

О. М. Олещук, Г. І. Фешенко, С. М. Марчишин, О. Ю. Кошова

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО

Ключові слова: ліофілізований екстракт трави хамерію, протизапальна дія, антиексудативна активність.

Результати проведеного дослідження показали, що ліофілізований екстракт трави хамерію на моделі гострого запалення, викликаного карагенином, у дозі 20 мг/кг чинить помірну антиексудативну дію, середня активність якої дорівнює 32 % та дещо поступається за виразністю препарату порівняння натрію диклофенаку.

На моделі зимозанового набряку ліофілізований екстракт трави хамерію виявив антиексудативну активність, яка за виразністю дорівнювала препарату порівняння гранулам «Кверцетину» (44 % і 43 % відповідно).

Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного дослідження ліофілізованого екстракту трави хамерію та створення на його основі безпечного протизапального засобу.

А. М. Олещук, Г. І. Фешенко, С. М. Марчишин, Е. Ю. Кошова

ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКСУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ХАМЕРИЯ УЗКОЛИСТНОГО

Ключевые слова: лиофилизированный экстракт травы хамерия, противовоспалительное действие, антиэкссудативная активность.

Результаты проведенного исследования показали, что лиофилизированный экстракт травы хамерия на модели острого воспаления, вызванного карагенином в дозе 20 мг/кг, оказывает умеренное анти-

ексудативное действие, средняя активность которой равна 32 % и несколько уступает по выразительности препарату сравнения натрия диклофенака.

На модели зимозанового отека лиофилизированный экстракт травы хамерия показал антиексудативную активность, которая по выразительности равнялась препарату сравнения гранулам «Кверцетина» (44 % и 43 % соответственно).

Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего фармакологического исследования лиофилизированного экстракта травы хамерия и создание на его основе безопасного противовоспалительного средства.

O. M. Oleshchuk, H. I. Feshchenko, S. M. Marchyshyn, O. Yu. Koshova

INVESTIGATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF FREEZE-DRIED EXTRACT OF CHAMERION ANGUSTIFOLIUM HERB

Keywords: Chamerion angustifolium, freeze-dried extract, anti-inflammatory activity, antiexudative activity.

The results of the study showed that freeze-dried extract of Chamerion angustifolium herb possessed a moderate anti-exudative activity on the model of acute inflammation caused by carrageenan at a dose 20 mg/kg. The average activity was 32 % and it's slightly lower in comparison with diclofenac.

On the model of zymosan edema the investigated extract revealed antiexudative activity which was equal by expressiveness with quercetin granules – the drug of comparison (44 % and 43 % respectively).

The obtained data substantiate the expediency of further pharmacological study the freeze-dried extract of Chamerion angustifolium herb and the creation of a safe anti-inflammatory agent on its basis.



DOI:10.33617/2522-9680-2019-1-60

УДК: 615.453.6:615.32:577.112.3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ АМІНОКИСЛОТ У ТАБЛЕТКАХ НА ОСНОВІ СУХОГО ПОРОШКУ БІОМАСИ ГРИБА *FLAMMULINA VELUTIPES*

■ ¹ Т. А. Буткевич, магістр, асист. каф. апт. та пром. технол. ліків
[М. Л. Сягиня], д. фарм. н., проф.

² В. П. Попович, д. фарм. н., доц., голов. технол.

■ ¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² ТОВ «ВТФ «ЕКМІ»

На сьогодні в Україні серед препаратів природнього походження засоби на основі лікарських грибів займають незначну частку на фармацевтичному ринку. Так, за даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України станом на 01.04.2014 року під кодом L03 – «Імуностимулятори» було зареєстровано один препарат «Лінчі» на основі густого екстракту лікарського гриба *Ganoderma (G.) lucidum* Karst. у формі капсул (виробник – Мекофар Акціонерна хіміко-фармацевтична фірма, В'єтнам) [1].

