Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Національний фармацевтичний університеТ

**ХВОРОСТ Ольга Павлівна**

УДК 615.322:582.632.1:547.9:577.15/.17

**Фармакогностичне вивчення**

**рослин порядку березоцвіті та отримання нових біологічно активних субстанцій**

**різної спрямованості дії**

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора фармацевтичних наук**

**Харків – 2006**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету України (м. Харків).

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор

#  Сербін Анатолій Гаврилович

 Національний фармацевтичний університет,

 завідувач кафедри ботаніки

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор

 **КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ,**

 Національний фармацевтичний університет,

 професор кафедри хімії природних сполук

 доктор фармацевтичних наук

  **МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ**

Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри післядипломної підготовки з фармації

 доктор фармацевтичних наук

 **КОНОВАЛОВА ОЛЕНА ЮРІЇВНА**

Медичний інститут Української асоціації народної медицини, завідувачка кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л.Шупика, кафедра фармацевтичної хімії та фармакогнозії

Захист відбудеться “\_24\_” \_\_\_\_\_березня\_\_ 2006 року о \_\_\_10 00\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “\_\_\_” \_\_\_лютого\_\_\_\_ 2006 року.

Вчений секретар

спеціалізованої Вченої ради

професор Л.М.Малоштан

**Загальна характеристика роботи**

***Актуальність теми:*** Лікарські рослини в останні часи зайняли надійні позиції в традиційній медицині з-за безперечних переваг: спорідненості хімічної природи фітопрепаратів до організму людини; широкого спектру біологічної дії тощо. Актуальним є й комплексна переробка сировини, розробка нових вітчизняних субстанцій рослинного походження, їх стандартизація та впровадження в промислове виробництво.

 Перспективними рослинами в цьому плані є представники порядку березоцвіті *Betulales*: родів береза *(Betula)* та вільха *(Alnus)* родини березові *(Betulaceae*), родів ліщина *(Corylus)*, граб *(Carpinus)* та хмелеграб (*Ostrya*) родини ліщинові (*Corylaceae*), що є досить розповсюдженими в нашій країні, здавна і широко використовуються науковою та народною медициною в різних аспектах. Так, бруньки та листя берези бородавчастої та берези пухнастої використовують як антимікробне, протизапальне, сечо- та жовчогінне, вітамінне, при захворюваннях шкіри, супліддя вільхи клейкої та вільхи сірої науковою медициною використовуються як кровоспинне, протизапальне, в’яжуче, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Крім того, листя і кору цих видів вільхи в народній медицині застосовують як в’яжуче, ранозагоююче, при новоутвореннях. Кора та листя ліщини звичайної народною медициною використовуються як протизапальне, при дизентерії, варикозному розширенні судин тощо. Граб звичайний відомий як протимікробне. Тому пошук нових видів лікарської рослинної сировини серед рослин вітчизняної флори, в першу чергу серед представників порядку березоцвіті, є актуальною задачею фармації.

 ***Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) (№ державної реєстрації 0198U007008) та Проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

***Мета і задачі дослідження****.* Мета нашого дослідження – вивчення хімічного складу різних видів рослинної сировини з представників родів береза та вільха родини березові та ліщина, граб, хмелеграб родини ліщинові, визначення кількісного вмісту ряду груп біологічно активних речовин (БАР); розробка технології отримання біологічно активних субстанцій з цих видів сировини, встановлення їх біологічної активності, а також анатомо-гістохімічних ознак, визначення перспектив застосування в медицині та створення на їх основі нових лікарських субстанцій різної спрямованості дії.

 Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. провести дослідження хімічного складу листя, кори та пагонів рослин родів береза, вільха, ліщина, граб та хмелеграб, виділити найперспективніші види родів для подальшого вивчення;
2. виділити БАР в індивідуальному стані і встановити їх структуру;
3. провести кількісне визначення основних груп БАР в найпоширеніших представниках досліджуваних родів;
4. визначити технологічні параметри сировини та розробити технологію одержання біологічно активних субстанцій;
5. виділити діагностичні риси анатомічної будови листя, пагонів та кори рослин родів береза, вільха, ліщина, граб та хмелеграб на рівні порядку, родини, роду та виду, встановити закономірності накопичення фенольних сполук в тканинах органів, провести стандартизацію сировини та отриманих біологічно активних субстанцій й розробити проекти АНД на сировину і одержані субстанції;
6. підтвердити перспективність розробок на основі рослин порядку березоцвіті нових лікарських засобів різної спрямованості дії комплексом дослідждень біологічних активностей.

*Об’єкти дослідження*: вегетативні та генеративні органи рослин роду Betula (пагони 33 видів та листя 26 видів відповідно), 9 видів роду Alnus, 6 видів та 3 сортів роду Corylus, 3 видів роду Carpinus та 2 видів роду Ostrya, а також виділені з них біологічно активні речовини – фенолкарбонові кислоти, кумарини, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, терпеноїди та комплекси БАР, субстанції.

*Предметом дослідження* стало виявлення, виділення з сировини та субстанцій БАР і встановлення структури органічних кислот, фенольних сполук: гідроксикоричних кислот; кумаринів, ксантонів, флавоноїдів, танінів, стеринів, тритерпенових кислот та спиртів, вітамінів, визначення ознак морфолого-анатомічної будови видів, комплексна переробка сировини, що поєднує вдосконалену технологію отримання альтану та елгацину, визначення числових показників сировини, вибір оптимальної технології отримання біологічно активних субстанцій, встановлення їх фармакологічної активності.

*Методи дослідження.* Якісний склад і кількісний вміст БАР визначали фармакопейними методами аналізу, а також використовували тонкошарову, паперову та газорідинну хроматографію. Ліпофільні комплекси досліджували за допомогою тримірної скануючої спектрофлуориметрії в ультрафіолетовому та видимому діапазонах спектру. Для виділення сум БАР та сполук в індивідуальному стані використовували колонкову адсорбційну хроматографію та рехроматографію на целюлозі, силікагелі і поліаміді. Хімічну будову виділених речовин встановлювали методами УФ-, ІЧ-, ПМР-спектрального аналізу і шляхом хімічних перетворень. Фармакологічні дослідження проводили in vitro та in vivo. Анатомічну будову та локалізацію сполук в листі, пагонах та корі вивчали на препаратах з поверхні та поперечних зрізах.

***Наукова новизна отриманих результатів.*** Простежено закономірності якісного складу та кількісного вмісту вуглеводів, амінокислот, жирних кислот, органічних кислот, вітамінів, мінеральних сполук, різних груп фенольних сполук у листі, пагонах, корі та сережках деяких представників родів береза, вільха, ліщина, граб, хмелеграб. Вперше проведено визначення деяких числових параметрів сировини рослин цих родів. На прикладі листя та кори л. звичайної визначено динаміку накопичення суми окислювальних фенолів, флавоноїдів, дубильних речовин в рослинах порядку березоцвіті.

Вперше виділено в індивідуальному стані з рослин та субстанцій та встановлено структуру 38 сполук.

Розроблено нові методики визначення кількісного вмісту похідних 1’-дегідрогексагідрокидифенової кислоти в густому екстракті з кори в. клейкої, елагової кислоти в субстанції елгацин з суплідь в. клейкої та в. сірої, що отримують при комплексній переробці сировини на ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”. Для розширення сировинної бази елгацину запропоновано інші види сировини з рослин порядку березоцвіті.

Отримано ліпофільні фракції листя б. бородавчастої, в. клейкої, л. звичайної та г. звичайного. За допомогою спектрофлуориметричного методу встановлено якісний склад хлорофілів та каротиноїдів, визначений кількісний вміст цих груп сполук.

Вперше визначено ряд числових показників пагонів 57 видів та листя 49 видів порядку березоцвіті. На цій підставі обрано найбільш перспективні види для подальшого дослідження. Вперше визначено технологічні параметри листя та кори б. бородавчастої, в. клейкої, л. звичайної та г. звичайного. Розроблено оптимальні технології отримання густих екстрактів з листя б. бородавчастої, кори в. клейкої та листя г. звичайного. Запропоновано комплексну переробку сировини –суплідь в. клейкої та в. сірої, що поєднує вдосконалену технологію отримання альтану-субстанції та елгацину-субстанції. Для розширення сировинної бази було виявлено нові джерела отримання елгацину з рослин порядку березоцвіті. Досліджено хімічний склад субстанцій. Визначено кількісний вміст суми окислювальних фенолів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин та катехінів в перспективних рослинах родів береза, вільха, ліщина, граб та хмелеграб та отриманих з них субстанціях.

Вперше встановлено діагностичні ознаки внутрішньої будови листя та пагонів рослин порядку березоцвіті, які дозволили встановити анатомічний профіль родів береза, вільха, ліщина, граб та хмелеграб. Проведено стандартизацію видів сировини і отриманих з них біологічно активних субстанцій.

Досліджено біологічну активність отриманих густих екстрактів з листя б. бородавчастої, листя та кори в. клейкої, листя та кори л. звичайної, листя та кори г. звичайного, встановлено їх цитотоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну активності.

Новизна запропонованих способів підтверджена патентами України № 23109 “Спосіб одержання елагової кислоти” (заявка №2002086603 приоритет 11.08.1995, опубл.30.06.98 р., Бюл. №3), № 44321 “Спосіб отримання суми поліфенолів” (заявка № 97126167, приоритет 19.12.1997, опубл.15.02.2002, Бюл. № 2), № 56771 А “Кардіопротекторний антиоксидантний засіб “елгацин” (заявка № 2002097205 приоритет от 05.09.2002, опубл. 15.05.2003 Бюл. № 5), №56771 “Спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу” (заявка № 2003087459 опубл.15.05.2003, Бюл. №5 ), № 66162 А ”Фармацевтична композиція з антимікробною, зокрема протидифтерійною, цитотоксичною, гемостатичною дією та її варіанти”(заявка № 200308783, приоритет 13.08.2003, опубл. 15.04.2004, Бюл. № 4), № 66635 А “Контрацептивний засіб з антимікробною дією” (заявка № 2003087683, приоритет13.08.2003; Опубл. 17.05.2004. Бюл. №5), №08568 “Засіб з протизапальною та антимікробною дією” (заявка № u 2005 00032, приоритет 4.01.2005, Опубл. 15.08.2005, Бюл. № 8).

***Практичне значення отриманих результатів***. На вдосконалену технологію отримання альтану-субстанції з суплідь в. клейкої та в. сірої оформлений пусковий регламент ПУР 64-235185969-173-98. За цією технологією на ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” м.Києва випускається альтан-субстанція (Реєстраційне посвідчення UA/2094/01/01), що входить до складу таблеток альтану 0,01 г (Реєстраційне посвідчення UA/2636/01/01 від 25.01.05) та мазі альтанової 2%-вої (Реєстраційне посвідчення Р.04.00/01605 від 04.04.00). Розроблений проект технологічного регламенту отримання елгацину апробований в умовах ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” м.Києва. На густі екстракти листя б. бородавчастої, кори в. клейкої розроблено технологічні регламенти і апробовано в умовах ТОВ “Фармацевтична фірма “Здоров’я”. За результатами досліджень розроблено АНД на альтан-субстанцію, проекти АНД на елгацин-субстанцію, густі екстракти з листя б. бородавчастої, кори в. клейкої, листя г. звичайного.

 Дані досліджень анатомічної будови, локалізації фенольних сполук, якісного складу та кількісного вмісту БАР листя, кори та пагонів рослин родів береза, вільха, ліщина, граб та хмелеграб впроваджені в навчальний процес кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (2006р.), фармацевтичних факультетів Запорізького державного медичного університету (2005р.) та Тернопільского державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського (2005р.), кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (2005р.). За результатами досліджень розроблені проекти АНД на листя берези бородавчастої, на кору вільхи клейкої, на листя грабу звичайного.

***Особистий внесок здобувача.*** Автором особисто проведено літературно-патентний пошук інформаційних джерел за темою дисертаційної роботи, здійснено постановку мети та задач досліджень, а також їх реалізацію ( в т.ч. анатомо-гістохімічні дослідження рослин роду береза, граб та хмелеграб, виділення та встановлення структури понад 50 сполук, визначення кількісного вмісту вітаміну С, органічних кислот, каротиноїдів та хлорофілів, різних груп фенольних сполук в ряді рослин порядку, розроблені проекти АНД на кору в. клейкої, на листя г. звичайного та густі екстракти з них, проведено визначення числових показників та їх інтерпретація листя 49 видів порядку та пагонів 57 видів порядку; розроблений спосіб отримання елгацину-субстанції з суплідь в. клейкої та в. сірої застосований на інших видах сировини, для розширення сировинної бази вибрані перспективні джерела отримання елгацину-субстанції з рослин порядку березоцвіті.

