

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

МЕЛЬНИК МАРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 58.083+582.746.21

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОСЛИН РОДУ РУТА

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
Грицик Андрій Романович,
Івано-Франківський національний медичний університет,
завідувач кафедри фармації

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Лубенець Віра Ільківна,
Національний університет «Львівська політехніка»,
професор кафедри технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

доктор фармацевтичних наук, професор
Ковальова Алла Михайлівна,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри фармакогнозії

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2016 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розіслано «___» _____ 2016 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

І. В. Драпак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікарські рослини відіграють важливу роль в сучасній медицині. Сировина лікарських рослин повинна бути якісною та забезпечувати препаратам, що виготовляють на її основі, стабільний склад біологічно активних речовин, тому вирощування рослин чи заготівля сировини у дикій флорі повинні відповідати вимогам ГАСР.

Особливий інтерес представляють рослини, що здавна використовують в народній медицині як протизапальні, антисептичні, діуретичні та спазмолітичні засоби. Саме до таких рослин належать види роду Рута (*Ruta L.*) родини Рутові (*Rutaceae*). На сьогодні описано близько 60 видів роду Рута, які поширені в Середземномор'ї та у помірному поясі Азії. Рід представлено багаторічними травами та напівчагарниками. На території України зростають два види роду Рута: р. садова (*R. graveolens L.*) та р. розлога (*R. divaricata Ten.*). Р. садову культивують у ботанічних садах та присадибних ділянках як декоративну, лікарську та ефіроносну рослину. Траву р. садової в Україну імпортують з Ірану, Іраку, Індії, Лівії, Алжиру, Китаю, Японії. Р. розлога поширена в передгір'ї Південного берегу Криму.

Проведений нами аналіз наукових першоджерел показав, що морфолого-анатомічну будову, хімічний склад та фармакологічні властивості культивованих видів роду Рута вивчено недостатньо.

Тому, актуальним є дослідження хімічного складу основних БАР, розробка способу одержання фармакологічно активних субстанцій, стандартизація і контроль якості сировини і субстанції, вивчення їх безпечності на рівні доклінічних досліджень, методів розмноження та умов вирощування рути садової.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України (протокол № 71 від 19.10.2011 р.) та є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету «Дослідження деяких дикорослих і культивованих лікарських рослин західного регіону України та розробка лікарських засобів на їх основі» (номер державної реєстрації 0110U006205).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було фармакогностичне дослідження видів роду Рута та встановлення можливості створення лікарських засобів на основі біологічно активних речовин досліджуваної сировини.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- здійснення інформаційного пошуку та аналізу сучасного стану досліджень за темою дисертаційної роботи;
- встановлення якісного складу основних груп БАР рути садової;
- встановлення кількісного вмісту БАР у сировині рути садової;
- виділення індивідуальних сполук та їх ідентифікація;
- розробка технологічних параметрів одержання густих екстрактів та їх стандартизація, дослідження фармакологічних властивостей;
- встановлення морфолого-анатомічних ознак сировини видів роду Рута;
- вивчення умов культивування рути садової;

- розробка проектів методик контролю якості на сировину та густий екстракт;
- розробка інструкцій із заготівлі, сушіння і зберігання лікарської рослинної сировини.

Об'єкт дослідження: листки, квітки, трава р. садової та р. розлогої, водні та водно-спиртові екстракти, індивідуальні БАР, умови вирощування рослини.

Предмет дослідження: виділення, ідентифікація, кількісне визначення БАР, стандартизація сировини та субстанцій трави рути садової, визначення морфолого-анатомічних ознак видів роду Рута, врожайність, культивування р. садової в умовах Прикарпаття.

Методи дослідження: морфологічні, анатомічні та органолептичні – опис та ідентифікація сировини р. садової та р. розлогої; фізичні та фізико-хімічні – температура плавлення, тонкошарова хроматографія, газорідинна хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія, хромато-мас-спектрометрія, спектроскопія в ІЧ, УФ- та видимій областях спектру; хімічні – ідентифікація та встановлення кількісного вмісту БАР; біофармацевтичні – вивчення *in vitro* вивільнення діючих речовин з лікарської форми методом дифузії в агар та через напівпроникну мембрану; фармакологічні – встановлення гострої токсичності, протизапальної, антимікробної та антифунгальної дії *in vivo* та *in vitro*; агротехнічні і біологічні – вирощування рослин: внесення органічних добрив до ґрунту, система поливу, встановлення періодів максимального накопичення БАР в органах рослини в залежності від різних факторів; статистичні – обробка результатів експериментальних досліджень за допомогою програми Microsoft Excel 7.0.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне фітохімічне дослідження трави рути садової, в результаті якого встановлено якісний склад та кількісний вміст ефірної олії, кумаринів, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, танінів, амінокислот, жирних та органічних кислот, вуглеводів, макро- та мікроелементів.

Методом високоефективної рідинної хроматографії у траві р. садової ідентифіковано 18 речовин: 6 флавоноїдів – апігенін, рутин, кверцетин, лютеолін, ізокверцитрин, гіперозид; 4 гідроксикоричних кислоти – *n*-кумарова, кавова, розмаринова, хлорогенова; 2 кумарини – кумарин, скополетин; 6 танінів – галова та елагова кислоти, галокатехін, епігалокатехін, епікатехін, епікатехіну галат.

За допомогою колонкової хроматографії в індивідуальному стані виділено 9 сполук: 3 гідроксикоричні кислоти – *n*-кумарова, кавова, хлорогенова; 1 кумарин – кумарин; 5 флавоноїдів – апігенін, лютеолін, кверцетин, гіперозид, рутин.

З трави р. садової виділено фракції полісахаридів; вміст водорозчинних полісахаридів у траві р. садової становить 2,30 %, пектинових речовин – 1,10 %, геміцелюлози А – 5,17 %, геміцелюлози Б – 2,55 %. В отриманих фракціях полісахаридів ідентифіковано глюкозу, фруктозу, рамнозу та ксилозу.

Вперше досліджено амінокислотний та жирнокислотний склад трави р. садової. Ідентифіковано та встановлено вміст 17 амінокислот, серед яких домінуючими є гліцин, аргінін, валін, аланін та серин. Методом хромато-мас-спектрометрії ідентифіковано та встановлено вміст 16 жирних кислот, серед яких переважаючими є ліноленова, лінолева, олеїнова та пальмітинова.

Вперше хромато-мас-спектрометричним методом у траві р. садової досліджено компонентний склад ефірної олії. Виявлено та встановлено вміст 34 сполук, серед яких ідентифіковано 20 – це вуглеводні, спирти, альдегіди, кетони, ароматичні сполуки. Основними компонентами ефірної олії трави р. садової є ундеканон-2 (метилнонілкетон), вміст якого становить 33,58 %, нонанол-2 ацетат (метилгептилкарбінол-ацетат) – 23,15 %, ундеканол-2 (метилнонілкарбінол) та ундеканол-2 ацетат, які у сумі складають 13,44 %, та нонанон-2 (метилгептилкетон) – 10,73 %.

Вперше у сировині р. садової визначено кількісний вміст суми поліфенолів – 3,20 %, флавоноїдів – 2,15 %, окиснюваних фенолів – 2,70 %, кумаринів – 1,02 %, танінів – 0,55 %, органічних кислот – 1,74 %, в тому числі аскорбінової кислоти – 0,046 %. Вперше встановлено, що вміст суми поліфенолів, флавоноїдів, кумаринів, танінів в траві р. садової залежить від року вегетації рослини та варіанту внесення добрив.

Опрацьовано оптимальні параметри одержання екстрактів РС-4 та РС-7, розроблено методики стандартизації та досліджено фармакологічну активність. На основі густого екстракту трави р. садової розроблено м'яку лікарську форму (патент України на корисну модель «Спосіб одержання мазі з екстрактом рути садової, яка проявляє протизапальні властивості» (№ 108973 від 10.08.2016 р.).

Вперше проведено морфолого-анатомічне вивчення р. садової та р. розлогої, встановлено їх макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки. Отримані результати фітохімічного та морфолого-анатомічного досліджень використані при розробці МКЯ на траву р. садової. Вперше розроблено розсадний спосіб вирощування р. садової в касетах із полімерних матеріалів, який захищено патентом України на винахід «Спосіб вирощування розсади рути садової» (№ 110566 від 12.01.2016 р.). Вперше вивчено фенологічні умови та розроблено агротехнічні методики вирощування р. садової в умовах Прикарпаття за вимогами GACP.

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведених фітохімічних, фармакологічних та агротехнічних досліджень доведено можливість застосування трави р. садової у практичній медицині і створення на її основі фітопрепаратів.

За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Рути садової трава», «Рути садової трави екстракт густий», а також проект «Інструкції із заготівлі та сушіння трави рути садової».

За матеріалами роботи видано монографію «Природа лікує... Перспективи використання рослин роду Рута у медицині та фармації», основні положення якої впроваджено в навчальний процес кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, клінічної фармакології та фармакотерапії Луганського державного медичного університету, фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету, фармації Буковинського державного медичного університету, фармакогнозії Національного фармацевтичного університету, загальної та клінічної фармації Дніпропетровської державної медичної академії, фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного

університету ім. Данила Галицького (акти впровадження від 16.01.2014, 29.01.2014, 10.02.2014, 12.02.2014, 14.02.2014, 17.02.2014, 03.03.2014, 07.04. 2014 року відповідно).

