

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
хімії ліків та лікарської токсикології
(назва кафедри)

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Дослідження пестицидів у складі рослинної сировини Парила звичайного (*Agrimonia eupatoria*) методом газової хроматографії»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи Ф1А
напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»

«Фармація»

(назва освітньої програми)

Кравчук Анастасія Янівна

(прізвище та ініціали)

Керівник: к.б.н. Мелешко Р.А.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: проф., д.фарм.н. Вельчинська О.В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2025-2026 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	10
 РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ РЕЧОВИН СИРОВИНИ.....	10
1.1. Особливості хімічної будови	10
1.2. Біологічна активність	17
 РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ РЕЧОВИН СИРОВИНИ.....	21
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості	21
 РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	26
 ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
SUMMARY.....	40
ДОДАТОК 1.....	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
г – грам
ГМДС – гексаметилдисилоксан
ГРХ – газо-рідинна хроматографія
ДФУ – Державна Фармакопея України
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформамід
ІЧ спектр – інфрачервоний спектр
мкл – мікролітр
мкм – мікрометр
мл – мілілітр
ММ – молекулярна маса
НРФ – нерухома рідка фаза
нм – нанометр
РХ – рідинна хроматографія
см⁻¹ – обернений сантиметр
Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу
ТМС – тетраметилсілан
ТГФ – тетрагідрофуран
Т. кип. – температура кипіння
Т. пл. – температура плавлення
УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання
ФОС – фосфорорганічні сполуки
ХОС - хлорорганічні сполуки
ЯМР ¹H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний
Alk – алкіл-радикал
Ar – арил-радикал

°C – градуси Цельсія

Hal – галоген

J, Гц – значення константи спін-спінової взаємодії, герци

MOR – μ -opioid receptor

ВСТУП

Актуальність теми. Парило звичайне (*Agrimonia eupatoria*), *реп'яшок*, — багаторічна трав'яниста рослина. Рослина поширена в Україні, має протизапальну, в'язучу, кровоочисну дію.

Використовується в народній медицині для лікування хвороб ШКТ (гастрити, діарея), печінки (камені, застій), запалень горла (ангіни), для полоскань, компресів, при ревматизмі, геморої, для зміцнення організму, завдяки дубильним речовинам та флавоноїдам. В літературі описана лікувальна дія: протизапальна, кровоочисна, жовчогінна, глистогінна, спазмолітична, сечогінна, потогінна та болезаспокійлива.

Якщо говорити про хімічний склад, то ідентифіковано дубильні речовини, флавоноїди, вітамін К, ефірна олія, органічні кислоти, слиз.

Використання: внутрішньо (чай, настій): поганоме травлення, діарея, захворювання печінки та жовчного міхура, цистити, набряки, для зміцнення імунітету; зовнішньо (відвар): при ангінах, стоматитах, пародонтозі; компреси на рани, пухлини, гематоми, фурункули; при варикозі.

Галенові препарати Парила мають в'язучі та сечогінні властивості, збуджують апетит, рефлекторно посилюють секрецію травних залоз, сприяють нормалізації обміну речовин.

Експериментально підтверджено глистогінні властивості рослини. Всередину їх рекомендують при хворобах печінки і жовчного міхура (гепатит, жовтяниця), як шлунковий засіб і протиотруту при отруєнні алкалоїдами, проти глистів, від геморою і бородавок, для зупинки внутрішніх кровотеч, при циститі та при застійних явищах і набряках.

Застосовують у зборах при захворюваннях печінки і жовчного міхура, нирковокам'яній хворобі. Зовнішньо настій трави парила звичайного вживають при запальних процесах порожнини рота і верхніх дихальних шляхів, пролежнів і виразок, при фурункулах і дерматиті, для припинення паренхіматозних кровотеч. Настій листя уповільнює розвиток діабету.

Відвар трави, сухий екстракт листя, n-гексановий, дихлоретановий та метанольний екстракти насіння виявляють антибактеріальну активність, водний екстракт трави — антивірусну щодо вірусу грипу, герпесу.

Трава Парила звичайного має антибактеріальні та антигельмінтні властивості. Підземну частину використовують як в'яжучий, діуретичний засіб. Настій, порошок коренів рекомендують при злоякісних пухлинах, малярії, фурункульозі.

У китайській та індійській медицині — використовують як тонізувальний і гемостатичний, при захворюваннях печінки, жовчного міхура, нирок, при стоматиті.

У країнах Західної Європи використовують при захворюваннях печінки, сечокам'яній хворобі, шлунково-кишкових захворюваннях, енурезі, хворобах горла та порожнини рота, зовнішньо — при пухлинах. В народній медицині — не використовують при злоякісних пухлинах внутрішніх органів, внутрішніх кровотечах, асциті та гельмінтозах, геморої. Придатне для дубіння шкір. Настій квіток використовують як протизапальний засіб для лікування при геморої та ураженнях шкіри.

Фармакопейний статут Парила звичайного:

Європейська фармакопея (Ph. Eur.): Трава парила (*Agrimoniae herba*) є офіційною фармакопейною сировиною.

Вона повинна відповідати стандартам щодо вмісту дубильних речовин (не менше 2,0% у перерахунку на пирогаллол).

Україна: Рослина входить до складу зареєстрованих лікарських засобів (комплексний препарат «Просталад»). Трава парила представлена в аптечних мережах як монопрепарат.

Німеччина (Комісія Е): Офіційно схвалено використання Парила для лікування легкої діареї, полоскання при запаленнях слизової оболонки рота та горла.

Аналіз сировини париля звичайного (*Agrimonia eupatoria*) у Державній фармакопеї України (ДФУ) здійснюється за монографією «Париля звичайного трава» (*Agrimoniae herba*).

Згідно з вимогами ДФУ (яка в цій частині гармонізована з Європейською фармакопеєю):

- Визначення сировини: висушені квітучі верхівки стебел париля звичайного (*Agrimonia eupatoria* L.).
- Кількісне визначення: має містити не менше 2,0% дубильних речовин (танінів) у перерахунку на пірогалол.
- Ідентифікація: за макроскопічними ознаками (опис стебла, листків, квіток) та методом тонкошарової хроматографії (ТШХ); ідентифікують наявність флавоноїдів - ізокверцитрозид та рутин.
- Монографія на цю сировину була введена до ДФУ (зокрема до ДФУ 2.0) на основі відповідних стандартів Європейської фармакопеї для забезпечення належного контролю якості лікарської рослинної сировини [26-28].

Дослідження екологічних ризиків у регіонах із високим рівнем біологічного різноманіття та значними ресурсами лікарської рослинності на території Волинського Полісся є важливими. Унікальні флористичні особливості регіону роблять його ключовим центром заготівлі лікарської рослинної сировини. Техногенні забруднення та екологічні наслідки військових дій викликають серйозні наукові та практичні занепокоєння щодо забруднення рослинної сировини в регіоні.

Забруднення важкими металами, пестицидами або токсичними продуктами техногенного походження знижує лікувальний потенціал рослинних препаратів та може становити загрозу здоров'ю людини, провокуючи різні патологічні стани. Враховуючи зростаючі загрози для фармацевтичного забезпечення та здоров'я населення вивчення екологічної

безпеки ЛРС Волинського Полісся є не лише актуальним, а й стратегічно важливим завданням сучасної науки [1-5].

Детонація боєприпасів викликає забруднення ґрунту та води важкими металами (свинець, ртуть, кадмій, мідь). Забруднені території можуть накопичувати радіонукліди, що посилює ризики для екологічної стабільності регіону. Це робить безпеку фітотерапії глобальним пріоритетом охорони здоров'я [2-10].

Актуальність вибору для дослідження базується на аналізі фармакопейної рослини Парило звичайне (*Agrimonia eupatoria*) на вміст ксенобіотиків методом ГХ, сировина якої зібрана на територіях, які підлягають постійному забрудненню в результаті вибухів бойових отруйних речовин.

Мета і завдання дослідження. Метою експериментального дослідження є хіміко-токсикологічний аналіз рослинної сировини фармакопейної рослини Парило звичайне (*Agrimonia eupatoria*) (територія походження Західна Україна, Волинське Полісся) на вміст ксенобіотиків методом Газової Хроматографії (ГХ), адаптація умов хроматографування випробовуваних об'єктів для розуміння ступеню забруднення територій ксенобіотиками.

Завдання експериментального дослідження:

- Адаптувати методики пробопідготовки та досліджень, умови хроматографічного досліджень випробовуваних об'єктів рослинного походження - Парило звичайне (*Agrimonia eupatoria*).
- За допомогою методу Газової Хроматографії дослідити чистоту випробовуваних об'єктів на присутність ксенобіотиків – пестицидів, хлор-та фосфорвмісних речовин.
- Провести аналіз вмісту ксенобіотиків у випробовуваних об'єктах відповідно до допустимого нормування для лікарської рослинної сировини та інтерпретувати результати.

Методи дослідження. Газова хроматографія на хроматографі Agilent 6890A з електронозахоплювальним детектором, колонка – HP-1 (100 % полідиметилсилоксан), 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм; колонка була підключена до переднього електронозахоплювального детектора (ECD); комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна експериментального хіміко-токсикологічного дослідження полягає у осучасненні фармацевтичного аналізу шляхом впровадження високоселективного хроматографічного методу ГХ для ідентифікації і кількісного визначення ксенобіотиків (пестициди) як очікуваних в результаті хімічного забруднення, антропогенного впливу та воєнних дій складових об'єктів рослинного походження Волинського Полісся.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації 1 тези доповіді.

