кількісне визначення БАР; технологічні – визначення технологічних параметрів сировини; встановлення умов екстракції; фармакологічні та мікробіологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* за стандартними методиками. Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ з використанням програми MS Excel 7.0 та пакету прикладних програм «Statistika».

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведено порівняльне морфолого-таксономічне дослідження 99 та хемотаксономічне дослідження 54 представників під родини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. В результаті проведеного морфолого-таксономічного дослідження уперше для 40 видів роду *Crataegus* L. використано 140 морфологічних вегетативних ознак, для 57 видів – 197 генеративних морфологічних ознак та загалом проаналізовано 16829 позитивних та негативних станів морфологічних ознак; для 12 видів роду *Malus* Mill. – 169 генеративних та вегетативних ознак, проаналізовано 2028 позитивних та негативних станів ознак; для 21 виду роду *Cerasus* Juss. – 320 морфологічних ознак та 6720 позитивних та

негативних станів ознак; для 9 видів роду *Prunus* L. – 128 морфологічні ознаки та проаналізовано 1152 позитивних та негативних станів ознак.

Уперше проведено хемотаксономічне дослідження видів вказаних родів з використанням як хемомаркерів терпеноїдів, ароматичних сполук та флавоноїдів, проаналізовано 5700 позитивних та негативних станів ознак 34 видів роду *Crataegus* L., 7 видів роду *Malus* Mill., 4 видів роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L.; визначені хімічні профілі родів; встановлені основні таксони, які характеризують роди за хімічними ознаками та визначені таксономічні відстані між видами.

Доведено таксономічну самостійність дискусійних видів роду *Crataegus* L., а також уточнено положення видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. у системах відповідних родів.

На основі морфолого-, та хемотаксономічного дослідження встановлені перспективні для подальшого вивчення представники родів *Crataegus* L. – 12 видів, *Malus* Mill. – 3 види, *Cerasus* Juss. – 1 вид, *Prunus* L. – 1 вид.

Уперше встановлені перспективні джерела терпеноїдів, гідроксикислот, ароматичних та кетокислот серед видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. Оскільки вказані сполуки виявляють протизапальну та антимікробну активність, доцільним є дослідження цих видів у подальшому з метою створення відповідних лікарських засобів.

Уперше проведено комплексне фітохімічне дослідження листя та плодів 6 видів роду Глід: г. сливолистого, г. несправжньо-кривостовпчикового, г. гладенького, г. м'якого, г. м'якуватого, г. Арнольда; листя 3 видів: г. Максимовича, г. крупноколючкового, г. жовтого; плодів 1 виду – г. соковитого. Визначено якісний склад та кількісний вміст амінокислот, полісахаридів, суми органічних кислот, аскорбінової кислоти, жирних кислот, суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів, проціанідинів, дубильних сполук, макро-, та мікроелементів.

Уперше визначені діагностичні анатомічні ознаки листя та плодів перспективних видів роду Глід; уперше встановлені відмінності анатомічної будови та узагальнені діагностичні ознаки видів різних ботанічних секцій (листя 10 видів, плодів 9 видів).

Уперше з плодів 12 видів роду Глід – г. м'якуватого, г. Арнольда, г. м'якого, г. сливолистого, г. несправжньо-кривостовпчикового, г. крупноколючкового, г. віялоподібного, г. густоквіткового, г. канадського, г. соковитого, г. гладенького, г. жовтого одержано 12 ліпофільних комплексів (ЛК), 12 фенольних комплексів (ФК) та 12 водорозчинних полісахаридних комплексів (ВРПС).

Для пектину, виділеного із плодів г. м'якуватого, уперше встановлені основні показники: зовнішній вигляд, колір, кількість вільних карбоксильних груп, метоксильовані карбоксильні групи, загальна кількість карбоксильних груп, ступінь етерифікації.

Уперше із листя г. м'якуватого одержано ЛК «Кратоліпон» та визначено вміст хлорофілів та каротиноїдів – методом абсорбційної спектрофотометрії; 12 жирних кислот, 13 терпеноїдів, 6 ароматичних сполук, а також 6 речовин, які належать до альдегідів та вищих спиртів – ГХ/МС.

Уперше із плодів г. несправжньо-кривостовпчикового одержано сироп «Кратовіт», у якому визначено вміст основних БАР: спектрофотометричним методом визначено вміст суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот; титриметричними методами визначено вміст суми органічних кислот в перерахунку на яблучну кислоту та аскорбінової кислоти; гравіметричним методом визначено вміст полісахаридів.

Уперше в одержаних густих та сухих екстрактах листя та плодів видів роду Глід ідентифіковано 16 амінокислот та 15 фенольних сполук, серед яких: гідроксикоричні кислоти – *n*-кумарова, ферулова, хлорогенова, неохлорогенова; флавоноїди – нарінгенін, апігенін, апігенін-7-О-рамнозид, апігенін-7-О-глікозид, лютеолін, лютеолін-7-О-диглікозид, кемпферол-3-О-глікозид, кверцетин, кверцетин-3-О-рамнозид, рутин, (-)-епікатехін, (+)-D-катехін (метод ВЕРХ).

Уперше встановлено антимікробну та протигрибкову дію отриманих субстанцій: ЛК «Кратоліпон», ЛК квіток г. Арнольда, ЛК квіток г. віялоподібного, ЛК квіток г. м'якуватого, ЛК плодів г. жовтого, ЛК листя г. жовтого, ЛК квіток г. жовтого; сухих екстрактів листя «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен»; густих екстрактів плодів та листя г. сливолистого, плодів та листя г. несправжньо-кривостовпчикового, плодів та листя г. гладенького.

Уперше встановлено імуномодулювальну активність пектину плодів г. м'якуватого, ВРПС комплексу плодів г. м'якуватого, сиропу «Кратовіт», густого екстракту плодів г. сливолистого. Уперше встановлено антигіпертензивну та седативну активність екстракту рідкого плодів г. сливолистого «Кратофіт».

За результатами дослідження гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні сухих екстрактів «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен» та рідкого екстракту плодів г. сливолистого «Кратофіт» усі досліджені субстанції віднесено до V класу токсичності речовин за класифікацією К. К. Сидорова – практично нетоксичні речовини.

Новизну досліджень підтверджено патентами України «Спосіб одержання ліпофільного комплексу з антимікробною дією» (№ 108399, Бюл. № 13 від 11.07.2016); «Спосіб одержання пектинів плодів глодів» (№ 117522, Бюл. № 12 від 03.02.2017); «Застосування ліпофільного комплексу, одержаного з листя глоду м'якуватого» (№ 113928, Бюл. № 6 від 27.03.2017); «Спосіб комплексної переробки плодів глоду для отримання засобу з імуномодулюючою дією» (№ 116466, Бюл. № 10, від 25.05.2017); «Застосування пектину плодів глоду як засобу імуномодулюючої дії» (№ 117475, Бюл. № 12 від 26.06.2017).

Практичне значення отриманих результатів. Уперше встановлені технологічні параметри листя 7 та плодів 12 видів роду Глід. Уперше для досліджуваної сировини розроблено схеми: комплексної переробки плодів 12 видів роду Глід; одержання рідкого екстракту плодів г. сливолистого «Кратофіт»; одержання густих екстрактів плодів та листя г. сливолистого, г. гладенького, г. несправжньо-кривостовпчикового; одержання сухих екстрактів листя «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен»; одержання пектинів плодів глоду; одержання ЛК «Кратоліпон», а також ЛК листя г. жовтого, ЛК квіток г. Арнольда, ЛК квіток г. віялоподібного, ЛК квіток г. м'якуватого, ЛК квіток г. жовтого, ЛК плодів

г. м'якуватого та ЛК плодів г. жовтого; одержання лікарського засобу – сиропу «Кратовіт». Розроблені технології одержання субстанцій та методики контролю їх якості апробовані на промислових потужностях ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» та в лабораторних умовах ТОВ «КФК Грін фарм Косметик», ТОВ «Здравофарм». Розроблений лікарський засіб сироп «Кратовіт» внесено до перспективного плану розвитку ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» на 2020 – 2021 рік.

Із сировини видів роду Глід одержано 49 перспективних для подальшого впровадження субстанцій: 12 фенольних, 12 ліпофільних комплексів, 12 водорозчинних полісахаридних комплексів, пектин плодів, 1 рідкий екстракт, 6 густих екстрактів, 3 сухих екстракти та 1 лікарський засіб – сироп «Кратовіт».

Уперше розроблено проекти МКЯ на сировину неофіційних видів роду Глід «Глоду плоди (доповнення)» та «Глоду листя»; 12 субстанцій – «Глоду м'якуватого плодів пектин», «Глоду сливолистого листя екстракт густий», «Глоду несправжньо-кривостовпчикового листя екстракт густий», «Глоду гладенького листя екстракт густий», «Глоду сливолистого плодів екстракт густий», «Глоду несправжньо-кривостовпчикового плодів екстракт густий», «Глоду гладенького плодів екстракт густий», «Глоду Арнольда листя екстракт сухий «Кратофен», «Глоду м'якуватого листя екстракт сухий «Кратофол», «Глоду м'якого листя екстракт сухий «Моліфен», «Глоду сливолистого плодів екстракт рідкий «Кратофіт»; ЛК «Кратоліпон»; 1 лікарський засіб – сироп «Кратовіт».

Уперше визначено фармакологічні властивості 20 оригінальних субстанцій: 7 ліпофільних комплексів, 1 рідкого екстракту, 6 густих екстрактів, 3 сухих екстрактів, 1 пектину плодів, 1 водорозчинного полісахаридного комплексу плодів, сиропу «Кратовіт». За результатами проведених фармакологічних досліджень обґрунтовано перспективи розширення спектру застосування субстанцій, одержаних з сировини видів роду Глід, в медицині, а саме: як імуномодулювальних, антимікробних, антигіпертензивних та седативних засобів.

Результати дослідження антимікробної активності ліпофільних комплексів плодів, листя та квіток глоду впроваджено в роботу ТОВ «Лабораторія антисептики» при створенні антисептичних засобів рослинного походження.

За результатами морфолого-анатомічного дослідження видано методичні рекомендації № 36.16/82.16 «Відмінні макро- та мікроскопічні ознаки плодів видів роду глід (*Crataegus* L.) флори України».

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес профільних вищих навчальних закладів України: кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фармакогнозії Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

Здобувачем самостійно проведено літературно-патентний пошук інформаційних джерел та складено критичний огляд щодо таксономічної характеристики родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. родини *Rosaceae* L.; сучасного стану дослідження БАР представників вказаних родів та фармакотерапевтичних властивостей сировини. У кандидатській дисертації Сидорою Н. В. морфолого-таксономічно досліджено 38 видів, хемотаксономічно 9 видів роду *Crataegus* L. з метою виявлення найбільш перспективних джерел фенольних сполук для створення на їх основі препарату антигіпертензивної дії. Положення, що виносились на захист кандидатської дисертації, на захист представленої дисертаційної роботи не виносяться.

Здобувачем самостійно:

- проведено морфолого-таксономічне дослідження 99 представників підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L.: 57 видів роду *Crataegus* L., 12 видів роду *Malus* Mill., 21 виду роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L.;
- визначені види, які узагальнюють морфологічну будову в межах родів, побудовані ієрархічні ряди таксонів за загальними морфологічними ознаками;
- на основі фенольних сполук, терпеноїдів та фенолкарбонових кислот, ідентифікованих у вегетативних та генеративних органах досліджених видів, проведено хемотаксономічне дослідження 54 представників підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L.: 34 видів роду *Crataegus* L., 7 видів роду *Malus* Mill., 4 видів роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L.;
- визначені хімічні профілі родів; виявлені основні таксони, встановлені таксономічні відстані між видами та корелятивні зв'язки між морфологічними ознаками та накопиченням БАР; виявлені перспективні для подальшого дослідження види родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss. та *Prunus* L.;
- теоретично обґрунтовано перспективи використання видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. як джерел терпеноїдів та карбонових кислот з метою одержання біологічно активних субстанцій для створення лікарських засобів різної фармакологічної дії;
- проведено ідентифікацію та визначено вміст основних груп БАР листя та плодів перспективних видів роду *Crataegus* L.: терпеноїдів, фенольних сполук, карбонових кислот, вуглеводів, амінокислот;
- у листі та плодах видів роду *Crataegus* L. ідентифіковано 151 речовину: 50 терпеноїдів; 10 вищих спиртів, альдегідів, кетонів; 5 двоосновних кислот, 1 кетокислота, 5 гідроксикоричних кислот, 11 ароматичних кислот, 16 флавоноїдів, 2 катехіни, 6 моносахаридів, 1 дисахарид, 15 амінокислот, 14 жирних кислот, 15 макро- та мікроелементів;
- визначені морфолого-анатомічні ознаки плодів та листя неофіційних видів роду *Crataegus* L.;
- встановлені основні технологічні параметри листя та плодів видів роду *Crataegus* L.; розроблено технологічні схеми одержання субстанцій; визначено основні показники якості сировини та субстанцій;
- проаналізовані та систематизовані результати фармакологічних досліджень одержаних субстанцій;

- за результатами дослідження розроблено 15 проектів МКЯ на сировину та одержані субстанції.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Ковальовою А. М., Кошовим О. М., Ільїною Т. В., Комісаренко А. М., Ковальовим С. В., Оринбасаровою О. М., Яковенко В. К., Криворучко О. В., Вишневською Л. І., Гончаровим М. Ф., Очкуром О. В., Кашпур Н. В., Гончаровим О. В., Авізdba Ю. Н., Зуйкіною С. С, Даниловою І. А.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: Всеукраїнський конгрес «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2009, 2010, 2012 рр.); VII Національний з'їзд фармацевтів України (Харків, 2010 р.); Російський національний конгрес «Человек и лекарство» (Москва, 2012, 2015 рр.); II Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі» (Луганськ, 2012 р.); Xth International symposium on the chemistry of natural compounds (Ташкент-Бухара, 2013 р.); International young scientists symposium «Plants in Pharmacy & Nutrition» (Вроцлав, 2014 р.); IX Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2015 р.); XXII International scientific and practical conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2015, 2016 рр.); XVII International Academic Congress «History, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization» (Токіо, 2016 р.); II Міжнародна науково – практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2016 р.); XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2016 р.); VIII з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016 р.); III Гаммермановские чтения (Санкт-Петербург, 2017 р.); VI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2017 р.); VII Науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 56 наукових праць, у тому числі 22 статті у фахових виданнях України та зарубіжних наукометричних журналах, 6 статей у інших виданнях, 23 тези доповідей. Отримано 1 патент України на винахід та 4 патенти України на корисну модель. Видано 1 методичні рекомендації за результатами наукових досліджень.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, 6

розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 304 сторінки. Роботу ілюстровано 106 таблицями та 101 рисунком. Список використаних наукових першоджерел містить 402 найменування, з них 203 кирилицею та 199 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі «Сучасний стан фармакогностичного дослідження представників підродини *Amygdaloideae* родини Розові (*Rosaceae* L.) (огляд наукових першоджерел)» проаналізовано дані наукових першоджерел про систематику, хімічний склад та застосування у медицині представників родів Глід (*Crataegus* L.), Яблуня (*Malus* Mill.), Вишня (*Cerasus* Juss.), Слива (*Prunus* L.) підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. світової флори. Встановлено існування розбіжностей у систематиці родів Глід (г.), Яблуня (я.), Вишня (в.) та Слива (с.), що створює передумови для її перегляду з метою уточнення правомірності розподілу видів у секціях, циклах, рядах тощо, а також з'ясування спірних питань щодо самостійності деяких видів та їх положення у системі відповідних родів. Проаналізувавши напрямки дослідження та використання сировини родів Яблуня, Вишня, Слива в медицині виявлено, що широке застосування знайшли, окремі культивовані види: в. звичайна, черешня, с. домашня, я. домашня та я. лісова, тоді як відомості про дослідження інших видів досить обмежені. Встановлено, що при дослідженні офіційних представників роду *Crataegus* L. вивчали, переважно, фенольні сполуки, тоді як інші класи БАР практично не досліджувались.

Морфолого-таксономічне та хемотаксономічне дослідження видів родів Глід, Яблуня, Вишня, Слива підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. для пошуку нових джерел БАР; комплексне фітохімічне дослідження неофіційних видів роду Глід, стандартизація сировини, розробка технології одержання та стандартизація біологічно активних субстанцій різного хімічного складу на основі сировини видів роду Глід представляє науковий інтерес і є актуальним завданням сучасної фармації.