Результати експериментальних досліджень з агротехніки вирощування р. садової впроваджено в практичну роботу відділу з інтродукції та акліматизації лікарських рослин Ботанічного саду Прикарпатського національного університету ім. Василя Стефаника (акт впровадження від 17.12.2013 р.). Експериментальні дослідження з розмноження та вивчення фенологічних етапів органогенезу р. садової впроваджені на навчально-дослідних ділянках лікарських рослин фармацевтичного факультету Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 29.12.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи, здійснено аналіз наукових даних із питань сучасних досліджень за проблематикою, що став підґрунтям до вибору об'єкта дослідження. Виділено та ідентифіковано сполуки, встановлено кількісний вміст основних груп БАР р. садової в залежності від фази вегетації, року заготівлі та варіанту внесених добрив. Розроблено оптимальні параметри одержання екстрактів трави р. садової та проведено їх стандартизацію. На основі вивчених морфолого-анатомічних особливостей будови трави р. садової та р. розлогої визначено діагностичні макро- і мікроскопічні ознаки досліджуваної сировини, що використано при стандартизації сировини. Проведено дослідження способів розмноження р. садової, розроблено рекомендації з обробки ґрунту, строків посіву, догляду за рослинами. Встановлено урожайність сировини р. садової і вивчено можливість культивування її в умовах Прикарпаття. Автором розроблено проекти «Інструкцію із заготівлі та сушіння трави рути садової», МКЯ на «Рути садової трава», «Рути садової трави екстракт густий».

Результати експериментальних досліджень самостійно проаналізовано та систематизовано, оформлено у вигляді таблиць, рисунків, діаграм, актів впровадження, проектів МКЯ, фотознімків. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача відображено у списку публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичній інтернет-конференції «Біофармацевтичні особливості створення лікарських препаратів в аспекті їх медичного застосування» (Харків, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Вода і здоров'я людини (До 150-річчя з дня народження В. І. Вернадського)» (Ужгород, 2013), I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014), XI Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Слобожанські читання. Медичне та фармацевтичне право України: інновації, якість, безпека та перспективи розвитку» (Харків, 2014), Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної

направленості дії» (Харків, 2014), VIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Ужгород, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 11 статей (із них 5 – у фахових наукових виданнях України та 1 в іноземному виданні), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 11 тез доповідей, 1 монографія.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 233 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, яка містить розділ з описом об'єктів і методів дослідження, трьох розділів з результатами експерименту, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та 17 додатків (30 стор.). Дисертацію ілюстровано 26 рисунками (26 стор.) та 68 таблицями (72 стор.). Список використаних джерел містить 190 найменувань, з яких 166 кирилицею та 24 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовується актуальність обраної теми, формулюються мета та завдання досліджень, визначено об'єкт та предмет досліджень, відзначаються наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, відомості про впровадження і апробацію результатів роботи та представлено її структуру.

Розділ 1. Види роду Рута – перспективні лікарські рослини (огляд наукових першоджерел). Аналіз наукових першоджерел присвячено ботанічній характеристиці, розповсюдженню, хімічному складу та аспектам застосування в медицині та інших галузях господарства представників роду Рута. Встановлено, що БАР рослин роду Рута вивчались безсистемно і недостатньо; не вивчено особливості морфолого-анатомічної будови вегетативних і генеративних органів рослин, які мають діагностичне значення. Тому актуальним є дослідження основних груп БАР та індивідуальних сполук, розробка методик стандартизації і методик контролю якості сировини, субстанції і лікарської форми, дослідження способів розмноження та розробка методик вирощування.

Розділ 2. Об'єкти, методи та матеріали дослідження. В розділі представлено загальну методологію фітохімічних, морфолого-анатомічних, біофармацевтичних, фармакологічних та агротехнічних досліджень з описом використаних методик та наведенням відомостей про прилади і реактиви. Сировину заготовляли в різні фази вегетації з урахуванням особливостей заготівлі та бережливого відношення до флори України у 2010 – 2015 рр. в Івано-Франківській, Чернівецькій, Харківській та Київській областях. Порівняльне морфолого-анатомічне вивчення і встановлення відмітних діагностичних ознак проводили для сировини *R. graveolens* L. та *R. divaricata* Ten. Об'єктом для фітохімічних досліджень були листки, квітки, трава *R. graveolens* L.

Розділ 3. Вивчення хімічного складу та кількісного визначення біологічно активних речовин трави рути садової. У розділі наведені результати дослідження якісного складу біологічно активних сполук у траві р. садової. За допомогою реакцій ідентифікації та хроматографічного аналізу виявлено речовини фенольного

характеру, полісахариди, амінокислоти, органічні кислоти. Для виділення індивідуальних сполук використовували методи колонкової хроматографії на поліаміді, целюлозі та силікагелі, препаративної хроматографії на папері та в тонкому шарі сорбенту з наступною рехроматографією та дробною кристалізацією. Речовини ідентифікували на основі вивчення їх фізико-хімічних властивостей. У результаті з трави р. садової виділено 9 сполук, фізико-хімічні властивості яких наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості речовин, виділених із трави рути садової

Шифр	Речовина	Т пл., °С	УФ-спектр, λ max, нм	Система розчин- ників	Значення Rf в системах розчинників
К ₁	Кумарин (9,10-бензо-α-пірон)	67 – 68	272	5, 6	0,78; 0,58
Фл ₁	Апігенін (5,7,4'- тригідроксифлавіон)	345-347	338, 270	3, 5, 4	0,70; 0,63; 0,55
Фл ₂	Кверцетин (3,5,7,3',4'- пентагідроксифлавіон)	310 – 312	370, 265	2, 3, 4, 5	0,59; 0,80; 0,48; 0,63
Фл ₃	Рутин (3-О-β-D- рутинозид-5,7,3',4'- тетрагідроксифлавіон)	189 – 192	362, 265	3, 4, 5	0,47; 0,78; 0,03
Фл ₄	Лютеолін (5,7,3',4'- тетрагідроксифлавіон)	327 – 329	350, 265	3, 4, 5	0,88; 0,74; 0,94
Фл ₅	Гіперозид (3-О-β-D- галактопіранозил- 5,7,3',4'- тетрагідроксифлавіон)	233 – 234	360, 260	1, 2, 3, 4, 5	0,13; 0,34; 0,53; 0,79; 0,06
Ф ₁	Хлорогенова кислота (5-О-кофеїл-D-хінна кислота)	203 – 205	325, 299, 245	1, 2, 3	0,67; 0,70; 0,62
Ф ₂	Кавова кислота (3,4-дигідроксикорична кислота)	194 – 196	325, 299, 245	1, 2, 3	0,31; 0,45; 0,84
Ф ₃	n-Кумарова кислота (4-гідроксикорична кислота)	212 – 214	310, 230	1, 2, 3	0,89; 0,61; 0,48

Примітка. Система розчинників: 1. 2 % оцтова кислота, 2. 15 % оцтова кислота, 3. n-бутанол – оцтова кислота – вода (4:1:2), 4. хлороформ – оцтова кислота – вода (13:6:1), 5. бензол – етилацетат – оцтова кислота – вода (50:50:1:1), 6. хлороформ (після попереднього імпрегнування хроматограми формамідом 25 %).

Достовірні зразки індивідуальних речовин придбано за сприянням ректора ІФНМУ проф. Рожка М. М., а також надані професором кафедри фармакогнозії НФаУ Ковальовим В. М.

Кумарини. Речовину K_1 на основі якісних реакцій, відсутності флуоресценції в УФ-світлі (354 нм) та появи синьої флуоресценції після обробки хроматограми розчином лугу було віднесено до кумаринів, що не мають гідроксильних замісників. Присутність в УФ-спектрі інтенсивного максимуму поглинання при 272 нм і наявність в ІЧ-спектрі смуги поглинання при $1710 - 1730 \text{ cm}^{-1}$, яка характерна для валентних коливань карбонільної групи α -пірону, дозволяє ідентифікувати речовину як кумарин. Речовину K_1 – білі голчасті кристали, що має т. пл. $67 - 68^\circ \text{C}$, було ідентифіковано з вірогідним зразком кумарину.

Флавоноїди. Речовина Fl_1 – жовті голчасті кристали, добре розчинні в ацетоні, спиртах, нерозчинні в хлороформі, бензолі; т. пл. $345 - 347^\circ \text{C}$. На хроматограмах в УФ-світлі речовина флуоресціює темно-коричневим кольором, а після обробки парами аміаку набуває світло-жовтого забарвлення. Інтенсивність максимумів поглинання речовини в УФ-області спектру при 270, 338 нм свідчать про її належність до флавонів. Змішана проба речовини Fl_1 і достовірного зразка апігеніну не викликала депресії температури плавлення і на хроматограмах давала одну нероздільну пляму. На основі одержаних результатів речовину Fl_1 охарактеризували як 5,7,3'-тригідроксифлавонол (апігенін).

Речовина Fl_2 на хроматограмах в УФ-світлі характеризується жовто-оранжевою флуоресценцією. Ціанідінова реакція за Бріантом вказує на агліконову природу досліджуваної флавоноїдної сполуки. Речовина Fl_2 – жовті голчасті кристали, т. пл. $310 - 312^\circ \text{C}$. УФ-спектр досліджуваної речовини Fl_2 має максимуми поглинання при 265, 370 нм. На основі одержаних результатів, речовину Fl_2 охарактеризували як 3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонол або кверцетин.

Речовина Fl_3 – жовті кристали, т. пл. $187 - 192^\circ \text{C}$. УФ-спектр речовини Fl_3 має максимуми поглинання при 265, 362 нм. Речовина Fl_3 на хроматограмах в УФ-світлі характеризується темно-коричневою флуоресценцією, яка переходить в жовту під дією парів аміаку. Результат ціанідінової проби за Бріантом, відновлення реактиву Фелінга після кислотного гідролізу, доводять глікозидну природу речовини Fl_3 . Після кислотного гідролізу хроматографічно виявили два цукри: β -D-глюкозу і α -L-рамнозу. Ступінчастий кислотний гідроліз дозволив виявити β -D-глюкозу і кверцитрин, що свідчить про порядок приєднання цукрів до аглікону. Проба змішування речовини Fl_3 і достовірного зразку рутину не давала депресії температури плавлення, а на хроматограмах давала одну нероздільну пляму. На основі одержаних результатів речовину Fl_3 охарактеризували як кверцетин-О-3- α -L-рамнозил-О- β -D-глюкозид кверцетину або рутин (кверцетин-3-О-рутинозид).

Речовина Fl_4 – жовті голчасті кристали, добре розчинні в ацетоні, спиртах, нерозчинні у хлороформі, бензолі; т. пл. $327 - 329^\circ \text{C}$. На хроматограмах в УФ-світлі дана речовина має темно-коричневу флуоресценцію, а після обробки парами аміаку набуває світло-жовтого забарвлення. Максимуми поглинання речовини Fl_4 в УФ-області спектру при 265, 350 нм та їх інтенсивність свідчать про належність її до флавонів. Змішана проба речовини Fl_4 і достовірного зразку лютеоліну не викликала депресії температури плавлення і на хроматограмах давала одну нероздільну пляму, що дозволило охарактеризувати речовину 3.5 як 5,7,3',4'-тетрагідроксифлавонол (лютеолін).

Речовина Φ_5 – світло-жовті кристали, одержані з етанолу, з т. пл. 233 – 234 °С. УФ-спектр речовини Φ_5 має максимуми поглинання при 260, 360 нм. Речовина Φ_5 на хроматограмі в УФ-світлі має темно-коричневу флуоресценцію, яка під дією парів аміаку переходить в жовто-оранжеву. Речовина Φ_5 дає негативну реакцію за Бріантом і позитивну ціанідинову реакцію, що показує глікозидну природу флавоноїда. В результаті кількісного кислотного гідролізу хроматографічно ідентифіковано кверцетин і β -D-галактозу. Отже, речовину Φ_5 ідентифіковано як кверцетин – 3-O- β -D-галактопіранозид (гіперозид).

Гідроксикоричні кислоти. Речовина Φ_1 – безбарвні кристали, легко розчинні у воді та спирті, важко розчинні у діетиловому ефірі, нерозчинні у хлороформі. Т. пл. 203 – 205 °С. На хроматограмах в УФ-світлі речовина Φ_1 має блакитну флуоресценцію, в парах аміаку – зеленувату, при обробці розчином калію гідроксиду – жовту. Спектральні дослідження в УФ-області дозволили віднести досліджувану речовину до гідроксикоричних кислот (максимум поглинання при 245, 299 і 325 нм). Хроматографічне порівняння речовини Φ_1 з достовірним зразком хлорогенової кислоти в різних системах розчинників підтверджує її ідентичність і дозволяє охарактеризувати речовину Φ_1 як 5-O-кофеїл-D-хінову кислоту або хлорогенову кислоту.

Речовина Φ_2 – на хроматограмах в УФ-світлі має блакитну флуоресценцію, яка підсилюється під дією парів аміаку. Спектральні дослідження в УФ-області дозволили віднести досліджувану речовину до гідроксикоричних кислот (максимуми поглинання при 245, 299 і 325 нм). Хроматографічне порівняння досліджуваної речовини Φ_2 з достовірним зразком кавової кислоти показало їх ідентичність, що дозволило охарактеризувати речовину Φ_2 як 3,4-дигідроксикоричну або кавову кислоту.

Речовина Φ_3 – малорозчинна у воді, добре розчинна в спирті і діетиловому ефірі. Т. пл. 212 – 214 °С. У продуктах лужного плавлення речовини Φ_3 встановлено *n*-гідроксибензойну кислоту, що свідчить про наявність гідроксильної групи в положенні С-4, а також дає можливість припустити, що речовина Φ_3 є *n*-кумаровою кислотою. Змішана проба речовини Φ_3 з *n*-кумаровою кислотою не давала депресії температури плавлення. Таким чином, на підставі проведених досліджень речовину Φ_3 можна охарактеризувати як 4-гідроксикоричну кислоту (*n*-кумарову кислоту).

У траві р. садової методом високоефективної рідинної хроматографії ідентифіковано 18 речовин та встановлено їх кількісний вміст. Вміст БАР у траві р. садової складає (%): гідроксикоричних кислот – розмаринової 0,11, хлорогенової 0,08, кавової 0,005 та *n*-кумарової 0,008; флавоноїдів та кумаринів – рутину 0,91, апігеніну 0,01, кверцетину 0,01 і ізокверцитрину 0,01, лютеоліну 0,006, гіперозиду 0,02; кумаринів – кумарину 1,09 та скополетину 0,07; танінів – галової кислоти 0,01, елагової кислоти 0,005, галокатехіну 0,32, епігалокатехіну 0,52, епікатехіну 0,17, епікатехіну галату 0,06.

Органічні кислоти. Методом паперової хроматографії в траві р. садової у порівнянні з достовірними зразками ідентифіковано аскорбінову, винну та щавлеву кислоти.

Амінокислоти. Вивчення амінокислотного складу трави р. садової проводили на базі випробувального центру Інституту тваринництва НААН (м. Харків). За допомогою амінокислотного аналізатору ААА Т-339 М (Чехія) у траві р. садової було визначено вміст 17 амінокислот у вільному стані, який складає 100,69 мг/100 г,

серед них 11 – моноаміномонокарбонових, 2 – моноамінодикарбонових, 2 – діаміномонокарбонових та 2 – гетероциклічних: вміст 8 незамінних протеїногенних кислот (валін, ізолейцин, лейцин, метіонін, фенілаланін, треонін, лізин та аспарагінова кислота) та 2 умовно незамінних (гістидин та аргінін) становить 52,86 мг/100 г, а також 7 замісних (гліцин, серин, тирозин, цистин, глютамінова, пролін та аланін) – 47,83 мг/100 г. Встановлено, що домінуючими у траві р. садової є (мг /100 г): гліцин 13,08, аргінін 12,53, валін 10,35, аланін 9,91 та серин 8,17.

Ефірні олії. Дослідження ефірної олії трави р. садової проводили на газовому хроматографі «Agilent Technology» 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N. В результаті було виявлено 34 сполуки, з яких ідентифіковано 20, що представлені вуглеводнями, ароматичними сполуками, спиртами, альдегідами та кетонами. Компонентний склад ефірної олії надземної частини р. садової представлений такими сполуками (мг/кг): ундеканон-2 (метилнонілкетон) – 2650,2, нонанол-2 ацетат (метилгептилкарбінол-ацетат) – 1826,8, ундеканол-2 ацетат – 733,9, нонанон-2 (метилгептилкетон) – 699,2, які можна вважати маркерними сполуками для досліджуваної сировини, а саме р. садової, що зростає і культивується в Івано-Франківській області. Потрібно підкреслити, що для роду *Ruta* характерними маркерами є метилнонілкетон і метилгептилкетон, які в ефірній олії знаходяться у різних співвідношеннях. Для ефірної олії досліджуваного об'єкту характерне співвідношення кетонів: метилнонілкетон – метилгептилкетон (3 : 1).

Жирні кислоти. Методом газорідинної хроматографії досліджено вміст жирних кислот у траві р. садової, що складає 99,07 мг/кг. Виявлено 11 насичених (капринова, лауринова, міристинова, пальмітинова, маргарінова, стеаринова, арахінова, пентадеканова, бегенова, фітинова, лігноцеринова), 3 мононенасичені (олеїнова, 7-гексадеценнова, пальмітолеїнова) та 2 поліненасичені (лінолева, ліноленова) жирні кислоти. Домінуючими кислотами у сумі жирних кислот трави р. садової є (%): насичені – пальмітинова 31,53, міристинова 7,01 та поліненасичені – ліноленова 30,39, лінолева 13,97. Вміст насичених і ненасичених жирних кислот майже однаковий (мг/кг): 49,53 і 49,54 відповідно.

З метою стандартизації і вивчення можливості застосування трави р. садової визначали кількісний вміст основних груп БАР в залежності від року вегетації рослини та варіанту внесення добрив. Методами спектрофотометрії визначали кількісний вміст суми поліфенолів і танінів (ДФУ 1.2-2.8.14) у перерахунку на пірогалол ($\lambda = 760$ нм), суми флавоноїдів (ДФУ 1.4) – на рутин ($\lambda = 410$ нм), суми кумаринів – на кумарин ($\lambda = 255$ нм).

Результати проведених досліджень показують, що найбільша кількість суми поліфенолів в траві р. садової накопичується в період масового цвітіння на 4 році вегетації і становить 3,20 %.

Вміст флавоноїдів у траві р. садової коливається в межах від 1,20 % до 2,15 % в залежності від року вегетації та внесення мінеральних добрив. Максимальний вміст суми флавоноїдів виявлено в період масового цвітіння на 4 році онтогенезу рослини і становить 2,15 %. Найменшу кількість флавоноїдів виявлено у траві р. садової 2 року вегетації – 1,20 %.

Загальна кількість кумаринів у сировині р. садової становить від 0,2 % до 1,02 %. Встановлено, що найнижчим вмістом кумаринів характеризувалася трава р. садової другого року вегетації – 0,2 %, а найвищим – трава р. садової 3 та 4 років вегетації – 0,8 % та 1,02 % відповідно.

Вміст танінів у траві р. садової становить від 0,42 % до 0,55 %. Максимальну кількість танінів відмічено в період масового цвітіння 4 року вегетації (0,49 – 0,55 %).

Нами встановлено, що найбільший вміст БАР – поліфенолів, флавоноїдів, кумаринів, танінів у траві р. садової спостерігається при внесенні добрива N₃₀P₉₀K₉₀.

Результати кількісного вмісту суми поліфенолів, флавоноїдів, кумаринів та танінів наведено на рис. 1.

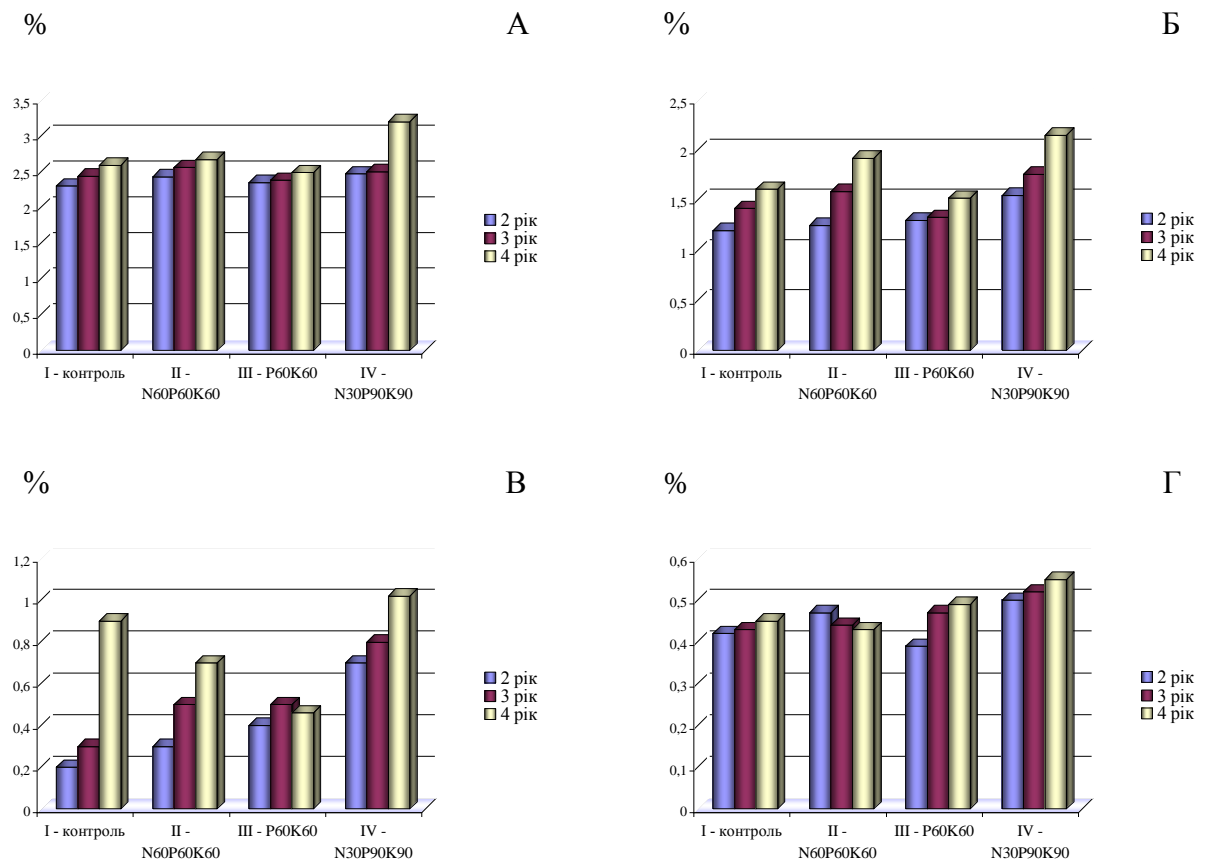


Рис. 1. Вміст суми поліфенолів (А), флавоноїдів (Б), кумаринів (В), танінів (Г) в траві р. садової в залежності від року вегетації рослини та варіанту внесення добрив

Визначення вмісту аскорбінової та органічних кислот проводили за фармакопейними методиками. Вміст аскорбінової кислоти в надземній частині р. садової знаходиться в межах 0,020 – 0,046 %; загальний вміст органічних кислот – 1,44 – 1,74 %. Кількісний вміст аскорбінової та органічних кислот майже не відрізняється в рослинах 3-го та 4-го року вегетації.

З трави р. садової виділено фракції водорозчинних полісахаридів (ВРПС), пектинових речовин, геміцелюлози А та геміцелюлози Б. Вміст полісахаридів встановлювали гравіметрично згідно ДФУ (ДФУ 1.4). Вміст ВРПС складав 2,30 %, ПР – 1,10 %, ГЦ А – 5,17 %, ГЦ Б – 2,55 %. Методом паперової хроматографії в порівнянні з достовірними зразками моноцукрів у гідролізатах ВРПС та ПР ідентифіковано глюкозу, фруктозу, рамному та ксилозу.

Методом атомно-абсорбційного спектрального аналізу визначено елементний склад трави р. садової, який досліджено у порівнянні з елементним складом ґрунту. Встановлено 4 макро- та 6 мікроелементів. Найбільше в досліджуваній сировині

міститься (мг/кг): калію 28,98; натрію 11,61; кальцію 17,53 та магнію 2,91. Вміст Cd та Pb знаходяться в межах допустимих концентрацій згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ 1.2 – 2.4.8; ДФУ 1.4 – 2.4.27) для лікарської рослинної сировини.

Розділ 4. Виділення комплексів біологічно активних речовин з трави рути садової. З метою раціонального використання рослинної сировини та створення лікарських засобів розроблено технологічні параметри екстракції БАР з трави р. садової та досліджено їх фармакологічну активність. Нами було одержано екстракти РС-4, РС-7, РС-9, РС-9,6.

Встановлено, що оптимальним ступенем подрібнення для трави р. садової є 1 – 3 мм, оптимальне співвідношення між сировиною і екстрагентами – 1 : 10, тривалість одноразової екстракції – 24 год, повнота екстракції БАР з трави досягається при 3-кратній екстракції, екстрагент – 70 % етанол.

Враховуючи встановлені параметри, методом дробної мацерації одержано густий екстракт трави р. садової РС-7.

Екстракт РС-7 – це густа, в'язка маса темно-зеленого кольору, зі специфічним запахом, гірка на смак. Вихід екстракту становить 7,28 %. Кількісний вміст суми поліфенолів в одержаному екстракті становив 12,50 %, флавоноїдів – 4,81 %, кумаринів – 2,93 %.

Вивчення протизапальної активності і гострої токсичності екстракту РС-7 проведено на базі Івано-Франківського національного медичного університету за консультативної допомоги проф. Г. М. Ерстенюк та доц. В. М. Іваночка.

Дослідження гострої токсичності показало, що одержаний екстракт РС-7 відноситься до класу практично нетоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) (Стефанов О. В., 2001 р.).

Вивчення протизапальної активності екстрактів РС-4, РС-7 проводили на моделі набряку лапи щура, викликаного субплантарним введенням флогогенного агенту. З цією метою під апоневроз підошви задньої лапи щура вводили 0,1 мл 2 % водного розчину формаліну. Вплив екстрактів оцінювали за здатністю пригнічувати набряк лапки щурів. Встановлено, що екстракт РС-4 зменшував ступінь набряку на 6,85 %, а екстракт РС-7 пригнічує запальну реакцію на рівні 11,64 %.

Дослідження антимікробної та антифунгальної активності екстрактів р. садової (РС-4, РС-7, РС-9, РС-9,6) проведено на базі бактеріологічної лабораторії Івано-Франківського національного медичного університету за консультативної допомоги проф. Р. В. Куцика. Оцінку активності досліджуваних екстрактів р. садової (РС-4, РС-7, РС-9, РС-9,6) проводили на стандартних штамах мікроорганізмів, які рекомендовані ВООЗ: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Candida albicans* ATCC 885/653. Скринінг антимікробної та антифунгальної активності екстрактів трави р. садової проведено за допомогою мікрометоду дифузії в агар. Екстракти РС-9, РС-9,6, РС-4 проявляли помірну бактеріостатичну дію щодо паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та антифунгальну активність відносно *Candida albicans*. Встановлено, що РС-7 має виражену антимікробну дію. Поглиблені дослідження показали, що екстракт РС-7 проявляє також виражену антифунгальну дію щодо *Candida tropicalis* і *Aspergillus niger*. На експериментальному рівні обґрунтовано перспективність екстракту РС-7 і можливість розробки лікарської форми з вираженою мікробіологічною активністю.

Стандартизацію екстракту проводили за показниками розробленого проекту МКЯ «Рути садової трави екстракт густий»: опис, ідентифікація, залишкові кількості органічних розчинників, втрата в масі при висушуванні, загальна зола, важкі метали, мікробіологічна чистота та кількісне визначення діючих речовин.

Результати фітохімічних та фармакологічних досліджень екстракту РС-7 свідчать про можливість розробки лікарської форми у вигляді мазі з антифунгальною дією. При обґрунтуванні складу мазі враховували вимоги до м'яких лікарських форм, а саме: рівномірність розподілу на поверхні шкіри, стабільність при зберіганні, рН, концентрацію діючих речовин, швидкість та повноту вивільнення діючих речовин, органолептичні показники. Проведені біофармацевтичні дослідження методами *in vitro* шляхом дифузії БАР з мазей в 2 % агаровий гель та через напівпроникну мембрану показали, що найкращою є емульсійна основа типу олія / вода. Для визначення оптимальної концентрації екстракту в мазі було проведено вивчення їх антимікробної та антифунгальної активності методом *in vitro* шляхом дифузії в агаровий гель вимірюванням діаметру затримки росту патогенної мікрофлори навколо препарату. Результати досліджень свідчать, що найбільш оптимальною концентрацією є 5 %.