Структура роботи: загальну кількість сторінок – 41, кількість розділів – 3, кількість додатків – 1, кількість використаних джерел – 28.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ КСЕНОБІОТИКІВ

1.1. Особливості хімічної будови

Парило звичайне вміщує різноманітні БАР: флавоноїди, окиснювальні феноли, терпеноїди, кумарини, сапоніни, органічні кислоти. вуглеводи. У підземній частині містяться дубильні речовини, катехіни.

Державна Фармакопея України рекомендує ідентифікувати париля звичайного траву методом ТШХ на пластинках із шаром силікагелю Р, система розчинників мурашина кислота безводна Р – вода Р – етилацетат Р. Розчини порівняння - розчинені у метанолі Р ізокверцитрозид Р та рутин Р. Після висушування пластинки обприскують розчином дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі, обприскують розчином макроголу Р у метанолі Р. При перегляді в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм на пластинці, в місці нанесення випробувального розчину спостерігаються оранжеві флуоресціюючі зони. Кількісне визначення танінів, у здібненій на порошок сировині, проводиться спектрофотометричним методом в перерахунку на пірогалол [27, 28].

У надземній частині париля звичайного полісахаридних комплексів вихід становив 19,5 %. У гідролізаті виявлено глюкозу, фруктозу, галактозу, арабінозу, рибозу рамнозу, ксилозу.

Трава париля містить органічні кислоти: лимонну, яблучну, щавелеву, винну, хінну, аскорбінову. У свіжих листках париля звичайного може міститися близько 40 % аскорбінової кислоти. Кількісний вміст дубильних речовин у надземній частині рослини коливається в межах від 1,5 % до 8,91 %. Методом абсорбційної спектрофотометрії було визначено кількісний вміст дубильних речовин у траві париля звичайного у перерахунку на пірогалол (2,01 %).

Дубильні речовини парила звичайного представлені двома групами: конденсованими і гідролізованими танінами - елагова кислота і агрімоніїн [10-17] (рис. 1.1.1).

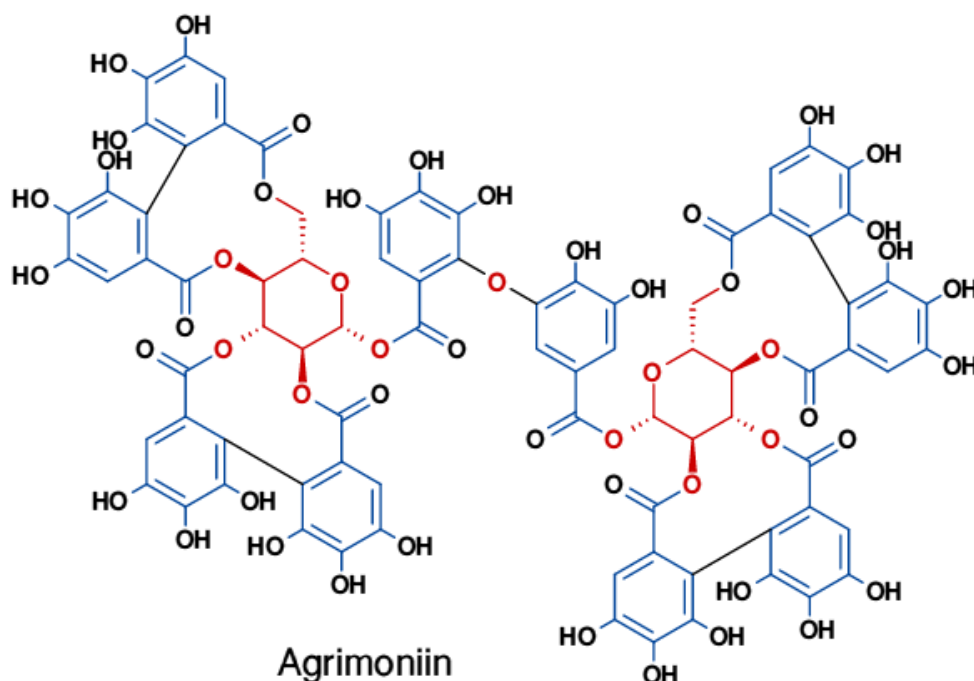


Рисунок 1.1.1. Хімічна структура Агримоніїну.

Дослідження показали, що з метанольного екстракту трави парила звичайного було ідентифіковано флавоноїдкемпферол-3-О-β-D-(2''-О-ацетил-6''-(Е)-р-кумароїл)- глюкопіранозид. Визначено вміст флавоноїдів у надземній частині спектрофотометричним методом у перерахунку на рутин (415 нм). Кількісний вміст сполук становив 15,16 мг на 1 г сировини.

Методом абсорбційної спектрофотометрії визначено, що кількісний вміст флавоноїдів у траві парила звичайного становить 1,62 %.

Агримонію (парило звичайне) аналізують за допомогою комплексу методів для підтвердження автентичності сировини та визначення вмісту діючих речовин.

1. Фармакопейні та фізико-хімічні методи

- Спектрофотометрія: для кількісного визначення суми флавоноїдів та танінів.
- Тонкошарова хроматографія (ТШХ): метод ідентифікації. Дозволяє виявити специфічні маркери – рутин, гіперозид та ізокверцитрин.
- Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ/HPLC): точний метод для детального профілювання поліфенолів, фенольних кислот та елагітанінів – агрімоніїну).
- Газова хроматографія-мас-спектрометрія (ГХ-МС): для аналізу летких сполук та ефірних олій.

2. Хімічні та мікрохімічні методи

- Титрування: метод визначення вмісту дубильних речовин (танінів), метод осадження на шкіряному порошку.
- Якісні реакції:

Реакції з солями заліза для виявлення дубильних речовин.

Цианідинова проба (тест Цинк-НСІ) для ідентифікації флавоноїдів.

Мікрохімічні реакції: локалізація активних речовин (слизу, пектинів, флавоноїдів) у тканинах рослини.

3. Морфолого-анатомічний аналіз

- Макроскопія: зовнішній вигляд стебла, листя та суцвіть.
- Мікроскопія та скануюча електронна мікроскопія: анатомічні ознаки (будова трихом, продихів), важливо для розрізнення парила звичайного від близьких видів, наприклад, парила високого.

4. Біологічні та антиоксидантні тести

- Метод DPPH та FRAP: здатність екстрактів поглинати вільні радикали та відновлювати залізо (антиоксидантна активність).

- Фармакологічний скринінг: протизапальна дія на тваринних моделях (формаліновий тест).

Трава париля звичайного вміщує азотовмісні сполуки: холін, нікотинову кислоту, нікотинамід, вітаміни К, РР, групи В, гідроксикоричні кислоти. В надземній частині париля звичайного присутні кумаринів та сапонінів. Характерним для даної рослини є ізокумарин агрімонолід. Фенольні сполуки у траві париля звичайного представлені агрімофолом – сполукою з сильними антигельмінтними властивостями (рис. 1.1.2) [17-20].

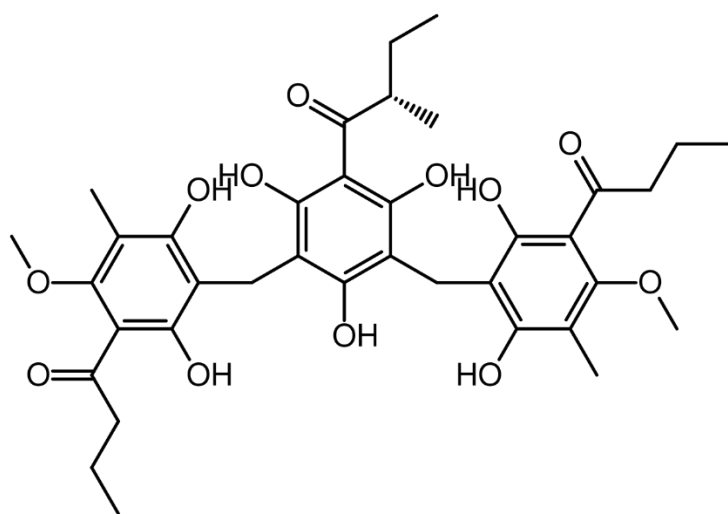


Рисунок 1.1.2. Хімічна структура Агрімофолу.

Фармакогностичні дослідження вказують на можливість використання трави париля звичайного як перспективного джерела БАР для створення лікарських засобів з протизапальною активністю.

Встановлено оптимальні параметри екстракції БАР та отримано 3 екстракти трави париля звичайного. Доведено можливість використання екстракту трави париля звичайного як лікарського засобу з гепатопротекторною активністю.

Розроблено проєкти методів контролю якості (МКЯ) «Париля звичайного трави екстракт сухий» та «Інструкції з заготівлі та сушіння трави париля звичайного».

Дослідження летких сполук методом ГХ/МС: визначено якісний склад та вміст компонентів летких сполук париля звичайного. В листках було ідентифіковано 49 речовин, що становить 75,38 % від їх загальної кількості; у плодах – 49 речовин (79,03 % від їх загальної кількості); у стеблах – 50 ідентифікованих речовин (80,65 %).

Серед ідентифікованих сполук найбільшу частку становлять сесквітерпен β -каріофілен, його похідне каріофіленоксид, моноциклічний сесквітерпен – гумулен та ациклічний сесквітерпен – β -фарнезен. Вони обумовлюють специфічну фармакологічну активність препаратів париля звичайного.

У всіх частинах рослини присутні монотерпен ліналоол; сесквітерпени – неролідол, σ -кадінен, γ -кадінен. Було виявлено жирні кислоти, аліфатичні альдегіди, спирти.