У наукових працях, опублікованих із співавторами Сербіним А.Г., Кисличенко В.С., Гонтовою Т.М., Радько О.В., Борисенко О.І., Малим В.В., Гречіним П.В., Картмазовою Л.С., Бєліковим В.В., Чушенко В.М., Яковлевою Л.В., Болотовим В.В., Бондарем В.С., Малоштан Л.М., Марковою В.М., Гладухом Є.В., Мироненко Л.Г., Ждамаровою Л.А., Бікбулатовою Т.Н., Шаламаєм А.С., Безпалько Л.В., Совою Є.О., Крицькою Т.М., Черних В.П., Зупанцем І.А., Сахаровою Т.С., Малиновською С.А., Гладухом Є.В., Івахненко О.К. і Карпенко О.Я., особисто автором:проведено аналіз літературних даних про розповсюдження, хімічний склад і використання рослин порядку березоцвіті у народній та науковій медицині; проаналізовано наявність основних груп БАР, проведений аналіз їх кількісного вмісту; виділено понад 50 сполук різної хімічної природи, встановлено їх структуру; розроблено і обгрунтовано технологію отримання густих екстрактів з листя б. бородавчастої, запропоновано комплексну переробку суплідь в.клейкої та в.сірої, яка поєднує вдосконалену технологію отримання альтану-субстанції, що призвело до збільшення його виходу, та розроблену технологія отримання елгацину-субстанції; доведено тотожність альтану-субстанції, що отримана за вдосконаленою технологією, субстанції, яка отримувалася за попередньою технологією, розроблено АНД на альтан-субстанцію; вперше розроблено методику кількісного визначення елагової кислоти в елгацині та таблетках елгацину, розроблено проект АНД на елгацин-субстанцію та технологічний регламент; визначено числові показники сировини та напрацьованих серій густого екстракту з листя б. бородавчастої, з кори в. клейкої (вперше розроблена методика кількісного визначення похідних 1’-дегідрогексагідроксидифенової кислоти в густому екстракті кори в. клейкої), листя г. звичайного; розроблено проекти АНД на листя б. бородавчастої, кору в. клейкої, листя г. звичайного та густі екстракти з них; проаналізовано та систематизовано результати біологічних досліджень.

***Апробація результатів дисертації.*** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на республіканській науковій конференції “Сучасні проблеми фармації” (Харків, 1994), на І конгресі Світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994), науково-практичній конференції «Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств» (Харків, 1995), четвертій міжнародній конференції з медичної ботаніки (Київ, 1997), V національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті” (Харків, 1999), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Вчені України - вітчизняній фармації» (Харків, 2000), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Фармація ХХІ століття» (Харків, 2002), ХІ конгресі світової федерації українських лікарських товариств, присвяченому 25-річчю СФУЛТ (Луганськ, 2002), ІІІ Міжнародній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003), науково-практичній конференції «Фітотерапія в реабілітації хворих» (Київ, 2003), І Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок» (Тернопіль, 2004), науково-практичному семінарі “Перспективи створення лікарських препаратів різної спрямованості дії” (Харків, 2004), VI зїзді фармацевтів України (Харків, 2005).

***Публікації***. За матеріалами дисертації опубліковано 48 робіт, у тому числі 28 статей в фахових виданнях, 7 патентів та 13 тез доповідей.

 ***Обсяг та структура дисертації***. Дисертація викладена на 410 сторінках, має 38 рисунків, 54 таблиці та схем і складається із вступу, огляду літератури, 5 глав власних досліджень, загальних висновків і списку літератури, який містить 469 джерел (з них 164 іноземних).

##### Основний зміст роботи

об’єктами досліджень явились рослини порядку березоцвіті (перелік представників порядку, що вивчалися, наведений нижче) та отримані з них біологічно активні субстанції.

|  |  |
| --- | --- |
| **Родина березові *Betulaceae S.F. Gray*****Рід береза Betula L.**1. B.alleghaniensis Brit. - б.алеганська, або жовта
2. B.alnoides Buch.-Ham. ex Don. - б.вільховидна
3. B.coerulea Blanchard - б. блакитна
4. B.colylifolia Rgl. et Maxim. - б.ліщинолиста
5. B.costata Trautv. - б. ребриста
6. B.davurica Pall. - б. даурська
7. B.demetrii Ig. Vassil. - б. Деметрова, або великолиста
8. B.ermanii Cham. - б. Ерманова, або кам’яна
9. B.fontinalis Sarg. - б. джерельна
10. B.fusca Pall. ex Georgi – б.бура, або Гмелинова
11. B.humilis Schrank. - б. низька
12. B.Jacmanii – Б.Жакмана
13. B.kamtschatica (Regel) Jansson ex V.Vassil. - б. камчатська
14. B.kenaica Evans – б.кенайська
15. B.kirghisorum Sav.-Ryczg. - б. киргизька
16. B.lenta L. - б. вишнева
17. B.mandshurica (Regel) Nakai - б. манчжурська
18. B.nana L.б. - карликова
19. B.neoalaskana Sarg. - б. новоаляскинська
20. B.obscura A.Kotula - б. темна
21. B.occidentalis Hook. - б. західна
22. B.ovalifolia Rupr. - б. овальнолиста
23. B.oycoviensis Beser - б. ойківська
24. B.papyrifera Marsh. - б. паперова
25. B.platyphylla Sukacz. - б. плосколиста
26. B.populifolia Marsh. - б. тополелиста
27. B.pubescens Ehrh. - б. пухнаста
28. B.Raddeana Trautv. - б. Радде
29. B.tianschanica Rupr. - б. тяньшанська
 | 1. B.schmidtii Regel - б.Шмідтова, або залізна
2. B.schugnanica - б.шугнанська,
3. B.ulmifolia Sieb. et Zucc. - б. в’язолиста
4. B.verrucosa Ehrh. - б. бородавчаста
5. B.yakovenkovii - б. Яковенко.

**Рід вільха Alnus Mill.**1. A.fruticosa Rupr. - в. кущова
2. A.glutinosa (L.) Gaertn. - в. чорна, або клейка
3. A.hirsuta (Spach) Turcz. ex Rupr. – в.пухнаста
4. A.incana (l.) Moench. - в. сіра, або біла
5. A.japonica (Thunb.) Steud. - в. японська
6. A.maximowiczii Call. - в.Максимовичева
7. A.rubra Bong. - в.червона
8. A.sibirica (Spach) Turcz. ex Kom. - в. сибірська
9. A.viridis (Chaix.) DC. - в.зелена

**родина Ліщинові *Corylaceae Mirb.*****Рід ліщина Corylus L.**1. С.avellana L. - л. звичайна
2. С.avellana var. atropurpurea Petz. et Kirchn. - л. краснолиста
3. С.avellana var. lacimiata Petz. et Kirchn. - л. розсіченолиста
4. С.colurna L. - л.ведмежа
5. С.heterophylla Fisch. ex Trautv. - л. різнолиста
6. С.mandschurica Maxim. - л.манчжурська
7. Сорт “Боровской”
8. Сорт “Дар Павленко”
9. Сорт “Превосходный –2»

**Рід граб Carpinus L.**1. **C.** betulus L. - г. звичайний
2. C. caroliniana Walt. - г. каролинський
3. C. turczaninovii Hance- г. Турчанінова

**Рід хмілеграб Ostrya Scop.**1. O. carpinifolia Scop. - х. звичайний
2. O. virginiana (Mill.) Willd. - х.виргінський
 |

 Було проведено визначення втрати у вазі при висушуванні, загальної золи, вмісту суми окислювальних фенолів в пагонах та листі цих рослин. Результати наведені в табл.1. На основі отриманих даних вибрані перспективні для подальшого дослідження види порядку. Вибір базувався на вмісті суми окислювальних фенолів. Ще одним критерієм оцінки була розповсюдженість виду (тобто доступність сировини). Так, для більш поглибленого вивчення хімічного складу та розробки на їх основі біологічно активних субстанції обрано листя рослин 8 видів роду береза (б.бородавчастої, б.вільховидної, б.даурської, б.ліщинолистої, б.новоаляскинської, б.пухнастої, б.ребристої та б.Шмідтової), 5 видів роду вільха (в.зеленої, в.клейкої, в.пухнастої, в.сірої та в.червоної), 1 виду та 2 сортів роду ліщина (л.звичайної, сортів «Дар Павленко» та «Превосходный-2»), 3 видів роду граб (г.звичайного, г.каролинського та г.Турчанінова) і 1 виду роду хмелеграб (х.звичайного); а також пагони 6 видів роду береза (б. бородавчастої, б.вільховидної, б.даурскьої, б новоаляскинської, б.пухнастої та б.ребристої), 5 видів роду вільха (в.зеленої, в.клейкої, в.максимовича, в.пухнастої та в.червоної), 2 видів та 1 сорту роду ліщина (л.звичайної, л.манчжурської, сорту “Дар Павленко”), 1 виду роду граб (г.звичайного) та 1 виду роду хмелеграб (х.звичайного). Останній вид був обраний з точки зору цілісності дослідження рослин порядку та новизни результатів.

 Крім того було отримано ліпофільні комплекси з листя найпоширеніших видів порядку – б.бородавчастої, в.клейкої, л.звичайної та г.звичайного. Для вивчення їх складу за допомогою скануючої спектрофлуориметрії були отримані тримірні спектри флуоресценції, що наведені на рис.1. Аналіз спектрів показав, що ліпофільні фракції містять хлорофіли А та В, ліпіди, прості феноли і перспективні для подальшого дослідження. Було отримано ряд біологічно активних субстанцій з рослин порядку березоцвіті, досліджено їх хімічний склад та кількісний вміст ряду БАР.

**Виділення з рослин порядку березоцвіті та отриманих біологічно активних субстанцій сполук та встановлення їх структури (глава 3).** Для розділення речовин на групи та виділення з них компонентів в індивідуальному стані ми проводили процес екстрагування з сировини та біологічно активних субстанцій хлороформом, 70%-ним етиловим спиртом з наступним упарюванням і фракціюванням в системі рідина-рідина. Таке фракціювання розчинниками різної полярності (хлороформ, оцтовоетиловий ефір і н-бутиловий спирт) дає можливість частково розділити групи речовин: γ-пірони від супутніх речовин, аглікони від глікозидів, моноглікозиди від диглікозидів.

Для виділення БАР і розділення їх на індивідуальні сполуки використовували методи рідинно-рідинної екстракції, колонкової хроматографії на сілікагелі та поліаміді та препаративної хроматографії на папері. Перелік виділених в індивідуальному стані сполук та джерела їх отримання наведені в табл.2. Структуру виділених речовин встановлювали на підставі спектральних, фізичних і хімічних методів аналізу та порівнянням з достовірними зразками. В результаті було ідентифіковано: органічні кислоти - аскорбінова кислота (1.1), яблучна кислота (1.2), L(-)-лімонна кислота (1.3), щавлева кислота (речовина 1.4); похідні бензойної кислоти: 3, 4, 5-тригідроксібензойна (галова) кислота (1.5), метилгалат (1.6), етилгалат (1.7), дилактон гексагідроксідифенової кислоти (елагова кислота) (1.8); похідні 1’-дегідроксигексагідроксидифенової кислоти: 3,4-(1’-дегідрогексогідроксидифеноїл)-β-D-ксилоза (альнікортин) (1.9), відновлена 3,4-(1’-дегідрогексогідроксидифеноїл)-β-D-ксилоза (альнікортол) (1.10), диефір гексагідроксифеноїла-3-(0-α,β-L-арабопіранозидо)-3-(0-α,β-D-ксилопіранозиду) (альнітанін І) (1.11), диефір гексагідроксидифеноїла–1-(0-α-L-арабопіранозидо)-1-(0-β-D-глюкопіранозиду) (альнітанін ІІ) (речовина 1.12), диефір гексагідроксидифеноїла – 1-(0-β-D-ксилопіранозидо)-1-(0-β-D-глюкопіранозида) (альнітанін ІІІ) (речовина 1.13), диефір гексагідроксидифеноїлу – 1-(0-α-L-арабопіранозидо)-1-(0-β-D-ксилопіранозид) (альнітанін ІV) (1.14), ділактон валонієвої кислоти (1.15); похідні коричної кислоти: 4-гідроксікорична (п-кумарова) кислота (1.16), 3, 4-дігідроксікорична (кофейна) кислота (1.17), 5-0-кофеїл-D-хінна (хлорогенова) кислота (1.18), (неохлорогенова) кислота (1.19); ксантони: 6,4-диокси-1,3-диметоксиксантон (1.20), 1,4-дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантон (1.21); похідні бензо-α-пірону: 7-гідроксикумарин (умбеліферон) (1.22), 6-метокси-7-гідроксикумарин (скополетін) (1.23), 6,7-дігідроксикумарин (ескулетин) (1.24), похідні 2-фенілбензо-γ-пірону: 3, 5, 7, 3’-тетрагідроксіфлавон (кемпферол) (1.25), 3, 5, 7, 3’, 4’-пентагідроксіфлавон (кверцетин) (1.26), 3, 5, 7, 3’, 4’, 5’-гексагідроксіфлавон (міріцетин) (1.27), кверцетин-3-0-α-L-арабофуранозид (авікулярин) (1.28), кверцетин-3-0-β-D-галактопіранозид (гіперозид) (1.29), кверцетин-3-0-α-L-рамнопіранозид (кверцитрин) (1.30), кверцетин-3-0-β-D-глюкопіранозид (ізокверцитрин) (1.31), міріцетин-3-0-α-L-рамнофуранозид (міріцитрин) (1.32); похідні 2-фенілбензопірану: (+)-катехін) (1.33), (-)-катехін (1.34), (+)-епікатехін (1.35), (-)- епікатехін (1.36); фосфоліпіди: лецітин (1.37), кефалін (1.38); стероїди - β-ситостерин (1.39), стігмастерін (1.40); тритерпенові сполуки: урсолова кислота (1.41), олеанолова кислота (1.42), β-амірін (1.25), бетулін (1.44), бетулінова кислота (1.45), лупеол (1.46); пігменти: сполуки порфірінової природи –хлорофіл А (1.47) та хлорофіл В (1.48); сполуки каротиноїдної природи

α-каротин (1.49), β-каротин (1.50) та лютеїн (1.51).

