

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

СІНІЧЕНКО АННА ВІКТОРІВНА



УДК: 615.322 + 582.689

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КУЛЬТИВОВАНИХ ВИДІВ РОДУ
PRIMULA L.

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Науковий керівник доктор фармацевтичних наук, професор **Марчишин Світлана Михайлівна**, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор **Панасенко Олександр Іванович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії;

доктор фармацевтичних наук, професор **Кисличенко Вікторія Сергіївна**, Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри хімії природних сполук і нутриціології.

Захист відбудеться «18» вересня 2020 року о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д/17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «30» червня 2020 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Упродовж усієї історії людства рослини були джерелом не тільки харчових продуктів, а й цінних лікарських засобів. Сьогодні світова фармацевтична промисловість широко використовує рослинну сировину, як основу для створення лікарських засобів. Сучасна номенклатура рослинних препаратів, за даними фахівців, у різних країнах складає 30-50 % від загального об'єму ліків, що випускаються. За даними ВООЗ ринок фітопрепаратів становить 60 мільярдів доларів США. В країнах Європи та США виробництво рослинних препаратів випереджає випуск інших (Т. П. Гарник та ін., 2008).

В Україні близько 52 % усіх лікарських засобів виготовляється на основі рослинної сировини. А за рахунок випуску однойменної продукції частка вітчизняних фітопрепаратів може складати 60–70 %. В Україні є достатні сировинні ресурси дикорослих та культивованих лікарських рослин, необхідний промисловий та науковий потенціал для того, щоб забезпечити подальший розвиток створення та виробництва фітохімічних препаратів (Н. І. Паляничко та ін., 2019).

Наразі триває пошук нових видів рослин, які могли б слугувати джерелом біологічно активних сполук, таких як флавоноїди, кумарини, гідроксикоричні кислоти, алкалоїди, сапоніни, амінокислоти та ін. (Л. Шиленко, 2010).

Тому одним із основних завдань, що стоїть сьогодні перед сучасною фармацевтичною наукою та виробництвом, є пошук нових джерел біологічно активних субстанцій для створення нових високоефективних та безпечних для організму людини з різноманітною фармакологічною активністю лікарських засобів, потреба в яких в даний час висока.

Таким перспективним джерелом БАР є рослини роду Примула (*Primula L.*), які здавна застосовувались у народній медицині та за попередніми дослідженнями містять цілу низку БАР. Відвар кореневищ з коренями примул використовують у народній медицині як відхаркувальний засіб при катарах верхніх дихальних шляхів, хронічних трахеїтах і бронхітах, бронхопневмоніях, туберкульозі легень. Настій листя застосовують як знеболювальний засіб при ревматизмі, як сечогінний – при хворобах нирок і сечового міхура. Настій квіток як потогінний і відхаркувальний засіб застосовують при гарячці, бронхітах, як протизапальний засіб – при запаленні ясен, як загальнозміцнювальний – при мігрені, неврозах, безсонні, тахікардії.

З лікувальною метою в Україні використовується первоцвіт весняний (*Primula veris L.*), решта видів є квітково-декоративні, тому рослини даного роду потребують поглибленого фітохімічного дослідження з використанням сучасних методів фармакогностичного аналізу. Інтерес представляють три культивованих види роду *Primula L.* – примула зубчаста (*Primula denticulate* Smith), примула Юлії (*Primula juliae* Kusun.) та примула скельна (*Primula saxatilis* Kom.) (Г. В. Белик та ін., 2017).

Аналіз джерел літератури показав, що фармакогностичному вивченню первоцвіту весняного присвячено роботи російських вчених Латипової Г. М., Давлетшиної Р. Я., Іванової Д. Ф. (2013 р.) та Борисової Д. О. (2012 р.). В Україні вивченням первоцвіту весняного займалася Шостак Л. Г., яка провела комплексне фармакогностичне вивчення даного дикорослого виду (2017 р.).

Враховуючи те, що сировинні запаси первоцвіту весняного з кожним роком зменшуються, дослідження культивованих видів роду *Primula L.* з метою створення на основі їх БАР лікарських засобів з відхаркувальною і протизапальною активністю є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних програм кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою фармацевтичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Фармакогностичне вивчення культивованих і дикорослих лікарських рослин; фізико-хімічні дослідження продуктів перетворення 1,3-диметилксантину та стандартизація, фармакологічні і фармакотехнологічні випробування лікарських засобів» (номер Державної реєстрації 0115 U003359) та «Пошук нових видів лікарських рослин, фармакогностичне та фармакологічне обґрунтування ефективності їх біологічно активних речовин» (номер Держреєстрації 0118U004982). Особиста участь полягає у комплексному фармакогностичному дослідженні трьох культивованих видів роду *Primula L.* – примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної, як перспективного джерела для отримання лікарських засобів, що проявляють протизапальну, відхаркувальну та антимікробну дію.

Мета та завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи було фармакогностичне дослідження трьох культивованих видів роду *Primula L.* – примули зубчастої (дрібнозубчастої), примули Юлії та примули скельної для виявлення нових перспективних джерел біологічно активних речовин, стандартизація сировини і одержаних субстанцій, встановлення їх фармакологічної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести фітохімічний аналіз листків, квіток та кореневищ з коренями примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної. Виявити основні групи БАР досліджуваної сировини;
- визначити кількісний вміст основних груп БАР у листках, квітках та кореневищах з коренями примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної;
- здійснити морфолого-анатомічний аналіз листків, квіток та підземних органів примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної;
- одержати субстанції з досліджуваної сировини;
- вивчити хімічний склад отриманих субстанцій та провести їх стандартизацію;
- розробити проекти методів контролю якості на нову лікарську рослинну сировину та одержані субстанції;

– дослідити токсикологічні та фармакологічні властивості отриманих субстанцій.

Об'єкт дослідження – комплексне фармакогностичне вивчення культивованих видів роду *Primula L.* (примули зубчастої (дрібнозубчастої) – *Primula denticulata* Smith, примули Юлії – *Primula juliae* Kusp., примули скельної – *Primula saxatilis* Kom.).

Предмет дослідження – порівняльне фармакогностичне і морфолого-анатомічне вивчення культивованих видів роду *Primula L.* – примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної; якісний та кількісний аналіз БАР надземних і підземних органів примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної; одержання фітосубстанції з досліджуваної лікарської рослинної сировини; вивчення їх гострої токсичності, відхаркувальної, протизапальної та антимікробної активностей.

Методи дослідження. При виконанні дисертаційної роботи були використані фармакопейні методи виявлення якісного складу і кількісного визначення основних БАР. Використовували методи хроматографічного аналізу – ТШХ, ГХ/МС, ВЕРХ та ПХ. Кількісний вміст аскорбінової кислоти, сапонінів та БАР фенольної природи досліджували спектрофотометричним методом на спектрофотометрі *Lambda 25* Perkin Elmer (США). Для дослідження органічних кислот використовували титриметрію.

Для вивчення морфологічної будови сировини використовували лупу та біокулярний мікроскоп МБС-9 та ІТЕМ: 2610 (об'єктиви $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, окуляр $10\times$). Мікрофотозйомки робили цифровою камерою Samsung PL50. Також використовували фармакологічні методи дослідження (*in vivo* та *in vitro*) та методи математичної статистики. Обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel 15,0. Використовували методи математичної статистики (обробка цифрових даних методом варіаційної статистики Ньюмана-Кейлса, непараметричного критерію Манна-Уїтні).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведено комплексне фармакогностичне дослідження надземних та підземних органів трьох культивованих видів роду *Primula L.* – *Primula denticulate* Smith, *Primula juliae* Kusp., *Primula saxatilis* Kom. Вивчено якісний склад і визначено кількісний вміст 9 класів сполук листків, квіток та підземних органів досліджуваних об'єктів, а саме: вуглеводів, жирних кислот та амінокислот, органічних кислот, в тому числі аскорбінової, фенольних сполук (кислот гідроксикоричних, флавоноїдів, дубильних речовин, антоціанів) та сапонінів. Серед яких уперше методом ВЕРХ у трьох досліджуваних об'єктах визначено індивідуальні фенольні сполуки: у листках та квітках – компоненти дубильних речовин (епігалокатехін, галокатехін, катехін, епікатехін, епікатехін галат, катехін галат) та вільні кислоти галову і елагову; у надземних та підземних органах індивідуальні гідроксикоричні кислоти (гідроксифенілоцтову, хлорогенову, розмаринову, кофейну, *n*-кумарову, ферулову, сирінгову, синапову, цинамову та хінну кислоти), флавоноїди (кверцетин, ізокверцитрин, лютеолін, апігенін, гіперозид, рутин, кемпферол) та кумарини (скополетин, умбеліферон, кумарин). Домінуючими серед дубильних речовин був

епігалокатехін – 3,21 % у примули скельної квітках та 1,25 % у п. зубчастої листках; серед гідроксикоричних кислот – розмаринова кислота у п. зубчастої квітках – 0,41 %; серед флавоноїдів – рутин у п. зубчастої листках і квітках (0,39 % та 0,42 %) та ізокверцитрин у п. зубчастої листках та квітках (0,44 % та 0,61 %) відповідно. Визначено амінокислотний склад листків та кореневищ з коренями, виявлено у всіх об'єктах по 16 амінокислот.

