

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет  
кафедра фармакогнозії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «ФІТОХІМІЧНЕ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ЕКСТРАКТУ ЖУРАВЛИНИ ЛИСТЯ (*OXYCOCCUS MACROCARPUS*)»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фс18(5,0д)-04  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Алла КУЛЕНКО

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
фармакогнозії, д. фарм. н., професор

Олег КОШОВИЙ

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри  
фармакогнозії, д. фарм. н., професор

Андрій КОМІСАРЕНКО

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проведено дослідження фітохімічного складу та фармакологічної активності екстракту листя журавлини великоплідної, отриманого методом двократної мацерації та висушування шляхом упарювання до сухого екстракту, та показана перспектива створення на його основі нових лікарських засобів для корекції стану інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу. Кваліфікаційна робота викладена на 84 сторінках машинописного тексту. Обсяг основного тексту кваліфікаційної роботи складає 71 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 5 таблицями та 6 рисунками.

*Ключові слова:* *Oxycoccus macrocarpus*, листя, екстракт, біологічно активні речовини, інсулінорезистентність.

## ANNOTATION

In the qualification work a study of the phytochemical composition and pharmacological activity of large-fruited cranberry leaf extracts, obtained by the method of double maceration and drying by evaporation on a rotary vacuum evaporator to a dry extract, was carried out, and the prospect of creating new drugs based on it for the correction of insulin resistance in type 2 diabetes. Qualification work is presented on 84 pages of typewritten text. The volume of the main text of the qualifying work is 71 pages of printed text. The work is illustrated with 5 tables and 6 figures.

*Key words:* *Oxycoccus macrocarpus*, leaves, extract, biological active substances, insulin-resistance.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1. <i>OXUSOCCUS MACROCARPUS</i> : ЗАСТОСУВАННЯ, ФІТОХІМІЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ (огляд літератури) .....	9
1.1. Ботанічний опис, класифікація.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.2. Поширення та збереження популяції в межах України.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.3. Опис та заготівля сировини. ....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.4. Хімічний склад сировини <i>Oxusoccus Macrocarpus</i> . ...	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.5. Фармакологічна дія, застосування в медицині та інших галузях народного господарства.....	19
1.6. Препарати на ринку України.....	31
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
РОЗДІЛ 3. ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕКСТРАКТІВ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ.....	47
3.1. Одержання екстрактів з листя журавлини великоплідної.....	47
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ .....	58
4.1. Дослідження фармакологічної активності екстрактів .....	58
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	72
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	73

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- AUC – Area under the curve (площа під кривою);
- IRS2 – insulin receptor substrate 2 (субстрат рецептора інсуліну 2);
- ITT - Insulin tolerance test (тест на толерантність до інсуліну);
- HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну);
- HPLC-DAD-MS - High-Performance Liquid Chromatography Coupled Diode Array Detection - Mass Spectrometry (Високоєфективна рідинна хроматографія в поєднанні з діодним детектором та мас-спектрометрією);
- КНК - knockdown of ketohexokinase (кетогексокіназа);
- MS/MS - Tandem mass spectrometry (Тандемний мас-спектрометр);
- OGTT – The Oral Glucose Tolerance Test (оральний тест на толерантність до глюкози);
- PKC – protein kinase C (протеїнкіназа C);
- ppm – parts per million (одна мільйонна частина величини або  $10^{-6}$ );
- psi - pound-force per square inch (фунт-сила на квадратний дюйм);
- PTP1b - protein tyrosine phosphatase 1B (протеїн-тирозинфосфатаза 1B);
- АМФ-кіназа – аденозинмонофосфаткіназа;
- Арг (Arg) – аргінін;
- Арф (Arph) – Арфазетин;
- АФК - активні форми кисню;
- ВЕРХ – високоєфективна рідинна хроматографія;
- ВЖК – вільні жирні кислоти;
- ВФД - високофруктозна дієта;
- ГКН - рівень глюкози в крові натще;
- ДАГ – диацилгліцерол;
- ДФУ - Державна фармакопея України;
- ЗХ - загальний холестерин;
- ІК (IC) – інтактний контроль;

ІМ - інфаркт міокарда;  
ІР (ІR) – інсулінорезистентність;  
ІРІ - імунореактивний інсулін;  
ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів;  
ЛПВЩ - ліпопротеїни високої щільності;  
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;  
Мет (Met) – метформін;  
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки;  
ПАЦ – проантоціаніди;  
ПЕ (PE) – порошкоподібні екстракти;  
ПЕ\_арг (PE\_arg) – порошкоподібний екстракт з аргініном;  
ПТТГ – пероральний тест на толерантність до глюкози;  
ПФ – поліфенол;  
СЖК - синтаза жирних кислот;  
С-РБ - С-реактивний білок;  
ССЗ - серцево-судинних захворюваннях;  
ТАГ – триацилгліцерол;  
ТТІ – тест толерантності до інсуліну;  
ЦД – цукровий діабет;  
ФЛ – фосфоліпаза;  
ФЛД - фосфоліпаза Д;  
Х – холестерин;  
ШПХ - швидкість пульсової хвилі;

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Вид роду Журавлина (*Oxycoccus*) – відноситься до вічнозелених рослин роду верескових (*Ericaceae*). Американські науковці виокремлюють Журавлину із роду верескових у підгрупу брусничі (*Vacciniaceae*). Якщо взяти всі види Журавлини, то вона зростає в помірному поясі Північної півкулі Землі, а саме у лісовому та лісотундровому поясі. Вона поширена у Європі, Азії, Північній Америці і виростає тільки у болотяних та вологих місцях. В Україні, а саме на Поліссі, на сьогодні зростає тільки 2 види – це Журавлина звичайна (*Oxycoccus palustris*) та журавлина дрібноплідна (*Oxycoccus microcarpus*). На півночі України найбільш поширена журавлина звичайна та є сировиною для господарської діяльності. Журавлина дрібнопліда є об'єктом Червоної Книги України та її збір заборонений.

Вид роду Журавлина вміщує у собі велику кількість вітамінів. Серед них у найбільшій кількості – це вітаміни групи В (тіамін, ніацин та рибофлавін), К (філохінон), бета каротини (А) та піридоксин (В6). Також Журавлина містить велику кількість мікроелементів, такі як - калій, кальцій, фтор, йод, магній, залізо, так і органічні кислоти – бензойна, яблучна та лимонна.

Щодо властивостей рослини, природа щедро нагородила її. Її користь можна порівнювати із лимоном та грейпфрутом. Оскільки має антиоксидантні властивості, і за це її в народі назвали «молодильною ягодою». Канадці встановили, що прийом 100 грамів журавлини в день знижує ризик новоутворень на 40%, а також радять її додати до раціону жителів забруднених міст, оскільки саме вони зменшує кількість канцерогенів у крові.

Також, журавлина є природним антибіотиком, вона допоможе швидше вилікуватися тим, хто хворіє на ангіну, простудні захворювання та вірусні інфекції. Крім цього, журавлина містить корисні елементи, які допомагають людям при циститі та пієлонефриті.

В народній медицині застосовується частіше у засушеному вигляді, оскільки так термін її зберігання збільшується на декілька місяців. Її

застосовують у морсах та інших напоях – як наслідок вона дає енергетичну цінність для організму та в зимову пору року допомагає зігрітися швидше.

У світі міститься багато препаратів, які мають у своєму складі журавлину, вона є у формі сухого екстракту зазвичай. Наразі є деякі препарати в Україні, які містять сухий екстракт Журавлини – це Кренфорс, УроПак-36, Нефрокеа та інші.

Тому актуальність дослідження фотохімічних та фармакологічних властивостей журавлини є важливою. Оскільки ця рослина та її плоди містять велику кількість вітамінів, мікроелементів та природних кислот, які є основними для ліків рослинного походження. І надалі у разі модернізації українських виробництв ліків журавлина буде як сировина важливою.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є фітохімічне та фармакологічне вивчення екстракту листя журавлини великоплідної для створення на їх основі нових лікарських засобів за гіпоглікемічною дією.

Для вирішення поставленої мети впливають такі **завдання**:

- провести аналіз літературних джерел щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу та застосування в медицині видів роду Журавлини;
- одержати екстракт з листя Журавлини великоплідної;
- дослідити хімічний склад екстракту листя Журавлини великоплідної;
- вивчити деякі види фармакологічної активності екстракту для встановлення перспективи використання у фармацевтичній та медичній практиці.