Таблиця 2

Деякі фізико-хімічні властивості виділених речовин з рослин порядку березоцвіті

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **шифр** | назва речовини | загальна формула | Т.пл.оС | джерело отримання |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1.1. | Аскорбінова кислота | С6Н8О6 | 190-192 (з розкл.) | **27(лс), 33(лс)\*, 36(лс)\*,38(лс), 44(лс)\*,** 53 **(лс)\*** |
| 1.2. | Яблучна кислота | С4Н6О5 | 100-101 | 27**(лс),** 33**(лс)\*,** 36**(лс)\*,**38**(лс),** 44**(лс)\*,** 53 **(лс)\*** |
| 1.3. | L(-) Лимонна кислота | С6Н8О7 | 100-102 | 27**(лс),** 33**(лс)\*,** 36**(лс)\*,**38**(лс)\*,** 44**(лс)\*** |
| 1.4. | Щавлева кислота | С2Н204·2Н20 | 189-190 | 27**(лс),** 33**(лс)\*,** 36**(лс)\*,**38**(лс)\*,** 44**(лс)\*** |
| 1.5. | Галова кислота | С7Н6О6 | 252-253 | **1(лс),2(лс),4(лс),**5**(лс),6(лс),19(лс),27(лс),29(лс),**33(лс**),**44(п**,лс),49(п),51(п,лс),52(лс),53 (п,лс)\*,**54(лс**),55(лс),**56 **(п,**лс**)** |
| 1.6. | Метилгалат | С8Н9О6 | 156-157 | 6 (п,лс**),** 27(лс**),** 33**(лс),** 44**(**п**,лс),** 53 **(**п, **лс)\*, 56 (**п, **лс)\*** |
| 1.7. | Етилгалат | С9Н11О6 | 157-152 | 27(лс),33(лс**),** 44(лс),53 (лс)**\***,56 (лс)**\*** |
| 1.8. | Елагова кислота | С14Н6О8 | 360(з розкл.) | **2(п,лс),4(лс),5(п,лс),**6**(п,**лс**),**33**(**п**,**лс**),19(п,лс),**27(п**,**лс**),29(лс),43(п,лс),**36**(**п**,**лс**),**37**(**п**,**лс**),**38**(**п**,**лс**),40(п),41(п,лс),**44**(**п**,**лс**),49(п),51(п,лс),52(лс),53 (п,лс)\*,54 (лс)\*,55 (лс)\*,**56 **(**п**,**лс**)\*, елгацин-субстанция\*** |
| 1.9. | Альникортин | С19Н16О14 | 85-86 | **густий екстракт кори в. клейкої\*** |
| 1.10. | Альникортол | С19Н18О14 |  | **густий екстракт кори в. клейкої\*** |
| 1.11. | Альнітанін І | С20Н26О18 | аморфн. | **альтан за вдосконаленою технологією\*** |
| 1.12. | Альнітанін ІІ | С21Н28О19 | аморфн. | **альтан за вдосконаленою технологією\*** |
| 1.13. | Альнітанін ІІІ | С21Н28О19 | аморфн. | **альтан за вдосконаленою технологією\*** |
| 1.14. | Альнітанін VІ | С20Н26О18 | аморфн. | **альтан за вдосконаленою технологією\*** |
| 1.15. | Дилактон валонієвої кислоти | С21Н10О12 | 300-302 | 36 (п,л)**\***, 44(к), 53(к), 56(к), **елгацин-субстанція\*** |
| 1.16. | п- Кумарова кислота | C9H6O3 | 212-214 | 27 (лс), **33 (лс)\*** |
| 1.17. | Кофейна кислота | С9Н8О4 | 196 | **27 (лс),** 33 (лс),44 (лс)**\*** |
| 1.18. | Хлорогенова кислота | С16Н18О9 | 201-204 | **27 (лс),** 33 (лс**),** 44 (п,лс)**\*, густий екстракт листя б. бородавчастої,\* густий екстракт листя г. звичайного\*** |
| 1.19. | Неохлорогенова кислота | С16Н18О9 | аморф | 44 (п,лс)\* |
| 1.20. | 4,6-дигідрокси-1,3-диметоксиксантон | С15Н12О5 | 192-194 | **густий екстракт листя в. клейкої\*** |
| 1.21. | 1,4-дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантон | С17Н16О7 | 171-172 | **густий екстракт листя в. клейкої\*** |
| 1.22. | Умбеліферон | С9Н6О3 | 232-234 | **густий екстракт листя в. клейкої\*** |
| 1.23. | Скополетин | С9Н6О4 | 202-204 | **густий екстракт листя в. клейкої\*** |
| 1.24. | Ескулетин  | С9Н6О4 | 268-270 | **густий екстракт листя в. клейкої\*** |
| 1.25. | Кемпферол  | С15Н10О6 | 275-277 | 27 (лс), 33 (лс), **44(лс)\*,** 51(лс),52 (лс) |
| 1.26. | Кверцетин | С15Н10О7 | 310-312 | 27 (лс), 33 (лс), **44(п,**лс)\*, 51(лс),52 (лс) |
| 1.27. | Міріцетин | С15Н10О8 | 300 | 27 (лс), 33 (лс), **44(п,**лс**)\*,** 51(лс),52 (лс) |
| 1.28. | Гіперозид | С21Н20012 | 235-237 | 27 (лс), 33 (лс), **44(п,**лс), 51(лс), 52(лс), **густий екстракт листя б. бородавчастої\*, густий екстракт листя в.клейкої\*, густий екстракт листя г. звичайного\*** |
| 1.29. | Авікулярин | С20Н18011 |  | **27 (лс),** 33 (лс), 44 (лс)\* |
| 1.30. | Кверцитрин | С21Н20О11 | 182-184 | **27 (л**), **33 (лс**), **44 (лс**, п)\* |
| 1.31. | Ізокверцитрин | С21Н20О12 | 228-230 | **27 (лс),** **33 (лс**), **44 (лс**,**п)\*,53(п),56(п)** |
| 1.32. | Міріцитрин | С21Н20О18 | 199-200 | 27 (лс), 44(п**,лс)\*** |
| 1.33. | (+)-Катехін | С15Н14О6 | 174 | 27**(**лс**,к,**п**),** 33(лс**,к,п), 36(к**,п**), 38(к,**п**)\*,** 44(лс,п**)\*,** 53(лс**,п),** 56(лс**,к,**п) |
| 1.34. | (-)-Катехін | С15Н14О6 | 174 | 27(лс**,к,**п**),** 33(лс**,к,п), 36(к,**п)\*, **38(к,**п**), 44(к,**п**)\*,** 53(лс**,к,п),** 56(лс**,к,**п**)** |
| 1.35. | (+)-Епікатехін | С15Н14О6 | 245 | 27**(**лс**,к**,п**),** 33(лс**,к,п), 36(к,п), 38(к,п), 44(к,п)\*,** 53(лс**,к,п), 56(лс,к,п)\*** |
|  |  |  |  | Продовження табл.2 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1.36. | (-) Епікатехін | С15Н14О6 | 245 | 27**(лс,к,**п**),** 33(лс**,к,п),** 36(**лс,к,**п**),** 38**(к,**п**),** 44**(**лс**,к,п)\*,** 53(лс**,к,**п),56(лс**,к,**п**)** |
| 1.37. | Кефалін |  | воскопод. | **27(л,к,п), 33(л,к,п), 36(л,к,п)\*, 38(к,п), 44(к,п), 53(л,к,п), 56(л,к,п)** |
| 1.38. | Лецітин  |  | 237-239 | **27(лс,к,п), 33(лс,к,п)\*, 36(к,п), 38(к,п), 44(к,п), 53(лс,к,п), 56(лс,к,п)** |
| 1.39. | Стигмастерин  |  | воскопод. | **27(лс,к,п), 33(лс,к,п), 36(к,п)\*, 38(к,п), 44(к,п), 53(лс,к,п), 56(лс,к,п)** |
| 1.40. | β-Ситостерин | C29H50O | 134-136 | **27(лс,к,п),** 33(лс**,к,п), 36(к,п), 38(к,п),** 44(лс**,к,п)\*,** 53(лс**,к,п), 56(лс,к,п)\*** |
| 1.41. | Урсолова кислота | С30Н48О3 | 284-285 | 27(лс**,к,п),** 33(лс**,к,п),** 36(**к,**п**),** 38**(к,**п**),** 44(л**,ск,**п**),** 53(лс**,к,**п),56(лс**,к,**п**)\*** |
| 1.42. | Олеанолова кислота | С30Н48О3 | 306-308 | 27(лс**,к,п),** 33(лс**,к,п),** 36**(к,**п**),** 38**(к,**п),44(**к,**п**)\*,** 53(лс**,к,**п),56(лс**,к,**п)\* |
| 1.43. | β-Амірін | С30Н50О | 197-200 | 27(лс), 33(лс)\* |
| 1.44. | Бетулін  | С30Н50О2 | 251-252 | 27(лс), 33(лс)\* |
| 1.45. | Бетулінова кислота | С30Н48О3 | 316-318 | 27(л**),** 33(л)\* |
| 1.46. | Лупеол | С30Н50О | 215-216 | 27(лс),33(лс)\* |
| 1.47. | Хлорофіл А | С55Н72О5N4Mg | 117-120 | 27(лс), 33(лс), 36(лс), 38(лс), 44(лс), 53(лс)\*, 56(лс)\* |
| 1.48. | Хлорофіл В | С55Н72О5N4Mg | 126-130 | 27(лс),33(лс),36(лс), 38(лс), 44(лс), 53(лс)\*, 56(лс)\* |
| 1.49. | α-Каротин | С40Н56 | 176-178 | **27(лс), 33(лс), 44(лс)\*,** 53(лс),56(лс) |
| 1.50. | β- Каротин | С40Н56 | 179-180 | **27(лс), 33(лс), 44(лс)\*,** 53(лс),56(лс) |
| 1.51. | Лютеїн | С40Н56О2 | 193-194 | **27(лс), 33(лс)\*, 44(лс)\*, 53(лс),56(лс)\*** |

Примітка: номера в графі 5 відповідають номерам видів зі стор.6; жирним шрифтом виділені джерела, в яких сполуки знайдені вперше; \* - джерела, з яких виділена сполука, в решті – ідентифікована, скорочення - лс – листя; к – кора; п- пагони.

Вперше з представників порядку та біологічно активних субстанцій виділено 38 сполук. Так, лімонна, яблучна та щавлева кислота, кефалін, стигмастерін і лютеїн вперше виділені з рослин порядку, вперше виділені похідні елагової кислоти з альтану, що отриманий за вдосконаленою технологією, вперше виділені похідні 1’-дегідрогексагідроксидифенової кислоти з густого екстракту кори вільхи, кумарини, ксантони , гіперозид з густого екстракту листя в. клейкої, гіперозид – з густих екстрактів листя б. бородавчастої, листя г. звичайного.