У другому розділі «Обґрунтування вибору об'єктів дослідження. Методи дослідження» надано аргументацію щодо вибору об'єктів дослідження, описано прилади, реактиви та загальні методи, які використовували при виконанні дослідження. Об'єктами фармакогностичного дослідження стали 57 видів роду *Crataegus* L., 21 вид роду *Cerasus* Juss., 12 видів роду *Malus* Mill., 9 видів роду *Prunus* L. підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. Незважаючи на чисельність видів, лише деякі з представників родів *Crataegus* L., *Cerasus* Juss., *Malus* Mill., *Prunus* L. всебічно досліджені. Так з 12 видів роду *Malus* Mill. дослідженими є 2; з 9 роду *Prunus* L. – 3 види; з 21 роду *Cerasus* Juss. – 2 види.

До національної частини Державної фармакопеї України внесено 12 видів роду *Crataegus* L., 2 з яких мають сировинну базу на території України. Практично усі ці види входили до ГФ XI видання *Fructus Crataegi* «Плоди глоду» та *Flores Crataegi* «Квітки глоду». Зважаючи на відсутність сировинної бази цих видів на території України вважаємо, що науковий інтерес представляє дослідження представників роду *Crataegus* L. вітчизняної флори, яка нараховує понад 40 культурних та дикорослих

неофіційних видів з метою доповнення номенклатури офіційної сировини. З огляду на вище вказане, доцільним є дослідження родів *Crataegus* L., *Cerasus* Juss., *Malus* Mill., *Prunus* L. використовуючи таксономічні методи, з метою пошуку БАР різної хімічної будови, встановлення перспективних видів та розширення номенклатури рослинної сировини для створення лікарських засобів різної фармакологічної дії на їх основі.

У третьому розділі «Морфолого-таксономічне та хемотаксономічне дослідження представників родів Глід (*Crataegus* L.), Яблуня (*Malus* Mill.), Вишня (*Cerasus* Juss.), Слива (*Prunus* L.)» наведено результати морфолого-таксономічного та хемотаксономічного аналізу видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss. та *Prunus* L. з використанням методу граф-аналізу та пакету прикладних програм MS Excel. Видову тотожність рослин встановлювали при консультативній допомозі ст. наук. співробітника Ботанічного саду ХНУ ім. В. Н. Каразіна В. І. Шатровської.

Складено таблиці-матриці, до яких внесено 140 ознак вегетативних органів та 197 ознак генеративних органів 40 та 57 видів роду *Crataegus* L. відповідно та проаналізовано 16829 позитивних та негативних станів морфологічних ознак; 169 генеративних та вегетативних ознак 12 видів роду *Malus* Mill. та проаналізовано 2028 позитивних та негативних станів ознак; 320 морфологічних ознак 21 виду роду *Cerasus* Juss. та проаналізовано 6720 позитивних та негативних станів ознак; 128 морфологічних ознак 9 видів роду *Prunus* L. та проаналізовано 1152 позитивних та негативних станів ознак. Розраховано коефіцієнти парної (Кпс) та групової (Кгс) спорідненості, на основі яких визначено ієрархічні ряди та побудовано дендрограми родів.

Встановлено, що середній рівень спорідненості видів роду *Crataegus* L. за загальними морфологічними ознаками дорівнює 35 %. Основну групу таксонів формують представники секції *Oxyacanthae* Loud.: *C. sororia* С.А.М. – таксон (11), *C. monogyna* var. *laciniata* Karsh. (17), *C. transcarpica* A. Pojark. (18), *C. pseudoambiguae* A. Pojark. (16), які мають значення Кгс від 1030 до 1002. Ці види є більш спорідненими до інших та більш стародавніми в еволюційному плані, а тому формують основні морфологічні ознаки роду. В основі ієрархії роду знаходиться азійський вид *C. sororia* С.А.М. (11), який має найбільше значення Кгс – 1030.

За загальними морфологічними ознаками види роду *Crataegus* L. розділились на 5 основних груп (рис. 1).

В основі першої групи (таксони 1, 2, 4, 5, 6, 7, 14, 24, 25) знаходиться *C. sanguinea* var. *chlorocarpa* С. К. Sch. (2). Найбільш характерними морфологічними ознаками представників першої групи є: трикутно-яйцеподібне листя, до 9 см завдовжки, з клиноподібною основою; суцвіття голі; чашолистки з загостреними кінчиками.

До другої групи увійшли таксони (27 – 34, 38, 39) які характеризуються шкірястим, слабколопатовим листям з загостреними лопатями та широко-клиноподібною основою; м'яко-опушеним молодим листям; багатоквітковими суцвіттями у складних щітках; наявністю 1 стовпчику. В основі групи знаходиться *C. monogyna* var. *laciniata* Karsh (17). Третя група (12, 13, 19, 20, 26) в основі містить таксон *C. pectinata* С.А.М. (12) та відрізняється тонким, світло-зеленим знизу,

ромбічним листям, до 5 см завширшки; зеленими, цілокраїми чашолистками з відігнутими донизу кінчиками; білими пелюстками та рожевими тичинками.

Вид *C. sororia* С.А.М. (11) знаходиться в основі четвертої групи (8, 9, 21, 35, 36, 37), особливостями якої є: листя з гострою верхівкою, молоде листя опушене з обох боків; чашолистки опушені, зелені; квітконіжки опушені; квітки білі, 12–15 мм у діаметрі; гіпантій та квітколоже опушені.

Морфологічні ознаки п'ятої групи (10, 16, 18, 22, 23) узагальнює таксон *C. transcarpica* А. Пожарк. (18): листя обернено-яйцеподібне, яскраво-зелене, з тупою верхівкою, знизу розсіяно-волосисте по жилках та з борідками у кутках головних жилок; черешок голий, від 2–3 см; чашолистки видовжено-трикутні, звужені у вістря, покривають гіпантій; стовпчиків 2.

Північноамериканські види (27–34, 38, 39), які мають між собою рівень спорідненості від 20% до 85% за загальними морфологічними ознаками в межах групи розділились на 3 гілки. Першу гілку утворили представники секцій *Punctatae* Loud. – *C. punctata* var. *aurea* Jacq. (35) та *Flavae* Sarg. – *C. aprica* Beadle. (37), *C. flava* Ait. (36). Види секції *Tenuifoliae* Bosc. сформували окрему групу – *C. densiflora* Sarg. (31), *C. flabellate* var. *densiflora* Sarg. (32) та *C. horrida* Medic. (33). Посередником між цими видами та секцією *Molles* Sarg. – *C. coccinea* var. *mollis* Torr. et Grey. (27) та *C. canadensis* Sarg. (28) виступає *C. Arnoldiana* Sarg. (30). Види секції *Macracantae* – *C. succulenta* Schrad. (38), *C. macracantha* var. *integriloba* Lodd. (39) поєднані з видами секції *Molles* Sarg. на рівні Кпс 21% через посередника *C. coccinea* var. *mollis* Torr. et Grey. (27).

При аналізі значень Кпс видів роду *Crataegus* L. виникли деякі дискусійні питання, які слід розглянути. Так у наукових першоджерелах види *C. submollis* Sarg. (29) та *C. coccinea* var. *mollis* Torr. et Gray (27) описують як синоніми, проте в результаті проведеного дослідження встановлено, що ці види мають значення Кпс на рівні 21%, що вказує на самостійність цих таксонів. Доведено самостійність таких видів, як: *C. altaica* var. *villosa* Lge. (3) та *C. fischeri* С. К. Schneid (21), які мають Кпс на рівні 19%; *C. pontica* var. *aurantiaca* С. Koch. (8) та *C. azarolus* var. *marocanna* Lindl. (26), Кпс яких 15%.

В результаті ревізії секції *Oxyacanthae* Zbl., виявлено, що деякі питання розподілу видів у рядах є дискусійними. Так для представника ряду *Sphaenophyllae* А. Пожарк. – *C. sphaenophylla* А. Пожарк. (15) визначено спорідненість з видами ряду *Erianthae* А. Пожарк. – *C. sororia* С.А.М. (11) та *C. ukrainica* А. Пожарк. (14) до 48%, що перевищує його спорідненість з іншими видами ряду *Sphaenophyllae* А. Пожарк., яка коливається у межах від 9% до 20%.

Спільними морфологічними ознаками цих видів є: інтенсивне опушення листків та суцвіть, форма чашолистків та плодів. Одержані результати доводять правомірність перегляду положення цього виду у межах секції і можливого віднесення його до ряду *Erianthae* А. Пожарк.

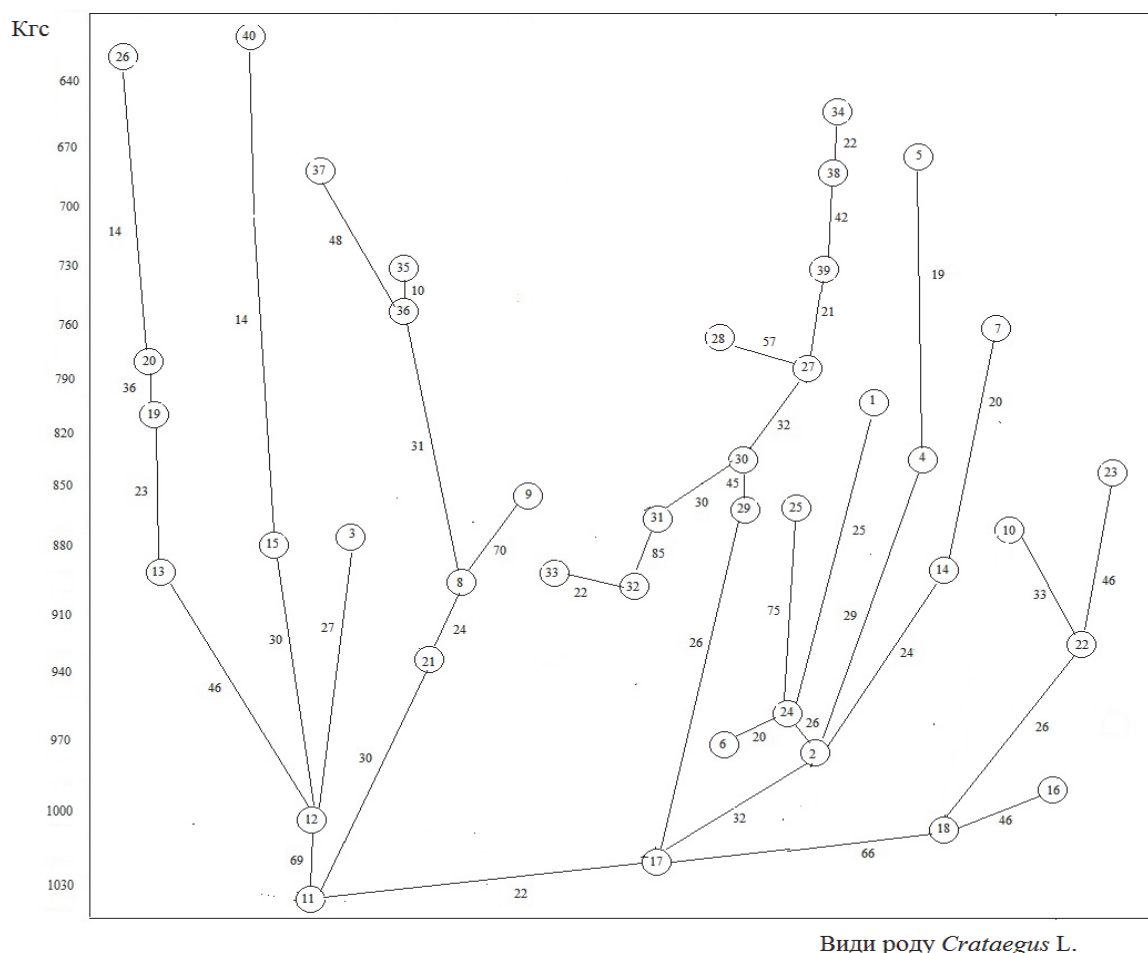
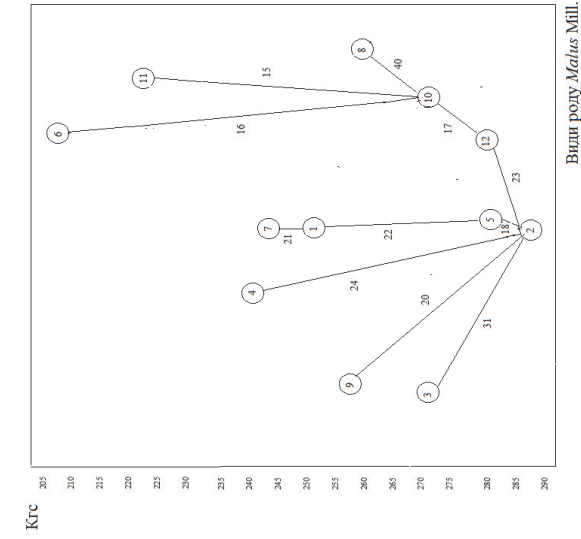
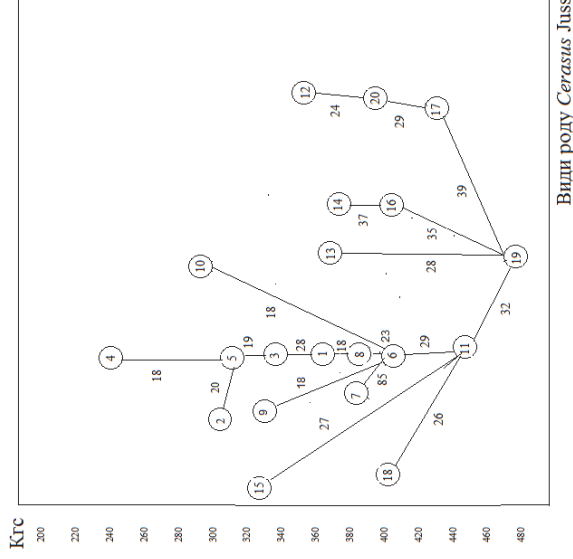


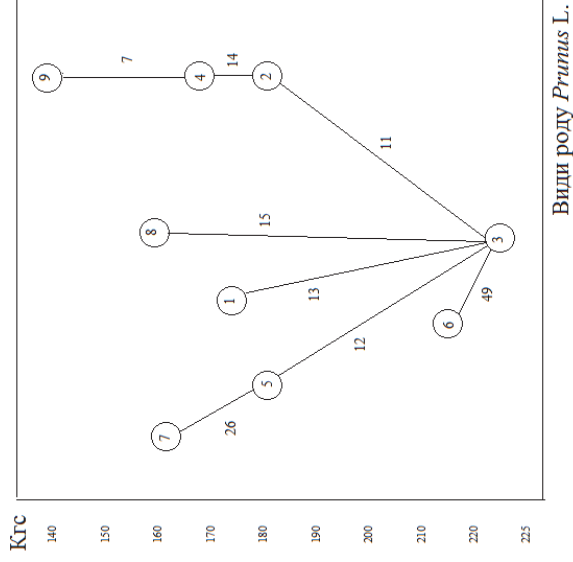
Рис. 1 Дендрограма таксономічних відстаней видів роду *Crataegus* L. за загальними морфологічними ознаками: 1 – *C. pinnatifida* var. *psilosa* C.K. Schneid., 2 – *C. sanguinea* var. *chlorocarpa* C. K. Sch., 3 – *C. altaica* var. *villosa* Lge., 4 – *C. chlorosarca* var. *atrocarpa* E. Wolf, 5 – *C. almaatensis* A. Pojark., 6 – *C. melanocarpa* Waldst. et Kit., 7 – *C. tournefortii* Griseb., 8 – *C. pontica* var. *aurantiaca* C. Koch., 9 – *C. aronia* var. *azarolus* Bosc., 10 – *C. oxyacantha* var. *genuina* Raug., 11 – *C. sororia* C.A.M., 12 – *C. pectinata* C.A.M., 13 – *C. orientali* Pall., 14 – *C. ukrainica* A. Pojark., 15 – *C. sphaenophylla* A. Pojark., 16 – *C. pseudoambiguae* A. Pojark., 17 – *C. monogyna* var. *laciniata* Karsh., 18 – *C. transcarpica* A. Pojark., 19 – *C. caucasica* C. Koch., 20 – *C. atrosanguinea* A. Pojark., 21 – *C. fischeri* C. K. Schneid., 22 – *C. kyrtostylla* var. *monogyna* Fingerh., 23 – *C. turkestanica* var. *microphylla* C. Koch., 24 – *C. monogyna* var. *acutifolia* Kit., 25 – *C. azarella* var. *monogyna* Koehne., 26 – *C. azarolus* var. *marocanna* Lindl., 27 – *C. coccinea* var. *mollis* (Torr. et Gray), 28 – *C. canadensis* Sarg., 29 – *C. submollis* Sarg., 30 – *C. Arnoldiana* Sarg., 31 – *C. densiflora* Sarg., 32 – *C. flabellata* var. *densiflora* Sarg., 33 – *C. horrida* Medic., 34 – *C. acutifolia* L., 35 – *C. punctata* var. *aurea* Jacq., 36 – *C. flava* Ait., 37 – *C. aprica* Beadle., 38 – *C. succulenta* Schrad., 39 – *C. macracantha* var. *integriloba* Lodd., 40 – *C. holmesiana* Ashe.



