

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 «Хроматографічне дослідження ксенобіотиків у складі
рослинної сировини Чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum*)»

Виконав: здобувач вищої освіти 6 курсу, групи 1082А
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)

Пугачова Валерія Владиславівна
(прізвище та ініціали)

Керівник: проф., д.фарм.н. Вельчинська О.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: к.б.н. Мелешко Р.А.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2025-2026 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	9
 РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ КСЕНОБІОТИКІВ.....	9
1.1. Особливості хімічної будови	9
1.2. Біологічна активність	17
 РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ КСЕНОБІОТИКІВ.....	20
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості	20
 РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	24
 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 – мікромметр

мл – мілілітр

ММ – молекулярна маса

НРФ – нерухома рідка фаза

нм – наномметр

РХ – рідинна хроматографія

см⁻¹ – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

T. кип. – температура кипіння

T. пл. – температура плавлення

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ЯМР ^1H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

°C – градуси Цельсія

Hal – галоген

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

MOR – μ -opioid receptor

ВСТУП

Актуальність теми. Чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) відомий під загальноприйнятими назвами чебрець бреклендський, чебрець бреклендський дикий, чебрець дикий, чебрець повзучий або чебрець ельфінаний. Це вид квіткової рослини родини м'ятних (*Lamiaceae*). Це низький, розпростертий напівчагарник, що утворює повзучі стебла заввишки до 10 см. Квіти з сильним ароматом бузкового, рожево-фіолетового, пурпурового кольору.

Чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) використовують як лікарську, харчову (пряність), ефіроолійну, медоносну та декоративну рослину. Трава чебрецю повзучого (*Herba Serpylli*) використовується в народній та традиційній медицині. Відвари, настої та чаї з чебрецю застосовують для лікування різноманітних захворювань:

- респіраторні захворювання: допомагає при застуді, бронхіті, кашлі, плевриті та астмі;
- проблеми з травленням: використовується для покращення травлення, при метеоризмі, діареї та захворюваннях шлунково-кишкового тракту;
- нервова система: як заспокійливий засіб при розладах нервової системи, безсонні та депресії;
- загальнозміцнююча дія: зміцнення імунної системи, містить вітаміни А і С, калій, залізо, кальцій та магній;
- також використовується при стоматиті, тонзиліті, хворобах сечостатевої системи, анемії та як засіб, що знижує кров'яний тиск.

У кулінарії Чебрець (або тим'ян) є популярною пряністю, найкраще розкриває свій аромат при тривалій термічній обробці. Ідеально підходить до овочевих, м'ясних та рибних страв. Супи та соуси: додає пікантності супам,

бульйонам, паштетам. Використовується для ароматизації страв з яєць, сирів, при консервуванні.

Інші сфери використання: ароматерапія (ефірна олія чебрецю використовується для полегшення стресу, покращення сну та дезінфекції повітря), декоративне садівництво: використовується як ґрунтопокритва рослина у садах; медоносна рослина: є чудовим медоносом, що приваблює бджіл.

Чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) є фармакопейною рослиною і його аналіз в Україні проводиться згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ), за Європейською Фармакопеєю. У ДФУ (2-ге видання, Том 3) включено монографію "Чебрець повзучий" (лат. *Serpylli herba* або *Thymi serpylli herba*), яка встановлює стандарти якості для цієї лікарської рослинної сировини [27, 28].

Процедури аналізу відповідної фармакопейної монографії:

- Макро- та мікроскопічний аналіз для підтвердження автентичності сировини.
- Визначення вмісту ефірної олії - ключовий показник якості, основними діючими речовинами є тимол та карвакрол.
- Визначення вмісту інших біологічно активних речовин - флавоноїди, фенольні та гідроксикоричні кислоти (розмаринова кислота), дубильні речовини.
- Контроль якості (втрата в масі при висушуванні, вміст золи, домішок, важких металів, мікробіологічна чистота тощо).

Екологічна безпека лікарської рослинної сировини є фундаментальним критерієм, за яким ЛРС використовують у сучасній фармації, медичної екології. Вона потребує підвищення контролю якості ЛРС в умовах глобальної екологічної кризи. Зростаючий антропогенний тиск на природні екосистеми,

спричинений наслідками техногенних і воєнних катастроф призводить до істотних змін у фітобіоценозах. Це суттєво впливає на якість, безпеку та фармакологічну ефективність лікарських засобів рослинного походження.

Дослідження екологічних ризиків у регіонах із високим рівнем біологічного різноманіття та значними ресурсами лікарської рослинності, наприклад, 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), іншими токсичними сполуками. Забруднені території можуть накопичувати радіонукліди, що посилює ризики для екологічної стабільності регіону. За даними ВООЗ, приблизно 80% населення світу використовує лікарські засоби рослинного походження в медичній практиці. Це робить безпеку фітотерапії глобальним пріоритетом охорони здоров'я [2-10].

Сучасні аналітичні методи: атомно-абсорбційна спектроскопія (ААС), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), мас-спектрометрія з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-MS) є ключовими інструментами для високоточних досліджень безпечності лікарських засобів рослинного

походження. Вони забезпечують детекцію забруднювачів на рівні слідів як у якісному, так і в кількісному вимірах.

Актуальність вибору для дослідження базується на аналізі фармакопейної рослини чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) 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 аналіз рослинної сировини фармакопейної рослини чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) (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 - чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*).
- 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 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

Раніше проаналізовано хімічний склад, біологічну та антибіоплівкову активність ефірної олії (ЕО) чебрецю звичайного (*Thymus serpyllum*) за допомогою MALDI-TOF MS Biotyper. Основними сполуками є тимол - 18,8%; карвакрол - 17,4%; о-цимен - 15,4%; та гераніол - 10,7%.

Виявлено, що активність поглинання вільних радикалів висока. Найвища антимікробна активність спостерігалася проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*. Зміни біоплівки після застосування ЕО чебрецю звичайного підтвердили інгібуючу дію. Найбільш виражений ефект спостерігався на біоплівці *Bacillus subtilis*.

Протигрибкова активність парової фази найефективніша проти *Penicillium crustosum*. *Thymus serpyllum* є придатною альтернативою синтетичним антиоксидантам, антимікробним засобам. Етеросорбат міді (ЕО) *T. serpyllum* можна використовувати у пароподібній фазі для зберігання коренеплодів, як інгібітор росту *Penicillium* на хлібі [10-17] (рис. 1.1.1).

