УДК 615.322 https://doi.org/10.24959/nphj.23.106

І. К. Власова, І. В. Боцула, І. В. Кіреєв, О. М. Кошовий

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження хімічного складу та протизапальної активності екстрактів сухих з журавлини великоплодої листя

Запалення супроводжує велику кількість захворювань. Для лікування запалення використовують нестероїдні протизапальні засоби, які мають низку побічних дій та недоліків. Своєю чергою препарати на основі лікарської рослинної сировини, які проявляють протизапальну активність, навпаки є недооціненими та недостатньо вивченими. Цікавим об'єктом у цьому напрямі постає журавлини великоплодої листя родини Вересових (*Ericaceae*).

Метою роботи було дослідити хімічний склад та протизапальну активність екстрактів із журавлини великоплодої листя для визначення перспективи створення нових лікарських засобів з протизапальною дією.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були екстракти сухі із журавлини великоплодої листя (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)). Хімічний аналіз екстрактів вивчали методами ТШХ та спектрофотометрії. Протизапальну активність екстрактів вивчали на моделі карагенінового набряку.

Результати та їх обговорення. В екстрактах сухих ідентифіковано гіперозид і хлорогенову кислоту. В екстракті сухому з журавлини великоплодої листя вміст суми похідних гідроксикоричних сполук становить 11,60 ± 0,05 %, а у модифікованому – 3,09 ± 0,05 %. Антиексудативна активність більш виражена в групі тварин, які отримували екстракт журавлини великоплодої з аргініном у дозі 100 мг/кг.

Висновки. Проведено ідентифікацію та кількісне визначення біологічно активних речовин в екстрактах журавлини великоплодої листя та визначено їхню протизапальну активність.

Ключові слова: *журавлина великоплода; листя; екстракт; біологічно активні речовини; протизапальна активність*

I. K. Vlasova, I. V. Botsula, I. V. Kireyev, O. M. Koshovyi

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the chemical composition and the anti-inflammatory activity of dry extracts from large cranberry leaves

Inflammation accompanies huge numbers of diseases. In case of inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs are used, but they have a number of side effects and disadvantages. In turn, medicines based on the medicinal plant raw material that exhibit the anti-inflammatory activity, on the contrary, are underestimated and insufficiently studied. An interesting object in this direction is large cranberry leaves of *Ericaceae* family.

Aim. To study the chemical composition and the anti-inflammatory activity of extracts from large cranberry leaves to establish the prospect of creating new drugs with the anti-inflammatory activity.

Materials and methods. The study objects were dry extracts from large cranberry (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)) leaves. The chemical analysis of the extracts was studied by TLC and spectrophotometry methods. The anti-inflammatory activity of the extracts was studied on the model of carrageenan edema.

Results and discussion. Hyperoside and chlorogenic acid were identified in the extracts. In the dry extract from large cranberry leaves, the content of the total amount of derivatives of hydroxycinnamic compounds was 11.60 ± 0.05 %, and in the modified extract – 3.09 ± 0.05 %. The anti-exudative activity was more pronounced in the group of animals that received the cranberry extract with arginine in the dose of 100 mg/kg.

Conclusions. Identification and the quantification of biologically active substances in large cranberry leaves extracts have been carried out; their anti-inflammatory activity has been determined.

Key words: *large cranberry; leaves; extract; biologically active substances; anti-inflammatory activity*

Вступ. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – одна з найбільш застосовуваних терапевтичних груп. Представники цієї групи мають широкий спектр показань, зокрема лікування болю, травми й такі запальні захворювання, як ревматоїдний артрит, артроз тощо [1]. Попри це у цієї групи препаратів є низка побічних ефектів та протипоказань. Крім того, у багатьох країнах НПЗЗ вживають надмірно. Нещодавні дослідження виявили, що в Греції, Італії та інших країнах Європи цю групу лікарських препаратів навіть було знайдено в річках та озерах, куди потраплять стічні води [2].