**Кількісне визначення деяких груп біологічно активних речовин (глава 4).** Визначено кількісний вміст вуглеводів, відновлюючих та кислих цукрів, золи в отриманих з листя та кори в.клейкої і л.звичайної, а також зелених та зрілих суплідь в.клейкої водорозчинних полісахаридах, пектинових речовинах та геміцелюлозах. За методом спектрофотометрії визначено кількісний вміст суми хлорофілів та суми каротиноїдів в ліпофільних фракціях листя б.бородавчастої, в.клейкої, л.звичайної та г.звичайного. Визначено кількісний вміст жирних кислот в листі б.бородавчастої та б.пухнастої в порівнянні з листям л.звичайної, а також в сережках л.звичайної і в корі 4 видів ліщин (л.звичайної, л.різнолистої, л.манчжурської та л.ведмежої). Жирнокислотний склад об’єктів, що вивчалися, наведений в табл. 3. Аналіз даних свідчить, що якісний склад та кількісний вміст кожної жирної кислоти індивідуальний для кожного виду сировини. Найрізноманітніший склад жирних кислот характерний для кори видів ліщини (від 19 сполук в корі л.звичайної до 23 сполук в корі л.ведмежої). Листя містить від 14 (листя б.бородавчастої) до 16 (листя л.звичайної) жирних кислот. Майже в усіх об’єктах, що вивчалися, переважають ненасичені жирні кислоти (винятком є кора л.ведмежої, в якій в 1,5 рази переважають насичені жирні кислоти). Причому для листя ця перевага виражена більш ніж втричі, для кори л.різнолистої – в 1,6 рази, для кори л.звичайної – в 1,3 рази, кора

Таблиця 3

Кількісний вміст жирних кислот в листі б.бородавчастої та б.пухнастої, мг% від суми

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Назва кислоти | Індекс | Вміст кислоти у досліджуваній сировині, мг% |
| Листя б. бородавчастої | Листя б. пухнастої | Л.звичайна | Л.різнолиста | Л.манчжурська | Л.ведмежа |
| сережки | листя | кора | кора | кора | кора |
|  | Каприлова | 8:0 | - | - | – | – | – | 0,89 | 1,18 | – |
|  | Каприлолеїнова | 8:1 | - | - | – | – | – | 0,70 | – | 0,58 |
|  | Капринова | 10:0 | - | - | 1,04 | 0,38 | 0,71 | 0,73 | 1,10 | 0,64 |
|  | Каприноолеїнова | 10:1 | - | - | 0,72 | – | 0,56 | 1,37 | 1,02 | 0,75 |
|  | Лаурінова | 12:1 | 0,99 | 0,4 | 0,66 | 0,61 | 1,22 | 0,93 | 1,33 | 1,00 |
|  | Лаурінолеїнова | 12:1 | 1,93 | 1,42 | 0,65 | 1,84 | 1,15 | 1,00 | 0,91 | 0,89 |
|  | Тридеканова | 13:0 | - | - | – | – | – | - | – | 1,12 |
|  | Міристинова | 14:0 | 1,48 | 0,99 | 0,96 | 1,36 | 1,76 | 2,55 | 3,08 | 2,03 |
|  | Міристинолеїнова | 14:1 | 0,91 | 0,61 | 0,43 | 0,49 | 0,70 | 0,98 | – | 1,16 |
|  | Пентадеканова | 15:0 | - | - | – | 0,20 | 0,58 | 1,00 | 0,73 | 0,77 |
|  | Ізопальмітинова | 16:0 ізо | 0,75 | 0,48 | 0,06 | 0,29 | 1,28 | 1,37 | 0,77 | 1,29 |
|  | Пальмітинова | 16:0 | 14,09 | 16,07 | 19,72 | 15,00 | 22,44 | 22,56 | 20,07 | 13,68 |
|  | Пальмітолеїнова | 16:1 | 2,03 | 1,84 | 1,98 | 1,36 | 1,92 | 2,57 | 2,97 | 3,05 |
|  | Маргаринова | 17:0 | 0,62 | 0,47 | 0,98 | 0,25 | 1,64 | 1,66 | 1,43 | 1,30 |
|  | Маргаринолеїнова | 17:1 | 0,53 | 0,36 | 0,44 | 0,14 | 0,61 | 0,71 | 0,46 | 0,76 |
|  | Стеаринова | 18:0 | 3,1 | 3,33 | 2,68 | 1,99 | 4,88 | 5,35 | 7,25 | 6,58 |
|  | Олеїнова | 18:1 | 3,06 | 2,79 | 6,10 | 2,85 | 7,65 | 9,34 | 14,05 | 9,93 |
|  | Лінолева | 18:2 | 14,97 | 16,22 | 38,13 | 14,68 | 29,65 | 27,71 | 27,56 | 17,18 |
|  | Ліноленова | 18:3 | 53,88 | 51,3 | 21,32 | 56,83 | 13,00 | 10,43 | 7,99 | 5,01 |
|  | Арахінова | 20:0 | - | - | – | – | – | – | 1,78 | 2,20 |
|  | Гадолеїнова | 20:1 | - | - | – | – | – | – | – | 1,19 |
|  | Бегенова | 22:0 | 1,66 | 2,26 | 2,24 | 1,73 | 1,03 | 1,42 | 0,89 | 14,70 |
|  | Ерукова | 22:1 | - | 1,46 | 1,89 | Сл. | 1,84 | 6,73 | 0,73 | – |
|  | Трикозанова | 23:0 | - | - | – | – | – | – | – | 11,70 |
|  | Лігноцеринова | 24:0 | - | - | – | – | 7,38 | – | 4,70 | 2,49 |
| Сума насичених ЖК |  | 22,69 | 24,00 | 28,34 | 21,81 | 42,92 | 38,46 | 49,01 | 59,50 |
| Сума ненасичених ЖК |  | 77,31 | 76,00 | 71,66 | 78,19 | 57,08 | 61,54 | 50,99 | 40,50 |

Примітка: “-“ – жирна кислота не знайдена

л.манчьжурської містить приблизно однакові кількості насичених і ненасичених жирних кислот. Серед ненасичених жирних кислот в листі переважає ліноленова кислота (більш ніж половина відзагальної суми жирних кислот), а в корі та сережках – лінолева (від 17,18 мг% загальної суми в корі л.ведмежої до 38,13 мг% загальної суми в сережках л.звичайної). Серед насичених переважає пальмітинова кислота. Ця перевага більш виражена в корі ліщин та сережках л.звичайної. Є жирні кислоти, присутність чи відсутність яких характерна для одного чи двох видів сировини (див. табл.3).

Аналіз кількісного вмісту ряду вітамінів в деяких представниках порядку березоцвіті показав, що з точки зору вмісту, токоферолів , вітамінів В1, В2 та РР перспективним є листя б.бородавчастої, що містить ці групи сполук в переважаючій кількості, також можлива стандартизація даного виду сировини за цим показником.

Результати визначення кількісного вмісту в свіжозібраному та повітряно сухому листі б.бородавчастої, в.клейкої, л.звичайної та г.звичайного суми органічних кислот та аскорбінової кислоти за методикою ДФ СРСР ХІ видання ст.№38 “Плоди шипшини”( в перерахунку на яблучну кислоту) наведені в табл. 5. Так, найвищий вміст органічних кислот визначений в листі

Таблиця 4

Якісний склад і кількісний вміст амінокислот в б.бородавчастій та л. звичайній (%, в перерахунку на абсолютно суху сировину)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Назваамінокислоти | Досліджуваний об’єкт |
| Б.бородавчаста  | Б.пухнаста | Л.звичайна |
| листя травневого терміну заготівлі | листя серпневого терміну заготівлі | листя | сережки | листя | кора |
| 1 | Глутамінова кислота | 1,05 | 1,53 | 1,60 | 1,34 | 0,52 | 0,48 |
| 2 | Гліцин | 0,88 | 0,56 | 0,82 | 0,70 | 0,84 | 0,22 |
| 3 | Пролін | 0,61 | 1,65 | 0,51 | 0,64 | 0,63 | 0,24 |
| 4 | Аспарагінова кислота | 0,57 | 0,68 | 1,33 | 1,30 | 1,45 | 0,44 |
| 5 | Серін | 0,50 | 0,57 | 1,07 | 0,51 | 0,64 | 0,41 |
| 6 | Аланін | 0,43 | 0,88 | 0,95 | 0,61 | 0,84 | 0,19 |
| 7 | Лізин | 0,40 | 0,57 | 0,86 | 0,68 | 0,77 | 0,40 |
| 8 | Лейцин | 0,39 | 0,98 | 1,23 | 0,70 | 1,24 | 0,34 |
| 9 | Валін | 0,37 | 0,66 | 0,81 | 0,64 | 0,75 | 0,30 |
| 10 | Треонін | 0,30 | 0,57 | 0,67 | 0,54 | 0,65 | 0,21 |
| 11 | Аргинін | 0,24 | 0,56 | 1,17 | 0,70 | 0,92 | 0,41 |
| 12 | Ізолейцин | 0,19 | 0,47 | 0,68 | 0,48 | 0,65 | 0,20 |
| 13 | Фенілаланін | 0,16 | 0,55 | 0,88 | 0,51 | 0,81 | 0,31 |
| 14 | Гістидин | 0,14 | 0,28 | 0,42 | 0,45 | 0,34 | 0,35 |
| 15 | Метіонин | 0,10 | 0,27 | 0,25 | 0,16 | 0,16 | 0,04 |
| 16 | Тірозин | 0,09 | 0,36 | 0,62 | 0,39 | 0,45 | 0,25 |

в. клейкої (2,736+0,069 %) та листі л.звичайної (2,604+0,157 %), найнижчий – в листі г. звичайного (1,868+0,068 %). Вміст аскорбінової кислоти в свіжій сировині (див. табл.5) знаходиться в межах: від 0,180+0,009 % (листя б.бородавчастої) до 0,236+0,013 % (листя г.звичайного). В процесі сушки вміст аскорбінової кислоти знижується, але ступень зменшення вмісту різна для кожного виду сировини (див. табл.5). Менш за решту видів зниження характерно для листя в. клейкої (в 1,5 рази – з 0,212+0,019 % до 0,142+0,027 %).

Таблиця 5

Результати визначення кількісного вмісту суми органічних кислот та аскорбінової кислоти в листі рослин порядку березоцвіті (%, в перерахунку на абсолютно суху сировину, m=5, Р>0,95)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Вид рослини | Вміст суми органічних кислот в розрахунку на яблучну кислоту | Вміст аскорбінової кислоти |
| свіже зібрана сировина  | повітряно суха сировина | свіже зібрана сировина  | повітряно суха сировина |
|  | Б.бородавчаста | 2,114+0,128 | 1,176+0,050 | 0,180+0,009 | 0,054+0,007 |
|  | В. клейка | 2,736+0,069 | 1,098+0,024 | 0,212+0,019 | 0,142+0,027 |
|  | Л.звичайна | 2,604+0,157 | 0,896+0,024 | 0,200+0,018 | 0,058+0,004 |
|  | Г.звичайний | 1,868+0,068 | 1,040+0,019 | 0,536+0,013 | 0,085+0,002 |

Визначення вмісту 6 макро- та мікроелементів в листі та асимілюючих пагонах рослин родини березові (9 видів роду береза та 9 видів роду вільха) та родини ліщинові (4 види роду ліщина), (більшість мінеральних сполук має тенденцію накопичуватися в зелених частинах рослин) показало майже для всіх об’єктів наступну закономірність: Ca>K>Mg>Na>Cu>Pb. Причому для листя майже всіх видів беріз, вільхи та ліщин, що вивчалися, числові значення вмісту елементів більші за такі в пагонах. Проведені дослідження показали, що знайдені закономірності накопичення елементів в видах сировини, що вивчалася, можна рекомендувати для врахування цього параметру при отриманні фітозасобів.

 Вперше проведено визначення кількісного вмісту ряду груп фенольних сполук: суми гідрокискоричних кислот (в розрахунку на хлорогенову кислоту), суми флавоноїдів (в розрахунку на гіперозид), дубильних речовин (за методом комплексометрії) та суми катехінів (в розрахунку на (-)катехін в найперспективніших видах сировини з рослин порядку березоцвіті (листя 20 видів та пагони 17 видів родів береза, вільха, ліщина, граб та хмелеграб). Дослідження проведені для вибору критерію стандартизації сировини. Результати наведені в таблицях 6-7.

 Аналіз даних табл.6 показав, що найбільш варіабельними числовими параметрами листя представників порядку березоцвіті є вміст дубильних речовин, що коливається більш ніж в 11 разів (від 0,67±0,05 % дубильних речовин в листі б.вільховидної до 7,53±0,01 % дубильних речовин в листі г. звичайного) та вміст сполук катехінової природи (майже в 5,5 рази). Вміст суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів коливається не так різко (в 4 рази кожний показник – див.табл.6). Понад 1 % суми гідроксикоричних кислот містить листя всіх видів порядку, що вивчалися. Вміст суми флавоноїдів в листі представників порядку березоцвіті

становить понад 1 % (див. табл.4.10). Найбільшу кількість речовин цієї групи фенольних сполук містить листя б.пухнастої (4,14±0,02%). Досить значний вміст сполук цієї групи в листі г.звичайного (3,37±0,01%), в.пухнастої (3,06±0,02%) та б.бородавчастої (3,02±0,01%). Листя представників роду граб містить найбільші кількості дубильних речовин (7,53±0,01% в листі г.звичайного, 7,32±0,02% в листі г.східного та 6,83±0,01% в листі г.Турчанінова). Понад 4 % суми катехінів містить листя 1 сорту роду ліщина (сорт «Дар Павленко» - 4,22±0,01%) та 1 виду роду граб (г.Турчанінова - 4,11±0,01%). Дані визначення кількісного вмісту різних груп фенольних сполук в пагонах найбільш перспективних предсатвників порядку наведені в табл.7.