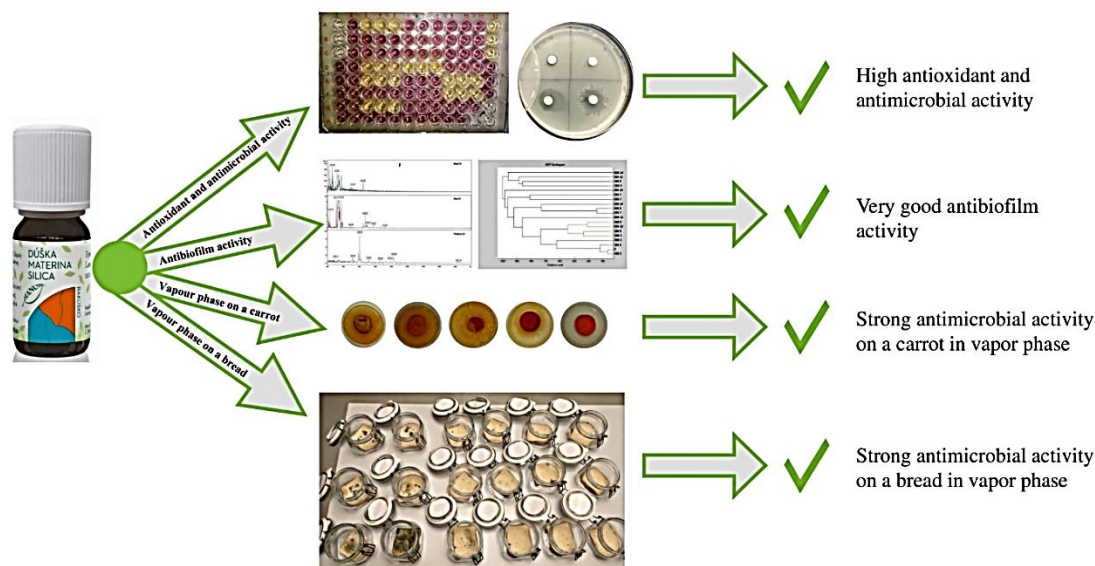


Рисунок 1.1.1. Використання *Thymus serpyllum*.

Чебрець звичайний або дикий чебрець родини ясноткових (Lamiaceae) – ароматична квітуча рослина. Містить велику кількість ефірних олій (ЕО), фенольні кислоти, флавоноїди. ЕО – біологічно активні речовини з поліфенольними сполуками. Вони демонструють високий потенціал поглинання радикалів та протизапальну активність. Властивості використовуються у фармацевтичній промисловості для фармацевтичних препаратів - антигіпертензивні, протизапальні, антипроліферативні та протиракові ліки.

Походженням ЕО є середземноморська Європа та Африка. Екстракти ЕО мають антибактеріальну, антимікробну, протигрибкову та інсектицидну дію. ЕО проявляють вплив на ріст і розвиток мікроорганізмів. Це особливо важливо для запобігання забрудненню мікроорганізмами, що спричиняють псування, та патогенними мікроорганізмами.

ЕО проявляє сильний інгібуючий вплив на ріст грампозитивних та грамнегативних бактерій, проти дріжджів. Етероциклічна мікобактерія *T. serpyllum* має інгібуючий ефект проти мікроорганізмів, що утворюють біоплівки. Пригнічення росту біоплівки спостерігалось у *Salmonella Enteritidis*

та *Enterococcus faecalis* [17-20].

Біоплівка – це бактеріальна спільнота, яка утворює структурований консорціум. Грампозитивні, грамнегативні бактерії, штами дріжджів здатні утворювати біоплівку. Біоплівка може прикріплюватися до поверхонь різної структури, оточена позаклітинною полімерною матрицею, що виробляється клітиною.

Біоплівка виникає у дві стадії – планктонна стадія та адгезивна стадія. Біоплівка адаптується до несприятливих умов навколишнього середовища – наявності антимікробних препаратів.

Бактерії адгезивної біоплівки є більш стійкими до антимікробних препаратів, ніж бактерії планктонної стадії. Попит на природні альтернативи хімічним консервантам, антиоксидантам та антимікробним препаратам для забезпечення безпеки харчових продуктів та мінімізації небезпеки зростає. Відомо про негативний вплив збільшення використання синтетичних антиоксидантів на здоров'я споживачів.

Розвивається інтерес до вивчення природних альтернатив, оскільки застосування хімічних агентів може призвести до пошкодження печінки, до збільшення захворюваності на рак.

Мікроскопічні методи використовуються для вивчення морфологічних та структурних змін у бактеріальних біоплівках. Матрично-асистована лазерна десорбційна іонізаційна часопротітна мас-спектрометрія (MALDI-TOF MS) використовується для дослідження бактеріальних біоплівок. Вона визнана придатною альтернативою мікроскопічним методам [20-26].

Проведено аналіз хімічного складу, антиоксидантної, антимікробної та антибіоплівкової активності ефірної олії *Thymus serpyllum* (Словаччина). Оцінка інгібуючої активності ЕО на біоплівки за допомогою MALDI-TOF MS є відносно новою методикою.

Метою було виявлення структурні та молекулярні зміни в біоплівці *Stenotrophomonas maltophilia* та *Bacillus subtilis*. Це виконувалося за

допомогою побудованих дендрограм, побудованих на основі мас-спектрів. Перевірена здатність виявляти ефективність у газовій фазі проти бактерій, що утворюють біоплівки, та *Penicillium spp.*

Для виявлення міді *T. serpyllum* використано газову хроматографію/мас-спектрометрію (ГХ/МС), газову хроматографію (ГХ-ПД) міді *T. Serpyllum*. Основними сполуками були тимол, 18,8%; карвакрол, 17,4%; о-цимен, 15,4%; та гераніол, 10,7%.

Антиоксидантна, антимікробна активність і мінімальні інгібуючі концентрації (МІК). Антиоксидантна активність *T. serpyllum* виміряна методом DPPH. Була визначена на рівні $82,4 \pm 0,5\%$ інгібування і це відповідає $463,53 \pm 2,60$ TEAC.

Слабка антимікробна активність міді *T. serpyllum* спостерігалася проти *Y. enterocolitica*, *S. aureus* та *C. tropicalis*. Помірна інгібуюча активність виявлена проти *B. subtilis*, *E. faecalis*, *C. albicans*, *C. krusei*. Інші мікроорганізми та мікроорганізми, що утворюють біоплівки, продемонстрували сильну інгібуючу активність.

За допомогою методу МІК найнижчі інгібуючі концентрації виявлені проти *S. enteritidis*, *P. Aeruginosa*, бактерій, що утворюють біоплівки. Найвищі інгібуючі концентрації виявлені проти *Y. enterocolitica*, *S. aureus*.

Аналіз розвитку біоплівки та молекулярних відмінностей виконано за допомогою біотипізатора MALDI-TOF MS (рис. 1.1.2, 1.1.3).