Уперше методом ГХ/МС встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст моноцукрів та сахарози. Найбільшу кількість цукрів ідентифіковано у примули Юлії листках – 7 цукрів. Домінуючою у всіх об'єктах є зв'язана D-глюкоза. Також встановлено жирокислотний склад сировини трьох видів примул, найбільша кількість яких ідентифікована у примули зубчастої квітках – 13 та сировині п. скельної – по 11 жирних кислот. Встановлено, що у всій сировині з ненасичених жирних кислот переважає лінолева та α -ліноленова, а з насичених – пальмітинова.

Уперше методом ТШХ визначили якісний склад вільних органічних кислот у надземних та підземних органах трьох видів примул, найбільшу кількість яких встановлено у примули зубчастої та п. Юлії листках – по 7 кислот; титриметричним методом визначено кількісний вміст вільних органічних кислот у перерахунку на кислоту яблучну, що домінує у примули скельної листках – 2,01 %. Вміст аскорбінової кислоти визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на абсолютно суху сировину і найбільший вміст її встановили у примули скельної листках – 1,55 %.

У листках і підземних органах у перерахунку на есцин, визначено кількісний вміст сапонінів, що домінують у примули зубчастої – 0,61 % і 1,79 % відповідно, і забезпечують відхаркувальну активність одержаних екстрактів.

Уперше досліджено морфолого-анатомічну будову стебла, квіток, листків та кореневищ з коренями примули зубчастої, п. Юлії і п. скельної та встановлено їх основні макро- і мікродіагностичні ознаки, які використані для ідентифікації сировини.

Одержано густі екстракти з примули зубчастої листків та кореневищ з коренями та визначено основні параметри контролю їх якості. Встановлено гостру токсичність досліджуваних екстрактів та доведено відхаркувальну, протизапальну і антимікробну дії. Найвищу протизапальну та антимікробну активності проявляв густий екстракт з примули зубчастої листків (екстрагент – 70 % етанол), а відхаркувальну – густий екстракт з п. зубчастої кореневищ з коренями (екстрагент – 40 % етанол). Стандартизацію екстрактів запропоновано проводити спектрофотометричним методом, з примули зубчастої листків за вмістом суми гідроксикоричних кислот (не менше 11,12 %) та вмістом сапонінів (не менше 3,81%), з кореневищ з коренями за вмістом сапонінів (не менше 4,13 %).

Одержано позитивне рішення на заявку на 2 патенти України на корисну модель «Спосіб одержання рослинної субстанції з протизапальною активністю» номер u201910344 та «Спосіб одержання рослинної субстанції з відхаркувальною активністю» номер u201910364.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведених комплексних фармакогностичних досліджень встановлено перспективність використання у медицині трьох культивованих видів роду *Primula L.* – *Primula denticulate* Smith, *Primula juliae* Kusn., *Primula saxatilis* Kom.

На нову лікарську рослину сировину розроблено проекти МКЯ «Примули зубчастої кореневища з коренями», «Примули зубчастої листки», «Примули скельної кореневища з коренями», «Примули скельної листки», «Примули Юлії кореневища з коренями», «Примули Юлії листки».

Серед трьох досліджуваних примул визначено найперспективніший об'єкт – примулу зубчасту, на основі листків та кореневищ з коренями якої створено два густі екстракти з відхаркувальною, протизапальною та антимикробною активностями; на отримані субстанції розроблено проекти МКЯ «Примули зубчастої листків екстракт густий» та «Примули зубчастої кореневищ з коренями екстракт густий».

Результати фармакогностичних досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедр ботаніки Національного фармацевтичного університету, кафедр фармацевтичної хімії та фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз даних джерел літератури щодо ботанічної характеристики, хімічного складу, особливостей використання рослин роду Примула у народній та науковій медицині. Мета, завдання, методики експериментальних досліджень визначено разом з науковим керівником.

Автором виявлено якісний склад і визначено кількісний вміст БАР примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної, здійснено статистичну обробку, аналіз та узагальнення одержаних результатів; досліджено морфолого-анатомічні особливості будови сировини примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної, розроблено проекти МКЯ на нову лікарську рослину сировину та одержані екстракти. Обґрунтовано технологію одержання примули зубчастої густих екстрактів з листків та з кореневищ з коренями, встановлено їх відхаркувальну, антимикробну та протизапальну активності.

Вивчення морфолого-анатомічних особливостей будови квіток, листків, стебла та кореневищ і коренів культивованих рослин роду Примула проведено за консультативної допомоги к. фарм. н., доцента кафедри ботаніки НФаУ Л. М. Сірої.

Дослідження відхаркувальної та протизапальної активностей примули зубчастої густих екстрактів з листків та кореневищ з коренями проводили на базі науково-дослідної лабораторії з доклінічного вивчення фармакологічних речовин кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України; антимикробної активності даних екстрактів – на

базі лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за участю та під керівництвом к. мед. наук, доцента Н. І. Ткачук.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Марчишин С. М., Сірою Л. М., Шостак Л. Г., Козачок С. С., Луканюк М. І., Довганюк Д. З., Стойко (Будняк) Л. І., Слободянюк Л. В., Козир Г. Р., Сохацьким В. І., Васендою М. М., Демидяк О. Л. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на II Міжнародній науково-практичній internet-конференції (Харків, 2016); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2016); 10th International Symposium on Chromatography of Natural Products, (Lublin, 2016); III Міжнародній науковій конференції (Березоточа, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016); VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); 86-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині», (Івано-Франківськ, 2017); 87-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині», (Івано-Франківськ, 2018); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії», (Тернопіль, 2019); Науково-практичній internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 2019).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського 23 грудня 2019 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 7 статей (5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у фаховому закордонному виданні), 8 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 231 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту складає 143 сторінки. Робота ілюстрована 35 таблицями і 94 рисунками. Перелік використаних джерел містить 175 найменувань, з яких кирилицею 128, латиницею – 47.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Ботанічна характеристика, хімічний склад, використання у народній та науковій медицині культивованих видів роду *Primula L.* (огляд літератури)

Проведений аналіз та систематизація джерел літератури за темою дисертаційної роботи показали, що рід *Primula L.* – один з найчисленніших родів рослин світової флори та за даними різних авторів налічує від 400 до 550 видів різних за фармакогностичними ознаками, умовами та місцем зростання, періодом та тривалістю цвітіння і має значний інтерес для медичної та фармацевтичної індустрії, завдяки наявності комплексу БАР, що зумовлює ряд соціально необхідних фармакологічних властивостей. У флорі України зростає шість видів примули: *P. veris L.*, *P. vulgaris* Huds., *P. elatior* (L.) Hill., *P. farinosa L.*, *P. halleri* J. Gmel., *P. minima L.*, три з них занесено до Червоної книги України. Рослини роду Примула є джерелом тритерпенових сапонінів, фенольних сполук, вітаміну С, органічних кислот, вуглеводів, жирних та амінокислот, мікроелементів. Рослини даного роду проявляють відхаркувальну, знеболювальну, сечогінну, потогінну, протизапальну, загально зміцнювальну та ін. дії. На даний час досліджено хімічний склад та фармакологічну дію таких представників роду Примула, як *Primula veris* і *Primula elatior*. В Україні з лікувальною метою використовується лише первоцвіт весняний, інші види – лише в народній медицині. З огляду на досвід народної медицини і дані експериментальних досліджень, обґрунтованим являється дослідження маловивчених видів роду Примула, які мають достатню сировинну базу та можуть бути перспективними з точки зору культивування: примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної. Хімічний склад даних видів є не вивченим, інформація в джерелах літератури щодо фармакогностичних досліджень відсутня, що створює передумови для їх комплексного фармакогностичного дослідження з метою подальшого створенням на основі їх БАР нових безпечних та ефективних лікарських рослинних препаратів.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами для досліджень були надземні та підземні органи трьох культивованих видів роду *Primula L.* – примули зубчастої (дрібнозубчастої) (*Primula denticulata* Smith), примули Юлії (*Primula juliae* Kusn.) та примули скельної (*Primula saxatilis* Kom.). Сировину заготовляли на науково-дослідних ділянках відділу квітничково-декоративних рослин Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (листки та квітки заготовляли під час цвітіння у квітні-травні, кореневища з коренями – восени, після відмирання надземної частини рослини) протягом 2014-2018 рр.

Для проведення досліджень були використані такі методи: фізичні, фізико-хімічні, хімічні, технологічні, макро- та мікроскопічні, мікробіологічні, фармакологічні та методи математичної статистики.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин у надземних і підземних органах примули зубчастої, п. Юлії, п. скельної

При проведенні попереднього фітохімічного аналізу досліджуваної сировини встановлено наявність полісахаридів, амінокислот, флавоноїдів, дубильних речовин, сапонінів, кислот органічних та гідроксикоричних.