Станом на 01.11.2018 року зареєстровано 3 комплексні гомеопатичні препарати – «Спаскупрель» у формі таблеток і розчину для ін'єкцій (виробник – Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина) та «Псі-стабіл спаг. пека» у формі крапель оральних (виробник – Пекана Натурхайльміттель ГмбХ, Німеччина), до складу яких входить *Amanita muscaria* та *Agaricus* [1–4]. За даними Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів за період 01.01.2016–01.11.2018 рр. [5], та офіційних веб-сайтів

підприємств на ринку України представлені 57 торговельних назв харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок на основі лікарських грибів вітчизняного виробництва. Дані засоби випускаються 10 підприємствами-виробниками, лідерами серед них є ТОВ «Гармонія Україна» (м. Київ) та НВО «ФітоБіо-Технології» (серія «Грибна аптечка», м. Київ) – по 13 ТН або по 22,81 %.

Лікарські гриби, як продуценти цілого ряду біологічно активних речовин, здатні проявляти імуностимулюючі властивості завдяки вмісту у них специфічних полісахаридних, білкових комплексів, терпенів, стеролів тощо [6–8]. Особливу увагу вчені приділяють саме білкам та полісахаридам [9]. Серед імуномодулюючих білків виділяють окрему групу, так званих Fungal Immunomodulatory Protein (FIP), які були одержані із 7 найпоширеніших та найперспективніших представників базидіоміцетів: *G. lucidum*, *Flammulina (F.) velutipes*, *Volvariella volvacea*, *G. japonicum*, *G. microsporum*, *G. sinense*, *G. tsugae* [10] Їх імуномодулюючі ефекти показані в аспекті стимулювання мітозу і диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин, а також активації імунного ефектора клітин, також як мононуклеарні клітини периферичної крові [11].

FIP-fve (білок гриба *F. velutipes*) має здатність стимулювати імунну систему, пригнічувати формування алергії [12], стимулювати продукування цитокінів IFN- γ і IL-2 лімфоцитами периферичної крові людини *in vitro* [13, 14]. При пероральному прийманні FIP-fve

проявляє протизапальну дію на індуковані клітини запалення дихальних шляхів і може являти собою альтернативну терапію при алергічних захворюваннях і станах, що супроводжуються аутоімунними розладами [10, 15, 16].

Оскільки складовими компонентами білків є амінокислоти, вони були обрані як основні біологічно активні речовини для контролю якісного та кількісного вмісту діючих речовин у таблетках на основі сухого порошку біомаси (СПБ) *F. velutipes*.

Метою роботи було провести вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у таблетках СПБ *F. velutipes*.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були таблетки СПБ *F. velutipes*, що одержані методом пресування із попереднім вологим грануванням [17]. Для проведення вивчення застосовували метод іонообмінної рідинно-колоночної хроматографії з використанням автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 («Mikrotechna», Чехія). Дослідження було проведене на базі Інституту біохімії НАН України ім. О. В. Палладіна (м. Київ).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати якісного та кількісного визначення вмісту амінокислот у таблетках СПБ *F. velutipes* наведено у таблиці.