Своєю чергою препарати на основі лікарської рослинної сировини, які проявляють протизапальну активність, навпаки є недооціненими, хоча і мають низку переваг проти синтетичних протизапальних лікарських засобів. Цікавими в цьому напрямі є рослини з родини Вересових (*Ericaceae*). Журавлину великоплоду використовують у різних галузях народного господарства, бо вона має багатий набір цінних біологічно активних речовин. Плоди та сік журавлини проявляють бактерицидну дію, також журавлину використовують для стимулювання виділення шлункового соку, що доцільно у лікуванні гастритів із низькою кислотністю, проте можливості використання сировини цієї рослини досі не вивчені цілком [3]. У фармацевтичній практиці та медицині переважно використовують плоди журавлини, тоді як листя рослини, яке складає основну біомасу, майже не застосовують.

Раніше було запропоновано методи стандартизації листя двох видів: журавлини болотяної та журавлини великоплодої [4]. Продовжуючи ці дослідження, вважаємо за доцільне отримати з цієї сировини екстракти й продемонструвати перспективу їх використання в офіцинальній медицині.

Метою роботи було дослідити хімічний склад та протизапальну активність екстрактів із листя журавлини великоплодої для визначення перспективи створення нових лікарських засобів з протизапальною дією.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були екстракти сухі із журавлини великоплодої листя (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)). Журавлини великоплодої листя сорту Ерлі Блек, заготовлене в жовтні 2021 р. на ділянці фермерського господарства в с. Костівці (Житомирська область, 50.326862437345945, 29.54310845594284), відповідало розробленим параметрам стандартизації [4].

Екстракти з журавлини великоплодої листя одержали методом двократної мацерації спиртом етиловим у концентрації 50 % у загальному співвідношенні 1 : 30. Отримані витяги об'єднували і фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр. Після цього половину об'єднаного витягу висушували до сухого екстракту, а до іншої половини додавали аргінін у трикратній еквімолярній кількості щодо суми фенольних сполук та упарювали до сухого екстракту [5, 6]. Отримані екстракти було стандартизовано згідно з розробленими методами [7].

Зважували за допомогою цифрових аналітичних ваг AN100 (AXIS, Польща) з d = 0,0001 г. Для хроматографування застосовували пластинки «Merck Silica gel F254». Розчинники для приготування хроматографічних систем використовували кваліфікації «ч.д.а.» або «х.ч.»; співвідношення розчинників, позначені цифрами, брали в об'ємних одиницях. Оптичну густину розчинів екстрактів вимірювали на спектрофотометрі Evolution 60S (Thermo Scientific Spectronic, США).

Протизапальну активність екстрактів досліджували на білих щурах масою 180-220 г [8]. Тварин було об'єднано в 4 групи по 5 щурів у кожній. Всі дії з тваринами здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист тварин та Національного конгресу з біоетики [9, 10].

Екстракти вводили дослідним тваринам перорально внутрішньошлунковим зондом у вигляді водних розчинів у дозі 100 мг/кг за 60 хвилин до початку експерименту. Еталонний препарат, використовуваний для порівняння під час вивчення цього виду активності, диклофенак натрію, неселективний інгібітор циклооксигенази (торгова назва «Вольтарен» виробництва «Novartis», Швейцарія) вводили тваринам у дозі 8 мг/кг. Група контрольної патології отримувала відповідний об'єм фізіологічного розчину.

Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням під апоневроз підошви задньої лапки щура 1 % розчину карагеніну в об'ємі 0,1 мл через 1 годину після введення досліджуваних екстрактів та препарату порівняння.

Об'єм лап у щурів вимірювали за допомогою плетизмометра Panlab (Іспанія) до початку експерименту та після відтворення моделі ексудативного запалення за допомогою карагеніну в динаміці через 1, 2, 3, 4 години після введення флогогену. Вплив досліджуваних екстрактів оцінювали за їх здатністю пригнічувати розвиток карагенінового набряку лапи щурів та порівнювали результати з відповідними показниками групи контрольної патології [8, 11, 12].