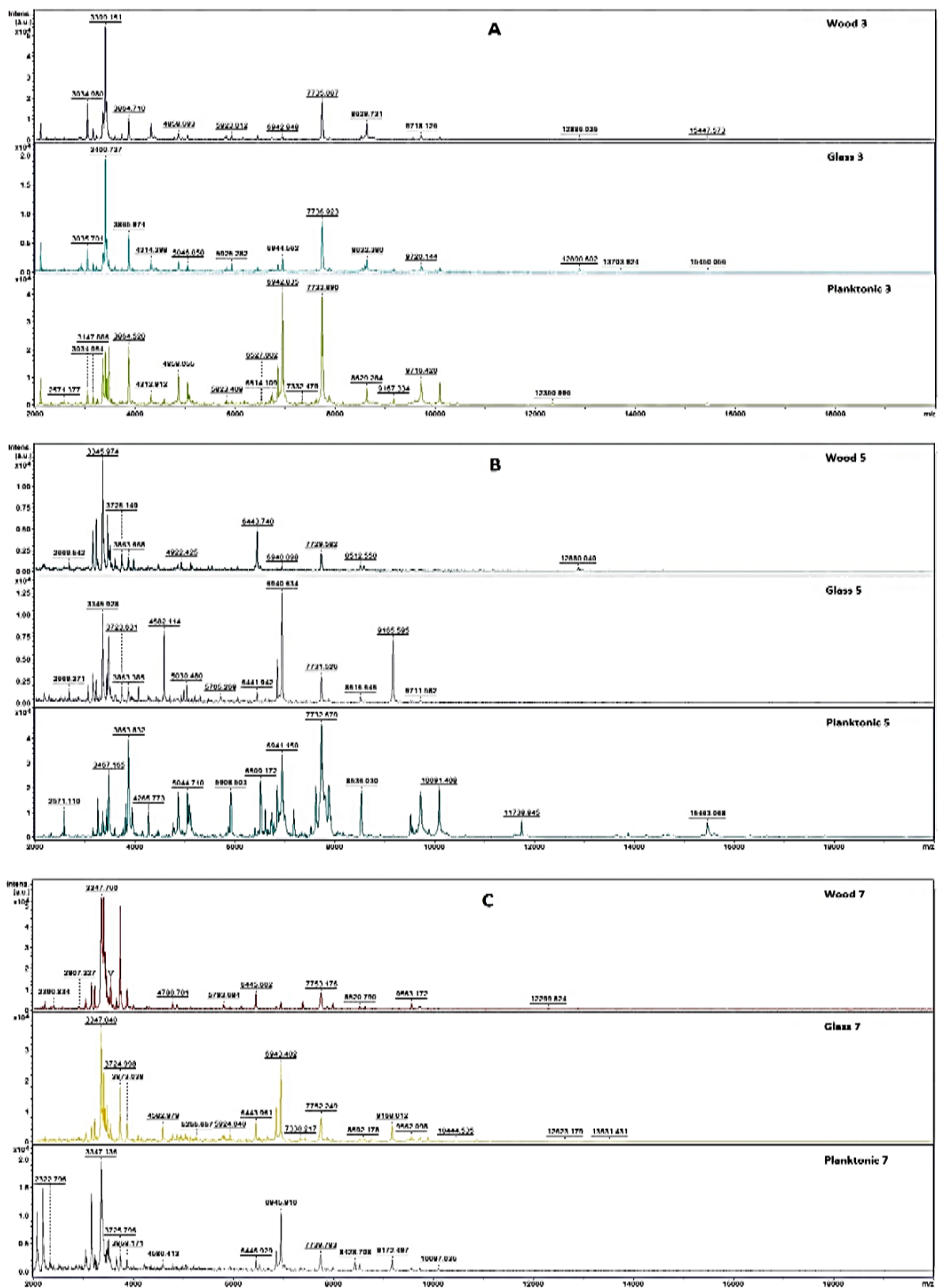


Рисунок 1.1.2. Спектри стадій розвитку біоплівки *S. maltophilia* протягом експерименту.

Ефірну олію оцінювали за результатами аналізу мас-спектрів *S. maltophilia* з ЕО *T. serpyllum*. Спектри контрольних зразків (планктонні бактерії та біоплівка) розвивалися точно, тому контрольні планктонні клітини використовували як контроль для порівняння структурних змін біоплівки.

Мас-спектри культивування показали однакові піки. Це вказує на однакове виробництво білка молодими біоплівками та контрольними планктонними клітинами. Змін у бактеріальних культурах на рівні білка не спостерігалось. Різниця між мас-спектрами біоплівок на скляних та дерев'яних поверхнях та контрольним зразком відзначена.

Дендрограма була побудована як візуалізація мас-спектрів для визначення структури біоплівки щодо відстані MSP. З побудованої дендрограми можна стверджувати, що планктонна стадія (P) разом з контрольними групами, молодими біоплівками мала найкоротшу відстань. Подібність у білковому профілі контрольних груп підтверджена короткими відстанями MSP. Молоді біоплівки та контрольні планктонні клітини мали короткі відстані MSP. Відстань MSP експериментальних груп поступово збільшувалася з часом. Мас-спектри мали найдовші відстані MSP, що свідчило про зміни в профілі білків бактеріальної біоплівки *S. maltophilia*.

Мас-спектральний аналіз біоплівки *B. subtilis* показав подібність експериментальних спектрів та контрольного планктонного спектру. Це вказує на те, що бактеріальна біоплівка розвивалася однаково завдяки виробленню білка. Зміни в мас-спектрах були більш помітними на біоплівці, сформованій на деревині, ніж на скляній поверхні.

1.2. Біологічна активність

Зміни в білковому профілі біоплівки *B. subtilis*, обробленої ЕО *T. serpyllum* помітні через два дні. Вплив ЕО *T. serpyllum* на вироблення білка можна підтвердити у бактерій *B. subtilis*, порівняно з необробленими контрольними клітинами. Дендрограма, побудована за мас-спектрами, підтвердила подібність молодих біоплівок з планктонними клітинами та контрольними клітинами. Відстань зростання MSP протягом експериментального прогресу вказує на відмінності у виробництві білка.

Парова фаза антибактеріальної активності етилового броміду *T. serpyllum* підтверджена при вищих концентраціях. *S. maltophilia* пригнічувався при концентраціях 250 мкл/л та 500 мкл/л. *B. subtilis* пригнічувався при концентраціях 125–500 мкл/л. Найвищий інгібуючий ефект до 94,47% був досягнутий при 250 мкл/л. Протигрибкова активність проти *P. citrinum* коливалася від 15,21% до 84,93%. *P. crustosum* пригнічувався меншою мірою, з найвищим інгібуванням 54,15%, зафіксованим при 500 мкл/л. *P. expansum* найефективніше пригнічений паровою фазою *T. serpyllum* з інгібуванням 84,93% при 125 мкл/л.

Тимол, цимен та карвакрол є найпоширенішими основними компонентами ефірної олії *T. serpyllum*. Сполуки тимол і карвакрол відомі своєю потенційною антимікробною та протигрибковою активністю. Визначено оксигеновані монотерпени, 54,5%; тимол, 38,5%; монотерпенові вуглеводні, 26,3%; та п-цимен, 8,9%. Це основні сполуки ефірної олії *T. serpyllum*.

T. serpyllum дуже підходить для використання в харчовій промисловості для консервування харчових продуктів, у фармацевтичній промисловості завдяки високому вмісту тимолу. Виявили основні сполуки - ліналоол, 30,9%; тимол, 25,1%; та гераніол, 10,5%. *T. serpyllum* є придатною альтернативою штучним фунгіцидам через високий вміст монотерпенових сполук.

Визначено, що основними сполуками етилового ефіру *T. serpyllum* є тимол, 54,17%; γ -терпінен, 22,18%; та п-цимен, 16,66%. Тимол (15,21% та 41,8%) був основною сполукою етилового ефіру *T. Serpyllum*. Виявили, що тимол, 36,30%, о-цимен, 24,98%; та гідрохінон трет-бутил, 10,25% були основними компонентами етилового ефіру *T. serpyllum*.

T. serpyllum придатний для використання в консервуванні харчових продуктів завдяки домінуючій присутності тимолу та карвакролу в ефірному маслі. Різниця у вмісті основних сполук може бути пов'язана з різним походженням ЕО. *T. vulgaris* або *T. zygis* мали мінімальний вміст тимолу та карвакролу 40%.

У звіті Ради Європи та Європейського агентства з лікарських засобів зазначено концентрації ЕО чебрецю як 37–55% тимолу та 0,5–5,5% карвакролу [19,20].

Метод поглинання радикалів DPPH є змінним з точки зору розчинника, часу інкубації, співвідношення зразка та розчину DPPH. Це ускладнює правильне порівняння цих результатів з попередніми дослідженнями. Визначено активність ЕО *T. serpyllum* щодо поглинання ДППГ з різним співвідношенням зразка та DPPH. З 30 мкл зразка та 270 мкл ДФПГ результати визначені як EC50 при значенні 0,96 мкг тролокс/мл. Активність етилового мінералу *T. serpyllum* була сильною. Виявили відсоток інгібування олії етилового мінералу *T. serpyllum* на рівні $82,00 \pm 0,07\%$ для ДФПГ, зразка в етанолі. Антиоксидантну активність вважали сильною.