Визначення вмісту кислот органічних та аскорбінової. Якісний склад вільних органічних кислот визначали методом ТШХ. Спільною для сировини трьох досліджуваних об'єктів є яблучна кислота, а також щавлева, окрім п. Юлії квіток. Кількісний вміст суми вільних органічних кислот досліджували титриметричним методом у перерахунку на яблучну кислоту, а кислоти аскорбінової – спектрофотометричним методом (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст вільних органічних та аскорбінової кислот у сировині примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної (вірогідність похибки $P < 0,05$)

Сировина	Кількісний вміст, % в перерахунку на абсолютно суху сировину ($m=5$)	
	органічні кислоти	аскорбінова кислота
ПЗ листки	1,97 ± 0,01	1,19 ± 0,03
ПЗ квітки	1,68 ± 0,09	0,72 ± 0,03
ПЗ кореневище з коренями	1,33 ± 0,04	0,53 ± 0,02
ПЮ листки	1,48 ± 0,01	1,46 ± 0,04
ПЮ квітки	1,33 ± 0,05	1,25 ± 0,05
ПЮ кореневище з коренями	1,01 ± 0,01	0,44 ± 0,02
ПС листки	2,01 ± 0,11	1,55 ± 0,06
ПС квітки	1,75 ± 0,05	1,09 ± 0,04
ПС кореневище з коренями	1,34 ± 0,06	0,51 ± 0,01

Визначення кислот жирних. Методом ГХ/МС у сировині трьох видів примул встановлено вміст жирних кислот: ПЗ листки містять 9, квітки – 13, кореневище з коренями – 10; ПЮ листки – 7, квітки та кореневище з коренями по 10; надземні та підземні органи ПС містять по 11 жирних кислот. З ненасичених жирних кислот переважає лінолева, що домінує у ПЗ кореневищах з коренями – 70,49 мг/г, ПЮ та ПЗ листках – 51,9 мг/г, 43,96 мг/г відповідно, а також α -ліноленова, що домінує у ПЗ листках – 88,63 мг/г; з насичених жирних кислот переважає пальмітинова, що домінує у ПЗ та ПЮ листках – 46,27 мг/г, 45,16 мг/г відповідно.

Визначення вуглеводів. Методом ГХ/МС встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст моноцукрів та сахарози. У ПЗ листках виявлено 6 цукрів, у квітках – 5; у ПЮ листках – 7 цукрів, у квітках – 5; у ПС листках – 5, у квітках – 6 цукрів. Спільними для сировини трьох досліджуваних об'єктів є зв'язані D-глюкоза і D-галактоза. Домінуючою у всіх об'єктах є зв'язана D-глюкоза, що домінує у ПЗ листках – 1101,52 мг/кг та ПЮ квітках – 808,91 мг/кг.

Визначення амінокислот. Методом ВЕРХ встановлено вміст амінокислот у листках та кореневищах з коренями трьох видів примул та виявлено по 16 амінокислот (табл. 2-3).

Серед замінних амінокислот у примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної листках переважає глутамінова (19,61 мкг/мг, 17,67 мкг/мг та 15,39 мкг/мг) відповідно, а серед незамінних – лейцин (10,25 мкг/мг, 9,51 мкг/мг та 8,31 мкг/мг). У ПЗ, ПЮ та ПС кореневищах з коренями кількісно домінує аргінін (14,40 мкг/мг, 2,27 мкг/мг та 10,41 мкг/мг) відповідно, що є напівнезамінною амінокислотою.

Таблиця 2

Вміст амінокислот у примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної листках

АК	ПЗ листки, мкг/мг		ПЮ листки, мкг/мг		ПС листки, мкг/мг	
	ВАК	ЗАК	ВАК	ЗАК	ВАК	ЗАК
Аспарагінова к-та	1,35	9,96	0,95	10,47	3,78	6,37
Глутамінова к-та	3,38	16,23	1,11	16,55	4,74	10,65
Серин	0,52	4,46	0,52	4,23	1,21	3,01
Гістидин**	0,14	3,32	0,36	2,98	0,43	2,34
Гліцин	0,32	6,72	0,22	6,48	2,08	3,93
Треонін*	0,38	5,08	0,58	4,61	0,99	3,38
Аргінін**	0,76	6,10	4,84	2,89	1,42	3,94
Аланін	1,70	5,76	2,18	4,81	2,42	3,66
Тирозин**	0,25	2,96	0,44	2,58	0,65	1,88
Валін*	0,43	5,51	0,75	4,89	1,08	3,86
Метіонін*	0,06	0,58	0,07	0,74	0,16	0,62
Фенілаланін*	0,50	6,16	0,75	5,52	1,10	4,24
Ізолейцин*	0,27	5,76	0,63	5,17	0,89	4,09
Лейцин*	0,39	9,86	0,61	8,91	1,38	6,93
Лізин*	0,36	8,65	0,60	7,90	1,32	6,57
Пролін	0,26	5,64	0,29	5,01	1,18	3,73
Загальний вміст замінних АК	7,53	48,77	5,27	47,55	15,41	31,35
Загальний вміст незамінних АК	3,54	53,93	9,63	46,19	9,42	37,85

Примітка. * – незамінні амінокислоти, ** – напівнезамінні амінокислоти

**Вміст амінокислот у примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної
кореневищах з коренями**

АК	ПЗ кореневище з коренями, мкг/мг		ПЮ кореневище з коренями, мкг/мг		ПС кореневище з коренями, мкг/мг	
	ВАК	ЗАК	ВАК	ЗАК	ВАК	ЗАК
Аспарагінова к-та	2,05	0,82	0,88	0,06	0,48	0,34
Глутамінова к-та	0,06	0,29	0,04	0,07	0,03	0,13
Серин	0,52	0,62	0,10	0,44	0,09	0,90
Гістидин**	0,80	0,43	0,10	0,65	0,26	0,67
Гліцин	0,12	2,52	0,04	1,65	0,10	2,49
Треонін*	0,41	0,27	0,09	0,18	0,09	0,50
Аргінін**	13,42	0,97	1,88	0,39	9,94	0,48
Аланін	1,33	0,04	0,23	0,31	0,78	0,36
Тирозин**	0,09	0,44	0,03	0,25	0,08	0,40
Валін*	0,52	0,74	0,24	0,57	0,17	0,79
Метіонін*	0,06	0,38	н/в	0,32	0,04	0,33
Фенілаланін*	0,06	0,66	0,04	0,41	0,08	0,52
Ізолейцин*	0,07	0,78	0,08	0,43	0,12	0,61
Лейцин*	0,05	1,39	0,03	0,80	0,08	1,11
Лізин*	0,17	0,47	н/в	1,59	0,37	0,30
Пролін	н/в	0,81	0,08	0,78	0,11	0,57
Загальний вміст замісних АК	4,08	5,1	1,37	3,31	1,59	4,79
Загальний вміст незамінних АК	15,65	6,53	2,49	5,59	11,23	5,71

Примітка. н/в – не виявлено, * – незамінні амінокислоти, ** – напівнезамінні амінокислоти

Дослідження фенольних сполук. У надземних та підземних органах досліджуваних об'єктів спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст речовин фенольної природи: суму фенольних сполук у перерахунку на кислоту галову (при $\lambda=270$ нм); гідроксикоричних кислот у сировині ПЗ та ПЮ листках у перерахунку на кислоту розмаринову (при $\lambda=505$ нм), у ПЮ квітках та кореневищах з коренями і сировині ПС у перерахунку на кислоту хлорогенову (при $\lambda=327$ нм); флавоноїдів у сировині ПЗ та ПЮ у перерахунку на рутин (при $\lambda=415$ нм), у сировині ПС у перерахунку на апігенін (при $\lambda=393$ нм); вміст танінів у перерахунку на пірогалол (при $\lambda=760$ нм); вміст поліфенолів у перерахунку на пірогалол (при $\lambda=760$ нм); вміст антоціанів у квітках ПЗ, ПЮ та ПС у перерахунку на ціанідин-3-О-глюкозид хлорид (при $\lambda=528$ нм) (табл. 4).

**Кількісний вміст суми речовин фенольної природи у сировині примули
зубчастої, п. Юлії та п. скельної**

БАР	Кількісний вміст, % в перерахунку на абсолютно суху сировину (m=5)								
	<i>Primula denticulata</i> Smith			<i>Primula juliae</i> Kusn.			<i>Primula saxatilis</i> Kom.		
	листки	квітки	кореневища з коренями	листки	квітки	кореневища з коренями	листки	квітки	кореневища з коренями
Сума фенольних сполук	5,20± 0,03	4,98± 0,02	1,11± 0,02	5,06± 0,02	4,90± 0,02	1,46± 0,01	5,47± 0,03	6,24± 0,02	0,87± 0,01
Сума гідрокси-коричних кислот	4,20± 0,02	3,74± 0,01	2,01± 0,01	3,96± 0,02	4,63± 0,02	1,49± 0,01	6,24± 0,03	4,98± 0,02	2,40± 0,01
Суми флавоноїдів	4,64± 0,02	4,32± 0,01	0,08± 0,01	3,91± 0,04	3,85± 0,02	1,09± 0,01	2,19± 0,01	3,06± 0,02	0,29± 0,01
Таніни	2,35± 0,01	1,80± 0,01	1,64± 0,01	1,61± 0,01	1,46± 0,01	1,11± 0,02	2,38± 0,01	2,38± 0,01	1,64± 0,01
Поліфеноли	8,01± 0,01	7,94± 0,01	7,32± 0,01	7,43± 0,01	7,21± 0,01	5,24± 0,04	8,95± 0,01	8,86± 0,01	7,35± 0,01
Антоціани	–	1,08± 0,03	–	–	1,12± 0,03	–	–	0,95± 0,02	–

Примітка. Вірогідність похибки $p < 0,05$; « – » – не визначали

Методом ВЕРХ встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст індивідуальних сполук фенольної природи (рис. 1-3).