Антиексудативну активність розраховували за формулою:

$$АА = 100\ \% - \left(\frac{(V_{нд} - V_{зд}) \times x \times 100}{V_{нд} - V_{зд}} \right),$$

де АА – антиексудативна активність, %;

$V_{нд}$ – пересічний об'єм набряклої лапи в дослідній групі;

$V_{зд}$ – пересічний об'єм здорової лапи в дослідній групі;

$V_{нк}$ – пересічний об'єм набряклої лапи в групі контрольної патології;

$V_{зк}$ – пересічний об'єм здорової лапи в групі контрольної патології.

Дані подавали у вигляді пересічного значення ± стандартна похибка (M ± sd). Статистично обробляли результати за t-критерієм Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Враховуючи той факт, що в ДФУ відсутня монографія на журавлини великоплодої листя, для ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин використовували раніше розроблені методи контролю якості [4, 7].

Флавоноїди та похідні гідроксикоричних кислот ідентифікували методом тонкошарової хроматографії [4, 13, 14]. Для приготування випробовуваного розчину зважували 50 мг сухого екстракту й розчиняли в 10 мл 96 % етанолу, фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр, відігнавши розчинник, до вмісту колби додавали 1,0 мл метанолу; 50 мг модифікованого екстракту сухого розчиняли в 10 мл 96 % етанолу і води у співвідношенні 70:30, потім фільтрували через паперовий складчастий фільтр, так само відігнавши розчинник, додавали 1 мл метанолу. Для виготовлення розчину порівняння відважували 1,0 мг гіперозиду *Р* та 1,0 мг хлорогенової кислоти *Р*, які розчинили у 10 мл метанолу *Р,* бо попередній ВЕРХ-аналіз засвідчив, що саме ці речовини є домінантними [4, 7]. У ході дослідження було використано пластинку із шаром силікагелю *Р* Merk 254. Рухомою фазою поставав розчин етилацетату *Р* – води *Р* – кислоти мурашиної безводної *Р* – кислоти оцтової безводної *Р* (72:14:7:7). На пластинку наносили смугами зразки об'ємом по 10 мкл, відстань, яку пройшла рухома фаза, дорівнювала 10 см від лінії старту. Висушували пластинки за температури від 100 °С до 105 °С, а для виявлення обприскували її розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти *Р* у метанолі *Р*, висушували на повітрі

протягом 30 хв і переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 366 нм.

На хроматограмі нижче наведено результати ідентифікації випробовуваних екстрактів та розчину порівняння у вигляді флуоресцентних зон (рис.).

На хроматографічній пластинці, на місці нанесення розчину порівняння, у середній частині було виявлено жовтогарячу флуоресцентну зону, яка відповідала гіперозиду, а блакитну зону нижче було ідентифіковано як хлорогенову кислоту.

Із цим на хроматограмі випробуваних розчинів на однаковій відстані від лінії старту в обох досліджуваних зразках спостерігали флуоресцентні плями, які відповідають описаним вище стандартам. Також виявили й інші флуоресцентні зони вздовж проходження рухомої фази.

Вміст суми похідних гідроксикоричної кислоти визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на хлорогенову кислоту [15, 16]. Цю групу БАР було визначено насамперед через те, що згідно з літературними джерелами вона має виражені протизапальні властивості. Для цього відважували по 100 мг (точна наважка) сухого та модифікованого екстрактів журавлини великоплодої листя, розчиняли, постійно перемішуючи, у 5 мл 50 % розчину етанолу. Операцію повторювали тричі з новою порцією розчинника. Потім отримані розчини об'єднували та фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр. У мірні колби ємністю 25,0 мл кількісно переносили екстракти, доводили об'єм розчину в колбі до мітки цим же розчинником, перемішували (розчин C та D). Далі 1,0 мл розчину C (D) додавали у мірну колбу ємністю 25 мл, а потім знову доводили об'єм 50 % спиртом до мітки й перемішували. Вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі Evolution 60S (США) за довжини хвилі 327 нм, як розчин порівняння використовували 50 % розчин етанолу [16, 17].