Антиоксидантна активність етилового ефіру *T. serpyllum* є сильною, незважаючи на відмінності в методі та відмінності в результатах.

Виявили сильний антимікробний ефект *T. serpyllum* проти патогенів людини, рослин та харчового отруєння за допомогою методу дискової дифузії.

Визначили сильну інгібуючу активність для різних мікроорганізмів.

Зони інгібування для мікроорганізмів були — *S. aureus* ($20,2 \pm 0,7$ мм), *B. subtilis* ($27,2 \pm 0,9$ мм), *P. aeruginosa* ($16,2 \pm 0,6$ мм) та *Salmonella* sp. ($20,8 \pm 0,5$ мм). Підтверджено сильну антимікробну активність *T. serpyllum* із зонами інгібування *S. aureus* 34 ± 1 мм; *P. aeruginosa* 7 ± 1 мм.

Етерогенна смола чебрецю звичайного є придатною як джерело натуральних харчових добавок завдяки своїй антимікробній дії. Виявили антимікробну активність *T. serpyllum* із зонами інгібування для *S. aureus* $36,00 \pm 1,73$ мм, *B. subtilis* $33,00 \pm 2,64$ мм.

Етерогенний мінерал *T. serpyllum* продемонстрував сильну бактерицидну активність проти мікроорганізмів. Він містить підвищений вміст тимолу, що може бути відповідальним за антибактеріальний ефект.

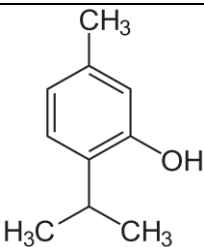
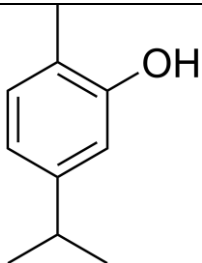
Визначили мінімальні концентрації (МІК) етіологічного мінералізації (ЕМК) *T. serpyllum* для *S. aureus* – 0,25 мкл/мл; *B. subtilis* – 0,125 мкл/мл. Значення є низькими та підтверджують сильний антимікробний ефект *T. serpyllum*. МІК 50 та МІК 90 становили $2 \pm 0,2$ мкл/мл та $4 \pm 0,3$ мкл/мл для *S. albicans*. Визначили мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) 0,78 мкл/мл для *S. aureus* та 1,56 мкл/мл для *E. faecalis*.

Відкриття вказує на можливе використання етилового ефіру *T. serpyllum* як антимікробного засобу для консервування харчових продуктів, для профілактики бактеріальних та грибкових інфекцій. Інгібуючу активність було повідомлено, де виявлені МІК $0,160 \pm 0,003$ мкл/мл для *S. aureus*, $1,25 \pm 0,034$ мкл/мл для *P. aeruginosa* та $0,83 \pm 0,02$ мкл/мл для *Salmonella* spp.

РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ КСЕНОБІОТИКІВ

2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості

Чебрець повзучий це багаторічна напівчагарникова рослина. Він використовувався як антисептичний, глистогінний, сечогінний, тонізуючий, спазмолітичний, відхаркувальний, седативний, тонізуючий, антихолестеринемічний, імуностимулюючий та болезаспокійливий засіб [9-25]. Фітохімічні дослідження показують: трава чебрецю звичайного містить - 0,5-2,0% ефірної олії, 0,8-1,12% фенольних похідних терпенів 42% (АФІ: тимол, карвакрол (рис.2.1.1, 2.1.2)), гідроксикоричні кислоти (кавова, ферулова, хінна, хлорогенова, розмаринова), флавоноїди, тритерпенові сполуки, амінокислоти, полісахариди, дубильні речовини.

	
Рисунок 2.1.1. Тимол.	Рисунок 2.1.2. Карвакрол

Раніше сировина *Thymus serpyllum* (Волинське Полісся) була досліджена на вміст важких металів (табл. 2.1.1).

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

№	Вміст металу	<i>Thymus serpyllum</i> (Волинске Полісся)	Норма (ВООЗ)
1	Алюміній (Al), мг/кг	<0.01	-
2	Миш'як (As), мг/кг	<0.01	1.0
3	Барій (Ba), мг/кг	12.9	-
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	20.2	-
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	20.1	-
19	Титан (Ti), мг/кг	0.5	-
20	Ванадій (V), мг/кг	<0.1	-
21	Вольфрам (W), мг/кг	<0.1	-
22	Цинк (Zn), мг/кг	23.1	-

Серед виявлених важких металів були: барій (Ba), мідь (Cu), олово (Sn), стронцій (Sr), титан (Ti) та цинк (Zn). Щодо потенційного джерела важких металів, то це може бути наслідком бойових дій та вибухів, бойових навчань поблизу території З цих територій були взяті зразки сировини (табл. 2.1.2).

Таблиця 2.1.2. Результати дослідження наявності пестицидів в зразках.

№ з/п	Вміст пестицидів мг/кг	<i>Thymus serpyllum</i> (Волинське Полісся)	*Норма мг/кг
1	DDT	0.04	1,0
2	Hexachlorcyclohexane	---	0,3
3	Lindan	---	0,6
4	Diazinone	---	0,5
5	Malathione	0.01	1,0
6	Chlordane	0.02	0,05
7	Primiphos methyl	---	4,0

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

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

Найвищі зареєстровані концентрації фосфорорганічних сполук - приміформного метилу та діазинону.

Хлорорганічні пестициди - ДДТ, гексахлорциклогексан, ліндан і хлордан, виявлені в менших кількостях. Їх концентрації коливалися від 0,01 до 0,05 мг/кг.

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

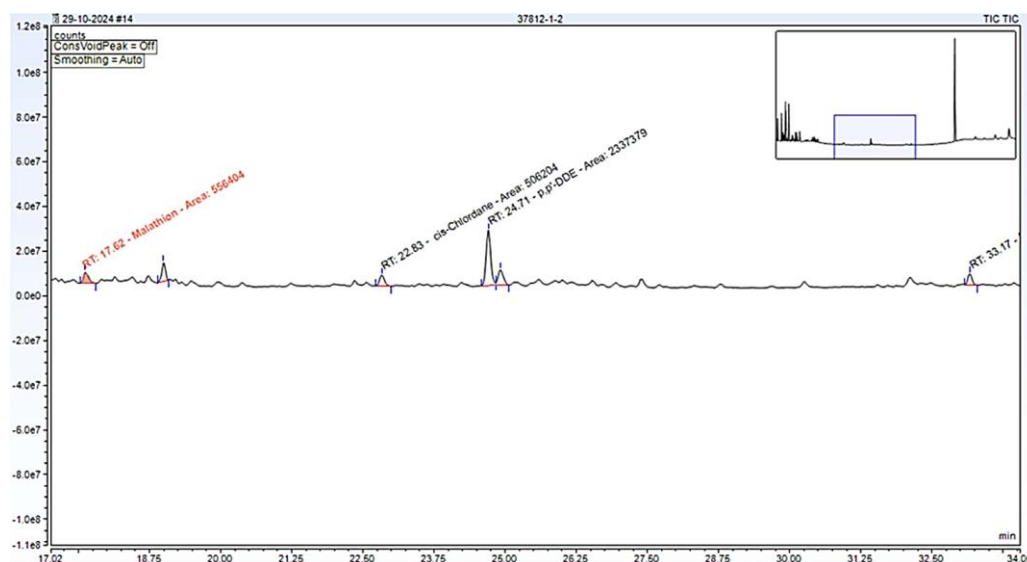


Рисунок 2.1.1. Хроматограма зразку.

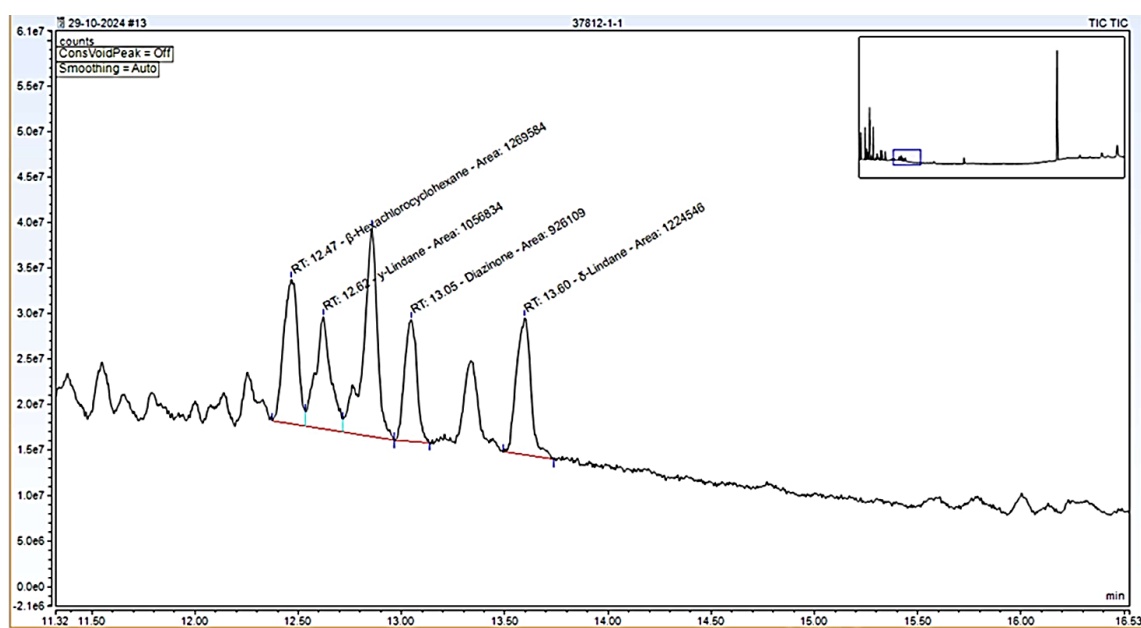


Рисунок 2.1.2. Хроматограма зразку.

Таблиця 2.1.3. Хроматографічні характеристики. *Thymus serpyllum*

	<i>алдрин</i>		<i>o,p-DDE</i>		<i>дієлдрин</i>		<i>карбофенотіон</i>		<i>p,p'</i>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>
	12,477	88,392	15,277	142,329	16,611	141,729	19,211	115,199	19,7
	12,483	97,337	15,282	142,437	16,615	140,019	19,204	115,327	19,7
	12,481	93,419	15,273	149,036	16,607	148,427	19,200	117,128	19,7
Середнє	12,480	93,049	15,277	144,601	16,611	143,392	19,205	115,885	19,7

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 (%).

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) є фармакопейною рослиною. Сировина цієї рослини аналізується в Україні згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ), за Європейською Фармакопеею (Європейська Фармакопея, 2019. 10 видання. ТОМ. 1. ст. 308-310.

У ДФУ (2-ге видання, Том 3) включено монографію "Чебрець повзучий" (лат. *Serpylli herba* або *Thymi serpylli herba*), яка встановлює стандарти якості для цієї лікарської рослинної сировини [27, 28].

Матеріали та методи.

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

Умови хроматографування:

- колонка – HP-1 (100 % полі диметилсилоксан), 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм; колонка була підключена до переднього електронозахоплювального детектора (ECD);
- газ-носій — 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 °С (утримання 1 хв),
- нагрівання зі швидкістю 30 °С/хв до 150 °С (утримання 3 хв),
- далі — 4 °С/хв до 280 °С (без утримання),
- кінцева температура: 280 °С.
- температура інжектора — 250 °С.

- інжекція здійснювалась у режимі спліту (split) зі співвідношенням 20:1. Об'єм ін'єкції складав 1 мкл.
- Температура детектора ECD — 290 °С. 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 $\approx 1-2$ 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 гель-проникної хроматографії (GPC) на колонці з нержавіючої сталі 300 × 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)
1	Метамідофос	S20-383	98,1	5,16
2	Дихлорфос (ДДВФ)	S20-094	100,0	0,300
3	Ацефат	S20-402	99,6	4,59
4	Метакрифос	S20-380	96,1	0,48
5	Азинфос-етил	S20-401	99,1	5,6
6	Монокротофос-етил	S20-370	100	3,56
7	Базудин (діазинон)	S20-091	100	0,300
8	Хлорпірифос-метил	S20-394	99	20,2
9	Пассо (Алахлор)	S20-100	99,6	0,3
10	Фенхлорфос	S20-391	99,7	5,24
11	Фенітротіон	S20-346	95,5	5,1
12	Дихлорфлюанід	S20-393	99,8	4,8
13	Карбофос (малатіон)	S20-098	100,0	0,30
14	Паратіон	S20-349	99,6	1,23
15	Квіналфос	S20-345	99,8	4,84
16	Бромфос-метил	S20-398	99,6	0,89
17	Стомп	S20-395	99	0,3
18	Пиримифос-етил	S20-346	96,3	2,35
19	Хлорпирифос-етил	S20-395	99	6,2
20	Метидатіон	S20-378	96,3	5,6
21	Бромфос-етил	S20-399	97,3	0,12
22	Етон	S20-392	96,9	3,78
23	Фосмет	S20-347	99,8	1,3
24	Бромпропілат (Неорон)	S21-232	100,0	0,3

25	Азинфос-метил	S20-400	98,7	1,59
26	Фозалон	S21-235	100	0,3
27	λ-цигалотрин	S21-227	100	0,3
28	Мірекс	S20-368	98,6	5,88
29	Бульбок (бета-цифлутрин)	S23-220	100	0,3
30	Флюцитринат	S20-382	97,3	4,9
31	Процимідон	S20-352	99,7	19,6
32	Хлорфенвінфос	20-396	97,2	20,2
33	Флувалінат	23-226	100	0,2
34	Хлордан	20-397	100	0,3
35	Мекарбам	20-381	98,5	1,9
36	Вінклозолін	S20-351	99,6	5,01
37	Карбофенотіон	S19-254	98,7	5,19
38	Фенпропатрин	S23-379	99,20	5,04
39	Хлортал-диметил	S20-272	99,61	5,18
40	Текназен	S23-276	99,80	1,36
41	S421	S23-247	98,80	5,25
42	Квінтоцен	S23-250	94,84	6,16
43	Фентіон	S23-250	96,19	5,46
44	Профенфос	S23-248	99,00	5,82
45	Фенсульфотіон	S23-350	97,10	1,37
46	Тетрадифон	S20-369	99,20	3,75
47	Параксон етил	S23-251	98,30	3,25
48	Фонофос	S23-274	98,00	9,12

Отримані хроматограми представлено на рисунках 3.1-3.3.