У найбільшій кількості в ПЗ листках містяться епігалокатехін, ізокверцитрин та *n*-кумарова кислота – 1,25 %, 0,44 % та 0,07 % відповідно, у квітках – епігалокатехін, ізокверцитрин та розмаринова кислота (0,35 %, 0,61 % та 0,41 %) відповідно, у кореневищах з коренями – рутин (0,016 %) та хлорогенова кислота (0,005 %); у ПЮ листках – галокатехін, апігенін та *n*-кумарова кислота (0,92 %, 0,32 % та 0,01 %) відповідно, у квітках – епігалокатехін, апігенін та хлорогенова кислота (0,46 %, 0,37 % та 0,28 %) відповідно, у кореневищах з коренями – рутин (0,05 %) та хлорогенова кислота (0,004 %); у ПС листках –

епігалокатехін, апігенін та кофейна кислота (0,45 %, 0,17 % та 0,27 %) відповідно, у квітках – епігалокатехін, апігенін та хлорогенова кислота (3,21 %, 0,25 % та 0,19 %) відповідно, у кореневищах з коренями рутин (0,014 %) та ферулова кислота (0,006 %).

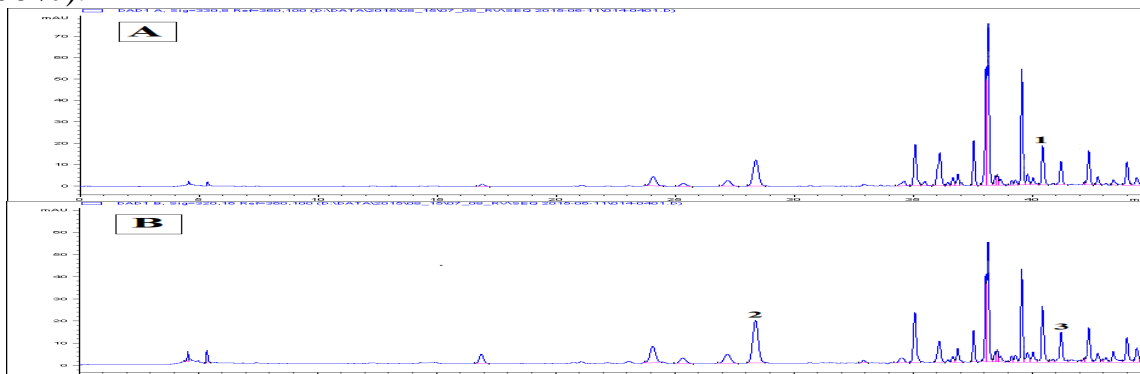


Рис. 1. ВЕРХ-хроматограма гідроксикоричних кислот ПЗ листків при А) $\lambda = 330$ нм та В) $\lambda = 320$ нм: 1 – розмаринова, 2 – *n*-кумарова, 3 – ферулова

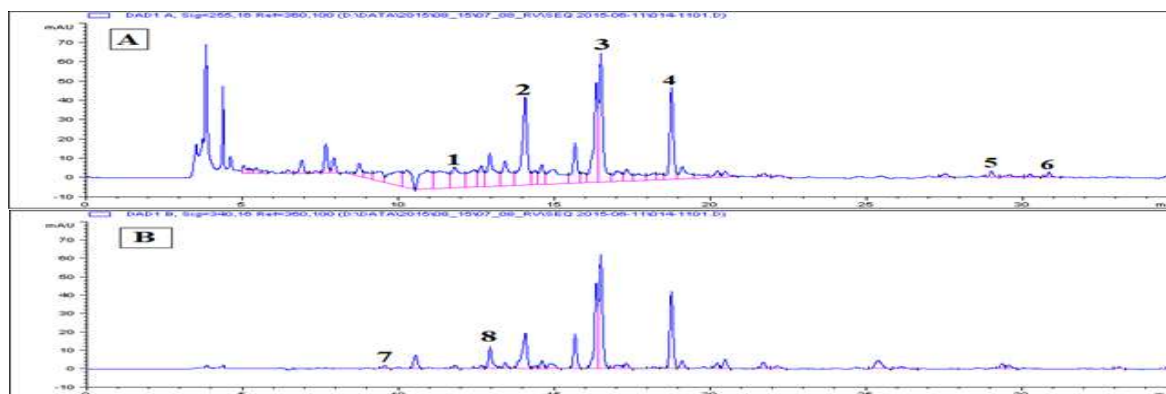


Рис. 2. ВЕРХ-хроматограма флавоноїдів та кумаринів ПЗ листків при А) $\lambda = 255$ нм та В) $\lambda = 340$ нм: 1 – гіперозид, 2 – рутин, 3 – ізокверцитрин, 4 – лютеолін, 5 – кумарин, 6 – кемпферол, 7 – скополетин, 8 – апігенін

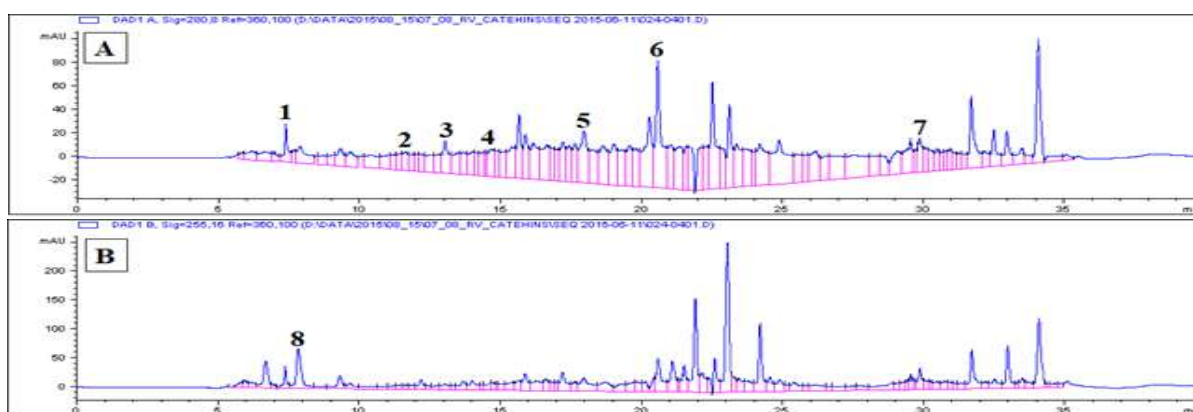


Рис. 3. ВЕРХ-хроматограми компонентів дубильних речовин ПЗ листків А) $\lambda = 280$ нм: 1 – кислота галова, 2 – галокатехін, 3 – катехін, 4 – епігалокатехін, 5 – епікатехін, 6 – катехін галат, 7 – епікатехін галат; В) – $\lambda = 255$ нм: 8 – кислота елагова

Визначення сапонінів. Спектрофотометричним методом, у перерахунку на есцин (при $\lambda=381$ нм), встановлено кількісний вміст сапонінів у листках і підземних органах примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної – $(0,61 \pm 0,03) \%$ і $(1,79 \pm 0,06) \%$; $(0,32 \pm 0,02) \%$ і $(0,98 \pm 0,04) \%$; $(0,45 \pm 0,02) \%$ і $(1,54 \pm 0,07) \%$ відповідно.

Морфолого-анатомічний аналіз надземних та підземних органів примул зубчастої, п. Юлії та п. скельної

Проведено дослідження морфолого-анатомічних особливостей будови стебла, квітки, листків та кореневищ з коренями примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної, визначено основні діагностичні ознаки морфологічної та анатомічної будови. Основні морфологічні ознаки ПЗ, ПЮ та ПС представлено на рисунках 4А, 4Б, 4В відповідно.



Рис. 4. Зовнішній вигляд примул: А – зубчастої (*Primula denticulate* Smith), Б – Юлії (*Primula juliae* Kuhn.), В – скельної (*Primula saxatilis* Kom.)

Характерними анатомічними діагностичними ознаками ПЗ є: листкова пластинка дорзовентральна, гіпостоматична; нижня епідерма містить продихи аномоцитного типу, багато спеціалізованих клітин з помаранчевим секретом та густо вкрита волосками двох типів (рис. 5); верхня епідерма без продихів (рис. 6).

Квітка – чашечка, продихи і волоски відсутні; містить багато темних секреторних ідіобластів, жилки з членистими молочниками з жовтуватим секретом. Віночок з секреторними клітинами.

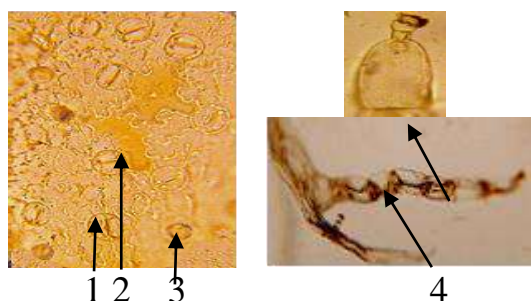


Рис. 5. Нижня епідерма листка ПЗ: 1 – продихи епідерми між жилок, 2 – клітини з секретом, 3 – залозисті дрібні волоски, 4 – багатоклітинні довгі головчасті волоски

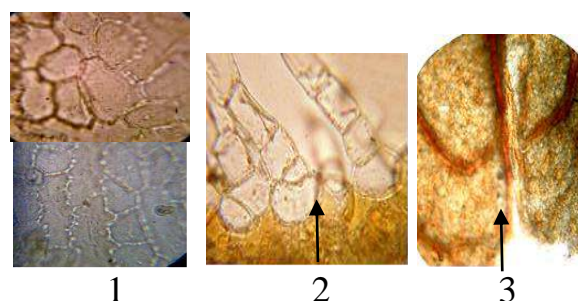


Рис. 6. Верхня епідерма і зубчик листка ПЗ: 1 – епідермальні клітини, 2 – багатоклітинні волоски по краю пластинки, 3 – молочники вздовж жилок

Характерними анатомічними діагностичними ознаками ПЮ є: листкова пластинка дорсовентральна, амфістоматична; клітини нижньої епідерми містять секретуючі клітини з жовтуватим вмістом, продихів багато, серед основних клітин рівномірно розподілені залозисті волоски (рис. 7); верхня епідерма – продихів мало, багато залозистих волосків (рис. 8). Епідермальні й субепідермальні клітини з яскраво-помаранчевим вмістом. Частина квітки: епідерма відгину пелюсток сосочкоподібна, клітини епідерми трубки продовгуваті, тонкі. Містяться членисті молочники з жовто-помаранчевим вмістом.