Як стандартний розчин використовували розчин кислоти хлорогенової, для приготування якого відважували 0,05 г (точна наважка) ФСЗ кислоти хлорогенової, вносили у мірну колбу ємністю 100 мл, розчиняли у розчині 50 % етанолу, доводили об'єм розчину тим же розчинником до мітки й перемішували. Потім 1,0 мл ФСЗ хлорогенової кислоти вносили у мірну колбу ємністю 50,0 мл, доводили об'єм до мітки 50 % етанолом, перемішували та вимірювали оптичну густину за тих же умов, що й дослідний розчин. Як розчин порівняння використовували 50 % розчин етанолу також.

У досліджуваних екстрактах вміст суми похідних гідроксикоричної кислоти у перерахунку на кислоту хлорогенову розраховували у відсотках за формулою:

$$x = \frac{A_1 \times a_0 \times 25 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{A_0 \times a_1 \times 100 \times 1 \times 50 \times (100 - w)},$$

де A_1 – оптична густина дослідного розчину екстракту;
A_0 – оптична густина розчину ФСЗ кислоти хлорогенової;

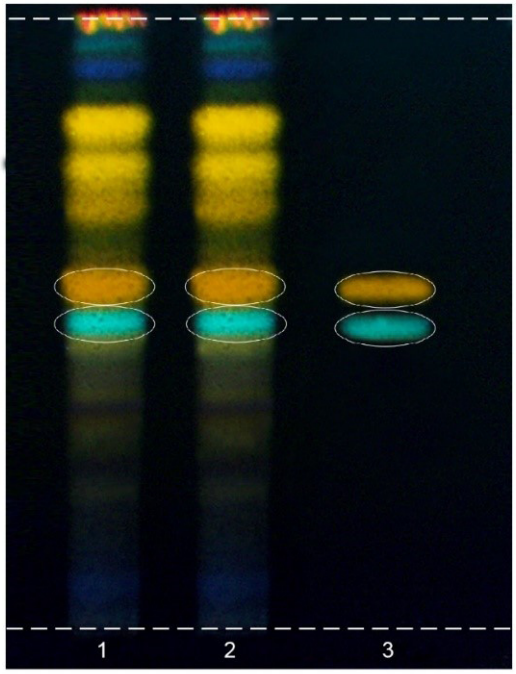

Рис. Хроматограма досліджуваних розчинів екстрактів з журавлини великоплодої листя: 1 – розчин екстракту сухого журавлини великоплодої листя; 2 – розчин модифікованого екстракту журавлини великоплодої листя; 3 – розчин порівняння

a_1 – наважка екстракту, у г;
a_0 – наважка ФСЗ ДФУ кислоти хлорогенової, у г;
w – втрата в масі під час висушування, у %.

У результаті підрахунків у сухому екстракті з журавлини великоплодої листя вміст суми похідних гідроксикоричних сполук дорівнював 11,60 ± 0,05 %, а у модифікованому – 3,09 ± 0,05 %. Кількість гідрокискоричних кислот зменшилась, тому що до сухого екстракту 1 було додано аргінін. У подальшому цікаво з'ясувати, як це вплине на фармакологічну активність екстрактів.

Результати вивчення протизапальної активності досліджуваних екстрактів з журавлини великоплодої листя на моделі карагенінового набряку наведено в табл.