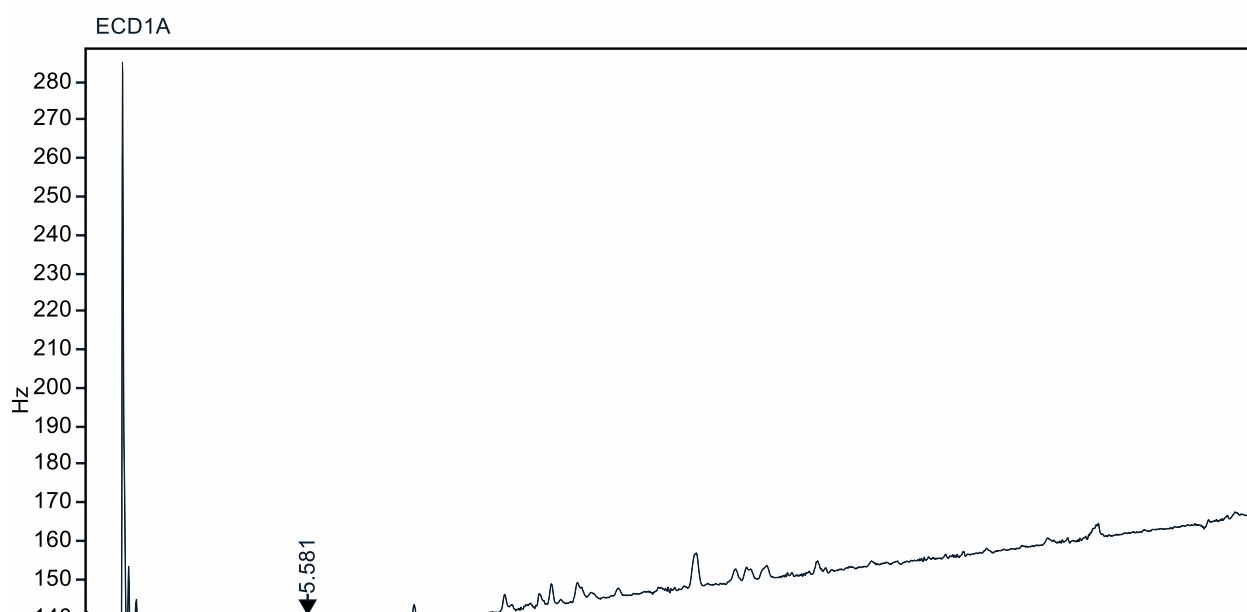


Рисунок 3.1. Хроматограма бланку.

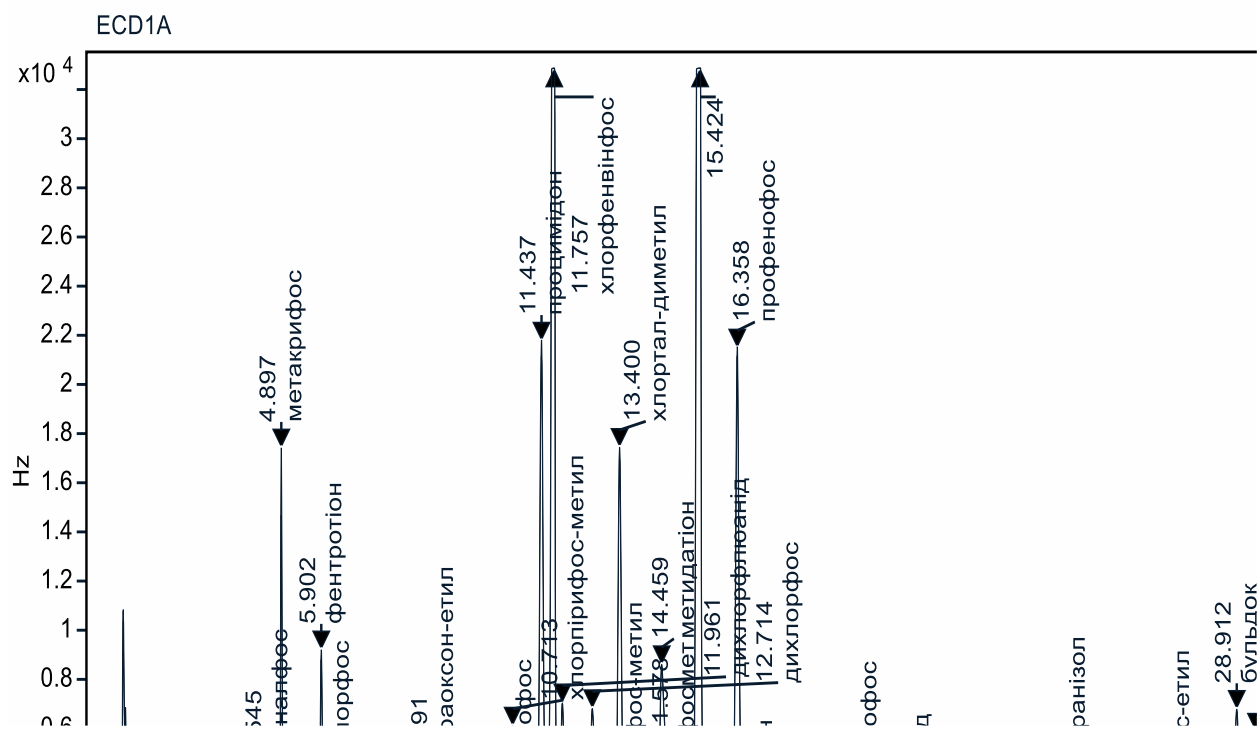


Рисунок 3.2. Хроматограма стандарту.



Рисунок 3.3. Хроматограма випробовуваного зразку.

Отримані результати представлено на рисунках 3.4, 3.5.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Чебрець														
	s421		фенхлорфос		ацефат		коіналфос		метакрифос		метамідофос		піриміфос	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	
	-	-	3,879	116,977	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	3,879	120,010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	3,879	118,493	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Середнє	-	-	3,879	118,493	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Чебрець														
	коінтозен		тегнацен		монокротофос		фосфамід		фентіон		параоксон-етил		пентахлора	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	A
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Середнє	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Чебрець														
	бромофос-етил		метафос		хлорпірифос-метил		вінкозолін		алахлор		процимідон		фосмет	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	-	-	10,285	105,557	10,666	103,104	-	-	-	-	11,398	278,915	-	-
	-	-	10,282	108,248	10,665	107,137	-	-	-	-	11,401	277,087	-	-
	-	-	10,283	106,902	10,664	106,747	-	-	-	-	11,401	281,813	-	-
Середнє	-	-	10,283	106,902	10,665	105,663	-	-	-	-	11,400	279,272	-	-
Чебрець														
	дихлорфлюанід		дихлорфос		хлортал диметил		стомп		мекарбам		метидатіон		кельтан	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Середнє	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лист 1														