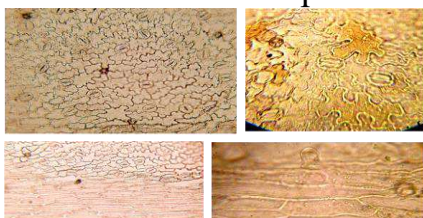


Рис. 7. Нижня епідерма листка ПЮ

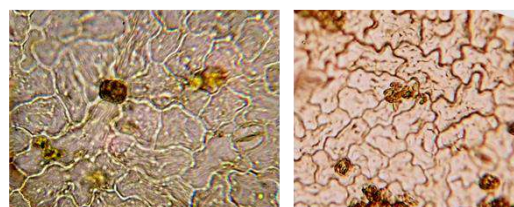


Рис. 8. Верхня епідерма листка ПЮ

Характерними анатомічними діагностичними ознаками ПС є: листкова пластинка тонка, дорсовентральна, рясно опушена. Нижня епідерма з невеликою кількістю продихів аномоцитного типу (рис. 9). Клітини верхньої епідерми крупніші, їх бічні стінки менш звивисті або прямі, з багатоклітинними довгими волосками. Верхівка листкової пластинки з гідатою (рис. 10).

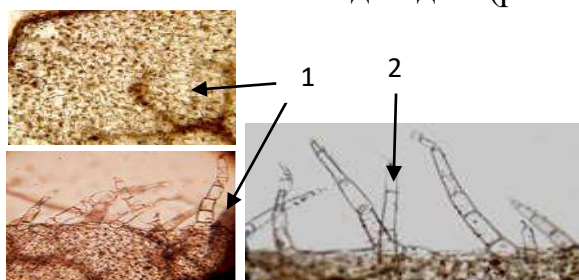


Рис. 9. Нижня сторона і край листкової пластинки ПС: 1 – нижня епідерма з продихами, 2 – епідерма з волосками по краю пластинки

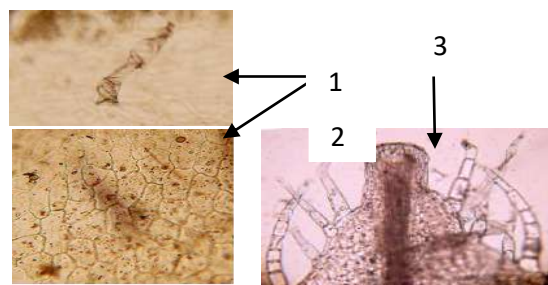


Рис. 10. Верхня сторона і верхівка листкової пластинки ПС: 1 – епідермальні клітини, 2 – криючі волоски, 3 – гідатода

Приквіткові листочки і чашечка зовні опушені типовими криючими волосками епідерми. Зовнішня епідерма чашечки з великими округлими продихами, базисні клітини з тонкими, звивистими оболонками.

Загальними ознаками для всіх видів є коротке кореневище з численними придатковими і бічними коренями різного забарвлення; безпучкова анатомічна будова кореневища; мезодерма широка, добре розвинута.

Індивідуальними ознаками анатомічної будови кореневища з коренями є: для ПЗ – корок багат шаровий, паренхіма кори і серцевини містить ідіобласти з яскраворудим, світло-коричневим і майже червоним секретом; мезодерма – дуже дрібні крохмальні зерна і поодинокі призматичні кристали кальцій оксалату (рис. 11А); для ПЮ – у кореневищі дуже багато секреторних клітин з блідо-брунатним або яскравим забарвленням; покривна тканина коренів – одношарова екзодерма, клітини заповнені яскраво-оранжевою речовиною; центральний циліндр набагато менший за кору, без

механічних елементів (рис. 11Б); для ПС – у кореневищах з коренями паренхіма вторинної ксилеми виконує роль запасуючої тканини; містяться дрібні прості алейронові зерна; центральну частину займає несправжня серцевина (рис. 11В).

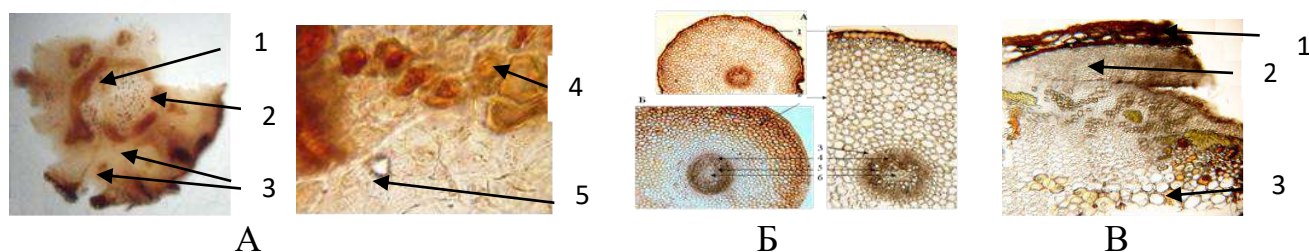


Рис. 11. Фрагменти зрізів кореневищ: А – ПЗ: 1 – серцевина, 2 – провідна зона, 3 – відростки коренів, 4 – секреторні структури, 5 – кристали кальцій оксалату; Б – ПЮ: А – молодого, Б – старішого: 1 – покривна екзодерма, 2 – паренхіма мезодерми, 3 – ендодерма, 4 – флоема, 5 – ксилема, 6 – серцевинна паренхіма; В – ПС: 1 – покривна тканина з секреторними вмістищами, 2 – вторинна кора, 3 – секреторні ідіобласти

Одержання субстанцій з примули зубчастої листків і кореневищ з коренями та вивчення їх фармакологічних активностей

Враховуючи якісний склад та кількісний вміст індивідуальних сполук фенольної природи (флавоноїдів, дубильних речовин та гідроксикоричних кислот), вміст сапонінів та сировинний потенціал, вважали за необхідне одержати субстанції з примули зубчастої листків та кореневищ з коренями і провести їх фармакологічне дослідження.

Для одержання рослинних екстрактів з ПЗ листків та з кореневищ з коренями з максимальним вмістом БАР визначено оптимальні умови екстрагування.

Бісмацерацією отримано густі екстракти з примули зубчастої листків та кореневищ з коренями. Як екстрагент, що вилучає максимальну кількість БАР (суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот, суми фенольних сполук та сапонінів), для ГЕЛ обрано 70 % етанол, а для ГЕК – 40 % етанол (табл. 5-6).

Таблиця 5

Вміст суми фенольних сполук, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та сапонінів від виду екстрагента у згущених витяжках з листків примули зубчастої (вірогідність похибки $p < 0,05$)

Група БАР	Вода очищена- вода очищена	Етанол 10 % - вода очищена	Етанол 20 % - вода очищена	Етанол 30 % - вода очищена	Етанол 40 % - вода очищена	Етанол 50 % - вода очищена	Етанол 60 % - вода очищена	Етанол 70 % - вода очищена
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сума ГКК, %	6,77 ± 0,21	7,12 ± 0,18	7,38 ± 0,22	9,11 ± 0,14	10,15 ± 0,17	10,97 ± 0,26	9,86 ± 0,15	11,12 ± 0,18
Сума флавоноїдів, %	5,24 ± 0,11	5,98 ± 0,17	6,17 ± 0,13	6,93 ± 0,23	7,65 ± 0,14	8,03 ± 0,11	8,19 ± 0,16	9,21 ± 0,25

Продовж. табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сума фенольних сполук, %	6,18 ± 0,14	6,69 ± 0,19	7,13 ± 0,26	8,91 ± 0,24	10,83 ± 0,11	10,12 ± 0,18	11,48 ± 0,14	13,14 ± 0,16
Сума сапонінів, %	1,72 ± 0,09	2,11 ± 0,13	2,48 ± 0,11	2,86 ± 0,15	2,93 ± 0,12	3,06 ± 0,14	2,94 ± 0,11	3,81 ± 0,09

Таблиця 6

Вміст суми фенольних сполук, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот та сапонінів від виду екстрагента у згущених витяжках з кореневищ з коренями примули зубчастої (вірогідність похибки $p < 0,05$)

Назва речовини	Водаочищена- вода очищена	Етанол 10 % - вода очищена	Етанол 20 % - вода очищена	Етанол 30 % - вода очищена	Етанол 40 % - вода очищена	Етанол 50 % - вода очищена	Етанол 60 % - вода очищена	Етанол 70 % - вода очищена
Сума ГКК, %	3,17 ± 0,18	3,57 ± 0,15	4,03 ± 0,20	3,78 ± 0,11	5,09 ± 0,23	4,98 ± 0,19	4,16 ± 0,17	3,89 ± 0,11
Сума флавоноїдів, %	0,18 ± 0,02	0,26 ± 0,05	0,74 ± 0,07	0,98 ± 0,04	1,37 ± 0,06	1,15 ± 0,07	0,94 ± 0,03	1,35 ± 0,09
Сума фенольних сполук, %	2,08 ± 0,11	2,77 ± 0,14	3,72 ± 0,19	4,11 ± 0,09	4,89 ± 0,21	3,66 ± 0,11	3,98 ± 0,16	4,04 ± 0,14
Сума сапонінів, %	2,71 ± 0,05	3,14 ± 0,15	3,28 ± 0,07	3,16 ± 0,10	4,13 ± 0,09	3,96 ± 0,06	4,04 ± 0,11	3,89 ± 0,08

Вихід ГЕЛ склав 20,34 %, ГЕК – 23,16 %. Стандартизацію ГЕЛ запропоновано проводити за вмістом суми гідроксикоричних кислот (не менше 11,12 %) та за вмістом сапонінів (не менше 3,81%), ГЕК – за вмістом сапонінів (не менше 4,13 %).