Дослідження вуглеводів. Виділено фракції ВРПС, ПР, Гц А, Гц Б, кількісний вміст яких коливався в межах від 2,99 % до 3,95 %; від 5,05 % до 5,99 %; від 19,55 % до 21,36 % та від 3,16 % до 4,03 %.

Методами ПХ і ТШХ у гідролізаті водорозчинних полісахаридів трави ідентифіковано глюкозу і галактозу. У гідролізаті пектинових речовин – галактозу і кислоту галактуронову. У гідролізаті геміцелюлоз – ксилозу, арабінозу та галактуронову кислоту.

Якісний склад і кількісний вміст моноцукрів виявляли методом ГХ/МС. Виявлено 11 вільних цукрів: – D-глюкозу, D-галактозу і D-фруктозу. Ідентифіковано: D-рамнозу, L-арабінозу, D-ксилозу, D-манозу, D-глюкозу, D-галактозу, D-манітол і дуліцитол. Домінує D-глюкоза - вміст становить 23,88 мг/г.

Дослідження амінокислот проводили на амінокислотному аналізаторі ААА Т-339 М. Виявлено та ідентифіковано 17 амінокислот, 9 є незамінними. У кількісному відношенні домінують аспарагінова кислота, гліцин, аланін, валін, лізин. Кількісний вміст амінокислот становить 7,62 мг на 100 мг сировини.

Визначення вмісту окиснюваних фенолів методом Левенталія-Найбауера у перерахунку на танін.

Дослідження танінів та поліфенолів проводили спектрофотометричними методами у перерахунку на пірогалол за методикою ДФУ 2.0.

Вміст танінів у сировині коливався в межах 1,67 % – 2,10 %, поліфенолів – в межах 4,00 % – 4,15 %. Визначення компонентів дубильних речовин у траві проводили методом ВЕРХ на хроматографі Agilent 1200 3D LC System Technologies (США) (рис. 1.1.3).

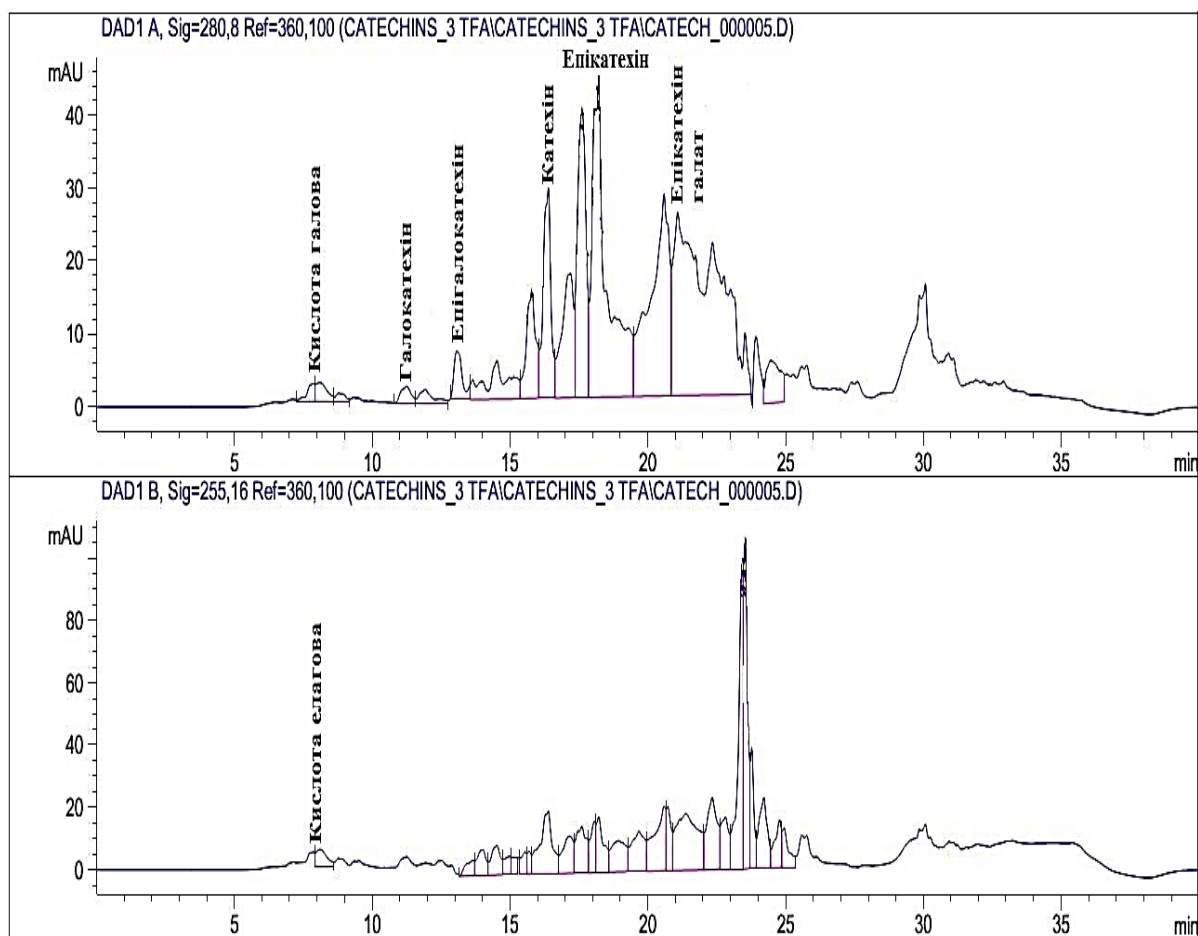


Рисунок 1.1.3. ВЕРХ-хроматограма компонентів дубильних речовин парила звичайного трави

Методом ВЕРХ встановлено якісний склад і визначено вміст сполук фенольної природи у парила звичайного (трава): флавоноїдів – ізокверцитрину, неогесперидину, нарингеніну, лютеоліну; гідроксикоричних кислот – гідроксифенілацетатної, кофейної, сірінгової, *n*-кумарової, ферулової,

синапової, цинамової; та хінної кислоти (рис. 1.1.4, 1.1.5) [21-25].

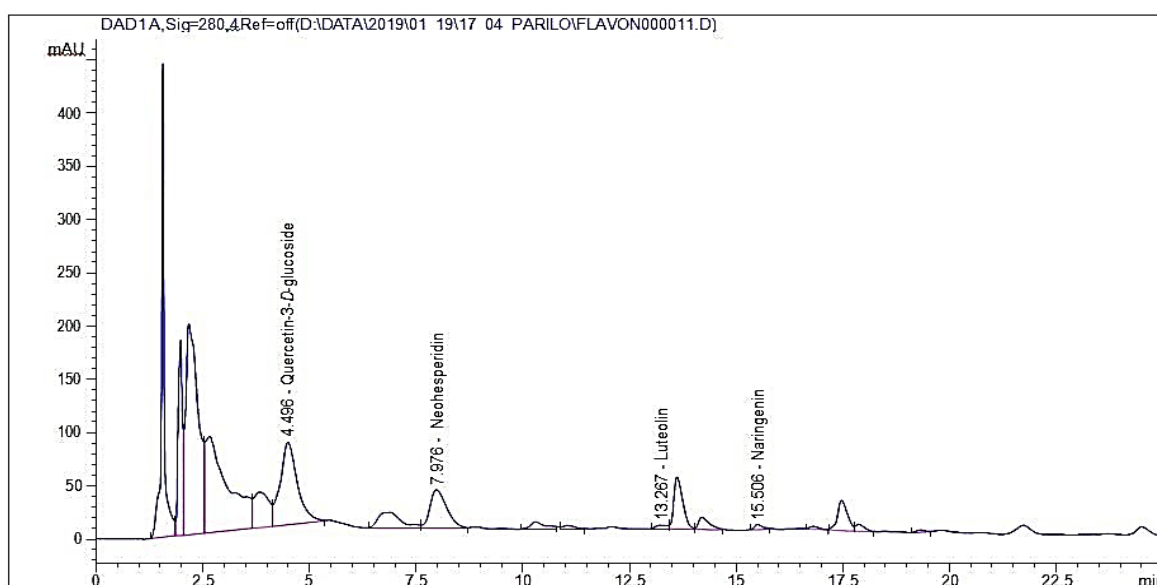


Рисунок 1.1.4. ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів париля звичайного.

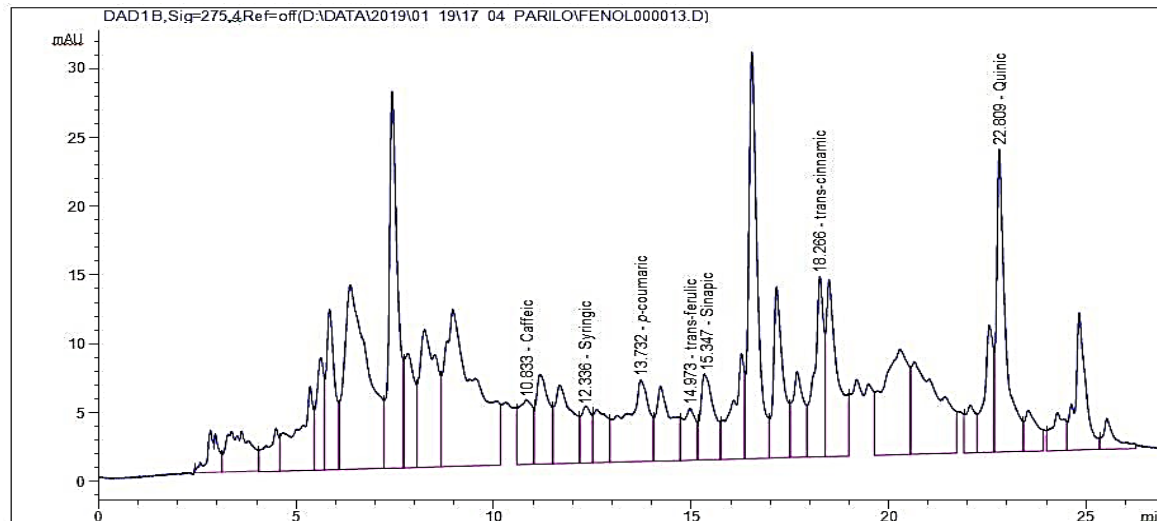


Рисунок 1.1.5. ВЕРХ-хроматограма кислот гідроксикоричних париля звичайного.