Види роду *Malus* Mill.



Види роду *Cerasus* Juss.



Види роду *Prunus* L.

Рис. 2 Дендрограма таксономічних відстаней видів роду *Malus* Mill. за загальними морфологічними ознаками: 1 – *M. silvestris* Mill., 2 – *M. Sieversii* (Ldb.), 3 – *M. orientalis* Ugl., 4 – *M. turkmenorum* Juz. et M. Pop., 5 – *M. praecox* (Pall.) Borkh., 6 – *M. domestica* Borkh. Handb., 7 – *M. prunifolia* (Willd.) Borkh., 8 – *M. baccata* (L.) Borkh. Handb., 9 – *M. manshurica* (Maxim.) Kom., 10 – *M. cerasifera* Mill., 11 – *M. coronaria* Mill., 12 – *M. Pallasiana* Mill.

Рис. 3 Дендрограма таксономічних відстаней видів роду *Cerasus* Juss. за загальними морфологічними ознаками: 1 – *C. Maximowiczii* Pojark., 2 – *C. Maxaleb* L., 3 – *C. sachalinensis* (Fr. Schm.) Kom., 4 – *C. glandulifolia* (Rupr. et Maxim.), 5 – *C. avium* (L.), 6 – *C. fruticosa* (Pall.), 7 – *C. vulgaris* Mill., 8 – *C. austera* (L.), 9 – *C. collina* Lej. et Court., 10 – *C. glandulosa* (Thunb.) Lois., 11 – *C. microcarpa* (C.A.M.) Boiss., 12 – *C. araxina* Pojark., 13 – *C. incana* (Pall.), 14 – *C. pseudoprostrata* Pojark., 15 – *C. erythrocarpa* Pojark., 16 – *C. amygdaliflora* Pojark., 17 – *C. verrucosa* Pojark., 18 – *C. Jacquemontii* (Hook.), 19 – *C. alaica* Pojark., 20 – *C. tianschanica* Pojark., 21 – *C. turcomanica* Pojark.

Рис. 4 Дендрограма таксономічних відстаней видів роду *Prunus* L. за загальними морфологічними ознаками: 1 – *Pr. domestica* L., 2 – *Pr. spinosa* L., 3 – *Pr. salicina* Lindl., 4 – *Pr. divaricata* Ldb., 5 – *Pr. americana* L., 6 – *Pr. ussuriensis* L., 7 – *Pr. nigra* Ait., 8 – *Pr. Simonii* Carr., 9 – *Pr. ferganica* Lincz.

При дослідженні видів роду *Malus* Mill. встановлено, що в основі роду знаходиться вид *M. Sieversii* Ldb. (2) секції *Pimulae* Rehder., який має Кпс – 286. Середній рівень спорідненості видів за морфологічними ознаками дорівнює 22 %. Види поділились на 2 основні гілки відповідно їх належності до секцій *Baccatae* Render. та *Pimulae* Rehder (рис. 2). Аналіз дендрограми таксономічних відстаней видів роду *Malus* Mill. за морфологічними ознаками дозволив вирішити дискусійне питання стосовно положення *M. prunifolia* (Willd.) Borkh. (7) у системі роду *Malus* Mill. Деякі фахівці пропонують відносити цей вид до окремої секції *Prunifoliae* Juz., тоді як за даними більшості наукових першоджерел *Prunifoliae* Juz. – це ряд секції *Pimulae* Rehder. При порівнянні значень Кпс видів секції *Pimulae* Rehder. відносно *M. prunifolia* (Willd.) Borkh. можна зробити висновок щодо правомірності виділення окремої секції *Prunifoliae* Juz. та віднесення до неї *M. prunifolia* (Willd.) Borkh., оскільки рівень спорідненості виду з представниками секції *Pimulae* Rehder. досить низький та знаходиться у межах до 11 %.

Встановлено, що в основі ієрархії роду *Cerasus* Juss. знаходиться представник секції *Amygdalocerasus* Koehne *C. alaica* Pojark. (19). За морфологічними ознаками види поділились на дві основні та дві другорядні гілки (рис. 3), рівень спорідненості між таксонами дорівнює 29 %. Зважаючи на те, що у літературних першоджерелах є розбіжності стосовно положення видів у рядах секції *Amygdalocerasus* вважаємо, що слід більш детально переглянути їх положення. Аналіз значень Кпс *C. microcarpa* (С.А.М.) Voiss. (11) ряду *Microcarpae* Pojark. показав, що найбільші значення Кпс на рівні до 32 % цей вид має з представниками ряду *Amygdaliflora* Pojark. у порівнянні з іншими видами секції. Спільними морфологічними ознаками видів цих рядів є голе, іноді знизу опушене листя, вузькі пелюстки, коротші за гіпантій. Одержані результати створюють передумови перегляду положення виду *C. microcarpa* (С.А.М.) Voiss. (11) та подальшого об'єднання рядів *Microcarpae* Pojark. та *Amygdaliflora* Pojark. При порівнянні Кпс представників ряду *Incanae* Pojark. встановлено, що *C. incana* Pall. (13) має найбільший рівень спорідненості до 28 % з видами ряду *Amygdaliflora* Pojark., тоді як з іншими представниками ряду *Incanae* Pojark. цей вид має спорідненість до 23 %. Результати проведеного дослідження дозволили вирішити дискусійне питання стосовно тотожності видів. З літературних джерел відомо, що *C. vulgaris* Pojark. (7) є різновидом *C. collina* Lej. et Court. (9), проте ці види мають спорідненість у межах лише 12 %, що доводить їх самотійність.

Представники роду *Prunus* L. мають досить низький рівень спорідненості, тобто знаходяться на значній таксономічній відстані, що вказує на широкий спектр видових морфологічних особливостей (рис. 4). Найбільш стародавнім в еволюційному плані є *Pr. salicina* Lindl. (3), який має значення Кгс на рівні 222. Види роду *Prunus* L. поділились на групи відповідно географічних ареалів зростання. Першу групу утворили *Pr. spinosa* L. (2), *Pr. divaricata* Ldb. (4) та *Pr. ferganica* Lincz. (9), які належать до видів Кавказу та Середньої Азії. Північноамериканські види *Pr. nigra* Ait. (7) та *Pr. americana* L. (5) утворили окрему гілку та споріднені на рівні 26 %. Окремо від інших видів знаходиться далекосхідний вид *Pr. ussuriensis* L. (6), який має максимальний рівень спорідненості з *Pr. salicina* Lindl. (3) у межах 49 %. Азіатський вид *Pr. Simonii* Carr. (8) споріднений з *Pr. salicina* Lindl. (3) на 15 %. *Pr. domestica* L.

(1) має максимальний рівень спорідненості з *Pr. salicina* Lindl. (3) – 15 % та досить низьку спорідненість з *Pr. spinosa* L. (2) та *Pr. divaricata* Ldb. (4) на рівні 12 %.

Для хемотаксономічного дослідження як хемомаркери використовували терпеноїди, ароматичні сполуки та флавоноїди, ідентифіковані у вегетативних та генеративних органах видів досліджуваних родів: 130 – для роду *Crataegus* L., 67 – для роду *Malus* Mill., 66 – для роду *Prunus* L. та 56 – для роду *Cerasus* Juss., з яких склалися відповідні таблиці-матриці. Таксонам присвоювали окрему нумерацію. Сполуки ідентифікували хромато-мас-спектрометричним методом (ГХ/МС), методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), методами паперової (ПХ) та тонкошарової хроматографії (ТШХ).

Карбонові кислоти та терпеноїди листя та квіток досліджували методом ГХ/МС. У квітках видів роду *Crataegus* L. ідентифіковано 23 карбонові кислоти, листі – 18; квітках роду *Cerasus* Juss. – 18, листі – 21; квітках роду *Malus* Mill. – 18, листі – 19; квітках та листі роду *Prunus* L. – 15. Ідентифіковані карбонові кислоти належать до гідроксикислот – яблучна, лимонна; двоосновних кислот – щавлева, маленова, фумарова, янтарна, азелаїнова; кетокислот – леулінова та ароматичних кислот – бензойна, *n*-кумарова, фенілоцтова, саліцилова, ванілінова, ферулова, гентизинова, сирінгова (табл. 1, 2). У квітках та листі видів роду *Crataegus* L. ідентифіковано 49 сполук терпеноїдної природи; у квітках та листі видів роду *Malus* Mill. – 16 та 24 сполуки відповідно; видів роду *Cerasus* Juss. – 20 та 15 сполук відповідно; видів роду *Prunus* L. – 15 та 23 сполуки відповідно (табл. 3, 4). У листі, квітках і плодах видів роду *Crataegus* L. ідентифіковано 10 флавоноїдів: апігенін встановлено у листі 7 видів, квітках та плодах 6 видів; вітексин – у квітках 17 видів, у листі 16 видів та плодах 6 видів; гіперозид – у листі 25 видів, квітках та плодах 34 видів; рутин – у листі 17 видів, у квітках 24 видів, у плодах 21 виду; кверцетин – у листі 20 видів, у квітках 30 видів, у плодах 22 видів; орієнтин – у листі 16 видів, у квітках 17 видів, у плодах 14 видів; гомоорієнтин – у квітках та листі 2 видів; лютеолін – у листі та плодах 6 видів, у квітках 8 видів; кемпферол – у листі 10 видів, у квітках 15 видів, у плодах 11 видів; біокверцетин – у листі та плодах 5 видів, квітках 8 видів.

У ході хемотаксономічного дослідження проаналізовано 5700 позитивних та негативних станів хімічних ознак вегетативних та генеративних органів 34 видів роду *Crataegus* L., 7 видів роду *Malus* Mill., 4 видів роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L.; визначені Кпс, Кгс, встановлені таксономічні відстані між видами у родах та побудовано відповідні дендрограми (рис. 5 – 8); визначені основні таксони, які характеризують роди за хімічними ознаками; встановлені хімічні профілі родів, а також оригінальні сполуки. Середній рівень спорідненості видів роду *Crataegus* L. за хімічним складом генеративних органів – 59 %. Види поділились на 5 основних груп, в основі яких знаходиться північноамериканський вид *C. prunifolia* (28). Перша група таксонів сформована середньоазійськими видами (6, 16), а також представником північноамериканської групи (24) та відрізняється присутністю α -терпінеолу, ліналоолу, гексагідрофарнезиллацетону. Друга група поєднала далекосхідні (3, 7, 10), європейські (12, 13) та північноамериканські (18, 19, 20) види, характеризується присутністю анісового альдегіду та *n*-кумарової кислоти.

Вміст карбонових кислот у листі видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L.

Кислота	Вміст, мг/кг			
	Рід <i>Crataegus</i> L. 34 види	Рід <i>Malus</i> Mill. 7 видів	Рід <i>Cerasus</i> Juss. 4 види	Рід <i>Prunus</i> L. 9 видів
<i>Двоосновні</i>				
Щавлева	271,54-3999,84	1110,80-6933,26	3604,98-7425,70	1145,64-8756,10
Малонова	325,7-1148,91	87,38-323,13	750,89-873,85	83,24-334,36
Фумарова	22,14-321,35	36,60-138,52	-	10,18-14,72
Янтарна	123,10-2048,54	232,64-760,39	115,82-719,87	86,18-478,90
Азелаїнова	88,15-365,10	53,54-169,26	435,67-1377,28	21,34-90,72
<i>Кетокислоти</i>				
Левулінова	58,68-1346,33	95,69-2477,10	78,15-749,79	73,72-449,74
<i>Гідроксикислоти</i>				
Яблучна	734,12-4138,07	4421,50-15098,20	1768,80-4359,90	181,54-1681,83
Лимонна	323,14-10444,20	672,60-6307,70	447,54-3029,49	244,30-1168,70
<i>Ароматичні</i>				
<i>n</i> -Кумарова	45,10-1962,76	98,70-2427,78	1945,43	120,32-257,88
Бензойна	30,12-1159,31	30,77-171,09	387,60-2825,94	90,10-449,23
Фенілоцтова	3,11-30,08	5,64-19,03	-	0,99-14,25
Саліцилова	4,12-45,48	14,10-24,70	23,10-235,48	12,55-30,46
4-Гідроксицинамова	-	331,46-2117,82	-	-
Ванілінова	12,35-1588,61	41,86-468,80	665,07-1706,49	31,67-114,48
Ферулова	83,68-840,96	45,11-165,14	265,24-702,25	55,28-108,63
Гентизинова	22,35-272,72	20,32-147,40	53,10-791,92	-
Сирінгова	11,08-94,59	9,58-65,12	216,38-600,50	32,17-92,13

Примітка. «-» – сполуку не виявлено.

Вміст карбонових кислот у квітках видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L.

Кислота	Вміст, мг/кг		
	Рід <i>Crataegus</i> L. 34 види	Рід <i>Malus</i> Mill. 7 видів	Рід <i>Cerasus</i> Juss. 4 види
	<i>Двоосновні</i>		
Щавлева	100,12-7128,00	392,44-1029,70	987,17-2341,10
Малюнова	11,42-9748,20	198,65-735,69	510,12
Фумарова	5,16-585,21	20,19-161,87	23,10-45,12
Янтарна	121,80-3465,01	135,67-526,42	100,12-432,12
3-Гідрокси-2-метилянтарна	27,58-2427,18	-	-
Глютарова	21,47-81,35	-	-
Азелаїнова	8,45-380,30	137,84-208,35	835,17
	<i>Кетоакислоти</i>		
Левулінова	71,54-5392,63	1243,20-6691,10	-
	<i>Гідроксиакислоти</i>		
Яблучна	659,74-7648,85	1542,80-4241,50	986,21-1765,04
Лимонна	28,01-8791,78	545,10-3187,00	408,90-765,12
	<i>Ароматичні</i>		
<i>n</i> -Кумарова	81,03-4064,81	30,23-521,71	98,57-117,34
Бензойна	7,51-422,25	22,51-91,35	198,65-300,01
Фенілцтова	1,12-53,26	5,45-25,30	10,13-34,84
Саліцилова	4,64-195,74	3,42-20,68	115,23-200,32
Ванілінова	6,72-576,01	22,13-308,49	957,03-1032,10
Ферулова	14,95-379,58	150,43-534,24	343,76
Гентизинова	8,27-287,45	25,73-98,00	530,72
Сирінгова	7,40-227,76	9,02-61,80	240,71-305,98

Примітка. «-» – сполуку не виявлено.

Компонентний склад легких фракцій листя та квіток видів роду *Crataegus* L.

Сполука	Вміст, мг/кг		Сполука	Вміст, мг/кг	
	34 види роду <i>Crataegus</i> L. листя	квітки		34 види роду <i>Crataegus</i> L. листя	квітки
<i>Монотерпеноїди та їх похідні</i>					
Лимонен	-	0,40-2,70	<i>цис-α-Бисаболен</i>	1,09-10,71	-
α -Терпінеол	11,7-134,00	5,7	Бисабололу оксид	0,55-45,33	-
Терпінен-4-ол	1,11-1,38	-	Фарнезилацетон	-	5,90
Нерол	-	18,20-35,90	Неролідол	5,22-19,18	-
<i>п</i> -Мент-1-ен-8-ол	10,43-127,14	-	Дитерпеноїди		
Терпен-4-ол	0,80-10,11	-	Геранілліналоол	5,18	41,60
Ліналоол	11,10-159,70	0,25-34,70	Фітол	-	8,60-44,60
Ліналоол оксид	8,46-151,15	-	<i>Тритерпеноїди</i>		
Епоксиліналоол	-	19,7	Сквален	123,60-8282,0	77,80-628,60
Гераніол	1,02-28,53	14,10-108,30	<i>Ароматичні сполуки</i>		
Гераніаль	0,17-23,30	-	Евгенол	15,76-699,00	2,8-339,90
Ментол	-	0,10	Ізоевгенол	-	0,50-0,70
α -Пінен	-	0,80-15,29	<i>п</i> -Цимен-8-ол	-	3,9
γ -Терпінен	-	1,3	<i>транс</i> -Оцимен	1,15-10,76	-
Борнеол	-	0,95	Тимол	-	2,10-5,00
Цинеол	-	2,50-30,60	Анісовий альдегід	-	0,10-0,50
Пінокамфон	0,55	0,30	Карвакрол	-	0,50-2,20
Камфора	4,11-7,64	0,40	Бензацетальдегід	4,18-96,60	0,60-7,80
<i>цис</i> -Жасмон	-	9,30	Сирінговий альдегід	1,05-8,48	-
Геранілацетон	1,08-21,18	2,50-11,70	β -Фенілетилловий спирт	-	12,30-226,40
Дигідрометилжасмонат	-	0,90-10,80	Бензиловий спирт	-	13,20-16,00
<i>Нортерпеноїди</i>					
β -Дамаскенон	2,82-45,63	2,60-7,30	2-Феніл-2-бутеналь	-	14,00-19,00
<i>Інші сполуки</i>					
Сесквітерпеноїди та їх похідні			4-Метокси-4-вінілфенол	5,91-135,10	-
Фарнезол	4,56-26,61	-	<i>Інші сполуки</i>		
Каріофіленоксид	1,15-10,47	10,80-15,90	<i>транс</i> -2-Гексеналь	0,85-1,21	-
			Цис-гексен-2-ол	-	5,60-15,00
			Унтриаконтан	0,55-144,99	-

Таблиця 4

Компонентний склад легких фракцій листя та квіток видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L.

Сполука	Вміст, мг/кг												
	Рід <i>Malus</i> Mill.			Рід <i>Cerasus</i> Juss.			Рід <i>Prunus</i> L.						
	листя	квітки	листя	квітки	листя	квітки	листя	квітки	листя	квітки	листя	квітки	
1	2	3	4	5	6	7	9 видів						
<i>Монотерпеноїди</i>													
Сабінен	-	-	-	-	1,25	0,98-1,02	Ліналоол	6,95-18,30	3,09-16,57	25,12-86,71	1,87-3,12	1,04-20,16	4,15-9,15
Ліналоол	2,34-11,15	0,98-4,04	18,08-18,52	1,09-3,63	1,45-325,42	1,09-7,18	Гераніол	3,71	0,98-1,75	4,89-83,90	1,23-3,09	0,98-18,30	1,08-7,30
Гераніолацетон	7,41-37,31	1,73-13,74	0,64-51,82	2,09	-	-	Терпінен-4-ол	2,11-8,16	-	-	0,93	-	-
α-Терпінеол	7,29	2,07-17,62	0,31-122,28	0,98-2,15	17,30	-	Нерол	-	2,46-13,22	12,5-25,18	3,15-5,44	2,09-8,03	1,07-5,18
Лимонен	7,06-21,34	-	-	-	1,20-7,18	1,86-3,15	<i>Сесквітерпеноїди та їх похідні</i>						
Бісаболен епоксид	17,24-117,72	-	-	-	0,98-2,09	1,24-2,56	Бісаболулу оксид	-	-	-	1,34-0,72	2,65	0,96-1,12
Каріофілен	18,87-27,49	-	-	-	7,06	0,98	Каріофілен оксид	-	-	-	-	4,87-5,18	-
Кадинен	-	-	-	-	5,01-6,43	-	α-Фарнезен	30,56-480,82	1,42	1,43	0,76-0,98	0,98-2,12	1,72-2,98
Фарнезол	-	-	4,65	-	-	-	Неролідол	-	-	2,79	5,05	4,87	-
Ізоаромадендрен	3,34-28,04	-	-	-	-	-	β-Еудесмол	-	-	-	0,35	2,12-13,54	-

1	2	3	4	5	6	7
<i>Нортерпеноїди</i>						
β-Іюнон	2,43-36,92	-	1,47	8,23	7,92	-
Дамаскенон	3,90-40,16	1,23-12,16	0,09-33,00	0,55-1,23	5,43-128,05	1,25-3,75
<i>Тритерпеноїди</i>						
Сквален	613,3-3086,54	339,28-2896,50	435,12-1750,95	178,91-453,70	125,10-639,20	123,10-456,80
<i>Ароматичні сполуки</i>						
Евгенол	3,39	1,43-93,70	0,25-24,13	2,98-5,64	1,17-3,14	10,24-13,56
Кумол	-	-	-	-	2,09	-
Сирінговий альдегід	-	-	-	0,78	-	-
Сирінговий спирт	-	-	-	0,76	-	-
Бензофенон	-	3,72-27,57	16,12	-	-	-
<i>Інші сполуки</i>						
Гекс-2-еналь	15,67-39,86	-	-	-	-	-
Тридеканаль	-	-	2,82	22,87	-	-
Додеканаль	-	3,68-10,49	0,28-1,31	1,09-10,15	-	-
Нонаналь	-	4,87-29,35	3,82-27,99	1,05-2,90	-	-
Октаналь	2,90-22,78	-	-	-	-	-
Деканаль	-	2,31-16,67	3,10-29,93	10,07-22,76	1,22-17,15	-
Трикозан	53,84-258,38	2,35-1549,00	49,98-356,72	-	-	-
Пентакозан	-	20,13-261,73	49,21-55,99	-	-	-
Гексакозан	60,93-430,92	57,12-676,81	189,56	10,43	35,7-78,09	15,76-32,17
Гептакозан	75,02-538,62	-	-	-	20,90-48,95	15,17-41,31

Примітка. «->» – сполуку не виявлено.

До третьої групи увійшов європейський вид (15) та північноамериканські представники (25, 26, 29, 32, 33), які відрізняються наявністю вітексину та кемпферолу; четверта група представлена далекосхідними видами (1, 2, 5, 9, 17), для яких найбільш характерними сполуками є евгенол, фенілацетальдегід, дезацетилкратеницин, 8-метоксикемпферол, піннатифідин; північноамериканські види (21, 22, 23, 30, 31) утворили п'яту групу, яка відрізняється вмістом терпінен-4-олу, ліналоол оксиду, гераніолу. Хімічний профіль генеративних органів видів роду *Crataegus* L. формують: терпеноїди – евгенол, цис-ліналоол оксид, транс-ліналоол оксид, β -фенілетиловий спирт, сквален, гексагідрофарнезилацетон; флавоноїди – кверцетин, біокверцетин, гіперозид, рутин; ароматичні кислоти – *n*-гідроксибензойна, бензойна, фенілоцтова, саліцилова, 4-гідроксицинамова, ванілінова, хлорогенова, кофейна, ферулова, неохлаорогенова, гентизинова, 4-гідроксибензойна, сирінгова.

За хімічним складом вегетативних органів спостерігається розділення видів роду *Crataegus* L. на 4 основні групи, середній рівень спорідненості дорівнює 55 %. В основі дендрограми – європейський вид *C. oxyacantha* var. *genuina* Raug. (9). До першої групи увійшли: далекосхідні представники (3, 7), вид середньоазійської групи (6) та європейські види (12, 13), які відрізняються вмістом цис-жасмону, неролідолу, бісаболену; друга група складається, переважно з північноамериканських видів (25, 28, 32, 34), а також європейських (8, 10) та характеризується присутністю β -дамаскенону, бісаболол оксиду, α -фарнезену; північноамериканські таксони (19, 22, 29) поєдналися у третю групу, яка відрізняється наявністю фарнезолу, цис- α -бісаболену, епоксиліналоолу; четверта група поєднує у собі центральноєвропейські види (4, 5, 11), східноєвропейський вид (15), середньоазійські види (16, 17, 18), велику групу північноамериканських таксонів (20, 21, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 33) та характеризується вмістом неролу, β -фенілетилового спирту, гіперозиду. Хімічний профіль вегетативних органів роду *Crataegus* L. характеризують терпеноїди та альдегіди – бензацетальдегід, цис-ліналоол оксид, евгенол, сквален, нерол; флавоноїди – кверцетин; ароматичні кислоти – *n*-кумарова, *n*-гідроксибензойна, саліцилова, хлорогенова, ферулова, неохлаорогенова, сирінгова. Специфічними сполуками для конкретних видів є: *C. pseudokyrstostyla* – мірцен, оцимен, ізоаміловий спирт; *C. monogyna* var. *acutifolia* – гомоорієнтин, сапонаретин; *C. horrida* – фарнезилацетон; *C. submollis* – тимол. Ці сполуки є оригінальними для роду *Crataegus* L.

З урахуванням ступеню спорідненості таксонів за хімічним складом вегетативних та генеративних органів з фармакопейними видами – 9, 14, 17, а також при порівнянні значень Кпс та Кгс видів, встановлені перспективні для подальшого дослідження види: *C. altaica* var. *villosa* Lge. – 2; *C. laeiomonogyna* Klok. – 8; *C. pseudokyrstostilla* Klok. – 12; *C. canadensis* Sarg. – 18; *C. submollis* Sarg. – 19; *C. Arnoldiana* Sarg. – 20; *C. coccinea* var. *mollis* Sarg. – 22; *C. flabellata* var. *densiflora* Sarg. – 23; *C. succulenta* var. *gemmosa* Sargent. – 24; *C. flava* var. *aurea* Jacq. – 25; *C. prunifolia* Poir. – 28; *C. macracantha* var. *integriloba* Lodd. – 29. Наведені таксони мають високі значення Кпс за хімічними ознаками генеративних органів – від 1523 до 1019 та вегетативних органів – від 1408 до 1054, а їх середній рівень спорідненості з фармакопейними видами коливається від 30 % до 70 %.

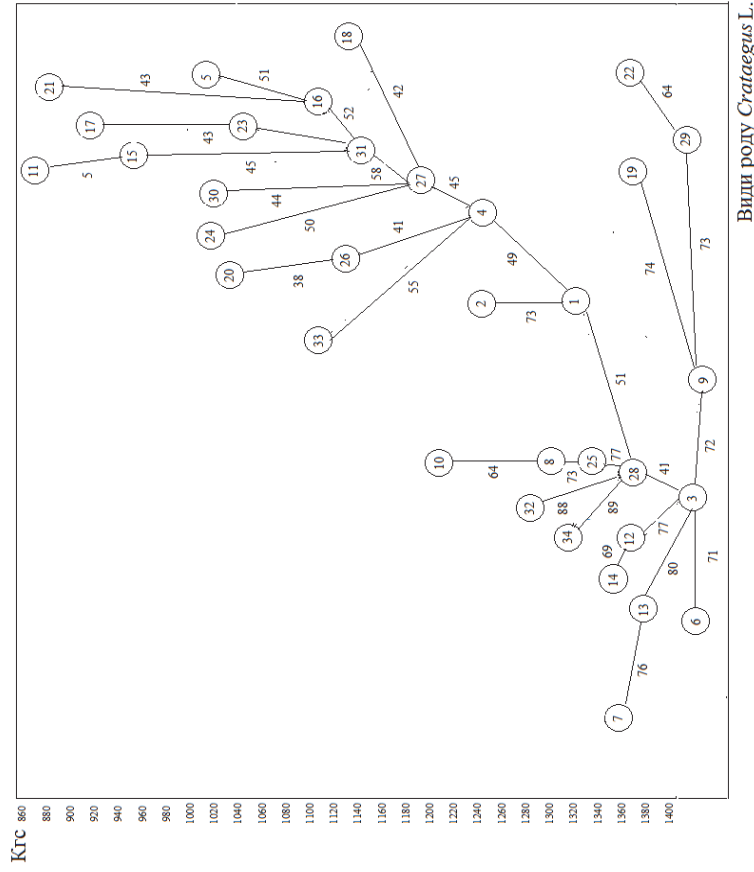
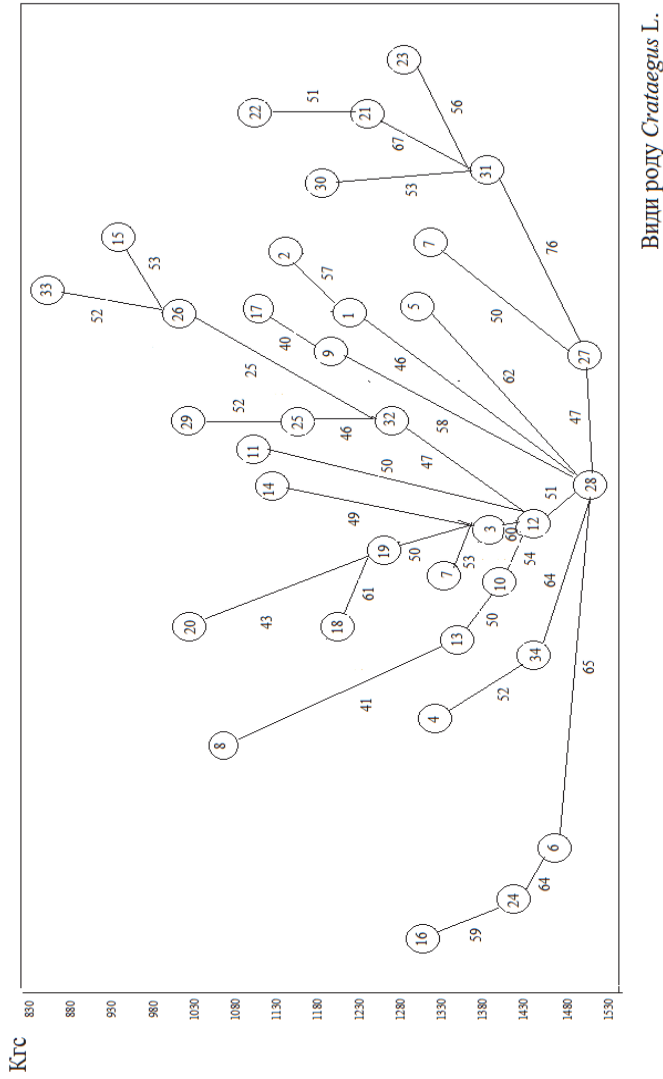


Рис. 5 Дендрограма таксономічних відстаней видів роду *Crataegus* L. за хімічним складом генеративних органів

Рис. 6 Дендрограма таксономічних відстаней видів роду *Crataegus* L. за хімічним складом вегетативних органів.

Примітки: 1 – *C. pinnatifida* var. *psilosa* С.К. Schneid., 2 – *C. altaica* var. *villosa* Lge., 3 – *C. chlorosarca* var. *atrocarpa* E. Wolf, 4 – *C. schneideri* С.К. Schneid., 5 – *C. kansuensis* Wils., 6 – *C. almaatensis* A. Pojark., 7 – *C. pseudomelanocarpa* Waldst. et Kit., 8 – *C. leiomonogyna* Klok., 9 – *C. oxyacantha* var. *genuina* Raug., 10 – *C. pseudoambigua* A. Pojark., 11 – *C. kyrtostylla* var. *monogyna* Fingerh., 12 – *C. pseudokyrstostilla* Klok., 13 – *C. subrotunda* Klok., 14 – *C. curvisepala* Lindm., 15 – *C. fallacina* Klok., 16 – *C. turkestanica* var. *microphylla* C.Koch., 17 – *C. monogyna* var. *acutifolia* Kit., 18 – *C. canadensis* Sarg., 19 – *C. submollis* Sarg., 20 – *C. Arnoldiana* Sarg., 21 – *C. densiflora* Sarg., 22 – *C. coccinea* var. *mollis* Sarg., 23 – *C. flabellata* var. *densiflora* Sarg., 24 – *C. succulenta* var. *gemmosa* Sargent., 25 – *C. flava* Jacq., 26 – *C. rivularis* L., 27 – *C. douglasii* Lindm., 28 – *C. prunifolia* Poir., 29 – *C. macracantha* var. *integriloba* Lodd., 30 – *C. pringlei* Sarg., 31 – *C. holmesiana* Ashe., 32 – *C. pedicelata* Sarg., 33 – *C. coccinoides* Ashe., 34 – *C. cuneata* S. et Z.

Для хемотаксономічного дослідження роду *Malus* Mill. використовували сполуки, ідентифіковані у генеративних та вегетативних органах представників секцій *Pumilae* Rehder. – *M. sylvestris* Mill., *M. domestica* Borkh. Handb., *M. prunifolia* (Willd.) Borkh. та *Baccatae* Render. – *M. baccata* L., *M. manshurica* (Maxim.) Kom., *M. cerasifera* Mill., *M. coronaria* Mill.

Встановлено, що подібність хімічного складу генеративних органів в основному співпадає з морфолого-таксономічним розділенням роду *Malus* Mill. на секції: представники секції *Pumilae* Render. мають середній рівень спорідненості в межах 53 %; секції *Baccatae* Render. – в межах 60 %. Хімічний профіль генеративних органів видів роду *Malus* Mill. характеризується рядом сполук, серед них: терпеноїди – α -терпінеол, гераніол, евгенол, геранілацетон; ароматичні кислоти – бензойна, фенілоцтова, саліцилова, ванілінова, *n*-кумарова, сирінгова, ферулова, хлорогенова; флавоноїди – гіперозид, рутин. Представники секції *Pumilae* Rehder. відрізняються вмістом у квітках ліналоолу оксиду та α -фарнезену, секції *Baccatae* Render. – ліналоолу, неролу, цинамалу.

Ступінь спорідненості за хімічним складом вегетативних органів між видами роду *Malus* Mill. знаходиться в межах до 52 %. Хімічний профіль вегетативних органів роду *Malus* Mill. характеризується вмістом: терпеноїдів – цис-бісаболену епоксиду, α -фарнезену, ліналоолу, дамаскенону, лімонену, сквалену; ароматичних кислот – фумарової, фенілоцтової, *n*-гідроксibenзойної, ферулової, *n*-кумарової, хлорогенової; флавоноїдів – рутину, нарінгеніну.

Для представників секції *Pumilae* Render. характерним є синтез: терпеноїдів – гераніолу, евгенолу, геранілацетону, α -терпінеолу; флавоноїдів – апігеніну, кемпферолу, ізокверцитрину, нарінгеніну; секції *Baccatae* Render.: терпеноїдів – терпінен-4-олу, лімонену, каріофілен оксиду; флавоноїдів – лютеоліну та кверцетину. Встановлено, що оригінальними сполуками роду *Malus* Mill. є евгенол, гераніол, α -терпінеол (листя *M. sylvestris* Mill.), ліналоол оксид (квітки *M. sylvestris* Mill.) та ментол (квітки *M. prunifolia* (Willd.) Borkh.).

Хемотаксономічне дослідження роду *Cerasus* Juss. проводили серед видів секцій *Eucerasus* Koehne – *C. avium* L., *C. fruticosa* Pall., *C. vulgaris* Mill. та *Spiraeopsis* Koehne – *C. glandulosa* (Thunb.) Lois. За хімічним складом генеративних органів таксони споріднені до 46 %, вегетативних – до 55 %.

Спорідненість хімічного складу видів роду *Cerasus* Juss. не завжди співпадала з їх ботанічним розділенням у секціях: за хімічним складом генеративних органів представники секції *Eucerasus* Koehne. *C. avium* L. та *C. fruticosa* Pall. найбільш споріднені с видом секції *Spiraeopsis* Koehne. *C. glandulosa* – Кпс дорівнює 46 % та 43 % відповідно. За хімічним складом вегетативних органів встановлено, що *C. glandulosa* (Thunb.) Lois. максимально споріднена з *C. avium* L. на рівні 53 % та з *C. vulgaris* Mill. на рівні 55 %.

Для листя та квіток видів секції *Eucerasus* Koehne. найбільш типовими сполуками є: терпеноїди – ліналоол оксид, ліналоол, фарнезол, α -фарнезен, сквален, евгенол; ароматичні кислоти – *n*-гідроксibenзойна, гентизинова, ферулова. Листя та квітки представників секції *Spiraeopsis* Koehne відрізняються вмістом α -терпінеолу та

n-кумарової кислоти; квітки – α -фарнезену, дамаскенону, ліналоолу, бісабололу оксиду, гераніолу, неролідолу, *n*-гідроксibenзойної, сирінгової та ферулової кислоти.

Встановлено, що хімічний профіль генеративних органів роду *Cerasus* Juss. утворюють: терпеноїди – ліналоол, терпен-4-ол, α -терпінеол, нерол, гераніол, дамаскенон, сквален; ароматичні сполуки – сирінговий альдегід, бензойна та саліцилова кислоти; флавоноїди – рутин. Для вегетативних органів характерні терпеноїди – α -терпінеол, цис-ліналоол оксид, дамаскенон, сквален; ароматичні кислоти – бензойна, *n*-кумарова, *n*-гідроксibenзойна та хлорогенова; флавоноїди – лютеолін, вітексин, нарінгенін, герніарин, катехін. Оригінальними сполуками видів роду *Cerasus* Juss. виявились транс-ліналоол оксид, фарнезен епоксид, α -фарнезен (листя *C. vulgaris* Mill.); неролідол, β -іонон, нераль (квітки *C. vulgaris* Mill, листя *C. glandulosa* (Thunb.) Lois.); β -еудесмол (листя *C. avium* L.), фарнезол (листя *C. fruticosa* Pall.).

При хемотаксономічному дослідженні роду *Prunus* L. визначено середній рівень спорідненості за хімічним складом генеративних та вегетативних органів у межах 34 %. Встановлено, що хімічний профіль роду за генеративними ознаками характеризується неролом, лимоненом, скваленом, кверцетином, гіперозидом та рутином; за вегетативними ознаками – скваленом, хлорогеновою кислотою, ізокверцитрином, кверцетином, рутином.

Типовими терпеноїдами роду *Prunus* L. є ліналоол оксид, лімонен, нерол – виявлені у 5 видах; ліналоол – у 6 видах; сквален – у 9 видах. Оригінальними сполуками видів роду *Prunus* L. є: тернозид та 7-рамнозид кемпферолу (листя *Pr. spinosa* L.), кемпферол-3-О-глікозид та сабінен (листя *Pr. domestica* L.), α -терпінеол, β -іонон, бісабололу оксид та неролідол (листя *Pr. americana* L.), каріофілен (квітки *Pr. americana* L.).

В результаті хемотаксономічного дослідження видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. встановлені перспективні джерела ароматичних та кетокислот, терпеноїдів. Серед видів роду *Malus* Mill. уперше встановлені перспективні джерела левулінової кислоти – квітки *M. coronaria*, сквалену – листя та квітки *M. prunifolia*, листя *M. baccata*, квітки *M. coronaria*, ароматичних кислот – листя *M. prunifolia*, монотерпеноїдів – листя *M. prunifolia* та *M. ceracifera*; для роду *Cerasus* Juss. виявлені джерела сквалену, ароматичних кислот (*n*-кумарової, *n*-гідроксibenзойної, ферулової), кетокислот (левулінової) – листя та квітки *C. glandulosa*; для роду *Prunus* L. – джерела сквалену та ароматичних кислот – листя та квітки *Pr. salicina*.

Враховуючи можливий спектр фармакологічної активності виявлених сполук, можна припустити перспективність видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L., як сировини для одержання біологічно активних субстанцій, зокрема, протимікробної та протизапальної дії.

За результатами морфолого-таксономічного та хемотаксономічного дослідження родів *Prunus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss. та *Crataegus* L. виявлено залежність між наявністю фенольних сполук – флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та морфологічними ознаками рослин (рис. 7 – 10).

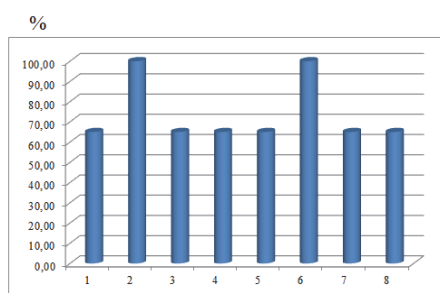


Рис. 7 Кореляція наявності ферулової кислоти з морфологічними та хімічними ознаками видів роду *Cerasus* Juss.: 1 – пагони голі; 2 – верхівка листя загострена; 3 – листя з клиноподібною основою; 4 – прилистки з загостреними зубцями; 5 – квітконіжки голі; 6 – чашолистки відігнуті; 7 – хлорогенова кислота, 8 – кверцетин.

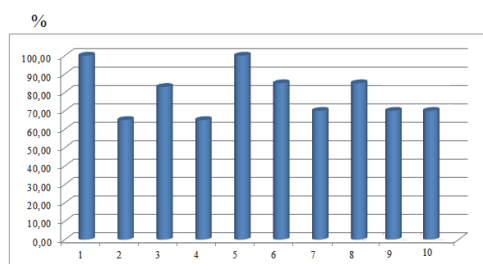


Рис. 8 Кореляція наявності апігеніну з морфологічними та хімічними ознаками видів роду *Crataegus* L.: 1 – черешок 2-3 см завд.; 2 – прилистки серпоподібні, залозисто-пильчасті; 3 – верхівка листя загострена; 4 – листя слабо-лопатево, з борідками у головних жилок; 5 – квітки білі; 6 – вітексин; 7 – ацетилвітексин; 8 – кемпферол; 9 – кверцетин; 10 – лютеолін.

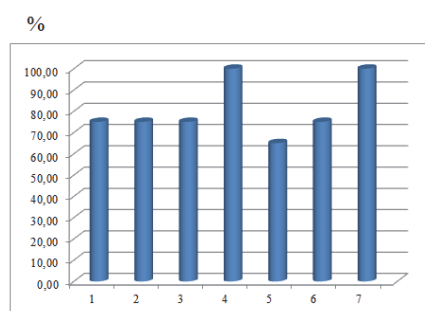


Рис. 9 Кореляція наявності кверцетину з морфологічними та хімічними ознаками видів роду *Prunus* L.: 1 – листя голе; 2 – квітки білі; 3 – квітконіжки голі; 4 – плоди кулясті; 5 – авікулярин; 6 – кемпферол; 7 – рутин.

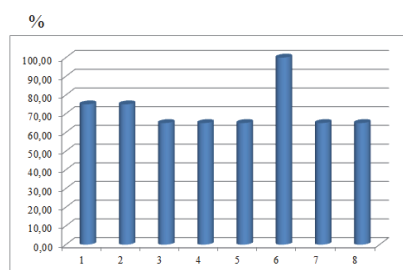


Рис. 10 Кореляція наявності кемпферолу з морфологічними та хімічними ознаками видів роду *Malus* Mill.: 1 – листя широко-яйцеподібне; 2 – листя на верхівці звужене у трикутний зубець; 3 – листки опушені; 4 – черешок тонкий; 5 – суцвіття малоквіткові; 6 – лютеолін; 7 – гіперозид; 8 – кверцитрин.

У четвертому розділі «Ідентифікація та встановлення кількісного вмісту біологічно активних речовин перспективних видів роду *Crataegus* L.» наведено результати комплексного фітохімічного дослідження різних класів БАР у сировині перспективних видів роду Глід – листі та плодах г. сливолистого, г. Арнольда, г. несправжньо-кривостовпчикового, г. гладенького; листі г. жовтого, г. крупноколючкового, г. Максимовича, г. м'якого, г. м'якуватого; плодах г. соковитого. В досліджуваних видах методами ПХ, ТШХ, АЕС, абсорбційної спектрофотометрії, ГХ/МС, ВЕРХ ідентифіковано 151 сполуку: 50 терпеноїдів; 10 сполук, які належать до вищих спиртів, альдегідів, кетонів; 5 двоосновних кислот, 1 кетокислота, 5 гідроксикоричних кислот, 11 ароматичних кислот, 16 флавоноїдів, 2 катехіни, 6 моносахаридів, 1 дисахарид, 15 амінокислот, 14 жирних кислот, 15 макро-, та мікроелементів.

За результатами хроматографічного дослідження найбільший спектр амінокислот визначено у листі г. Арнольда – ідентифіковано 14 амінокислот, листі

г. м'якуватого – 15, плодах г. сливолистого – 12. Вміст вільних амінокислот в перерахунку на повітряно-суху сировину у листі г. м'якуватого склав 0,80 %; листі г. Арнольда – 0,90 %; плодах г. сливолистого – 0,75 %.

Уперше із плодів 12 видів роду Глід одержано фракції водорозчинних полісахаридів. В результаті хроматографічного дослідження ВРПС плодів г. м'якуватого ідентифіковано L-арабінозу, D-глюкозу, D-фруктозу та D-галактозу; плодів г. м'якого, г. Арнольда, г. канадського, г. гладенького, г. сливолистого, г. жовтого, г. густоквіткового, г. соковитого, г. крупноколочкового, г. віялоподібного, г. несправжньо-кривостовпчикового – D-глюкозу та D-фруктозу. Методом ГХ/МС у плодах г. м'якуватого визначено вміст вільних та зв'язаних цукрів: у вільному стані ідентифіковано (мг/г) D-глюкозу (2,02), D-фруктозу (2,21) та цукрозу (0,23); після кислотного гідролізу ідентифіковано L-арабінозу (1,82), D-ксилозу (3,88), D-манозу (4,25), D-глюкозу (5,57) та D-галактозу (1,31). У перерахунку на повітряно-суху сировину вміст вільних цукрів склав 0,44 %, цукрів після кислотного гідролізу – 1,68 %.

Уперше у сировині 10 видів роду Глід встановлено якісний склад та кількісний вміст аскорбінової кислоти та органічних кислот в перерахунку на яблучну кислоту. Кількісний вміст органічних кислот в листі видів роду *Crataegus* L. складає (у %) від $0,85 \pm 0,03$ до $1,62 \pm 0,04$; плодів – від $2,85 \pm 0,03$ до $3,35 \pm 0,04$. Вміст аскорбінової кислоти в листі знаходиться в межах від $0,02 \pm 0,03$ до $0,07 \pm 0,05$; плодах – $0,03 \pm 0,06$ до $0,09 \pm 0,04$. Уперше встановлено вміст (%) суми гідроксикоричних кислот – від $0,68 \pm 0,02$ до $1,35 \pm 0,02$ та суми флавоноїдів – від $0,25 \pm 0,02$ до $1,68 \pm 0,02$. Найбільший вміст суми гідроксикоричних кислот (%) визначено у листі г. Арнольда ($1,35 \pm 0,02$), листі г. сливолистого ($1,28 \pm 0,02$) та плодах г. несправжньо-кривостовпчикового ($1,27 \pm 0,04$), суми флавоноїдів – листі г. м'якого ($1,68 \pm 0,02$), листі ($1,58 \pm 0,04$) та плодах ($0,83 \pm 0,01$) г. сливолистого.

Проведено порівняльне дослідження вмісту дубильних речовин листя та плодів роду Глід: при використанні перманганатометричного методу встановлено, що вміст (%) окиснюваних поліфенолів у листі знаходиться у межах від $5,45 \pm 0,03$ до $7,25 \pm 0,07$, у плодах – від $2,05 \pm 0,04$ до $4,75 \pm 0,08$; у результаті комплексометричного дослідження визначено вміст дубильних сполук у листі у межах від $2,10 \pm 0,05$ до $6,80 \pm 0,03$, у плодах – від $0,76 \pm 0,05$ до $1,98 \pm 0,04$.

Оскільки за Державною фармакопеею України (1.2, 2.3) та Європейською фармакопеею для плодів офіційних видів роду Глід регламентується вміст проціанідинів, з метою стандартизації досліджуваної сировини встановлено вміст цих сполук (%) у плодах г. соковитого ($1,45 \pm 0,02$), г. сливолистого ($1,24 \pm 0,05$), г. несправжньо-кривостовпчикового ($1,15 \pm 0,03$), г. гладенького ($1,28 \pm 0,04$), г. Арнольда ($1,38 \pm 0,02$), г. м'якуватого ($1,37 \pm 0,03$) та г. м'якого ($1,48 \pm 0,01$). Вміст проціанідинів (%) знаходиться у межах від $1,15 \pm 0,03$ до $1,48 \pm 0,01$, що відповідає вимогам ДФУ (монографія «Глоду плоди»). Вміст основних груп БАР, ідентифікованих у сировині видів роду Глід, наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Вміст основних груп БАР, ідентифікованих у сировині видів роду Глід

Вид глodu	Вміст, %, $\bar{x} \pm \Delta x$, n = 5					
	Кислота аскорбінова (титриметричний метод)	Сума органічних кислот (титриметричний метод)	Сума гідроксикоричних кислот (СФ)	Сума флавоноїдів (СФ)	Поліфеноли	
					Перманганатометрія	Комплексонометрія
<i>Листя</i>						
Г. сливолистий	0,03±0,07	0,85±0,03	1,28±0,02	1,58±0,04	7,25±0,07	4,15±0,04
Г. несправжньо-кривостовпчиковий	0,05±0,03	1,35±0,02	0,97±0,04	1,47±0,03	6,01±0,02	3,28±0,04
Г. гладенький	0,03±0,04	0,95±0,03	0,86±0,02	1,54±0,02	5,45±0,03	2,10±0,05
Г. м'якуватий	0,04±0,02	1,54±0,02	1,24±0,01	1,63±0,05	5,96±0,05	3,85±0,03
Г. м'який	0,07±0,05	1,62±0,04	1,09±0,03	1,68±0,02	6,15±0,09	4,73±0,05
Г. Арнольда	0,05±0,02	1,38±0,01	1,35±0,02	1,55±0,03	10,15±0,04	7,25±0,06
Г. крупноклочковий	0,04±0,07	1,23±0,05	1,15±0,01	1,65±0,01	11,75±0,06	6,80±0,03
Г. Максимовича	0,03±0,04	1,34±0,04	0,75±0,02	1,42±0,03	6,65±0,06	4,12±0,02
Г. жовтий	0,02±0,03	1,45±0,03	1,07±0,05	1,18±0,04	6,43±0,04	4,98±0,02
<i>Плоди</i>						
Г. сливолистий	0,06±0,02	3,10±0,04	1,05 ±0,12	0,83±0,01	3,12±0,07	1,98±0,04
Г. несправжньо-кривостовпчиковий	0,04±0,05	3,25±0,02	1,27 ±0,04	0,65±0,05	2,05±0,04	0,76±0,05
Г. гладенький	0,05±0,01	2,98±0,03	0,95±0,03	0,25±0,02	2,15±0,08	0,95±0,06
Г. соковитий	0,09±0,04	3,35±0,04	0,68±0,02	0,19±0,03	2,64±0,09	1,23±0,05

У плодах та листі досліджених видів роду Глід ідентифіковано 10 флавоноїдів: кемпферол, біокверцетин, ацетилвітексин, вітексин, лютеолін, апігенін, орієнтин, кверцетин, рутин, гіперозид. Уперше методом колонкової хроматографії із плодів г. сливолистого виділено рутин, із плодів г. несправжньо-кривостовпчикового – лютеолін та кверцетин, із листя г. гладенького – кемпферол та лютеолін. Ідентифікацію флавоноїдів проводили за допомогою якісних хімічних реакцій, спектрофотометричного аналізу з додаванням іонізуючих та комплексоутворюючих добавок та ІЧ-спектрального аналізу.

У листі г. м'якуватого, г. Арнольда, г. м'якого, г. сливолистого, г. крупноколючкового, г. гладенького, г. несправжньо-кривостовпчикового та плодах г. гладенького, г. сливолистого, г. несправжньо-кривостовпчикового визначено макроелементи (K, Na, Ca, P, Mg, Si) та мікроелементи (Fe, Mn, Al, Pb, Sr, Ni, Mo, Cu, Cr). Встановлено, що в листі та плодах видів роду Глід у найбільшій концентрації накопичуються (мг/100 г) калій (840 – 1200), кальцій (140 – 501) та магній (92 – 145). Найбільший вміст калію визначено для листя (1120) та плодів (1200) г. гладенького, а також плодів г. сливолистого (1145); натрію – листя г. гладенького (96) та листя г. м'якуватого (70); магнію – листя г. Арнольда (143) та листя г. несправжньо-кривостовпчикового (145). В дослідженій сировині важкі метали (Co, Cd, As, Sb) відсутні або їх вміст знаходиться за межами визначення за наведеною методикою.

Результати проведеного фітохімічного дослідження дозволили виділити перспективні для подальшої стандартизації та одержання рослинних субстанцій види сировини: плоди та листя г. сливолистого, г. несправжньо-кривостовпчикового, г. гладенького; листя г. Арнольда, г. м'якуватого, г. м'якого.

У п'ятому розділі «Встановлення морфолого-анатомічних діагностичних ознак сировини. Розробка проектів МКЯ на рослинну сировину» наведено результати морфолого-анатомічного дослідження листя та плодів глоду, визначення основних показників якості та параметри стандартизації сировини.

Досліджено 7 серій зразків листя 10 та плодів 7 неофіціальних видів роду *Crataegus* L., заготовлених у різних регіонах України протягом 2011–2015 рр., проведена їх стандартизація відповідно до методик ДФУ та рекомендацій *EuPh.*, встановлені загальні та видові анатомічні діагностичні ознаки сировини, розроблені проекти МКЯ «Глоду листя» на види г. Арнольда, г. м'якуватий, г. м'який, г. сливолистий, г. несправжньо-кривостовпчиковий, г. гладенький, г. Максимовича, г. круглолистий, г. заокруглений, г. жовтий; «Глоду плоди (доповнення)» – г. соковитий, г. гладенький, г. заокруглений, г. обманливий, г. несправжньо-кривостовпчиковий, г. сливолистий, г. круглолистий.

Уперше встановлені відмінності анатомічної будови листя та плодів видів роду *Crataegus* L. 7 ботанічних секцій: *Oxyacanthae* Loud., *Sanguineae* L., *Tenuifoliae* Sarg., *Macracanthae* Loud., *Rotundifoliae* Ettl., *Molles* Sarg., *Flavae* Loud.

За результатами дослідження морфолого-анатомічних характеристик плодів розроблено та видано методичні рекомендації № 36.16/82.16 «Відмінні макро- та мікроскопічні ознаки плодів видів роду глід (*Crataegus* L.) флори України».

У шостому розділі «Одержання рослинних субстанцій, дослідження їх компонентного складу та розробка проектів МКЯ. Обговорення результатів дослідження фармакологічної активності одержаних субстанцій» наведено результати експериментальних досліджень з розробки технології отримання ЛК листя

г. м'якуватого «Кратоліпон» (екстрагент хлороформ); пектину плодів глоду; сиропу плодів глоду «Кратовіт»; сухих екстрактів з листя г. Арнольда «Кратофен», г. м'якуватого «Кратофол» та г. м'якого «Моліфен» (екстрагент 70 % етанол); густих екстрактів з листя г. несправжньо-кривостовпчикового, г. гладенького, г. сливолистого; густих екстрактів з плодів г. несправжньо-кривостовпчикового, г. гладенького, г. сливолистого (екстрагент 70 % етанол); рідкого екстракту плодів г. сливолистого «Кратофіт» (екстрагент 70 % етанол); наведено результати дослідження складу одержаних субстанцій та параметри їх стандартизації; наведено результати визначення фармакологічної активності субстанцій.

Розроблено технологію комплексної переробки плодів 12 видів роду Глід, в результаті якої одержано 12 ліпофільних комплексів (ЛК) з виходом (%) від $1,95 \pm 0,21$ до $5,92 \pm 0,05$, 12 фенольних комплексів (ФК) – від $8,17 \pm 0,16$ до $18,62 \pm 0,16$ та 12 водорозчинних полісахаридних комплексів (ВРПСК) – від $5,41 \pm 0,18$ до $16,25 \pm 0,31$. Зі шроту після вилучення ВРПСК одержано пектин, вихід (%) якого склав від $6,40 \pm 0,16$ до $14,20 \pm 0,16$.

Уперше для пектину, одержаного з плодів г. м'якуватого, встановлені фізико-хімічні показники: ступінь етерифікації (37 %) та вміст функціональних груп – вільних карбоксильних (10,25 %), метоксильованих (5,68 %), загальної кількості карбоксильних груп (15,93 %), метоксильних груп (6,25 %).

Ступінь етерифікації пектину знаходиться на рівні 37 %, що дозволяє віднести його до середньоетерифікованих пектинів; кількість метоксильних груп – 6,25 %, що вказує на низькі драглеутворювальні властивості. Високий вміст вільних карбоксильних груп дозволяє спрогнозувати детоксикуючі властивості субстанції внаслідок зв'язування важких металів, що може бути використано при її подальшому впровадженні.

У сиропі «Кратовіт», одержаного з плодів г. несправжньо-кривостовпчикового, встановлено вміст суми флавоноїдів – $0,04 \% \pm 0,01$, суми гідроксикоричних кислот – $0,35 \% \pm 0,01$, суми органічних кислот в перерахунку на яблучну кислоту – $1,65 \% \pm 0,08$, аскорбінової кислоти – $0,05 \% \pm 0,01$ та полісахаридів – $0,95 \% \pm 0,05$.

Для сухих екстрактів листя «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен», а також густих екстрактів плодів та листя г. несправжньо-кривостовпчикового, г. гладенького, г. сливолистого встановлено числові показники: втрата в масі при висушуванні, вміст суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот (табл. 6).

Методом ВЕРХ у сухих та густих екстрактах виявлено 57 речовин фенольної природи, серед них ідентифіковано та встановлено вміст: 3 гідроксикоричних кислот, 10 флавоноїдів, 2 катехінів (табл. 7, 8). Рутин, хлорогенова та ферулова кислоти ідентифіковані практично в усіх досліджених екстрактах. За кількісним вмістом переважають похідні кверцетину, апігеніну та гідроксикоричні кислоти.

В густих екстрактах плодів визначено апігенін, апігенін-7-О-глікозид, апігенін-7-О-рамнозид, лютеолін, лютеолін-7-О-диглікозид, кверцетин; в густих екстрактах листя – нарингенін, лютеолін, (+)-D-катехін, кверцетин; в сухих екстрактах листя – кверцетин, *n*-кумарова кислота, (-)-епікатехін, кемпферол-3-О-глікозид, кверцетин-3-О-рамнозид.

Показники сухих та густих екстрактів листя та плодів видів роду Глід

Субстанція	Втрата в масі при висушуванні, %, $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ (n=3)	Вміст, %, $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ (n=5)	
		Сума гідроксикоричних кислот	Сума флавоноїдів
<i>Сухі екстракти листя</i>			
«Кратофен»	4,12±0,04	2,35±0,02	7,25±0,03
«Кратофол»	3,15±0,03	2,85±0,01	8,43±0,005
«Моліфен»	3,75±0,02	3,45±0,02	7,43±0,04
<i>Густі екстракти плодів</i>			
Г. сливолистого	7,38±0,12	2,56±0,10	10,94±0,03
Г. несправжньо-кривостовпчикового	8,15±0,09	2,15±0,03	3,92±0,01
Г. гладенького	6,25±0,17	1,45±0,02	4,27±0,01
<i>Густі екстракти листя</i>			
Г. сливолистого	8,45±0,02	5,25±0,01	7,15±0,02
Г. несправжньо-кривостовпчикового	7,25±0,01	4,85±0,03	2,98±0,02
Г. гладенького	6,48±0,02	3,76±0,04	3,75±0,04

В густих екстрактах плодів г. сливолистого загальний вміст фенольних сполук склав 4,6 %, плодів г. несправжньо-кривостовпчикового – 4,3 %, плодів г. гладенького – 4,6 %; густих екстрактах листя г. сливолистого – 4,3 %, листя г. несправжньо-кривостовпчикового – 5,7 %, листя г. гладенького – 3,5 %; сухих екстрактах листя «Кратофен» – 4,1 %, «Кратофол» – 4,4 %, «Моліфен» – 4,1 %.

Найбільший вміст фенольних сполук визначено у густому екстракті листя г. несправжньо-кривостовпчикового (5,7 %, у т.ч. гідроксикоричних кислот – 2,6 %, флавоноїдів – 3,1 %) та густому екстракті плодів г. сливолистого (4,6 %, у т.ч. гідроксикоричних кислот – 2 %, флавоноїдів – 2,6 %).

Уперше для одержаних екстрактів встановлено вміст амінокислот (ВЕРХ): у сухих екстрактах листя «Кратофен» вміст вільних амінокислот дорівнює 0,70 %, «Кратофол» – 0,80 %, «Моліфен» – 0,99 %; густих екстрактах листя г. сливолистого – 0,69 %, г. несправжньо-кривостовпчикового – 0,72 %, г. гладенького – 0,81 %; густих екстрактах плодів г. сливолистого – 0,78 %, г. несправжньо-кривостовпчикового – 0,85 %, г. гладенького – 0,66 %. Найбільший вміст вільних амінокислот визначено у сухому екстракті «Моліфен».

Вміст фенольних сполук у густих екстрактах листя та плодів видів роду Глід

Сполука	Густі екстракти плодів			Густі екстракти листя		
	Г. сливолистого	Г. несправжнього-кривостовпичкового	Г. глідянького	Г. сливолистого	Г. несправжнього-кривостовпичкового	Г. глідянького
Вміст, мг/100 г						
Ферулова кислота	1523,60	315,20	415,70	245,60	1400,20	450,40
Хлорогенова кислота	535,60	1205,10	1630,40	828,60	1230,30	1625,40
(+)-D-катехін	-	-	-	185,60	925,70	-
(-)-Епікатехін	-	-	-	-	125,20	225,60
Апігенін	-	476,30	175,30	925,10	-	-
Апігенін-7-О-глікозид	-	202,10	-	-	-	-
Апігенін-7-О-рамнозид	825,10	-	-	-	-	-
Лютеолін	-	252,20	152,10	-	-	520,30
Лютеолін-7-О-диглікозид	-	-	223,50	225,20	-	-
Нарингенін	-	-	-	450,20	250,20	260,30
Кемпферол-3-О-глікозид	-	-	-	640,60	140,60	-
Кверцетин	-	-	165,70	-	-	415,50
Рутин	1721,00	1805,20	1825,20	825,50	1623,20	-

Примітка. «-» – сполуку не виявлено.

Вміст фенольних сполук у сухих екстрактах листя видів роду Глід

Сполука	Вміст, мг/100 г		
	«Кратофен»	«Кратофол»	«Моліфен»
<i>n</i> -Кумарова кислота	335,40	-	115,70
Ферулова кислота	95,30	525,70	-
Хлорогенова кислота	1039,20	1635,20	1254,60
(-)-Епікатехін	155,40	125,80	125,30
Кемпферол-3-О-глікозид	820,30	320,30	430,30
Кверцетин	150,00	-	-
Кверцетин-3-О-рамнозид	-	725,10	225,60
Рутин	1582,70	1125,30	1950,30

Примітка. «-» – сполуку не виявлено.

У ЛК «Кратоліпон» визначено вміст хлорофілів *a* та *b* (1,10 %±0,06), каротиноїдів (0,02 %±0,04), 12 жирних кислот (4,10 %) (ГХ/МС). У легкій фракції встановлено 29 сполук, з яких ідентифіковано 25: 13 терпеноїдів (1,11 %) – транс-ліналоол оксид (6,75 мг/кг), цис-ліналоол оксид (8,38), ліналоол (17,21), терпен-4-ол (5,41), *n*-мент-1-ен-8-ол (25,22), нерол (6,74), гераніол (9,05), β-дамаскенон (4,73), α-іонон (7,67), β-іонон-5,6-епоксид (10,66), β-іонон (3,70), α-фарнезен (14,24), сквален (985,39); 6 ароматичних сполук (0,03%) – бензальдегід (12,48), еugenol (262,62), сирінговий альдегід (1,09), бензофенон (1,89), фітол (34,67), 4-вініл-2-метоксифенол (123,32); 6 вищих спиртів, альдегідів, кетонів (1,03 %) – гексакозан (718,58), гептакозан (287,55), деканаль (6,11), нонаналь (1,19), неролідол (8,02), геранілацетон (5,73) (ГХ/МС).

Жирні кислоти (мг/кг) ЛК «Кратоліпон» представлені: 4 ненасиченими кислотами – олеїною (224,20), лінолевою (1023,60), ліноленою (582,30), пальмітолеїною (325,40) та 8 насиченими – лауриною (52,50), пентадекановою (120,70), пальмітиною (1500,50), стеариною (254,80), арахіною (13,70), бегеновою (43,30), лігноцериною (25,90) та церотиною (16,80). Сума ненасичених кислот дорівнює 2,1 %, насичених – 2,02 %.

З метою підтвердження безпечності субстанції визначено залишковий вміст хлороформу в ЛК «Кратоліпон». Встановлено, що межа концентрації хлороформу у ЛК «Кратоліпон» не перевищує 50 ppm, що відповідає вимогам ДФУ.

За результатами досліджень розроблено 13 проектів МКЯ: «Глоду м'якуватого плодів пектин», сироп глоду плодів «Кратовіт», ЛК «Кратоліпон», «Глоду сливолистого листя екстракт густий», «Глоду несправжньо-кривостовпчикового листя екстракт густий», «Глоду гладенького листя екстракт густий», «Глоду сливолистого плодів екстракт густий», «Глоду несправжньо-кривостовпчикового плодів екстракт густий», «Глоду гладенького плодів екстракт густий», «Глоду Арнольда листя екстракт сухий «Кратофен», «Глоду м'якуватого листя екстракт сухий «Кратофол», «Глоду м'якого листя екстракт сухий «Моліфен», «Глоду сливолистого плодів

екстракт рідкий «Кратофіт». Проекти МКЯ апробовано та відтворено у промислових умовах ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «КФК Грін фарм Косметик», ТОВ «Здравофарм».

Уперше досліджено антимікробну та протигрибкову активність ЛК «Кратоліпон», а також 6 ЛК, одержаних за цією ж технологією – з листя, квіток та плодів г. жовтого; з квіток г. Арнольда, г. віялоподібного, г. м'якуватого; 3 сухих екстрактів «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен»; 3 густих екстрактів плодів та 3 густих екстрактів листя, визначено їх мінімальну бактеріостатичну та бактерицидну концентрації (табл. 9).

Встановлено, що *S. aureus* є високочутливим до ЛК «Кратоліпон», ЛК квіток г. віялоподібного, ЛК листя г. жовтого, а також до усіх сухих та густих екстрактів. *E. coli* виявила високу чутливість до сухого екстракту «Моліфен», густих екстрактів листя г. сливолистого, г. гладенького та г. несправжньо-кривостовпчикового. По відношенню до *B. subtilis* найбільш активними виявились ЛК «Кратоліпон», ЛК квіток г. віялоподібного, ЛК квіток г. м'якуватого та густі екстракти листя та плодів г. сливолистого.

Сухі екстракти «Кратофол», «Кратофен», «Моліфен» та густий екстракт листя г. сливолистого показали високу активність до *P. aeruginosa*. *P. vulgaris* виявився найбільш чутливим по відношенню до сухого екстракту «Моліфен» та до густого екстракту листя г. сливолистого та г. несправжньо-кривостовпчикового.

Найбільш високу протигрибкову активність виявили ЛК квіток та листя г. жовтого; сухий екстракт «Моліфен»; густі екстракти листя г. сливолистого та г. несправжньо-кривостовпчикового. Встановлено, що мінімальна бактеріостатична концентрація (МБстК) найбільш активних по відношенню до *S. aureus* субстанцій знаходиться у межах від 31,25 до 62,5 мкг/мл, мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК) – від 62,5 до 125,0 мкг/мл; по відношенню до інших штамів МБстК дорівнює від 62,5 до 125,0 мкг/мл, МБцК – від 125,0 мкг/мл.

При порівнянні антимікробної та протигрибкової дії та хімічного складу ліпофільних комплексів встановлена пряма залежність між вмістом суми терпеноїдів – коефіцієнт кореляції дорівнює 0,91, сквалену – 0,94, левулінової кислоти – 0,84, суми гідроксикислот – 0,93 та ступенем їх протимікробної активності по відношенню до *S. aureus* 25923; суми жирних кислот до *E. coli* 25922 – 0,82 та *C. albicans* 885-663 – 0,82; суми терпенів – 0,78, сквалену – 0,98 та левулінової кислоти – 0,79 до *B. subtilis* 6633; левулінової кислоти до *P. vulgaris* 4636 – 0,75, *C. albicans* 885-663 – 0,78, *B. subtilis* 6633 – 0,79. Позитивна кореляція відмічається між інгібуючою активністю суми двоосновних та жирних кислот по відношенню до *S. aureus* 25923 на рівні 0,75 та 0,79 відповідно; суми жирних кислот до *P. aeruginosa* 27853 – 0,72, *B. subtilis* 6633 – 0,75, *E. coli* 25922 – 0,82, *P. vulgaris* 4636 – 0,77; суми альдегідів та кетонів до *C. albicans* 885-663 – 0,75. Відмічено пряму залежність між вмістом гідроксикоричних кислот та ступенем антимікробної активності густих та сухих екстрактів по відношенню до *S. aureus* 25923 – 0,81, *P. aeruginosa* 27853 – 0,99; вмістом суми флавоноїдів по відношенню до *B. subtilis* 6633 – 0,75 та *P. vulgaris* 4636 – 0,98.

Антибактеріальна та протигрибкова активність отриманих субстанцій

Субстанція	Затримка росту мікроорганізмів, мм, (M±m)					
	<i>S. aureus</i> 25923	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>P. vulgaris</i> 4636	<i>C. albicans</i> 885-663
<i>Ліпофільні комплекси</i>						
ЛК квіток г. Арнольда	22,7±0,7	17,6±0,7	17,3±0,8	17,0±0,6	16,0±0,8	19,3±0,5
ЛК квіток г. віялоподібного	25,7±0,6	-	-	25,5±0,7	-	-
ЛК квіток г. м'якуватого	19,3±0,7	-	19,1±0,5	22,9±0,6	19,7±0,6	-
ЛК квіток г. жовтого	20,7±0,7	-	-	18,2±0,8	15,4±0,6	26,4±0,5
ЛК плодів г. жовтого	15,4±0,6	13,2±0,5	-	17,3±0,7	-	-
ЛК листя г. жовтого	26,4±0,6	-	16,3±0,5	27,3±0,6	12,0±0,8	24,7±0,7
ЛК «Краголіпон»	31,5±0,6	16,3±0,5	18,4±0,7	29,5±0,6	15,0±0,8	19,2±0,7
<i>Сухі екстракти листя</i>						
«Краатофен»	30,8±0,6	14,5±0,5	25,8±0,8	24,9±0,6	16,2±0,5	17,5±0,7
«Краатофол»	32,7±0,4	18,8±0,4	26,4±0,5	18,7±0,5	19,5±0,6	15,2±0,6
«Молифен»	31,2±0,7	30,3±0,6	27,9±0,8	16,1±0,8	23,7±0,6	25,7±0,8
<i>Густі екстракти листя</i>						
Г. сливолистого	30,5±0,8	29,8±0,6	29,6±0,7	29,5±0,5	20,9±0,8	28,10±0,6
Г. несправжньо-кривостовпчикового	30,2±0,6	30,1±0,6	23,7±0,6	26,1±0,7	24,5±0,7	29,5±0,5
Г. гладенького	31,4±0,8	26,8±0,6	18,5±0,7	21,5±0,8	15,6±0,6	17,3±0,5
<i>Густі екстракти плодів</i>						
Г. сливолистого	22,5±0,6	15,2±0,7	-	25,6±0,6	16,7±0,6	-
Г. несправжньо-кривостовпчикового	19,1±0,7	20,7±0,8	16,7±0,8	-	15,6±0,6	12,4±0,6
Г. гладенького	17,9±0,6	22,4±0,7	-	18,9±0,6	-	15,4±0,6

Примітка. «-» — зона затримки росту відсутня.

Уперше досліджено імуномодулювальну активність пектину плодів г. м'якуватого, ВРПСК плодів г. м'якуватого, сиропу «Кратовіт» та густого екстракту плодів г. сливолистого. Дослідження проводили *in vitro* в реакції макрофагальної трансформації мононуклеарів периферичної крові. Для досліджуваних субстанцій встановлено імуномодулювальну активність у дозах від 5 до 100 мкг/мл.

Уперше досліджено антигіпертензивну та седативну дію рідкого екстракту плодів г. сливолистого «Кратофіт». Встановлено, що «Кратофіт» виявляє стійкий антигіпертензивний ефект у дозі 0,16 мл/кг з першої години спостереження та протягом шести годин. У тесті «відкрите поле» при одноразовому введенні «Кратофіту» спостерігається зниження дослідницької активності та спонтанної рухомої активності у порівнянні з контрольною групою та практично не змінюються показники емоційної активності. В дослідженій групі тварин спонтанна рухома активність при введенні «Кратофіту» у дозі 0,4 мл/кг знижується у 1,4 разів (41,1 %), дозі 0,7 мл/кг – у 2,5 рази (61,2 %), дослідницька активність – у 1,3 (58,4 %) та 2,2 разів (59,8 %) відповідно у порівнянні з контрольною групою. Таким чином встановлено, що «Кратофіт» у тесті «відкрите поле» виявляє седативну дію.

Досліджено гостру токсичність 3 сухих екстрактів листя «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен»; рідкого екстракту плодів г. сливолистого «Кратофіт». ЛД₅₀ всіх досліджуваних субстанцій – > 5000 мг/кг, що дозволило віднести їх до V класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова – практично нетоксичні речовини.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано та експериментально вирішено наукову проблему фармакогностичного, морфолого-таксономічного та хемотаксономічного дослідження представників підродини *Amygdaloideae* родів Глід (*Crataegus* L.), Яблуня (*Malus* Mill.), Вишня (*Cerasus* Juss.), Слива (*Prunus* L.) родини *Rosaceae* L. та створення теоретично-практичного підґрунтя для їх використання як джерел біологічно активних субстанцій.

1. Уперше проведено комплексне морфолого-таксономічне дослідження 99 представників підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L.: 57 видів роду *Crataegus* L., 12 видів роду *Malus* Mill., 21 виду роду *Cerasus* Juss., 9 видів роду *Prunus* L. з використанням методів нумеричної таксономії: побудовано ієрархічні ряди та дендрограми еволюційного розвитку видів, уточнені дискусійні питання щодо положення видів в ієрархії родів.

2. Уперше проведено комплексне хемотаксономічне дослідження 54 представників підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L.: 34 видів роду *Crataegus* L., 4 видів роду *Cerasus* Juss., 7 видів роду *Malus* Mill., 9 видів роду *Prunus* L. з використанням як хемомаркерів 140 речовин (терпеноїди, ароматичні сполуки та флавоноїди); визначені хемопрофілі родів; виявлені кореляційні зв'язки між наявністю певних сполук та морфологічними ознаками рослини та БАР при сумісній присутності, що дозволило створити теоретичну модель цілеспрямованого пошуку джерел БАР серед видів родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L.; виявлені перспективні для подальшого дослідження види родів *Crataegus* L., *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L.; теоретично обґрунтовано доцільність використання

видів родів *Malus* Mill., *Cerasus* Juss., *Prunus* L. як джерел терпеноїдів та карбонових кислот з метою одержання фармакологічно активних субстанцій, зокрема протизапальної та антимікробної дії.

3. Уперше проведено комплексне фітохімічне дослідження листя та плодів 10 видів роду *Crataegus* L.: г. Арнольда, г. жовтого, г. м'якуватого, г. м'якого, г. сливолистого, г. крупноклошкочкового, г. несправжньо-кривостовпчикового, г. соковитого, г. гладенького, г. Максимовича. Методами ПХ, ТШХ, ГХ/МС, ВЕРХ у сировині ідентифіковано 151 сполуку: 50 терпеноїдів; 10 вищих спиртів, альдегідів, кетонів; 5 двоосновних кислот, 1 кетокислота, 5 гідроксикоричних кислот, 11 ароматичних кислот, 16 флавоноїдів, 2 катехіни, 6 моносахаридів, 1 дисахарид, 15 амінокислот, 14 жирних кислот, 15 макро-, та мікроелементів.

4. Уперше в сировині визначено вміст полісахаридів, амінокислот, карбонових кислот, терпеноїдів, суми флавоноїдів, дубильних речовин, проціанідинів, суми гідроксикоричних кислот, суми органічних кислот, жирних кислот. Найбільший вміст гідроксикоричних кислот встановлено у листі г. Арнольда – 1,35 %, листі г. сливолистого – 1,28 %, плодах г. несправжньо-кривостовпчикового – 1,27 %; флавоноїдів – у листі г. м'якуватого – 1,63 %, листі г. м'якого – 1,68 % та плодах г. сливолистого – 0,83 %; проціанідинів – у плодах г. сливолистого – 1,24 % та г. несправжньо-кривостовпчикового – 1,38 %; дубильних речовин – у листі та плодах г. сливолистого – 4,15 % та 1,98 % відповідно, листі г. м'якуватого – 3,85 %. Уперше у плодах та листі досліджених видів роду Глід ідентифіковано кемпферол, біокверцетин, ацетилвітексин, вітексин, лютеолін, апігенін, орієнтин, кверцетин, рутин, гіперозид.

5. Розроблено схему комплексної переробки плодів 12 видів роду *Crataegus* L., в результаті чого були одержані 12 ліпофільних комплексів, 12 фенольних комплексів та 12 водорозчинних полісахаридних комплексів. Уперше розроблено технологію одержання пектину з плодів 12 видів роду Глід зі шроту після видалення водорозчинних полісахаридів. Найбільший вміст пектину встановлено у плодах глоду м'якуватого – 14,20 %. Розроблено технологічні схеми отримання екстрактів сухих «Кратофен» з листя г. Арнольда, «Кратофол» з листя г. м'якого, «Моліфен» з листя г. м'якуватого; екстрактів густих листя та плодів г. сливолистого, г. несправжньо-кривостовпчикового та г. гладенького; екстракту рідкого плодів г. сливолистого «Кратофіт»; ліпофільних комплексів – листя г. м'якуватого «Кратоліпон», листя г. жовтого, плодів г. м'якуватого, плодів г. жовтого, квіток г. Арнольда, г. віялоподібного, г. м'якуватого, г. жовтого; сиропу «Кратовіт».

6. У ЛК «Кратоліпон» визначено вміст 40 сполук: хлорофілів (*a* та *b*), каротиноїдів, 13 терпеноїдів, 12 жирних кислот, 6 ароматичних сполук, 6 вищих спиртів, альдегідів, кетонів. У сиропі «Кратовіт» встановлено вміст суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот, полісахаридів, суми органічних кислот. У сухих екстрактах «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен» встановлено вміст 24 сполук: кислот хлорогенової, ферулової, *n*-кумарової; рутину, кверцетину, кемпферол-3-О-глікозиду, кверцетин-3-О-рамнозиду, епікатехіну; 16 амінокислот. У густих екстрактах листя та плодів ідентифіковано 26 сполук: хлорогенова та ферулова кислоти; апігенін-7-рамнозид, рутин, апігенін-7-О-глікозид, апігенін, лютеолін, лютеолін-7-О-диглікозид,

кверцетин, катехін, нарингенін, кемпферол-3-О-глікозид, кверцетин-3-О-рамнозид, епікатехін; 13 амінокислот.

7. Уперше за результатами дослідження антимікробної та протигрибкової активності 7 ліпофільних комплексів листя, квіток та плодів глоду; 3 сухих екстрактів «Кратофен», «Кратофол», «Моліфен»; 3 густих екстрактів плодів та 3 густих екстрактів листя визначено їх мінімальну бактеріостатичну та бактерицидну концентрації. Найбільш високу антибактеріальну активність виявив ліпофільний комплекс «Кратоліпон», сухий екстракт «Кратофен» та густі екстракти листя г. сливолистого та г. несправжньо-кривостовпчикового. Уперше досліджено імуномодулювальну активність пектину плодів г. м'якуватого, водорозчинного полісахаридного комплексу плодів г. м'якуватого, сиропу «Кратовіт» та 1 густого екстракту плодів; уперше визначено антигіпертензивну та седативну активності плодів г. сливолистого екстракту рідкого «Кратофіт». Досліджені субстанції належать до V класу токсичності за класифікацією К.К. Сидорова – практично нетоксичні речовини.

8. Для розробки проектів МКЯ на сировину встановлено особливості анатомічної будови листя 10 видів та плодів 9 видів роду *Crataegus* L., які належать до 7 ботанічних секцій: *Oxyacanthae* Loud., *Sanguineae* L., *Tenuifoliae* Sarg., *Macracanthae* Loud., *Rotundifoliae* Eggl., *Molles* Sarg., *Flavae* Loud. Розроблено проекти МКЯ на сировину – «Глоду листя», «Глоду плоди (доповнення)» та біологічно активні субстанції: «Глоду м'якуватого плодів пектин», ЛК «Кратоліпон», сироп глоду плодів «Кратовіт», «Глоду сливолистого листя екстракт густий», «Глоду несправжньо-кривостовпчикового листя екстракт густий», «Глоду гладенького листя екстракт густий», «Глоду сливолистого плодів екстракт густий», «Глоду несправжньо-кривостовпчикового плодів екстракт густий», «Глоду гладенького плодів екстракт густий», «Глоду Арнольда листя екстракт сухий «Кратофен», «Глоду м'якуватого листя екстракт сухий «Кратофол», «Глоду м'якого листя екстракт сухий «Моліфен», «Глоду сливолистого плодів екстракт рідкий «Кратофіт».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті (основний список)

1. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Комісаренко А. М. Фармакогностичне дослідження листя *Crataegus Maximowiczii* Schneid. *Вісник фармації*. 2008. № 2. С. 7–11. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, оформлення статті).

2. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Ковальов С. В., Комісаренко А. М. Дослідження компонентного складу ефірної олії квіток глоду м'якого. *Зб. наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупіка*. 2008. Вип. 17, Кн. 1. С. 748–752. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

3. Ковалева А. М., Гончаров Н.Ф., Комиссаренко А. Н., Сидора Н. В., Ковалев С. В. Хромато-масс-спектрометрическое исследование компонентов эфирного масла цветков *Crataegus jackii*, *Crataegus robesoniana* и *Crataegus flabellata*. *Химия природных соединений*. 2009. № 4. С. 490–491. (Особистий внесок – підготовка

зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

4. Ковальова А. М., Сидора Н. В., Комісаренко А. М., Гончаров М. Ф. Хромато-мас-спектрометричне дослідження ліпофільних сполук глодів представників секцій *Tenuifoliae* Sarg. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 2. С. 26–30. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

5. Сидора Н. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук квіток глодів представників секції *Oxyacanthae* Loud. *Фармаком*. 2012. № 4. С. 37–40. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

6. Сидора Н. В. Морфолого-анатомічне дослідження листя деяких представників роду *Crataegus* L. *Вісник фармації*. 2013. № 1 (73). С. 54–56. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

7. Сидора Н. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук *Crataegus cuneata* S. et Z. та *Crataegus rotundifolia* Moench. *Український медичний альманах*. 2013. Т. 16, № 1. С. 100–102. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, оформленні статті).

8. Сидора Н. В., Ковалева А. М., Кошевой О. Н., Орынбасарова О. М. Исследование летучих соединений цветков *Crataegus almaatensis* Pojark. и *Crataegus schneideri* C. K. schneid. *Хабаршысы вестник*. 2014. № 1. С. 18–23. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

9. Сидора Н. В., Ковалева А. М., Кошевой О. Н. Ароматические и терпеноидные соединения цветков *Crataegus pseudomelanocarpa* M. Pop. *Хабаршысы вестник*. 2014. Т. 4, № 3 (68). С. 38–40. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

10. Sydora N. V., Kovalyova A. M., Avidzba Yu. N., Komissarenko A. M. The comparative chemical study of the fatty acid composition of hawthorn flowers of *Sanguineae* Sarg. section. *Visnik Farmacii*. 2015. № 4. С. 8–12. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

11. Sydora N. V., Kovaleva A. M., Iakovenko V. K., Ilyina T. V., Krivoruchko E. V. Phytochemical research of *Crataegus submollis* Sarg. leaves lipophilic complex and study of its antibacterial activity. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8 (21). P. 19–23. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

12. Сидора Н. В., Ковалева А. М. Исследование антибактериальной активности липофильного комплекса цветков *Crataegus arnoldii* Sarg. *Хабаршысы вестник*. 2016.

№ 4 (77). С. 55–56. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

13. Sydora N., Kovalova A., Komissarenko A. Gas chromatographic-mass spectrometric studies of organic acids of *Crataegus pedicelata* Sarg. leaves *Science and Education Studies*. 2016. Vol. 2, № 1 (17). P. 769–774. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, обробка одержаних результатів, оформлення статті).

14. Sydora N. V., Kovalova A. M. Gas chromatographic-mass spectrometric studies the volatile compounds and organic acids the leaves of *Crataegus macracantha* Loud. *American Journal of Science and Technologies*. 2016. Vol. 3, № 1 (21). P. 1041–1045. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

15. Sydora N. V., Kovalova A. M. Comparative study of basic morphological and anatomical features the leaves of Ukrainian Hawthorn species. *London Review of Education and Science*. 2016. Vol. 3, № 1 (19). P. 1011–1015. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

16. Sydora N. V., Kovaleva A. M., Goncharov O. V. Search the promising species of subfamily *Amygdaloideae* and *Pyroideae* using the chemotaxonomy. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 6 (16). P. 21–25. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

17. Sydora N. V., Kovalyova A. M., Iakovenko V. K. The technological aspects for complex processing of hawthorn fruits. *Visnik Farmacii*. 2018. № 2. P. 1–5. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

18. Sydora N. Morphological and taxonomic study of *Oxyacanthae* Zbl. section of *Crataegus* L. genus by vegetative characteristics. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 1. P. 36–41. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

19. Sydora N. V., Kovalyova A. M., Iakovenko V. K. Study the carbohydrates composition of hawthorn fruits. *Visnik Farmacii*. 2018. № 3. С. 14–18. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

20. Sydora N., Zuikina S., Kovaleva A., Vyshnevskaya L. Technology of obtaining and investigation of chemical composition of dense extract of hawthorn fruits. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 4. P. 31–39. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

21. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Данилова І. А., Кашпур Н. В. Дослідження пектину плодів глоду. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 4. С. 34–37. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

22. Sydora N. V., Kovaleva A. M., Danylova I. A. Determination the quantitative content of procyanidins in hawthorn fruits. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2018. № 4 (64). С. 48–51. (Особистий внесок – підготовка зразків для аналізу, проведення експериментальних досліджень, участь у обробці одержаних результатів, оформленні статті).

Інші статті

23. Сидора Н. В., Авідзба Ю. Н. Хромато-мас-спектрометричне дослідження компонентного складу ефірних олій квіток глоду секції *Coccineae* Loud. *Вісник фармації*. 2013. № 1(73). С. 40–43.

24. Сидора Н. В., Ковальова А. М. Розробка технології отримання пектину плодів глоду. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. 2017. Вип. 3. С. 263–265.

25. Сидора Н. В. Одержання сиропу «Кратовіт» та дослідження його імуномодельюючої активності. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. 2018. Вип. 4. С. 348–352.

26. Гончаров Н. Ф., Ковалева А. М., Комиссаренко А. Н., Сидора Н. В. Хромато-мас-спектрометрическое исследование компонентов эфирных масел цветков боярышников. *Университетская наука: теория, практика, инновации* : сб. тр. 2008. Т. 3. 464 с.

27. Сидора Н. В., Ковалева А. М. Летучие вещества листьев *Crataegus curvisepala* Lindm. *III Гаммермановские чтения* : сб. науч. тр., г. Санкт-Петербург, 31 января 2017 г. СПб., 2017. С. 114–116.

28. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Авидзба Ю. Н. Алифатические, фенолкарбоновые и гидроксикоричные кислоты цветков видов рода боярышник секции *Oxycantha* L. *Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты* : сб. материалов IX Междунар. симп., г. Москва, 20–25 апр., 2015 г. М., 2015. С. 652–657.

Патенти

29. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Комісаренко А. М., Кашпур Н. В. Застосування ліпофільного комплексу, одержаного з листя глоду м'якуватого : пат. 13928 України. № а 201600999 ; заявл. 08.02.16 ; опубл. 27.03.17, бюл. № 6. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, обробці первинної інформації, проведенні експериментальних досліджень, розробці фармацевтичної субстанції та оформленні патенту).

30. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Комісаренко А. М., Кашпур Н. В. Спосіб одержання ліпофільного комплексу з антимікробною дією : пат. 108399 України. № и 201601085 ; заявл. 08.02.16; опубл. 11.07.16, бюл. № 13/2016. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, обробці первинної інформації, проведенні експериментальних досліджень, розробці фармацевтичної субстанції та оформленні патенту).

31. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Вишнеvsька Л. І., Половко Н. П., Комісаренко А. М., Кашпур Н. В., Очкур О. В. Спосіб комплексної переробки плодів глоду для отримання засобу з імуномодулюючою дією : пат. 116466 України. № и 201611612 ; заявл. 17.11.16 ; опубл. 25.05.17, бюл. № 10. (Особистий внесок –

брала участь у патентному пошуку, обробці первинної інформації, проведені експериментальних досліджень, розробці фармацевтичної субстанції та оформленні патенту).

32. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Вишневська Л. І., Половко Н. П., Комісаренко А. М., Кашпур Н. В. Застосування пектину плодів глоду як засобу імуномодулюючої дії : пат. 117475 України. № u 201700722 ; заявл. 26.01.17 ; опубл. 26.06.17, бюл. № 12. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, обробці первинної інформації, проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).

33. Сидора Н. В., Комісаренко А. М., Ковальова А. М., Вишневська Л. І., Половко Н. П. Спосіб одержання пектинів плодів глодів : пат. 117522 України. № u 201700989 ; заявл. 03.02.17 ; опубл. 26.06.17, бюл. № 12. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, обробці первинної інформації, проведенні експериментальних досліджень, розробці фармацевтичної субстанції та оформленні патенту).

Методичні рекомендації

34. Сидора Н. В., Ковальова А. М., Комісаренко А. М. Відмінні макро- та мікроскопічні ознаки плодів видів роду глід (*Crataegus* L.) флори України : метод. рек. Київ, 2016. 26 с.

Матеріали з'їздів та конференцій

35. Авідзба Ю. Н., Сидора Н. В. Фенольні сполуки плодів глоду канадського. Актуальні питання створення нових лікарських засобів XIX. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, Х., НФаУ. – Т. 1. (19-20 квітня 2012 р.). – Х. – 2012. – С. 41.

36. Sydora N. V., Kovalyova A. M. Chemical research of hawthorn flowers lipophilic compounds from Ukrainian flora. X-th International symposium on the chemistry of natural compounds: coll. of abstr., Tashkent-Bukhara, Uzbekistan, November 21-23, 2013. Uzbekistan, 2013. P. 284.

37. Sydora Natalya, Kovaleva Alla Terpenoids compounds from *Crataegus turkestanica* flowers. Plants in Pharmacy & Nutrition: coll. of mat. The International young scientists symposium, Wroclaw, Poland, May 30, 2014. Wroclaw Medical University, 2014. P. 116.

38. Gubcka O. N., Sydora N. V., Avidzba Yu. N., Kovalyova A. M. Research the carbonic acids of *Crataegus monogyna* flowers. Topical issues of new drugs development: coll. of mat. XXII International scientific and practical conference of young scientists and students, Kharkiv, Ukraine, April 23, 2015. Kharkiv, NUPh, 2015. P. 71-72.

39. Sydora N., Kovalyova A., Komissarenko A. Study the organic acids of flowers of hawthorn species from the section *Sanguineae* L. History, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization: Proceedings of the XVII International Academic Congress, Tokyo, Japan, January 25 – 27, 2016. Japan, 2016. Vol. 2. P. 378 – 381.

Крім наведених вище, результати наукових досліджень за матеріалами дисертації викладено ще у 17 тезах доповідей.

АНОТАЦІЯ

Сидора Н. В. Фармакогностичне дослідження представників підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. та створення лікарських засобів на їх основі – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційну роботу присвячено розв'язанню наукової проблеми системного, цілеспрямованого пошуку джерел біологічно активних речовин (БАР) серед видів родів Глід, Вишня, Слива, Яблуна підродини *Amygdaloideae* родини *Rosaceae* L. та створення лікарських засобів на їх основі. Проведено комплексне морфолого-таксономічне дослідження 99 та хемотаксономічне дослідження 54 видів родів *Crataegus* L., *Cerasus* Juss., *Malus* Mill., *Prunus* L. Здійснено фармакогностичне дослідження 10 видів роду Глід. Одержано 13 оригінальних субстанцій, визначено їх хімічний склад, розроблено параметри стандартизації та встановлено фармакологічну активність. Розроблено проекти методик контролю якості на досліджувану сировину та одержані субстанції.

Ключові слова: підродина *Amygdaloideae*, родина *Rosaceae*, рід, Глід, Вишня, Слива, Яблуна, морфолого-таксономічне, хемотаксономічне, фармакогностичне, фармакологічне дослідження, стандартизація.

АННОТАЦИЯ

Сидора Н. В. Фармакогностическое исследование представителей подсемейства *Amygdaloideae* семейства *Rosaceae* L. и создание лекарственных средств на их основе – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2020.

Диссертационная работа посвящена решению научной проблемы системного, целенаправленного поиска источников биологически активных веществ (БАВ) среди видов родов Боярышник, Вишня, Слива, Яблоня подсемейства *Amygdaloideae* семейства *Rosaceae* L. и создания лекарственных средств на их основе. Впервые проведено комплексное морфолого-таксономическое исследование 99 видов и хемотаксономическое исследование 54 видов подсемейства *Amygdaloideae* семейства *Rosaceae* L. При проведении хемотаксономических исследований в качестве хемомаркеров были использованы ароматические соединения, флавоноиды и терпеноиды, идентифицированные в вегетативных и генеративных органах 34 видов рода *Crataegus* L., 4 видов рода *Cerasus* Juss., 7 видов рода *Malus* Mill., 9 видов рода *Prunus* L. Построены иерархические ряды и дендрограммы родов по морфологическим и химическим признакам, установлены химические профили родов и перспективные источники БАВ родов *Crataegus* L., *Cerasus* Juss., *Malus* Mill., *Prunus* L. Установлена корреляция между морфологическими признаками растений указанных родов и содержанием БАВ, что дало возможность целенаправленного

поиска БАВ с учетом морфологических признаков. Создана теоретическая модель поиска БАВ среди исследуемых видов на примере флавоноидов и гидроксикоричных кислот: кофейной и феруловой кислот, кверцетина, кемпферола, апигенина, лютеолина, рутина. Проведено фармакогностическое исследование 10 видов рода Боярышник (б.). Идентифицировано 151 биологически активное вещество: 50 терпеноидов; 10 высших спиртов, альдегидов, кетонов; 5 двухосновных кислот; 1 кетокислота; 5 гидроксикоричных кислот; 11 ароматических кислот; 16 флавоноидов; 2 катехина; 6 моносахаридов; 1 дисахарид; 15 аминокислот; 14 жирных кислот, а также 15 макро- и микроэлементов. Определено количественное содержание различных групп БАВ в сырье: гидроксикоричных кислот, флавоноидов, терпеноидов, суммы полифенолов, процианидинов, моносахаридов, аминокислот, органических кислот, жирных кислот. Впервые установлены общие и индивидуальные видовые анатомические особенности видов рода Боярышник, а также на уровне ботанических секций. Определены основные числовые показатели сырья. Разработаны схемы комплексной переработки плодов 12 видов рода Боярышник, а также схемы получения пектина плодов боярышника, липофильного комплекса «Кратолипон», сухих экстрактов листьев боярышника «Кратофол», «Кратофен», «Молифен», густых и сухих экстрактов листьев и плодов б. сливолистого, б. ложно-кривостолбикового, б. гладкого, сиропа «Кратовит», жидкого экстракта «Кратофит». В полученных субстанциях установлены основные группы БАВ, определены параметры их стандартизации. В липофильном комплексе «Кратолипон» установлено содержание хлорофиллов *a* и *b*, каротиноидов, 12 жирных кислот, 13 терпеноидов, 6 ароматических веществ, 6 веществ, относящихся к высшим спиртам, альдегидам и кетонам. В сиропе «Кратовит» определено содержание суммы органических кислот, суммы гидроксикоричных кислот, суммы флавоноидов, полисахаридов. В сухих и густых экстрактах идентифицировано и установлено содержание 30 веществ: 3 гидроксикоричных кислот, 10 флавоноидов, 2 катехинов, 15 аминокислот. Разработаны проекты методик контроля качества на сырье и биологически активные субстанции, полученные на его основе: «Боярышника листья», «Боярышника плоды (дополнение)», «Боярышника мягковатого плодов пектин», сироп боярышника плодов «Кратовит», «Боярышника сливолистого листьев экстракт густой», «Боярышника ложно-кривостолбикового листьев экстракт густой», «Боярышника гладкого листьев экстракт густой», «Боярышника сливолистого плодов экстракт густой», «Боярышника ложно-кривостолбикового плодов экстракт густой», «Боярышника гладкого плодов экстракт густой», «Боярышника Арнольда листьев экстракт сухой «Кратофен», «Боярышника мягковатого листьев экстракт сухой «Кратофол», «Боярышника мягкого листьев экстракт сухой «Молифен», «Боярышника сливолистого плодов экстракт жидкий «Кратофит».

Впервые установлена антимикробная и противогрибковая активность 7 липофильных комплексов листьев, цветков и плодов боярышника; 3 сухих экстрактов «Кратофен», «Кратофол», «Молифен»; 3 густых экстрактов плодов и 3 густых экстрактов листьев, установлена их минимальная бактерицидная и бактериостатическая концентрации. Установлено, что высокую антибактериальную и противогрибковую активности проявляют липофильный комплекс «Кратолипон»,

сухой экстракт «Кратофен» и густые экстракты листьев б. сливолистого и б. ложно-кривостолбикового. Впервые установлена иммуномодулирующая активность пектина плодов б. мягковатого, водорастворимого полисахаридного комплекса плодов б. мягковатого, сиропа «Кратовит» и 1 густого экстракта плодов. Впервые установлена антигипертензивная и седативная активность жидкого экстракта плодов б. сливолистого «Кратофит». Для субстанций исследована острая токсичность, установлено, что по классификации К. К. Сидорова они относятся к V классу токсичности – практически не токсичные вещества.

Ключевые слова: подсемейство *Amygdaloideae*, семейство *Rosaceae*, род, Боярышник, Вишня, Слива, Яблоня, морфолого-таксономическое, хемотаксономическое, фармакогностическое, фармакологическое исследование, стандартизация.

ANNOTATION

Sydora N. V. Pharmacognostic Study of representatives of Subfamily *Amygdaloideae* Family *Rosaceae* L. and creation of medical remedies based on them – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Pharmaceutical Science in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis presented is aimed at resolving the problem of a systematic target research of sources of biologically active substances (BAS) of the species of genera *Crataegus* L., *Cerasus* Juss., *Prunus* L., *Malus* Mill. of subfamily *Amygdaloideae* family *Rosaceae* L. and creation of medical remedies based on them. A complex morphological and taxonomic study of 99 and chemotaxonomic study of 54 species of the genera *Crataegus* L., *Cerasus* Juss., *Malus* Mill., *Prunus* L. has been carried out. A pharmacognostic study of 10 species of the genus Hawthorn has been carried out. 13 original substances were obtained for which the chemical composition was determined, standardization parameters were established and pharmacological activity was detected. Drafts of quality control methods for the raw materials and substances have been developed.

Key words: subfamily *Amygdaloideae*, family *Rosaceae*, genus, Hawthorn, Cherry, Plum, Apple, morphological and taxonomic, chemotaxonomic, pharmacognostic, pharmacological study, standardization.

Підписано до друку 05.03.2020 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В.В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 941249 від 28.01.2003 р.