**Об'єкти дослідження.** Екстракт з листя журавлини великоплідної отриманих методом бісмацерації 50 % етанолом.

**Предмет дослідження.** Визначення кількісного вмісту основних груп БАР, вивчення хімічного складу екстракту листя журавлини великоплідної,

опрацювання технологічних параметрів отримання екстракту та вивчення фармакологічної активності екстрактів.

**Наукова новизна.** Розроблено спосіб одержання екстракту з листя журавлини великоплодої для профілактики станів здоров'я, пов'язаних із резистентністю до інсуліну. Досліджено хімічний склад та гіпоглікемічну дію одержаного екстракту. Листя *O. macrocarpus* хорошим кандидатом для розробки нових дієтичних добавок, спрямованих на профілактику захворювань, пов'язаних із профілактикою метаболічного синдрому.

**Практичне значення.** Розроблено і обґрунтовано використання сухого екстракту журавлини для створення нових препаратів для корекції стану інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу.

**Обсяг і структура дипломної роботи.** Кваліфікаційна робота викладена на 84 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків та списку використаних джерел. Обсяг основного тексту кваліфікаційної роботи складає 71 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 5 таблицями та 6 рисунками. Список використаних джерел налічує 115 найменувань.



## РОЗДІЛ 1.

### ***OXYCOCCUS MACROCARPUS*: ЗАСТОСУВАННЯ, ФІТОХІМІЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ (огляд літератури)**

#### 1.1. Ботанічний опис, класифікація

Журавлина (лат. *Oxycoccus* – від грец. *oxus* – кислий, *soccus* – кулька) – рід сланких вічнозелених рослин сімейства Вересові (*Ericaceae*). Деякі дослідники класифікують журавлину як виокремлену з родини вересових родину брусничних (*Vacciniaceae*) [1].

Загальна біоморфологічна характеристика: Хамефіт. Сланкий вічнозелений низькорослий кущик типу, що стелиться з пагонами 10–30 см завдовжки, до 5 см заввишки [4]. Росте переважно на мохистих болотах. Відрізняється м'якими гнучкими повзучими стеблами, що досягають 30 см в довжину. У міру зростання стебла укорінюються. Коріння журавлини стрижневе, з поверхневим розростанням на них грибків. Грибок щільно з'єднується з кореневищем, утворює мікоризу, завдяки якій рослина отримує поживні речовини. Розташовується кореневища поверхнево, чіпляючись за мох та частини інших рослин, пухкий ґрунт. Стебла лежачі, довгі, тонкі, ниткоподібні, гіллясті. Поверхня пагонів гладка червоного відтінку. Гілочки чіпляються за поверхню ґрунту, витягуючись на 15-30 см. Дорослі пагони, що прилягають до землі, швидко укорінюються, утворюючи суцільну систему з'єднаних між собою чагарників. Поверхня стебел покрита черговим листям. Листки яйцевидно-ланцетні або яйцевидні. Листочки журавлини дрібні, видовженої форми. Розмір листя в довжину становить близько 1,5 см, а ширина 5-6 мм. Поверхня листової пластини гладка, темно-зелена зверху та сизо-зелена (попеляста) знизу. Листя не опадає на зиму. Нижня частина листової пластини покрита воском, що перешкоджає попаданню води до продихів. Цвітіння журавлини починається пізно навесні, коли зникає загроза

постійних заморозків. Квітки рожевого забарвлення, верхівкові, пониклі, поодинокі. Структура квітки правильної форми. Розташовуються на довгій, голій квітконіжці (близько 5 см). Пелюстки відігнуті назад. Цвіте у травні-липні, цвітіння продовжується 15-18 днів. У несприятливих умовах цвітіння коротке, що не дає наступного зав'язі плодів. Через 18 днів після початку цвітіння, пелюстки опадають, а на їхньому місці починається утворюватися плід — куляста темно-червона ягода 0,5–0,7 см діаметром. Плодоносить у вересні-жовтні. Плоди темно-червоного відтінку, кислі на смак. Болотяні сорти журавлини в розмірах можуть досягати півтора сантиметра. Розмножується вегетативно у 2-3 періоди і насінням. Насіння журавлини розноситься за допомогою птахів, які харчуються плодами. Журавлина дуже родюча, на одній рослині за сезон формується понад 100 ягід [3,4].

Класифікують 2 види, що дико ростуть у помірній зоні Північної півкулі. В Європі найпоширена й має господарське значення Журавлина чотирипелюсткова - *Oxycoccus palustris*, або звичайна - *O. quadripetalus* (лат. *palustris* — болотяний, лат. *quadri* — чотирьох-, грецьк. *petalon* — пелюстка) та Журавлина великоплідна (*O. macrocarpus*), яку здавна вирощують у Північній Америці; народні назви — журахвина, борина журавина [1]. Журавлина болотяна - маленький сланкий кущ з тонкими пагонами 15-60 (100 см) завдовжки. Стебло галузисте, тонке, ниткоподібне, 50–60 см завдовжки, де-не-де укоріняється. Листки шкірясті, чергові, дрібні, короткочерешкові, видовжено-яйцеподібні, з загостреною верхівкою, цілокраї з загнутими донизу краями, зверху темно-зелені, зісподу — сіруваті. Квітки двостатеві, правильні, дрібні, поникаючі, на довгих ниткоподібних квітконіжках, по 1–4 на кінцях торішніх гілочок. Чашечка маленька, 4-зубчаста. Віночок колесоподібний, 4-роздільний, з відігнутими ланцетними долями, пурпуровий або зрідка білий. Плід — куляста, іноді яйцеподібна 4-гніздна, соковита ягода, спочатку біла, при досяганні — яскраво-червона, глянцева, 10–13 мм у діаметрі з залишком чашечки на верхівці. Цвіте у травні–червні; плоди досягають у вересні–

жовтні [2]. Медонос. Ростає на мохових болотах, у мокрих соснових та сосново-березових лісах, здебільшого на Поліссі. Ягоди використовують свіжими, а також у вигляді соків та різних виробів з журавлини. Сік і морс застосовують у медицині як протигарячковий засіб, вітамінний продукт та ін. [1].

## 1.2. Поширення та збереження популяції в Україні

Батьківщиною журавлини є Північна Америка. У Західну Європу та Україну журавлина потрапила з Нової Англії. Її бочками навантажували на кораблі, які поверталися до Європи. Колоністи назвали її cranberry: по-англійськи berry - "ягода", а crane - "журавель". Під вагою квітки рослина нахиляється, нагадуючи схилену шию журавля. Звідси ж і українська назва цієї ягоди - «журавлина». Поширена в арктичному та помірному поясах Північної півкулі на сфагнових та торф'яних болотах [5].

В Україні трапляється на Поліссі, в Карпатах, на Прикарпатті на болотах, у заболочених соснових та мішаних лісах (Рис. 1.1.).



Рис 1.1. Поширення журавлини на території України

Рослина неофіціальна [2]. Зустріти журавлину у дикорослому вигляді можна тільки на сирих місцях – болотистій місцевості, у сфагнових лісах, рідше – по краях лісових озер. Переважним місцем проживання вважається північна частина Європейського клімату. У північній частині України – Правобережне Полісся, Карпати зустрічається рідкісний сорт, внесений до Червоної книги – дрібноплідний. Також зростає в таких адміністративних

регіонів: Волинської області, Рівненської області, Житомирської області, Львівської області, Івано-Франківської області, Закарпаття. Популяції нечисленні, часто фрагментовані, оскільки рослини займають верхівки мохових горбів. Причинами зміни численності є осушення та освоєння боліт і прилеглих територій, вузька екологічна амплітуда виду, пожежі у посушливі періоди. Зростає на болотах високого ступеня розвитку, нерідко із диференціацією на мохові горби та зниження, у рідколісних (із сосною або ялиною) пухівково-чагарничково-сфагнових ценозах союзу *Sphagnion magellanicum* (Охусоссо-Sphagnetea), *Pino-Ledion* (VaccinioPiceetea). У Карпатах — на улоговинних оліготрофних болотах до висоти 1800 м н. р. м. Зростає в екотопах із верховим малорозкладеним (5–15%) пухівково-сфагновим та деревно-пухівково-сфагновим торфом з рН 4,1–4,8. Мезогігрофіт [4].

Росте журавлина серед сосен, лохини або брусниці. На болотах рослина утворює чагарники. Крім того, частими супутниками журавлини є осока та сфагновий мох. На болоті журавлину можна знайти на найсвітлішому, але вологому місці. Пагони чагарників стеляться, переплітаються та утворюють своєрідні галявини. Протяжність одного журавлинного місця може бути понад 1 км. Рослина віддає перевагу торф'яним і сфагновим болотам, не вимогливим до ґрунту, але наявність чистої води для нього необхідна. Помічено, що кущ добре росте там, де кислий ґрунт. Харчування собі видобуває корінням, вступаючи в симбіоз із грибами. Журавлина не росте поблизу міст, а віддає перевагу не зачепленим людиною куточкам лісу. Часто зустрічається на тайгових болотах. На сьогоднішній день журавлину вирощують масово як культурну рослину. При цьому садові сорти дають у рази більше врожаю, оскільки їм підбираються спеціальні умови [3].