Отже, у результаті дослідження виявлено, що запальний процес у лапці щурів групи контрольної патології характеризувався збільшенням її об'єму та збереженням до кінця експерименту. Досліджувані екстракти продемонстрували наявність протизапального ефекту так: за введення екстракту з листя журавлини великоплодої антиексудативна активність через 1, 2, 3, 4 години після введення флогогену була на рівні 18 %, 23 %, 20 % та 19 % відповідно ($p < 0,05$ проти групи контрольної патології). У групі, яка отримувала екстракт з листя журавлини великоплодої з аргініном, ця активність становила 26 %, 35 %, 25 % та 23 % відповідно через 1, 2, 3, 4 години спостережень після розвитку запальної реакції ($p < 0,05$ проти групи контрольної патології).

Як бачимо з отриманих результатів, пік активності екстрактів припадає на 2 годину після введення флогогену карагеніну. Протизапальна активність

Таблиця

Антиексудативна активність екстрактів з листя журавлини великоплодої на моделі карагенінового набряку в щурів (M ± sd; n = 5)

Група тварин	Доза, мг/кг	Об'єм лапи (в умовних одиницях) / антиексудативна активність (%)				
		початковий	через 1 годину	через 2 години	через 3 години	через 4 години
Контрольна патологія		1,62 ± 0,02	2,40 ± 0,01	2,56 ± 0,02	2,58 ± 0,02	2,61 ± 0,01
Екстракт з листя журавлини великоплодої	100 мг/кг	1,60 ± 0,01	2,25 ± 0,05*,# 18 %	2,33 ± 0,02*,# 23 %	2,37 ± 0,01*,# 20 %	2,41 ± 0,03*,# 19 %
Екстракт з листя журавлини великоплодої з аргініном	100 мг/кг	1,59 ± 0,02	2,17 ± 0,02*,# 26 %	2,20 ± 0,02*, # 35 %	2,31 ± 0,03*,# 25 %	2,35 ± 0,04*,# 23 %
Диклофенак натрію	8 мг/кг	1,36 ± 0,01	1,84 ± 0,02* 73 %	1,93 ± 0,02* 68 %	1,96 ± 0,02* 65 %	2,04 ± 0,04* 59 %

Примітка: 1. * – відхилення достовірні щодо групи контрольної патології, p<0,05; 2. # – відхилення достовірні щодо групи, яка отримувала диклофенак натрію, p < 0,05; 3. n – кількість тварин групи.

препарату порівняння диклофенаку натрію протягом усього періоду спостереження дорівнювала 73 %, 68 %, 65 % та 59 % відповідно, що достовірно більш виражено, ніж у дослідних групах, які отримували екстракти (p < 0,05 проти групи контрольної патології).

У розвитку запалення беруть участь різні медіатори запалення: гістамін і серотонін (виділяються в перші 0,5-1,5 години), кініни (впродовж 1,5-2,5 години) та простагландини (в інтервалі 2,5-5,5 години) [18]. Антиексудативна активність досліджуваних екстрактів більш виражена в групі тварин, які отримували екстракт журавлини великоплодої з аргініном в дозі 100 мг/кг, протягом перших двох годин експерименту, що свідчить про можливий його ефект, коли на формування набряку найбільше впливають гістамін та брадикінін. Із цим отримані результати свідчать, що додавання аргініну потенціює протизапальну активність фенольних сполук, зокрема гідроксикоричних кислот.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Ідентифіковано та кількісно визначено біологічно активні речовини в екстрактах журавлини великоплодої листя, а також визначено їхню протизапальну активність.

На моделі карагенінового набряку в щурів отримані екстракти демонструють наявність протизапальної активності, а більш виражену активність має екстракт з листя журавлини великоплодої з аргініном. Пік активності припадає на фазу формування запалення, коли найбільше впливають медіатори брадикінін і гістамін.