Рисунок 3.4. Результати: виявлено пестициди: Фенхлорфос Rt = 3.879 хв, Метафос Rt = 10.283 хв, Хлорпірифос-метил Rt = 10.665 хв, Процимідон Rt = 11.400 хв.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Середнє	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Чебрець												
	бромфос-етил		метафос		хлорпірифос-метил		вінкозолін		алахлор		процимідон	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	-	-	10,285	105,557	10,666	103,104	-	-	-	-	11,398	278,915
	-	-	10,282	108,248	10,665	107,137	-	-	-	-	11,401	277,087
	-	-	10,283	106,902	10,664	106,747	-	-	-	-	11,401	281,813
Середнє	-	-	10,283	106,902	10,665	105,663	-	-	-	-	11,400	279,272
Чебрець												
	дихлорфлюанід		дихлорфос		хлортал-диметил		стопп		мекарбам		метидатіон	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Середнє	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Чебрець												
	етіон		фенсульфатіон		карбофенотіон		тетрадіфон		метоксиклор		бромпропілат	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	-	-	-	-	19,211	240,103	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	19,209	234,887	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	19,206	228,874	-	-	-	-	-	-
Середнє	-	-	-	-	19,209	234,621	-	-	-	-	-	-
Чебрець												
	фозалон		мірекс		азинфос-етил		лямбда-цигалотрин		бульдок		флуцитринат	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	-	-	24,183	167,224	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	24,181	187,688	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	24,181	173,566	-	-	-	-	-	-	-	-
Середнє	-	-	24,182	176,159	-	-	-	-	-	-	-	-

Рисунок 3.5. Результати: виявлено пестициди: Хлорфенвінфос Rt = 11.793 хв, Карбофенотіон Rt = 19.209 хв, Мірекс Rt = 24.182 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;

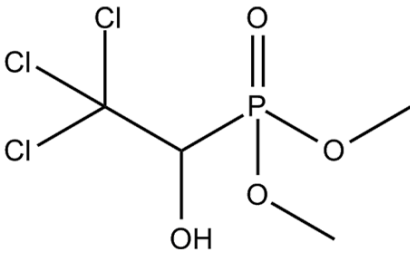
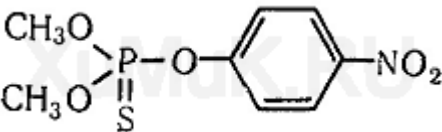
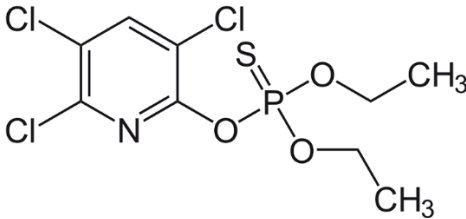
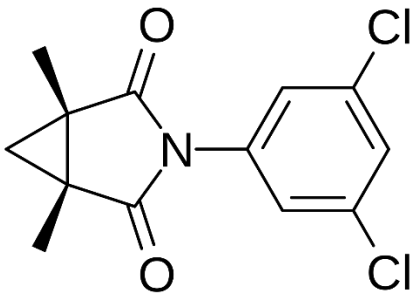
m_s – наважка зразку

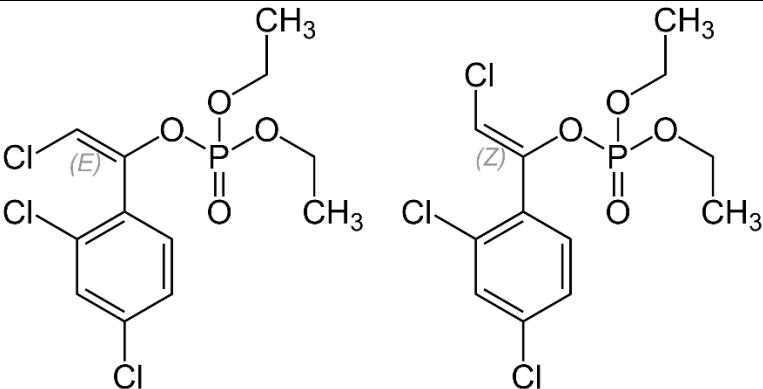
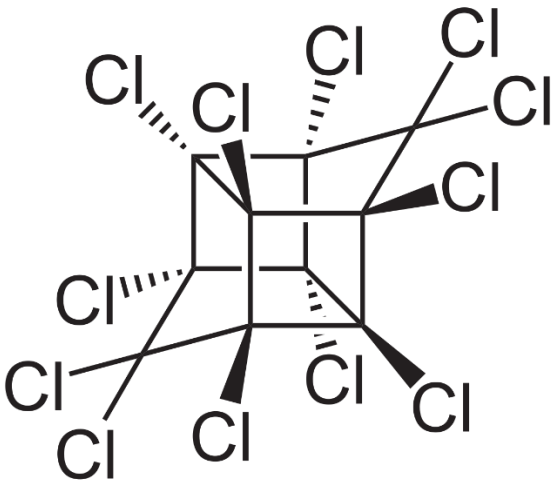
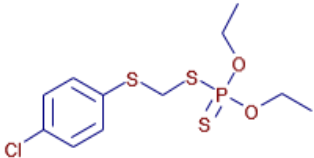
Чебрець:

Пестицид	S	S ₀	m ₀	m _s	Розрахункова концентрація, мг/кг
фенхлорфос	187,883	11726,09	5,29	5,903	0,05153649
метафос	106,902	593,321	3,25	5,903	0,35604455
хлорпірифос	105,6963	43882,463	20,2	5,903	0,02937549
процімідон	279,272	149884,724	19,6	5,903	0,02220501
хлорфенвінфос	166,94	249200,447	20,2	5,903	0,00825264
Мірекс	176,159	12577,463	5,98	5,903	0,05107904

В результаті проведених досліджень встановлено, що в наданій на дослідження сировині Чебрецю повзучого методом ГХ виявлено 7 пестицидів: Фенхлорфос Rt = 3.879 хв, Метафос Rt = 10.283 хв, Хлорпірифос-метил Rt = 10.665 хв, Процимідон Rt = 11.400 хв, Хлорфенвінфос Rt = 11.793 хв, Карбофенотіон Rt = 19.209 хв, Мірекс Rt = 24.182 хв. Розраховано їх кількісний вміст.

Пестицид	Рослинна сировина Чебрецю повзучого (зразки із Волинського Полісся) МДЗ (ЄС), мг/кг
Фенхлорфос (хлорофос), фосфорорганічний інсектицид	ГХ Rt = 3.879 хв

	<i>Розрахункова</i> <i>концентрація (мг/кг):</i> 0,05153649 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.1
Метафос 	<i>ГХ: Rt = 10.283 хв</i> <i>Розрахункова</i> <i>концентрація (мг/кг):</i> 0,35604455 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01
Хлорпірифос-метил 	<i>ГХ: Rt = 10.665 хв</i> <i>Розрахункова</i> <i>концентрація (мг/кг):</i> 0,02937549 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01
Проциміон 	<i>ГР: Rt = 11.400 хв</i> <i>Розрахункова</i> <i>концентрація (мг/кг):</i> 0,02220501 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01-0.05
Хлорфенвінфос	<i>ГХ:</i> <i>Rt = 11.793 хв</i>

	<i>Розрахункова</i> концентрація (мг/кг): 0,00825264 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01-0.05
Мірекс 	<i>ГХ:</i> Rt = 24.182 хв <i>Розрахункова</i> концентрація (мг/кг): 0,05107904 МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01
Карбофенотіон (Carbophenothion) – це високотоксичний інсектицид, який належить до І класу небезпеки 	<i>ГХ:</i> Rt = 19.209 хв МДЗ (ЄС), мг/кг: 0.01

