

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

кафедра фармакогнозії та ботаніки

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «Порівняльно-діагностична характеристика сировини видів роду
Hypericum L. в Україні»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу
напряму підготовки (спеціальності)
226 Фармація, промислова фармація
Баланенко Ірина Вікторівна

Керівник: д. біол. н., професор Мінарченко В. М.

Рецензент: д. пед. н., професор Рева Т.Д.

Київ 2024

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ВИДИ РОДУ <i>HYPERICUM</i> L. УКРАЇНИ - ПЕРСПЕКТИВНІ ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ	8
1.1. Характеристика основних представників роду звіробій в Україні	8
1.2. Біологічно активні речовини модельних видів роду <i>Hypericum</i>	13
1.3. Фармакологічні властивості речовин виявлених в представників роду звіробій	15
РОЗДІЛ 2. МІКРО- ТА МАКРОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ <i>HYPERICUM ELEGANS</i> , <i>H. MACULATUM</i> ТА <i>H. PERFORATUM</i>	21
2.1. Морфологічні особливості листків, пелюсток, чашолистків та стебел модельних видів	21
РОЗДІЛ 3. <i>HYPERICUM ELEGANS</i> , <i>H. MACULATUM</i> ТА <i>H. PERFORATUM</i> В УКРАЇНІ: ПОШИРЕННЯ, РЕСУРСИ ТА ПРЕДСТАВЛЕННЯ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ.....	29
3.1. Територіальна диференціація та ресурсна значущість досліджуваних ви- дів.....	29
3.2. Аналіз представленості модельних видів у лікарських засобах рослинно- го походження фармацевтичного ринку України.....	32
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	39

ВСТУП

Актуальність теми.

Актуальність теми. Різноманіття лікарських рослин з кожним роком досліджується все ширше, що зумовлене розвитком фармацевтичної галузі у різних країнах і комплексним дослідженням флори різних країн. Види роду *Hypericum* привертають велику увагу в усьому світі завдяки своїм лікувальним властивостям завдяки наявності великого фотохімічного потенціалу, включаючи флавоноїди, нафтодіантрони (протопсевдогіперіцин, псевдогіперіцин, протогіперіцин, гіперіцин) та флороглюциноли (напр., гіперфорин та його похідні). Ці ревони мають широкий спектр дії. Найбільше поширенні з них: антиоксидантна, антидепресивна, протівірусна, протизапальна тощо. Біологічно активним сполукам рослин цього роду властивий широкий спектр цілющої дії при лікуванні внутрішніх і зовнішніх хвороб людини. Зокрема, лікарські засоби з видів роду звіробій чи за участю біологічно активних сполук з них є основною складовою лікування запальних захворювань кишківника, печінки, нирок; бронхо-легеневої, нервової та серцево-судинної систем, а також багатьох хвороб вірусного походження [Помилка! Джерело посилання не знайдено.].

Найбільш значний інтерес у всьому світі для лікування різних патологічних процесів становить сировина звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*), який поширений майже на всіх континентах, а також широко досліджуються близькоспоріднені види цього роду, оскільки рослини мають протизапальні та антиоксидантні характеристики які є потенційними джерелами біологічно активних сполук для створення сучасних лікарських засобів рослинного походження.

Звіробій звичайний найбільше поширений в Україні і має найбільші ресурси з усіх суміжних видів. Але окрім нього на території України значно представлені також: звіробій плямистий (*Hypericum maculatum* Crantz) та звіробій стрункий (*H. elegans* Steph. ex Willd.). Сировина першого

допускається до використання в Україні нарівні з *Hypericum perforatum*[2Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. У монографії Державної фармакопеї України на сировину звіробою аналізується і стандартизується за основними морфолого-біохімічними показниками *Hypericum perforatum*. Водночас тут вказується, що може бути використанв також сировина звіробою плямистого (чотиригранного) – *Hypericum maculatum* Crantz. [2]. Але далі виникають розбіжності, тому, що автори вважають, що *Hypericum maculatum* є синонімом до звіробою чотирикрилого (*Hypericum quadrangulum* L.). Хоча систематики вважають, що це два самостійні види, які які суттєво відрізняються між собою насамперед за будовою стебла [34].

Враховуючи вищезазначене, існує нагальна необхідність виконати комплекс морфолого-анатомічних досліджень сировини аналізованих видів з виділенням діагностичних ознак, а також проаналізувати стан та перспективи використання сировини цих видів для розробки лікарських засобів рослинного походження.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягає в здійсненні комплексних досліджень дикорослих видів роду *Hypericum* (*H. elegans*, *H. maculatum* та *H. perforatum*) України з виявленням діагностичних ознак сировини, з'ясуванням їх територіальної диференціації, дослідженням представленості у лікарських засобах рослинного походження та перспективи використання.

Завдання дослідження:

- ✓ дослідження морфологічних та анатомічних особливостей сировини модельних видів роду звіробій флори України
- ✓ виявлення макро- та мікроморфологічних діагностичних ознак, які дозволяють ідентифікувати та диференціювати сировину різних видів
- ✓ з'ясувати територіальну диференціацію та ресурсну значущість досліджуваних видів

✓ аналіз представленості у лікарських засобах рослинного походження фармацевтичного ринку України

Предмет дослідження: сировинні вегетативні та генеративні органи модельних видів, тимчасові мікропрепарати.

Об'єкт дослідження: порівняльно-діагностичні морфолого-анатомічні характеристики сировини *H. elegans*, *H. maculatum* та *H. perforatum*.

Методи дослідження. Для мікроскопічного аналізу сировини готували 5-7 гербарних зразків кожного виду. З цих зразків брали окремі органи для дослідження: листки, стебло (в середній частині), квітки з оцвітиною. Відібрані зразки сировини кип'ятили у 5% розчині гідрохлориду натрію протягом 2–5 хв. Частини стебла ще тримали в мацеруючому розчині 7–10 діб, оскільки вони досить повільно мацеруються. З оброблених зразків готували тимчасові препарати [10]. Для рослин, які можна було зібрати у вегетаційний період, готували мікропрепарати зі свіжих листків, квіток чи стебел. При мікроскопії сировинних органів модельних видів основна увага приділялась діагностичним ознакам епідерми листка, стебла, суцвіття та оцвіттини (чашолистків та пелюсток) кожного виду (оскільки це важливо для ідентифікації сировини звіробою). Сировину, щоб приготувати мікропрепарати брали, як свіжу, так і висушену, яку отримували з гербарних матеріалів і попередньо розмочували у воді. Знебарвлення приготованих мікропрепаратів здійснювали за допомогою їх обробки водним розчином хлоралгідрату (4:1).

Отримані тимчасові мікропрепарати аналізувались за допомогою світлового мікроскопа Olympus CX23 та стереомікроскопа Philip Harris. Для підготовки фото застосовували прилад (фотокамеру) Levenhuk M1000 PLUS з відповідним програмним забезпеченням, яке становлювали на стаціонарний комп'ютер. Вимірювали величину епідермальних клітин, продихів, залозок, волосків, використовуючи програми Levenhuk Lite та Axio Vision 4.8. У випадках, коли об'єкти достатньо було збільшити в десятки разів -

використовували цифровий мікроскоп Sigeta Superior 10-220x LCD 1080P HDMI/USB/TV.

Окремі дані були отримані шляхом багатовекторного комп'ютерного пошуку в основних відомих наукових базах даних, зокрема Web of Science і Scopus. А також включалася інформація, опублікована в першоджерелах, які не охоплюються цими базами даних, якщо вона була опублікована як рецензована література.

Новизна та значення одержаних результатів. Здійснено комплексне морфолого-анатомічне, хоролого-ресурсне дослідження видів роду звіробій *H. elegans*, *H. maculatum* та *H. perforatum* і виявлено та додано мікрофото основних діагностичних ознаки сировини, що дозволять ідентифікувати сировину досліджуваного виду серед інших подібних йому видів при стандартизації сировини та маркетингове дослідження фармацевтичного ринку щодо представленості лікарських засобів рослинного походження за участю біологічно активних сполук чи сировини звіробою. Матеріали роботи будуть використані при викладанні фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки у вищих учбових закладах медичного профілю України та для подальшого фармакогностичного вивчення споріднених видів звіробою як перспективного джерела лікарської рослинної сировини.

Вперше проведений деталізований порівняльний морфолого-анатомічний аналіз сировинних частин *H. elegans* та *H. maculatum*, що в подальшому дозволить використати ці дані при розробці монографії на сировину даного виду. А також маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо стану використання сировини звіробою у лікарських засобах рослинного походження

Апробація результатів дослідження. Матеріали роботи апробовані у вигляді наукової доповіді на Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 20 грудня 2023 р.

Публікації. Баланенко І.В., Мінарченко В.М., Махиня Л.М. ВИДИ РОДУ *HYPERICUM L.* УКРАЇНИ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ. Збірник робіт: Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – С. 161-162.

Структура роботи. Кількість сторінок -44, кількість розділів- 3, кількість рисунків – 9, кількість таблиць – 1, кількість використаних джерел - 40, кількість додатків - 1.

РОЗДІЛ 1. ВИДИ РОДУ *HYPERICUM* L. УКРАЇНИ - ПЕРСПЕКТИВНІ ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ

Огляд літератури

1.1. Характеристика основних представників роду звіробій в

Україні Систематичне положення видів

Надцарство: Еукаріоти (Eukaryota)

Царство: Зелені рослини (Viridiplantae)

Відділ: Вищі рослини (Streptophyta)

Надклас: Покритонасінні (Magnoliophyta)

Клас: Еудікоти (Eudicots)

Родина: Звіробійні (Hypericaceae)

Рід: Звіробій (*Hypericum*)

Види:

Звіробій стрункий (*Hypericum elegans* Stephan ex Willd.),

звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.),

звіробій плямистий (*Hypericum maculatum* Crantz)

Рід *Hypericum* L., який є найбільшим родом родини *Hypericaceae*, має дуже широке поширення та включає приблизно 500 видів[17]. Найбільш відомим, поширеним і використовуваним у різних країнах світу є *Hypericum perforatum* [36].

В кожній країні на різних континентах і в регіонах досліджуються види роду звіробій, які там ростуть. Зазвичай один вид росте в суміжних кількох країнах. Виняток складає *Hypericum perforatum* (рис.1.1.1.), який росте на різних континентах в багатьох країнах. Але всі види *Hypericum* мають секреторні вмістища у яких синтезуються і зберігаються різні біологічно активні сполуки, як : ефірні олії, флавоноїди тощо [24; 9]. Вище ми акцентували увагу, що Державній фармакопеї України «...допускається використання цілих або різаних висушених квітучих верхівок пагонів,

зібраних у період цвітіння *Hypericum perforatum* і *Hypericum maculatum* або суміші цих видів» [2].

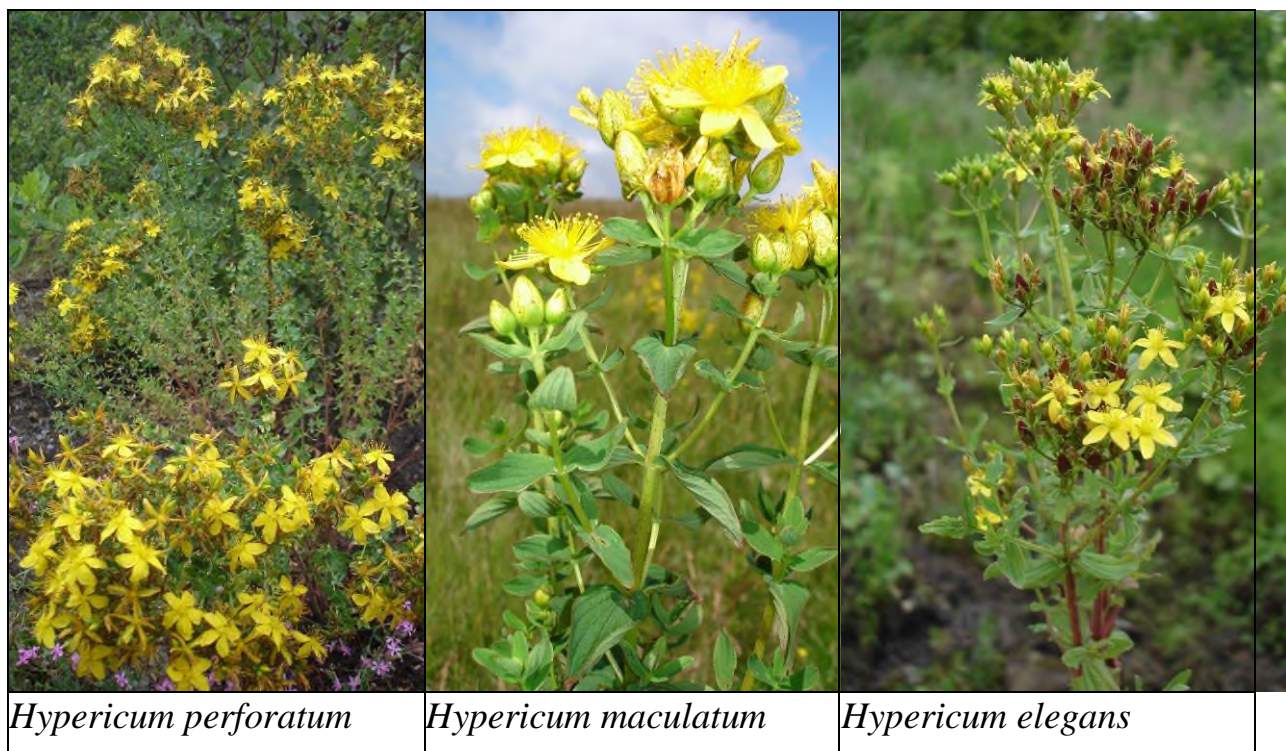


Рис.1.1.1. Модельні види роду *Hypericum*

Для дослідження ми відбирали об'єкти видів роду *Hypericum* (рис.1.1.1.), які мають значне поширення і ресурси в різних регіонах України (*H. elegans*, *H. maculatum* та *H. perforatum*). Вони можуть помилково збиратися в природному середовищі і бути домішками до сировини офіційних видів [7].

Досліджувані види характеризуються сукупністю спільних макроморфологічних ознак, як: будова квітки, структура листкової пластинки, листорозміщення тощо; їхні ареали в Україні іноді перекриваються, що може спричинювати помилкову заготівлю сировини нестандартизованих видів.

Hypericum elegans континентально-субконтинентальний елемент європейської флори, багаторічна трав'яниста рослина, поширена переважно в Центральній і Східній Європі (Алтай, Білорусь, Болгарія,

Центральноевропейська Русь, Чехословаччина, Східноєвропейська Росія, Німеччина, Угорщина, Красноярськ, Північний Кавказ, Польща, Румунія, Південноєвропейська Росія, Закавказзя, Туреччина, Україна, Західний Сибір, Югославія) [30] (Рис.1.1.1.).



Рис.1.1.1. Ареал поширення *Hypericum elegans*

Hypericum elegans багаторічна трав'яниста рослина лучностепових угруповань в антропогенно порушених фітоценозах. Заввишки до 50 см з прямостоячими слаборозгалуженими у верхній частині пагонами та супротивним розміщенням листків. Листки цілісні яйцеподібно-ланцетні або ланцетні, сидячі чи напівстеблообгортні з найбільшою шириною при основі. Квітки актиноморфні п'ятичленні з вільною оцвітиною, зібрані у спіральну волоть. Плід – коробочка. Спосіб розмноження: насінням та вегетативно.

Рослина світлих місць, лише у виняткових випадках росте при менш ніж 40% розсіяної радіації падіння на вільну поверхню. Зростає у відносно теплих регіонах низинах, уникає вологих ґрунтів. Кальцієфіл, мало вибагливий до багатства ґрунту, частіше зустрічається в бідних поживними речовинами місцях, ніж у середніх місцях, рідко багатших ґрунтах. Не росте

на засолених субстратах. Оптимальні місця зростання – сухі луки, степові угруповання та ксерофільні чагарники. В деяких країнах Європи є рідкісний вид, занесений в Червоний (EN - під загрозою: таксон під загрозою зникнення) [37].

Hypericum maculatum - широко відомий як звіробій плямистий [5, 6,10] — вид багаторічних трав'янистих рослин родини Нурегісасеае. Він є аборигенним для Європи та Західної Азії (Рис. 1.1.2), де росте на вологих луках. Поширений звіробій плямистий в країнах: Албанія, Австрія, Прибалтика, Білорусь, Бельгія, Болгарія, Центральноевропейська Русь, Чехословаччина, Данія, Східноєвропейська Росія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Велика Британія, Греція, Угорщина, Ірландія, Італія, Красноярськ, Нідерланди, Північно-Західна Європа Р, Норвегія, Польща, Румунія, Південноєвропейська Росія, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Україна, Західний Сибір, Югославія [31].



Рис.1.1.2. Ареал поширення *Hypericum maculatum*.

Загальний опис. *Hypericum maculatum* — неопушена багаторічна трав'яниста рослина, що досягає приблизно 60 см. Стебло квадратне в поперечному перерізі, але без виростів ребер, як у *H. tetrapterum*. Листки прості, цілісні і супротивно розміщені, без прилистків, з невеликою кількістю прозорих залоз або без них. На листках, пелюстках і чашолистках можуть бути темні точкові чи штрихуваті залозки [8]. Квітки жовті, діаметром до 25 мм. Цей вид гібридизується з *Hypericum perforatum* - *Hypericum x desetangsii* [26]. Водночас кожному з них притаманні відмінні видоспецифічні характеристики основних органів.

Hypericum perforatum – звіробій звичайний – найбільше поширений і відомий як лікарська рослина вид роду *Hypericum*. Він зростає майже на всіх континентах у регіонах з помірним кліматом [32]. Цей рід включає більше 500 видів, розділених на два підроди; один поширений в основному в Старому Світі, в якого на всіх органах присутні темні залози, що містять гіперіцин, а інший – в основному в Новому Світі, в якому такі залози відсутні [34]. Всебічні дослідження Н.К.Б. Робсоном цього роду базуються переважно на традиційних морфологічних методах виявлення морфологічних тенденцій і визначення їх еволюційного напрямку. *Hypericum perforatum* разом з іншими видами цього роду виділений в секцію *Hypericum*. Більшість дослідників вважають, що звіробій звичайний морфологічно і географічно займає проміжне положення між *Hypericum maculatum* Crantz і *Hypericum attenuatum* Fisch. ex Choisy. Він поширений від Азорських островів через Сербію до Китаю (на південь до Юньнані) і через Середземноморський регіон до західних Гімалаїв (Рис.1.1.3). Він також був завезений в багато інших частин світу [31,33].

Вид звіробій звичайний включає чотири підвиди, які відрізняються морфологічними ознаками та поширенням [34]. З них два *H. perforatum* поширені в Європі. *Hypericum* subsp. *perforatum* з широкими довгастими до яйцевидних або еліптичних короткочерешковими чи сидячими листками.

Поширений від північної і північно-західної Європи на заході до центрального Сибіру на сході. *Hypericum perforatum* subsp. *veronense* (Schrank) H. Lindb., який включає два різновиди: *var. angustifolium* DC. і *var. microphyllum* DC. як синоніми. В Україні представлений перший підвид. Він розглядається у ранзі виду *H. perforatum*, для якого притаманний значний поліморфізм показників висоти рослин, довжини чашолистків, ширини і довжини пелюсток, розмірів листків та величини суцвіть у популяціях з різних регіонів [9].

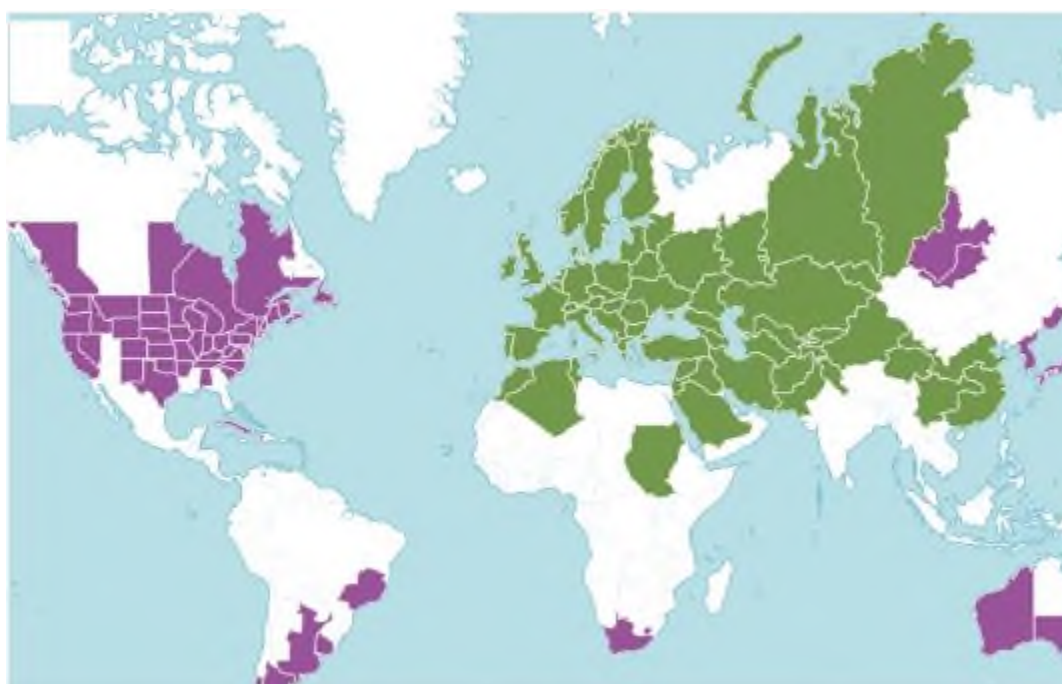


Рис.1.1.3. Ареал поширення *Hypericum perforatum*. Зеленим кольором виділено території, де вид є аборигенним, фіолетовим – інтродукованим [23].

1.2. Біологічно активні речовини модельних видів роду **Hypericum**

Види роду звіробій містять численні сполуки, що належать до різних хімічних класів зі встановленою біологічною активністю. Найбільш відомі з цих сполук – ефірні олії, нафтодіантрони (гіперицин та його біосинтетичні попередники такі як псевдогіперицин і протогіперицин), флавоноїди (рутин,

кверцетин, кверцитрин, біапигенін) і ацилфлороглюциноли (гіперфорин і адгіперфорин), які найбільше досліджуються останнім часом.

Гіперицин і гіперфорин є найвідомішими сполуками, і вони походять із роду *Hypericum* як джерело натуральних продуктів. Гіперфорин регулює експресію генів, пов'язаних із депресивними станами, тоді як гіперицин активно знижує поведінку, спричинену стресом, і підвищує позаклітинні концентрації глутамату й ацетилхоліну в мозку [16]. Гіперфорин також має антимікробну дію проти мікроорганізмів, таких як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* [22]. Відомо, що обидві сполуки виявляють протипухлинну дію шляхом посилення апоптозу та зниження життєздатності клітин у клітинних лініях пухлин [38].

У *Hypericum elegans* виявлені сто шістдесят два компоненти ефірної олії, які становлять 98,6%. Основними компонентами ефірної олії були ундекан (31,9%), альфа-пінен (16,7%), нонан (6,1%), біциклогермакрен (5,8%), 2-метилоктан (3,7%) і гермакрен D (3,6%) [28]. Нетерпеноїди як хемотаксономічні маркери становили основну фракцію олії *H. elegans*, при цьому н-алкани були найбільш поширеними учасниками цієї фракції. Аналіз головних компонентів та агломеративна ієрархічна кластеризація даних щодо летких профілів таксонів секції *Hypericum* показали, що *H. elegans* або представляє власний хемотип, або його можна вважати спорідненим з *H. perforatum*.

У *Hypericum maculatum* в ефірній олії виявлено 109 сполук, що становить 97,8% загальний склад: гермакрен D (621, 21,5%), нонан (3, 6,5%), (E)-b-фарнезен (56, 5,3%), d-кадинен (72, 4,5%) і ледол (86, 4,4%) були найбільшими компонентами [19]. Компоненти домінуючого класу сполук, тобто терпеноїди (86,9%), нерівномірно розподілені між моно- і сесквітерпеноїдами (12,9 та 74,0% відповідно). Причому сесквітерпеноїди представлені переважно вуглеводні (56,4%), а не оксигеновані похідні (17,6%)

[Radulović et al., 2010]. Нентерпеноїдні сполуки (10,7%) склалися переважно з н-алканів (9,0%), а ізо- та антеїзоалкани були присутні лише за вмістом 0,8% кожен: гексадеканової кислоти (9,2%), глобулолу (8,0%) та спатуленолу (7,0%)[36]. Високий відсоток алканів може пояснити, чому ці зразки нафти були ближчі один до одного, ніж до решти олії. Таким чином, висновок полягає в тому, що сучасна ефірна олія *H. maculatum* значно відрізняється від досі вивченої олії близьких видів звіробою.

Концепція вилучення та виділення натуральних продуктів для використання в якості окремих лікарських засобів або для використання в якості основи для розробки синтетичних сполук не є новою, і численні сполуки були виявлені в рослинах звіробою, що демонструють відмінні біологічні властивості. Ці нові сполуки можуть згодом використовуватися для лікування захворювань після відповідних досліджень ефективності та безпеки, або вони можуть служити моделлю для синтезу нових ліків. Якщо буде доведено їх життєздатність, вони збагатять терапевтичні можливості, доступні сучасній алопатичній медицині [36].

Значні досягнення в аналітичних технологіях розширили наші можливості для оцінки рослинних екстрактів шляхом встановлення фітохімічних профілів та ідентифікації їхніх маркерних природних продуктів, таким чином не лише сприяючи кращому розумінню лікарських рослин, але й розробці нових синтетичних сполук, натхненних молекулярними структурами природного походження [20].

1.2. Фармакологічні властивості речовин виявлених в представників роду звіробій

З усіх видів роду *Hypericum* звіробій звичайний, який широко відомий як звіробій, є однією з найбільш широко використовуваних лікарських рослин як у промислово розвинених, так і в менш розвинених країнах. Він описаний в європейській, китайській та індійській фармакопеях і зазвичай

використовується для контролю легких симптомів депресії. Це призвело до інтенсивних досліджень його антидепресивної активності в останні десятиліття [21]. Він також використовується для лікування багатьох захворювань, таких як запалення, розлади жовчовивідних шляхів, опіки та шкірні захворювання, діабет, больові симптоми, такі як мігрень або головний біль, серед багатьох інших [25]. У традиційному вживанні із звіробою пронизаного виготовляють препарати у вигляді водних або спиртових екстрактів або настоїв, а також масел і настоянок, призначених для прийому всередину, а також для зовнішнього лікування.

Флороглюциноли продемонстрували цитотоксичність *in vitro* проти пухлинних клітинних ліній (чотирнадцять сполук), захист клітин *in vitro* (вісім сполук), протидіабетичну активність *in vitro* через зниження активності РТР1В (чотири сполуки) та протизапальну активність *in vitro* через механізми, що призводять до підвищення життєздатності клітин (дві сполуки). Подібним чином, сполуки бензофенону продемонстрували *in vitro* селективну цитотоксичність проти пухлинних клітин (вісім сполук), захист клітин (дев'ять сполук), протизапальну (дві сполуки), протималярійну (одна сполука) та загоєння шкіри (одна сполука).) діяльність *in vitro* [35]. Загалом 92 ацилфлороглюциноли, підклас флороглюцинолів, продемонстрували *in vitro* механізми захисту клітин, тоді як 77 показали *in vitro* селективну цитотоксичність проти пухлинних клітинних ліній[15]. Інші сполуки цього підкласу показали потенційне застосування при хворобі Альцгеймера через інгібування *in vitro* активності ацетилхолінестерази; ацилфлороглюциноли також часто виявляли *in vitro* антибактеріальну активність шляхом зниження життєздатності бактерій (21 сполука). Сполуки з механізмами, пов'язаними з антидепресивною активністю *in vitro* (а саме, сполуки, які впливають на рухову координацію, пам'ять або депресивну поведінку), також заслуговують на згадку (14 сполук).

Сполуки ксантону часто асоціювали *in vitro* з селективною цитотоксичністю проти пухлинних клітинних ліній (18 сполук), тоді як інші продемонстрували *in vitro* протизапальні (8 сполук) і протималярійні механізми (2 сполуки), будучи активними проти всіх перевірених штамів *Plasmodium falciparum*. *In vitro* також спостерігалася антибактеріальна активність [22].

Рослини роду *Hypericum* та їхні сполуки проявляють *in vitro* та/або *in vivo* цитотоксичну, протимікробну, протизапальну, антиоксидантну, протигрибкову, в'язучу, гіпоглікемічну та гепатопротекторну дію, а також інгібіторну дію на ацетилхолінестеразу та моноаміноксидазу [15]. Великі та різноманітні дані, зібрані протягом тривалого часу, дозволили розробити монографію спільноти про траву *Hypericum perforatum* (звіробій, *Hyperici herba*) «Комітетом з рослинних лікарських засобів» «Європейського агентства з лікарських засобів». Як для його добре встановленого використання в медицині, так і для традиційного використання. Щодо загальноновизнаного медичного застосування, у монографії наведено склади рослинного лікарського засобу для лікування депресивних епізодів легкого та помірного ступеня. Як традиційний рослинний лікарський засіб, формули детально описані для полегшення тимчасового розумового виснаження, для симптоматичного лікування незначних запалень шкіри (таких як сонячні опіки), а також як допомога при загоєнні незначних ран, а також для лікування симптоматичне полегшення легкого шлунково-кишкового дискомфорту [13].

Як згадувалося раніше, гіперіцин і гіперфорин є двома найвідомішими вторинними метаболітами, виділеними з рослин роду *Hypericum*. У багатьох дослідженнях підтверджується важливість цих двох вторинних метаболітів, яким приписують кілька типів біологічної активності. Гіперіцин переважно продемонстрував *in vitro* захист клітин і протипухлинну активність, а потім антидепресивну активність *in vitro* та фотодинамічну терапію. Гіперфорин

найчастіше пов'язаний із захистом клітин *in vitro*, протираковою, протидіабетичною та антидепресивною діяльністю.

Виявлено, що гіперіцин, гіперфорин, гіперозид, кверцетин і улігінозин В були сполуками, які частіше ідентифікувалися та вивчалися в проаналізованих наукових статтях.

Багато досліджень видів звіробою не дотримувалися етнофармакологічного обґрунтування, що означає, що вони не були зосереджені на підтвердженні певної біологічної активності, пов'язаної з традиційним використанням рослини в медицині. Швидше, це були широкі фітохімічні скринінги, призначені для ідентифікації та характеристики нових природних продуктів, які потім перевірялися на певну біологічну активність. Отже, у кількох оцінених дослідженнях бракувало інформації про те, яка частина рослини та який розчинник використовувалися для екстракції. Ця інформація має вирішальне значення для визначення точного походження натуральних продуктів, оскільки їх розподіл у частинах рослин різний.

Деякі дослідження виявили раніше невідомі сполуки та перевірили їх на біологічну активність *in vitro*, у яких не було виявлено жодної активності або низька активність. Однак тестування таких сполук на ширшу різноманітність біологічної активності може бути корисним для кращого розуміння їхнього потенціалу.

Виявлено, що перевірені натуральні продукти часто перевершують контрольні засоби, які використовуються для оцінки відповідної біологічної активності. Ідентифікація біологічної активності ізольованих природних продуктів є ключовим першим кроком до розуміння того, як саме ці сполуки можуть бути корисними для конкретного клінічного застосування.

Що стосується потенційного клінічного застосування сполук звіробою, виділяють деякі властивості, підтвержені в багатьох статтях. Механізми захисту клітин *in vitro* та протизапальні механізми, які демонструють ізольовані сполуки, що належать до кількох класів сполук, часто корелювали

зі збільшенням життєздатності клітин у досліджуваних моделях [15]. Це збільшення життєздатності клітин було пов'язане зі здатністю сполук зменшувати індукований окислювальний стрес, а також активні форми кисню та виробництво оксиду азоту, або навіть модулювати експресію генів для зниження ферментативної активності та цитокінів, пов'язаних із запальними процесами. процес.

Протиракова активність *in vitro* була здебільшого показана одним із двох різних шляхів. Сполуки зв'язаною продемонстрували як здатність виявляти пряму селективну цитотоксичність щодо ліній пухлинних клітин, що призвело до зменшення таких клітинних ліній, так і здатність модулювати кілька клітинних механізмів, пов'язаних із прогресуванням пухлини, таких як експресія цитокінів, апоптоз, експресія генів, і міграція клітин [14]. Більшість сполук, які виявляють протиракову активність *in vitro*, належать до класу ацилфлороглюцинолу.

Ацилфлороглюциноли з активністю проти хвороби Альцгеймера часто проявляли свою активність *in vitro*, пригнічуючи активність ацетилхолінестерази та регулюючи експресію генів, залучених у виробництво цитокінів, пов'язаних із механізмами захворювання, такими як утворення та відкладення β -амілоїду моделях [15].

Ацилфлороглюциноли, а також інші сполуки з антидепресивною активністю *in vitro* можуть діяти за допомогою різноманітних механізмів. Наприклад, вони продемонстрували здатність регулювати гени, залучені в механізми депресії, такі як експресія моноаміноксидази та активація рецепторів [22]. Сполуки зв'язаною також модулювали зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну.

Мікроорганізми, які найчастіше перевіряли на чутливість до антимікробної активності сполук зв'язаною, були метицилін-чутливі *Staphylococcus aureus*, метицилін-резистентні *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* і *Enterococcus faecalis* [21].

Ацилфлороглюциноли, флавоноїди та антрахінони, що беруть участь у інгібуванні адипогенезу, продемонстрували *in vitro* здатність знижувати активність панкреатичної ліпази та внутрішньоклітинне накопичення ліпідів, таким чином спричиняючи зменшення утворення жирової тканини.

На сьогоднішній день дуже мало сполук перевірено на їх противірусну дію. Наш пошук показав, що лише дев'ять сполук виявляли противірусну активність *in vitro*, і в основному через зниження активності вірусної РНКазы Н і РНК-залежної ДНК-полімерази, що призводить до зниження реплікації вірусу. Більше досліджень, які оцінюють потенційну противірусну активність сполук звіробою, будуть надзвичайно доречними, а саме для пошуку потенційних кандидатів для боротьби з інфекцією SARS-CoV2 [15].

МІКРО- ТА МАКРОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ *HYPERICUM ELEGANS*, *H. MACULATUM* ТА *H. PERFORATUM*

2.1. Морфологічні особливості листків, пелюсток, чашолистків та стебел модельних видів .

Досліджувані види характеризуються сукупністю спільних макроморфологічних ознак, як: будова квітки, структура листкової пластинки, листорозміщення тощо. Водночас кожному з них притаманні відмінні видоспецифічні характеристики вказаних органів. Проаналізовані літературні джерела дозволили зробити висновок, що найбільша кількість біологічно активних речовин зосереджена в листках звіробою, крім того вони досить великі і в сировині складають близько 30% маси.. Саме тому, ми сконцентрували основні зусилля на вивченні анатомо-морфологічних особливостей листків, що дозволить в подальшому ідентифікувати сировину в процесі заготівлі та відділяти домішки сировини інших видів.

Беручи до уваги факт, висвітлений у літературі [4, 13], що основними діагностичними морфологічними характеристиками сировини видів звіробою є особливості розміщення секреторних структур у різних органах рослини, головна увага цього дослідження зосереджена на аналізі цих характеристик у листках, пелюстках та чашолистках. Локалізація секреторних структур у рослинах різних видів цього роду, їх форма та колір вмісту мають видоспецифічний характер і значно відрізняються в тканинах різних органів, отже є цінними діагностичними ознаками. Нижче подаємо порівняльну характеристику листків досліджуваних видів звіробою.

Листкова пластинка *H. elegans* дорзівентральна – наявні верхня і нижня поверхні. Головні жилки виступають лише над нижньою (нижньою) поверхнею (Рис.1.2.1.). З адаксіального боку вони заглиблені в мезофіл. Листкова пластинка гіпостоматична (продихи лише знизу) з великою щільністю анізоцитних продихів на нижній епідермі.

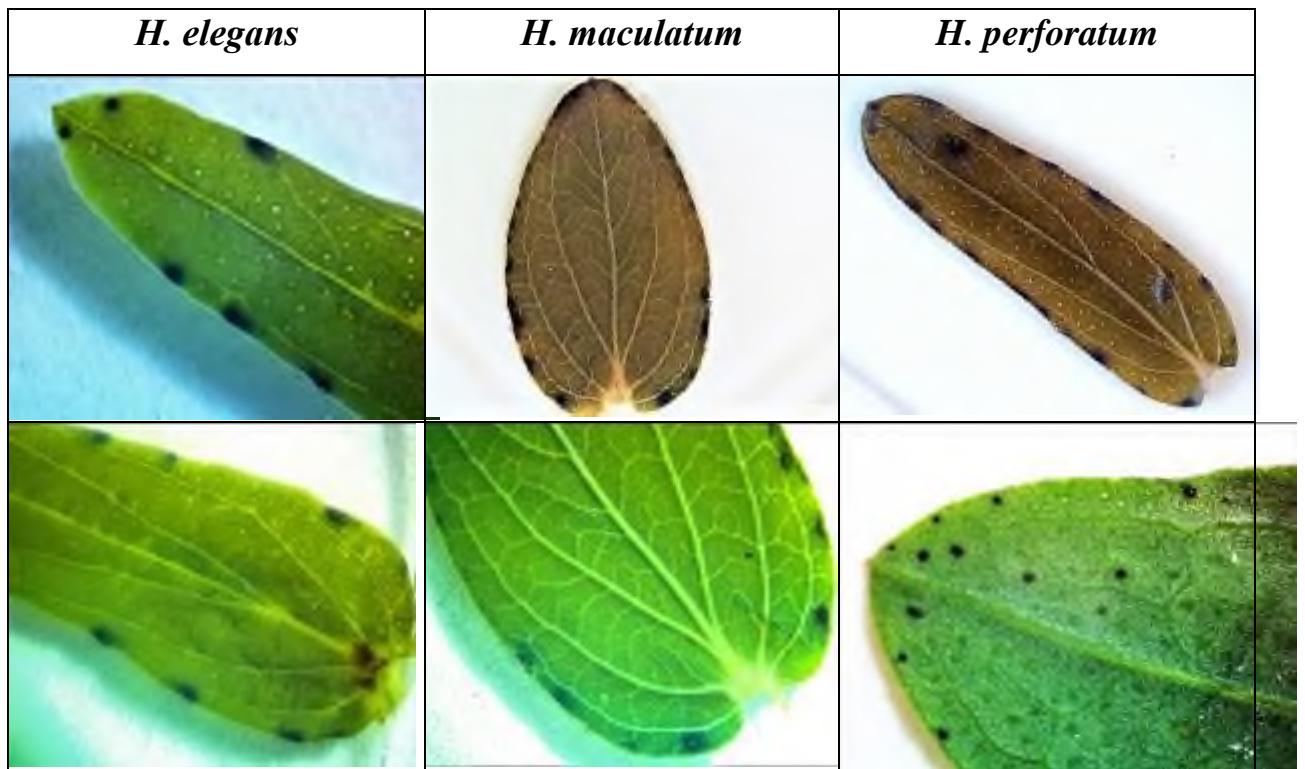


Рис.1.2.1. Діагностичні ознаки листкової пластинки досліджуваних видів

Для *H. maculatum* притаманна значна варіабельність у розмірах і формі листків. Відомо, що для цього виду характерні як форми з довгими та широкими листками, так і з короткими і вузькими листками. Наші багаторічні дослідження свідчать, що в Україні представлена переважно перша форма (Рис.1.2.1). Листки сидячі; пластинка 15-40 × 10-20 мм, широко-або вузько-еліптична, блідіша знизу; верхівка та основа округлі. Основних бічних жилок 3 (2) пари. Вони відходять від нижньої чверті до основи середньої жилки і виразно виступають над нижньою поверхнею, третинна сітчастість добре виражена (Рис.1.2.1.). Край листкової пластинки майже рівний. По краю листкової пластинки присутні великі темні залозии, рідко вони можуть бути і по пластинці.

Листки *Hypericum perforatum* лінійно-довгасті чи еліптичні, 8-35 мм завдовжки, плоскі з суцільними краями; переважно сидячі, супротивні. В Нижніх лситків буває слабо виражений черешок. Характеристика розмірів і форми листкової пластинки варіює у межах особини, популяції та популяцій

з різних локалітетів [29], що підтверджується і нашими дослідженнями. На пластинці виразно виділяються численні дрібні овальні чи круглі світлі залозки, та невиразно округлі залозки з темним вмістом (Рис.1.2.1). На абаксіальній поверхні виразно виділяються 2(3) пари бічних жилок, які відходять під гострим кутом від центральної (Там же).

Клітини епідерми *H. elegans* з обох боків листка мають хвилясті стінки з неправильною формою, хоча в цілому звивистість клітинних оболонок нижньої епідерми трохи більша, ніж верхньої (Рис.1.2.2.). Контури епідермальних клітин чіткі. Продихи округлої форми з 3-6 побічними клітинами, злегка заглиблені в епідерму, рідко припідняті чи розміщені на одному рівні з основними епідермальними клітинами. Структура нижньої поверхні листкової пластинки остисто-колікулярна (коли протилежні стінки клітин епідерми пласкі, а периклінальні стінки – випуклі або підняті над поверхнею). Кутикула гладенька, добре виразна в усіх досліджених зразків. Клітини епідерми листків *H. elegans* мають слабо виражене намистоподібне потовщення протилежних стінок (Рис.1.2.2). На нижній та адаксіальній епідермі добре виділяються секреторні вмістища, які розсіяно містяться по всій поверхні листкової пластинки (Рис. 1.2.2). Єдиної номенклатури щодо назв секреторних структур видів *Hypericum* немає. В більшості досліджень їх поділяють на так звані «темні» (black nodules) і «жовті» (yellow glands, pale glands, translucent glands or dots) залози та секреторні канали (secretory canals) [27]. Ці терміни використовують переважно для характеристики внутрішніх секреторних структур листків та інших органів.

Клітини епідерми листка *H. perforatum* слабо кутинізовані ізодіаметричні, різнонаправлені з глибоко звивистими оболонками на абаксіальній епідермі (Рис. 1.2.2). У клітин нижньої епідерми стінки менш звивисті, або майже рівні (там же). Намистоподібне потовщення протилежних стінок клітин чіткіше виражене на адаксіальній епідермі.

Секреторні вмістища виразно виступають над адаксіальною епідермою (Рис. 1.2.1).

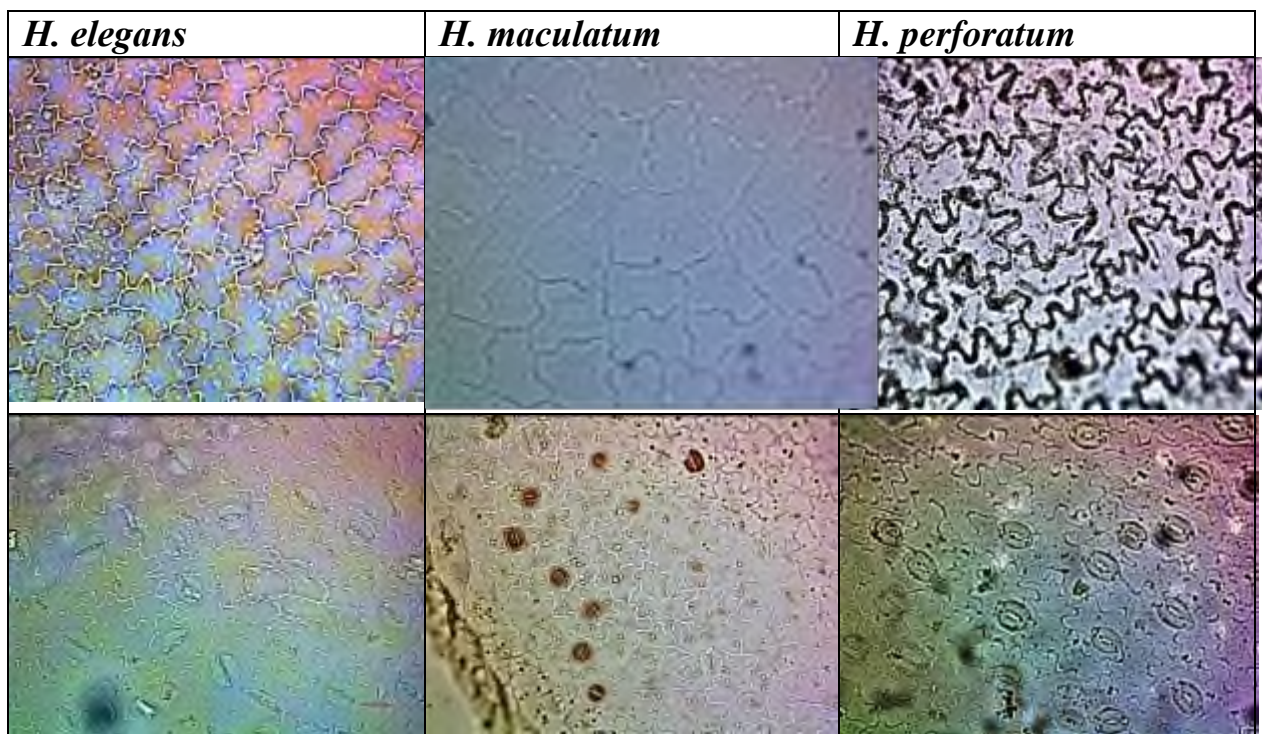


Рис.1.2.2. Діагностичні ознаки епідерми листової пластинки досліджуваних видів

Найбільше секторних структур у рослинах видів *Nuregicum* зосереджено в чашолистках та пелюстках, тому якість сировини суттєво залежить від частки цих органів у загальній масі сировини.

Квітки *H. elegans* діаметром (15-) 20-25 мм, пуп'янки вузько-яйцеподібні. Чашолистків 5, вільні, 4-6 x 1-2 мм, ланцетні до яйцеподібно-ланцетних, гострі з численними залозистими виростами по краю [10]. Пелюстки асиметричні, косо довгасто-яйцеподібні, золотисто-жовті, (8-) 10-12 – (3-) 5-6 мм. Сфероїдальні темні залозки по скошеному краю пелюсток є типовими для *H. elegans* (Рис.1.2.3), причому в нього вони також можуть бути присутні по краю пелюсток аж до низу і зрідка поміж жилками ближче до краю [12]. Поміж жилками добре виділяються овальні чи видовжені

секреторні структури жовтого кольору, які до центру і основи зливаються у канали (Там же). Суцвіття – пірамідальна або вузько циліндрична волоть.

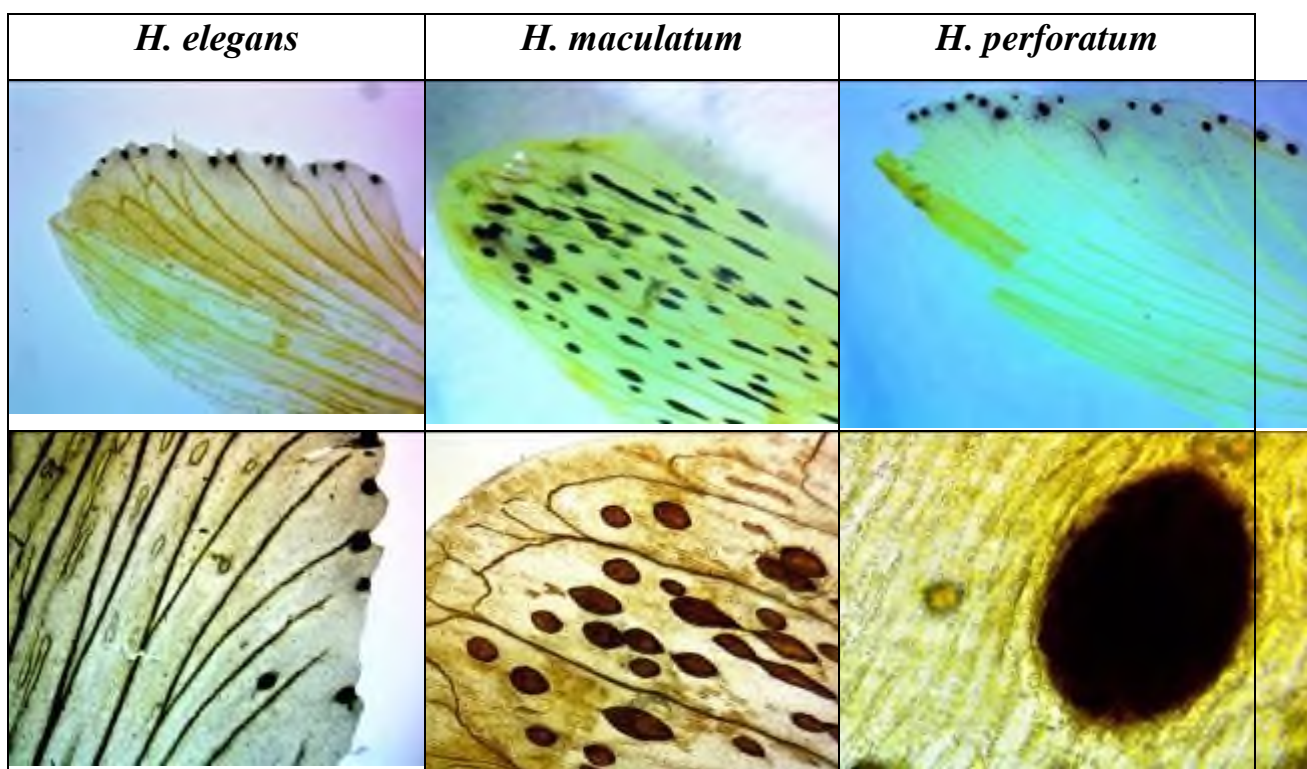


Рис.1.2.3. Діагностичні ознаки пелюсток досліджуваних видів

Чашолистки видів роду *Hypericum* у сухій сировині зазвичай зберігаються цілими, оскільки вони малого розміру, тому вони мають видоспецифічні морфологічні особливості, які дозволяють ідентифікувати видову приналежність сировини. Важливу індикаторну роль також має локалізація і характер секреторних структур чашолистіків. Для чашолистіків *H. elegans* притаманна наявність кількох типів секреторних структур: залозисті вирости з темним секретом в овальному потовщенні на верхівці та по краю чашолистіків; численні жовті овальні канали між жилками та округло-опуклі вмістища з секретом жовтого кольору поміж жилками (Рис.1.2.4). Назви багатоклітинних булавоподібних виростів з продуктами метаболізму по краю чашолистіків, брактей та пелюсток, наявні значні відмінності. У більшості робіт вони іменуються, як «black nodules», зрідка – «peduncular black nodules»

чи «glandular emergences» [36]. Зважаючи, що ці вирости морфологічно відмінні від внутрішніх секреторних структур, у їх формуванні беруть участь клітини різних тканин і за будовою та функціями вони відмінні від основних структур органа, вважаємо найбільш прийнятною назву «залозисті емергенці».

Чашолистки звіробою плямистого нерівнобокі, широко еліптичні до широко яйцеподібних або широко довгасті, закруглені до тупих на верхівці (можуть бути різні в одній квітці), з великими темними округлими залозками поміж жилками (або без них) і поодинокими дрібними жовтими залозками (Рис.1.2.4).

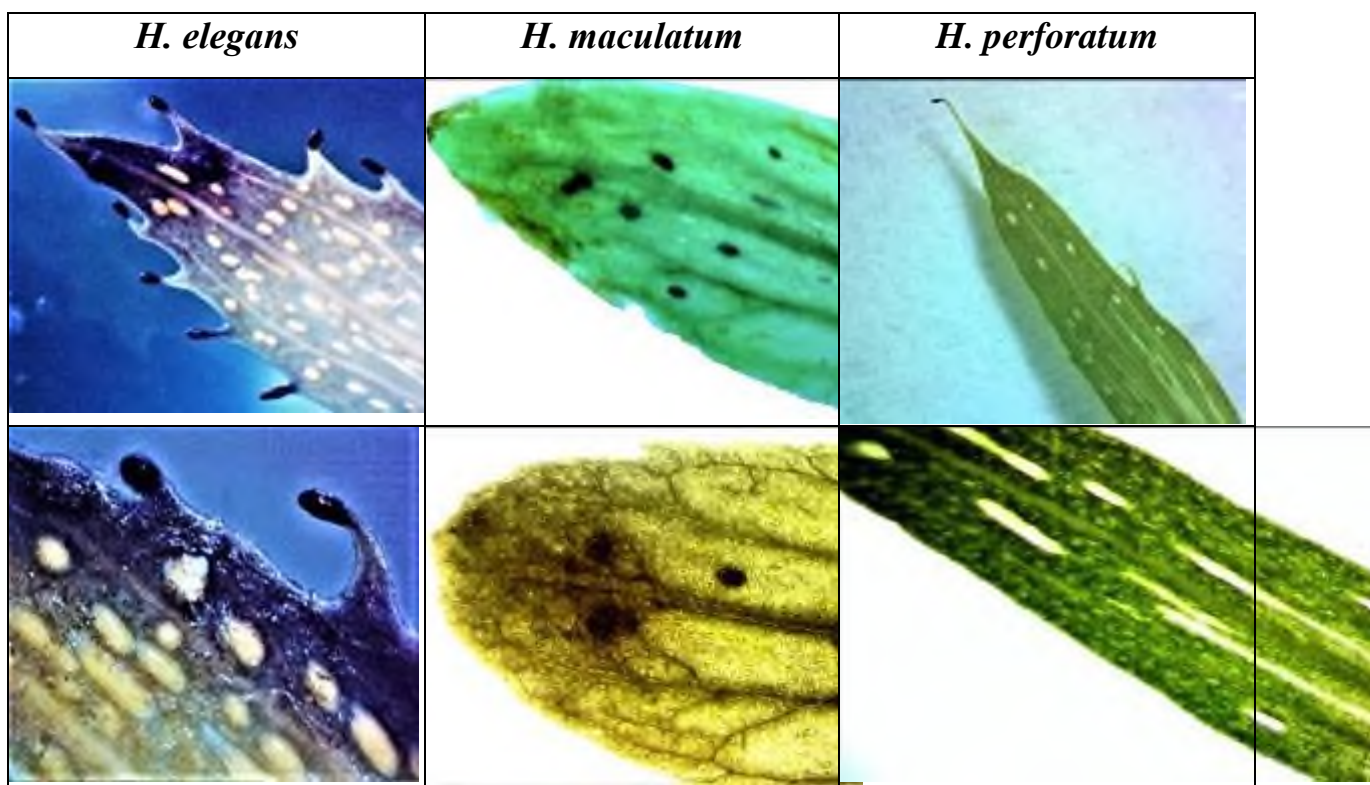


Рис.1.2.4. Діагностичні ознаки чашолисток досліджуваних видів.

Чашолистки звіробою звичайного мають довгасто-ланцетну форму пластинки з видовженою вузькою верхівкою, яка завершується залозистим виростом з темним вмістом (Рис.1.2.4). На пластинці добре помітні

нечисленні великі овальні чи видовжені напівпрозорі секреторні структури з жовтим вмістом, можуть бути присутні поодинокі великі темні залозки чи вони відсутні. У даного виду по краю чашолистка зрідка присутні поодинокі довгі, злегка булавовидно потовщені на верхівці вирости, а світлі залозки при основі зливаються у суцільні канали (Рис.1.2.4).

На поперечному зрізі стебло *H. elegans* округлої форми з двома ребрами (Рис.1.2.5). Епідермальна тканина одношарова, дрібноклітинна. Клітини епідерми мають товсті зовнішні стінки та потужний шар кутикули, коро́ва паренхіма тонка, представлена хлоренхімою, безхлорофільною паренхімою та луб'яними волокнами: клітини хлорофілоносно́ї паренхіми дещо витягнуті тангентально, чим схожі на клітини покривної тканини [12]. Під хлоренхімою розташовується безхлорофільна паренхіма та шар клітин ендодерми, які відрізняються від клітин останньої розмірами, оскільки в 1,5 – 2 рази більші, та формою (еліпсоподібні). Луб'яні волокна утворюють суцільне потужне кільце навколо найбільшої за площею ксилеми. Флоема складена дрібними клітинами, судини ксилеми розташовані радіальними рядами; поміж судинами виділяються добре розвинені склеренхімні волокна, які займають значну площу ксилеми (Рис.1.2.5). Клітини серцевини відрізняються за розміром, від крупніших в центрі стебла до дрібніших по периферії.

Стебло *H. maculatum* на поперечному зрізі округло-чотиригранне з супротивно розміщеними різновеликими ребрами (Рис.1.2.5). У більших ребрах деяких зразків виявлені секреторні вмістища, які зовні виглядають як видовжені темні плями (Рис.1.2.5).

<i>H. elegans</i>	<i>H. maculatum</i>	<i>H. perforatum</i>
-------------------	---------------------	----------------------



Рис.1.2.4. Діагностичні ознаки стебла досліджуваних видів.

У гістологічній будові стебла *H. perforatum* чітко виділяється епідермальний шар, утворений великими багатокутними клітинами; суцільний коленхімний шар; кора паренхіма багат шарова, ендодерма; кільце суцільної флоєми, добре відокремленої від ксилеми, яка складається з великих судин і лігніфікованої склеренхіми; ксилема пронизана численними нелігніфікованими медулярними променями (Рис.1.2.5). Секреторні канали схізогенної будови рідко присутні на рівні ендодерми, під епідермою добре вирізняються поодинокі секреторні вмістища з темними продуктами обміну речовин (Рис.1.2.5).

РОЗДІЛ 3. *HYPERICUM ELEGANS*, *H. MACULATUM* ТА *H. PERFORATUM* В УКРАЇНІ: ПОШИРЕННЯ, РЕСУРСИ ТА ПРЕДСТАВЛЕННЯ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

3.1. Територіальна диференціація та ресурсна значущість досліджуваних видів

Hypericum elegans – ценоелемент лучно-степових угруповань з центром поширення в середній і Південно-Східній Європі. В Україні його ареал пов'язаний з центральними лучно-степовими і степовими районами, де він з різною рясністю трапляється в лучних чи степових угрупованнях; в південно-східному напрямку – на південь від умовної лінії Рашків-Балта та на схід від Бердичів-Умань трапляється часто; на Лівобережжі формує локальні агрегації на південь від лінії Пирятин-Лубни-Харків аж до Приазов'я[7]. За екологічною приуроченістю це – факультативний мезоксерофіт з проміжними ознаками субмезофіта, сциогеліофіт, основні місцезростання якого пов'язані з добре дренованими сонячними степовими схилами, вапняковими і кам'янистими відслоненнями. На закинутих сільськогосподарських землях, пасовищах у Миколаївській та Херсонській областях інколи формує розріджені зарості з проективним покриттям 5-10% і щільністю запасу сировини 70-120 кг/га. В останні десятиліття в Україні виявлена загальна тенденція зменшення ресурсної значущості ценопопуляцій цього виду через скорочення площі лучних угідь, потенційно придатних для зростання цього виду.

Hypericum maculatum має значне поширення в лісовому поясі Українських Карпат, де формує розріджені масиви на полонинах, зрубках та галявинах до 1500 м н.р.м. з щільністю запасу сировини до 150 кг/га. На рівнинній території України звіробій плямистий розсіяно зростає на луках, в чагарниках, на узліссях і галявинах у мішаних лісах. Цей вид надає перевагу свіжим та вологим добре дренованим ґрунтам, де він формує розріджені агрегації за-

вдяки активному насіннєвому розмноженню. *H. maculatum* активно розселяється на ділянках з порушеним рослинним покривом під впливом господарської діяльності, оскільки його популяціям притаманні риси стрес-толерантної життєвої стратегії. Звіробій плямистий здатний тривалий час існувати в умовах лімітуючого впливу конкурентоспроможних видів, які зростають разом з ним.

В Українських Карпатах досліджувалась ресурсна значущість звіробою плямистого у різних регіонах і встановлено, що в цілому ценопопуляції цього виду низькопродуктивні, але поширені у всіх регіонах [10]. Часто *H. maculatum* трапляється на зрубках та узліссях. Його проективне покриття в цих угрупованнях варіює від 1 до 5% (частіше 1%), але при великій загальній площі поширення (до 100 га), такі масиви мають велику ресурсну значущість. Зрідка на полонинах звіробій плямистий утворює агрегації з проективним покриттям 20-50%, але максимальна площа таких угруповань не перебільшує 0,5 га. Агрегації з високими ресурсними показниками трапляються вздовж лісових доріг, на узліссях та зрубках; з низькими – переважно на полонинах та післялісових луках.

На рівнині *H. maculatum* поширений розсіяно, тут він частіше зростає невеликими агрегаціями в західних лісостепових та поліських районах. цено-тично нестійкий вид зі слабкими конкурентними властивостями, тривалість утримання ценотичної позиції у більшості досліджених оселищ складає до 3-х років [7]. У більшості карпатських ценопопуляцій маса сировини звіробою плямистого склала 14,5+1,3 г м² (за проективного покриття близько 1%). Ці ресурсні показники є низькими, але він зростає на великій площі і є перспективним сировинним видом в Українських Карпатах.

Hypericum perforatum в Україні поширений по всій рівнинній території з більшою частотою трапляння у правобережних лісостепових районах та на Поліссі [8]. У Карпатах цей вид підіймається до 800 м н.р.м., хоча на полонинах вище 500 м н.р.м. його поступово заміщає *H. maculatum*.

Щільність ресурсних показників звіробою звичайного у природних фітоценозах та кількість і величина пагонів на рослині залежить від сукупності факторів, як: багатство, механічний склад та вологість ґрунту, освітлення та ценотична конкуренція [6]. Однак, завдяки широкій еколого-ценотичній амплітуді цей вид активно проникає у різні ценоекотопи, надаючи перевагу відкритим ділянкам з частково трансформованою природною рослинністю; толерантний до антропогенних порушень і успішно відновлюється після порушення середовища існування, має значне поширення і ресурси на більшості території України за винятком Карпат. Ценопопуляції цього виду, як і всіх видів звіробою, характеризуються переважно невисокою сировинною продуктивністю і коротким періодом сировинної значущості, оскільки зазвичай пов'язані з проміжною ланкою у сукцесійному ряду відновлення рослинного покриву. Тривалість утримання позицій тимчасового домінанта частіше всього складає до 4-х років. За умов розростання високотрав'я та чагарників, зменшенні освітленості, посиленні задернованості, *H. perforatum* поступово випадає зі складу угруповання, залишаючись невеликими скупченнями чи поодинокими на галявинах, узліссях і просіках [6]. Досліджено, що на зрубках за умов інтенсивного розростання чагарників та підросту листяних дерев, з. звичайний випадає з травостою на 3-4 рік; на закинутих полях – на 5-6 рік. В умовах антропогенно трансформованого середовища *Hypericum perforatum* знаходить сприятливі умови для реалізації ресурсної потенції популяцій, тому в Україні стан його ресурсів рівноважний навіть за невисоких показників щільності запасу сировини у конкретних угрупованнях. Результати наших численних багаторічних досліджень ресурсів даного виду у різних регіонах України свідчать, що у більшості його локалітетів за проективного покриття 5-6% вагові показники сировини склали 75-87 г/м² (свіжозібраної сировини), однак площа таких продуктивних ценопопуляцій зазвичай була менше 0,5 га [12]. Дін є перспективним сировинним видом.

Hypericum perforatum успішно вирощується у багатьох країнах Європи, найбільше в Німеччині, Італії та Румунії [18]. Сировина використовується для виробництва лікарських засобів та ефірної олії, яка в основному виробляється невеликими компаніями в Сербії, Хорватії, Польщі, Болгарії, Франції, Канаді та США. Промислове вирощування звиробою звичайного в Україні достатнє для задоволення місцевого попиту, що зумовлене сукупністю економічних, технологічних причин та попиту на сировину.

3.2. Аналіз представленості у лікарських засобах рослинного походження фармацевтичного ринку України

Станом на даний час на фармацевтичному ринку України представлені 45 лікарських засобів рослинного походження за участю *Hypericum*, більшість з яких є багатокомпонентні[1]. Найбільш відомими є комплексні засоби, що застосовуються при захворюваннях жовчовивідних шляхів, печінки, підшлункової залози та шлунка. Наприклад, «Бероз», у якому поєднані біологічно активні сполуки цмину піскового, ромашки лікарської та звиробою, які сприяють збільшенню виділення жовчі. Комплексний багатокомпонентний лікарський засіб «Детоксифіт» поєднує в собі цілющі властивості двадцять одного виду рослин, що зумовлює широкий спектр жовчогінної, спазмолітичної, протизапальної, капіляропротективної та протинабрякової дії. «Шлунковий збір» – лікарський засіб у складі комплексної терапії хвороб При виразці шлунка стресового генезу препарат посилює і прискорює регенерацію тканин, що пов'язано з в'язучим, протизапальним, бактеріостатичним, капіляророзміцнювальним ефектами.

Нижче наводимо приклади деяких лікарських засобів зі звиробом, зареєстрованих в Україні [3].

Таблиця 3.2.1.

Лікарські засоби рослинного походження на фармацевтичному ринку
України

Лікарські засоби	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
ЗВІРОБОЮ ТРАВА	1 пачка містить звіробою трави (<i>Hyperici herba</i>) 60 г або 75 г; 1 фільтр-пакет містить звіробою трави (<i>Hyperici herba</i>) 1,5 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна	ПрАТ "Ліктрави", Україна
ДЕПРИВІТ таблетки,	1 таблетка містить звіробою екстракту 0,5 % (<i>Hypericum perforatum</i>) 60 мг, що відповідає гіперіцину 0,3 мг	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна
НЕЙРО-ПЛАНТ таблетки,	1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 300 мг сухого екстракту із трави звіробою (<i>Hypericum perforatum L.</i>) (3–7:1) [екстрагент: метанол 80 % (об./об.)]	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
ГАСТРО-ФІТ збір,	1 упаковка (50 г) містить суміш лікарської рослинної сировини: солодки коренів (<i>Liquiritiae radix</i>) 4 г, софори японської плодів (<i>Sophorae japonicae fructus</i>) 4 г, алтеї коренів (<i>Althaeae radix</i>) 3,5 г, кропиви листя (<i>Urticae folium</i>) 3,5 г, м'яти перцевої листя (<i>Menthae piperitae folium</i>) 3,5 г, нагідок квіток (<i>Calendulae flos</i>) 3,5 г, ромашки квіток (<i>Matricariae flos</i>) 3,5 г, цмину піщаного квіток (<i>Helichrysi arenarii flos</i>) 3,5 г, шипшини плодів (<i>Rosae pseudo-fructus</i>) 3,5 г, айру коренів (<i>Calami radix</i>) 3 г, бузини квіток (<i>Sambuci flos</i>) 3 г, деревію трави (<i>Millefolii herba</i>) 3 г, звіробою трави (<i>Hyperici herba</i>) 3 г, шавлії лікарської листя (<i>Salviae officinalis folium</i>) 3 г, полину гіркої трави (<i>Absinthii</i>	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ", Україна	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ", Україна

	herba) 2,5 г(
РЕМОТІВ таблетки	1 таблетка містить сухий екстракт трави звіробою звичайного (<i>Hypericum perforatum L.</i>) (4–7 : 1) [відповідає 0,10–0,30 % гіперіцину, не менше 6,0 % флавоноїдів і не більше 0,2 % гіперфорину; екстрагент – етанол 57,9 % (об/об)] – 500 мг;	Макс Целлер Зьоне АГ Швейцарія	Амакса ЛТД, Ве- лика Британія
ФІТОЦИС- ТОЛ збір	1 г збору містить брусниці листя (<i>Vitis idaeae folia</i>) 500 мг, звіробою трави (<i>Hyperici herba</i>) 200 мг, шипшини плодів (<i>Rosae fructus</i>) 200 мг, причепи трави (<i>Bidentis herba</i>) 100 мг	ПрАТ "Ліктра- ви", Ук- раїна	ПрАТ "Ліктра- ви", Ук- раїна
КВАЙТ® розчин ора- льний	1 мл розчину містить: екстракт складний за-спокійливий, густий із суміші суцвіття глоду (<i>Crataegi folium cum flore</i>), шишок хмелю (<i>Lupuli flos</i>), трави звіробою (<i>Hyperici herba</i>), листя меліси (<i>Melissae folium</i>), трави пасифлори (<i>Passiflorae herba</i>), квіток бузини чорної (<i>Sambuci flos</i>), коріння валеріани (<i>Valerianae radix</i>) (2-4:1), екстрагент 30 % етанол – 77,5 мг; гуайфенезин у перерахуванні на 100 % речовину – 40 мг	АТ "Фа- рмак", Україна	АТ "Фа- рмак", Україна

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що основними діагностичними ознаками, які дозволяють відрізнити досліджуваних видів звіробою при заготівлі їх сировини в природі є форма та галуження пагона, форма листків та пуп'янків.
2. Видоспецифічними ознаками *Hypericum elegans*, *H. maculatum* та *H. perforatum* в сировині є форма стебла, форма та жилкування листків; форма частин оцвітини; форма, колір та локалізація вмістищ біологічно активних сполук на різних органах рослин.
3. Структура епідерми листків досліджених видів подібна, хоча стінки клітинних оболонок на верхній епідермі глибше звивисті у *H. perforatum*, ніж у інших видів.
4. Найбільшу ресурсну цінність і поширення в Україні має *H. perforatum*, значні ресурси *H. maculatum* зосереджені в Українських Карпатах, а *H. elegans* – в лівобережних лісостепових районах.
5. На фармацевтичному ринку України зареєстровано 45 лікарських засобів за участю *Hypericum perforatum*.

SUMMARY

Iryna Balanenko

COMPARATIVE AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF RAW MATERIALS OF HYPERICUM L. SPECIES IN UKRAINE

DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND BOTANY

Scientific supervisor: prof. Valentyna Minarchenko

Keywords: medicinal plants, *Hypericum*, medicines

Introduction. Species of the genus *Hypericum* have attracted much attention worldwide for their medicinal properties due to the presence of large photochemical potential, including flavonoids, naphthodianthrones (protopseudohypericin, pseudohypericin, protohypericin, hypericin) and phloroglucinols (e.g., hyperforin and its derivatives), which contribute to a wide range of therapeutic effects, as an antioxidant, antidepressant, antiviral, anti-inflammatory, etc. Biologically active compounds of plants of this genus are characterized by a wide range of healing effects in treating internal and external human diseases. In particular, medicines from species of St. John's wort or with the participation of biologically active compounds from them are the main component of the treatment of inflammatory diseases of the intestines, liver, and kidneys; bronchopulmonary, nervous and cardiovascular systems, as well as many diseases of viral origin.

The most significant interest worldwide for the treatment of various pathological processes is the raw material of St. John's wort (*Hypericum perforatum*), which is widespread on almost all continents, and closely related species of this genus are also widely studied since plants have anti-inflammatory and antioxidant characteristics that are potential sources of biologically active compounds for the creation of modern medicines of plant origin.

In addition to common St. John's wort, other species of this genus have significant distribution and resources in Ukraine. In particular: St. John's wort

(*Hypericum maculatum* Crantz) and St. John's wort (*H. elegans* Steph. ex Willd.). The raw material of the first is allowed to be used in Ukraine on a par with *Hypericum perforatum*.

Results. A comprehensive morphological-anatomical, horological-resource study of species of the animal genus was carried out. *elegans*, *H. maculatum* and *H. perforatum*, and a photomicrograph of the main diagnostic features of the raw material was found and added, which allows identification of the raw material of the studied species among other similar species in the standardization of raw material products and marketing research of the pharmaceutical market regarding the representation of medicinal products of plant origin with the participation of biologically active compounds or St. John's wort raw materials. The materials of the work will be used in the teaching of pharmacognosy and pharmaceutical botany in higher educational institutions of the medical profile of Ukraine and for further pharmacognostic study of related types of raw materials as promising sources of medicinal plant raw materials.

For the first time, a detailed comparative morphological-anatomical analysis of raw material particles was carried out. *elegans* and *H. maculatum*, which in the future will allow us to use these data in the development of a monograph on raw materials of this species. The marketing analysis of the state of the pharmaceutical market of Ukraine regarding the use of animal raw materials in medicinal products of plant origin.

Conclusions. It was established that the main diagnostic features that allow distinguishing the studied St. John's wort species when harvesting their raw materials in nature are the shape and branching of the shoot and the shape of leaves and buds. The species-specific features of *Hypericum elegans*, *H. maculatum* and *H. perforatum* in raw materials are the shape of the stem, the shape and venation of the leaves; the shape of perianth parts; shape, color, and localization of the reservoirs of biologically active compounds on various plant organs. The structure of the epidermis of the leaves of the studied species is similar, although the walls

of the cell membranes on the upper epidermis are more deeply convoluted in *H. perforatum* than in other species. *H. perforatum* has the greatest resource value and distribution in Ukraine, with significant resources of *H. maculatum* are concentrated in the Ukrainian Carpathians and *H. elegans* – in left-bank forest-steppe areas. 45 medicinal products containing *Hypericum perforatum* are registered on the pharmaceutical market of Ukraine

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків: РІРЕХ, 2001. Додаток 1. 2004. Додаток 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»; 2008. Додаток 3. 2009. Додаток 4. 2011 (українською мовою).
2. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: 2015. Т.1. – с.167
3. Державний реєстр лікарських засобів України. 2021. Available at: <http://www.drlz.com.ua/> (Accessed 08 February 2021)..
4. Доля В.С, Книш С.Г, Мозуль В.І.; Мікроскопічний та мікрохімічний аналіз лікарської рослинної сировини. м. Запоріжжя, 2003. -98 с.
5. Ковальов В. М., Марчишин С. М., Хворост О. П. та ін. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навч. посіб. Тернопіль: ТДМУ, 2014. С. 90 – 93.
6. Мінарченко В.М. 2005. Лікарські судинні рослин України (медичне та ресурсне значення). Київ: Фітосоціоцентр, 324 с.
7. Мінарченко В.М., Сивоглаз Л.М. 1996. Хоролого-ресурсна оцінка видів роду *Nuregicum* L. на території Лівобережного Лісостепу. Український ботанічний журнал, (6):696–702.
8. Мінарченко В.М, Тимченко І.А. 2002. Атлас лікарських рослин України (хорологія, ресурси та охорона). Київ: Фітосоціоцентр, 172 с.
9. Мінарченко В.М., Тимченко І.А., Двірна Т.С., Футорна О.А., Махиня Л.М., Глущенко Л.А. та ін. Атлас морфолого-анатомічних ознак сировини дикорослих споріднених видів лікарських рослин України– К. : ПАЛИВОДА А. В., 2022. – 278 с.

10. Мінарченко В.М. 2013. Ресурси лікарських рослин Західного Полісся: стан, використання та тенденції динаміки. Науковий вісник НЛТУ України, 23(13): 20–25.
11. Мінарченко В.М., Тимченко І.А., Соломаха Т.Д., Мінарченко О.М., Циганенко С.О. 2013. Науково-методичні основи обліку ресурсів лікарських рослин України. Методичний посібник. К.: Фітосоціоцентр, 72 с.
12. Мінарченко В.М. 2014. Ресурсознавство. Лікарські рослини. Посібник. Київ: Фітосоціоцентр, 215 с.
13. Agency, E.M. Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L., Herba (Well-Established Medicinal Use); Committee on Herbal Medicinal Products: Amsterdam, The Netherlands, 2009. [Google Scholar]
14. Avato, P. (2005). A Survey on the *Hypericum* Genus: Secondary Metabolites and Bioactivity. *Studies in Natural Products Chemistry*, 603–634. doi:10.1016/s1572-5995(05)80043-2
15. Caldeira, G.I.; Gouveia, L.P.; Serrano, R.; Silva, O.D. *Hypericum* Genus as a Natural Source for Biologically Active Compounds. *Plants* 2022, 11, 2509. <https://doi.org/10.3390/plants11192509>
16. Cervo, L.; Mennini, T.; Rozio, M.; Ekalle-Soppo, C.B.; Canetta, A.; Burbassi, S.; Guiso, G.; Pirona, L.; Riva, A.; Morazzoni, P.; et al. Potential antidepressant properties of IDN 5491 (hyperforin-trimethoxybenzoate), a semisynthetic ester of hyperforin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005, 15, 211–218. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
17. Cirak C., Radusiene J. 2019. Factors affecting the variation of bioactive compounds in *Hypericum* species. *Biologia Futura*, 70:198–209.
18. Crockett S.L. 2010. Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae). *Natural Product Communications*, 5(9):1493–1506
19. Đorđević, A. S., Lazarević, J. S., Petrović, G. M., Zlatković, B. K., & Solujić, S. R. (2014). Chemical and Biological Evaluation of *Hypericum*

maculatum Crantz Essential Oil. *Chemistry & Biodiversity*, 11(1), 140–149.
doi:10.1002/cbdv.201300165

20. Es-Safi, N.; Essassi, E.M.; Banoub, J. Mass Spectrometry as a Powerful Analytical Technique for the Structural Characterization of Synthesized and Natural Products. In *Detection of Biological Agents for the Prevention of Bioterrorism; Chemistry and Biology; NATO: Washington, DC, USA, 2010; pp. 319–360.* [Google Scholar]

21. Galeotti, N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J. Ethnopharmacol.* 2017, 200, 136–146. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed], N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J. Ethnopharmacol.* 2017, 200, 136–146. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

22. Imreova, P.; Feruszova, J.; Kyzek, S.; Bodnarova, K.; Zduriencikova, M.; Kozics, K.; Mucaji, P.; Galova, E.; Sevcovicova, A.; Miadokova, E.; et al. Hyperforin Exhibits Antigenotoxic Activity on Human and Bacterial Cells. *Molecules* 2017, 22, 167. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

23. Kew Backbone Distributions. The International Plant Names Index and World Checklist of Vascular Plants 2023. Published on the Internet at <http://www.ipni.org> and <https://powo.science.kew.org/>

24. Lotocka B., Osinska E. 2010. Shoot anatomy and secretory structures in *Hypericum* species (Hypericaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 163:70–86.

25. Marrelli, M.; Statti, G.; Conforti, F.; Menichini, F. New potential pharmaceutical applications of *Hypericum* species. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2016, 16, 710–720. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

26. Mirek, Z., Piękoś-Mirkowa, H., Zając, A. & Zając, M (2020). *Vascular plants of Poland an annotated checklist: 1-526.* W. Szafer institute of botany, Polish academy of sciences, Krakow, Poland.

27. Perrone R., De Rosa P., De Castro O., Colombo P. 2013. A further analysis of secretory structures of some taxa belonging to the genus *Hypericum* (Clusiaceae) in relation to the leaf vascular pattern. *Turkish Journal of Botany*, 37:847–858. [https://doi: 10.3906/bot-1206-22](https://doi.org/10.3906/bot-1206-22)
28. Radulović, N. S., Đorđević, A. S., & Palić, R. M. (2010). The Intrasectional Chemotaxonomic Placement of *Hypericum elegans* Stephan ex Willd. Inferred from the Essential-Oil Chemical Composition. *Chemistry & Biodiversity*, 7(4), 943–952. doi:10.1002/cbdv.200900252
29. Raduöienė J., Bagdonaitė E., Kazlauskas S. 2004. Morphological and chemical evaluation on *Hypericum perforatum* and *H. maculatum* in Lithuania. In.: *Future for Medicinal and Aromatic Plants. Proc. XXVI IHC*, Eds. L.E. Craker et al. *Acta Hort*:629 SHS, pp. 55–62.
30. Robson N. K. B. *Studies in the genus Hypericum L. (Guttiferae)* 4(2). Section 9. *Hypericum sensu lato* (part 2): subsection 1. *Hypericum series 1. Hypericum*. *Bull. Nat. Hist. Mus. (London), Bot.* (2002)V.32. 61-123
31. Robson N.K.B. 2003. *Hypericum botany: Ernst E. Hypericum: the genus Hypericum*. London: Taylor and Francis, 1–22 pp.
32. Robson N.K.B. 2010. *Studies in the genus Hypericum L. (Hypericaceae)* 5(1). Sections 10. *Phytotaxa*, 4:5–126. Available at: <http://colplanta.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:77188729-1> (Accessed 10 March 2021).
33. Robson N.K.B. 2012. *Studies in the genus Hypericum L. (Hypericaceae)* 9. Addenda, corrigenda, keys, lists and general discussion. *Phytotaxa*, 72:1–111.
34. Robson N.K.B. 2016. And then came molecular phylogenetics Reactions to a monographic study of *Hypericum* (Hypericaceae). *Phytotaxa*, 255:181–198.
35. Verjee, S.; Weston, A.; Kolb, C.; Kalbhenn-Aziz, H.; Butterweck, V. *Hyperforin and Miquelianin from St. John's Wort Attenuate Gene Expression in*

Neuronal Cells After Dexamethasone-Induced Stress. *Planta Med.* 2018, 84, 696–703. [Google Scholar]

36. Vieira da Silva I., Nogueira T., Ascensão L. 2013. New reports on secretory structures of vegetative and floral organs of *Hypericum elodes* (Hypericaceae). *Microscopy and Microanalysis*, 21(6):56–57. <https://doi:10.1017/s143192761401397x>

37. Výpis z portálu Pladias.cz ke dni 8.12.2023
<https://pladias.cz/en/factsheet/default/2973>

38. Yi, J.; Yang, X.; Zheng, L.; Yang, G.; Sun, L.; Bao, Y.; Wu, Y.; Huang, Y.; Yu, C.; Yang, S.N.; et al. Photoactivation of hypericin decreases the viability of RINm5F insulinoma cells through a reduction in JNK/ERK phosphorylation and elevation of caspase-9/caspase-3 cleavage and Bax-to-Bcl-2 ratio. *Biosci. Rep.* 2015, 35, e00195. [Google Scholar] [CrossRef]

39. Zhai, X.J.; Chen, F.; Chen, C.; Zhu, C.R.; Lu, Y.N. LC-MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model. *J. Ethnopharmacol.* 2015, 169, 363–369. [Google Scholar] [CrossRef]

40. Zhang, Ruifei; Ji, Yuanyuan; Zhang, Xinbo; Kennelly, Edward J.; Long, Chunlin (2020). Ethnopharmacology of *Hypericum* species in China: A comprehensive review on ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, (), 112686–. doi:10.1016/j.jep.2020.112686