Отримані результати доводять перспективність дослідження зазначених екстрактів для створення нових лікарських засобів

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Gómez-Acebo I., Dierssen-Sotos T., Pedro. M. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health.* 2018. Vol. 18. P. 1134. DOI: https://doi.org/10.1186/s12889-018-6019-z.
2. Taschina M., Moisa C., Lupitu A., Copolovici D. M., Copolovici L. Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Photosynthetic Parameters and Secondary Metabolites of Plants from Fabaceae Family. *Appl. Sci.* 2022. Vol. 12. P. 6326. DOI: https://doi.org/10.3390/app12136326.
3. Колонтарев К. Б. Применение препаратов клюквы у больных с рецидивирующей мочевой инфекцией. *Эффект. фармакотер. урол. и нефрол.* 2013. № 3 (26). С. 42-46.
4. Vlasova I., Gontova T., Grytsyk L., Zhumashova G., Sayakova G., Boshkayeva A., Shanaida M., Koshovyi O. Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. Vol. 3 (37). P. 48–57. DOI: http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352.
5. Кошовий О. М., Власова І. К., Брюханова Т. О., Красільнікова О. А., Кравченко Г. Б., Загайко А. Л., Комісаренко М. А. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з листя журавлини великоплодої для корекції інсулінорезистентних станів. Патент на корисну модель № 147975 Україна. № u202100821, заявл. 22.02.2021; опубл. 23.06.2021, бюл. № 25/2021.
6. Власова І. К., Кошовий О. М., Кухтенко О. С., Комісаренко М. А., Ільїна Т. В., Ковальова А. М. Визначення параметрів екстракції біологічно активних речовиніз журавлини листя. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2022. № 15, т. 2 (39). С. 145-152.
7. Vlasova I. K., Koshovyi O. M. Standardization of dry extracts from large cranberry leaves. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry*. 2022. Vol. 20 (3). P. 40-45.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / під ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg, 18 March 1986. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137.

10. Procedure for Carrying out Experiments, Experiments on Animals by Scientific Institutions: Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine № 249 dated 1 March 2012. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12.
11. Stremoukhov O., Koshovyi O., Komisarenko M. Phytochemical research and anti-inflammatory activity of the dry extracts from northern highbush blueberry leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 2. P. 40–48. DOI: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230288.
12. Myha M., Koshovyi O., Gamulya O., Ilina T., Borodina N., Vlasova I. Phytochemical study of Salvia grandiflora and Salvia officinalis leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. Vol. 1 (23). P. 23-28. DOI: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299.
13. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
14. Koshovyi O., Granica S., Piwowarski J. P., Stremoukhov O., Kostenko Y., Kravchenko G., Krasilnikova O., Zagayko A. Highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) leaves extract and its modified arginine preparation for the management of metabolic syndrome – chemical analysis and bioactivity in rat model. *Nutrients*. 2021, Vol. 13. P. 2870. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13082870.
15. Koshovyi O., Romanenko Ye., Komissarenko A. The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies, "Princeton University Press"*. 2016. Vol. 1 (21). P. 1055-1059.
16. Кошовий О. М. Дослідження фенольних сполук спиртового екстракту листя евкаліпта прутовидного. *Фармаком*. 2010. № 3. С. 27–31.
17. Ковальова А. М., Георгієвський Г. В., Ковальов В. М. Розробка метода стандартизації нового лікарського засобу піфламін. *Фармаком*. 2002. № 2. С. 92–97.
18. Хомич Н. М., Огоновський Р. З., Патерега І. П. Експериментальне дослідження антиексудативних властивостей препарату «Дексаметазон» та локальної гіпотермії за умов розвитку запалення, викликаного флогогеном карагенін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014. № 14 (3). С. 270-273.

