



Діуретична активність фітосубстанцій із листя брусниці звичайної

К. В. Цеменко, І. В. Кіреєв, М. А. Комісаренко, О. М. Кошовий

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – вивчення діуретичної активності фітосубстанцій із листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*, L.).

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – 13 фітосубстанцій, які отримали з листя брусниці звичайної. Вплив на видільну функцію нирок вивчили на інтактних білих щурах за методом Є. Б. Берхіна. Дослідження та аналіз експериментальних даних здійснювали, порівнюючи з еталонним препаратом гіпотіазидом у дозі 25 мг/кг (Гіпотіазид 25 мг № 20, виробник Sanofi-aventis, Угорщина).

Результати. Найбільш виражений діуретичний ефект мала фітосубстанція з листя брусниці звичайної, що містить комплекс фенольних сполук з аргініном і в дозі 100 мг/кг збільшувала діурез втричі, маючи дозозалежний ефект. Встановлено, що амінокислоти в комплексі з фенольними сполуками брусниці звичайної впливають на діуретичний ефект екстрактів, потенціюючи його. Полісахаридний комплекс листя брусниці звичайної проявив себе як антидіуретичний засіб, а наявність полісахаридів в екстрактах зменшувала діуретичний ефект. Аглікони фенольних сполук листя брусниці звичайної мали менш виражений діуретичний ефект, ніж їхні глікозиди.

Висновки. Вивчили діуретичну активність 13 фітосубстанцій із листя брусниці звичайної. Найбільш перспективною субстанцією був комплекс глікозидів фенольних сполук листя брусниці звичайної з аргініном. Встановлено, що амінокислоти потенціюють діуретичний ефект фенольних сполук брусниці звичайної, а полісахариди його пригнічували. Глікозиди фенольних сполук листя брусниці звичайної мали більш виражений діуретичний ефект, ніж їхні аглікони.

Диуретическая активность фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной

К. В. Цеменко, И. В. Киреев, Н. А. Комисаренко, О. Н. Кошевой

Цель работы – изучение диуретической активности фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea*, L.).

Материалы и методы. Объекты исследования – 13 фитосубстанций, полученных из листьев брусники обыкновенной. Влияние на выделительную функцию почек изучили на интактных белых крысах по методу Е. Б. Берхина. Исследования и анализ экспериментальных данных осуществляли по сравнению с эталонным препаратом гипотиазидом в дозе 25 мг/кг (Гипотиазид 25 мг № 20, производитель Sanofi-aventis, Венгрия).

Результаты. Наиболее выраженным диуретическим эффектом обладала фитосубстанция из листьев брусники обыкновенной, которая содержит комплекс фенольных соединений с аргинином и в дозе 100 мг/кг увеличивала диурез втрое, имела дозозависимый эффект. Установлено, что аминокислоты в комплексе с фенольными соединениями брусники обыкновенной влияют на диуретический эффект экстракта, потенцируя его. Полисахаридный комплекс листьев брусники обыкновенной проявил себя как антидиуретическое средство, а наличие полисахаридов в экстрактах уменьшало диуретический эффект. Агликоны фенольных соединений листьев брусники обыкновенной имели менее выраженный диуретический эффект, чем их гликозиды.

Выводы. Изучена диуретическая активность 13 фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной. Наиболее перспективная субстанция – комплекс гликозидов фенольных соединений листьев брусники обыкновенной с аргинином. Установлено, что аминокислоты потенцируют диуретический эффект фенольных соединений брусники обыкновенной, а полисахариды его уменьшали. Гликозиды фенольных соединений листьев брусники обыкновенной имели более выраженный диуретический эффект, чем их агликоны.

Ключевые слова: листья, брусника обыкновенная, диурез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 312–317

Diuretic activity of phytochemicals from *Vaccinium vitis-idaea* leaves

K. V. Tsemenko, I. V. Kireiev, M. A. Komisarenko, O. M. Koshovyi

The purpose of the work was to study the diuretic activity of phytochemicals from *Vaccinium vitis-idaea* leaves.

Materials and methods. The objects of the study were 13 phytochemicals, obtained from the leaves of *Vaccinium vitis-idaea*. The study of the effect on the excretory renal function was performed on intact white rats using the method E. B. Berchin. The study and analysis

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/XXXXXX>

УДК: 615.451.16:582.912.4:547.56
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.XXXXXX

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 312–317

Ключові слова: листя, брусниця звичайна, діурез.

E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

Надійшла до редакції: 15.05.2018 // Після доопрацювання: 10.07.2018 // Прийнято до друку: 12.07.2018

of experimental data was performed in comparison with the reference product of 25 mg/kg hypotiazide (Hipotiazide 25 mg No. 20, manufactured by Sanofi-aventis, Hungary).

Results. The most pronounced diuretic effect showed phytosubstance from the leaves of *Vaccinium vitis-idaea*, which contains a complex of phenolic compounds with arginine, which at a dose of 100 mg/kg increased diuresis three times and has dose-dependent effect. It has been established that amino acids in combination with phenolic compounds of cranberries usually potentiate the diuretic effect of the extract. The polysaccharide complex of common cranberry leaves manifested itself as an antidiuretic agent, and the presence of polysaccharides in the extracts reduced the diuretic effect. The aglycones of the phenolic compounds of the *Vaccinium vitis-idaea* leaves had a less pronounced diuretic effect than their glycosides.

Conclusions. The study of diuretic activity of 13 phytosubstances from the leaves of *Vaccinium vitis-idaea* was conducted. The most promising substance was a complex of glycosides of phenolic compounds of *Vaccinium vitis-idaea* with arginine. It has been established that amino acids in combination with phenolic compounds of *Vaccinium vitis-idaea* affect the diuretic effect of the extract, potentiating it, and polysaccharides, on the contrary, inhibit it. Glycosides of phenolic compounds of *Vaccinium vitis-idaea* leaves had a more pronounced diuretic effect than their aglycones.

Key words: plant leaves, *Vaccinium vitis-idaea*, diuresis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 312–317

Діуретики в широкому розумінні цього поняття – це лікарські засоби, що підсилюють видільну функцію нирок і збільшують кількість сечі, викликають посилене виведення солей і води з організму [1,3]. Місце діуретиків у клініці внутрішніх захворювань важко переоцінити. Їх широко використовують під час лікування різних захворювань, особливо в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, адже вони є препаратами терапії першої лінії. Діуретики – одна з основних груп препаратів першої допомоги при різних формах гіпертонічного кризу, належать до базисної терапії пацієнтів із хронічною серцевою та нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, отруєннями тощо [1]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності у світі. Згідно з оцінками ВООЗ, у 2012 р. від ССЗ померли 17,5 млн людей, що становило 31 % усіх випадків смертей у світі [2].

Незважаючи на широкий спектр показань щодо використання діуретиків, жоден із них не є абсолютно безпечним і має низку побічних ефектів [3]. Тому для сучасної фармакології актуальною проблемою є пошук нових високоефективних і безпечних лікарських засобів не тільки серед продуктів хімічного синтезу, але й серед лікарської рослинної сировини.

Нині у клінічній практиці особливе місце належить фітопрепаратам, які мають сечогінний ефект і використовуються для профілактики рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів. Група рослинних діуретиків включає велику кількість рослин різних родин, але від сучасних синтетичних сечогінних засобів вони мають істотні переваги: поступове наростання сечогінного ефекту, не викликають втрату електролітів. Серед рослинних діуретиків особливе місце посідають арбутиновмісна сировина, як-от мучниця, брусниця, грушанка тощо [4,5]. Крім сечогінного ефекту арбутиновмісні рослини мають протизапальну, антибактеріальну та антиоксидантну дію [4,5].

Мета роботи

Вивчення діуретичної активності фітосубстанцій із листя брусниці звичайної.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – 13 фітосубстанцій, що отримали з листя брусниці звичайної. Субстанції одержали на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора О. М. Кошового.

З листя брусниці звичайної одержали галенові сухі екстракти, використовуючи розчинники різної полярності: воду, 50 % розчин етанолу та 96 % етилу; фітосубстанції мали умовні назви: № 1, № 2 та № 3 відповідно [6].