Таблиця 6

Кількісний вміст різних груп фенольних сполук в листі деяких представників порядку березоцвіті (m=5, в %, в перерахунку на абсолютно сухий залишок)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Назва виду рослини | Кількісний вміст |
| гідроксико-ричних кислот в розрахунку на хлороге-нову кислоту | флавоноїдів в розрахунку на гіперозид | дубильних речовин в розрахунку на танін | катехінів в розрахунку на(-)-катехін |
|  | Б.бородавчаста | 3,03±0,02 | 3,02±0,01 | 1,55±0,07 | 3,25±0,02 |
|  | Б.вільховидна | 1,03±0,01 | 1,02±0,01 | 0,67±0,05 | 1,33±0,01 |
|  | Б.даурська | 1,31±0,01 | 1,32±0,01 | 0,85±0,03 | 0,95±0,01 |
|  | Б.ліщинолиста | 1,80±0,02 | 1,74±0,01 | 0,93±0,03 | 1,37±0,01 |
|  | Б.новоаляскінська | 1,40±0,01 | 1,41±0,01 | 1,19±0,06 | 0,77±0,01 |
|  | Б.пухнаста | 3,13±0,01 | 4,14±0,02 | 1,05±0,05 | 2,12±0,01 |
|  | Б.ребриста | 1,02±0,02 | 1,01±0,01 | 1,26±0,06 | 1,33±0,01 |
|  | Б.Шмидта | 1,10±0,01 | 1,10±0,01 | 1,39±0,04 | 1,51±0,01 |
|  | В.зелена | 3,63±0,03 | 2,60±0,02 | 3,73±0,01 | 1,15±0,01 |
|  | В.клейка | 2,68±0,01 | 2,12±0,01 | 6,70±0,01 | 1,08±0,01 |
|  | В.пухнаста | 3,05±0,03 | 3,06±0,02 | 3,14±0,03 | 2,33±0,01 |
|  | В.сіра | 2,47±0,02 | 2,50±0,02 | 2,46±0,01 | 1,18±0,01 |
|  | В.червона | 4,03±0,03 | 2,80±0,02 | 4,80±0,01 | 1,52±0,01 |
|  | Л.звичайна | 1,52±0,02 | 1,52±0,01 | 1,23±0,04 | 2,27±0,01 |
|  | “Дар Павленко” | 1,21±0,03 | 1,60±0,02 | 2,87±0,04 | 4,22±0,01 |
|  | “Превосходный 2” | 1,50±0,03 | 1,50±0,03 | 2,75±0,04 | 3,51±0,01 |
|  | Г.звичайний | 3,38±0,01 | 3,37±0,01 | 7,53±0,01 | 3,55±0,01 |
|  | Г.східний | 2,89±0,02 | 2,05±0,02 | 7,32±0,02 | 3,88±0,01 |
|  | Г.Турчанінова | 3,12±0,02 | 1,87±0,02 | 6,83±0,01 | 4,11±0,01 |
|  | Х.звичайний | 1,82±0,01 | 1,82±0,01 | 1,34±0,01 | 2,60±0,01 |

Найбільш варіабельним в межах порядку критерієм для пагонів є вміст флавоноїдів, що коливається в 24 рази. Вміст гідроксикоричних кислот в пагонах порядку коливається в 14,8 рази. Менші коливання в межах порядку спостерігаються для вмісту дубильних речовин (в 11 разів) та суми катехінів (в 3,3 рази). Понад 2 % суми гідроксикоричних кислот містять пагони 2 видів вільхи – в.червоної та в.пухнастої (2,06±0,01% та 2,51±0,01% відповідно). Найбільший вміст флавоноїдів притаманний пагонам рослин роду вільха: понад 3 % - в пагонах в.червоної (3,12±0,01%), в.клейкої (3,08±0,01%) та в.пухнастої (3,06±0,01%) та понад 2 % - в пагонах в.Максимовичева (2,21±0,01%), в.зеленої (2,25±0,01%) та в.сірої (2,06±0,01%). Найбільший вміст дубильних речовин характерний для пагонів ліщини сорту “Дар Павленко” (6,87±0,09%) та пагонів в.червоної (6,80±0,05%). Вміст суми катехінів в пагонах рослин порядку березоцвіті становить понад 1 %. Проведені дослідження динаміки накопичення суми окислюваних фенолів, флавоноїдів та дубильних речовин в листі та корі л. звичайної дозволили встановити оптимальні терміни для заготівлі листя - початок травня – кінець липня (з точки зору накопичення флавоноїдів), протягом усього вегетаційного періоду (з точки зору вмісту решти груп фенольних сполук), а для кори - весняні місяці, а також кінець червня і серпня, що можна враховувати при встановленні термінів проріджування культивуємих ліщин.

Таблиця 7

Кількісний вміст різних груп фенольних сполук в пагонах деяких представників порядку Березоцвіті за (m=5, в %, в перерахунку на абсолютно сухий залишок)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| №п/п | Назва виду рослини | Кількісний вміст |
| суми гідроксико-ричних кислот в розрахунку на хлороге-нову кислоту | суми флавоноїдів в розрахунку на гіперозид | суми дубильних речовин в розрахунку на танін | суми катехінів в розрахунку на(-)-катехін |
|  | Б.бородавчаста | 0,90±0,01 | 0,09±0,01 | 1,89±0,01 | 2,18±0,01 |
|  | Б.вільховидна | 1,02±0,02 | 0,05±0,01 | 0,63±0,05 | 3,05±0,01 |
|  | Б.даурська | 1,08±0,01 | 0,06±0,01 | 0,65±0,03 | 2,66±0,01 |
|  | Б.новоаляскінська | 0,77±0,02 | 0,08±0,01 | 0,65±0,03 | 3,41±0,02 |
|  | Б.пухнаста | 1,00±0,02 | 0,12±0,06 | 0,93±0,03 | 2,07±0,01 |
|  | Б.ребриста | 0,96±0,02 | 0,07±0,01 | 0,82±0,02 | 3,02±0,01 |
|  | В.зелена | 1,56±0,01 | 2,25±0,01 | 3,75±0,06 | 1,51±0,01 |
|  | В.клейка | 1,72±0,01 | 3,08±0,01 | 3,44±0,05 | 1,08±0,01 |
|  | В.Максимовича | 1,90±0,02 | 2,21±0,01 | 2,84±0,08 | 1,96±0,01 |
|  | В.пухнаста | 2,51±0,01 | 3,06±0,01 | 3,14±0,08 | 1,46±0,01 |
|  | В.сіра | 1,91±0,02 | 2,06±0,01 | 3,47±0,05 | 1,64±0,01 |
|  | В.червона | 2,06±0,01 | 3,12±0,01 | 6,80±0,05 | 1,61±0,01 |
|  | Л.звичайна | 0,27±0,01 | 0,17±0,01 | 3,03±0,07 | 3,71±0,01 |
|  | Л.манчжурська | 0,24±0,02 | 0,16±0,02 | 3,67±0,08 | 3,53±0,03 |
|  | “Дар Павленко” | 0,30±0,02 | 0,15±0,01 | 6,87±0,09 | 3,32±0,03 |
|  | Г.звичайний | - | 0,14±0,01 | 5,34±0,05 | 1,98±0,01 |
|  | Х.звичайний | 0,17±0,01 | 0,13±0,01 | 3,73±0,04 | 2,46±0,01 |

Примітка: “-“ – кількісний вміст неможливо визначити із-за незначної кількості сполук.

Результати кількісного визначення ряду груп БАР були використані при розробці проектів АНД на сировину.

**Розробка технології отримання біологічно активних субстанцій з рослин порядку березоцвіті (глава 5).** Першим етапом роботи було визначення технологічних параметрів сировини – листя та кори найпоширеніших представників порядку. Результати наведені в табл.8. Наступним етапом досліджень явився вибір оптимальних технологічних параметрів процесу отримання густих екстрактів з листя г.звичайного, листя б.бородавчастої, кори в.клейкої. Математичне планування експерименту за допомогою статистичної графічної системи STATGRAPHICS Plus for Windows дозволило вибрати оптимальні умови отримання густого екстракту з листя г.звичайного: співвідношення сировина-екстрагент – 1:10, час настоювання – 24 години, кратність зливів – 2, вид екстрагенту – 35 %-вий спирт етиловий. При сполученні цих рівнів факторів вихід екстракту сягає 25,51 %, а вміст суми окислювальних фенолів (в розрахунку на абсолютно суху речовину – 8,36 %, що становить понад 88% від їх вмісту в екстракті, що отриманий за оптимальних умов вилучення цієї групи сполук.

Вперше нами була розроблена технологічна схема отримання густого екстракту листя б.бородавчастої. За виходом суми окислювальних фенолів оптимальні рівні вивчаємих параметрів отримання екстракту з листя б.бородавчастої становлять: співвідношення сировина-екстрагент – 1:11, час настоювання – 36 годин, кратність зливів – 3, вид екстрагенту – 50 %-вий спирт. При сполученні цих рівнів факторів вихід екстракту становить 17,23 %, а вміст суми окислювальних фенолів (в розрахунку на абсолютно суху речовину) сягає 9,06 %.Був обраний оптимальний екстрагент для вилучення біологічно активних сполук з кори в.клейкої. Для екстрагування використовували (у ряду збільшення полярності): *н-*бутиловий спирт, ацетон, 96% етиловий спирт, 70% етиловий спирт, вода. Оптимальним екстрагентом обраний 70% спирт етиловий.Виходячи з отриманих даних встановили наступні оптимальні умови вилучення екстрактивних речовин та суми окислювальних фенолів з кори в. клейкої: співвідношення сировина: екстрагент – 1:15, температура екстракції 70оС, вид розчинника – 70% етиловий спирт. Вдосконалено технологію отримання альтану-субстанції з суплідь в.клейкої та в.сірої. При цьому з технологічного циклу виключений такий небезпечний розчинник як етиловий ефір оцтової кислоти та збільшений вихід кінцевого продукту з 4-7 % до 8-10 %. Вперше розроблена технологія одержання елгацину-субстанції з відходів виробництва «Альтану»-субстанції. Вперше запропоновано єдину схему комплексної переробки сировини при отриманні субстанцій альтану та елгацину.

Розроблено проект технологічного регламенту виробництва елгацину-субстанції з суплідь в. клейкої. Розроблено пусковий регламент на виробництво альтану ПУР 64-23518596-173-98. Технології отримання густих екстрактів з листя б.бородавчастої та кори в.клейкої оформлено проектами технологічних регламентів та апробовано в умовах ТОВ “Фармацевтична фірма “Здоров’я”.

**Стандартизація сировини рослин порядку березоцвіті та отриманих з неї біологічно активних субстанцій (глава 6)**

*Порівняльне морфолого-анатомічне і гістохімічне вивчення вегетативних органів представників порядку березоцвіті.*За даними мікроскопічних досліджень вегетативних органів 35 видів *Betulaсеае* та 12 видів *Corylасеае* визначений анатомічний профіль родів береза (*Betula*)*,*вільха (*Alnus Mill.*), ліщина (*Corylus L.*), граб (*Carpinus L.*), хмелеграб (*Ostrya*). За діагностичні обрані такі ознаки: для листка – анатомічна будова пластинки і черешка; щільність розміщення продихів; тип продихового апарату; наявність, тип, характер і щільність розміщення трихом, їх морфологія; ступінь розвинутості механічного кільця в центральній жилці та черешку; для стебла – обрис у поперечному розрізі; ступінь та характер опушеності; морфологія трихом; характер розміщення провідних і механічних тканин; чисельність, тип і локалізація кристалів оксалату кальцію; розвиненість і обрис серцевини. проведені дослідження дозволили назвати мікроскопічні діагностичні ознаки листя і пагонів найпоширеніших і перспективних для використання видів порядку: представників родини березові - б.бородавчастої та б.пухнастої, в.клейкої та в.сірої; представників родини ліщинові – л.звичайної, г.звичайного та х.звичайного.

*Визначення числових показників сировини та отриманих біологічно активних субстанцій.*При стандартизації густого екстракту кори в.клейкої виникла проблема розробки методики кількісного визначення діючих речовин альникортину (3,4-(1’-дегідрогексагідроксидифеноіл)-D-ксилоза)) та альникортолу (3,4-(1’-гідрогексагідроксидифеноіл)-β-D-ксилоза)), що виділені нами в індивідуальному стані з густого екстракту кори в.клейкої (див. табл.1). Були отримані УФ-спектри цих речовин, що приведені на рис.2. Аналіз УФ-спектрів показав (див.рис.2), що альникортин та альникортол мають максимуми поглинання при довжині хвилі 283 нм. Виходячи з того, що поведінка обох сполук в УФ-області спектру не відрізняється, перерахунок вмісту похідних 1’ – дегідрогексагідроксидифенової кислоти було вирішено вести на загальну суму альникортину та альникортолу.

## Вперше розроблену методику спектрофотометричного визначення апробовано в 5 серіях густого екстракту кори в.клейкої. Кількісний вміст похідних 1’-дегідрогексагідроксидифенової кислоти становить не менш 42 % (див. табл.9). Отримані результати використані при розробці проекту АНД на густий екстракт кори в.клейкої. Нами вперше розроблено оригінальну методику кількісного визначення елагової кислоти в елгацині-субстанції, що отримана при комплексній переробці суплідь в.клейкої та в.сірої в процесі отримання альтану-субстанції. Результати кількісного визначення елагової кислоти в 5 серіях елгацину-субстанції з суплідь в.клейкої та в.сірої приведені в табл. 10. Вміст елагової кислоти в перерахунку на суху речовину складає не менш ніж 60 %. Також методика кількісного визначення елагової кислоти апробована на елгацині-субстанції, що отримана з альтернативних видів сировини – листя та кори рослин порядку березоцвіті. З даних витікає, що рослини порядку березоцвіті можуть бути джерелами отримання елгацину-субстанції в плані розширення сировинної бази. Нами проведено визначення ряду груп фенольних сполук в густих екстрактах, що отримані нами з рослин порядку березоцвіті. Результати наведені в табл.11.

## Рис.2. УФ-спектри альникортину (І), альникортолу (2), сумарного їх розчину (3) та розчину густого екстракту (0,005%) (4) кори в.клейкої

0,1

0.2

0.3

0.4

0.5

0.6

0.7

0.8

0.9

1,0

1,1

1,2

1,3

1,4

1,5

200

220

240

260

280

300

320

340

# D

λ

1

2

3

4

### Таблиця 9

Визначення кількісного вмісту похідних 1’-дегідрогексагідроксидифенової

кислоти в 5 серіях густого екстракту з кори в. клейкої

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| №серії | Втрата в вазі при висушуванні, % | Вміст похідних 1’-дегідрогексагідроксидифенової кислоти, в розрахунку на суму альникортину та альникортолу, % від абсолютно сухого залишку |
| 1 | 21,54 | 42,80±0,04 |
| 2 | 22,64 | 43,29±0,07 |
| 3 | 20,51 | 43,26±0,08 |
| 4 | 19,59 | 43,05±0,04 |
| 5 | 18,60 | 43,19±0,05 |

*Вивчення біологічної активності субстанцій, що отримані з рослин порядку березоцвіті.*Цитотоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну та сперміцидну дію субстанцій досліджували на кафедрі фізіології НФаУ під керівництвом проф. Л.М.Малоштан. Аналіз результатів показав, що всі субстанції проявляють антиоксидантну та мембраностабілізуючу активність, але в різній мірі.

## Загальною закономірністю є значніший ефект, що мають густі екстракти з листя в порівнянні з густими екстрактами кори рослин тих же видів. Найкращу антиоксидантну і

Таблиця 10

Результати визначення кількісного вмісту елагової кислоти в елгацині-субстанції спектрофотометричним методом в перерахунку на елагову кислоту-стандарт (m=5, в % в розрахунку на абсолютно суху речовину)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Серії комплексу  | Наважка, г | Оптична густина | Знайдено Е 1%/1 см | Кількісний вміст, % |
|  | Стандарт ЕК(фірма «Fluka») | 0,0096 | 0,65 | 340 | 98,05±0,01 |
|  | 110496 | 0,0128 | 0,33 | - | 65,02±0,06 |
|  | 201097 | 0,0106 | 0,63 | - | 91,21±0,06 |
|  | 140598 | 0,0103 | 0,44 | - | 68,81±0,06 |
|  | 190898 | 0,0111 | 0,54 | - | 78,17±0,05 |
|  | 251198 | 0,0118 | 0,38 | - | 65,07±0,05 |

Таблиця 11

Стандартизація густих екстрактів з представників порядку березоцвіті за вмістом різних груп фенольних сполук (m= 5, в %, в перерахунку на абсолютно сухий залишок)

|  |  |
| --- | --- |
| Густі екстракти | Кількісний вміст  |
| суми окислювальних фенолів | суми гідроксикоричних кислот в розрахунку на хлорогенову кислоту | суми флавоноїдів в розрахунку на гіперозид | суми дубильних речовин в розрахунку на танін | суми катехінів в розрахунку на (-)-катехін |
| листя берези | 16,18+0,07 | 6,02+0,02 | 4,16+0,01 | 2,02+0,01 | 2,67+0,10 |
| листя вільхи | 24,33+0,19 | 5,21+0,01 | 0,12+0,01 | 11,07+0,01 | 2,23+0,03 |
| кори вільхи | 64,37±0,25 | 4,15±0,01 | 0,12+0,01 | 10,58±0,01 | 7,60±0,04 |
| листя ліщини | 16,56+0,47 | 6,20+0,02 | 1,38+0,01 | 7,55+0,01 | 0,72+0,06 |
| листя грабу | 32,85+0,09 | 6,86+0,01 | 4,97+0,01 | 16,44+0,01 | 3,14+0,09 |

мембраностабілізуючу активність проявляє густий екстракт листя л.звичайної. Всі субстанції, що досліджувалися, проявляють сперміцидну активність. Найзначнішу сперміцидну активність мають густі екстракти кори та листя в.клейкої листя г.звичайного. Доклінічні випробування густого екстракту листя б.бородавчастої, альтану та елгацину проводилися в ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф Л.В.Яковлевої. Густий екстракт листя б.бородавчастої, проявив найбільшу гіпоазотемічну активність в дозі 7 мг/кг, при нефропатії, викликаній хроматом калію, що супроводжується набряком нирок, підвищенням в крові тварин рівня сечовини та креатиніну, густий екстракт листя б.бородавчастої покращує загальний стан тварин, зменшує набряк, знижує рівень продуктів азотистого обміну. Альтан у серії експериментів виявив виражені антиоксидантні, противиразкові, протизапальні, радіопротекторні та імуномодулюючі властивості при добрій переносимості препарату, що дозволяє рекомендувати альтан як ефективний препарат для лікування захворювань кишечника. Доведено наявність у елгацину вираженої кардіопротекторної дії, яка реалізується завдяки втручанню його діючих речовин у процеси окисного метаболізму міокарду. Складовими кардіопротекторної дії елгацину є антиаритмічний, антиішемічний та помірний антиангінальний ефекти. Елгацин рекомендується до застосування у традиційних схемах лікування кардіопатологій ішемічного та дисметаболічного генезу як засіб супутньої (метаболічної) терапії, а також для первинної профілактики атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Застосування елгацину у практичній кардіології як препарату вибору сприятиме підвищенню ефективності терапії ішемічної хвороби серця, зокрема стенокардії ІІ і ІІІ функціонального класів.

**висновки**

1. Вперше в Україні проведено комплексне порівняльне фармакогностичне вивчення рослин порядку березоцвіті, які належать до 33 видів роду береза, 9 видів роду вільха, 6 видів та 3 сортів роду ліщина, 3 видів роду граб та 2 видів роду хмелеграб. Створено теоретичне та практичне підгрунтя для подальшої розробки на їх основі нових лікарських засобів.
2. З листя, пагонів, кори рослин роду береза, вільха, ліщини, граб та хмелеграб та з біологічно активних субстанцій в індивідуальному стані виділено 111 речовин. З використанням сучасних фізичних, фізико-хімічних та хімічних методів встановлена структура вилучених сполук та ідентифіковано з 51 сполукою. Також ідентифікованіо 23 жирні кислоти, 16 амінокислот, 27 сполук мінеральної природи.
3. Вперше з рослин порядку виділені яблучна, лимонна та щавлева кислоти, кефалін, стигмастерин, лютеїн. Вперше виділені похідні елагової кислоти з альтану, що отриманий за вдосконаленою технологією, вперше виділені похідні 1’-дегідрогексагідроксидифенової кислоти з густого екстракту кори вільхи, кумарини, ксантони , гіперозид з густого екстракту листя в. клейкої, гіперозид – з густих екстрактів листя б. бородавчастої, листя г. звичайного.
4. Визначено якісний склад та кількісний вміст таких груп БАР як:
* фракцій полісахаридів (водорозчинних полісахаридів, пектинових речовин та геміцелюлоз), що виділені з кори та листя вільхи клейкої та ліщини звичайної, а також зелених і зрілих суплідь вільхи клейкої;
* жирних кислот в листі берези бородавчастої та берези пухнастої в порівнянні з листям ліщини звичайної, а також в сережках ліщини звичайної і в корі 4 видів ліщин (ліщини звичайної, ліщини різнолистої, ліщини манчжурської та ліщини ведмежої). Переважаючими компонентами для всіх вивчаємих видів сировини є ненасичені жирні кислоти, а з них – для листя вивчаємих рослин ліноленова, а для кори – лінолева;
* замінних та незамінних амінокислот в листі берези бородавчастої двох термінів заготівлі (травневого та серпневого), листі берези пухнастої та сережках, листі і корі ліщини звичайної;
* мінеральних сполук в листі та пагонах представників 10 видів роду береза, 9 видів роду вільха та 5 видів роду ліщина, а також в густому екстракті кори в. клейкої в порівнянні з корою та грунтом;
* вперше визначено кількісний вміст хлорофілів та каротиноїдів за допомогою спектрофлуореметричного методу аналізу в отриманих ліпофільних комплексах з листя берези бородавчастої, вільхи клейкої, ліщини звичайної та граба звичайного;
* проведено визначення кількісного вмісту токоферолів , вітамінів В1, В2 та РР в листі берези бородавчастої та берези пухнастої, сережках, листі та корі ліщини звичайної, а також в корі л.різнолистої, ліщини манчжурської та ліщини ведмежої. Перспективним в цьому плані є листя б.бородавчастої, що містить ці групи сполук в переважаючій кількості (33,64 мг%, 0,67 мг%, 1,45 мг% та 0,79 мг % відповідно);
* проведено визначення кількісного вмісту суми органічних кислот в розрахунку на яблучну кислоту та аскорбінової кислоти в свіжому та повітряно-сухому листі найпоширеніших представників порядку березоцвіті – берези бородавчастої, вільхи клейкої, ліщини звичайної та грабу звичайного. Вміст аскорбінової кислоти значно нижчий за вміст суми органічних кислот. Понад 1 % суми органічних кислот містить повітряно-сухе листя берези бородавчастої (1,176+0050 %) та вільхи клейкої (1,098+0,024 %). Повітряно сухе листя вільхи клейкої містить 0,142+0,027 % (більш за решту видів повітряно сухої сировини);
* вперше визначено динаміку накопичення суми окислювальних фенолів, дубильних речовин в корі ліщини звичайної та суми окислювальних фенолів, флавоноїдів та дубильних речовин в листі ліщини звичайної. Встановлені оптимальні терміни заготівлі сировини.
1. Вперше визначено технологічні параметри сировини листя та кори берези бородавчастої, вільхи клейкої, ліщини звичайної та грабу звичайного. Вдосконалена технологія отримання альтану-субстанції та вперше розроблена технологія отримання елгацину-субстанції з суплідь вільхи клейкої та вільхи сірої. Остання з метою розширення сировинної бази апробована на альтернативних видах рослинної сировини – корі вільхи клейкої, корі ліщини звичайної і корі грабу звичайного. Розроблені оптимальні технології отримання густих екстрактів з листя берези, кори вільхи та листя грабу.
2. Запропоновано для впровадження комплексну технологію переробки суплідь в.клейкої та в.сірої, що поєднує вдосконалену технологію отримання альтану-субстанції та елгацину субстанції. Доведена тотожність субстанції альтану, що отримана за новою технологією до альтану, який отримувався за попередньою технологією.
3. З метою стандартизації сировини та отриманих біологічно активних субстанцій:
* досліджено анатомічну будову вегетативних органів 35 видів *Betulaсеае* та 12 видів *Corylасеае*, що дозволило визначити анатомічний профіль родів береза (*Betula*)*,*вільха (*Alnus Mill.*), ліщина (*Corylus L.*), граб (*Carpinus L.*), хмелеграб (*Ostrya).* Для видів сировини, найперспективнішихщодо отримання біологічно активних субстанцій, виявлені мікроскопічні і гістохімічні діагностичні ознаки. Отримані дані та результати встановлення локалізації поліфенольних сполук в сировині використані при розробці проектів АНД на рекомендовану рослинну сировину;
* вперше в вивчаємих рослинних об’єктах та отриманих густих екстрактах проведено кількісне визначення: суми окислювальних фенолів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, суми дубильних речовин та катехінів;
* вперше розроблено методики кількісного визначення похідних 1’-дегідрогексагідроксидифенової кислоти спектрофотометричним методом в розрахунку на альнікортин в густому екстракті з кори вільхи та кількісного визначення елагової кислоти в елгацині-субстанції, що отримані з суплідь вільхи клейкої та вільхи сірої, кори вільхи клейкої, кори грабу звичайного, кори ліщини звичайної.
1. Вивчено на моделях in vitro та in vivo біологічна активність отриманих біологічно активних субстанцій. Встановлена їх мембраностабілізуюча, цитотоксична та антиоксидантна дія, що підтверджує перспективність подальших досліджень препаратів з листя берези як перспективних сечогінних та гіпоазотемічних засобів, препаратів з кори вільхи як потенційних кровоспинних та контрацептивних засобів, препаратів з листя ліщини звичайної як мембраностабілізуючих, протизапальних засобів.
2. Розроблено АНД на альтан-субстанцію (Реєстраційне посвідчення № UA/2094/01/01 (Наказ МОЗ України №537 від 5.11.04р.), проекти АНД на сировину:“Листя берези бородавчастої”, “Кора вільхи клейкої”; “Листя грабу звичайного”, а також на субстанції “Густий екстракт листя берези”, “Густий екстракт кори вільхи”, “Густий екстракт листя грабу” та елгацин-субстанцію. Розроблений пусковий регламент на виробництво альтану ПУР 64-23518596-173-98. Проекти технологічних регламентів отримання густих екстрактів з листя берези та кори вільхи апробовані в умовах ТОВ “Фармацевтична фірма “Здоров’я”. Лікарські форми з альтаном-субстанцією, що отримана за вдосконаленою технологією, випускаються промисловістю.
3. Результати роботи впроваджено в навчальний процес Національного фармацевтичного університету, Запорізького державного медичного університету, Тернопільского державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

**Основні результати, одержані під час виконання роботи, відображено у публікаціях:**

1. Вуглеводи вегетативних та генеративних органів Alnus glutinosa (L.) Gaertn. /О.В.Радько, В.М.Чушенко, О.П.Хворост, А.Г.Cербін // Вісник фармації. –1995. -№1-2. -С.112-113 (Хворост О.П. здійснювала фракціюнування вуглеводів, приймала участь в інтерпретації отриманих даних та написанні статті).
2. Кількісний вміст флавоноїдів в рослинах роду ліщина /Т.М.Гонтова, О.П.Хворост, В.В.Бєліков, А.Г.Сербін //Фармац.журн. –1995. -№6. –С.65-66. (Хворост О.П. провела апробацію методики кількісного визначення сполук флавоноїдної природи в органах рослин роду ліщина, приймала участь в написанні статті).
3. Гонтова Т.М., Хворост О.П., Сербін А.Г.Жирнокислотний склад ліщини звичайної//Фармац.журн. –1996. -№5. –С.69-74. (Хворост О.П. здійснювала постановку задач, приймала участь в інтерпретації отриманих даних та написанні статті).
4. Хворост О.П., Малый В.В., Сербин А.Г. Эллаговая кислота, распространенность в растительном мире и аспекты биологической активности. //Провизор. –1998. -№21. –С.36-37. (Хворост О.П. проаналізувала та узагальнила літературні дані).
5. Альтан – новое отечественное средство ранозаживляющего, противовоспалительного, антимикробного действия / А.Г.Сербин Л.В., Яковлева, О.П.Хворост, Е.В.Гладух, Н.Ф.Комиссаренко, В.С.Бондарь, В.В.Болотов, А.С.Шоломай //Провизор. –1998. -№9. –С.40-41.(Хворост О.П. приймала участь в розробці технології отримання альтану та написанні статті).
6. Хворост О.П., Малый В.В., Сербин А.Г. Поиск новых растительных источников эллаговой кислоты //Фармаком. –1998. -№6. –С.44-46. (Хворост О.П. розробила методику вилучення елагової кислоти та апробувала її на ряді рослинних об’єктів, приймала участь в написанні статті).
7. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербин А.Г.Количественное определение дубильных веществ в различных экстрактах коры Alnus glutinosa (L.) Gaertn. //Фізіологічно активні речовини. –1999.(Хворост О.П. здійснено постановку задач дослідження та аналіз отриманих результатів).
8. Динаміка накопичення флавоноїдів у листках та корі ліщини звичайної /Т.М.Назаренко, О.П.Хворост, А.Г.Сербін, В.В.Беліков //Фармац.журн.-2000. -№3. –С.93-94.(Хворост О.П. приймала участь в дослідженнях, аналізі результатів та підготовці статті).
9. Количественное определение дубильных веществ в растениях рода лещина /Т.Н.Назаренко, О.П.Хворост, В.В.Беліков, А.Г.Сербін //Фармаком, 2001. -№1. –С.64-67. (Хворост О.П. здійснювала підготовку та планування експерименту, приймала участь в написанні статті).
10. Анатомічна будова, вивчення амінокислотного та мікроелементного складу листя берези бородавчастої /В.С. Кисличенко, О.І.Борисенко, О.П.Хворост, Л.С.Картмазова //Вісник фармації. –2002. -№ 4 (32). -С.23-27. (Хворост О.П. здійснювала постановку задач дослідження, провела вивчення анатомічної будови, приймала участь в написанні статті).
11. Кисличенко В.С., Хворост О.П., Борисенко О.І. Вивчення жирнокислотного та вітамінного складу листя берези бородавчастої та берези пухнастої //Зб.наук. праць співробітн. КМАПО ім.П.Л.Шупика. 2002. –вип.11, кн.2. –С.665-670.(Хворост О.П.приймалал участь в кількісному визначенні, в обговоренні експериментальних даних та підготовці статті).
12. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербин А.Г. Вибір оптимальних технологічних параметрів отримання густого екстракту з кори вільхи клейкої //Фармац.журн. –2002. №3. –С.83-86. (Хворост О.П. приймала участь в плануванні та проведенні досліджень, обробці отриманих результатів та написанні статті).
13. .Хворост О.П, Гречин П.В., Сербин А.Г. Визначення елементного складу органів вільхи клейкої в порівнянні з грунтом та одержаним густим екстрактом //Медичн.хімія.-2002. №2. –С.66-70. (Хворост О.П. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в проведенні есперименту та підготовці статті).
14. Гонтова Т.М., Хворост О.П., Сербін А.Г. Локалізація поліфенольних сполук в пагонах рослин роду Corylus L. //Медичн.хімія.-2002. №3. –С.72-74. (Хворост О.П. приймала участь в проведенні досліджень, узагальненні результатів та написанні статті).
15. Хворост О.П., Малий В.В., Сербін А.Г.Кількісне визначення дубильних речовин у пагонах ряду декоративних та плодово-ягідних рослин //Фізіологічно активні речовини.–2002. -№2(34). –С.38-40. (Хворост О.П. здійсювала постановку задач дослідження, приймала участь у виконанні аналітичної частини та підготовці статті).
16. Гонтова Т.М., Хворост О.П., Сербін А.Г. Анатомічна будова пагонів рослин роду Corylus L.//Фармац.журн. –2002. №6. –С.86-88. (Хворост О.П. виконала вивчення анатомічної будови пагонів ліщин, приймала участь в узагальненні результатів та підготовці статті).
17. Хворост О.П. Локалізація поліфенольних сполук в пагонах рослин роду Betula L.//Медичн.хімія.-2003. Т.5, № 2. –С.304-308.
18. Хворост О.П. Анатомо-гістохімічне дослідження пагонів та листків двух видів хмелеграбу //Збірка праць Запоріжзького держ.мед. універ. –Запоріжжя. –2003. –С.110-111.
19. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербин А.Г. Кількісне визначення різних груп фенольних сполук в органах вільхи клейкої //Фармац.журн. –2003. -№ 4. –С.82-84. (Хворост О.П. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в кількісному визначенні та підготовці статті).
20. Розробка методики кількісного визначення похідних 11-дегідрогескагідроксидифенової кислоти /О.П.Хворост, П.В.Гречин, А.Г.Сербин, В.С.Бондар //Фармац. журн. –2003. -№5, -С.88-92.(Хворост О.П. приймала участь в постановці задач дослідження, розробці та апробації методики, написанні статті).
21. Хворост О.П. Дослідження анатомічної будови листків рослин роду береза Betula L. s.l. (Betulaceae) //Зб.наук. пр. співроб. КМАПО ім.П.Л.Шупика. - 2003. – Вип.12, кн. 2. –С.835-840.
22. Хворост О.П., Гречин П.В., Сербин А.Г. Анатомо-гістохімічне вивчення підземних органів вільхи клейкої //Медичн.хімія. –2003. –Т.5, №3. –С.110-112. (Хворост О.П. приймала участь в виконанні експерименту, обробці отриманих даних та підготовці статті).
23. Хворост О.П., Гонтова Т.М. Динаміка накопичення суми окислювальних фенолів та дубильних речовин в корі та листках ліщини звичайної //Фармац.журн. –2003. №6. -С.86-88. (Хворост О.П. приймала участь в проведенні експерименту, обговоренні отриманих даних та написанні статті).
24. Хворост О.П. Визначення елементного складу вегетативних органів деяких представників роду береза//Збірка праць Запоріжзького держ.мед. універ. Вип.ХІІ., т.3. –Запоріжжя. –2004. –С.
25. Хворост О.П., Гонтова Т.М. Дослідження елементного складу вегетативних органів рослин роду ліщина //Збірка праць Запоріжзького держ.мед. універ. –Запоріжжя. 2004. Вип.12., т.3 ––С.301-304. (Хворост О.П. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в узагальненні отриманих даних та написанні статті).
26. Хворост О.П., Сербин А.Г. Изучение особенностей анатомического строения черешков растений рода Betula L. s.l. (Betulaceae)//В сб. “Современные вопросы фармакогнозии.” Вып. 1. Ярославль, 2004. –С.307-314.(Хворост О.П. виконала експериментальну частину, описала отримані результати, написала статтю).
27. Хворост О.П. Порівняльна оцінка вмісту суми органічних кислот та аскорбінової кислоти в свіжих та сухих листях представників порядку березоцвіті Betulales//“Фітотерапія.Часопис” 2005, №.1 –С.48-51.
28. Хворост О.П. Рослини порядку березоцвіті – перспективні джерела лікарської сировини//Медичн. хімія. –2005. №.4. –С.94-95.

**Патенти:**

1. Патент України № 23109 А А61К35/78“ Спосіб. одержання елагової кислоти”/О.П.Хворост, Л.В.Яковлева, А.Г.Сербін. №95083763;Заявл.11.08.95; Опубл.30.06.98. Бюл.№6. (Хворост О.П. приймала участь в патентному пошуку, розробила методику одержання елагової кислоти, оформила патент).
2. Патент України № 44321 7 А61К35/78, С07Н3/02 “Спосіб отримання суми поліфенолів”/ Л.В.Безпалько, Т.М.Крицька, А.С.Шаламай, Т.Н.Бікбулатова, А.Г.Сербін, О.П.Хворост, Л.В.Яковлева, Є.О.Сова, Є.В.Гладух, В.С.Бондар, І.А.Зупанець, В.П.Черних. № 97126167; Заявл. 19.12.1997; Опубл. 15.02.2002. Бюл. № 2. (Хворост О.П. приймала участь в дослідженнях).
3. Патент України № 64074 А А61К35/78, А61К9/20 “Кардіопротекторний антиоксидантний засіб “елгацин”/ Т.Н.Бікбулатова, А.С.Шаламай, Л.В.Безпалько, Є.О.Сова, В.П.Черних, Л.В.Яковлєва, О.П.Хворост, Т.С.Сахарова, С.А.Малиновська, Є.В.Гладух і О.К.Івахненко.- № 2002086603; Заявл. 08.08.2002; Опубл.16.02.2004. –Бюл.№2. (Хворост О.П. приймала участь в дослідженнях та оформленні патенту).
4. Патент України № 56771 А61К 35/67. Спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу /Хворост О.П., Гречін П.В., Мироненко Л.Г., Гладух Є.В., Сербін А.Г., Маркова В.М., Малоштан Л.М., Ждамарова Л.А. - № 2002097205; Заявл. 05.09.2002; Опубл. 15.05.2003,Бюл. № 5. (Хворост О.П. приймала участь в розробці способу отримання, патентному пошуку та оформленні патенту).
5. Патент України № 66162 А61К35/67 “Фармацевтична композиція з антимікробною, зокрема протидифтерійною, цитотоксичною, гемостатичною дією та її варіанти” /Є.В.Гладух, О.П.Хворост, Л.М.Малоштан, А.Г.Сербін. - № 2003087459; Заявл.07.08.2003 ; Опубл. 15.04.2004. Бюл.№4.(Хворост О.П. приймала участь в дослідженнях та оформленні патенту).
6. Патент України № 66635 А 7 А61К35/67 “Контрацептивний засіб з антимікробною дією” / О.П.Хворост, Є.В.Гладух, Л.М.Малоштан. - № 200308783; Заявл.13.08.2003; Опубл. 17.05.2004. Бюл. №5. (Хворост О.П. приймала участь в дослідженнях та оформленні патенту).
7. Патент України № 8568 7 А61К35/78 “Засіб з протизапальною та антимікробною дією” /О.І.Нещерет, Н.С.Чорна, О.П.Хворост, В.С.Кисличенко, Л.В.Яковлєва. -№ u 2005 00032; Заявл.04.01.2005; Опубл. 15.08.2005. Бюл.№8. (Хворост О.П. приймала участь в дослідженнях та оформленні патенту).