ВИСНОВКИ

1. Адаптовано методики пробопідготовки, умови хроматографічного досліджень випробовуваних об'єктів рослинного походження - чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*).
2. В результаті проведених досліджень методом газової хроматографії встановлено, що в наданій на дослідження сировині Чебрецю повзучого методом ГХ виявлено 7 хлорорганічних та фосфорорганічних пестицидів: Фенхлорфос $R_t = 3.879$ хв, Метафос $R_t = 10.283$ хв, Хлорпірифос-метил $R_t = 10.665$ хв, Процимідон $R_t = 11.400$ хв, Хлорфенвінфос $R_t = 11.793$ хв, Карбофенотіон $R_t = 19.209$ хв, Мірекс $R_t = 24.182$ хв.
3. Розраховано, що допустима концентрація пестицидів Метафос, Хлорпірифос-метил, Мірекс перевищена у випробовуваних зразках у 2-5.1 рази, а допустима концентрація пестицидів Фенхлорфос, Процимідон, Хлорфенвінфос, Карбофенотіон не перевищує МДЗ (за законодавством ЄС), мг/кг: 0.01.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Francis-Baker, Tiffany (2021). *Concise Foraging Guide*. The Wildlife Trusts. London: Bloomsbury. p. 88. ISBN 978-1-4729-8474-6.
2. Jovanović, A.A.; Đorđević, V.B.; Zdunić, G.M.; Pljevljakušić, D.S.; Šavikin, K.P.; Gođevac, D.M.; Bugarski, B.M. Optimization of the extraction process of polyphenols from *Thymus serpyllum* L. herb using maceration, heat- and ultrasound-assisted techniques. *Sep. Purif. Technol.* 2017, 179, 369–380.
3. Jarić, S.; Mitrović, M.; Pavlović, P. Review of Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Study of *Thymus serpyllum* L. *Evid Based Complement Alternat. Med.* 2015, 101978.
4. Čabarkapa, I.; Čolović, R.; Đuragić, O.; Popović, S.; Kokić, B.; Milanov, D.; Pezo, L. Anti-biofilm activities of essential oils rich in carvacrol and thymol against *Salmonella Enteritidis*. *Biofouling*, 2019, 35, 361–375.
5. Liu, F.; Jin, P.; Gong, H.; Sun, Z.; Du, L.; Wang, D. Antibacterial and antibiofilm activities of thyme oil against foodborne multiple antibiotics-resistant *Enterococcus faecalis*. *Poult. Sci. J.* 2020, 99, 5127–5136.
6. 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.
7. Verderosa, A.D.; Totsika, M.; Fairfull-Smith, K.E. Bacterial biofilm eradication agents: A current review. *Front. Chem.* 2019, 7, 824.
8. 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.
9. Jeican, I.I.; Tudoran, B.L.; Florea, A.; Flonta, M.; Trombitas, V.; Apostol, A.; Dumitru, M.; Aluaș, 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.
10. 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.
 11. 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.
 12. Kovačević, Z.; Radinović, M.; Čabarkapa, I.; Kladar, N.; Božin, B. Natural agents against bovine mastitis pathogens. *J. Antibiot.* 2021, 10, 205.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Aguiar, P.A.D.F.; Menezes, R.P.; Penatti, M.P.A.; Moreira, T.A.; Pimenta, J.P.; Silva, N.B.S.; Röder, D.V.D.B. Rapid detection of biofilm-producing *Candida* species via MALDI-TOF mass spectrometry. *J. Appl. Microbiol.* 2021.
 16. Kačániová, M.; Terentjeva, M.; Galovičová, L.; Ivanišová, E.; Štefániková, J.; Valková, V.; Borotová, P.; Kowalczewski, P.Ł.; Kunová, S.; Felšöciová, S.; et al. Biological activity and antibiofilm molecular profile of *Citrus aurantium* essential oil and its application in a food model. *Molecules*, 2020, 25, 3956.

17. Kačániová, M.; Galovičová, L.; Ivanišová, E.; Vukovic, N.L.; Štefániková, J.; Valková, V.; Borotová, P.; Žiarovská, J.; Terentjeva, M.; Felšöciová, S.; et al. Antioxidant, antimicrobial and antibiofilm activity of coriander L. essential oil for its application in foods. *Foods*, 2020, 9, 282.
18. Střelková, T.; Nemes, B.; Kovács, A.; Novotný, D.; Božik, M.; Klouček, P. Inhibition of Fungal Strains Isolated from Cereal Grains via Vapor Phase of Essential Oils. *Molecules*, 2021, 26, 1313.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW., ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 03;145(18):e895-e1032.
20. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ., ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):e344-426.
21. Soboleva MS, Loskutova EE. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:265-272.
22. 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.
23. Hallberg P, Persson M, Axelsson T, Cavalli M, Norling P, Johansson HE, Yue QY, Magnusson PK, Wadelius C, Eriksson N, Wadelius M. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics.* 2017 Feb;18(3):201-213.
24. Krause AJ, Patel NB, Morgan J. An unusual presentation of ACE inhibitor-induced visceral angioedema. *BMJ Case Rep.* 2019 Sep 18;12(9).
25. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240093461>.
26. Y.L. Lee, W.C. Ko, P.R. Hsueh. Geographic patterns of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Asia-Pacific Region: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) Program, 2015–2019. *Antimicrob Agents Chemother*, 66 (2) (2022), pp. e02000-e02021 <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.02000-21>
27. Державна Фармакопея України. 2-ге вид., у 3-х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2014. Т. 2.
28. European Pharmacopoeia. Council of Europe, Strasbourg, 11-th ed., 2022. V.11.

SUMMARY

Pugachova Valeriia

CHROMATOGRAPHIC STUDY OF XENOBIOTICS IN THE COMPOSITION OF PLANT RAW MATERIALS Creeping Thyme (*Thymus serpyllum*)

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: professor, doctor of pharm. sciences Welchinska O.V.

Keywords: xenobiotics, composition of plant, raw materials, Creeping Thyme (*Thymus serpyllum*), GC, pesticides.

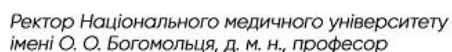
Introduction. Creeping thyme (*Thymus serpyllum*) is known by the common names Breckland thyme, Breckland wild thyme, wild thyme, creeping thyme, or elfin thyme. It is a species of flowering plant in the mint family (Lamiaceae). Creeping thyme (*Thymus serpyllum*) is used as a medicinal, food (spice), essential oil, honey and ornamental plant. Creeping thyme herb (*Herba Serpylli*) is used in folk and traditional medicine. Decoctions, infusions and teas from thyme are used to treat various diseases:

Materials and methods. Objects of research are raw materials of Creeping Thyme (*Thymus serpyllum*), standards of pesticides. Research subject: development of conditions for GC study of chemical-toxicological analysis of the raw materials of Creeping Thyme (*Thymus serpyllum*). 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 sample preparation methods and conditions for chromatographic studies of the tested objects of plant origin - creeping thyme (*Thymus serpyllum*) were adapted. As a result of the research conducted using the gas chromatography method, it was found that 7 pesticides were detected in the raw material of Creeping Thyme provided for research by the GC method: Fenchlorphos, Metaphos, Chlorpyrifos-methyl, Procymidon, Chlorfenvinphos, Carbophenothion, Mirex.

Conclusions. It was calculated that the permissible concentration of the pesticides Metaphos, Chlorpyrifos-methyl, Mirex was exceeded in the tested samples by 2-5.1 times, and the permissible concentration of the pesticides Fenchlorphos, Procymidon, Chlorfenvinphos, Carbophenothion does not exceed the MIC (according to EU legislation), mg/kg: 0.01.

Публікації, участь у роботі конференцій, симпозіумів.



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

Юрій КУЧИН

Уляна КАРПЮК