Таким чином, на основі проведених технологічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень було розроблено склад та запропоновано технологію виготовлення мазі. Якість мазі оцінювали за наступними показниками: зовнішнім виглядом, кольором, запахом, однорідністю, рН водного розчину мазі, мікробіологічною чистотою та кількісним вмістом БАР. Встановлено, що досліджувана мазь з екстрактом р. садової характеризувалася стабільними показниками якості впродовж одного року.

Встановлено фармакологічні властивості одержаної мазі з екстрактом трави р. садової: гостру токсичність, протизапальну, антимікробну та антифунгальну активність.

Дослідження гострої токсичності одержаної мазі з екстрактом трави р. садової, а також основи мазі проводили на білих мишах за різних умов введення. Результати дослідження вказують на те, що розроблена лікарська форма не має токсичного впливу на організм тварин.

Вивчення протизапальної та протинабрякової активності мазі з екстрактом трави р. садової проводили на моделі запалення лапки щура. Як патологічну модель запалення вибрали термічний опік (65 °С – 30 с). Встановлено, що при лікуванні досліджуваною маззю через 1 год після аплікації набряк лапок знижувався в порівнянні з контролем на 41,21 %. В наступні 3 – 5 год протизапальна активність підвищувалася на 47,45 – 57,44 %. Через 24 год пригнічення набряку лапки становило 44,32 % в порівнянні з контролем. Наведені дані свідчать, що досліджувана мазь проявляє протизапальну активність.

Спосіб одержання мазі з екстрактом трави р. садової, яка проявляє протизапальні властивості, захищено патентом України на корисну модель № 108973.

Дослідження антимікробної та антифунгальної активності розробленої мазі проведено на базі мікробіологічної лабораторії Івано-Франківського відділу ДУ Івано-Франківського «ОЛЦ ДСЕСУ» (завідувач Гірак С. Б.). За результатами дослідження встановлено, що мазь проявляє високу антифунгальну активність до

Candida albicans та помірну антимікробну активність щодо *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*.

Розділ 5. Культивування рути садової та розробка проекту методик контролю якості на сировину. Ідентифікацію видів роду *Ruta* L. проводили за консультативної допомоги співробітників Державного дендрологічного парку «Дружба» ім. З. Павлика (директор – Т. І. Козак) та доцента кафедри біології та екології Прикарпатського національного університету ім. Василя Стефаника к. біол. н. Н. В. Шумської.

Результати порівняльного морфолого-анатомічного дослідження *Ruta graveolens* L. та *Ruta divaricata* Ten. наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика морфолого-анатомічних ознак сировини видів роду *Ruta* L.

Діагностичні ознаки	Види роду <i>Ruta</i> L.	
	<i>Ruta graveolens</i> L.	<i>Ruta divaricata</i> Ten.
<i>Морфологічні ознаки</i>		
Стебло	Округле, від основи розгалужене, при основі здерев'яніле	
Опушення стебла	Відсутнє	
Листки	Голубувато-зелені, чергові, залозисто-крапчасті, яйцеподібно-трикутні, 2-3 перисторозсічені, з видовженообернено-яйцеподібними цілокраїми або дрібнозарубчастими тупуватими частками, з яких середня більша і часто з виїмкою на верхівці	Жовтувато-зелені, яйцеподібні з ланцетним верхівковим листочком
Суцвіття, квітка	Квітки правильні, двостатеві, зібрані верхівковим щитковидним суцвіттям. Пелюстки різко звужені в довгий нігтик, на верхівці цілокраї	Суцвіття – щиток. Пелюстки з коротким нігтиком, на верхівці зубчасті
Плід	4-5-гнізда коробочка з численними темно-сірим зморшкуватим насінням	Коробочка на верхівці неглибоко тупо-4-лопатева
<i>Анатомічні ознаки</i>		
Форма клітин епідерми листків	Верхня епідерма – із слабохвилястими і рівномірно потовщеними стінками; нижня – із сильнозвивистими стінками	Верхня епідерма – із овально-чотирикутними і слабохвилястими рівномірно тонкими стінками; нижня – слабозвивистими стінками
Тип продихового апарату	Аномоцитний тип	
Тип трихом	Волоски розміщені в квітконосній частині стебла: одноклітинні, залозисті, які представлені окремими епідермальними клітинами, витягнутими у вигляді волоска із заокругленою верхівкою і заповнені безколірним рідким секретом	
Секреторні структури	Характерні три типи секреторних утворень: субепідермальні схізолізігенні вмістища, екзогенні одноклітинні залозисті волоски та ендогенні ідіобласти	

Відмітними морфологічними діагностичними ознаками цих видів є довжина стебла, будова листкової пластинки та суцвіття; відмітними мікроскопічними ознаками є будова епідермальних клітин верхньої та нижньої сторони листків.

Для достовірного визначення тотожності сировини вивчено анатомічні ознаки вегетативних і генеративних органів *R. graveolens* L. та *R. divaricata* Ten. Встановлено загальні мікроскопічні ознаки *R. graveolens* L.: для стебла характерні субепідермальні схізо-лізигенні вмістища, екзогенні одноклітинні залозисті волоски та ендогенні ідіобласти; клітини верхньої епідерми листка зі слабохвилястими стінками; нижньої – зі звивистими; продихи зустрічаються в основному на нижній стороні листка; продиховий комплекс аномоцитного типу (рис. 2).

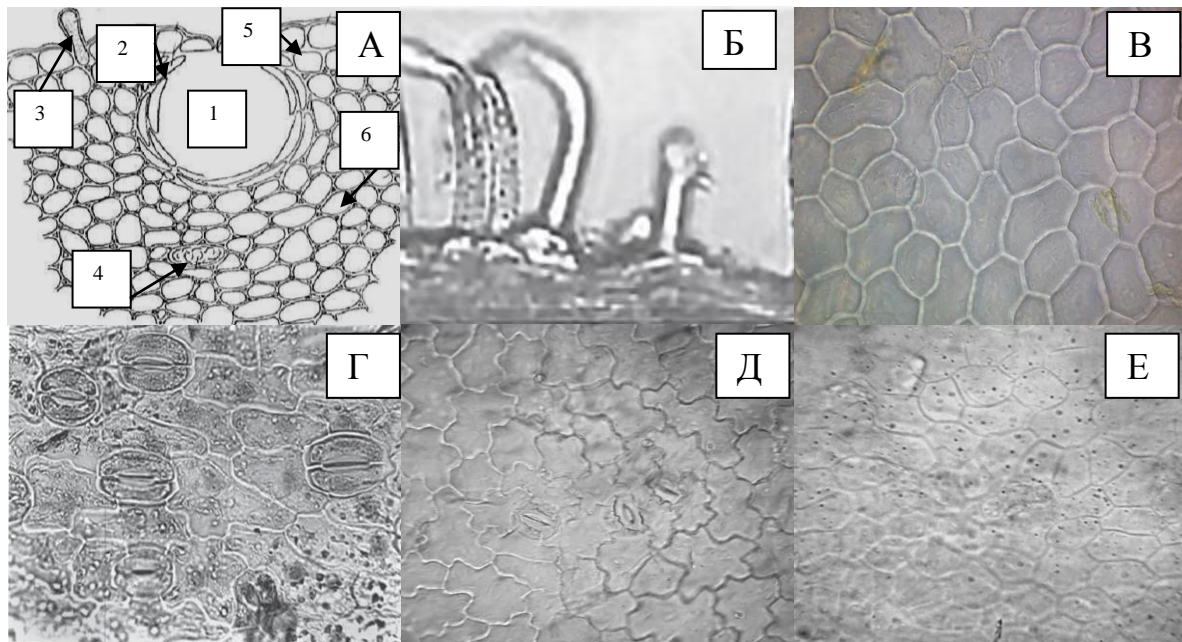


Рис. 2. Анатомио-діагностичні ознаки трави рути садової: А – схематичне зображення поперечного зрізу стебла: 1 – схізо-лізигенне вмістище; 2 – клітини, які оточують вмістище; 3 – залозистий волосок; 4 – ідіобласт; 5 – епідерміс; 6 – паренхіма; Б – залозистий волосок; В – верхня епідерма листка; Г – нижня епідерма листка; Д – верхня епідерма пелюстки квітки, Е – нижня епідерма пелюстки квітки

У рослин роду *Ruta* L. (табл. 3) в різних органах виявлено три типи секреторних утворень різної будови: субепідермальні схізо-лізигенні вмістища, ендогенні ідіобласти та екзогенні одноклітинні залозисті волоски.

При морфолого-анатомічному дослідженні листкової пластинки листка *R. graveolens* L. та *R. divaricata* Ten. під епідермою помітні крапчасті секреторні вмістища. Досліджено формування секреторних вмістищ *R. graveolens* L. від початку пророщування насіння за фазами органогенезу рослини: у паростку на двадцять п'ятий день відбувається формування схізо-лізигенних вмістищ, які наповнені рідким жовтуватим-зеленим секретом; по краю листкової пластинки вони розміщені ближче один до одного, ніж в центрі, утворюючи контур сім'ядольного листка; у тридцятиденного проростка рути секреторні вмістища дегенерують при активному рості тканин.