Фітосубстанція № 1 – порошок коричневого кольору, який містить комплекс фенольних сполук (гідроксикоричні кислоти – 1,71 ± 0,02 %, флавоноїди – 0,13 ± 0,01 %, гідрохінонпохідні – 10,66 ± 0,03 %, сума фенольних сполук – 13,5 ± 0,02 %) та полісахариди.

Фітосубстанція № 2 – порошок коричневого кольору, який містить комплекс фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти – 2,17 ± 0,02 %, флавоноїди – 3,36 ± 0,01 %, гідрохінонпохідні – 7,28 ± 0,02 %, сума фенольних сполук – 20,48 ± 0,01 %. Найбільший вміст майже всіх груп фенольних сполук був саме в цьому екстракті.

Фітосубстанція № 3 – порошок коричневого кольору, який містить комплекс фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти – 2,19 ± 0,02 %, флавоноїди – 1,79 ± 0,01 %, гідрохінонпохідні – 3,98 ± 0,02 %, сума фенольних сполук – 14,75 ± 0,02 %.

Для встановлення зв'язку між хімічним складом екстрактів та їхньою діуретичною активністю на основі фітосубстанцій №1, № 2 та № 3 одержали ще 10 модифікованих новогаленових субстанцій.

З фітосубстанції № 1 шляхом висадження отримали полісахаридний комплекс (фітосубстанція № 4), з надосадової рідини – фітосубстанцію № 5, яка містить глікозиди фенольних сполук. Оскільки фітосубстанції № 2 та № 3 не містять полісахаридів, то до цих субстанцій додали фітосубстанцію № 4 у співвідношенні 1:1, одержали відповідні фітосубстанції № 6 та 7.

З фітосубстанції № 2 шляхом висадження одержали комплекс тритерпенових сапонінів похідних урсолової кислоти (фітосубстанція № 8).

Оскільки вміст різних груп фенольних сполук найбільший саме в фітосубстанції № 2, то на її основі шляхом висадження отримали комплекс дубильних речовин (фітосубстанція № 9), з надосадової рідини – фітосубстанцію № 10. З фітосубстанції № 2 після гідролізу отримали комплекс агліконів фенольних (фітосубстанція № 11), який містить гідрохінон, кофейну кислоту, кверцетин, кемпферол тощо.

Амінокислоти впливають на розчинність, біодоступність і загальний фармакотерапевтичний ефект екстрактів, тому до фітосубстанції № 2 додали аргінін у триразовій еквімолярній кількості щодо загальної суми фенольних сполук, отримали фітосубстанцію № 12. З фітосубстанції № 2 виділили амінокислоти шляхом пропускання її через катіоніт, отримали фітосубстанцію № 13.

Вплив на видільну функцію нирок вивчили на інтактних білих щурах масою 180–220 г за методом Є. Б. Берхіна. Дослідження та аналіз експериментальних даних здійснювали, порівнюючи з еталонним препаратом гіпотіазидом в дозі 25 мг/кг (Гіпотіазид 25 мг № 20, виробник Sanofi-aventis, Угорщина). Дослідних тварин утримували у віварії у стандартних умовах на звичайному раціоні при вільному доступі до води та їжі. До початку експерименту тварин витримували протягом 2

годин без їжі та води. Досліджувані субстанції вводили перорально у вигляді водних розчинів у дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг та 100 мг/кг за 60 хвилин до початку експерименту. Тваринам контрольної групи вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. Оцінювали спонтанну діуретичну активність за кількістю виділеної сечі через 2 та 4 години від початку експерименту. Утримання та догляд за тваринами відповідали положенням Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986) [7].

Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи параметричні методи статистики за t-критерієм Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Отримані протягом дослідження результати вивчення діуретичної активності одержаних фітосубстанцій наведені в таблиці 1.

Найбільш виражений діуретичний ефект мала фітосубстанція № 12, яка в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг та 100 мг/кг вірогідно збільшувала діурез на 83 %, 109 %, 109 %, 109 %.