REFERENCES

1. Gómez-Acebo, I., Dierssen-Sotos, T., Pedro, M. (2018). Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health, 18,* 1134. doi: https://doi.org/10.1186/s12889-018-6019-z.
2. Taschina, M., Moisa, C., Lupitu, A., Copolovici, D. M., Copolovici, L. (2022). Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Photosynthetic Parameters and Secondary Metabolites of Plants from Fabaceae Family. *Appl. Sci., 12,* 6326. doi: https://doi.org/10.3390/app12136326.
3. Kolontarev, K. B. (2013). Use of cranberry preparations in patients with recurrent urinary tract infections. *Effektivnaia farmakoterapiia. Urolohiia i nefrolohiia, 26 (3),* 42-46.
4. Vlasova, I., Gontova, T., Grytsyk, L., Zhumashova, G., Sayakova, G., Boshkayeva, A., Shanaida, M., Koshovyi, O. (2022). Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science, 3 (37),* 48–57. doi: http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352.
5. Koshovyi, O. M., Vlasova, I. K., Briukhanova, T. O., Krasilnikova, O. A., Kravchenko, G. B., Zagayko, A. L., Komisarenko, M. A. (2021). The method of obtaining a therapeutic and preventive agent from large-fruited cranberry leaves for the correction of insulin-resistant conditions. Patent No. 147975 Ukraine. No. u202100821, application 22.02.2021; published 23.06.2021. *Bull., 25.*
6. Vlasova, I. K., Koshovyi, O. M., Kukhtenko, O. S., Komisarenko, M. A., Ilina, T. V., Kovalova, A. M. (2022). *Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky, 15 (2(39)),* 145-152.
7. Vlasova, I. K., Koshovyi, O. M. (2022). Standardization of dry extracts from large cranberry leaves. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry, 20 (3),* 40-45.
8. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Preclinical research of medicines.* Kyiv : Avicenna, 527.
9. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes*. (1986). Strasbourg. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
10. Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine. (2012). *Procedure for Carrying out Experiments, Experiments on Animals by Scientific Institutions: Order of the № 249 dated 1 March 2012*. Available from: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12.
11. Stremoukhov, O., Koshovyi, O., Komisarenko, M. (2021). Phytochemical research and anti-inflammatory activity of the dry extracts from northern highbush blueberry leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science, 2,* 40–48. doi: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230288.
12. Myha, M., Koshovyi, O., Gamulya, O., Ilina, T., Borodina, N., Vlasova, I. (2020). Phytochemical study of Salvia grandiflora and Salvia officinalis leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice. *ScienceRise: Pharmaceutical Science, 1 (23),* 23-28. doi: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299.
13. Derzhavne pidpryiemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3; Vol. 3).* (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpryiemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
14. Koshovyi, O., Granica, S., Piwowarski, J. P., Stremoukhov, O., Kostenko, Y., Kravchenko, G., Krasilnikova, O., Zagayko, A. (2021). Highbush blueberry (Vaccinium corymbosum L.) leaves extract and its modified arginine preparation for the management of metabolic syndrome – chemical analysis and bioactivity in rat model. *Nutrients., 13,* 2870. doi: https://doi.org/10.3390/nu13082870.
15. Koshovyi, O., Romanenko, Ye., Komissarenko, A. (2016). The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies, "Princeton University Press", 1 (21),* 1055-1059.
16. Koshovyi, O. M. (2010). *Pharmacom, 3,* 27–31.
17. Kovaleva, A. M., Heorhievskyi, H. V., Kovalev, V. M. (2002). *Pharmacom, 2,* 92-97.
18. Khomych, N. M., Ohonovskyi, R. Z., Patereha, I. P. (2014). *Actual problems of modern medicine, 14 (3),* 270-273.

Відомості про авторів:
Власова І. К., аспірантка кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: innavlasova.ukraine@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1873-6270
Боцула І. В., аспірантка кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: botsula.iv@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5226-8699
Кіреєв І. В., доктор мед. наук, професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ivkireev@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-5413-9273
Кошовий О. М., доктор фармац. наук, професор кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9545-8548
Information about authors:
Vlasova I. K., postgraduate student of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: innavlasova.ukraine@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1873-6270
Botsula I. V., post-graduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: botsula.iv@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5226-8699
Kireyev I. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ivkireev@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-5413-9273
Koshovyi O. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9545-8548

Надійшла до редакції 16.01.2023 р.