Так, було встановлено, що у таблетках СПБ *F.*

Таблиця

Результати досліджень амінокислотного вмісту таблеток СПБ *F. velutipes*

№ з/п	Найменування амінокислоти	Вміст, мг/100 мг				
		Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5
1.	Лізин	0,932 ± 0,029	1,144 ± 0,033	1,056 ± 0,124	1,005 ± 0,092	1,025 ± 0,087
2.	Гістидин	0,371 ± 0,010	0,424 ± 0,014	0,398 ± 0,028	0,390 ± 0,030	0,397 ± 0,024
3.	Аргінін	1,717 ± 0,039	1,938 ± 0,041	1,863 ± 0,106	1,802 ± 0,094	1,791 ± 0,101
4.	Аспарагінова кислота	0,980 ± 0,024	0,981 ± 0,023	0,989 ± 0,017	0,972 ± 0,013	0,981 ± 0,037
5.	Треонін	0,536 ± 0,018	0,542 ± 0,006	0,532 ± 0,010	0,537 ± 0,014	0,543 ± 0,013
6.	Серин	0,619 ± 0,017	0,639 ± 0,020	0,642 ± 0,012	0,619 ± 0,024	0,630 ± 0,023
7.	Глутамінова кислота	2,210 ± 0,059	2,323 ± 0,022	2,286 ± 0,047	2,256 ± 0,054	2,243 ± 0,077
8.	Пролін	0,444 ± 0,009	0,460 ± 0,021	0,450 ± 0,024	0,450 ± 0,014	0,444 ± 0,019
9.	Гліцин	0,699 ± 0,014	0,728 ± 0,0030	0,707 ± 0,024	0,710 ± 0,030	0,710 ± 0,009
10.	Аланін	0,798 ± 0,031	0,760 ± 0,021	0,784 ± 0,036	0,795 ± 0,030	0,774 ± 0,017
11.	Цистеїн	0,109 ± 0,004	0,135 ± 0,002	0,125 ± 0,012	0,120 ± 0,013	0,119 ± 0,012
12.	Валін	0,428 ± 0,022	0,465 ± 0,025	0,462 ± 0,027	0,426 ± 0,019	0,444 ± 0,035
13.	Метіонін	0,814 ± 0,019	0,974 ± 0,028	0,901 ± 0,069	0,890 ± 0,085	0,872 ± 0,071
14.	Ізолейцин	0,521 ± 0,015	0,471 ± 0,010	0,493 ± 0,019	0,497 ± 0,029	0,505 ± 0,027
15.	Лейцин	0,817 ± 0,029	0,707 ± 0,027	0,761 ± 0,073	0,785 ± 0,054	0,759 ± 0,040
16.	Тирозин	0,313 ± 0,018	0,330 ± 0,020	0,317 ± 0,014	0,323 ± 0,025	0,317 ± 0,019
17.	Фенілаланін	0,355 ± 0,017	0,365 ± 0,013	0,367 ± 0,011	0,358 ± 0,021	0,354 ± 0,017
Сума:		12,662 ± 0,286	13,386 ± 0,105	13,133 ± 0,323	12,935 ± 0,394	12,907 ± 0,373

Примітка: n=5.

velutipes міститься 17 амінокислот, серед яких 7 незамінних (валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін і фенілаланін), 2 умовно незамінних (аргінін та гістидин) та 8 замінних амінокислот (аланін, аспарагінова кислота, гліцин, глютамінова кислота, пролін, серин, тирозин і цистин). За якісним складом амінокислот таблетки СПБ *F. velutipes* не відрізняються від попередньо дослідженої субстанції – СПБ гриба [18]. Результати ж кількісного визначення значно різняться. Так, спостерігаємо зниження загального вмісту амінокислот, що можна пояснити використанням процесу вологого гранулювання та пресування під тиском при промисловому виробництві таблеток.

Найвищий вміст у досліджуваних зразках мали глютамінова кислота ($2,264 \pm 0,061$ мг / 100 мг), аргінін ($1,822 \pm 0,108$ мг / 100 мг), лізин ($1,032 \pm 0,105$ мг / 100 мг), аспарагінова кислота ($0,981 \pm 0,023$ мг / 100 мг) та лейцин ($0,766 \pm 0,0562$ мг / 100 мг). Важливість даних амінокислот для організму пояснюється їх імуномодулюючим впливом на окремі ланки імунітету, зокрема аспарагінова і глютамінова кислоти чинять виражений імуностимулюючий ефект, аргінін, лейцин і лізин здатні стимулювати фагоцитарну активність нейтрофілів лейкоцитів [19].

Найнижчий вміст у таблетках СПБ *F. velutipes* було визначено для цистину ($1,122 \pm 0,013$ мг / 100 мг), тирозину ($0,320 \pm 0,019$ мг / 100 мг) та фенілаланіну ($0,360 \pm 0,016$ мг / 100 мг).

Результати дослідження дозволяють зробити висновки про стабільність вмісту діючих речовин-амінокислот, у п'яти різних серіях препарату таблеток СПБ *F. velutipes* та запропонувати як критерій якості їх кількісного складу сумарний вміст амінокислот у межах від 123,5 до 136,5 мг на одну таблетку масою 1,0 г, з урахуванням довірчого інтервалу $\pm 5\%$ відповідно до вимог ДФУ 2.0 (при вмісті діючих речовин 100 мг і вище).

Висновки

Методом іонообмінної рідинної хроматографії з використанням автоматичного аналізатора амінокислот у таблетках СПБ *F. velutipes* ідентифіковано 17 амінокислот, з яких 7 незамінні. Визначено, що показники вмісту досліджуваних біологічно активних речовин – суми амінокислот, є стабільними у таблетках і можуть використовуватись для їх стандартизації.

Література

1. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.drlez.kiev.ua/> (дата звернення: 01.04.2014, 01.11.2018). Назва з екрану.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1429 від 30.12.2016 р. «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №123 від 24.01.2018 р. «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №192 від 24.01.2019 р. «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів та внесення змін до додатка 3 до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11 січня 2019 року № 81».
5. Державна служба України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів. Перелік висновків державної санітарно-епідеміологічної експертизи, виданих Держпродспоживслужбою за період 2016–2018 рр. Режим доступу: <http://www.consumer.gov.ua/> (дата звернення: 05.11.2018). Назва з екрану.
6. Wasser S. P. Medicinal Mushrooms as a Source of Antitumor and Immunomodulating Polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002. 60. P. 258-274; doi: 10.1007/s00253-002-1076-7.
7. Lull C., Wichers H. J., Savelkoul H. F. Antiinflammatory and Immunomodulating Properties of Fungal Metabolites. *Mediators Inflamm.* 2005. 2. P. 63-80; doi: 10.1155/MI.2005.63.
8. Moradali M. F., Mostafavi H., Ghods S., Hedjaroude G. A. Immunomodulating and Anticancer Agents in the Realm of Macromycetes Fungi (Macrofungi). *Int. Immunopharmacol.* 2007. 7. P. 701-724; doi: 10.1016/j.intimp.2007.01.008.
9. Wichers H. Immunomodulation by Food: Promising Concept for Mitigating Allergic Disease. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009. 395. P. 37-45; doi: 10.1007/s00216-009-2838-1.
10. Kong X., Zhang J., Han X., Zhang P., Dai X., Liu J., Zhang X., Lee I., Liu S. High-Yield Production in *Escherichia coli* of Fungal Immunomodulatory Protein Isolated from *Flammulina velutipes* and Its Bioactivity Assay in Vivo. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. 14. P. 2230-2241; doi: 10.3390/ijms14022230.
11. Wang X., Su K., Bao T., Cong W., Chen Y., Li Q., Zhou X. Immunomodulatory effects of fungal proteins. *Current topics in nutraceutical research.* 2012. Vol. 10. 1. P. 1-12.
12. Hsieh C. W., Lan, J. L.; Meng Q., Cheng, Y. W., Huang H. M., Tsai J. J. Eosinophil apoptosis induced by fungal immunomodulatory peptide-fve via reducing IL-5alpha receptor. *J. Formos Med. Assoc.* 2007. 106. P. 36-43; doi: 10.1016/S0929-6646(09)60214-X.
13. Ou C. C., Hsiao Y. M., Wu W. J., Tasy G. J., Ko J. L., Lin M. Y. FIP-fve stimulates interferongamma production via modulation of calcium release and PKC-alpha activation. *J. Agric. Food Chem.* 2009. 57. P. 11008-11013.
14. Wang P. H., Hsu C. I., Tang S. C., Huang Y. L., Lin J. Y., Ko J. L. Fungal Immunomodulatory protein from *Flammulina velutipes* induces interferon- γ production through p38 Mitogen-Activated protein kinase signaling pathway. *J. Agric. Food Chem.* 2004. 52. P. 2721-2725; doi: 10.1021/jf902725s.
15. Lee Y. T., Lee S. S., Sun H. L., Lu K. H., Ku M. S., Sheu J. N., Ko J. L., Lue K. H. Effect of the fungal immunomodulatory protein FIP-fve on airway inflammation and cytokine production in mouse asthma model. *Cytokine.* 2013. 61. P. 237-244; doi: 10.1016/j.cyto.2012.09.024.
16. Li Q. Z., Wang X. F., Zhou X. W. Recent status and prospects of the fungal immunomodulatory protein family. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2011. 31. P. 365-375; doi: 10.3109/07388551.2010.543967.
17. Butkevych T. A., Syatynya M. L., Popovych V. P. Technological aspects of tablets creation based on *Flammulina velutipes* biomass dry powder. *Фармацевт. часоп.* 2018. № 4. С. 14-18; doi: 10.11603/2312-0967.2018.4.9690.
18. Буткевич Т. А., Попович В. П. Порівняльне вивчення амінокислотного складу сухих порошків біомаси *Flammulina velutipes*, які

отримані методами поверхневого та глибинного культивування. Фармацевт. часоп. – 2015. – № 1. – С. 15-17.