Таблиця 1. Діуретична активність фітосубстанцій із листя брусниці звичайної

Фітоекстракт №	Доза, мг/кг	Діуретична активність			
		2 години		4 години	
		(M ± m), мл	% (до контролю)	(M ± m), мл	% (до контролю)
1	25	1,13 ± 0,12	105	1,97 ± 0,31	59
1	50	1,51 ± 0,07	175	2,1 ± 0,1	69
1	75	1,17 ± 0,06	112	2,65 ± 0,23	113
1	100	1,31 ± 0,06	138	3,08 ± 0,25	148
Контроль		0,55 ± 0,05	100	1,24 ± 0,16	
2	25	1,20 ± 0,08	107	2,28 ± 0,26	102
2	50	1,14 ± 0,09	97	3,25 ± 0,27	188
2	75	1,31 ± 0,11	126	2,96 ± 0,11	162
2	100	1,63 ± 0,26	181	3,36 ± 0,24	197
Контроль		0,58 ± 0,08		1,13 ± 0,13	
3	25	1,35 ± 0,06	133	2,08 ± 0,08	84
3	50	1,51 ± 0,07	160	2,40 ± 0,19	112
3	75	1,17 ± 0,06	102	2,15 ± 0,27	90
3	100	1,31 ± 0,06	126	2,18 ± 0,26	93
Контроль		0,58 ± 0,08		1,13 ± 0,13	
4	25	0,83 ± 0,07	-2	1,63 ± 0,10	0
4	50	0,56 ± 0,07	-34	1,07 ± 0,10	-35
4	75	0,57 ± 0,08	-33	1,12 ± 0,13	-32
4	100	0,77 ± 0,06	-9	1,63 ± 0,22	0
Контроль		0,84 ± 0,09	100	1,63 ± 0,22	100

Продовження таблиці 1.

Фітоекстракт №	Доза, мг/кг	Діуретична активність			
		2 години		4 години	
		(M ± m), мл	% (до контролю)	(M ± m), мл	% (до контролю)
5	25	1,13 ± 0,12	41	2,38 ± 0,32	90
5	50	1,32 ± 0,11	65	2,42 ± 0,38	93
5	75	1,60 ± 0,12	100	2,98 ± 0,19	138
5	100	1,70 ± 0,12	113	3,23 ± 0,25	158
Контроль		0,80 ± 0,10	100	1,25 ± 0,27	100
6	25	1,13 ± 0,10	3	2,28 ± 0,24	108
6	50	1,26 ± 0,04	14	2,53 ± 0,08	130
6	75	1,58 ± 0,10	44	3,17 ± 0,26	188
6	100	1,45 ± 0,10	32	2,38 ± 0,14	116
Контроль		0,75 ± 0,04	100	1,10 ± 0,11	100
7	25	1,11 ± 0,14	107	2,15 ± 0,12	95
7	50	1,16 ± 0,11	110	2,33 ± 0,14	112
7	75	1,17 ± 0,06	112	2,28 ± 0,25	108
7	100	1,31 ± 0,06	138	2,38 ± 0,14	116
Контроль		0,55 ± 0,05	100	1,10 ± 0,22	100
8	25	1,35 ± 0,06	73	2,08 ± 0,13	47
8	50	1,51 ± 0,07	114	2,92 ± 0,20	106
8	75	1,17 ± 0,06	35	1,44 ± 0,47	2
8	100	1,31 ± 0,06	47	1,75 ± 0,27	24
Контроль		0,55 ± 0,05	100	1,42 ± 0,38	100
9	25	0,58 ± 0,10	9	1,15 ± 0,23	13
9	50	0,53 ± 0,04	0	1,08 ± 0,13	6
9	75	0,54 ± 0,05	2	1,12 ± 0,13	10
9	100	0,67 ± 0,10	26	1,17 ± 0,20	15
Контроль		0,53 ± 0,04	100	1,02 ± 0,04	100
10	25	0,59 ± 0,06	13	1,10 ± 0,11	2
10	50	0,67 ± 0,04	29	1,25 ± 0,21	16
10	75	0,67 ± 0,06	29	1,27 ± 0,22	18
10	100	0,64 ± 0,07	23	1,27 ± 0,22	18
Контроль		0,52 ± 0,04	100	1,08 ± 0,21	100
11	25	1,10 ± 0,12	74	2,17 ± 0,26	73
11	50	1,15 ± 0,17	82	2,25 ± 0,27	80
11	75	1,03 ± 0,08	63	2,08 ± 0,20	67
11	100	1,18 ± 0,13	86	2,25 ± 0,27	80
Контроль		0,63 ± 0,11	100	1,25 ± 0,27	100
12	25	1,15 ± 0,13	44	3,02 ± 0,32	83
12	50	1,23 ± 0,07	53	3,45 ± 0,34	109
12	75	2,02 ± 0,08	152	4,96 ± 0,10	201
12	100	2,28 ± 0,15	185	5,06 ± 0,24	207
Контроль		0,80 ± 0,10	100	1,65 ± 0,27	100