Матеріали з’їздів та конференцій

1. Гонтовая Т.Н., Хворост О.П., Сербин А.Г. К изучению рода лещина// Тез.докл. науч.-практ. конф. “Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств”. -Харьков, 1995. –С.5-6.
2. Антибактериальная активность полисахаридов, полученных из коры и листьев лещины обыкновенной /Т.Н. Гонтовая, Т.П. Осолодченко, Ю.Л. Волянский, О.П. Хворост, А.Г. Сербин// Тез.доп. международн. Конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. И.И.Мечникова ”Идеи И.И.Мечникова и развитие современного естествознания”. - Харьков, 1995. –С.80-81.
3. Гонтова Т.М., Хворост О.П., Сербін А.Г. Вивчення біологічно активних сполук вегетативних органів рослин роду ліщина// Тез. доп. наук.-практ.конф. , присвяч 75-річчю УкрФА «Досягнення сучасної фармації – в медичнк практику». –Харків, 1996. –С.189-190.
4. Хворост О.П., Сербін А.Г. Пошук нових рослинних джерел елагової кислоти// Тез. доп. наук.-практ.конф., присвяч 75-річчю УкрФА «Досягнення сучасної фармації – в медичнк практику». –Харків, 1996. –С.240-241.
5. Хворост О.П., Малый В.В., Сербин А.Г. Современные направления исследования танинов// Междунар. сбор. науч. тр. по созд. и апробации лек. средств “Лекарства – человеку”. - М., 1997. –Т.4. –С.456-466.
6. Хворост О.П., Малий В.В., Сербін А.Г. Пошук нових рослинних джерел поліфенольних сполук// Тез. доп. 4-ої міжнар. конф з мед. ботаніки. –Київ, 1997. –С.414.
7. Хворост О.П., Малий В.В., Сербін А.Г. Танідоносні рослини вітчизняної флори //Тез.доп. V Національного з’їзду фармацевтів України в зб.:”Досягнення сучасної фармації та перспективи ї розвитку у новому тисячолітті”: – Х., УкрФА. – С.316.
8. Гречін П.В., Хворост О.П. Густий екстракт кори вільхи клейкої як перспективна субстанція для створення лікарських препаратів// В зб. тез ІХ Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, присв. 25-річчю СФУЛТ. – Луганськ-Київ-Чікаго. - С.26-27.
9. Хворост О.П. Вивчення локалізації природних сполук в тканинах органів вільхи клейкої// Тез.доп. Всеукр. наук.-практ. конф. “Фармація ХХІ століття”. –Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2002. –С.99.
10. Зарудко І.М., Борисенко О.І., Хворост О.П. Листя берези бородавчастої – перспективна лікарська сировина// Тез. доп. міжнар.наук. – практ. конф. “Фітотерапія в реабілітації хворих”. – Київ, 2003 – С.94.
11. Хворост О.П. Дослідження анатомічної будови пагонів рослин роду граб Caprinus L.// Тез. доп. III міжнар. наук. – практ. конф. “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” Ч.1. – Х.: Вид-во НФаУ, 2003 – С.305.
12. Борисенко О.І., Кисличенко В.С., Хворост О.П. Дослідження комплексу ліпофільних сполук листя берези бородавчастої// Тез. доп. наук.-практ. конф. «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок» – Тернопіль, 2004. – С.84.
13. Хворост О.П. Кількісний вміст сполук катехінової природи в рослинах роду Alnus L. s.l.//Тез.доп. VI Національного з′їзду фармацевтів України „Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України”. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 790.

**Хворост О.П.** Фармакогностичне вивчення рослин порядку березоцвіті та створення нових біологічно активних субстанцій різної спрямованості дії. –Рукопис.

 Дисертація на здобуття ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Дисертація присвячена вирішенню проблеми створення нових біологічно активних субстанції актуальної спрямованості біологічної дії шляхом системного цілеспрямованого фармакогностичного дослідження рослин порядку березоцвіті (родів береза та вільха родини березові та родів ліщина, граб та хмелеграб родини ліщинові). Вперше в Україні проведено комплексне порівняльне фармакогностичне вивчення 57 видів вищезгаданих родів, на підставі визначення ряду числових показників обрані найбільш перспективні для подальшого дослідження. Вивчено хімічний склад рослин та субстанцій, визначено кількісний вміст ряду груп БАР в рослинах порядку березоцвіті. Проведено стандартизацію сировини та субстанцій. Дослідженнями аспектів біологічної дії показано перспективність розробки засобів на основі отриманих субстанцій. Доведено антиоксидантну, противиразкову, протизапальну, імуномодулюючу дію альтану, що входить до складу таблеток і мазі, та кардіопротектрону дію елгацину. Вперше запропоновано сумісну схему комплексної переробки суплідь вільхи клейкої та вільхи сірої, що поєднує вдосконалену технологію отримання альтану-субстанції та технологію отримання елгацину-субстанції. Розроблено пусковий регламент та АНД, альтан за вдосконаленою технологією впроваджений у виробництво. Розроблено проекти технологічних регламентів отримання густих екстрактів з листя берези бородавчастої та кори вільхи клейкої. Розроблено 8 проектів АНД (3 на сировину, 5 – на субстанції).

Ключові слова: фармакогностичне, хімічне, анатомо-гістохімічне, фармакологічне дослідження; порядок березоцвіті; родини: березові, ліщинові, роди: береза, вільха, ліщина, граб, хмелеграб, фенольні сполуки, біологічно активні субстанції, стандартизація, антиокисидантна, сперміцидна, мембраностабілізуюча, гіпоазотемічна активність.

**Хворост О.П.** Фармакогностическое изучение растений порядка березовые и создание новых биологчески аткивных субстанций разной направленности действия. –Рукопись.

 Диссертация на соискание степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия.

 Диссертация посвящена решению проблемы создания новых биологически активных субстанций актуальной направленности действия путем системного целенаправленного фармакогностического исследования растений порядка березовые (родов береза и ольха семейства березовые и родов лещина, граб, хмелеграб семейства лещиновые). Впервые в Украине проведено комплексное сравнительное фармакогностическое изучение 57 видов вышеупомянутых родов, на основании определения ряда числовых показателей выбраны наиболее перспективные для дальнейшего исследования. Изучен химический состав растений и биологически активных субстанций, проведено количественное определение содержания ряда групп БАВ в растениях порядка березовые. Из листьев, коры и побегов растений родов береза, ольха, лещина, граб, хмелеграб и полученных биологически активных субстанций в индивидуальном состоянии выделено 111 веществ, идентифицированных с 4 органическими кислотами, с 11 производными фенолкарбоновых кислот, 4 оксикоричніми кислотами, 2 ксантонами, 3 кумаринами, 8 веществами флавоноидной природы, 4 катехинами, 2 фосфолипидами, 2 стеринами, 6 тритерпеноидами, 2 производными порфириновой природы и 3 каротиноидами. Также идентифицировано 23 жирные кислоты, 16 аминокислот, 27 макро- и микроэлементов. Впервые из растений порядка березовые выделены лимонная, яблочная, щавелевая кислоты, кефалин, стигмастерин и лютеин. Определено содержание жирных кислот, аминокислот, хлорофиллов, ряда витаминов, органических кислот, разных групп фенольных соединений: суммы окисляемых фенолов, оксикоричных кислот, флавоноидов, дубильных веществ и катехинов. Кроме того, в листьях и побегах представителей 10 видов берез, 9 видов рода ольха и 5 видов рода лещина, а также в густом экстракте коры ольхи клейкой в сравнении с сырьем и почвой определено содержание минеральных веществ. С целью стандартизации сырья исследовано анатомическое строение вегетативных органов 35 видов семейства березовые и 12 видов семейства лещиновые, установлены анатомические профили родов. Полученные данные и результаты установления локализации фенольных соединений в сырье использованы при разработке проектов АНД на сырье. Впервые проведена стандартизация сырья и полученных субстанций. Впервые разработаны методики количественного определения производных 1’-дегидрогексаоксидифеновой кислоты в густом экстракте коры ольхи клейкой и эллаговой кислоты в элгацине-субстанции. Исследования биологической активности подтвердили перспективность разработки лекарственных средств на основе полученных субстанций. Определены цитотоксическая, спермицидная активности субстанций. Изучены антиоксидантная, противоязвенная, противовоспалительная, иммуномодулирующая активность альтана, входящего в состав таблеток и мази, кардиопротекторная активность элгацина. Впервые определены технологические параметры сырья коры и листьев березы бородавчатой, ольхи клейкой, лещины обыкновенной и граба обыкновенного. Разработаны оптимальные технологии получения густых экстрактов листьев березы бородавчатой, коры ольхи клейкой, листьев граба обыкновенного (выбор оптимального экстрагента, соотношения сырье-экстрагент, режима экстракции). Критериями оценки выбраны выход конечного продукта и содержание суммы окисляемых фенолов. Усовершествована технология получения альтана-субстанции, что привело к увеличению выхода коечного продукта. Разработана совместная схема комплексной переработки сырья – соплодий ольхи клейкой и ольхи серой, включающая усовершенствованную технологию получения альтана-субстанции и технологию получения элгацина-субстанции. Технология получения элгацина-субстанции с целью расширения сырьевой базы апробирована на других видах сырья из растений порядка березовые. Разработан пусковой регламент производства альтана-субстанции ПУР 64-235185969-173-98, АНД, альтан по новой технологии выпускается на ОАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» г.Киева(Регистрационное удостоверение UA/2094/01/01) и входит в состав табеток альтана 0,01 г (Регистрационное удостоверение UA/2636/01/01) и мази альтановой 2%-ной (Регистрационное удостоверение Р.04.00/01605 от 04.04.00). Технологии получения густых экстрактов листьев березы бородавчатой и коры ольхи клейкой оформлены технологическими регламентами и апробированы в условиях ООО «Фармацевтическая фирма «Здоровье». Разработано 8 проектов АНД.

**Khvorost O.P. The Pharmacognostic Study of Betulales Order Plants and Creation of New Biologically Active Substances with Different Action Direction. – A Manuscript.**

A thesis for Doctor’s Degree in Pharmacy in speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy.

 The thesis is devoted to the solution of the problem of creating new biologically active substances with an actual direction of the biological action by the systemic purposeful pharmacognostic research of the plants of *Betulales* order (genus of *Betula* and *Alnus*, *Betulaceae* family, and genus of *Corylus*, *Carpinus* and *Ostrya*, Corylaceae family). For the first time in Ukraine a complex comparative pharmacognostic study of 57 types of the species mentioned above has been performed on the basis of determination of a number of numeric values the most promising ones have been chosen for further research. The chemical composition of the plants and substances has been studied, a quantitative content of a number of BAS groups in *Betulales* order plants. The standardization of the biological action aspects has shown a perspectiveness of developing medications of the basis of the substances obtained. An antioxidant, anti-ulcerative, anti-inflammatory, immunomodulating action of altan included in the composition of tablets and the ointment and cardioprotective action of elgacin have been proven. For the first time the common scheme for the complex processing of fruits of alnus glutinosa and alnus incana has been offered, it combines the improved technology for obtaining altan-substance and technology for obtaining elgacin-substance. The launching regulations and analytical and normative documentation have been worked out altan has been introduced in production by a new technology. The projects of the technological regulations for obtaining dense extracts from *Betula verrucosa* leaves and *Alnus* *glutinosa* bark have been developed. 8 projects and analytical and normative documentation (three are for the raw material and 5 are for substances) have been worked out.

**Key words:** pharmacognostic, chemical, anatomic, hystochemical, pharmacological study; *Betulales* order; families: *Betulaceae, Corylaceae*, genus of *Betula*, *Alnus*, *Corylus*, *Carpinus* and *Ostrya*, phenolic substances, BAS, standardization, antioxidant, spermicidal, membrane stabilization activity.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>