Досліджено фармакологічну активність отриманих густих екстрактів. При вивченні гострої токсичності їх віднесено до V класу токсичності сполук (практично нетоксичні речовини – $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг).

На моделі карагенінового набряку встановлено протизапальні властивості густих екстрактів з примули зубчастої листків та з кореневищ з коренями. Найвищу активність проявив ГЕЛ у дозі 200 мг/кг, яка становила 31,6 %, і була у 2,2 рази менше активності референс-препарату натрію диклофенаку (табл. 7).

Вплив густого екстракту з примули зубчастої листків на об'єм лапки щурів на моделі карагенінового набряку стопи ($M \pm m$, $n=5$)

Експериментальні групи	1 год		2 год		3 год	
	приріст об'єму стопи, мм ³	АЕА, %	приріст об'єму стопи, мм ³	АЕА, %	приріст об'єму стопи, мм ³	АЕА, %
0,1 мл 1% р-ну карагеніну (контроль)	144,3±51,9	–	216,9±28,8	–	515,6±52,7	–
ГЕЛ, 50 мг/кг	141,5±12,1	1,91	207,9±18,4	4,15	465,7±118,1	9,68
ГЕЛ, 100 мг/кг	137,1±44,1	4,97	202,3±2,53	6,74	434,7±99,5	15,7
ГЕЛ, 150 мг/кг	125,9±12,9	12,7	186,6±31,2	13,9	389,1±63,4*	24,5
ГЕЛ, 200 мг/кг	115,3±11,5	20,1	157,6±19,5*	27,4	352,8±52,9*	31,6
Натрію диклофенак, 8 мг/кг	114,7±26,8*	20,5	125,2±32,8*	42,3	153,6±19,8*	70,2

Примітка. * – достовірна різниця ($p < 0,05$) відносно контролю

Відхаркувальну дію густих екстрактів з примули зубчастої листків, з кореневищ з коренями та препарату порівняння – крапель «Геделікс» вивчали за їх впливом на секреторну функцію бронхів та активність моторики в'язчастого епітелію. Встановлено, що густі екстракти примули зубчастої мають досить високу здатність секретувати мокроту, найкращий результат показали екстракти в дозі 200 мг/кг. Зокрема, секреторна здатність ГЕК становила 178,8 %, ГЕЛ – 150,4 %, що майже відповідає препарату порівняння (159,2 %) (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив густих екстрактів з примули зубчастої листків та кореневищ з коренями на секреторну функцію бронхів

Групи тварин ($n=5$)	Доза, мг/кг	Оптична густина, од. опт. щіл.	Здатність секретувати мокроту, %
Контроль		0,173 ± 0,020#	100
ГЕЛ	50 мг/кг	0,363 ± 0,042*#	110,4
ГЕЛ	100 мг/кг	0,371 ± 0,028*#	114,7
ГЕЛ	150 мг/кг	0,395 ± 0,045*#	128,9
ГЕЛ	200 мг/кг	0,419±0,010*	150,4
ГЕК	50 мг/кг	0,382±0,029*#	121,1
ГЕК	100 мг/кг	0,397±0,040*#	130,0
ГЕК	150 мг/кг	0,410±0,042*#	137,5
ГЕК	200 мг/кг	0,481±0,045*#	178,8
«Геделікс» краплі	200 мг/кг	0,447 ± 0,028*	159,2

Примітка. * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно контролю, # – достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно препарату порівняння («Геделікс» краплі)

Дослідження відхаркувального ефекту, які проведені на моделі ізольованої трахеї щура, показали, що обидва екстракти проявили виразну дозозалежну дію. Відхаркувальна активність ГЕК переважала таку активність екстракту, отриманого з листків. За величиною відхаркувальної дії ГЕК у дозі 200 мг/кг (45 %) співставлявся з «Геделікс» краплями (44,6%) (табл. 9).

Таблиця 9

Вплив густого екстракту з кореневищ з коренями примули зубчастої на час просування макових зернят по війчастому епітелію трахеї щурів

Групи тварин (n=5)	Доза, мг на 250 мл інкубаційної суміші	Час просування макового зернятка по війчастому епітелію трахеї щура, хв
Контроль (розчин Тіроде)		22,6 ± 0,66
ГЕК	50	19,2±0,36* (14,9%)
ГЕК	100	17,8±0,50* (21,0%)
ГЕК	150	13,3±0,70* (40,9%)
ГЕК	200	12,4 ± 0,64* (45,0%)
Краплі «Геделікс»	200	12,5 ± 0,32* (44,6%)

Примітка. * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно контролю

Досліджено антимікробну активність ГЕЛ та ГЕК з примули зубчастої. Доведено, що більш виражені антимікробні властивості показав ГЕЛ. По відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Corynebacterium* spp. він проявляв виражену бактерицидну дію.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукових завдань, а саме комплексне фармакогностичне дослідження трьох культивованих видів роду *Primula* L. – примули зубчастої (*Primula denticulate* Smith), п. Юлії (*Primula juliae* Kusn.), п. скельної (*Primula saxatilis* Kom.) як перспективних джерел БАР, стандартизація сировини і одержаних субстанцій.

1. Проведено аналіз джерел літератури для встановлення актуальності дослідження видів роду *Primula* L. як перспективних лікарських рослин. Встановлено у примули дрібнозубчастої, п. Юлії та п. скельної листках, квітках та кореневищах з коренями наявність кислот органічних та аскорбінової, вуглеводів, жирних та амінокислот, речовин фенольного характеру (кислот гідроксикоричних, флавоноїдів, кумаринів, конденсованих дубильних речовин, антоціанів), тритерпенових сапонінів, які забезпечують їх фармакологічну активність.

2. Спектрофотометричним методом у примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної визначено кількісний вміст сполук фенольної природи: суми фенольних сполук (у листках – 5,20 %, 5,06 %, 5,47 %; у квітках – 4,98 %, 4,90 %, 6,24 %; у кореневищах з коренями – 1,11 %, 1,46 %, 0,87 %); суми гідроксикоричних кислот (у листках – 4,20 %, 3,96 %, 6,24 %; у квітках – 3,74 %, 4,63 %, 4,98 %; у кореневищах з коренями – 2,01 %, 1,49 %, 2,40 %); суми флавоноїдів (у листках – 4,64 %, 3,91 %, 2,19 %; у квітках – 4,32 %, 3,85 %, 3,06 %; у кореневищах з коренями – 0,08 %, 1,09 %, 0,29 %); танінів (у листках – 2,35 %, 1,61 %, 2,38 %; у квітках – 1,80 %, 1,46 %, 2,38 %; у кореневищах з коренями – 1,64 %, 1,11 %, 1,64 %); поліфенолів (у листках – 8,01 %, 7,43 %, 8,95 %; у квітках – 7,94 %, 7,21 %, 8,86 %; у кореневищах з коренями – 7,32 %, 5,24 %, 7,35 % відповідно). У квітках визначено кількісний вміст антоціанів – 1,08 %, 1,12 %, 0,95 % відповідно. У листках і підземних органах трьох видів примул у перерахунку на есцин, встановлено кількісний вміст сапонінів – $(0,61 \pm 0,03)$ % і $(1,79 \pm 0,06)$ %; $(0,32 \pm 0,02)$ % і $(0,98 \pm 0,04)$ %; $(0,45 \pm 0,02)$ % і $(1,54 \pm 0,07)$ % відповідно.

3. Методом ВЕРХ у трьох досліджуваних об'єктах визначено індивідуальні фенольні сполуки: у листках та квітках – компоненти дубильних речовин (епігалокатехін, галокатехін, катехін, епікатехін, епікатехін галат, катехін галат) та вільні кислоти галову і елагову; у надземних та підземних органах індивідуальні гідроксикоричні кислоти (гідроксифенілоцтову, хлорогенову, розмаринову, кофейну, *n*-кумарову, ферулову, сирінгову, синапову, цинамову та хінну кислоти), флавоноїди (кверцетин, ізокверцитрин, лютеолін, апігенін, гіперозид, рутин, кемпферол) та кумарини (скополетин, умбеліферон, кумарин). Встановлено амінокислотний склад примули зубчастої, п. Юлії, п. скельної листків та кореневищ з коренями, ідентифіковано по 16 амінокислот. Серед замінних амінокислот у листках переважає глутамінова, серед незамінних – лейцин. У кореневищах з коренями кількісно домінує аргінін.