Продовження таблиці 1.

Фітоекстракт №	Доза, мг/кг	Діуретична активність			
		2 години		4 години	
		(M ± m), мл	% (до контролю)	(M ± m), мл	% (до контролю)
13	25	1,20 ± 0,08	19	2,40 ± 0,11	45
13	50	1,14 ± 0,09	13	2,42 ± 0,20	46
13	75	1,44 ± 0,09	43	3,08 ± 0,20	87
13	100	1,81 ± 0,16	79	3,20 ± 0,38	94
Контроль		1,01 ± 0,05		1,65 ± 0,08	
Гіпотіазид	25	1,80 ± 0,05		4,10 ± 0,05	

*: $p \leq 0,05$ щодо контрольних тварин; #: $p \leq 0,05$ щодо тварин, які отримували гіпотіазид.

201 %, 207 % відповідно щодо показників контрольної групи, навіть перевищуючи активність препарату порівняння гіпотіазиду. Отже, можемо чітко простежити наявність дозозалежного діуретичного ефекту: поступове збільшення дози призводило до прямо пропорційного збільшення діурезу. У дозі 100 мг/кг фітосубстанції №12 збільшувала діурез втричі.

Максимальний діуретичний ефект фітосубстанції № 12 можна пояснити комбінацією фенольних сполук з аргініном, що збільшує діурез на 20–40 % щодо фітосубстанції № 2. Видалення амінокислот із фітосубстанції № 2 призводить до зниження діуретичної активності майже вдвічі. Отже, встановлено, що амінокислоти в комплексі з фенольними сполуками брусниці звичайної впливають на діуретичний ефект екстракту, потенціюючи його.

Полісахаридний комплекс листя брусниці звичайної (фітокомплекс № 4) показав себе як антидіуретичний засіб, вірогідно зменшуючи діурез у дозах 50 мг/кг та 75 мг/кг на 35 % та 32 % відповідно порівняно з контролем. Додавання полісахаридів до фітосубстанцій № 2 та № 3 призводило до зменшення діуретичної активності або не мало суттєвого впливу. Отже, полісахариди листя брусниці звичайної мають антидіуретичний ефект, а в комплексі з фенольними сполуками зменшують діуретичний ефект.

Фітосубстанція № 8, котра являє собою комплекс сапонінів тритерпенової природи, майже не проявила себе як діуретичний засіб. Дубильні речовини листя брусниці звичайної (фітосубстанція № 9) також не мали вираженого діуретичного ефекту.

Фітосубстанція № 11 – комплекс агліконів фенольних сполук, який характеризувався діуретичним ефектом і збільшував діурез у дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг на 73 %, 80 %, 67 %, 80 % щодо групи контролю, але діуретичний ефект був значно меншим порівняно з фітосубстанціями № 1, 2, 5, 12 та 13, які містять глікозиди фенольних сполук. Це свідчить, що фенольні сполуки листя брусниці звичайної мають більший діуретичний ефект саме як глікозиди.

Висновки

1. Вивчили діуретичну активність 13 фітосубстанцій із листя брусниці звичайної та виявили найбільш перспективні з них. Фітосубстанція № 12, яка є комплексом глікозидів фенольних сполук з аргініном, характеризується максимальним діуретичним ефектом. Визначили лінійний дозозалежний діуретичний ефект цієї субстанції.