1.2. Біологічна активність

Широкий спектр фармакологічної активності парила звичайного визначається великою кількістю БАР. Кожен клас сполук має свій механізм дії. Одночасне включення різних механізмів призводить до отримання тривалого ефекту високої інтенсивності.

Жовчогінна та детоксикаційна дії обумовлені наявністю флавоноїдів, ефірної олії, вітамінів, тритерпенів. Протизапальна дія – вмістом флавоноїдів, танінів, катехинів, вітамінів.

Флавоноїди, гіркоти, кумарини, терпени та вітаміни мають регулюючу дію на травний тракт. Полісахариди гальмують розвиток панкреатиту. Завдяки великому вмісту в траві парила звичайного дубильних речовин і полісахаридів визначаються основні фармакологічні властивості рослини. Це виражена в'язуча, діуретична, протизапальна і протипухлинна.

Сечогінну дію парила пов'язують з наявністю флавонових сполук та нікотинової кислоти. Велика кількість холіну та аскорбінової кислоти запобігають ожирінню печінки, сприяють нормалізації обміну речовин. Холін збуджує перистальтику сечових і жовчних шляхів, розширює кровоносні судини. Він, також, підсилює процеси засвоєння та виділення. Протизапальні властивості пов'язані з наявністю кремнієвої кислоти, яка ущільнює кровоносні судини.

Відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України зареєстровано два лікарські засоби (ЛЗ), до складу яких входить парило звичайне.

Сучасна медицина використовує у своїй практиці фітопрепарати. Виявлено противірусні властивості парила звичайного проти вірусу герпесу, гепатиту С, вірусу грипу.

Широке застосування має парило звичайне для лікування хворих із зовнішніми хворобами. Засоби з трави чи інших частин рослини

допомагають при стоматитах, гінгівітах, захворюваннях шкіри і ранах. Описано використання париля звичайного для допомоги пацієнтам при набряках, забоях, вивихах.

Протипухлинна дія обумовлена наявністю в париля таніну і агримоніну. Досліджено в експерименті на мишах, що водний екстракт *Agrimonia pilosa* має інгібуючу дію на клітини пухлини S₁₈₀.

Парило звичайне використовують як монозасіб, у складі фітозборів з лікарської рослинної сировини. Призначають збори при втраті голосу та захриплості. Використовують для зменшення процесів мокріння у ранах; як протипухлинні та загальнозміцнюючі засоби. Парило звичайне входить до складу зборів, що використовують при залізодефіцитних анеміях. Парило звичайне використовують у ветеринарії при мокриці у коней.

Якісний склад і кількісний вміст метаболітів танінів, гідроксикоричних кислот і флавоноїдів у екстракті визначали методом ВЕРХ на хроматографі Agilent 1200.

Ідентифікацію та кількісний аналіз проводили з використанням стандартних розчинів фенольних сполук: гідроксифенілацетатної, хлорогенової, кофейної, сирінгової, кверцетин-3-О-глюкозиду (ізокверцитрину), нарингінну, неогесперидину, кверцетину, нарингеніну, *n*-кумарової, ферулової, синапової, цинамової, хінної кислот та рутину, кемпферолу та лютеоліну.

Кількісне визначення кількості флавоноїдів на рутин проводили методом - реакція комплексоутворення флавоноїдів з алюміній хлоридом. Максимальне поглинання флавоноїдного комплексу алюміній хлоридом при довжині хвилі 410 нм.

Визначення кількісного вмісту похідних гідроксикоричної кислоти в розрахунку на хлорогенову кислоту в екстракті визначали спектрофотометричним методом.

Кількісний вміст дубильних речовин у розрахунку на пірогалол визначали за методикою ДФУ 2.1.

Статистичні властивості випадкових величин з n-вимірним розподілом задаються їх кореляційними матрицями. Їх можна обчислити з вихідних матриць. Усі фармакологічні дані представлені як середнє $\pm$ SEM, проаналізовані за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6 з одностороннім дисперсійним аналізом. Значення Р менше 0,05 вважалося статистично значущим.

Флавоноїди кверцетин, цинарозид (лютеолін-7-глікозид), рутин та гіперозид зумовлюють широкий спектр лікувальних ефектів рослин.

Основні види фармакологічної активності флавоноїдів:

1). Гепатопротекторна та жовчогінна дія. Флавоноїди захищають гепатоцити від токсичних ушкоджень та сприяють нормалізації відтоку жовчі. Це ефективно при лікуванні холециститів, гепатитів та жовчнокам'яної хвороби.

2). Протизапальна активність. Пригнічують вироблення прозапальних цитокінів та ферментів (циклооксигеназа). Це допомагає зменшити набряк та біль при запальних процесах в організмі.

3). Антиоксидантна дія. Флавоноїди є потужними природними антиоксидантами. Вони нейтралізують вільні радикали та перешкоджають перекисному окисленню ліпідів, захищають мембрани клітин від руйнування.

4). Капілярозміцнююча дія (Р-вітамінна активність). Сполуки зміцнюють стінки кровоносних судин, знижують ламкість і нормалізують проникність капілярів.

5). Метаболічна та антидіабетична дія. Екстракти агрімонії, багаті на флавоноїди, інгібують фермент α -глюкозидазу. Це сприяє регуляції рівня цукру на крові при діабеті.

6). Антимікробна та противірусна дія: стримують зростання патогенних мікроорганізмів та вірусів.

7). Сечогінна дія: сприяють виведенню надлишків рідини та солей (сечової кислоти). Це важливо корисно при ревматизмі та подагрі.

8). Спазмолітична дія: допомагають знімати спазми гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту (рис. 1.2.1, 1.2.2).

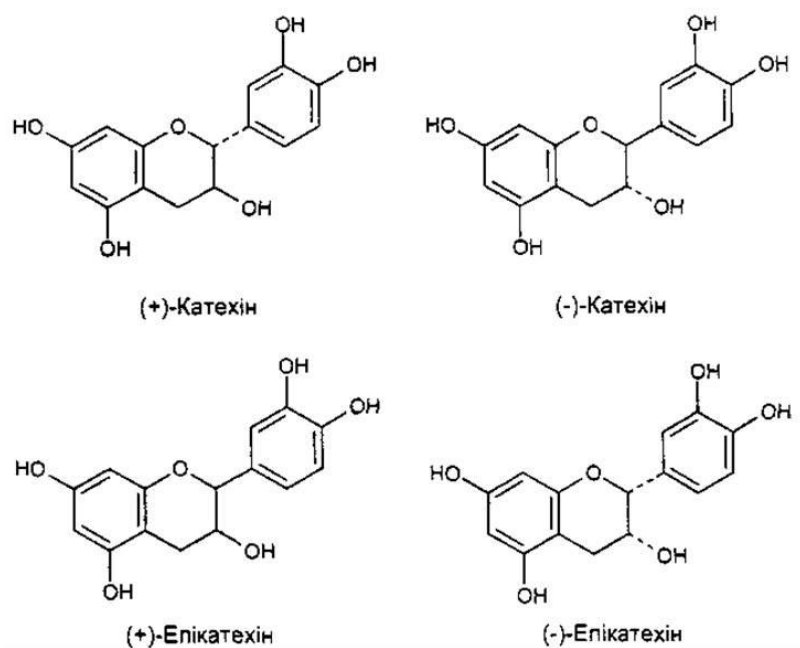


Рисунок 1.2.1. Хімічні формули флавоноїдів.

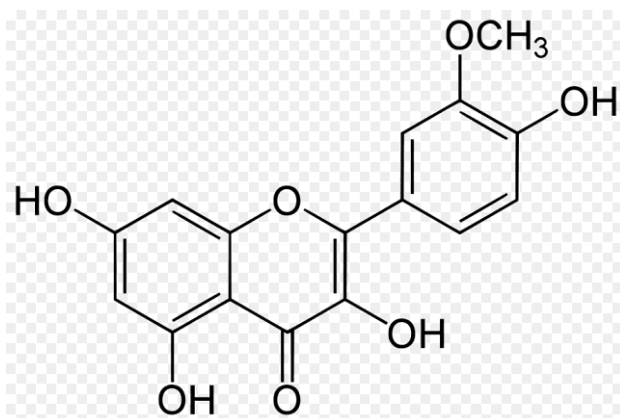


Рисунок 1.2.2. Кверцетин.