Режим збереження популяцій та заходи з охорони: Охороняється в Поліському, Рівненському ПЗ, Карпатському, Шацькому, «Горгани», «Синевир» НПП та в деяких заказниках Правобережного Полісся. Необхідний

контроль за станом популяцій. Заборонено заготівлю рослин, порушення місць зростання, осушення боліт, меліорацію, витоπτування [4].

### 1.3. Опис та заготівля сировини

Плід – куляста, іноді яйцеподібна 4-гніздна, соковита ягода, спочатку біла, при досяганні – яскраво-червона, глянцева, 10–13 мм у діаметрі з залишком чашечки на верхівці. Цвіте у травні–червні; плоди досягають у вересні–жовтні. Разом з Журавлиною болотною заготовляють Журавлину дрібноплоду – *O. microcarpus* Turcz. Et Rupr., у якої всі частини рослини дрібніші, діаметр ягід 4–6 мм. Збір плодів проводять з початку їх дозрівання до випадання снігу. Також збирають ранньою весною, після танення снігу (плоди протягом зими не псуються). Плоди журавлини збирають руками або совками гребішкового типу. Придатні ягоди журавлини тільки повністю зрілі і нормальної величини. Ягоди, що не досягли нормальної величини збирати не можна. Збір починають, коли ягоди повністю почервоніють і придбають характерний кислий смак. Після збору ягоди перебирають, очищають і зберігають у невеликих дерев'яних ящиках або в тонких поліетиленових мішечках. Триваліше, журавлину, як і брусницю, можна зберігати в різних ємностях (дерев'яні діжки, слоїки, емальований посуд) залишивши її прохолодною кип'яченою водою. Зберігають в затемнених місцях з нормальною вентиляцією повітря, бажано при температурі не вище 10 °С. З лікувальною метою використовують плоди, які збирають у вересні або з настанням перших приморозків і до утворення снігового покриву, поновлюють збирання після танення снігу. Збирають обережно, не ушкоджуючи ягоди. Зберігають при температурі 0 °С, або заморожують до -10–20 °С, або у діжках залитими водою. Ягоди, зібрані навесні, більш солодкі, але зберігаються недовго [2].

#### 1.4. Хімічний склад сировини *Oxycoccus*

Основними діючими речовинами є органічні кислоти. У плодах містяться вуглеводи: глюкоза (1,48–9,7%), фруктоза (1–9,9%), сахароза (0,27–2,8%), сорбіт (2,1–2,3%), пектинові речовини (0,22–1,48%); органічні кислоти (2–3,84%): бензойна, лимонна, яблучна, хінна; ефірна олія, в її складі: ліналоол, н-пропанол, ізобутанол, н-бутанол, ізоамілацетат, ізоамілол, н-амілол, етилкапронат, гексилацетат, гексанол, етиллактат, етиленантанол, гептанол, етилкаприлат, фурфурол, октанол, етилкапринат, деканол, β-фенілацетат, β-фенілетанол; тритерпеноїди: урсолова, олеанолова кислоти; вітаміни: аскорбінова кислота, рибофлавін, каротин; гідроксикоричні кислоти: хлорогенова; катехіни: (±)-галокатехін, (-)-епікатехін, (-)-епігалокатехін, епігалокатехінгалат; дубильні речовини (0,1–4,9%), флавоноїди: кверцетин, рутин, гесперидин; антоціани: 3-галактозид пеонідину, 3-глюкозид пеонідину, 3-арабінозид пеонідину, 3-арабінозид ціанідину, 3-глюкозид ціанідину, 3-галактозид ціанідину (ідаїн), 3-глюкозид дельфінідину, 3-глюкозид мальвідину; макро- та мікроелементи: I, Cu, Mn, Mo, Fe. У насінні міститься жирна олія (16–28,12%), в її гідролізаті знайдені кислоти: пальмітинова (5%), стеаринова (1,5%), олеїнова (21%), лінолева (36%), ліноленова (36%) [2].

Цікавість до фітохімічного складу журавлини пов'язаний з потенційними можливостями дії на хвороби сечовивідних шляхів та серцево-судинну систему, а також покращення стану епітелію ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту. Докази того, що журавлина може зменшити рецидиви інфекцій сечовивідних шляхів важливі, оскільки введення цього продукту в харчування або застосування препаратів журавлини може зменшити застосування антибіотиків та як наслідок розвиток стійкості до цих препаратів. Обмежені, але обнадійливі докази є щодо кардіопротекторного ефекту журавлини завдяки антиоксидантній дії та покращення ліпопротеїнового профілю. Американська великоплідна журавлина

(*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pers) містить в собі багатий фітохімічний склад, зокрема флаван-3-оли, антоціани, бензойна та урсолова кислоти. Особливістю серед ягід, які багаті на проантоціаніди (ПАЦ) є наявність в журавлині проантоціанідів типу А на відміну від типу В, які наявні у більшості інших фруктів.

#### 1.4.1. Проантоціаніди

Цикли ПАЦ можуть бути конденсовані або через одинарний зв'язок С-С між С4 верхнього циклу та С8 або С6 нижнього циклу (ПАЦ типу В) або з додатковим ефірним зв'язком між С2 верхньої одиниці та гідроксильною групою в С7 нижньому циклі (ПАЦ типу А) (мал. 1). ПАЦ принаймні з 1 ланкою А-типу складають 51–91% від загальної кількості ПАЦ у журавлині [6,7]. Різниця між структурами ПАЦ типу А та В є важливою, тому що різниця може вплинути на їхні біологічні властивості. ПАЦ типу А виявляють значно більше пригнічення *in vitro* адгезії Р-фімбрійованих бактерій *Escherichia coli* до уроепітеліальних клітин, ніж ПАЦ В-типу, що є початковим кроком до розвитку ІСШ [8]. Багато рослинних продуктів, такі як яблука, виноград і шоколад, містять велику кількість ПАЦ, але лише деякі (сливи, арахіс, авокадо, кориця, брусниця) містять А-тип ПАЦ, і жодної, крім брусниці, не порівняти з кількістю знайденої в журавлині [9,10]. Журавлина свіжа вагою 100 г забезпечує  $419 \pm 75$  мг загальних флаван-3-олів, включаючи  $70 \pm 13$  мг олігомерів з ступінню полімеризації 4–6,  $63 \pm 15$  мг, олігомери з ступінню полімеризації 7–10 і  $234 \pm 49$  мг полімерів, тоді як мономери, димери, і тримери присутні в менших кількостях ( $7,3 \pm 1,5$ ,  $26 \pm 6$ , і  $19 \pm 3$  мг відповідно) [11]. Ці дані взяті з 1 дослідження, в якому низку харчових продуктів аналізували на їхній вміст ПАЦ [12]. Кілька інших кількісних даних по журавлині були опубліковані після цього звіту, з оцінками в тому самому діапазоні [12,13]. Важливо, зробити аналіз гетерогенної сім'ї ПАЦ, включаючи

численні стереоізомери, для яких комерційних стандартів не вистачає, це все ще проблематично, і дані отримані за допомогою глобальних методів, не вирішують цю проблему. Середня ступінь полімеризації ПАЦ у журавлині не встановлено [6] спочатку повідомили про середню ступінь полімеризації 4,7 для журавлини. Встановлено, що ПАЦ інгібують адгезію *E. coli* *in vitro* до уроепітеліальні клітини. Згодом вищі середні ступені полімеризації у журавлини ПАЦ були знайдені (8,5–15,3) за допомогою часопротитного мас-спектрометру з іонізацією в матриці (MALDI), ПАЦ було виявлено з ступінню полімеризації до 23 [14,15].

Враховуючи обмежені дані, які доступні сьогодні про ПАЦ, які містяться в журавлині важко провести достовірне порівняння до інших ягід. Однак цікаво відзначити, що якісні профілі суттєво відрізняються. Jungfer та ін. [10] виявили та ідентифікували 3 тримери А-типу та проціанідин А2, як передбачувані активні сполуки у *V. macrocarpon*, але в європейській журавлині (*Vaccinium oxycoccos* L.) присутні тільки в незначних кількостях, і в значно більших кількостях містяться у брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.). Знайдено й інші відмінності у профілі флаван-3-олу 3 видів *Vaccinium*, такі як набагато вище співвідношення епікатехін: катехін в американській журавлині порівняно з іншими ягодами. Як і в червоному вині, антоціани і проантоціани журавлини можуть бути конденсовані у складних полімерних пігментах на останніх стадіях дозрівання або під час зберігання вже зібраних ягід. Ці структури тільки починаються характеризувати [15,16].

#### 1.4.2. Антоціани

У журавлині міститься значний вміст антоціанів, які сприяють забарвленню плодів та харчових продуктів з журавлини, а також мають потенційний вплив на здоров'я людини. Американська журавлина є одним із рідкісних продуктів, що містять глікозиди 6 агліконів антоціанідину: ціанідин,



пеонідин, мальвідин, пеларгонідин, дельфінідин та петунідин (мал. 1) [17]. Переважають антоціани 3-О-галактозиди та 3-О-арабінозиди ціанідину та пеонідину. Всього 13 антоціанів, переважно 3-О-моноглікозидів були виявлені [14,18]. Вміст антоціану в журавлині збільшується з мірою дозрівання плодів, а також залежить від сорту та розмірів плодів [19-21]. Pappas і Schaich [14] повідомили, що вміст антоціанів в 100 г сухої маси від 13,6 до 171 мг. Вміст антоціанів різняться серед різних видів ягід. Журавлина є основним джерелом пеонідину серед 100 харчових продуктів, які зазвичай споживається в Сполучених Штатах [22]. Проте в у більшості досліджень повідомляється про загальний вміст антоціанів, а не кількість окремих антоціанів. Цей підхід може змінитися через біодоступність і вплив на здоров'я людини антоціанів, які піддаються впливу структур агліконів або глікозидних частин [22–24].

#### 1.4.3. Фенольні кислоти

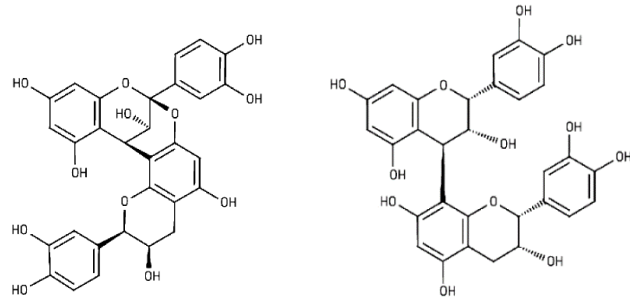
Журавлина також містить фенольні кислоти, в т.ч. гідроксибензойної та гідроксикоричної кислот. Перші є найбільш поширеними, з дуже високим вмістом бензойної кислоти 474–557 мг/100 г сухої маси [25–27] та набагато менший вміст 2,4-дигідроксибензойної, п-гідроксибензойної, та о-гідроксибензойних кислот 2–4 мг/100 г сухої маси (мал. 1). Основними гідроксикоричними кислотами журавлини є: р-кумарова, синапова, кавова і ферулова кислоти різного вмісту від 8,8 до 25 мг/100 г сухої маси [25]. Звичайно, ці фенольні кислоти не є специфічними для журавлини. Порівняти вміст фенолокислот в журавлині з іншими ягодами важко. Елагова кислота та елаготаніни не виявлені в значних кількостях в американській журавлині, тоді як на їх вміст багаті ягоди роду *Rubus* (малина, морощка) і *Fragaria* (полуниця).

#### 1.4.4. Терпени

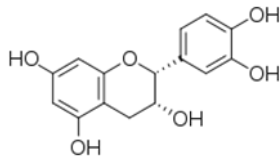
Хоча терпени вивчено набагато менше, ніж поліфеноли, наявність в складі потенційно активних терпенів в журавлина заслуговує додаткової уваги. Урсолова кислота (мал. 1) міститься в американській журавлині 46–109 мг/100 г сухої маси [28]. Цей тритерпен є складовою багатьох традиційних фітопрепаратів і має сильну протизапальну дію [29]. Урсолова кислота міститься в обмеженому асортименті продуктів (яблуко, гуава, оливки, кілька трав). Журавлина також містить 2 рідкісних похідних урсолової кислоти: цис-3-О-р-гідроксициннамоїл урсолова кислота (12–16 мг/100 г сухої маси) і транс-3-О-р-гідроксициннамоїл урсолова кислота (42–60 мг/100 г сухої маси). Іридоїди, монотропеїн і 6,7-дигідромонотропеїн також містяться в журавлині. Аналіз фракціонування журавлинного соку, керуючись бактеріальним антиадгезивним аналізом виявлено наявність 2 нових кумароїл-іридоїдних глікозидів, 10-р-транс- і 10-р-цис-кумарол-1S-дигідромонотропеїн, а також депсид, 2-О-(3,4-дигідроксибензоїл)-2,4,6-тригідроксифенілметилацетат [30].

#### 1.4.5. Флавоноли

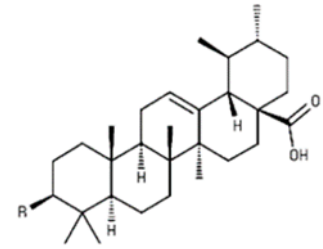
Флавоноли в журавлині складаються в основному з глікозидів кверцетину, мірицетину і меншою мірою кемпферолу (Рис. 1.2). Переважає кверцетин 3-галактозид, але принаймні 11 інших глікозидів присутні в нижчій концентрації [14,18]. Деякі з них, такі як кверцетин-3-ацетилрамнозид рідко зустрічається в ягодах [31]. Як показано в базі даних PhenolExplorer, вміст флавонолів у рослинній їжі зазвичай <3 мг/100 г сухої маси [32], хоча чорниця та ожина містять 3,2–17 мг/кг [31,33,34]. В порівняння, американська журавлина в кілька досліджень була описана, як найбагатше джерело на флавоноли, що містить 20–40 мг/100 г сухої маси [14,33].



Проантоціанідин А2      Проантоціанідин В2  
Проантоціанідини (ПАЦ)



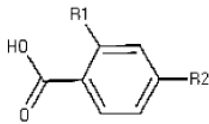
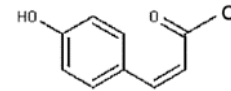
Флаван-3-ол (Епікатехін)



Терпени

Урсолова кислота: R=OH

*цис*-3-*O*-*p*-гідроксициннаміол  
 урсолова кислота: R=



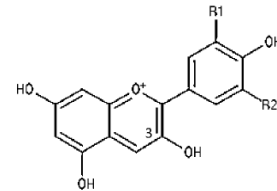
Гідробензойні кислоти

Бензойна к-та: R1=R2=H

*p*-Гідробензойна к-та: R1=H, R2=OH

*o*-Гідробензойна к-та: R1=OH, R2=H

2,4-Дигідробензойна к-та: R1=R2=OH



Антоціани

Пеонідин: R1=OCH<sub>3</sub>, R2=H

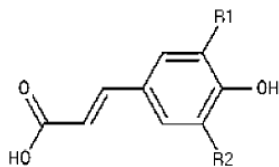
Ціанідин: R1=OH, R2=H

Мальвідин: R1=R2=OCH<sub>3</sub>

Дельфінідин: R1=R2=OH

Петунідин: R1=OCH<sub>3</sub>, R2=OH

Пеларгонідин: R1=R2=H



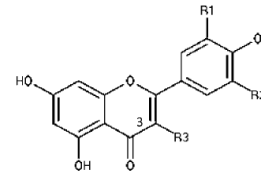
Гідроксикоричні кислоти

*p*-кумарова кислота: R1=R2=H

Кофеїнова кислота: R1=OH, R2=H

Ферулова кислота: R1=OCH<sub>3</sub>, R2=H

Синапова кислота: R1=R2=OCH<sub>3</sub>



Флавоноли

Кверцетин: R1=R3=OH, R2=H

Мірицетин: R1=R2=R3=OH

Кемпферол: R1=R2=H, R3=OH

Кверцетин 3-*O*-галактозид: R1=OH, R2=H, R3=O-галактоза

Рис. 1.2. Біоактивні речовини журавлини

Комплексне дослідження в якому кількісно визначали флавоноли у 28 диких і культивованих видів ягід виявили, що бузина і деякі інші ягоди, які споживаються лише в оброблених формах, багатші на флавоноли на 23–57 мг/100 г сухої маси, ніж журавлина [31].

Таблиця 1.1.

### Фітохімічний склад продуктів харчування з журавлини

Джерело їжі	Флаван-3-ол мономери і димери [9,26]	Проантоціани [9,13]	Антоціани [13,14]	Гідроксибензойна к-та [26,27]	Гідроксикорична к-та [26,27]	Терпени [28]	Флавоноли [27]
Плоди журавлини мг/100 г мг/порцію <sup>1</sup>	7–33 5.6–26.4	133–367 106–293	13–171 10.4–136.8	503–602 402–482	73–82 57.6–65.6	65–125 52–100	20–40 16–32
Журавлинний сік мг/л мг/порцію <sup>2</sup>	6–35 7	89–230 17.8–46	27–132 5.4–26.4	64 12.8	12–19 2.4–3.8	Сліди Сліди	11–58 2.2–11.6
Соус з консервованої журавлини мг/100 г мг/порцію <sup>3</sup>	112.8 78.9	16–54.4 11.2–38	0.6–11.8 0.4–8.3	476 333.2	47.5 33.2	1.1–22.8 0.8–16	- -
Підсолонжена, сушена журавлина мг/100 г мг/порцію <sup>4</sup>	- <sup>5</sup> -	64.2 25.6	10.3 4.1	- -	- -	98.5 39.4	- -

Примітки: <sup>1</sup>80 г цілих плодів; <sup>2</sup>200 мл соку; <sup>3</sup>70 г соусу; <sup>4</sup>40 г сухофруктів; <sup>5</sup>Немає даних.

## 1.5. Фармакологічна дія, застосування в медицині та інших галузях народного господарства.

### 1.5.1. Журавлина та здоров'я сечовивідних шляхів.

Традиційно здоров'я сечовивідних шляхів контролюють методами профілактики інфекцій, включаючи використання низьких доз антибіотиків. Однак такий підхід має серйозний потенціал для розвитку стійкості до антибіотиків, що може мати важливі наслідки для здоров'я людей [35]. Виявлено збільшення споживання рідини та підкислення сечі, що є суперечливими результатами дослідницьких випробувань [36,37], хоча дослідження, яке проводилося раніше повідомляло про підвищення кислотності сечі під час вживання чорносливу та журавлини [38]. Історично рослини (особливо їх поліфеноли) використовуються в трав'яних і традиційних ліках [39]. Оскільки їх антимікробна активність базується на ряді різних механізмів дії та сполуках малоімовірно що бактерії вироблять стійкість до них [40]. Найбільш широко вивченим альтернативним лікуванням ІСШ є журавлина, яка доведено є ефективною у профілактиці ІСШ в ряді випробувань.

#### 1.5.1.1. Механізми дії.

Було запропоновано кілька механізмів дії журавлини в профілактиці ІСШ, особливу увагу слід приділити впливу на адгезію бактерій у сечовивідних шляхах [41]. У сечі виникає антиадгезійна реакція після вживання журавлини, запобігаючи уропатогенним Р-фімбрійованим *E. coli* прилипати до рецепторів клітин сечового міхура [42]. Якщо бактерії не можуть прилипнути до клітин, вони не ростуть і не викликають інфекцію. Зниження сил зчеплення [43] може бути наслідком змін у морфології бактерій [44] та/або

генетично обумовлене зниження експресії Р-фібрії [44,45]. Крім того, сприятливо діють біоактивні речовини журавлини на мікробіоту кишківника, особливо більший олігомер поліфенолів [46]. Проте ці передбачувані механізми, виявлені *in vitro*, не були продемонстровані у клінічних випробуваннях ефективності.

#### 1.5.1.2. Клінічні випробування

Тоді як вплив біоактивних речовин журавлини на бактеріальні епітеліальні клітини було продемонстровано зв'язуванням з клітинами та експресію пілуса в лабораторних моделях, клінічні докази корисного впливу на здоров'я людини було важко послідовно виявити. Спостережні дослідження, пов'язані зі споживанням журавлини з ІСШ не проводилися. Були проведені численні дослідження продуктів з журавлини, але скласти інформацію з цих досліджень залишається складним, частково через різні дизайни дослідження і клінічні умови досліджень, різні кінцеві точки або маркери ефекту, використання нестандартизованих продуктів. Вибір учасників дослідження особливо важливо, тому що патогенез ІСШ є специфічним для різних груп пацієнтів. Молодих, сексуально активних жінок часто розвивається ІСШ після статевого акту, оскільки бактерії можуть потрапити в сечовий міхур під час сексу. Маленькі діти можуть розвинути ІСШ внаслідок структурних аномалій у сечовивідних шляхах, що спричиняє турбулентний потік сечі та проникнення бактерій з періуретральної ділянки до сечового міхура, ниркової миски та/або нирки. Літні жінки з рецидивуючими ІСШ відрізняються від інших груп. Таким чином, щоб повною мірою оцінити потенціал журавлини потрібно запобігати або лікувати ІСШ, слід враховувати окремих осіб, продукт застосування, дозу і спосіб введення, тривалість впливу, дотримання режиму та вибір препарату, як порівняльного агента.

Враховуючи ці змінні, не дивно, що результати окремих досліджень та мета-аналізів були суперечливими [47].

У першому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні чи може вживання журавлиного соку запобігти рецидиву ІСШ в жінок похилого віку. В будинку престарілих жінки споживали 300 мл/день штучно підсолодженого журавлиного соку протягом 6 місяців [48]. Через 1 місяць поширеність бактеріурії з піурією була значною знижено для жінок, які споживали журавлиний сік.

Хоча було проведено декілька наступних досліджень, не в усіх випадках було легко інтерпретувати результати. Легше контролювати дотримання будь-яких вимог дослідження у закладі довгострокового догляду, ніж у вільно проживаючих учасниках населення в цілому. За винятком 2 досліджень на літніх особах в лікарнях або закладах тривалого догляду [48,49], більшість інших досліджень проводилися за участю учасників у громаді, де моніторинг відповідності більш важкий. Відмінності в розмірі дослідження, дизайні дослідження (перехресний проти паралельного, подвійного сліпого та/або плацебо-контрольованого), тип журавлиного продукту та джерело (сік, таблетка, постачальник, тощо), доза, тривалість, період виведення та контроль учасників дієти (або їх відсутність) під час періоду проведення все може вплинути на результат дослідження.

Ілюструючи ці проблеми, 2 нещодавні комплексні огляди і мета-аналіз ефекту споживання журавлини щодо ІСШ кожен зробив різні висновки. Wang та ін. [51] спочатку вивчили 13 випробувань із загальною кількістю 1616 учасників і згодом виконано більш детальний аналіз 10 досліджень (1494 учасники) з використанням кількісних методів. Вони прийшли до висновку, що вживання продуктів з журавлини, захищає від ІСШ і посилений позитивний результат спостерігався особливо серед певних підгруп, а саме в жінок з рецидивуючими ІСШ та в осіб, які споживали продукти з журавлини більше двох разів на день. У контрасті з даним дослідженням, Jernson та ін. [50]

зібрали дані з усіх рандомізованих контрольованих випробувань або рандомізованих контрольованих досліджень продуктів з журавлини для профілактики ІСШ. Їх аналіз включав 24 досліджень із загальною кількістю 4473 учасників. Вони зробили висновок що продукти з журавлини суттєво не змінили виникнення ІСШ у загальній популяції або в будь-яких підгрупах (жінки з рецидивуючими ІСШ, вагітні жінки, діти з рецидивуючі ІСШ, хворі на рак або люди з нейрогенними травми сечового міхура або хребта). Однак розрахований відносний ризик розвитку ІСШ у групі лікування порівняно з контрольною групою був  $<1,0$ . Коефіцієнти ризику  $<1,0$  були інтерпретовані як позитивні результати Wang та ін. [51], але не Jepson та ін. [50].

#### 1.5.1.3. Клінічні випробування за участю дорослих жінок і жінок з рецидивом ІСШ

Жінки, які мають вищий ризик ІСШ, ніж чоловіки, і особливо жінки з рецидивуючими ІСШ найчастіше вивчали при дослідженні ефективності споживання журавлини. Раніше було розглянуто випадок 66-річної жінки з хронічним пієлонефритом, який не піддається лікуванню антибіотиками [53]. Після 8 тижнів лікування 180 мл журавлинного соку двічі на день спостерігалось покращення аналізів сечі (покращення стану альбумінурії та піурії) та інфекція майже повністю зникла через 9 місяців. Антибіотики вона не вживала знову протягом 2,5 роки.

У плацебо-контрольованих дослідженнях обстежували жінок з рецидивуючим ІСШ в анамнезі, щоб визначити, чи споживання журавлини може запобігти спалахам хвороби і включає як перехресне [54] так і паралельні [55-57] конструкції. У цих дослідженнях застосовувалися різні продукти з журавлини та плацебо, лише в одному дослідженні [57] з використанням плацебо, спеціально розробленого для журавлинного соку Національним



центром додаткової та альтернативної медицини Національного інституту здоров'я США.

Walker та ін. [54] використовували 400 мг/день інкапсульовану журавлину в твердому стані або плацебо протягом 3 місяців у групі з 19 пацієнтів і виявили зменшення частоти рецидивів ІСШ під час активного період лікування. У дослідженні 150 жінок з рецидивом ІСШ, Stother [56] випробував чистий сік журавлини, концентрований екстракт журавлини та плацебо. Виявили, що захворюваність сечових шляхів у результаті складала 30%, 39% і 72% у кожній групі відповідно. У контрасті, Barbosa-Cesnik та ін. [55] не продемонстрували зменшення рецидивів ІСШ при лікуванні журавлиною (240 мл двічі на день) порівняно з плацебо у 319 студенток коледжу, але отримана частота рецидивів 19,3% і 14,6% відповідно, що були набагато нижчими за очікувані 30%, тому статистичні дані про дослідження виявилася під загрозою. Stapleton та ін. [57] випадковим чином обрали 176 молодих жінок, які будуть приймати 120 або 240 мл/день журавлинного соку або напою з плацебо. Загальний результат показав незначне зниження 32% ризику ІСШ для жінок, які вживали журавлинний сік порівняно з плацебо. Зокрема, це дослідження прямо виявило кореляцію між клінічними результатами і *in vitro* для визначення Р-фімбрійованої *E. coli*, відповідно з механізмом, запропонованим Howell та ін. [52] профілактика рецидивів ІСШ через вплив біоактивних речовин журавлини на зв'язування Р-фімбрійованої *E. coli* з епітелієм сечового міхура клітини.

Існують інші дослідження з участю жінок, які показали позитивний результат, хоча в дизайні дослідження є слабкі сторони. Тестування 150 жінок з попередніми ІСШ, Kontiokari et al. [58] досліджували 50 мл журавлинно-брусничного соку проти 100 мл *Lactobacillus GG* з використанням контролю без обробки. За відсутності плацебо та стандартизованого журавлинного продукту вони повідомили про 20% зниження ІСШ у жінок, які споживали журавлинно-брусничний напій. Foxman та ін. [59] оцінили зв'язок між ІСШ та

сексуальною поведінкою у сексуально активних жінок без анамнезу ІСШ, що є унікальним серед досліджень журавлини. Дані про журавлинний сік і споживання газованих безалкогольних напоїв були зібрані як частина дослідження, але це не було призначенням для лікування. Вони виявили, що хоча вагінальний статевий акт підвищує ризик ІСШ, з поправкою на це збільшення виявили, що журавлинний сік захищав від ІСШ, тоді як газовані безалкогольні напої були пов'язані з підвищеним ризиком ІСШ.

#### 1.5.1.4. Клінічні випробування у дітей

Ferrara та ін. [60] оглянули 84 дівчат віком 3–14 років, які перенесли >1 ІСШ за останні 12 міс. у плацебо-контрольованому дослідженні паралельного дизайну. Учасникам давали 50 мл журавлинно-брусничного концентрату щодня, 100 мл *Lactobacillus GG* 5 днів на місяць, або контроль «без лікування» протягом 6 міс. В результаті ІСШ були 18,5% для групи, яка вживала журавлинно-брусний сік, 42,3% для групи *Lactobacillus* і 48,1% для контрольної групи.

Foda та ін. [61] оглянули дітей із середнім віком 9,4 років та нейропатичним сечовим міхуром, який піддається періодичній катетеризації в перехресному дослідженні та призначено 15 мл/кг на день коктейлю з журавлинного соку або води протягом 6 міс. Різниця не спостерігалася між 2 групами безсимптомної бактеріурії та рецидивів ІСШ. Щоправда, 19 із 40 учасників вилучилися протягом періоду дослідження, обмеживши здатність демонструвати статистично значущий ефект. За допомогою паралельного дизайну випробування, Salo та ін. [62] лікували 255 дітей з попередньою діагностикою ІСШ за допомогою журавлинного соку (5 мл/кг, на день; до 300 мл) або сік плацебо протягом 6 міс. Тоді як лікування журавлиною не зменшило кількість хворих дітей, які зазнали рецидиву ІСШ, спостерігалася тенденція до зниження кількості повторних ІСШ і зниження на 34% у кількості

днів на пацієнто-рік лікування антибіотиками. Ці дослідники також виявили, що комплаєнс був кращим у групі плацебо (80% спожитих доз), ніж в групі лікування (64% спожитих доз), показуючи критичну важливість використання продуктів та режимів дозування, які є зручними для учасників та ретельно контролювати комплаєнс учасників. У рандомізованому контрольованому дослідженні, Afshar та ін. [63] лікували 39 дівчаток і 1 хлопчика (середній вік 7 років) з принаймні 2 задокументованими не фебрильними ІСШ на рік. Лікували журавлинним соком, що містить високий вмістом ПАЦ (37%) або без ПАЦ. Після 1 року спостереження, середня частота ІСШ становила 0,4 і 1,15 у групи лікування та плацебо, відповідно, що представляють статистично достовірне зниження ризику ІСШ на 65%.

#### 1.5.2. Вплив журавлини на здоров'я серцево-судинної системи

##### 1.5.2.1. Механізми дії

Різноманітність механізмів може пояснити сприятливий ефект споживання журавлини при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), включаючи вплив на фактори ризику ССЗ, такі як: дисліпідемія, діабет, гіпертонія, запалення, окислювальний стрес, ендотеліальний дисфункція, артеріальна жорсткість і порушення функції тромбоцитів. Такі ефекти можуть уповільнити атерогенез, прогресування ураження, розрив бляшки, тромбоз, інфаркт міокарда (ІМ) та подальший розвиток ішемічної кардіоміопатії.

##### 1.5.2.2. Дисліпідемія.

Дослідження на тваринах і людях показують, що споживання журавлинного соку та антоціанів журавлини знижує рівень ЛПНЩ і підвищує

рівень ЛПВЩ. Наприклад, споживання біоактивних речовин журавлини покращили ліпідний профіль у Сирійських хом'яків, яких годували дієтою з високим вмістом жиру [71], щурів з видаленими яєчниками [72], і гіперхолестеринемічних свиней [73]. Що стосується клінічних досліджень, плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 150 учасників з гіперхолестеринемією показали, що споживання очищеної суміші антоціанів (320 мг/добу) сприяло зниженню рівня ЛПНЩ і підвищенню рівня ЛПВЩ [74]. Сприятливі ефекти також було продемонстровано впливом журавлинного соку на ліпіди крові в інших популяціях, включаючи чоловіків із ожирінням [65], хворих на цукровий діабет [64], хворих з низьким ЛПВЩ і гіпертригліцеридемією [75]. Інші дослідження зі здоровими добровольцями та пацієнтами із ССЗ не показали значний вплив споживання журавлинного соку на плазму ліпідів [66,67,68,69,70], але це суперечливі результати, які ймовірно, пов'язані з відмінностями у досліджуваних популяціях, базовому рівні ліпідів та фонові препарати, включаючи гіполіпідемічні препарати.

Точний механізм, який може стати причиною вдосконалення ліпопротеїнового профілю після вживання журавлини та її біоактивних речовин вивчено не повністю. Дослідження гепатоцитів вказують на те, що екстракт журавлини може збільшити поверхневу експресію рецепторів ЛПНЩ і поглинання холестерину ЛПНЩ [76], що, як очікується, знизить концентрацію ЛПНЩ у плазмі. Клінічне дослідження у пацієнтів з дисліпідемією припускає, що добавки антоціану пригнічують протеїн перенос холестеринових ефірів [75], та можна очікувати підвищення концентрації холестерину ЛПВЩ та підвищення зворотного транспорту холестерину, хоча в даний час це дослідження залишається суперечливим, чи дійсно інгібування протеїн переносу холестеринових ефірів знижує ризик хвороб серцево-судинної системи [77].