Схізо-лізигенні вмістища знайдено в деяких органах рослин *R. graveolens* L. та *R. divaricata* Ten., вони відсутні лише на стовпчику маточки, здерев'янілих частинах стебла і кореня. Поодинокі клітини – ідіобласти, які заповнені жовтим секретом, знаходяться серед паренхімних клітин стебла і кореня.

Таблиця 3

Типи секреторних вмістищ видів роду *Ruta* L.

Органи і їх частини	<i>Ruta graveolens</i> L.			<i>Ruta divaricata</i> Ten.		
	Схізо-лізигенні вмістища	Залозисті волоски	Ідіобласти	Схізо-лізигенні вмістища	Залозисті волоски	Ідіобласти
<i>Квітка</i>						
Чашолистки	присутні	присутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Пелюстки	присутні	присутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Стовпчик	відсутні	присутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Зав'язь	присутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
<i>Стебловий листок</i>						
Пластинка	присутні	відсутні	відсутні	присутні	відсутні	відсутні
Черешок	присутні	відсутні	відсутні	присутні	відсутні	відсутні
<i>Стебло</i>						
Осьова частина суцвіття	присутні	присутні	присутні	присутні	відсутні	присутні
Зелена частина	присутні	відсутні	присутні	присутні	відсутні	присутні
Напів-здерев'яніла частина	відсутні	відсутні	присутні	відсутні	відсутні	присутні
Дерев'яніюча частина	відсутні	відсутні	присутні	відсутні	відсутні	присутні

Одноклітинні залозисті волоски зустрічаються на епідермі листка та чашолистка, а також на епідермі приквіткового листка та квітконосної частини стебла: це – окремі епідермальні клітини, витягнуті у вигляді волоска із заокругленою верхівкою і наповнені безбарвним рідким секретом, який після нанесення судану III забарвлюється в жовтий колір (ефірна олія).

Результати фітохімічного та морфолого-анатомічного досліджень трави р. садової використані для встановлення тотожності цілої та подрібненої рослинної сировини і внесені до проекту МКЯ «Рути садової трава».

Нами розроблено методики вирощування р. садової, які відповідають вимогам ГАСР. В методиках сформовано основні правила до екологічно обґрунтованої технології вирощування р. садової, правила заготівлі культивованої та дикорослої лікарської сировини, переробки, збереження, що гарантує високу якість і безпечність товарної продукції.

Культивування р. садової в умовах Прикарпаття проводили на дослідних ділянках лікарських рослин ІФНМУ, в державному дендрологічному парку «Дружба» ім. З. Павлика при консультативній допомозі директора Т. І. Козак та

завідувача кафедри агрохімії та ґрунтознавства Інституту природничих наук Прикарпатського національного університету ім. Василя Стефаника проф. М. Д. Волощука. Нами вивчалась лабораторна і польова схожість насіння р. садової при обробці стимуляторами росту «Алостим» та «Біолан» за загальноприйнятими методиками. Встановлено, що регулятори росту проявляють стимулюючий ефект на ріст коренів і гіпокотилів проростків. Розроблено умови культивування р. садової: глибина обробки ґрунту становить 20 – 22 см; спосіб сівби – широкорядний із міжряддями 45 см, при якому рядки зникаються в період цвітіння рослини, краще протистоять бур'янам; норма висіву насіння – 4,0 – 5,0 кг / га; глибина загортання насіння – 2 – 3 см; рекомендовані мінеральні добрива – $N_{30}P_{90}K_{90}$ у встановлених дозах. Найвищі показники урожайності трави р. садової спостерігалися при внесенні добрив $N_{30}P_{90}K_{90}$: вони становлять 21 ц/га при оранці 20 – 22 см, а також 17,7 ц / га при оранці 14 – 16 см відповідно.

Вивчено розсадний спосіб вирощування р. садової висаджуванням у грядки та касети, що забезпечує збільшення її виходу, зменшення травмування кореневої системи під час пересаджування розсади у відкритий ґрунт (патент України на винахід №110566 «Спосіб вирощування розсади рути садової»).

Дослідження розрахунку собівартості урожайності трави р. садової проведено при консультативній допомозі доцента кафедри економіки Прикарпатського національного університету ім. Василя Стефаника Т. Й. Суса. Рентабельність вирощування р. садової розраховували за фактичними витратами коштів за цінами 2015 р. Проведені дослідження вказують, що вартість 1 кг повітряно-сухої трави р. садової на 3 рік зростання становить 163 грн.

Проведено фенологічні дослідження за розвитком р. садової. Встановлено, що р. садова має полікарпічний цикл розвитку. За характером ритмів розвитку р. садову відносять до рослин, які перезимовують із зеленими листками та не відмирають протягом зими. За тривалістю вегетації рослину відносять до довговегетуючих з періодом повного індивідуального розвитку.

В результаті фенологічних спостережень та накопиченням вмісту основних груп БАР в сировині встановлено оптимальні терміни заготівлі р. садової, а саме: в період масового цвітіння рослини у червні – липні. За фазами вегетації визначено вміст кумаринів в листках, який змінюється у різні фази вегетації рослини і варіює в межах в листках від 0,6 до 1,0 %, в квітках від 0,5 до 0,9 %, у траві від 0,6 до 1,06 %. Найбільший вміст кумаринів спостерігається у листках та траві р. садової під час цвітіння – 1,0 % та 1,06 % відповідно.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукових задач, які полягають у пошуку нових джерел БАР серед видів роду Рута флори України; встановлено якісний склад і кількісний вміст БАР, одержано екстракт та розроблено на його основі лікарську форму – мазь, визначено їх антимікробну, антифунгальну та протизапальну активність, вивчено способи розмноження та розроблено методики культивування, розроблено проекти МКЯ на сировину та екстракт.

1. У результаті проведеного фітохімічного аналізу трави рути садової встановлено наявність кумаринів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, органічних кислот, полісахаридів, амінокислот, компонентів ефірної олії, жирних кислот, макро- та мікроелементів та визначено їх кількісний вміст. За допомогою колонкової хроматографії в індивідуальному стані виділено 9 сполук: 3 гідроксикоричні кислоти – *n*-кумарова, кавова, хлорогенова; 1 кумарин – кумарин; 5 флавоноїдів – апігенін, лютеолін, кверцетин, гіперозид, рутин.

2. Вперше методом високоефективної рідинної хроматографії у траві рути садової ідентифіковано та визначено вміст 18 сполук, з них 4 гідроксикоричні кислоти, 2 кумарини, 6 флавоноїдів, 6 танінів. Вміст БАР в траві р. садової складає (%): гідроксикоричних кислот: розмаринової – 0,11, хлорогенової – 0,08, кавової – 0,005 та *n*-кумарової – 0,008; флавоноїдів та кумаринів: рутину – 0,91, апігеніну – 0,01, кверцетину – 0,01, ізокверцитрину – 0,01, лютеоліну – 0,006, гіперозиду – 0,02; кумарину – 1,09 та скополетину – 0,07; танінів: галової кислоти – 0,01, елагової кислоти – 0,005, галокатехіну – 0,32, епігалокатехіну – 0,52, епікатехіну – 0,17, епікатехіну галату – 0,06.

3. Вперше у траві рути садової хромато-мас-спектрометричним методом досліджено компонентний склад ефірної олії: виявлено 34 сполуки, з них ідентифіковано 20, які представлені вуглеводнями, ароматичними сполуками, спиртами, альдегідами та кетонами. Основними компонентами ефірної олії надземної частини рослини є ундеканон-2 (метилнонілкетон) 33,58 %, нонанол-2 ацетат (метилгептилкарбінол-ацетат) 23,15 %, ундеканол-2 (метилнонілкарбінол) та ундеканол-2 ацетат, які у сумі складають 13,44 %, нонанон-2 (метилгептилкетон) 10,73 %. Для ефірної олії характерне співвідношення кетонів: метилнонілкетон – метилгептилкетон (3 : 1).

4. Вперше ідентифіковано та визначено вміст 17 амінокислот у вільному стані, з них 8 незамінних та 2 умовно незамінних, що у сумі становлять 52,86 мг/100 г; 7 замінних – 47,83 мг/100 г. Домінуючими кислотами є гліцин, аргінін, валін, аланін та серин. Методом хромато-мас-спектрометрії у траві р. садової виявлено 16 жирних кислот, серед них переважають пальмітинова, ліноленова, лінолева, олеїнова. Вміст насичених і ненасичених жирних кислот майже однаковий (мг/кг): 49,53 і 49,54 відповідно. Встановлено мономерний вуглеводний склад у фракціях водорозчинних полісахаридів, пектинових речовин, геміцелюлоз А та Б, який представлено глюкозою, фруктозою, рамнозою та ксилозою.

5. Встановлено макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки трави рути садової та запропоновано числові показники доброякісності сировини. На основі моніторингу ряду показників визначено термін придатності сировини – 2 роки. За результатами фітохімічного та морфолого-анатомічного досліджень розроблено проект МКЯ «Рути садової трава».

6. В досліджуваних об'єктах визначено кількісний вміст: флавоноїдів, суми поліфенолів, кумаринів, окиснюваних поліфенолів, органічних кислот, у тому числі аскорбінової, в залежності від року онтогенезу рослини та варіантів внесення добрив. Встановлено, що у траві р. садової максимальна кількість БАР накопичується у фазі масового цвітіння на 4 рік життя рослини: вміст суми поліфенолів становить 3,20 %; вміст кумаринів – 1,02 %; окиснюваних поліфенолів – 2,70 %; флавоноїдів – 2,15 %.

8. Вперше на основі опрацьованих оптимальних технологічних параметрів розроблено технологію одержання з трави р. садової екстрактів РС-4, РС-7, РС-9, РС-9,6, встановлено, що вони практично нетоксичні речовини. Визначено, що екстракти РС-4, РС-9 та РС-9,6 мають помірну, а екстракт РС-7 виражену антимікробну, антифунгальну та протизапальну дію. Розроблено проект МКЯ на екстракт РС-7 «Рути садової трави екстракт густий».

9. Розроблено склад мазі з екстрактом трави р. садової, створено технологічну схему її виробництва, запропоновано методики стандартизації; на основі результатів моніторингу фізико-хімічних показників мазі доведено її стабільність у процесі зберігання протягом року.

10. Розроблено методики культивування рути садової за параметрами: глибина обробки ґрунту, спосіб сівби, норма висіву насіння, глибина загортання насіння, рекомендовані мінеральні добрива у встановлених дозах. На основі вивчення розсадного способу вирощування р. садової в касетах із полімерних матеріалів з одноразовим вкладишем та субстратом розроблено умови швидкого приживання розсади рути садової, збільшення коефіцієнту виходу розсади та зменшення травмування кореневої системи під час пересаджування розсади з касет у відкритий ґрунт (патент України на винахід №110566 «Спосіб вирощування розсади рути садової»).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Грицик А. Р. Стандартизація рути садової за морфолого-анатомічними ознаками / А. Р. Грицик, М. В. Мельник // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 2 (71), додаток. – С. 64–65. (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

2. Грицик А. Р. Дослідження анатомічної будови трави рути садової (*Ruta graveolens* L.) / А. Р. Грицик, М. В. Мельник // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 4. – С. 82–88. (*Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, узагальненні даних та написанні наукової статті*).

3. Грицик А. Р. Дослідження органічних кислот рути садової та котячої м'яти справжньої / А. Р. Грицик, М. В. Мельник, Т. Г. Стасів // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, № 2 (75), додаток. – С. 74–76. (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

4. Грицик А. Р. Дослідження елементного складу трави рути садової / А. Р. Грицик, М. В. Мельник // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 20, Вип. 2 (71), додаток. – С. 64–65. (*Особистий внесок – підготовка зразків до аналізу, обробка результатів, оформлення статті*).

5. Грицик А. Р. Дослідження амінокислотного та жирнокислотного складу трави рути садової / А. Р. Грицик, М. В. Мельник // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 24–26. (*Особистий внесок – підготовка зразків до аналізу, проведення частини експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

6. Melnyk M. V. Research of component composition of *Ruta graveolens* L. herb essential oil / M. V. Melnyk, A. R. Grytsyk, L. V. Stalyus // The Pharma innovation –

Journal. – 2015. – Vol. 2, No 4. – P. 41–43. (*Особистий внесок – підготовка зразків до аналізу, обробка результатів, оформлення статті*).

7. Мельник М. В. Культивування рути садової в ґрунтово-кліматичних умовах Прикарпаття / М. В. Мельник, А. Р. Грицик // Фітоапітерапія: здобутки і перспективи: матер. міжнар. наук.-практ. конф., м. Ужгород, 20–21 квітня 2012 р. – Ужгород, 2012. – С. 283–284. (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

8. Мельник М. В. Фенологічні спостереження за розвитком рути садової / М. В. Мельник, А. Р. Грицик // Вода і здоров'я людини (До 150-річчя з дня народження В. І. Вернадського): матер. міжнар. наук.-практ. конф., м. Ужгород, 19–20 квітня 2013 р. – Ужгород, 2013. – С. 264–266. (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

9. Мельник М. В. Дослідження впливу родючості ґрунту на урожайність сировини рути садової / М. В. Мельник, Т. І. Козак, А. Р. Грицик // Актуальні питання збереження здоров'я людини: матер. міжнар. наук.-практ. конф., м. Ужгород, 11–12 квітня 2014 р. – Ужгород, 2014. – С. 249–252. (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

10. Біологічні особливості та агротехніка вирощування деревію звичайного, рути садової, буквиці лікарської, підлісника європейського та астранції великої / М. В. Мельник, А. Р. Грицик, О. В. Нейко, І. А. Сас, Н. І. Легінь, Т. І. Коляджин // Актуальні питання збереження здоров'я людини: матер. міжнар. наук.-практ. конф., м. Ужгород, 17–18 квітня 2015 р. – Ужгород, 2015. – С. 228–231. (*Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення статті*).

11. Reatures of ontogenesis of Asteraceae Bercht. & Presl, Lamiaceae Martynov, Rutaceae Juss. Families plants on Ivano – Frankivsk national medical university collection plots of medicinal plants / A. R. Grytsyk, M. V. Melnyk, I. A. Sas, O. V. Neiko, R. A. Hrytsyk // Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality – Nitra: Slovak University of Agriculture, 2015. – P. 208–211. (*Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень щодо своїх об'єктів, обробка результатів, оформлення статті*).

12. Патент на винахід № 110566 Україна, МПК А01G 9/02 (2006/01), А01G 9/10 (2006.01). Спосіб вирощування розсади рути садової / М. В. Мельник, А. Р. Грицик, Т. І. Козак // Заявник і патентовласник Мельник М. В., Грицик А. Р., Козак Т. І. – № 110566; заявл. 18.09.2014; опубл. 12.01.2016; Бюл. № 1. (*Особистий внесок – участь у проведенні патентного пошуку, експериментальних досліджень, обробці результатів, оформленні патенту*).

13. Патент на корисну модель № 108973 Україна, МПК А61К 36/75 (2006.01), А61К 9/06 (2006.01), А61Р 29/00 (2006.01) Спосіб одержання мазі з екстрактом рути садової, яка проявляє протизапальні властивості / Л. М. Грицик, М. В. Мельник, А. Р. Грицик // Заявник і патентовласник Грицик Л. М., Мельник М. В., Грицик А. Р. – № 108973; заявл. 11.01.16; опубл. 10.08.16; Бюл. №15. (*Особистий внесок – участь у проведенні патентного пошуку, експериментальних досліджень, отриманні субстанції, обробці результатів, оформленні патенту*).

14. Природа лікує... Перспективи використання рослин роду Рута у медицині та фармації / Грицик А. Р., Мельник М. В. – Львів: ДП МВС «Львів – Інформ – Ресурси», 2013. – 33 с. (*Особистий внесок – літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка результатів, оформлення монографії*).

15. Biopharmaceutical investigation of ointment with plant extracts / L. M. Hrytsyk, V. A. Solohub, O. V. Neico, M. V. Melnyk, A. R. Hrytsyk // Біофармацевтичні особливості створення лікарських препаратів в аспекті їх медичного застосування: тези доп. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 22–27 листопада 2011 р. – Х.: НФаУ, 2011. – С. 5.

16. Мельник М. В. Рута садова – перспективне джерело біологічно активних речовин / М. В. Мельник, А. Р. Грицик // Матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук», м. Тернопіль, 30–31 жовтня 2012р. – Тернопіль: 2012. – С. 32.

17. Мельник М. В. Особливості розмноження *Ruta graveolens* / М. В. Мельник // Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених: матер. 81 наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 29–30 березня 2012 р.). – Івано-Франківськ, 2012. – С. 204.

18. Мельник М. В. Вивчення термінів та способів посіву *Ruta graveolens* / М. В. Мельник // Інновації в медицині: матер. 82 наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18–19 квітня 2013 р. – Івано-Франківськ, 2013. – С. 225.

19. Мельник М. В. Виділення полісахаридів з трави рути садової // М. В. Мельник, А. Р. Грицик / Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. 5-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – С. 52.

20. Грицик А. Р. Фізіологічні особливості спокою та проростання насіння деревію розсунутого та рути садової // А. Р. Грицик, О. В. Нейко, М. В. Мельник / Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матер. I Міжнародної наук.-практ. internet-конференції, м. Харків, 20–21 березня 2014 р. – Х.: НФаУ, 2014. – С. 203.

21. Мельник М. В. Визначення вмісту окислювальних фенолів у траві рути садової / М. В. Мельник // Інновації в медицині: матер. 83 наук.-практ. конф. студентів і молодих учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 27–28 березня 2014 р. – Івано-Франківськ, 2014. – С. 198.

22. Грицик А. Р. Спосіб одержання густого екстракту з трави рути садової / А. Р. Грицик, М. В. Мельник // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовтня 2014 р. – Х.: НФаУ, 2014. – С. 89.

23. Підбір основи для виготовлення мазі з екстрактом рути садової / Л. М. Грицик, М. В. Мельник, Н. І. Тучак, А. Р. Грицик // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матер. I міжнар. наук. практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листопада 2014 р. – Х.: НФаУ, 2014. – 58–59 с.

24. Мельник М. В. Ідентифікація біологічно активних речовин рути садової / М. В. Мельник // Інновації в медицині: матер. 84 наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 12–13 березня 2015 р. – Івано-Франківськ, 2015. – С. 171.

25. Мельник М. В. Дослідження антимікробної та антифунгальної активності екстракту рути садової та деревію звичайного / М. В. Мельник, О. В. Нейко // Інновації в медицині: матер. 85 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р. – Івано-Франківськ, 2016. – С. 194.

АНОТАЦІЯ

Мельник М.В. Фармакогностичне дослідження рослин роду Рута. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2016.

Вперше проведено комплексне фармакогностичне дослідження видів роду Рута (*Ruta* L.) флори України: р. садової (*R. graveolens* L.) та р. розлогої (*R. divaricata* Ten.). У траві р. садової встановлено якісний склад та кількісний вміст компонентів ефірних олій, фенольних сполук: гідроксикоричних кислот, кумаринів, флавоноїдів, танінів; жирних кислот; амінокислот; органічних кислот; полісахаридів; макро- та мікроелементів. Методом високоефективної рідинної та колонкової хроматографії виділено та ідентифіковано 18 речовин: 6 флавоноїдів – апігенін, лютеолін, кверцетин, ізокверцитрин, гіперозид, рутин; 4 гідроксикоричних кислоти – *n*-кумарова, кавова, розмаринова, хлорогенова; 2 кумарини – кумарин, скополетин; 6 танінів – галова та елагова кислоти, галокатехін, епігалокатехін, епікатехін, епікатехін галат. Вперше інтродуковано та розроблено методики вирощування рути садової в умовах Прикарпаття за вимогами GACP. Розроблено спосіб одержання екстракту з трави р. садової, проведено його стандартизацію; встановлено антимікробну, антифунгальну та протизапальну активність. Розроблено склад мазі з екстрактом та методики її стандартизації, створено технологічну схему її виробництва. На основі результатів фітохімічного та морфолого-анатомічного досліджень розроблено проекти МКЯ на траву та екстракт р. садової, доведено стабільність їх показників протягом 2 років у процесі зберігання.

Ключові слова: види роду Рута, фармакогностичне вивчення, біологічно активні речовини, екстракти, фармакологічна активність, культивування рослин.

АННОТАЦИЯ

Мельник М. В. Фармакогностическое исследование растений рода Рута. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2016.

Впервые проведено комплексное фармакогностическое исследование представителей видов рода Рута (*Ruta* L.) флоры Украины: *R. graveolens* L. – рута душистая (р. садовая) и *R. divaricata* Ten. – рута раскидистая. В результате фитохимического анализа листьев, цветков и травы руты садовой установлены качественный состав и количественное содержание компонентов эфирных масел, кумаринов, флавоноидов, гидроксикоричных кислот, танинов, аминокислот, жирных и органических кислот, углеводов, элементный состав.

В полученных фракциях водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, гемицеллюлоз из травы руты садовой методом хроматографии обнаружены моносахариды: глюкоза, фруктоза, рамноза и ксилоза. В результате хроматографического анализа установлены аминокислотный и жирнокислотный состав травы руты садовой. Идентифицированы 17 аминокислот и установлено их содержание – 100,69 мг/100г, из них 8 незаменимых, 2 условно незаменимых и 7 заменимых; доминирующими являются глицин, аргинин, валин, аланин, серин.

Методом хромато-масс-спектрометрии установлен состав 16 жирных кислот (99,07 мг/кг); преобладающими являются пальмитиновая, линоленовая, линолевая, олеиновая кислоты; содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот почти на одном уровне (мг/кг): 49,53 и 49,54 соответственно. Хромато-масс-спектрометрическим методом в траве руты садовой исследован компонентный состав эфирного масла. Выявлено 34 соединения, из которых идентифицированы и установлено содержание 20 соединений, которые представлены углеводородами, ароматическими соединениями, спиртами, альдегидами и кетонами. Основными компонентами эфирного масла травы руты садовой являются ундеканон-2 (метилнонилкетон) 33,58 %, нонанол-2 ацетат (метилгептилкарбинол ацетат) 23,15 %, ундеканол-2 (метилнонилкарбинол) и ундеканол-2 ацетат, в сумме составляющие 13,44 % и нонанон-2 (метилгептилкетон) 10,73 %. Метилнонилкетон и метилгептилкетон являются маркерами для рода *Ruta* L. Но для вида *R. graveolens* L., культивируемого в Ивано-Франковской области, характерно также наличие в больших количествах метилгептилкарбинол-ацетата и метилкарбинола. Для эфирного масла исследуемого объекта характерно соотношение кетонов: метилнонилкетон – метилгептилкетон (3 : 1).

Из травы руты садовой в индивидуальном состоянии выделено 9 веществ, которые на основе изучения физико-химических свойств веществ и продуктов их химических превращений, данных ИК-, УФ-спектроскопии и в сравнении со стандартными образцами были идентифицированы флавоноиды: апигенин, лютеолин, кверцетин, гиперозид и рутин; производные гидроксикоричной кислоты: *n*-кумаровая, кофейная, хлорогеновая кислоты; кумарин. Методом

высокоэффективной жидкостной хроматографии из травы руты садовой выделены и идентифицированы 18 веществ: 6 флавоноидов (апигенин, лютеолин, кверцетин, изокверцитрин, гиперозид и рутин); 4 гидроксикоричные кислоты (*n*-кумаровая, розмариновая и хлорогеновая); 2 кумарина (кумарин и скополетин); 6 танинов (галловая и эллаговая кислота, галлокатехин, эпигаллокатехин, эпикатехин, эпикатехин галлат). Впервые в траве руты садовой определено количественное содержание суммы полифенолов, танинов, флавоноидов, кумаринов и органических кислот, в том числе аскорбиновой кислоты.

Разработаны оптимальные параметры получения экстрактов РС-4, РС-7, РС-9, РС-9,6 из травы руты, разработаны методики стандартизации и исследована фармакологическая активность. На основе экстракта РС-7 разработана мягкая лекарственная форма (мазь) и установлены виды ее фармакологической активности (патент Украины на полезную модель «Способ получения мази с экстрактом руты садовой, которая проявляет противовоспалительные свойства» (№ 108973 от 10.08.2016 г.)). Разработан проект МКК «Руты садовой травы экстракт густой».

Впервые проведено морфолого-анатомическое изучение руты садовой и руты раскидистой, установлены макро- и микроскопические диагностические признаки: для стебля, листа и осевой части соцветия характерны расположенные субэпидермально схизо-лизигенные вместилища, экзогенные одноклеточные железистые волоски и эндогенные идиобласты; клетки верхнего эпидермиса листа со слабоволнистыми, а нижнего – с извилистыми стенками; устьица встречаются в основном на нижней стороне листа; устьичный комплекс аномоцитного типа. Установлены отличительные признаки изучаемых видов.

Впервые в исследуемых объектах определено количественное содержание: флавоноидов, суммы полифенолов, кумаринов, окисляемых полифенолов, органических кислот, в том числе аскорбиновой, в зависимости от года онтогенеза растения и вариантов внесения удобрений. Установлено, что в траве руты садовой максимальное количество БАВ накапливается при массовом цветении на 4 год жизни растения: содержание суммы полифенолов составляет 3,20 %; содержание кумаринов – 1,02 %; окисляемых полифенолов – 2,70 %; флавоноидов – 2,15 %.

Результаты фитохимического и морфолого-анатомического исследований использованы при разработке проекта МКК на сырье руты садовой «Руты садовой трава», проекта инструкции по заготовке и сушке травы руты садовой.

Ключевые слова: виды рода Рута, фармакогностическое изучение, биологически активные вещества, экстракты, фармакологическая активность, культивирование растений.

SUMMARY

M. V. Melnyk Pharmacognostic research of *Ruta* L. genus plants. - The manuscript.

Thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences, specialty 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2016.

The complex pharmacognostic research of *Ruta* L. species of Ukrain flora (*R. graveolens* L. and *R. divaricata* Ten.) was conducted for the first time. Qualitative and quantitative content of essential oils components, phenolic compounds: hydroxycinnamic acids, coumarins, flavonoids, tannins; fatty acids; amino acids; organic acids; carbohydrates; macro- and microelements was determined in the herb of *R. graveolens* L. By the methods of high performance liquid chromatography and column chromatography 18 substances were isolated and identified: 6 flavonoids – apigenin, luteolin, quercetin, isoquercetin, hyperoside, rutin; 4 hydroxycinnamic acids – *p*-coumaric, caffeic, rosemary, chlorogenic acids; 2 coumarins – coumarin, scopoletin; 6 tannins – gallic and ellagic acids, gallo catechin, epigallocatechin, epicatechin, epicatechin gallate. *R. graveolens* L. plants were introduced and methods of their cultivation in Precarpathian conditions and according to the GACP requirements were developed for the first time. The method of the *R. graveolens* L. herb extract obtaining was worked out, its standardization was conducted; its antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory activities were studied. The composition of the ointment with extract and methods of its standardization were worked out, the technological scheme of the ointment production was created. Projects of quality control methods for the *R. graveolens* L. herb and extract were developed on the basis of the results of phytochemical and morphological and anatomical studies, the stability of quality indicators during 2 years of storage was proved.

Keywords: *R. graveolens* L. species, pharmacognostic study, biologically active substances, extracts, pharmacological activity, cultivation of plants.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GACP	– Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження
<i>R.</i>	– <i>Ruta</i>
БАР	– біологічно активні речовини
ВРПС	– водорозчинні полісахариди
ГЦ А	– геміцелюлоза А
ГЦ Б	– геміцелюлоза Б
ІФНМУ	– Івано-Франківський національний медичний університет
ІЧ- спектроскопія	– спектроскопія в інфрачервоній області спектру
МКЯ	– методи контролю якості
ПР	– пектинові речовини
Р., р.	– рута
РС-4	– екстракт трави рути садової (екстрагент – 40 % етанол)
РС-7	– екстракт трави рути садової (екстрагент – 70 % етанол)
РС-9	– екстракт трави рути садової (екстрагент – 90 % етанол)
РС-9,6	– екстракт трави рути садової (екстрагент – 96 % етанол)
УФ-спектр	– крива поглинання в ультрафіолетовій області спектру
УФ- спектроскопія	– спектроскопія в ультрафіолетовій області спектру