4. Визначено кількісний вміст суми вільних органічних та аскорбінової кислот у надземних та підземних органах трьох видів примул. Вміст суми вільних кислот органічних у перерахунку на кислоту яблучну становив: у ПЗ листках – 1,97 %, квітках – 1,68 %, кореневищах з коренями – 1,33 %; у ПЮ листках – 1,48 %, квітках – 1,33 %, кореневищах з коренями – 1,01 %; у ПС листках – 2,01 %, квітках – 1,75 %, кореневищах з коренями – 1,34 %; вміст кислоти аскорбінової: у ПЗ листках – 1,19 %, квітках – 0,72 %, у кореневищах з коренями – 0,53 %; у ПЮ листках – 1,46 %, квітках – 1,25 %, у кореневищах з коренями – 0,44 %; у ПС листках – 1,55 %, квітках – 1,09 %, у кореневищах з коренями – 0,51 %. Спільними органічними кислотами для сировини трьох досліджуваних об'єктів є яблучна кислота, та шавлева, окрім ПЮ квіток.

5. Методом ГХ/МС встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст моноцукрів та сахарози. У примули зубчастої листках виявлено 6 цукрів, у квітках – 5; у ПЮ листках ідентифіковано 7 цукрів, у квітках – 5; у ПС листках – 5 цукрів, у квітках – 6. У сировині примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної встановлено вміст жирних кислот: п. зубчастої листки містять 9 жирних кислот, квітки – 13, кореневище з коренями – 10; п. Юлії листки – 7 жирних кислот, квітки та кореневище з коренями по 10; надземні та підземні органи п. скельної містять по 11 жирних кислот. Домінуючими з ненасичених жирних кислот переважає α -ліноленова кислота – у

примули зубчастої листках (88,63 мг/г), з насичених жирних кислот переважає пальмітинова, що домінує у ПЗ та ПЮ листках – 46,27 мг/г, 45,16 мг/г відповідно.

6. Досліджено морфолого-анатомічні особливості будови примул зубчастої, п. Юлії та п. скельної стебла, квітки, листків та кореневищ з коренями, визначено основні діагностичні ознаки морфологічної та анатомічної будови, що використано для ідентифікації та стандартизації даних видів рослинної сировини. Розроблено проекти МКЯ «Примули зубчастої кореневища з коренями», «Примули зубчастої листки», «Примули скельної кореневища з коренями», «Примули скельної листки», «Примули Юлії кореневища з коренями», «Примули Юлії листки».

7. Методом бісмацерації отримано модельні густі екстракти з примули зубчастої листків та кореневищ з коренями, визначено в них кількісний вміст основних груп БАР і досліджено протизапальну, відхаркувальну та антимікробну активності. Встановлено, що досліджувані екстракти належать до V класу токсичності сполук (практично нетоксичні речовини – ЛД₅₀ ≥ 5000 мг/кг). Найвищу антиексудативну активність проявив ГЕЛ (31,6 %). Досліджено виразну відхаркувальну активність ГЕК (45,0 %), що була аналогічна активності референс-препарату краплям «Геделікс» (44,6 %). Виражену бактерицидну дію проявляє ГЕЛ по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Corynebacterium* spp. Розроблено проекти МКЯ на отриманні субстанції «Примули зубчастої листків екстракт густий» та «Примули зубчастої кореневищ з коренями екстракт густий».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Марчишин С. М., Сініченко А. В., Сіра Л. М. Дослідження анатомічної будови надземних органів *Primula Juliae* Kusun. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 3 (39). С. 5-10. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

2. Сініченко А. В., Марчишин С. М., Сіра Л. М. Макро- і мікроскопічне дослідження листків і квіток культивованого виду роду *Primula L.* – примули дрібнозубчастої. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 46-52. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

3. Дослідження морфолого-анатомічної будови підземних органів культивованих видів роду *Primula L.* / А. В. Сініченко, С. М. Марчишин, Л. М. Сіра, М. І. Луканюк. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1(54). С. 55-63. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

4. Вміст сапонінів у листках і кореневищах з коренями культивованих видів роду *Primula L.* / А. В. Сініченко, С. М. Марчишин, Л. І. Стойко, Л. В. Слободянюк. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20, № 4. С. 125-129. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

5. Дослідження фенольних сполук у кореневищах з коренями *Primula denticulate* Smith, *Primula juliae* Kusun., *Primula saxatilis* Kom / А. В. Сініченко, С. М.

Марчишин, Л. В. Слободянюк, Л. І. Будняк. *Фітотерапія. Часопис.* 2019. № 3. С. 26-31. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

6. Marchyshyn S. M., Sinichenko A. V. Investigation of phenolic compounds about ground organs of cultivated species genus *Primula L.* *The Pharma Innovation Journal.* 2016. № 5 (10). P. 38-42. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, статистичну обробку матеріалу, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

7. Марчишин С. М., Сіра Л. М., Сініченко А. В. Анатомічна будова листя і квіток первоцвіту (примули) скельної (*Primula saxatilis* Komar). *Лікарські рослини: традиції і перспективи досліджень*: матеріали III Міжнар. наук. конф., 14-15 липн. 2016 р. К., 2016. С. 59-67. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання глав монографії).

8. Сініченко А. В. Дослідження гідроксикоричних кислот у сировині *Primula denticulata*, *Primula Juliae*, *Primula saxatilis*. *Хімія природних сполук* : матеріали IV Всеукраїнської науково-практ. конф. з міжнародною участю, 21-22 квіт. 2016 р. Т., 2016. С. 53-54.

9. Determination of flavonoids in flowers of herbs from *Primula* genus by HPLC method / A. Sinichenko, L. Shostak, S. Marchyshyn, S. Kozachok. *The application of analytical methods for the development of natural products*: materials of 10th International Symposium on Chromatography of Natural Products, June 6-9, 2016. Lublin, 2016. P. 165. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, огляд літературних джерел та написання тез).

10. Марчишин С. М., Сініченко А. В. Амінокислотний склад культивованих видів роду *Primula L.* *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI науково-практ. конф. з міжнародною участю, 10-11 листоп. 2016 р. Т., 2016. С. 62-63. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, статистичну обробку результатів, огляд літературних джерел та написання тез).

11. Сініченко А. В., Довганюк Д. З. Дослідження дубильних речовин надземних органів культивованих видів роду *Primula L.* методом ВЕРХ. *Інновації в медицині*: матер. 86-ї науково-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнародною участю, 23-24 берез. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 131. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, статистичну обробку результатів та написання тез).

12. Сініченко А. В., Марчишин С. М. Дослідження органічних кислот культивованих видів роду *Primula L.* *Інновації в медицині*: матер. 87-ї науково-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 22-23 берез. 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 106–107. (Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, статистичну обробку результатів, огляд літературних джерел та написання тез).

13. Визначення насипної густини подрібнених листків примули дрібнозубчастої (*Primula denticulata* Smith.) / В. І. Сохацький, М. М. Васенда, Л. І. Будняк, А. В. Сініченко. *Хімія природних сполук*: матеріали V Всеукраїнської

науково-практ. конф. з міжнародною участю, 30-31 трав. 2019 р. Т., 2019. С. 140-141. (*Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів та написання тез*).

14. Слободянюк Л. В., Сініченко А. В., Демидяк О. Л. Вивчення гострої токсичності густого екстракту з листя примули дрібнозубчастої (*Primula denticulata* Smith.). *Актуальні питання фармакології та фармакоterapiї* : матеріали Всеукраїнської науково-практ. конф., 26-27 верес. 2019 р. Т., 2019. С. 67. (*Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів, статистичну обробку результатів та написання тез*).

15. Дослідження протизапальної активності примули дрібнозубчастої листків екстракту густого / С. М. Марчишин, А. В. Сініченко, Л. І. Будняк, Л. В. Слободянюк, Г. Р. Козир. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. internet-конф., 22-23 жовт. 2019 р. Х., 2019. С. 284. (*Особистий внесок: проводила експериментальні дослідження, аналіз результатів та написання тез*).

АНОТАЦІЯ

Сініченко А. В. Фармакогностичне дослідження культивованих видів роду *Primula L.* – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» (226 – Фармація, промислова фармація). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Уперше проведено комплексне фармакогностичне дослідження трьох культивованих видів роду *Primula L.* (примули зубчастої (дрібнозубчастої) – *Primula denticulata* Smith, примули Юлії – *Primula juliae* Kusun., примули скельної – *Primula saxatilis* Kom.). У досліджуваних об'єктах встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст кислот органічних та аскорбінової, вуглеводів, жирних кислот, амінокислот, речовин фенольного характеру (кислот гідроксикоричних, флавоноїдів, кумаринів, конденсованих дубильних речовин, антоціанів), тритерпенових сапонінів.

Уперше проведено системне морфолого-анатомічне дослідження примули зубчастої, п. Юлії та п. скельної стебла, квітки, листка та кореневища з коренями, встановлено їх макро- і мікродіагностичні ознаки.