### 1.5.2.3. Діабет і гіпертонія

Дані, що підтверджують ефект біоактивних речовин журавлини на інші фактори ризику ССЗ, такі як цукровий діабет і гіпертонія менш достовірні. Є докази того, що внутрішньовенна інфузія розведеного буферного розчину журавлинного соку знижує артеріальний тиск у щурів під наркозом [78]. Екстракт журавлини також перешкоджає підвищенню тиску крові, який був пов'язаний із споживанням дієти з високим вмістом жиру в Сирійських хом'яків [71]. Запропоновано дослідження *in vitro*, яке полягає в тому, що екстракти журавлини пригнічують ангіотензинперетворюючий фермент і тому можна очікувати зниження артеріального тиску [79]. На сьогодні проведені клінічні дослідження у хворих на цукровий діабет та серцево-судинні захворювання не показали зниження артеріального тиску після вживання журавлинного соку [64,66,67]. Дослідження, що вивчало вплив добавок антоціану (320 мг/добу протягом 4 тижнів) також не вплинули на амбулаторні можливості зниження артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонією, які не лікувалися [80].

Діабет є потенційно модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань на які можуть вплинути біоактивні речовини журавлини. Дослідження тварин продемонстрували, що журавлинний порошок або похідні журавлини флавоноїди знижують рівень глюкози в крові і покращують чутливість до інсуліну при цукровому діабеті [81,82]. Проте добавки з журавлиною не вплинули на глікемію контроль якої проводили у хворих на цукровий діабет 2 типу [64,83].

### 1.5.2.4. Окислювальний стрес

Підвищений окислювальний стрес і окиснення сприяють модифікації ліпідів, білків і нуклеїнових кислот до патогенезу атеросклерозу та інших

форм ССЗ [85]. Ці дані переконливі, незважаючи на висновки рандомізованих клінічних випробувань, які не показали відносної користі високих дози кількох антиоксидантних вітамінів. Ця невідповідність очевидно пояснюється важливою фізіологічною причиною, сигнальну роль якої відіграють активні форми кисню (АФК) у васкулатурі. Також було припущено, що інгібування ферментативних джерел АФК є більш ефективною стратегією для зменшення окислювального стресу, частково пояснюючи це доведеними перевагами певних втручань, включаючи статини та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту [86]. Там є великий обсяг робіт, які показують, що біоактивні речовини журавлини мають антиоксидантну дію *in vitro* та *in vivo* в експериментних моделях, і здається вірогідним, що такі ефекти можуть сприяти користі від споживання журавлини [84,87].

Хоча (полі)феноли часто визначають як дієтичні антиоксиданти, їхні основні механізми дії, мабуть, таки не пов'язані з прямим зниженням АФК [88]. Тим не менш, є обґрунтовані докази того, що споживання біоактивні речовини журавлини або соку журавлини знижують рівень маркерів крові окисного стресу у здорових добровольців і у пацієнтів з серцево-судинними факторами ризику. Наприклад, Duthie та ін. [69] показали, що споживання журавлинного соку (750 мл/день протягом 2 тижні) покращує антиоксидантну здатність плазми у здорових жінок добровільців. Підвищує антиоксидантну здатність плазми і зниження циркулюючих концентрацій окислених ЛПНЩ у здорових чоловіків [68] і тих чоловіків, які ведуть сидячий спосіб життя [89]. Basu та ін. [70] спостерігали подібний ефект журавлинного соку на антиоксидантну здатність і зниження окислених ЛПНЩ у жінок з метаболічним синдромом. Однак, більшість досліджень на сьогоднішній день не змогли надати доказів про фактичне зменшення окислених ліпідів або нуклеїнів кислот, що відображається біомаркерами, такими як F2-ізопростани або 8-ОН-дезоксигуанозин. Таким чином, залишається невизначеним, чи

сприятливий вплив біоактивних речовин журавлини на функції судин або ССЗ можна пояснити просто їх здатністю знищувати АФК.

#### 1.5.2.5. Запалення

Атеросклероз - запальне захворювання, зростає визнання того, що воно викликане втручанням змін С-реактивного білка (С-РБ) та інших біомаркерів запалення, які замінюють інформацію про серцево-судинний ризик [90]. З цієї причини існує значний інтерес до можливості вживання біоактивних речовин журавлини, які матимуть протизапальну дію і знижують концентрацію запальних цитокінів. Кілька досліджень *in vitro* показують, що біоактивні речовини журавлини пригнічують активацію макрофагів і Т-клітини піддаються впливу відповідних прозапальних стимулів [91,92].

Примітно, що цей механізм також був запропонований, як сприятливий вплив журавлинного соку на періодонтоз [93]. Подібним ефектом володіють антоціани журавлини на мікросудини ендотеліальних клітин і діють на притуплення експресії молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1) і моноцита хемотаксичний білок 1 після впливу прозапальних цитокінів [94].

Кілька досліджень на людях надають докази протизапальної дії біоактивних речовин журавлини. Ruel та ін. [89] показали, що споживання журавлинного соку знижує кровообіг адгезивних молекул у сидячих чоловіків середнього віку з факторами ризику. Zhu та ін. [74] повідомили, що споживання очищеної суміші антоціанів (320 мг/добу) призвело до значне зниження С-РБ, адгезії розчинних судинних клітин молекули 1 (sVCAM-1) і ІЛ-1 $\beta$  плазми у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Навпаки, кілька досліджень не змогли продемонструвати значний вплив на С-РБ, молекули адгезії та інші плазматичні маркери запалення [64,66,67,70]. Як для дослідження ліпідів плазми, відмінності в популяції учасників і фонові ліки можуть пояснити

відсутність виявленого протизапального ефекту в деяких дослідженнях, але далі необхідні дослідження, щоб пояснити ці суперечливі результати.

#### 1.5.2.6. Жорсткість артерій

Ригідність центральної аорти визнано важливим аспектом функції судин та має відношення до патогенезу гіпертонічної хвороби та серцевої недостатності [95,96]. На жорсткість артерій впливають структурні фактори, включаючи відносну кількість еластину та колагену в артеріальній стінці, а також динамічні фактори такі як артеріальний тонус, баланс вазодилаторів і вазоконстрикторів місцевого виробництва [97]. Вимірювання артеріальної скутості, особливо каротидно-стегнова швидкість пульсової хвилі (ШПХ), прогнозувати серцево-судинні події та випадкову гіпертензію і реагувати на дієтичні та фармакологічні втручання [95–97].

У плацебо-контрольованому перехресному клінічному дослідженні за участю 44 пацієнта з ішемічною хворобою серця, Dohadwala та ін. [66] продемонстрували, що споживання журавлинного соку (480 мл/день 54% соку забезпечує 835 мг загальних поліфенолів/г) протягом 4 тижнів значно зменшилася жорсткість центральної аорти за вимірюванням каротидно-стегнової ШПХ. У контрасті, Ruel та ін. [98] не спостерігали жодного ефекту від споживання журавлинного соку (500 мл/день 27% соку забезпечує 400 мг загально поліфенолів/день) протягом 4 тижнів на індекс збільшення у чоловіків із ожирінням, хоча спостерігалася тенденція до ефекту в підгрупі з метаболічним синдромом. Хоча відмінності в досліджуваній популяції і кількість соку може пояснити невідповідність результатів, Слід зазначити, що ШПХ сильно пов'язаний із серцево-судинною системою подій, тоді як індекс збільшення не [95], припускаючи що ШПХ має більшу клінічну значимість.



### 1.5.2.7. Функція тромбоцитів

Значення агрегації тромбоцитів для гострих серцево-судинних подій, таких як нестабільна стенокардія та гострий ІМ, добре розпізнається; антиагреганти, такі як аспірин і клопідогрель знижують серцево-судинний ризик. Інші поліфенолвмісні, відомо, що напої пригнічують агрегацію тромбоцитів, включаючи чай і виноградний сік [99,100], що викликає цікавість до можливості того, що біоактивні речовини журавлини можуть мають подібні ефекти. Хоча жодне клінічне дослідження не розглядало вплив споживання журавлинного соку на функцію тромбоцитів, Yang та ін. [101] показали, що дельфінідин-3-глюкозид, антоціан, який міститься в журавлинному соку, значно пригнічує активацію тромбоцитів в ізольованих тромбоцитах і інгібується тромбоз у моделі пошкодження сонної артерії миші.

### 1.5.3. Журавлина у боротьбі з раком

Останнім часом ягоди журавлини прославилися своїми антиоксидантними та протизапальними властивостями. Багаті флавоноїдами та фенолами, вони привернули увагу тих, хто шукає сильні протиракові фітохімічні речовини. Протиракові властивості журавлини полягають у зниженні проліферації ракових клітин, життєздатності, запалення та окислювального стресу, а також впливає на модуляцію сигналу шляху трансдукції, адгезії та міграції [103]. Було проведене дослідження на екстракті журавлинного соку поліфеноли стали основними фітохімічними речовинами, а також проантоціанідини, флавоноїди, антоціани та органічні кислоти. Екстракт продемонстрував протиракову дію щодо раку сечового міхура [104].

