

Т. П. Гарник, В. А. Петрищева, К. В. Гарник, А. Ю. Игнатова,
Парчами Газае Сепидех

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОСРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ключевые слова: фитотерапия, коморбидная патология, комплексная, превентивная терапия, медицинская реабилитация, мочекаменная болезнь, мочекислый диатез.

Актуальной проблемой в клинике внутренних болезней сегодня являются коморбидные состояния, рост хронических заболеваний с возрастом пациентов, полипрагмазия. С целью уменьшения побочного действия ксенобиотиков при хронической патологии предложено авторами назначение монофитопрепаратов: водно-спиртовых экстрактов марены красильной (*Rubia tinctorum*) и золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea*). Лекарственные растительные препараты содержат различные биологически активные вещества, которые обеспечивают полифункциональное, этиотропное действие при хронической коморбидной патологии.

Авторами проведено обследование 35 больных (17 женщин и 18 мужчин), возраст которых был от 25 до 63 лет, у которых также была диагностирована сопутствующая патология – мочекаменная болезнь (мочекислый диатез). Пациенты в стационарных условиях принимали лечение согласно протоколов стандартной терапии основного заболевания. Лечение было проведено как в стационаре, так и амбулаторных условиях в течение 30 дней.

У пациентов, которым дополнительно была назначена фитотерапия (марена красильная, золотарник обыкновенный) на 12 день от начала лечения наблюдалось значительное улучшение клинико-лабораторных данных, которые были стабильны на протяжении длительного наблюдения более 6 недель.

Таким образом, применение фитосредств в комплексной терапии коморбидных состояний повышает эффективность лечения, уменьшая рецидивы заболевания в течение 6-8 недель.

T. P. Garnyk, V. A. Petrishcheva, K. V. Garnik, A. U. Ihnatova,
Parchami Ghazae Sepideh

CLINICAL RESEARCH ON THE USE OF HERBAL REMEDIES IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY

Keywords: phytotherapy, comorbid pathology, complex preventive therapy, medical rehabilitation, urolithiasis, uric acid diathesis.

Today, comorbid conditions, the growth of chronic diseases with the age of patients and polypharmacy are actual problems in the clinic of internal diseases.

In order to reduce the side effects of xenobiotics in chronic pathology, the authors proposed the appointment of mono-phyto-preparations: aqueous-alcohol extracts of common madder (*Rubia tinctorum*) and woundwort (*Solidago virgaurea*). Herbal medicines contain various biologically active substances that provide a multifunctional, ethnotropic effect on chronic comorbid pathology.

The study was conducted on 35 patients (17 women and 18 men), aged 25-63 years old, with concomitant pathology – urolithiasis (urate diathesis) diagnosis. Inpatients received treatment according to standard treatment guidelines of basic disease. The treatment was carried out on both inpatient and outpatient groups for 30 days.

In patients who were additionally prescribed herbal medicine (common madder, woundwort), a significant improvement in clinical and laboratory results was observed at day 12 of treatment (stable and more than 6 weeks follow-up).

Thus, the use of herbal remedies in the complex therapy of comorbid conditions increases the effectiveness of treatment, reducing the recurrence of the disease within 6-8 weeks.

DOI:10.33617/2522-9680-2019-3-26
УДК 615.32.07:547.56:631.573:582.688.8

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У КОРЕНЕВИЩАХ З КОРЕНЯМИ *PRIMULA DENTICULATE* SMITH, *PRIMULA JULIAE* KUSN., *PRIMULA SAXATILIS* KOM.

- А. В. Сініченко, здоб. каф. фармакогн. з мед. ботан.
С. М. Марчишин, д. фарм. н., зав. каф. фармакогн. з мед. ботан.
Л. В. Слободянюк, к. фарм. н., асист. каф. фармакогн. з мед. ботан.
Л. І. Будняк, к. фарм. н., асист. каф. управл. та екон. фармації з техн. ліків

- Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

Фенольні сполуки – найпоширеніший клас біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження. Зокрема, особливий інтерес становлять такі представники даної групи як флавоноїди та гідроксикоричні кислоти, що зумовлено різноманітністю їх фармакологічної дії [1].

Флавоноїди – одна з найрізноманітніших і поширених груп фенольних сполук, що активно досліджуються протягом останніх років. Вони малотоксичні, мають широкий спектр фізіологічної дії на організм людини: беруть участь в окисно-відновних процесах, реакціях імунітету,

зумовлюють протизапальну, сенсibiliзуючу, протипухлинну, радіозахисну дію. Більшість флавоноїдів, особливо катехіни, мають високий рівень антиоксидантної активності [1-5].

Гідроксикоричні кислоти також мають виражені антиоксидантні властивості. Вони проявляють бактеріостатичну, протизапальну, гепатопротекторну, імунотропну, жовчогінну, антимікробну, антимікозну, радіопротекторну, антиагрегантну, протипухлинну, протиалергічну, антитоксичну та противірусну дії. Зокрема, встановлена виражена туберкулоостатична дія

n-кумарової кислоти, сильна антибактеріальна дія кофейної кислоти. Ферулова кислота виявляє проапоптотичний ефект у ранових клітинах та антибактеріальну активність. Гідроксикоричні кислоти пом'якшують побічні явища медикаментозних препаратів. Препарати з гідроксикоричними кислотами істотно підвищують ефективність антибіотиків та зменшують тривалість захворювань і число ускладнень [1, 2, 5].

На теперішній час склад БАР кореневищ з кореня ми рослин роду Примула – примули зубчастої, примули Юлії та примули скельної не вивчений. З джерел літератури відомо, що представники роду Примула проявляють антимікробні, протизапальні, антиоксидантні, відхаркувальні, жовчогінні та сечогінні властивості, що обумовлено наявністю у даних видах сполук фенольної природи [3].

Метою даної роботи було провести аналіз якісного складу та визначити кількісний вміст флавоноїдів і гідроксикоричних кислот у підземних органах трьох культивованих видів роду *Primula* L. – примули зубчастої, примули Юлії та примули скельної.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження були кореневища з коренями культивованих видів роду *Primula* L. – **примули зубчастої** – *Primula denticulate* Smith, **примули Юлії** – *Primula juliae* Kuhn., **примули скельної** – *Primula saxatilis* Kom., які заготовляли на науково-дослідній ділянці відділу квітничково-декоративних рослин Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України. Кореневища з коренями заготовляли восени, після завершення періоду вегетації, відмирання надземної частини рослини (в кінці вересня на початку жовтня 2016 р.).

Кількісний вміст суми фенольних сполук у досліджуваній сировині у перерахунку на кислоту галову визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 270 нм, суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту при довжині хвилі 327 нм та розмаринову кислоту при довжині хвилі та 505 нм, суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин при довжині хвилі 415 нм та в перерахунку на апігенін при довжині хвилі 393 нм. Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі *Lambda 25 UV* (Perkin Elmer, США) у кюветі з товщиною шару 10 мм [8-10].

Розділення суми флавоноїдів на окремі компоненти здійснювали методом ВЕРХ на хроматографі *Agilent Technologies* 1200. Як рухоми фазу використовували

ацетонітрил (А) та 0,1 % розчин мурашиної кислоти у воді (В). Розділення проводили на хроматографічні колонки Zorbax SB-C18 (3,5 мкм, 150 x 4,6 мм) (*Agilent Technologies*, USA). Режим хроматографування: швидкість потоку через колонку 0,25 мл/хв., температура термостату 30 °С, об'єм інжекції 4 мкл. Градієнтний режим елювання наведений у табл. 1. Детекцію проводили з використанням діодно-матричного детектора з реєстрацією сигналу при довжині хвилі – 280, 365 нм (для флавоноїдів) та 250, 275 нм (для гідроксикоричних кислот) та фіксацією спектрів поглинання в діапазоні 210-700 нм [6, 7].

Таблиця 1

Параметри градієнтного режиму елювання

Флавоноїди				
Час, хв	0	20	22	30
Елюент А, %	30	70	100	100
Елюент В, %	70	30	0	0
Гідроксикоричні кислоти				
Час, хв	0	25	27	35
Елюент А, %	25	75	100	100
Елюент В, %	75	25	0	0

Пробопідготовка. Наважку сировини кожної проби 1,0 г екстрагували у 5 мл 70 % (для флавоноїдів) та 60 % (для гідроксикоричних кислот) розчину етилового спирту на ультразвуковій бані при 80 °С впродовж 4 год (для гідроксикоричних кислот) та 5 год. (для флавоноїдів) у скляних герметичних віалах із тефлоновою кришкою. Отриманий екстракт центрифугували при 3000 об/хв та фільтрували крізь одноразові мембранні фільтри з порами 0,22 мкм [6, 7].

Результати дослідження та їх обговорення

Спектрофотометричним методом було встановлено кількісний вміст суми фенольних сполук, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у кореневищах з коренями трьох досліджуваних об'єктів. Результати наведено в таблиці 2.

Відповідно до результатів дослідження найбільший вміст суми фенольних сполук та флавоноїдів у перерахунку на рутин міститься у підземних органах примули Юлії – 1,46 % та 1,09 % відповідно, суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту – в кореневищах з коренями примули скельної – 2,4 %.

Таблиця 2

Кількісний вміст суми фенольних сполук у підземних органах примули зубчастої (*Primula denticulata* Smith), примули Юлії (*Primula juliae* Kuhn.) та примули скельної (*Primula saxatilis* Kom.).

Група БАР	Вміст БАР, %		
	<i>Primula denticulata</i> Smith	<i>Primula juliae</i> Kuhn.	<i>Primula saxatilis</i> Kom.
Сума фенольних сполук	1,11 ± 0,02	1,46 ± 0,01	0,87 ± 0,01
Сума флавоноїдів	0,08 ± 0,01	1,09 ± 0,01	0,29 ± 0,01
Сума гідроксикоричних кислот	2,01 ± 0,01	1,49 ± 0,01	2,4 ± 0,01

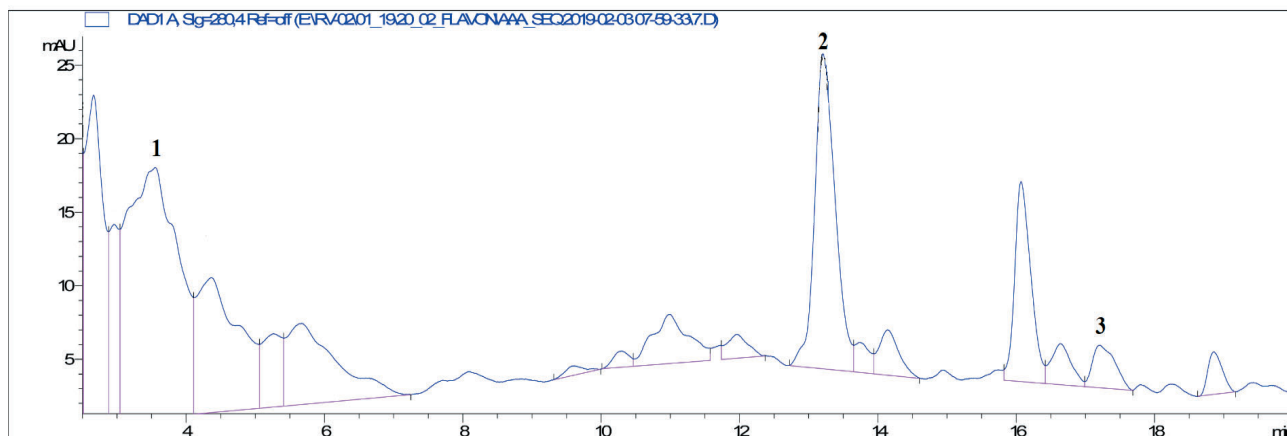


Рис. 1. ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів кореневищ з коренями примули зубчастої при $\lambda = 280$ нм:
1 – рутин, 2 – лютеолін, 3 – кемпферол.

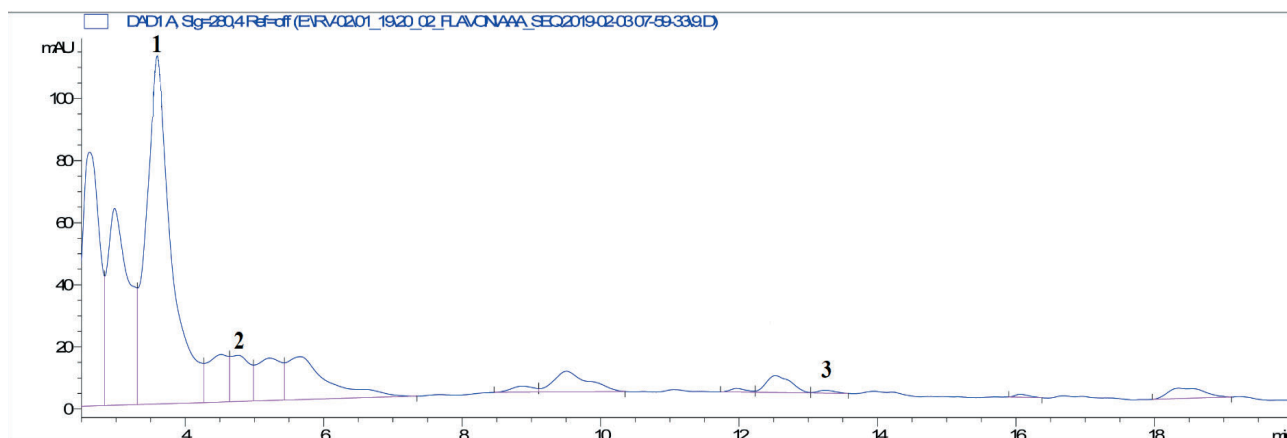


Рис. 2. ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів кореневищ з коренями примули Юлії при $\lambda = 280$ нм:
1 – рутин, 2 – ізокверцитрин, 3 – лютеолін.

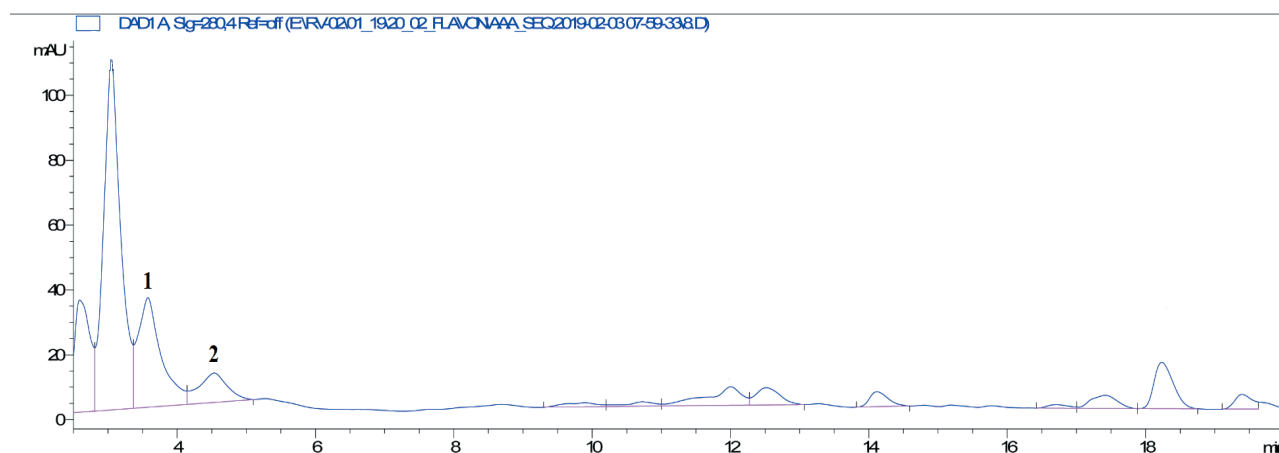


Рис. 3. ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів кореневищ з коренями примули скельної при $\lambda = 280$ нм:
1 – рутин, 2 – ізокверцитрин.

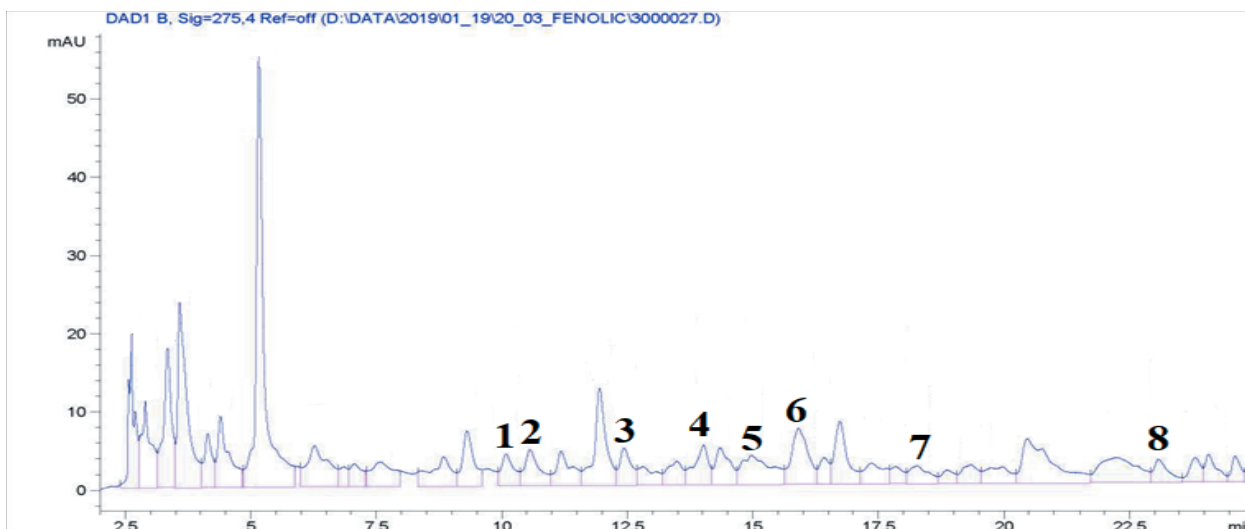


Рис. 4. ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот кореневищ з коренями примули зубчастої при $\lambda = 275$ нм: 1 – хлорогенова кислота, 2 – кофейна кислота, 3 – сірінгова кислота, 4 – п-кумарова кислота, 5 – ферулова кислота, 6 – синапова кислота, 7 – цинамова кислота, 8 – хінна кислота.

Результати ВЕРХ-аналізу показали, що у кореневищах з коренями досліджуваних об'єктів було ідентифіковано та визначено кількісний вміст таких флавоноїдів: у примули зубчастої – рутину, лютеоліну та кемпферолу; у примули Юлії – рутину та ізокверцитрину; у примули скельної – рутину, ізокверцитрину та лютеоліну. Також було встановлено у досліджуваних зразках наявність 9 гідроксикоричних кислот. Три об'єкти (примула зубчаста, Юлії та скельна) містять кофейну, п-кумарову, ферулову, синапову, цинапову та хінну кислоти. Сірінгова кислота зустрічається в усіх зразках, окрім примули Юлії, а хлорогенова в усіх, окрім примули скельної. Гідроксифені-

лоцтова кислота зустрічається лише у примули Юлії. (рис. 1-6). Результати досліджень наведено у таблиці 3.

Висновки

1. Вперше досліджено якісний склад та визначено кількісний вміст фенольних сполук у кореневищах з коренями примули зубчастої, Юлії та скельної. Встановлено, що види роду *Примула* відрізняються як за якісним складом, так і за кількісним вмістом досліджуваних біологічно активних речовин.

2. Спектрофотометричним методом встановлено кількісний вміст суми фенольних сполук, суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот у підземних органах досліджуваних об'єктів.

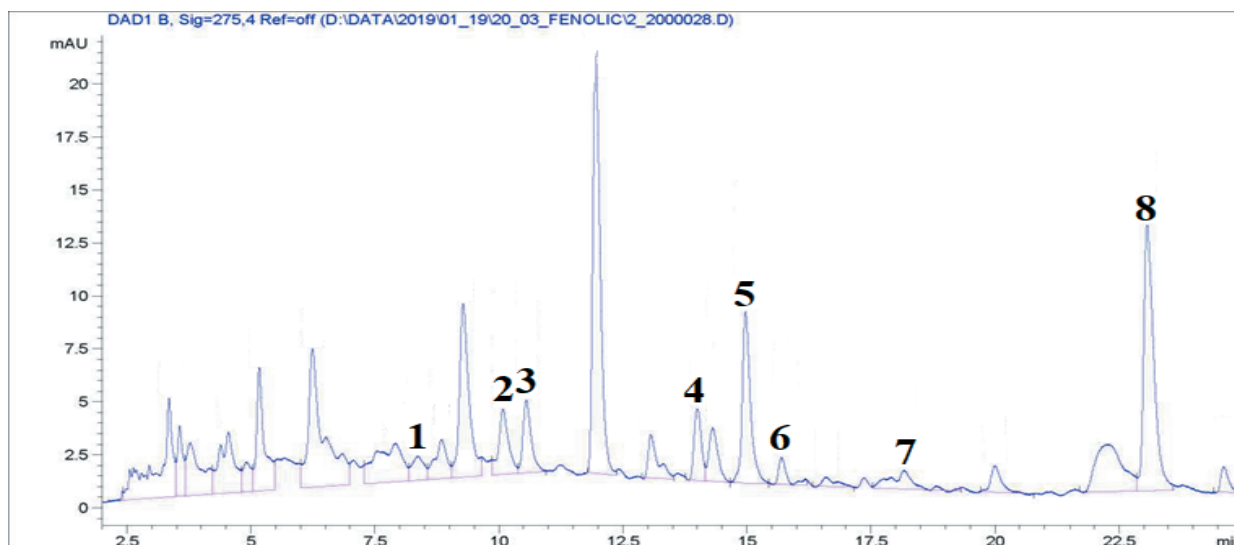


Рис. 5. ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот кореневищ з коренями примули Юлії при $\lambda = 275$ нм: 1 – гідроксифенілоцтова кислота, 2 – хлорогенова кислота, 3 – кофейна кислота, 4 – п-кумарова кислота, 5 – ферулова кислота, 6 – синапова кислота, 7 – цинамова кислота, 8 – хінна кислота.

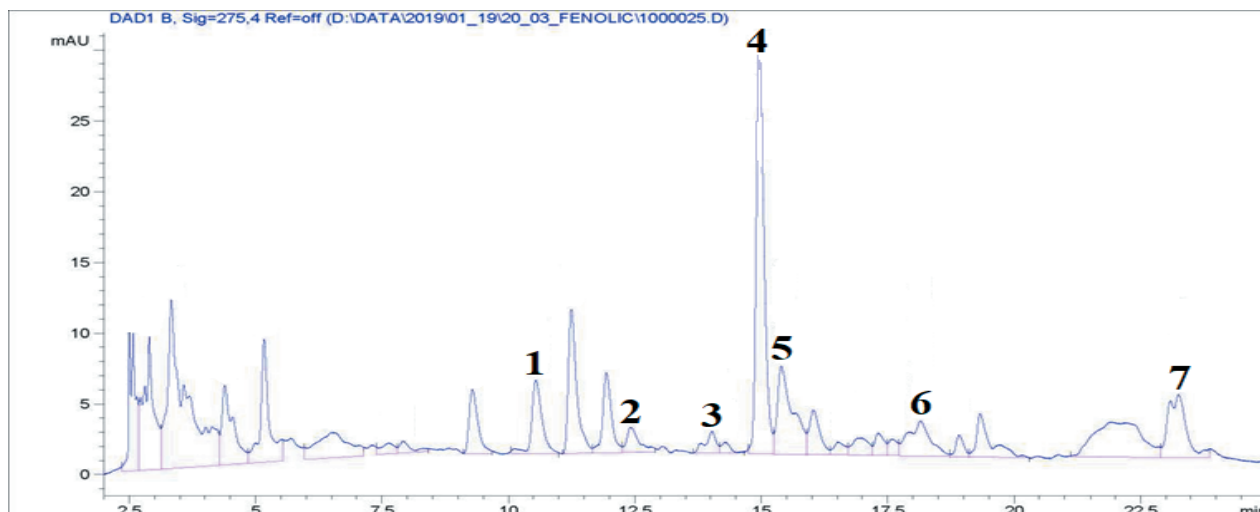


Рис. 6. ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот кореневищ з коренями примули скельної при $\lambda = 275$ нм: 1 – кофейна кислота, 2 – сирінгова кислота, 3 – п-кумарова кислота, 4 – ферулова кислота, 5 – синапова кислота, 6 – цинамова кислота, 7 – хінна кислота.

Таблиця 3

Кількісний вміст індивідуальних фенольних сполук у підземних органах примули зубчастої (*Primula denticulata* Smith), примули Юлії (*Primula juliae* Kusn.) та примули скельної (*Primula saxatilis* Kom.) (метод ВЕРХ)

Вміст фенольних сполук, %	<i>Primula denticulata</i> Smith	<i>Primula juliae</i> Kusn.	<i>Primula saxatilis</i> Kom.
Флавоноїди			
Рутин	$1,64 \cdot 10^{-2}$	$4,96 \cdot 10^{-2}$	$1,43 \cdot 10^{-2}$
Ізокверцитрин	н/в	$1,01 \cdot 10^{-3}$	$9,8 \cdot 10^{-3}$
Лютеолін	$8,22 \cdot 10^{-3}$	$8,1 \cdot 10^{-4}$	н/в
Кемпферол	$3,1 \cdot 10^{-4}$	н/в	н/в
Гідроксикоричні кислоти			
Гідроксифенілоцтова кислота	н/в	$3,31 \cdot 10^{-4}$	н/в
Хлорогенова кислота	$5,1 \cdot 10^{-3}$	$3,63 \cdot 10^{-3}$	н/в
Кофейна кислота	$1,99 \cdot 10^{-3}$	$9,74 \cdot 10^{-4}$	$2,71 \cdot 10^{-3}$
Сирінгова кислота	$8,3 \cdot 10^{-4}$	н/в	$5,88 \cdot 10^{-4}$
п-кумарова кислота	$1,17 \cdot 10^{-3}$	$4,36 \cdot 10^{-4}$	$4,32 \cdot 10^{-4}$
Ферулова кислота	$1,77 \cdot 10^{-3}$	$1,21 \cdot 10^{-3}$	$6,17 \cdot 10^{-3}$
Синапова кислота	$1,57 \cdot 10^{-3}$	$2,02 \cdot 10^{-4}$	$2,2 \cdot 10^{-3}$
Цинамова кислота	$2,8 \cdot 10^{-4}$	$1,39 \cdot 10^{-4}$	$5,76 \cdot 10^{-4}$
Хінна кислота	$1,79 \cdot 10^{-3}$	$1,51 \cdot 10^{-3}$	$1,48 \cdot 10^{-3}$

Примітка: н/в – не виявлено.

3. Методом ВЕРХ-аналізу у кореневищах з коренями примули зубчастої, примули Юлії, примули скельної ідентифіковано і встановлено кількісний вміст таких індивідуальних сполук фенольної природи: рутину, ізокверцитрину, лютеоліну, кемпферолу, гідроксифенілоцтової, хлорогенової, кофейної, сирінгової, п-кумарової, ферулової, синапової, цинамової та хінної кислот.

4. Методом вискоєфективної рідинної хроматографії встановлено, що у кореневищі з кореня-

ми примули зубчастої кількісно переважає лютеолін – $8,22 \cdot 10^{-3}\%$, кемпферол – $3,1 \cdot 10^{-4}\%$ (виявлений тільки у примули зубчастої), хлорогенова кислота – $5,1 \cdot 10^{-3}\%$ та сирінгова кислота – $8,3 \cdot 10^{-4}\%$; у примули Юлії кількісно переважає рутин – $4,96 \cdot 10^{-2}\%$, гідроксифенілоцтова кислота – $3,31 \cdot 10^{-4}\%$ (виявлена тільки у примули Юлії); у примули скельної кількісно переважає ізокверцитрин – $9,8 \cdot 10^{-3}\%$, ферулова – $6,17 \cdot 10^{-3}\%$ та цинамова кислоти – $5,76 \cdot 10^{-4}\%$.

Література

1. Войцехівська О. В. Фенольні сполуки: різноманіття, біологічна активність, перспективи застосування / О. В. Войцехівська, О. В. Ситар, Н. Ю. Таран // Вісн. харків. нац. аграр. універ. серія біологія. – 2015. – № 1(34). – С. 104-119.
2. Марчишин С. М. Дослідження фенольних сполук хризантеми садової багаторічної (*Chrysanthemum × hortorum* Bailey) / С. М. Марчишин, О. Л. Демидяк, О. В. Полонець, М. С. Гарник // Мед. та клін. хім. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 48-53.
3. Марчишин С. М. Дослідження флавоноїдів первоцвіту весняного (*Primula veris* L.) / С. М. Марчишин, Л. Г. Шостак, М. І. Луканюк, І. М. Тимченко // Здобут. клін. і експеримент. мед. – 2015. – № 2, 3. – С. 104-106.
4. Крикова А. В. Биологическая активность растительных источников флавоноидов / А. В. Крикова, Р. С. Давыдов, Ю. Н. Мокин [и др.]. // Фармац. – 2006. – Т. 54, № 3. – С. 17-18.
5. Shostak L. G. Investigation of phenolic compounds of *Primula veris* L. / L. G. Shostak, S. M. Marchyshyn, S. S. Kozachok, R. V. Karbovska // J. Educat., Health and Sport – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 424-432.
6. Sumere B. R. Combining pressurized liquids with ultrasound to improve the extraction of phenolic compounds from pomegranate peel (*Punica granatum* L.) / B. R. Sumere // Ultrason. sonochem. – 2018. – Т. 48. – С. 151-162.
7. Justesen U. Determination of plant polyphenols in Danish foodstuffs by HPLC-UV and LC-MS detection / U. Justesen, P. Knuthsen, T. Leth // Cancer Letters. – 1997. – Т. 114. – №. 1-2. – С. 165-167.
8. Кошовий О. М. Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта / О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко, А. М. Ковальова [та ін.]. // Фармаком. – 2005. – № 2-3. – С. 151-161.
9. Марчишин С. М. Дослідження кислот гідроксикоричних трави чистецю Зіболяда. / С. М. Марчишин, Л. В. Гусак, Т. С. Бердей // Мед. та клін. хім. – 2016. – № 3. – С. 13-16.
10. Куркина А. В. Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве репейника аптечного / А. В. Куркина // Хим.-фармац. журн. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 31-34.

Надійшла до редакції 05.08.2019

УДК 615.32.07:547.56:631.573:582.688.8

DOI:10.33617/2522-9680-2019-3-26

А. В. Сініченко, С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк,
Л. І. Будняк

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У КОРЕНЕВИЩАХ З КОРЕНЯМИ *PRIMULA DENTICULATE* SMITH, *PRIMULA* *JULIAE* KUSN., *PRIMULA SAXATILIS* KOM.

Ключові слова: примула зубчаста, примула Юлії, примула скельна, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кореневища з коренями, спектрофотометрія, високоефективна рідинна хроматографія.

Спектрофотометричним методом встановлено якісний склад та визначено кількісний вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на розмаринову та хлорогенову кислоти, суми флавоноїдів у перерахунку на рутин та апігенін у підземних органах примули зубчастої, примули Юлії та примули скельної. Методом ВЕРХ у досліджуваних об'єктах ідентифіковано глікозиди флавонолів: рутин, ізокверцитрин, кемпферол та флавоон – лутеолін, а також гідроксикоричні кислоти: гідроксифенілоцтову, хлорогенову, кофейну, сирингову, п-кумарову, ферулову, синапову, цинамову, хінну та встановлено їх кількісний вміст.

А. В. Синиченко, Марчишин, Л. В. Слободянюк, Л. И. Будняк

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КОРНЕВИЩАХ С КОРНЯМИ *PRIMULA DENTICULATE* SMITH, *PRIMULA JULIAE* KUSN., *PRIMULA SAXATILIS* KOM.

Ключевые слова: примула зубчатая, примула Юлии, примула скальная, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, кореневища с корнями, спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Спектрофотометрическим методом установлен качественный состав и определено количественное содержание суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту, суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на розмариновую и хлорогеновую кислоты, суммы флавоноидов в пересчете на рутин и апигенин в подземных органах примулы зубчатой, Юлии и скальной. Методом ВЭЖХ в исследуемых объектах идентифицированы гликозиды флавонолов: рутин, изокверцитрин, кемпферол и флавоон – лутеолин, а также гидроксикоричные кислоты: гидроксибензилуксусная, хлорогеновая, кофейная, сиринговая, п-кумаровая, феруловая, синаповая, цинамовая, хинная; установлено их количественное содержание.

A. V. Sinichenko, S. M. Marchyshyn, L. V. Slobodianiuk,
L. I. Budniak

INVESTIGATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN THE RHIZOMES WITH ROOTS OF *PRIMULA DENTICULATE* SMITH, *PRIMULA JULIAE* KUSN., *PRIMULA SAXATILIS* KOM.

Keywords: drumstick primrose, Julia's primrose, rock primrose, flavonoids, hydroxycinnamic acids, rhizomes with roots, spectrophotometry, high performance liquid chromatography.

The qualitative composition and the quantitative content of the sum of phenolic compounds in recount to the gallic acid, sum of hydroxycinnamic acids in recount to the rosmarinic and chlorogenic acids, sum of flavonoids in recount to the rutin and apigenin in the underground organs of drumstick primrose, P. Julia and P. rock was determined by spectrophotometric method. By the HPLC method in the studied objects was identified and defined quantitative content of glycosides of flavonols: rutin, isoquercitrin, kaempferol and flavon – luteolin, and hydroxycinnamic acids: hydroxyphenylacetate, chlorogenic, caffeic, syringic, p-coumaric, ferulic, sinapic, cinnamic, quinic.