19. Кузнецова В. Г., Жегунов Г. Ф., Погоріла М. С. Дослідження вмісту амінокислот та жирних кислот в екстракті з ембріонів

куррей. Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип.4. – Т. 3 / 115. – С. 60-65.

Надійшла до редакції 07.02.2019

УДК: 615.453.6:615.32:577.112.3

Doi:10.33617/2522-9680-2019-1-60

Т. А. Буткевич, М. Л. Сятыня, В. П. Попович

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ АМІНОКИСЛОТ У ТАБЛЕТКАХ НА ОСНОВІ СУХОГО ПОРОШКУ БІОМАСИ ГРИБА FLAMMULINA VELUTIPES

Ключові слова: *Flammulina velutipes*, таблетки, контроль якості, амінокислоти.

За допомогою методу іоннообмінної рідинної хроматографії з використанням автоматичного аналізатора амінокислот у таблетках СПБ *F. velutipes* ідентифіковано 17 амінокислот, з яких 7 незамінні, 2 умовно незамінні та 8 замінних. Встановлено, що показники вмісту амінокислот є стабільними у таблетках, та запропоновано як критерій якості обрати сумарний вміст амінокислот у межах від 123,5 до 136,5 мг на одну таблетку.

Т. А. Буткевич, М. Л. Сятыня, В. П. Попович

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ТАБЛЕТКАХ НА ОСНОВЕ СУХОГО ПОРОШКА БИОМАССЫ ГРИБА FLAMMULINA VELUTIPES

Ключевые слова: *Flammulina velutipes*, таблетки, контроль качества, аминокислоты.

С помощью метода ионообменной жидкостной хроматографии с использованием автоматического анализатора аминокислот в таблетках СПБ *F. velutipes* идентифицировано 17 аминокислот, из которых 7 незаменимые, 2 условно незаменимые и 8 заменимых. Установлено, что показатели состава аминокислот являются стабильными в таблетках, и предложено в качестве критерия качества использовать суммарное содержание аминокислот в пределах от 123,5 до 136,5 мг на одну таблетку.

Т. А. Butkevych, M. L. Syatynya, V. P. Popovych

RESEARCH OF AMINO ACIDS CONTENT IN TABLETS BASED ON MUSHROOM FLAMMULINA VELUTIPES BIOMASS DRY POWDER

Keywords: *Flammulina velutipes*, tablets, quality control, amino acids.

Using ion-exchange liquid chromatography in *F. velutipes* BDP tablets were identified 17 amino acids, including 7 essential, 2 conditionally essential and 8 replaceable ones. It has been established that composition of amino acids in tablets is stable. It is proposed to select the total content of amino acids in the range of 123.5 to 136.5 mg per tablet as the quality criterion.

DOI:10.33617/2522-9680-2019-1-63
УДК 582.71:582.734.4:577.118

ДОСЛІДЖЕННЯ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ ELSHOLTZIA STAUNTONII ТА ELSHOLTZIA CILIATA

- ¹ Л. О. Зоценко, пров. інж., аспір. каф. хімії природ. спол.
- ² В. С. Кисличенко, д. фарм. наук, проф., зав. каф. хімії природ. спол.
- ¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
- ² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Мікроелементи життєво необхідні для обмінних процесів в організмі людини, вони є складовою частиною або активаторами ферментів, гормонів, вітамінів та інших біологічно активних сполук і часто обумовлюють їх хімічну і біологічну активність. Вони беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот, забезпечують взаємозв'язок між продукцією протеїнів і передачею генетичної інформації. Недостатність або надлишок їх в організмі людини призводить до порушення важливих його функцій. За сучасними даними, 15 мікроелементів для людини є життєво необхідними [1, 4]. Зокрема, Fe, Zn, Cu, Mn є есенціальними. Не-

обхідними для оптимального здорового стану організму визнано також Co, Mo, Se, Cr, F і Ni [5, 6].

Саме тому багато видів рослин використовуються в медицині не тільки з огляду на значний вміст основних біологічно активних речовин, а й у зв'язку з їх елементним складом. Виявлені природні концентратори мікроелементів з числа рослин можуть з успіхом використовуватись у практичній медицині для коригуючої терапії. Лікарська рослинна сировина, яка накопичує значну кількість мікроелементів, вміст яких не перевищує гранично допустимі концентрації (ГПК), може