Одержано субстанції – густі екстракти з примули зубчастої листків і кореневищ з коренями. Встановлено безпечність даних екстрактів: за дослідженням гострої токсичності їх віднесено до V класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова (практично нетоксичні речовини – $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг). Визначено антиексудативну активність одержаних екстрактів, найвищу активність проявив густий екстракт з примули зубчастої листків. Досліджено виразну відхаркувальну активність у густого екстракту з примули зубчастої кореневищ з коренями, що була аналогічна активності референс-препарату – краплям «Геделікс». Досліджено антимікробну активність отриманих субстанцій. Доведено, що виражену бактерицидну дію проявляє густий

екстракт з примули зубчастої листків по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Corynebacterium* spp.

Розроблено проекти методів контролю якості «Примули зубчастої кореневища з коренями», «Примули зубчастої листки», «Примули скельної кореневища з коренями», «Примули скельної листки», «Примули Юлії кореневища з коренями», «Примули Юлії листки», «Примули зубчастої листків екстракт густий» та «Примули зубчастої кореневищ з коренями екстракт густий».

Ключові слова: рід *Primula* L., фармакогностичне дослідження, густий екстракт, протизапальна, відхаркувальна, антимікробна активність.

АННОТАЦІЯ

Синиченко А. В. Фармакогностическое исследование культивируемых видов рода *Primula* L. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» (226 – Фармация, промышленная фармация). – Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины, Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2020.

Впервые проведено комплексное фармакогностическое исследование трех культивируемых видов рода *Primula* L. – *Primula denticulata* Smith, *Primula juliae* Kusn., *Primula saxatilis* Kom. В исследуемом сырье установлен качественный состав и определено количественное содержание кислот органических и аскорбиновой, углеводов, жирных кислот, аминокислот, фенольных веществ (кислот гидроксикоричных, флавоноидов, кумаринов, конденсированных дубильных веществ, антоцианов), тритерпеновых сапонинов.

Впервые проведено системное морфолого-анатомическое исследование примулы зубчатой, п. Юлии и п. скальной стебля, цветка, листка и корневищ с корнями, установлено их макро- и микродиагностические признаки.

Получены субстанции – густые экстракты из листьев и корневищ с корнями примулы зубчатой. Установлено безопасность данных экстрактов: по исследованиям острой токсичности они отнесены к V классу токсичности по классификации К. К. Сидорова (практически нетоксичные вещества – $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг). Определена антиэкссудативная активность густых экстрактов из примулы зубчатой листьев и корневищ с корнями, установлено, что самую высокую активность проявил густой экстракт из примулы зубчатой листьев. Исследована выразительная отхаркивающая активность густого экстракта примулы зубчатой корневищ с корнями, которая была аналогична активности референс-препарата – каплям «Геделикс». Исследована антимикробная активность полученных субстанций. Доказано, что выраженное бактерицидное действие проявляет густой экстракт примулы зубчатой листьев по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Corynebacterium* spp.

Разработаны проекты методов контроля качества «Примулы зубчатой кореневища с корнями», «Примулы зубчатой листья», «Примулы скальной

корневища с корнями», «Примулы скальной листься», «Примулы Юлии корневища с корнями», «Примулы Юлии листься», «Примулы зубчатой листьев экстракт густой» и «Примулы зубчатой корневищ с корнями экстракт густой».

Ключевые слова: род *Primula L.*, фармакогностическое исследование, густой экстракт, противовоспалительная, отхаркивающая, антимикробная активность.

ANNOTATION

Sinichenko A. V. Pharmacognostical research of cultivated species of the genus *Primula L.* – Qualifying research paper, manuscript copyright.

Thesis for the Candidate Degree in Pharmaceutical Sciences, specialty «Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy» (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The systematic pharmacognostical study of over ground and underground organs of three cultivated species of the genus *Primula L.* (drumstick primrose – *Primula denticulate* Smith, Julia’s primrose – *Primula juliae* Kusn., rock primrose – *Primula saxatilis* Kom.) was carried out for the first time. For the studied objects, we have determined qualitative and quantitative composition of the major groups of BAS: ascorbic and organic acids, carbohydrates, amino and fatty acids, phenolic substances (hydroxycinnamic acids, flavonoids, coumarins, condensed tannins, anthocyanins), triterpenoid saponins.

By the spectrophotometric method for the over ground and underground organs of investigated plant raw materials we have determined the quantitative content of ascorbic acid and free organic acids. The amount of free organic acids was in the drumstick primrose, Julia’s primrose, rock primrose leaves 1,97 %, 1,48 %, 2,01 % respectively; in the flowers – 1,68 %, 1,33 %, 1,75 % respectively; in the rhizomes with roots – 1,33 %, 1,01 %, 1,34 % respectively. The content of ascorbic acid in the drumstick primrose, Julia’s primrose, rock primrose leaves was 1,19 %, 1,46 %, 1,55 %; in the flowers – 0,72 %, 1,25 %, 1,09 %; in the rhizomes with roots – 0,53 %, 0,44 %, 0,51 % respectively.

Using the spectrophotometric method we defined the quantitative content of phenolic substances in the drumstick primrose, Julia’s primrose, rock primrose as follows: amount of phenolic compounds (in the leaves – 5,20 %, 5,06 %, 5,47 %; in the flowers – 4,98 %, 4,90 %, 6,24 %; in the rhizomes with roots – 1,11 %, 1,46 %, 0,87 %); amount of hydroxycinnamic acids (in the leaves – 4,20 %, 3,96 %, 6,24 %; in the flowers – 3,74 %, 4,63 %, 4,98 %; in the rhizomes with roots – 2,01 %, 1,49 %, 2,40 %); amount of flavonoids (in the leaves – 4,64 %, 3,91 %, 2,19 %; in the flowers – 4,32 %, 3,85 %, 3,06 %; in the rhizomes with roots – 0,08 %, 1,09 %, 0,29 %); tannins (in the leaves – 2,35 %, 1,61 %, 2,38 %; in the flowers – 1,80 %, 1,46 %, 2,38 %; in the rhizomes with roots – 1,64 %, 1,11 %, 1,64 %); polyphenols (in the leaves – 8,01 %, 7,43 %, 8,95 %; in the flowers – 7,94 %, 7,21 %, 8,86 %; in the rhizomes with roots – 7,32 %, 5,24 %, 7,35 %) respectively. In the drumstick primrose, Julia’s primrose and rock primrose flowers we have determined quantitative content of anthocyanins – 1,08 %, 1,12 %, 0,95 % respectively. By the method of high-performance liquid chromatography (HPLC) in the three research objects revealed the qualitative composition and quantitative content of

individual phenolic compounds: components of tannins, flavonoids, coumarins and hydroxycinnamic acids.

The GC/MS method have determined qualitative and quantitative content of mono sugars and sucrose. Predominant in the all objects is related D-glucose. By the HPLC method studied the amino acid content of drumstick, Julia's and rock primroses leaves and rhizomes with roots. Among the essential amino-acids in the leaves of researches objects glutamic acid prevails, among the nonessential – leucine. In the rhizomes with roots arginine quantitatively prevails. By the GC/MS method for the over ground and underground organs of drumstick primrose, Julia's primrose, rock primrose was found the presence of fatty acids. Predominant in the drumstick primrose leaves is α -linolenic acids, in the drumstick primrose flowers and rhizomes with roots, in the Julia's primrose leaves, flowers and rhizomes with roots, in the rock primrose leaves and rhizomes with roots – linoleic acid.

Using the spectrophotometric method, we have established the quantitative content of saponins in the leaves and underground organs of drumstick, Julia's and rock primroses, that was 0,61 %, 1,79 %, 0,32 % and 0,98 %, 0,45 %, 1,54 % respectively.

The systematic macro- and microscopic analysis of drumstick, Julia's and rock primroses stem, flower, leaf and rhizomes with roots was conducted at the first time and main diagnostic features of their morphological and anatomical structure were determined.

Dense extracts from drumstick primrose leaves and rhizomes with roots were obtain. The safety of these extracts was determined: after the acute toxicity investigation they were referred to the V class of the substances toxicity according to K. K. Sidorov classification (practically nontoxic substances – $LD_{50} \geq 5000$ mg/kg). Antiexudative activity of dense extracts from drumstick primrose leaves and rhizomes with roots was determined, and the highest activity was shown by the dense extract of drumstick primrose leaves at a dose 200 mg/kg, which was 31.6%. A distinct expectorant activity was investigated in a dense extract from drumstick primrose rhizomes with roots at a dose of 200 mg/kg, which was similar to the activity of the reference drug drops "Gedeliks" (45,0% and 44,6%, respectively). The antimicrobial activity of the obtained substances was investigated. It is proved that the pronounced bactericidal action exhibits a dense extract of drumstick primrose leaves with respect to *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Corynebacterium* spp.

The projects of quality control methods for the new medicinal plant raw materials and substances obtained from the leaves and rhizomes with roots of drumstick primrose were elaborated.

Keywords: genus *Primula* L., pharmacognostical study, dense extract, anti-inflammatory, expectorant, antimicrobial activity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЕА	– антиексудативна активність;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВАК	– вільні амінокислоти;
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія;
ГЕК	– густий екстракт з кореневищ з коренями;
ГЕЛ	– густий екстракт з листків;
ГХ/МС	– газова хромато-мас-спектрометрія;
ЗАК	– зв'язані амінокислоти;
МКЯ	– методи контролю якості;
ПЗ	– примула зубчаста;
ПС	– примула скельна;
ПХ	– паперова хроматографія;
ПЮ	– примула Юлії;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія.