

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЯВОРСЬКИЙ Олександр Ігорович

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
CICHORIUM INTYBUS L.

15.00.05 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

А в т о р е ф е р а т
на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Львів – 1997



00752313 (L)

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакогнозії з курсом ботаніки Львівського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук,
професор *Роговська Любов Яківна*

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор,
академік Інженерної Академії України
Литвиненко Василь Іванович

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор кафедри
фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії
Львівського державного медичного університету
Владзімірська Олена Василівна

доктор фармацевтичних наук, професор, зав. кафедри
фармакогнозії Київської медичної академії
післядипломної освіти
Гриценко Олена Миколаївна

Провідна організація: Запорізький державний медичний університет

Захист відбудеться 6 травня 1997 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 04.19.05 у Львівському державному медичному університеті за адресою: 290000, МСП, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці університету (290000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий 5 лютого 1997 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради К 04.19.05

доцент

Гасюк Г.Д.

Г. Д. Гасюк

AB 37.355

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми і ступінь дослідженості тематики. Одним із найважливіших завдань вітчизняної медичної та фармацевтичної наук є розширення арсеналу нових лікарських засобів. Важливим внеском у реалізацію цих завдань є розробка ліків рослинного походження. Цілющі властивості багатьох рослин відомі людству з глибокої давнини. Протягом тисячоліть люди спостерігали за зеленими дарами природи, використовували їх для зцілення, вибирали найефективніші. Цей багатовіковий досвід став основою перспективної галузі сучасної практичної медицини – фітотерапії.

На фоні значних досягнень сучасної науки в одержанні нових ліків кількість засобів рослинного походження з кожним роком зростає. Поряд із високою фармакологічною активністю, їхня дія м'яка, поступова. Вона у більшості випадків не викликає негативних зрушень в організмі, а навпаки сприяє нормалізації життя важливих процесів і одночасно забезпечує організм вітамінами, мінеральними солями, амінокислотами, підтримує на оптимальному рівні обмін речовин.

Враховуючи зростаючу потребу в багатьох видах лікарської рослинної сировини, важливим є питання вивчення і раціонального використання рослин народної медицини, яка має багатющий досвід використання їх лікувальних властивостей. До таких рослин належить і рід цикорій.

Праці Т.А.Мазурової (1969); S.I.Balbaa (1973); I.L.Віхтинської (1975); В.Г. Дем'яненка (1979); В.Д. Казаріної (1981); Ю.Н. Нуралієва (1984) та ін. присвячені дослідженню хімічного складу та лікувальних властивостей цикорію, однак вітчизняних лікарських засобів на основі рослини не розроблено.

Поряд із збільшенням асортименту та випуску ліків зростають вимоги до якості сировини, з якої вони одержуються.

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

Корені цикорію входять до складу нового гепатозахисного збору „Трицинол”, проте діюча нормативно-технічна документація на корені не задовільняє сучасних вимог. Тому актуальною є розробка проекту тимчасової фармакопейної статті на корені цикорію та інструкції з їх заготівлі.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблеми „Фармація” МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського державного медичного університету (№ державної реєстрації 01910019916, шифр ІН 10.06.0001.91).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було фармакогностичне дослідження цикорію звичайного – *Cichorium intybus* L. як дикорослого, так і культивованого; вивчення можливості ефективнішого використання його в медицині та дієтології, як джерела нових лікарських засобів. Враховуючи, що надземна частина в фітохімічному плані є достатньо вивчена, ми зосередили свою увагу на дослідженні коренів цикорію.

Для досягнення вказаної мети необхідно було здійснити такі завдання:

- провести загальний фітохімічний аналіз коренів дикорослого та культивованого цикорію звичайного;
- дослідити ліпідний та мікроелементний склад цикорію;
- дослідити полісахаридну фракцію коренів цикорію;
- вивчити можливість отримання фруктозного концентрату;
- провести стандартизацію коренів цикорію⁶ за вмістом біологічно активних речовин;
- розробити проекти тимчасової фармакопейної статті та інструкції зі збору та заготівлі коренів цикорію звичайного;
- вивчити фармакологічні властивості водних екстрактів коренів цикорію звичайного.

Теоретична і практична цінність дослідження та його наукова новизна. Проведено цілеспрямоване комплексне фітохімічне дослідження коренів цикорію на наявність біологічно активних речовин та вивчено їх фармакологічні властивості. Запропоновано оригінальний спосіб отримання фруктозного концентрату із коренів цикорію.

Вперше виявлено антиоксидантну, імуномодулюючу активність та експериментально підтверджено гепатопротекторну та гіпоглікемічну дію екстрактів, одержаних із коренів цикорію.

Розроблено проєкт тимчасової фармакопейної статті на корені цикорію звичайного як перспективної вітчизняної лікарської рослини сировини та складової частини гепатопротекторного збору.

Впровадження наукових розробок. Розроблено проєкт тимчасової фармакопейної статті на корені цикорію звичайного та спільно з Івано-Франківською медичною академією розроблено проєкт тимчасової фармакопейної статті на комплексний гепатозахисний збір „Трицинол”, які прийнято до розгляду Фармакопейним комітетом України (протокол № 11/1715 від 11.11.1996 р.). Препарат „Трицинол” затверджено Фармакологічним комітетом України та одержано дозвіл його медичне застосування як гепатозахисного засобу (протокол №6 від 30.06.1994 р.).

Подано заявку в Держпатент України на новий збір з гіпоглікемічною активністю (рішення НДЦПЕ №96114206 від 13.11.1996 р.).

Апробація та публікації результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи викладені на науково-практичній конференції „Перспективи створення і виробництва лікарських засобів на Україні” (Харків, 1993); I Конгресі світової федерації

українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994); науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю УФА „Досягнення сучасної фармації – в медичну практику” (Харків, 1996); II Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Актуальні проблеми клінічної імунології” (Львів, 1996); засіданні кафедри фармакогнозії з курсом ботаніки Львівського державного медичного університету (Львів, 1997).

За матеріалами дисертації опубліковано 11 робіт.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках машинопису (в тому числі 134 сторінках тексту), складається з вступу, огляду літератури, 3-ох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку літератури та додатків.

Робота ілюстрована 28 таблицями і 9 рисунками. Список літератури включає 247 джерел, в тому числі 68 іноземних авторів.

Декларація конкретного особистого внеску дисертанта у розробку наукових результатів, що виносяться на захист:

- здійснено інформаційний пошук та аналіз даних літератури;
- проведено загальний фітохімічний аналіз коренів дикорослого та культивованого цикорію звичайного;
- підготовлено зразки сировини цикорію та ґрунту з місць проростання для дослідження мікроелементного складу рослини;
- досліджено ліпідний склад трави та коренів цикорію;
- запропоновано оригінальний спосіб одержання фруктозного концентрату з коренів цикорію;
- отримано сумарні водні екстракти та полісахаридні комплекси з коренів цикорію та проведено дослідження їх фармакологічної активності;
- розроблено метод стандартизації коренів цикорію за вмістом фенольних сполук та полісахаридів;

- встановлено числові показники доброякісності сировини;
- вивчено макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки коренів цикорію;
- розроблено інструкцію зі збору та заготівлі коренів цикорію;
- оформлено проєкт тимчасової фармакопейної статті на корені цикорію;
- розроблено метод ідентифікації коренів цикорію в складі гепатозахисного збору „Трицинол”.

Методологія, методи, предмет та об'єкти дослідження. При виконанні дисертаційної роботи використана методологія комплексних фізико-хімічних і фармакологічних досліджень, що дозволило запропонувати цикорій звичайний як потенційну офіцінальну лікарську рослину.

Використано сучасні методи досліджень: спектрофотометрію, спектральний аналіз, газову хроматографію та хроматографію в тонкому шарі сорбенту, іонообмінну адсорбцію, електронну мікроскопію.

Для вивчення фармакологічної активності екстрактів коренів цикорію використовували загальноприйняті методи досліджень. Імуномодулюючі властивості полісахаридних комплексів визначали на основі оцінки функціональної активності нейтрофілів (тести нітросинього тетразолію і гальмування спонтанної міграції лейкоцитів) та імуноадгезивних властивостей лімфоцитів (тест ро еткоютворення). Антиоксидантні властивості водних витяжок вивчали на моделі стресової виразки шлунка, викликаюї екзогенним введенням піддослідним тваринам надмірної дози адреналіну. Гепатопротекторну активність цикорію вивчали в умовах експериментального токсичного гепатиту; протидіабетичну дію – на моделі алоксанового діабету.

Об'єктами дослідження були свіжі та висушені корені цикорію звичайного як дикорослого, так і культивованого з різних місць проростання, сумарні водні екстракти та їх ліофілізати, очищені полісахаридні комплекси.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Дослідження хімічного складу коренів цикорію

Загальний фітохімічний аналіз коренів цикорію. За допомогою реакцій ідентифікації в коренях цикорію виявлено вуглеводи, глікозиди, катехінові дубильні речовини, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди. Не виявлено антраценпохідних, сапонінів, алкалоїдів, карденолідів. Встановлено, що корені дикорослого та культивованого цикорію за хімічним складом практично не відрізняються. Результати визначення вмісту основних біологічно активних речовин наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння вмісту основних груп біологічно активних речовин в коренях дикорослого та культивованого цикорію звичайного

Біологічно активні речовини	Вміст у коренях цикорію, %	
	дикорослого	культивованого
Полісахариди	29,2±6,6	44,4±5,3
Фенолкарбонові кислоти	0,604±0,05	0,485±0,03
Катехінові дубильні речовини	0,932±0,015	0,687±0,031

Дослідження ліпідного складу цикорію. Хімічний склад вищих аліфатичних (жирних) кислот в траві та коренях цикорію визначали методом газохроматографічного аналізу. Визначення

летких аліфатичних кислот проводили без естерифікації (через низьку температуру кипіння) шляхом їх звільнення з сировини ортофосфатною кислотою, а високомолекулярних аліфатичних кислот – після їх переведення у леткі сполуки методом метилювання метанолом в присутності хлоридної кислоти. Встановлено, що трава та корені цикорію вміщують цілий спектр насичених і ненасичених аліфатичних кислот, з яких 27,1–55,2% припадає на лінолеатну, 15,8–37,4% – пальмітінатну, 4,88–21,68% – ліноленатну, 1,93–5,32% – стеаратну кислоти.

Вивчення мікроелементного складу цикорію. Вміст мікроелементів у золі коренів і надземної частини цикорію звичайного, а також у взірцях ґрунту, взятого із місць заготівлі сировини, визначали без попереднього збагачення методом емісійного спектрального аналізу на спарених спектрографах ДФС-13 і УСП-30. Встановлено, що корені цикорію нагромаджують нікель, цирконій та ванадій. Крім цього, надземна частина та корені рослини містять значну кількість таких життєво важливих елементів, як: мідь, залізо, хром, і цинк, однак тенденції до їх нагромадження не спостерігалось у зв'язку із значною кількістю даних елементів у ґрунті. Слід відмітити, що цикорій звичайний не нагромаджує олово та свинець, що є важливим, оскільки рослина росте вздовж доріг, де концентрація важких металів є підвищеною.

Виділення та дослідження полісахаридної фракції коренів цикорію. Полісахаридну фракцію коренів цикорію виділяли шляхом мацерації сировини водою при температурі 80°C протягом 1 год, осадження на холоді етанолом та очищення (метод Стахля і Шільда). Якісний та кількісний склад продукту вивчали після гідролізу інуліну 2 н. сульфатною кислотою при температурі 100°C протягом 6 год. Попереднє виявлення цукрів проводили з

використанням антронового реактиву. Знайдено гексози та продукти їх розкладу. Підтвердження наявності виявлених речовин проводили методом висхідної хроматографії в тонкому шарі сорбенту в системі розчинників: н-бутанол-ацетон-метанол-вода (11:12:6:3). Пластинки проявляли сумішшю ДАФ (4 г дифеніламіну, 4 мл аніліну і 20 мл 80% ортофосфатної кислоти в 200 мл ацетону). В результаті виявлено фруктозу (Rf 85), глюкозу (Rf 75), 5-оксиметилфурфуро. та його похідні (Rf 97).

З метою визначення кількісного вмісту суми полісахаридів у коренях цикорію ми модифікували методики з використанням антронового реактиву та тіобарбітуратної кислоти, оптимально пристосовавши їх до даних досліджень. Кількість цукрів визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на фруктозу. Методики базуються на вимірюванні при певній довжині хвилі екстинції забарвлених продуктів конденсації ароматичних сполук (антрон, тіобарбітуратна кислота) з фурфуролами, що утворюються в результаті взаємодії цукрів з кислотою.

Середній вміст полісахаридів у досліджуваних зразках, визначений за допомогою антронового реактиву, становив у дикорослому цикорію 29,2%, а у культивованому – 44,4%. Тіобарбітуратний метод показав дещо нижчі результати – відповідно 26,9% і 42,5%.

Запропоновані методики є придатними для визначення вмісту полісахаридів у коренях цикорію, однак методика з використанням тіобарбітуратної кислоти складніша за виконанням і дає дещо більшу середню похибку визначень.

Опрацювання способу одержання фруктози. Фруктоза – інсулінонезалежний цукор, який є важливим компонентом у виробництві лікарських засобів і продуктів дієтичного харчування, особливо для хворих на цукровий діабет. Враховуючи актуальність

проблеми виробництва вітчизняної фруктози, ми запропонували спосіб її одержання з коренів цикорію шляхом екстрагування розчином оксалатної кислоти без стадії осадження цукрів спиртом. Схема отримання фруктози наведена на рис. 1.

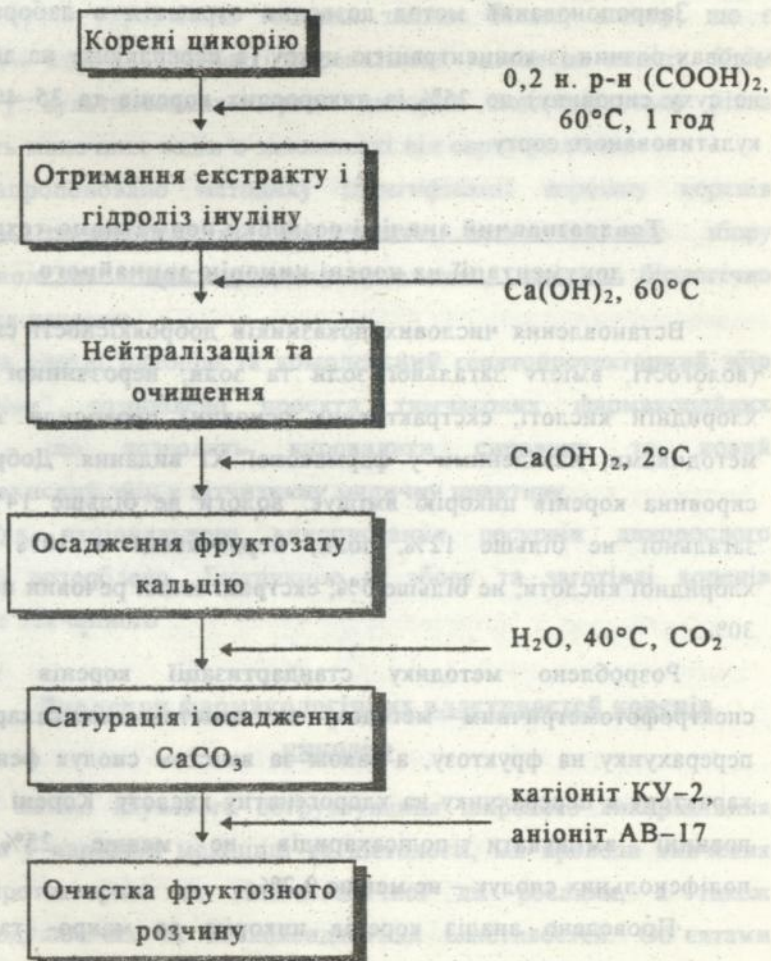


Рис. 1 Схема отримання фруктози з коренів цикорію

При хроматографічному розділенні в отриманому розчині ми підтвердили наявність фруктози та незначну кількість глюкози. Хроматографічним аналізом продукту, згідно з ГОСТ 29032-91, не виявлено оксиметилфурфуролу – токсичної речовини, яка могла б утворитись при кислотному гідролізі цукрів.

Запропонований метод дозволив отримати в лабораторних умовах розчин із концентрацією цукру (в перерахунку на абсолютну суху сировину) до 25% із дикорослих коренів та 35-40% – із культивованого сорту.

Товарознавчий аналіз і розробка нормативно-технічної документації на корені цикорію звичайного

Встановлення числових показників доброякісності сировини (вологості, вмісту загальної золи та золи, нерозчинної в 10% хлоридній кислоті, екстрактивних речовин) проводили згідно з методиками, наведеними у фармакопеї XI видання. Доброякісна сировина коренів цикорію вміщує: вологи не більше 14%; золи загальної не більше 12%, золи, нерозчинної в 10% розчині хлоридної кислоти, не більше 5%, екстрактивних речовин не менше 30%.

Розроблено методику стандартизації коренів цикорію спектрофотометричним методом за вмістом полісахаридів у перерахунку на фруктозу, а також за вмістом сполук фенольного характеру в перерахунку на хлорогенатну кислоту. Корені цикорію повинні вміщувати полісахаридів не менше 25%, суми поліфенольних сполук – не менше 0,2%.

Проведено аналіз коренів цикорію за макро- та мікроскопічними діагностичними ознаками. В результаті мікроскопічного дослідження кореня цикорію звичайного встановлено, що провідна система кореня колатеральної будови;

покривною тканиною є корок; у корі кореня містяться утвори інуліну у вигляді грудок і паличок; біля ситовидних трубок флосми кореня розміщені молочні ходи. Культивовані сорти цикорію практично не відрізняються за анатомічною будовою коренів від цикорію дикорослого. Єдиною відмінністю є те, що у культивованих сортів паренхімна тканина займає більшу площу, що є наслідком великої здатності паренхімних клітин до поділу. Крім цього, у культивованих сортах цикорію спостерігається різна кількість молочних ходів в залежності від сорту рослини.

Запропоновано методику ідентифікації порошку коренів цикорію звичайного як компонента гепатозахисного збору „Трицинол” за мікроскопічними ознаками і вмістом біологічно активних речовин.

На корені цикорію та комплексний гепатопротекторний збір „Трицинол” розроблено проекти тимчасових фармакопейних статей, що дозволить впровадити сировину та новий гепатозахисний збір у вітчизняну медичну практику.

Для раціонального використання ресурсів дикорослого цикорію розроблено „Інструкцію зі збору та заготівлі коренів цикорію звичайного”.

Вивчення фармакологічних властивостей коренів цикорію

З метою наукового обґрунтування широкого використання цикорію у народній медицині та дієтології, ми провели вивчення гепатопротекторної та гіпоглікемічної дії рослини, а також імуномодуючих та антиоксидантних властивостей. Об'єктами дослідження були сумарні водні екстракти (1:10) та їх ліофілізати, а також очищені полісахаридні комплекси, отримані із свіжих та висушених коренів цикорію звичайного як дикорослого, так і

культивованого з різних місць проростання. Полісахаридні комплекси виділяли із сировини методом Стахля і Шільда, очишали та стандартизували після їх кислотного гідролізу за вмістом фруктози. При вивченні антиоксидантних властивостей з метою порівняння, крім коренів, досліджували траву цикорію.

Токсичність. Згідно з емпіричними та літературними даними цикорій – нетоксична рослина (С. Дроговоз і співавт., 1975; V. Patel, 1995). Для уточнення цього ми визначали вплив водного ліофілізованого екстракту кореня цикорію звичайного на Т-лімфоцити здорових людей (донорів) в досліді Е-розеткоутворення, враховуючи високу чутливість даного феномена до токсичних і ушкоджуючих факторів. Крім цього, Т-лімфоцити є центральною ланкою у виробленні імунітету, що викликає чималий науковий інтерес.

Для дослідів використали різні концентрації водного екстракту коренів цикорію на ізотонічному розчині натрію хлориду (від 0,1 до 1%), які інкубували з лімфоцитарною масою в об'ємному співвідношенні 1:1. Контролем служили лімфоцити цих же осіб, які інкубували з ізотонічним розчином натрію хлориду. Інкубація лімфоцитарної маси з 0,3–1% розчинами ліофілізатів цикорію приводила до неспецифічного злипання клітин, що не враховувалося в результаті досліджень. При інкубації лімфоцитарної маси з 0,2% розчином екстракту цикорію, а також з розчинами менших концентрацій, Е-розеткоутворення проходило типово. Кількість Т-лімфоцитів, які утворили розетки з еритроцитами барана в контролі ($54,6 \pm 2,7\%$) і досліді ($54,8 \pm 3,6\%$) була практично однаковою ($P > 0,05$). 0,2% розчин водорозчинної фракції цикорію не впливав на показники Е-розеткоутворення. Отже, за допомогою вказаного методу на клітинах *in vitro* підтверджено нетоксичність ліофілізованого водного екстракту коренів цикорію звичайного.

Вивчення гепатопротекторної дії. Досліджували гепатопротекторну активність ліофілізованих сумарних екстрактів коренів цикорію дикого як дикорослого, так і культивованого в умовах експериментальної деструкції печінки, викликаной шляхом підшкірного введення 50% олійного розчину вуглецю тетрахлориду. З метою порівняння активності контрольній групі білих щурів вводили гепатопротекторний препарат „Фламін” (АТ „Галичфарм”). Про рівень деструкції та терапевтичний ефект робили висновок за рівнем жовчоутворення та патоморфологічними змінами печінки при токсичному гепатиті.

Аналіз патоморфологічних змін і біохімічних показників в печінці білих щурів при гострому токсичному гепатиті свідчить про те, що ліофілізати коренів дикорослого та культивованого цикорію в умовах експериментального токсичного гепатиту мають виражену протизапальну та жовчогінну дію, стимулюють регенеративні процеси в печінці, забезпечуючи нормалізацію її функцій і відновлення структури.

Вивчення протидіабетичної активності. Протидіабетичну активність цикорію ми підтвердили експериментально та встановили деякі аспекти механізму його дії шляхом вивчення ультраструктури підшлункової залози білих щурів (консультант – ст. наук. сп. Ковалишин В.І.). В умовах експериментального алоксанового діабету сумарний екстракт коренів цикорію, а також виділений полісахаридний комплекс, основою якого є інсулінонезалежний цукор – фруктоза, виявляють терапевтичний ефект, викликаючи зниження концентрації глюкози в крові. Морфологічною основою протидіабетичної активності цикорію, в значній мірі, є виявлений нами його захисний вплив на В-клітини острівців Лангерганса. За активністю екстракти цикорію не

поступаються дії офіційного гіпоглікемічного засобу „Арфазетин”.

Вивчення імуномодулюючих властивостей полісахаридних комплексів, виділених із коренів цикорію. Імуномодулюючі властивості полісахаридних комплексів коренів цикорію ми вивчили в умовах *in vitro* (консультант – доц. Чоп'як В.В.). Для дослідів використовували 0,1% розчин отриманих полісахаридних комплексів на ізотонічному розчині натрію хлориду. Як відомо, здатність до фагоцитозу мають нейтрофіли та моноцити (макрофаги). Ми вивчали вплив полісахаридних комплексів коренів цикорію на фагоцитарну спроможність нейтрофілів й імуноадгезивні властивості лімфоцитів крові здорових людей та хворих на atopічний дерматит. Для оцінки функціональної активності нейтрофілів були використані тести нітросинього тетразолію і гальмування спонтанної міграції лейкоцитів. Імуноадгезивні властивості лімфоцитів визначали за тестом розеткоутворення з метою визначення у периферичній крові Т-, В- та 0-лімфоцитів. Розчини полісахаридів і лейкоцитарної маси інкубували в об'ємному співвідношенні 1:10. Встановлено, що полісахаридні комплекси цикорію у дослідях *in vitro* практично не впливали на фагоцитоз і прояви імуногенезу здорових осіб ($P > 0,05$). Вони стимулювали фагоцитоз у хворих на atopічний дерматит. Це підтверджувалось посиленням оксидативно-відновної активності нейтрофілів, в тому числі їх резервних можливостей і хемотаксичної спроможності ($P < 0,05 - 0,001$). У хворих на atopічний дерматит спостерігалася стимуляція деяких ланок реалізації клітинного імунітету, про що свідчила тенденція до збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів, значне зростання кількості їх ефекторних субпопуляцій, зменшення кількості 0-лімфоцитів ($P < 0,05$). Відсутність змін з боку кількісних показників

В-лімфоцитів у хворих на атопічний дерматит говорить про те, що екстракти цикорію не впливають на генез гуморального імунітету ($P > 0,05$). Найбільший вплив виявили полісахариди, виділені із свіжих коренів цикорію. Спостерігалась тенденція до зниження згаданої активності в процесі сушіння та зберігання сировини.

Дослідження антиоксидантної активності ліофілізатів кореня і трави цикорію проводили на моделі експериментальної стресової реакції, викликаній внутрішньоочеревином введенням тваринам надмірної дози адреналіну гідрохлориду (по 50 мкг/кг) (консультант – проф. Тимочко М.Ф.). Як показники антиоксидантної активності визначали такі біохімічні тести, як рівень пероксидної оксидації ліпідів (ПОЛ) і активність супероксиддисмутази (СОД). Взято також до уваги прояви стресової реакції у шлунку, де виявляли ерозії і крапчасті крововиливи, та можливі зміни цих проявів під впливом досліджуваної рослини.

Виявлено, що екстракт цикорію звичайного, введений внутрішньоочеревином в дозі 100 мг/кг, при експериментальній стресовій реакції у мишей виявляє антиоксидантну активність. Під впливом водного екстракту коренів цикорію у мишей, яким вводили стресову дозу адреналіну в порівнянні з тваринами, які піддавалися дії тільки адреналіну, рівень ПОЛ знижувався в 1,37 раза, а активність СОД зростала в 3,6 раза; під дією водного екстракту надземної частини рослини ці показники відповідно дорівнювали 1,19 і 2,62 раза. Отже, ефективнішими виявилися водні екстракти з коренів рослини. Екстракти з цикорію в значній мірі запобігали виникненню стресових змін у шлунку мишей, кількість ерозій і крапчастих крововиливів на його слизовій зменшувалась.

На аналогічній моделі на білих щурах нами підтверджено протистресовий і противиразковий вплив цикорію звичайного, а також проведено попердне вивчення протизапальної його дії в

шлунку. Введення в шлунок тварин названої дози водного екстракту кореня рослини приводило до зменшення набряку, вираженості судинного рисунку, відсутності виразок, однак із збереженням гіперемії. Візуально кількість патологічних елементів на слизовій шлунка щурів зменшилась в 1,6–1,8 рази ($P < 0,05$). Це свідчить про противиразково-протиерозивний вплив і частково протизапальну дію досліджуваної рослини та її перспективність як засобу для попередження та лікування цих патологічних станів. Про те, що екстракти цикорію виявляють, в основному, резорбтивну дію, свідчить їх висока ефективність при парентеральному введенні, яке застосовувалось у згаданих експериментах на мишах.

ВИСНОВКИ

У процесі фармакогностичного дослідження:

1. Проведено загальний фітохімічний аналіз коренів дикорослого та культивованого цикорію звичайного; встановлено, що основними біологічно активними речовинами є полісахариди та сполуки фенольного характеру.

2. Досліджено ліпідний склад цикорію та виявлено ряд насичених і ненасичених аліфатичних кислот, з яких 27,1–55,2% припадає на лінолеатну, 15,8–37,4% – пальмітінатну, 4,88–21,68% – ліноленатну, 1,93–5,32% – стеаратну кислоти.

3. При дослідженні мікроелементного складу встановлено, що корені цикорію нагромаджують нікель, цирконій та ванадій, а також містять значну кількість міді, заліза, хрому, цинку і не нагромаджують важких металів.

4. Виділено полісахаридну фракцію з коренів цикорію і розроблено методики кількісного спектрофотометричного визначен-

ня полісахаридів у перерахунку на фруктозу з використанням антронового реактиву та тіобарбітуратної кислоти.

5. Запропоновано оригінальний спосіб отримання фруктозного концентрату з коренів цикорію, що вміщує 60–70 % фруктози.

6. Встановлено числові показники доброякісності сировини коренів цикорію звичайного (вологість, зольність, екстрактивні речовини, граничний вміст органічних і мінеральних домішок).

7. Вивчено макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки коренів цикорію.

8. Розроблено методики стандартизації коренів цикорію за вмістом полісахаридів і сполук фенольного характеру та їх ідентифікації у складі гепатозахисного збору „Трицинол”.

9. З метою впровадження цикорію у вітчизняну медичну практику опрацьовано проекти тимчасових фармакопейних статей на корені цикорію звичайного та гепатозахисний збір „Трицинол”, а також розроблено „Інструкцію зі збору та заготівлі коренів цикорію”.

10. Експериментально підтверджено нетоксичність, гепатопротекторну та гіпоглікемічну дію водних екстрактів коренів цикорію, а також виявлено їх антиоксидантну та імуномодуючу активність.

11. За вмістом біологічно активних речовин і фармакологічними властивостями корені культивованого цикорію звичайного практично не відрізняються від дикорослого і є перспективною сировиною для одержання лікарських засобів і дієтичних продуктів.

Основний зміст роботи викладений у таких публікаціях:

1. Яворський О.І., Зузук Б.М., Роговська Л.Я. Біологічно активні речовини та фармакологічна активність коренів цикорію (огляд літератури) // Фармацевтичний журнал. – 1997. – №1. – С. 70–75.

2. Яворський О.І. Ліки з цикорію – цінні та ефективні засоби в арсеналі практичного лікаря // Практична медицина.– 1997.– № 1-2.– С. 48-53.
3. Яворський О.І., Ковалишин В.І., Зузук Б.М. Вивчення впливу коренів цикорію дикого при експериментальному алоксановому діабеті у щурів // Вісник наукових досліджень.– 1997.– №3.– С.19-25.
4. Хіміко-технологічне дослідження коренів цикорію і кульбаби як перспективного джерела фруктози / Л.Я. Роговська, Б.М. Зузук, О.І. Яворський та ін. // Перспективы создания и производства лекарственных средств на Украине: Тез. докл. научн.-практ. конф.– Харьков, 1993.– С. 62.
5. Яворський О., Роговська Л. Вивчення складу мікроелементів цикорію дикого // Тези I Конгресу світової федерації українських фармацевтичних товариств.– Львів, 1994.– С. 280-281.
6. Пошуки перспективних рослинних джерел фруктози / Б. Зузук, Л. Роговська, О. Яворський та ін. // Там же.– С. 317-318.
7. Яворський О.І. Пошук перспективних рослин для отримання протимікробних та протизапальних засобів // Інфекційні хвороби. Результати науково-дослідної роботи, дисертаційних досліджень: Збірник робіт.– Львів, 1994.– Вип. I.– С. 38-39.
8. Яворський О.І. Вплив ліофілізатів коренів цикорію дикого на фагоцитарну і міграційну активність клітин крові // Інфекційні хвороби. Результати науково-дослідної роботи, дисертаційних досліджень: Збірник робіт.– Львів, 1995.– Вип. II.– С. 56.
9. Яворський О.І. Дослідження антиоксидантних властивостей цикорію дикого // Інфекційні хвороби. Результати науково-дослідної роботи, дисертаційних досліджень: Збірник робіт.– Львів, 1996.– Вип. IV.– С.38-39.

10. Чоп'як В.В., Яворський О.І. Вплив полісахаридних комплексів кореня цикорію дикого в дослідях *in vitro* на імуноадгезивні властивості мембран лімфоцитів людей, хворих на алергодерматити // Там же. – С. 39–40.
11. Яворський О.І. До питання стандартизації коренів цикорію // Досягнення сучасної фармації – в медичну практику: Матер. наук.-практ. конф., присв. 75-річчю Української фармацевтичної академії. – Харків, 1996. – С. 245.

435262

Яворский А.И. Фармакогностическое исследование *Cichorium intybus* L.

Диссертация в виде рукописи на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.05 – фармацевтическая химия и фармакогнозия, Львовский государственный медицинский университет, Львов, 1997.

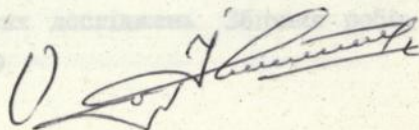
Диссертация содержит комплексное фитохимическое, товароведческое фармакологическое исследование цикория обыкновенного, корни которого предлагаются в качестве нового растительного сырья для получения лекарственных средств с гепатопротекторным, гипогликемическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Yavorsky A. I. Pharmacognostical study of *Cichorium intybus* L.

It is a thesis in the form of manuscript for seeking the scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences on the speciality 15.00.05 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, Lviv state medical university, Lviv, 1997.

The dissertation contains complex phytochemical, officinal drug commodities and pharmacological research of chicory ordinary, the roots of which are offered as new vegetative raw material for reception of medicinal means with hepatoprotective, hypoglycemic, immunity-modulating and antiulcerous action.

Ключові слова: цикорій звичайний, фармакогностичні, фармакологічні дослідження, гепатозахисний, протидіабетичний, імуномодулюючий, противиразковий засіб



435262

Ав 37.355
Ав 37.355

Підписано до друку 2.04.97. Формат 60×84 ¹/₁₆
Друк офсетний. Друк. арк. 1,0. Тираж 100. Зам. 838.
Друк. ПТУ № 58, 290008. Львів, в. Федорова, 9.