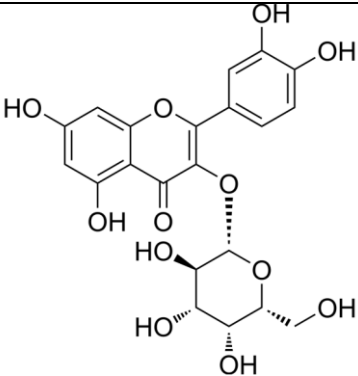
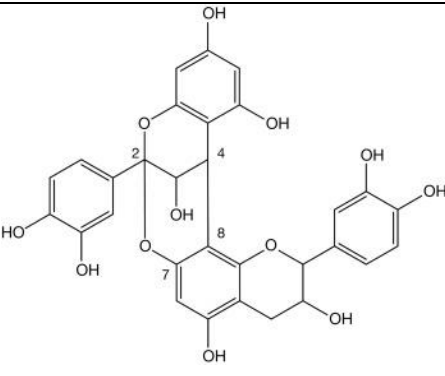
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ СИРОВИНИ

2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості

Аналіз сировини парила звичайного (*Agrimonia eupatoria*) у Державній фармакопеї України (ДФУ) виконується за монографією «Парила звичайного трава» (*Agrimoniae herba*). Згідно ДФУ (та Європейською фармакопеею) виконують наступні дослідження:

- кількісне визначення: має містити не менше 2,0% дубильних речовин (танінів) у перерахунку на пірогалол;
- ідентифікація: за макроскопічними ознаками та методом тонкошарової хроматографії (ТШХ);
- ідентифікують наявність флавоноїдів - ізокверцитрозид та рутин;

Монографія на цю сировину введена до ДФУ (ДФУ 2.0) на основі відповідних стандартів Європейської фармакопеї для забезпечення контролю якості лікарської рослинної сировини [26-28].

	
Рисунок 2.1.1. Гіперозид.	Рисунок 2.1.2. Проантоціанідин.

Раніше сировина *парила звичайного* була досліджена на вміст важких металів (табл. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1. Результати дослідження наявності важких металів в рослинних зразках.

№	Вміст металу	Парило звичайне	Норма (ВООЗ)
1	Алюміній (Al), мг/кг	<0.01	-
2	Миш'як (As), мг/кг	<0.01	1.0
3	Барій (Ba), мг/кг	5.93	-
4	Берилій (Be), мг/кг	<0.01	-
5	Вісмут (Bi), мг/кг	<0.01	-
6	Кадмій (Cd), мг/кг	<0.01	0.02
7	Кобальт (Co), мг/кг	<0.01	-
8	Хром (Cr), мг/кг	<0.01	1.30
9	Мідь (Cu), мг/кг	12.3	-
10	Марганець (Mn), мг/кг	<0.01	-
11	Молібден (Mo), мг/кг	<0.01	-
12	Нікель (Ni), мг/кг	<0.01	10
13	Ртуть (Hg), мг/кг	<0.01	0.1
14	Свинець (Pb), мг/кг	<0.01	2
15	Стибій (Sb), мг/кг	<0.01	-
16	Селен (Se), мг/кг	<0.1	-
17	Олово (Sn), мг/кг	2.2	-
18	Стронцій (Sr), мг/кг	14.9	-

19	Титан (Ti), мг/кг	0.4	-
20	Ванадій (V), мг/кг	<0.1	-
21	Вольфрам (W), мг/кг	<0.1	-
22	Цинк (Zn), мг/кг	24.55	-
23	Цирконій (Zr), мг/кг	<0.1	-

Серед виявлених важких металів були: барій (Ba), мідь (Cu), олово (Sn), стронцій (Sr) та цинк (Zn).

ВООЗ та нормативні документи не встановлюють норми саме цих важких металів у лікарській рослинній сировині (табл. 2.1.2).

Таблиця 2.1.2. Результати дослідження наявності пестицидів в зразках.

з/п	Вміст пестицидів мг/кг			
		ПАРИЛО		НОРМА мг/кг
	DDT	---	--	1,0
	Hexachlorcyclohexane	---	--	0,3
	Lindan	---	--	0,6
	Diazinone	---	--	0,5
	Malathione	---	--	1,0
	Chlordane	---	--	0,05
	Primiphos methyl	---	--	4,0

*Згідно з Європейською Фармакопеею 2019. 10 видання. ТОМ. 1. ст. 308-310

Поєднанням методів газової хроматографії та мас-спектрометрії не виявлено залишки пестицидів у зразках рослинної сировини Парила звичайного.

Хроматограми представлено на рисунках 2.1.1, 2.1.2, табл. 2.1.3. Характерні піки відповідають виявленим пестицидам.

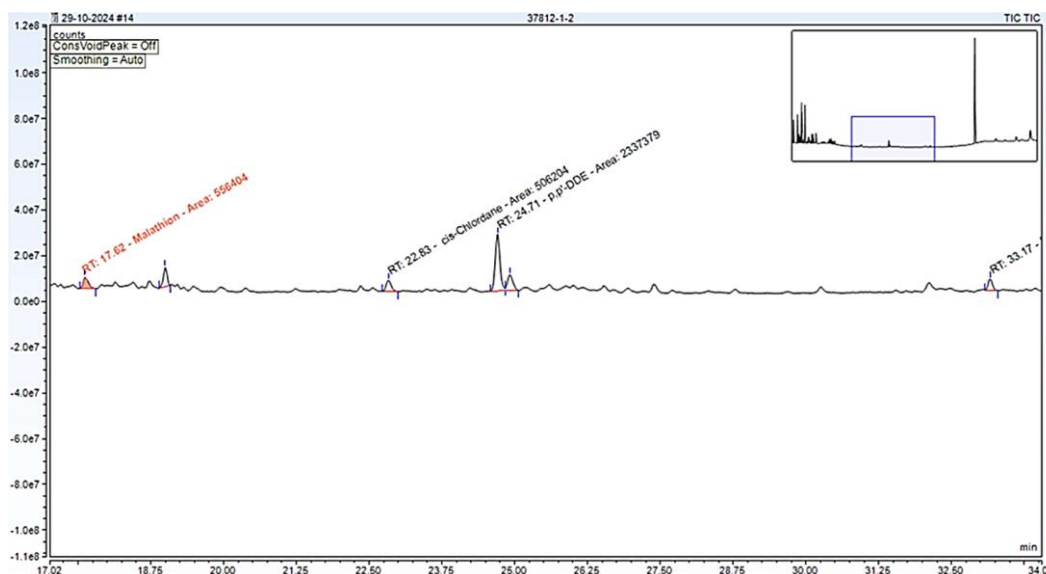


Рисунок 2.1.1. Хроматограма зразку.

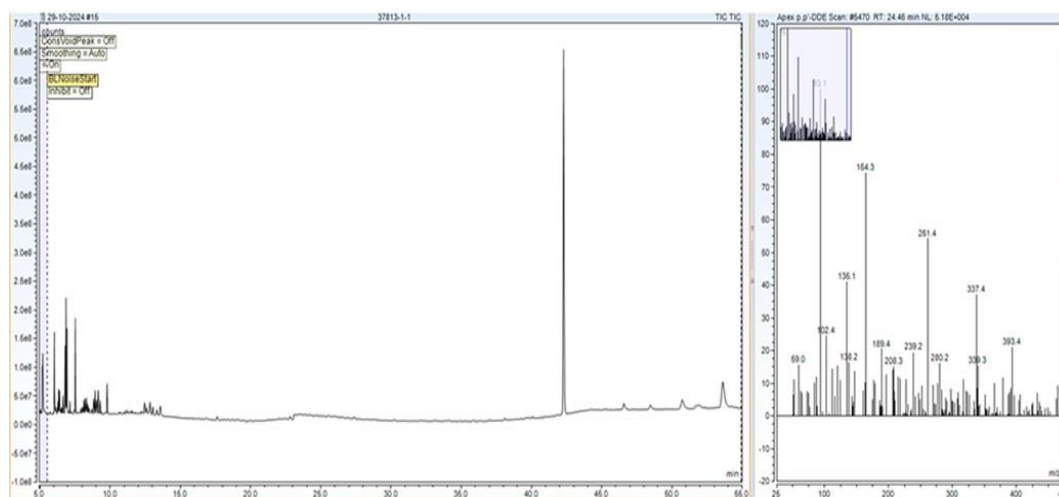


Рисунок 2.1.2. Хроматограма зразку.

Таблиця 2.1.3. Хроматографічні характеристики. *Парило звичайне*

	<i>алдрин</i>		<i>o,n-DDE</i>		<i>дієлдрин</i>		<i>карбофен</i>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>
	12,479	61,375	15,279	382,655	16,616	407,515	19,
	12,475	58,440	15,281	379,131	16,617	400,897	19,
	12,481	64,713	15,281	369,371	16,614	387,019	19,
Середнє	12,478	61,509	15,280	377,052	16,616	398,477	19,

Концентрація пестицидів розраховували за формулою:

$$X = \frac{S}{S_0} \times \frac{m_0}{5} \times \frac{0,1}{25} \times \frac{1,8}{m_c} \times \frac{P}{100} \times 1000$$

де: X — вміст діючої речовини у препараті (мг/кг).

S — площа плями препарату на хроматограмі.

S₀ — площа плями стандарту на хроматограмі.

m₀ — маса стандарту (мг).

m_s — маса препарату, що досліджується (г).

P — вміст діючої речовини у стандарті (%).

Таким чином, при роботі із сировиною *Парила звичайного* адаптували методики пробопідготовки, умови спектрального і хроматографічного досліджень випробовуваних об'єктів рослинного походження.

За допомогою методу індуктивно пов'язаної плазмової оптичної емісійної спектроскопії (ICP-OES) провели аналіз. Виявили перевищення вмісту Барію (від 3,6 до 12,9 мг/кг), Купруму (від 12,3 до 21,3 мг/кг), Олова (від 2,2 мг/кг), Стронцію (від 1,5 до 21,77 мг/кг), Цинку (від 12,9 до 56,7 мг/кг).

За допомогою методу газової хроматографії виявлено пестициди Алдрин, *o,n*-ДДЕ, Дієлдрин, Карбофенотіон та їх метаболіти.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Монографія на цю сировину введена до ДФУ (ДФУ 2.0) на основі відповідних стандартів Європейської фармакопеї для забезпечення належного контролю якості лікарської рослинної сировини [26-28].

Матеріали та методи.

Для проведення інструментальних досліджень використовували газовий хроматограф: Agilent 6890A з електронезахоплювальним детектором.

Умови хроматографування:

- колонка – HP-1 (100 % полі диметилсилоксан), 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм; колонка була підключена до переднього електронезахоплювального детектора (ECD);
- газ-носії — азот, подача в режимі постійного потоку 3,9998 мл/хв (початково), з постпрограмним потоком 2,314 мл/хв. Контроль режиму потоку здійснювався у режимі постійного потоку (constant flow).

Температурна програма хроматографічного аналізу:

- початкова температура: 80 °C (утримання 1 хв),
- нагрівання зі швидкістю 30 °C/хв до 150 °C (утримання 3 хв),
- далі — 4 °C/хв до 280 °C (без утримання),
- кінцева температура: 280 °C.
- температура інжектора — 250 °C.
- інжекція здійснювалась у режимі спліту (split) зі співвідношенням 20:1. Об'єм ін'єкції складав 1 мкл.
- Температура детектора ECD — 290 °C. Детектор працював із потоком макрогазу азоту 30 мл/хв, анодним потоком — 6 мл/хв. Задній детектор FID був вимкнений.
- час хроматографування – 39 хв

Ідентифікацію сполук проводили за часом утримування з порівнянням до стандартів.

Калібрувальний графік будували на основі серії стандартних розчинів.

Обчислення концентрацій виконували за площею піків у хроматограмах.

Пробопідготовка

10,00 г подрібненого та гомогенізованого зразка екстрагували 100 мл ацетону за кімнатної температури протягом 20 хв при інтенсивному перемішуванні.

До екстракту додавали 1,00 мл розчину внутрішнього стандарту — карбофенотіону в толуолі (концентрація 1,80 мкг/мл). Суміш гомогенізували, фільтрували під вакуумом, а залишок на фільтрі двічі промивали ацетоном (по 25 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували на ротаційному випарнику за температури бані не вище 40 °С до об'єму $\approx 1\text{--}2$ мл, додаючи кілька порцій толуолу (по 2–3 мл) для повного азеотропного видалення ацетону.

Сухий залишок розчиняли в 8 мл толуолу, розчин фільтрували через мембранний ПТФЕ-фільтр 0,45 мкм і доводили толуолом точно до 10,0 мл (*розчин А*).

Розчин А додатково очищали методом гелі-проникної хроматографії (GPC) на колонці з нержавіючої сталі $300 \times 7,8$ мм, заповненій сополімером стирол-дивінілбензолу (частинки 5 мкм).

Елюент — толуол, швидкість потоку 1,0 мл/хв. Збирали фракцію 8,5–10,9 мл, що містила цільові хлорорганічні сполуки та внутрішній стандарт (*розчин В*). При необхідності розчин В упарювали під струменем азоту й доводили толуолом до потрібного об'єму перед ГХ-аналізом.

При проведенні комп'ютерного аналізу використовували програму OpenLab CDS.

Для проведення досліджень методом ГХ використовували реактиви:

- ацетон (чистоти для ГХ),
- толуол (чистоти для ГХ).

Результати та їх обговорення.

Використовували стандартні зразки пестицидів (концентрація, наважка):

Назва	Стандарт №	Концентрація, % (P)	Наважка (m_0)
Метамідофос	S20-383	98,1	5,16
Дихлорфос (ДДВФ)	S20-094	100,0	0,300
Ацефат	S20-402	99,6	4,59
Метакрифос	S20-380	96,1	0,48
Азинфос-етил	S20-401	99,1	5,6
Монокротофос- етил	S20-370	100	3,56
Базудин (діазинон)	S20-091	100	0,300
Хлорпірифос- метил	S20-394	99	20,2
Пассо (Алахлор)	S20-100	99,6	0,3
Фенхлорфос	S20-391	99,7	5,24
Фенітротіон	S20-346	95,5	5,1
Дихлорфлюанід	S20-393	99,8	4,8
Карбофос (малатіон)	S20-098	100,0	0,30
Паратіон	S20-349	99,6	1,23
Квіналфос	S20-345	99,8	4,84
Бромфос-метил	S20-398	99,6	0,89
Стомп	S20-395	99	0,3
Пиримифос-етил	S20-346	96,3	2,35

Хлорпирифос-етил	S20-395	99	6,2
Метидатіон	S20-378	96,3	5,6
Бромфос-етил	S20-399	97,3	0,12
Етон	S20-392	96,9	3,78
Фосмет	S20-347	99,8	1,3
Бромпропілат (Неорон)	S21-232	100,0	0,3
Азинфос-метил	S20-400	98,7	1,59
Фозалон	S21-235	100	0,3
λ-цигалотрин	S21-227	100	0,3
Мірекс	S20-368	98,6	5,88
Бульбок (бета-цифлутрин)	S23-220	100	0,3
Флюцитринат	S20-382	97,3	4,9
Процимідон	S20-352	99,7	19,6
Хлорфенвінфос	20-396	97,2	20,2
Флувалінат	23-226	100	0,2
Хлордан	20-397	100	0,3
Мекарбам	20-381	98,5	1,9
Вінклозолін	S20-351	99,6	5,01
Карбофенотіон	S19-254	98,7	5,19
Фенпропатрин	S23-379	99,20	5,04
Хлортал-диметил	S20-272	99,61	5,18
Текназен	S23-276	99,80	1,36
S421	S23-247	98,80	5,25
Квінтоцен	S23-250	94,84	6,16
Фентіон	S23-250	96,19	5,46

Профенфос	S23-248	99,00	5,82
Фенсульфотіон	S23-350	97,10	1,37
Тетрадифон	S20-369	99,20	3,75
Параксон етил	S23-251	98,30	3,25
Фонофос	S23-274	98,00	9,12

Отримані хроматограми представлено на рисунках 3.1-3.3.

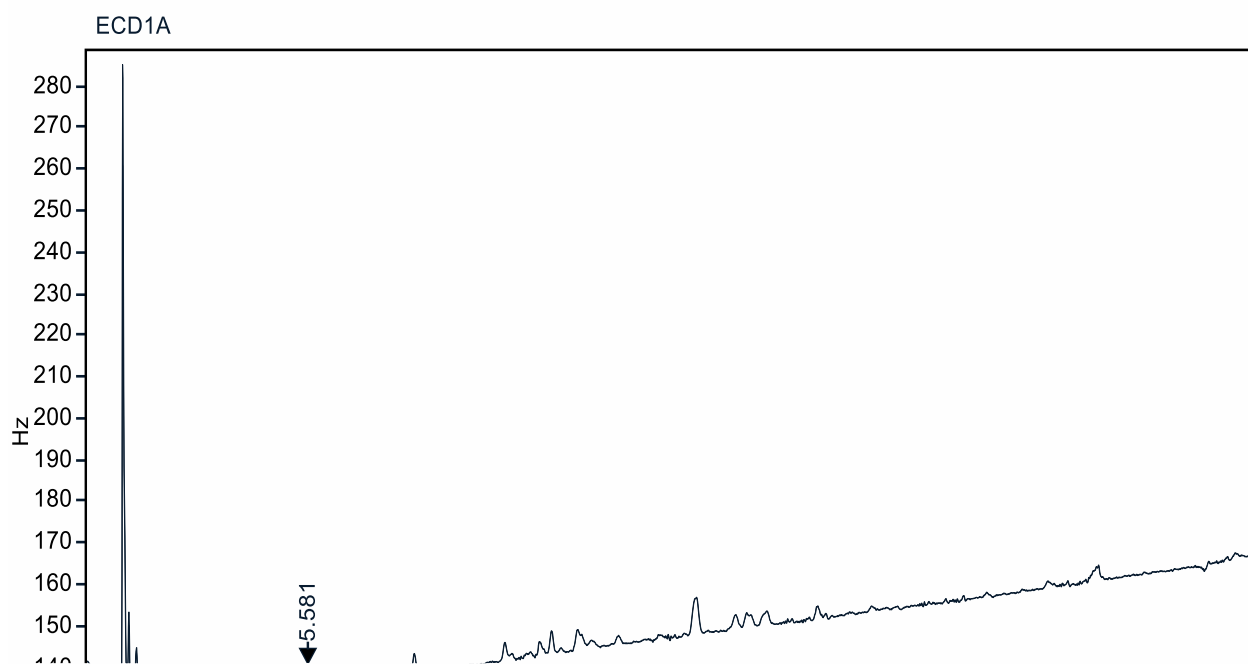


Рисунок 3.1. Хроматограма бланку.

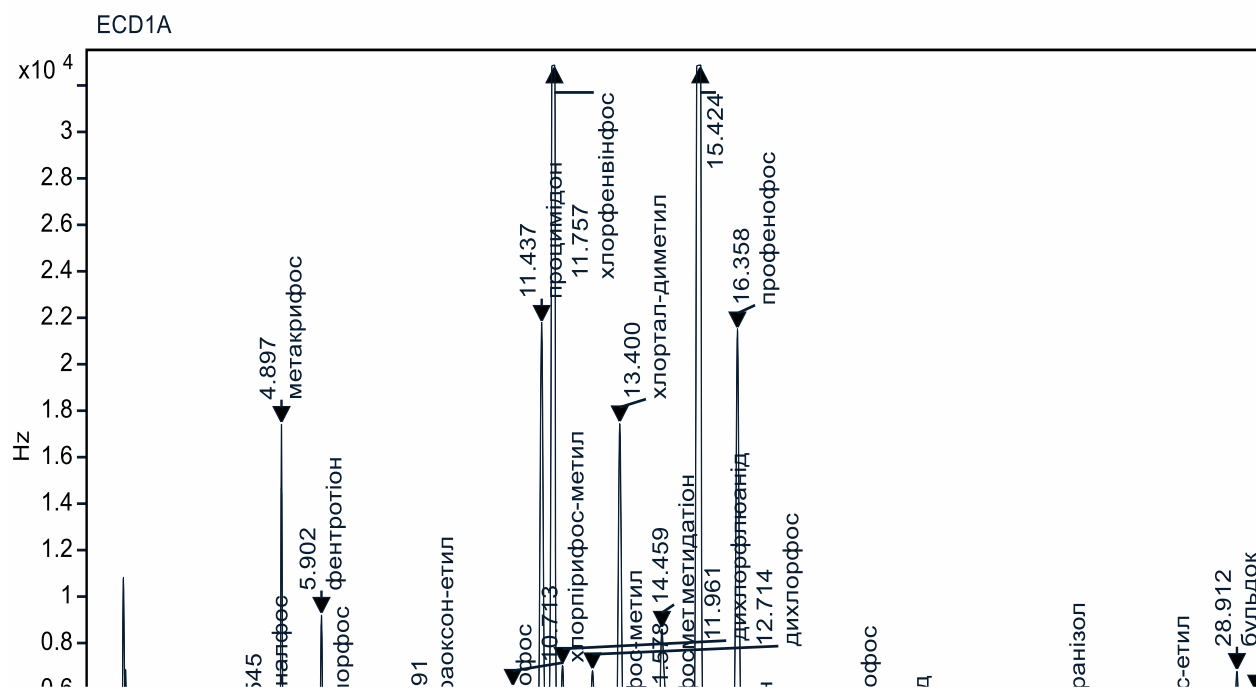


Рисунок 3.2. Хроматограма стандарту.

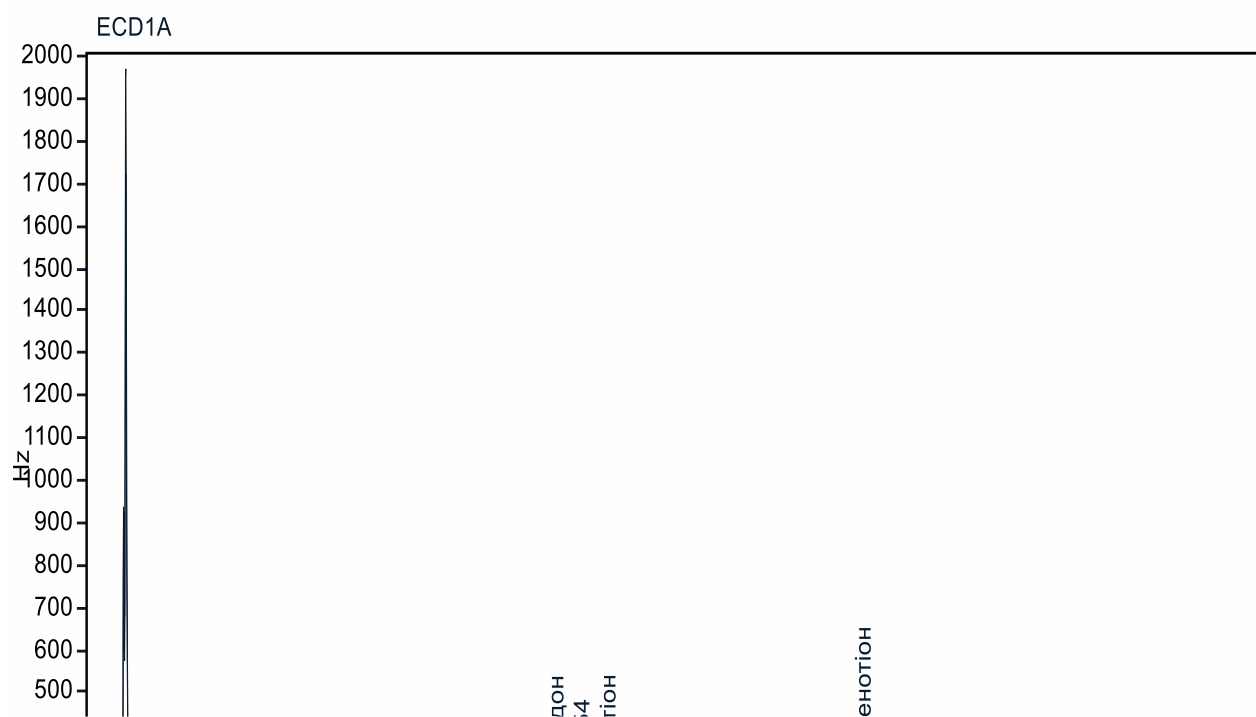


Рисунок 3.3. Хроматограма випробовуваного зразку.

Отримані результати представлено на рисунках 3.4, 3.5.

Парило															
бромфос-етил		метафос		хлорпірифос-метил		вінкозолін		алахлор		процимідон		фосмет		хлорфенвінфос	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,402	152,879	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,399	137,862	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,404	159,733	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,402	150,158	-	-	-	-
Парило															
дихлорфлюанід		дихлорфос		хлортал-диметил		стомп		мекарбам		метидатіон		кельтан		профенофос	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Парило															
етіон		фенсульфатіон		карбофенотіон		тетрадіфен		метоксиклор		бромпропілат		фенпропатрин		азинфос-метил	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	19,204	219,725	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	19,205	220,351	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	19,207	244,344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	19,205	228,140	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Парило															
фозалон		мірекс		азинфос-етил		лямбда-цигалотрин		бульдок		флуцитринат		флуоалінат-1		флуоалінат-2	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Рисунок 3.4. Результати: виявлено пестициди: Процимідон Rt = 11.402 хв.

Парило															
s421		фенхлорфос		ацефат		коінталфос		метакрифос		метамідофос		піриміфос-метил		фентротіон	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Парило															
коінтозен		текнацен		монокротофос		фосфамід		фентіон		параоксон-етил		пентахлоранізол		діазінон	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Парило															
бромфос-етил		метафос		хлорпірифос-метил		вінкозолін		алахлор		процимідон		фосмет		хлорфенвінфос	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,402	152,879	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,399	137,862	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,404	159,733	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,402	150,158	-	-	-	-
Парило															
дихлорфлюанід		дихлорфос		хлортал-диметил		стомп		мекарбам		метидатіон		кельтан		профенофос	
RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Рисунок 3.5. Результати: виявлено пестициди: Карбофенотіон Rt = 19.205 хв.

Формула розрахунку:

$$X = \frac{S}{S_0} \times \frac{m_0}{25} \times \frac{1}{20} \times \frac{1,8}{m_s} \times \frac{P}{100} \times 1000$$

де:

S – площа піка пестицида в зразку;

S_0 – площа піку пестициду в стандарті;

m_0 – наважка стандарту;

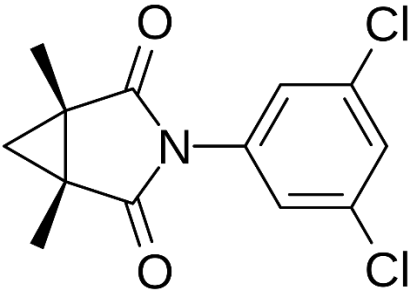
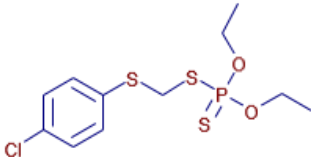
m_s – наважка зразку

Парило:

Пестицид	S	S ₀	m ₀	m _s	Розрахункова концентрація, мг/кг
процімідон	150,158	149884,724	19,6	6,322	0,01114783

В результаті проведених досліджень встановлено, що в наданій на дослідження сировині Парила звичайного методом ГХ виявлено 2 хлорорганічних пестицидів: Процимідон Rt = 11.402 хв, Карбофенотіон Rt = 19.205 хв. Розраховано їх кількісний вміст.

Пестицид	Рослинна сировина Парила звичайного (зразки із Волинського Полісся) МДЗ (ЄС), мг/кг
Процимідон	ГР: Rt = 11.402 хв

	<i>Розрахункова концентрація (мг/кг):</i> 0,01114783 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01-0.05
Карбофенотіон (Carbophenothion) – це високотоксичний інсектицид, який належить до I класу небезпеки 	<i>ГХ:</i> Rt = 19.205 хв МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01

ВИСНОВКИ

1. Адаптовано методики пробопідготовки, умови хроматографічного досліджень випробовуваних об'єктів рослинного походження – фармакопейної рослини Парила звичайного (*Agrimonia eupatoria*).
2. В результаті проведених досліджень методом газової хроматографії встановлено, що в наданій на дослідження сировині Парила звичайного (*Agrimonia eupatoria*) методом ГХ виявлено 2 хлорорганічних пестицида: Процимідон $R_t = 11.402$ хв, Карбофенотіон $R_t = 19.205$ хв (високотоксичний інсектицид, який належить до I класу небезпеки).
3. Розраховано, що допустима концентрація пестициду Процимідон перевищена у випробовуваних зразках у 1,2 рази у порівнянні із допустими нормами МДЗ (за законодавством ЄС), мг/кг: 0.01.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Huzio N. M., Grytsyk A. R., Budniak L. I., Bekus I. R. (2020). Determination of flavonoids and hydroxycinnamic acids in the herb of common agrimony by HPLC method. *ThePharma Innovation*. 9 (1), P. 43-46.
2. Karlińska E, Romanowska B, Kosmala M. The Aerial Parts of *Agrimonia procera* Wallr. and *Agrimonia eupatoria* L. as a Source of Polyphenols, and Especially Agrimoniin and Flavonoids. *Molecules*. 2021 Dec 20;26(24):7706. doi: 10.3390/molecules26247706. PMID: 34946788; PMCID: PMC8705483.
3. Malheiros J, Simões DM, Figueirinha A, Cotrim MD, Fonseca DA. *Agrimonia eupatoria* L.: An integrative perspective on ethnomedicinal use, phenolic composition and pharmacological activity. *J Ethnopharmacol*. 2022 Jun 22;296:115498. doi: 10.1016/j.jep.2022.115498. Epub ahead of print. PMID: 35752261.
4. Granica S, Kluge H, Horn G, Matkowski A, Kiss AK. The phytochemical investigation of *Agrimonia eupatoria* L. and *Agrimonia procera* Wallr. as valid sources of *Agrimoniae herba*--The pharmacopoeial plant material. *J Pharm Biomed Anal*. 2015 Oct 10;114:272-9. doi: 10.1016/j.jpba.2015.05.027. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26092224.
5. Kovalenko V.N. (2020). *Compendium 2020-Medicines*. MORION: Kiiv, Ukraine. 15. Grytsyk AR, Guzo NM, Ugrin OM (2014).
6. Patent. 108382 Ukraine. Method of obtaining herb extract steamed ordinary with hepatoprotective activity. № A 201301016; Statement. 11.08.2014; Publ. 08/27/2015; Bul. 8
7. Гузьо Н. М., Грицик А. Р. Вміст органічних кислот у сировині парила звичайного. *Хімія природних сполук: матер. V Всеукраїнської науково-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р.)*. Тернопіль: ТДМУ, 2019. С. 24-25.
8. Koshovyi, O.; Raal, A.; Kireyev, I.; Tryshchuk, N.; Ilina, T.; Romanenko, Y.; Kovalenko, S.M.; Bunyatyan, N. (2021). *Phytochemical and Psychotropic*

- Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10, 230. <https://doi.org/10.3390/plants10020230> 93.
9. Koshovyi, O. N., Vovk, G. V., Akhmedov, E. Yu., Komissarenko, A. N. (2015). The study of the chemical composition and pharmacological activity of *Salvia officinalis* leaves extracts getting by complex processing. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 15 (1), 30-34. 94.
 10. Chaika, N., Koshovyi, O., Raal, A., Kireyev, I., Zupanets, A., Odyntsova V. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from *Arctostaphylos uva-ursi* leaves modified with phenylalanine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 6 (28) p. 74-78
 11. Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activities of water and hydroethanolic dry extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. herb. *Plants*, 9, 751; doi:10.3390/plants9060751.
 12. Ono K, Tsuji M, Yamasaki TR, Pasinetti GM. Anti-aggregation Effects of Phenolic Compounds on α -synuclein. *Molecules*. 2020 May 24;25(10):2444. doi: 10.3390/molecules25102444. PMID: 32456274; PMCID: PMC7288075.
 13. Gandhi GR, Vasconcelos ABS, Wu DT, Li HB, Antony PJ, Li H, Geng F, Gurgel RQ, Narain N, Gan RY. Citrus Flavonoids as Promising Phytochemicals Targeting Diabetes and Related Complications: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*. 2020 Sep 23;12(10):2907. doi: 10.3390/nu12102907. PMID: 32977511; PMCID: PMC7598193.
 14. Ortiz AC, Fideles SOM, Reis CHB, Bellini MZ, Pereira ESBM, Pilon JPG, de Marchi MÂ, Detregiachi CRP, Flato UAP, Trazzi BFM, Pagani BT, Ponce JB, Gardizani TP, Veronez FS, Buchaim DV, Buchaim RL. Therapeutic Effects of Citrus Flavonoids Neohesperidin, Hesperidin and Its Aglycone, Hesperetin on Bone Health. *Biomolecules*. 2022 Apr 23;12(5):626. doi: 10.3390/biom12050626. PMID: 35625554; PMCID: PMC9138288.
 15. Francis-Baker, Tiffany (2021). *Concise Foraging Guide*. The Wildlife Trusts. London: Bloomsbury. p. 88. ISBN 978-1-4729-8474-6.

16. Hong Wu, H.; Moser, C.; Wang, H.Z.; Høiby, N.; Song, Z.J. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int. J. Oral. Sci.* 2014, 7, 1–7.
17. Verderosa, A.D.; Totsika, M.; Fairfull-Smith, K.E. Bacterial biofilm eradication agents: A current review. *Front. Chem.* 2019, 7, 824.
18. Mousavian, D.; Nafchi, A.M.; Nouri, L.; Abedinia, A. Physicomechanical properties, release kinetics, and antimicrobial activity of activated low-density polyethylene and orientated polypropylene films by Thyme essential oil active component. *J. Food Meas. Charact.* 2021, 15, 883–891.
19. Jeican, I.I.; Tudoran, B.L.; Florea, A.; Flonta, M.; Trombitas, V.; Apostol, A.; Dumitru, M.; Aluaş, M.; Junie, L.M.; Albu, S. Chronic rhinosinusitis: MALDI-TOF mass spectrometry microbiological diagnosis and electron microscopy analysis; experience of the 2nd otorhinolaryngology clinic of Cluj-Napoca, Romania. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3973.
20. Naghdibadi, H.; Abdollahi, M.; Mehrafarin, A.; Ghorbanpour, M.; Tolyat, M.; Qaderi, A.; Yekta, M.G. An Overview on Two Valuable Natural and Bioactive Compounds, Thymol and Carvacrol, in Medicinal Plants. *J. Med. Plants*, 2027, 16, 1–32.
21. Baj, T.; Biernasiuk, A.; Wróbel, R.; Malm, A. Chemical composition and in vitro activity of *Origanum vulgare* L., *Satureja hortensis* L., *Thymus serpyllum* L. and *Thymus vulgaris* L. essential oils towards oral isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Open Chem.* 2020, 18, 108–118.
22. Kovačević, Z.; Radinović, M.; Čabarkapa, I.; Kladar, N.; Božin, B. Natural agents against bovine mastitis pathogens. *J. Antibiot.* 2021, 10, 205.
23. Šojić, B.; Tomović, V.; Kocić-Tanackov, S.; Kovačević, D.B.; Putnik, P.; Mrkonjić, Ž.; Đurović, S.; Jokanović, M.; Ivić, M.; Škaljac, S.; et al. Supercritical extracts of wild thyme *Thymus serpyllum* L. by-product as natural antioxidants in ground pork patties. *LWT Food Sci. Technol.* 2020, 130, 109661.

- 24.Camele, I.; Elshafie, H.S.; Caputo, L.; De Feo, V. Anti-quorum Sensing and Antimicrobial Effect of Mediterranean Plant Essential Oils Against Phytopathogenic Bacteria. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 2619.
- 25.Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrungsomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Oct;8(5):e00644.
- 26.British Pharmacopoeia Vol. IV. 2012. P. 1587.
- 27.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 412-413.
- 28.European Pharmacopoeia. 6.0 th ed. Strasbourg, Council of Europe. 2008.C. 929.

SUMMARY

Kravchuk Anastasia

RESEARCH ON PESTICIDES IN THE COMPOSITION OF PLANT RAW MATERIALS OF AGRIMONIA EUPATORIA BY GAS CHROMATOGRAPHY

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: PhD (Biol.) Meleshko R. A.

Keywords: xenobiotics, composition of plant, raw materials, Agrimonia eupatoria, GC, pesticides.

Introduction. Common cornflower (*Agrimonia eupatoria*), also known as turnip, is a perennial herbaceous plant. The plant is widespread in Ukraine and has anti-inflammatory, astringent, and blood-purifying effects. According to the requirements of the State Pharmacopoeia (which in this part is harmonized with the European Pharmacopoeia): Definition of raw material: dried flowering tops of the stems of common agrimony (*Agrimonia eupatoria* L.). Quantitative determination: must contain at least 2.0% tannins (tannins) calculated as pyrogallol. Identification: by macroscopic features (description of stem, leaves, flowers) and by thin layer chromatography (TLC); identify the presence of flavonoids - isoquercitroside and rutin.

Materials and methods. Objects of research are raw materials of Common cornflower (*Agrimonia eupatoria*), standards of pesticides. Research subject: development of conditions for GC study of chemical-toxicological analysis of the raw materials of Common cornflower (*Agrimonia eupatoria*). Methods: Agilent 6890A with electron capture detector. Column – HP-1 (100% polydimethylsiloxane), 30 m × 0.32 mm × 0.25 μm; the column was connected to a front electron capture detector (ECD). Carrier gas – nitrogen, supplied at a constant flow rate of 3.9998 mL/min (initial), with a post-program flow rate of 2.314 mL/min. OpenLab CDS program.

Results. The methods of sample preparation and conditions of chromatographic studies of the tested objects of plant origin - the pharmacopoeial plant *Agrimonia eupatoria* - were adapted. As a result of the research conducted using the gas chromatography method, it was established that in the raw material of *Agrimonia eupatoria* provided for research, 2 organochlorine pesticides were detected by the GC method: Procymidone $R_t = 11.402$ min, Carbophenothion $R_t = 19.205$ min (a highly toxic insecticide belonging to hazard class I).

Conclusions. It was calculated that the permissible concentration of the pesticide Procymidone was exceeded in the tested samples by 1.2 times compared to the permissible norms of the MDZ (according to EU legislation), mg/kg: 0.01.

ДОДАТОК 1

Публікації, участь у роботі конференцій, симпозіумів.



Ректор Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор

В. о. завідувача кафедри фармакогнозії та ботаніки,
д. фарм. н., професор



Юрій КУЧИН

Уляна КАРПЮК