2. Встановили, що амінокислоти в комплексі з фенольними сполуками листя брусниці звичайної впливають на діуретичний ефект екстракту, потенціюючи його.

3. Полісахариди листя брусниці звичайної мають антидіуретичний ефект, а в комплексі з фенольними сполуками зменшують їхній діуретичний ефект.

4. Глікозиди фенольних сполук листя брусниці звичайної мають більш виражений діуретичний ефект, ніж аглікони.

Перспективи подальших досліджень. Результати є передумовою для створення ефективної вітчизняної фітосубстанції із листя брусниці звичайної, а надалі й лікарських форм на її основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Цеменко К. В., асистент каф. фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Комісаренко М. А., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Цеменко К. В., ассистент каф. фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Киреев И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Комисаренко Н. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Tsemenko K. V., Teaching Assistant of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kireiev I. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Komisarenko M. A., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshovyi O. M., Dr.hab, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Бова А.А. Отечный синдром: подходы к диагностике и лечению / А.А. Бова, С.Е. Трегубов // Военная медицина. – 2013. – Т. 1. – №1. – С. 13–19.
- [2] Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. М. Shanthi, P. Pekka, B. Norrving. – 2013. – С. 58.
- [3] Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: комбинированная терапия фуросемидом и спиронолактоном / Л.М. Ена, А.М. Мудрук, А.М. Христофорова, В.А. Ярош // Здоров'я України. – 2017. – №4. – С. 34.
- [4] Волобой Н.Л. Связь фармакологической активности арбутина с его электронным строением : дис. на соискание ученой степени к.фарм.н. : 14.03.06 / Н.Л. Волобой. – Барнаул, 2013. – 145 с.
- [5] Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli* / C. Siegers, C. Bodinet, S.S. Alii, C.P. Siegers // *Phytomedicine*. – 2003. – Vol. 10. – Suppl 4. – P. 58–60.
- [6] Prospects of creating a new medicine with the hypoglycemic action from cowberry leaves / O. Koshovyi, M. Komissarenko, A. Zagayko,

T. Ilina // *Review of Education and Science*, "Imperial College Press". – 2016. – Vol. 1(19). – P. 1016 – 1021.

- [7] Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Електронний ресурс]. – 1986. – Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_137.

References

- [1] Bova, A. A. & Tregubov, S. E. (2013). Otechnyj sindrom: podhody k diagnostike i lecheniyu [Ocular syndrome: approaches to diagnosis and treatment]. *Voennaya medicina*, 1(1), 13–19. [in Russian].
- [2] Shanthi, M., Pekka, B., & Norrving, B. (2013). *Vsemirnyj atlas profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanij i bor'by s nimi* [World Atlas of Cardiovascular Disease Prevention and Control].
- [3] Ena, L. M., Mudruk, A. M., Khristophorova, A. M., & Yarosh, V. A. (2017). Diuretiki v lechenii serdechnoj nedostatochnosti: kombinirovannaya terapiya furosemidom i spironolactonom [Diuretics in the treatment of chronic heart failure: combined therapy with furosemide and spironolactone]. *Zdorovia Ukrainy*, 4, 34. [in Russian].
- [4] Voloboj, N. L. (2013). *Svyaz' farmakologicheskoj aktivnosti arbutina s ego e'lektronnym stroeniem* (Dis...kand. farm. nauk). [Relationship of pharmacological activity of arbutin with its electronic structure Dr. farm. sci. diss.]. Barnaul. [in Russian].
- [5] Siegers, C., Bodinet, C., Alii, S. S., & Siegers, C. P. (2003) Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*, 10(4), 58–60. doi: 10.1078/1433-187X-00301.
- [6] Koshovyi, O., Komissarenko, M., Zagayko, A., & Ilina, T. (2016) Prospects of creating a new medicine with the hypoglycemic action from cowberry leaves. *London Review of Education and Science*, "Imperial College Press", 1(19), 1016–1021.
- [7] European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Retrieved from http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_137. [in Ukrainian].