Багато з цих екстрактів надають певну дію на ракові клітини і пухлини, їх можна віднести до специфічних, оскільки в них наявні фітохімічні сполуки. Наприклад основні тритерпеноїди, виявлені у всіх видах журавлини, урсолова

кислота надає протиракову дію шляхом інгібування проліферації ракових клітин, міграції та метастазування [105]. Недавнє дослідження показало зупинку в індукції апоптозу клітинного циклу урсоловою кислотою в остеосаркомі людини [106]. Різні дослідження екстрактів журавлини мають показали свою потенційну дію на багато ракових клітин і пухлин. Ці екстракти мають додаткову перевагу в дії на багаторазовий апоптоз, тим самим ефективно індукуючи гальмування в ракових клітинах [107]. Велика кількість фітохімічних речовин міститься в журавлині [109] та вони виявляють широкий спектр функцій. [106] Необхідно провести дослідження, які вивчають більше застосувань цих речовин для стратегій лікування остеосаркоми. Хоча дослідження за участю певних сполук, які виявили у фітохімічних фракціях журавлини переконують щодо ефективності журавлини при остеосаркомі [108].

#### 1.5.4. Вплив журавлини на ЦНС

Старіння тісно пов'язане зі зниженням когнітивних функцій мозку, специфічна дієта багата на (полі)феноли, все більше визнається як захист від вікової нейродегенерації. Було проведене 12-тижневе паралельне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ліофілізованого журавлинного порошку у 60-літніх людей віком від 50 до 80 років. Когнітивна оцінка, включаючи пам'ять і виконавчу функцію, нейровізуалізацію та забір зразків крові проводився до та після щоденного споживання журавлини для оцінки впливу на пізнання, функцію мозку та біомаркери нейронної сигналізації. Прийом журавлини протягом 12 тижнів асоціювався з поліпшеннями у зоровій епізодичній пам'яті у літніх учасників порівняно з плацебо. Механізми дії можуть включати посилення регіональної перфузії в правій енторинальній корі, прилягаючій області у групі, яка вживала журавлину. Значне зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності

(ЛПНШ) під час дослідження також спостерігалось. Однак суттєвих відмінностей виявлено не було між групами. [110] Як висновок можна зазначити, що результати цього дослідження показують, що щоденне вживання журавлини (еквівалентно 1 маленькій чашці) протягом 12-тижневого періоду покращує епізодичну продуктивність пам'яті та функціонування нейронів, створюючи основу для майбутніх досліджень для визначення ефективності при неврологічних захворюваннях.

#### 1.5.5. Дія журавлини на стан шкіри та її використання у косметології

##### 1.5.5.1. Вплив журавлини на стан шкіри людей з уростою

У пацієнтів з уростою перистомальні проблеми зі шкірою є поширеними і можуть виникати через лужну сечу. Сік журавлини підкислює сечу і має бактериостатичні властивості, тому його широко рекомендують для зменшення інфекцій сечовивідних шляхів. Таким чином, існує гіпотеза, що вживання журавлинного соку також може запобігти та/або полегшити шкірні ускладнення у пацієнтів з уростою. Щоб перевірити цю гіпотезу, було проведено вимірювання рН шкіри навколо стоми та сечі 13 пацієнтів з уростою до та після встановлення режиму вживання 160-320 г журавлинного соку щодня протягом середнього періоду тривалістю в 6 місяців. Результати показали покращення стану шкіри у 6 пацієнтів з еритемою, мацерацією або псевдоепітеліальною гіперплазією на початку дослідження до 2 пацієнтів з мацерацією або псевдоепітеліальною гіперплазією. Середній рН сечі, взятої з мішків пацієнтів, статистично значуще знизився з 8,0 до 7,3 ( $p = 0,0277$ ), але неочікувано середній рН свіжої сечі статистично значуще збільшився з 5,8 до 6,2 ( $p = 0,0178$ ). Інші результати не були статистично значущими.[102] Автори прийшли до висновку, що, хоча вживання журавлинного соку не підкислювало сечу, як очікувалося,

покращення стану шкіри учасників дослідження все ж спостерігалися, що свідчить про те, що вживання журавлинного соку справді позитивно впливає на частоту шкірних ускладнень у цих пацієнтів.

#### 1.5.5.2. Журавлина у догляді за шкірою обличчя та волосся

Народні засоби по догляду за шкірою обличчя допомагають наситити шкіру вітамінами, мінералами та корисними речовинами. Це сприяє поліпшити колір обличчя, підтягнути шкіру, надати їй пружність, м'якість і здоровий вигляд. Ефективна також при різних шкірних проблемах. Наприклад, лущення і почервоніння шкіри, сухість і огрубіння, вугрі, розширення пор, жирний блиск обличчя. Журавлина є джерелом вітамінів і антиоксидантів, мінералів, кислот і пектинів. Такі багатючі властивості ягоди сприяють зміцненню шкірних покривів, дозволяють зберегти тонус шкіри, сповільнюють процеси старіння і омолоджують лице. Крім цього маски з журавлини знімають втому і насичують шкіру корисними речовинами, освітлюють шкіру. Використовують також олію журавлини, яке володіє унікальними якостями. Вона містить у своєму складі Омега-3, Омега-6, Омега-9 жирні кислоти. Крім того, в олії журавлини містяться у великій кількості токофероли, токотрієноли, фітостероли, фосфоліпіди і вітамін А. На думку косметологів, олія журавлини здатна зволожити шкіру обличчя настільки добре, що з цим завданням не впорається будь-яка інша олія. Також олія з насіння журавлини захищає ліпідний шкірний бар'єр і утримує вологу в шкірі, що сприяє профілактиці утворення великих і дрібних зморшок. Олію журавлини для обличчя необхідно використовувати таким чином: додавати кілька крапель в креми для обличчя, а також лосьйони для шкіри. При різних проблемах зі шкірою обличчя, наприклад, лущення і плями екземи, корисно наносити кілька крапель олії на роздратовану шкіру обличчя. Необхідно наносити три рази на день до повного зникнення проблеми.

Журавлина повертає волоссю здоровий блиск та об'єм, усуває жирність голови. Для цього з ягоди віджимається сік, який додається в маски для волосся. З такою ж метою можна використовувати і розім'яту журавлину, яка після віджимання додається в маску. Ягоди журавлини повинні бути добре дозрілими.

### 1.6. Препарати на ринку України.

На ринку України представлені такі препарати, які містять проантоціанідини, екстракт Журавлини (Табл. 1.2):

Таблиця 1.2

#### Препарати журавлини на ринку України

Препарат	Діючі речовини	Форма випуску	Виробник	Країна	Призначення
Віта-Цистум	Склад (капсули): екстракт із плодів журавлини (Франція) (58,1%) – 250 мг, мальтодекстрин, капсула: желатин.	Капсули	Фармаком, ПТФ, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок; Цистит.
Дамен Уро (Дієтична добавка)	1 таблетка, вкрита оболонкою, 520 мг містить: 260 мг екстракту насіння гарбуза; 50 мг екстракту журавлини; 25 мг екстракту соєвих бобів; 25 мг екстракту трави кропиви; 1,4 мг* вітаміну D3 (100 МО / мг); 0,0013 мг вітаміну B12 (ціанокобаламін).	Таблетки	Biodeal Pharmaceuticals Private Limited	Індія	Запалення сечового міхура і нирок; Комбінована терапія циститу та / або рецидив інфекції сечовивідних шляхів.
Десоліс (Дієтична добавка)	1 пакетик-саше містить: вакцинний макрокарпон (журавлинний) фруктовий сік сухий – 180 мг (mg), ресвератрол – 250 мг (mg), Д-маноза – 500мг (mg), бікарбонат натрія – 1750 мг (mg), кислота винна – 500 мг (mg), кислота лимонна безводна – 700 мг (mg), натрію цитрат безводний – 600 мг (mg).	Порошок	Геолік Фарм Маркетинг Груп, ТОВ	Україна	Нормалізація функціонального стану сечовивідних шляхів; Сечокам'яна хвороба.
Децистол	Діючі речовини: 1 капсула містить D-манози – 0,3 г,	Капсули	Ерсель Фарма Україна, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок;

	екстракту журавлини сухого (ягід) ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> ) – 0,018 г, екстракту толокнянки сухого (листя) ( <i>Arctostáphylos uva ursi</i> ) – 0,018 г				Гострий цистит.
Журавлина «Cranberry»	На 1 капсулу: Журавлинний концентрат / екстракт – 500 мг; 3 яких проантоціанідини – 13 мг; Вітамін С – 10 мг; Вітамін В2 – 1,4 мг.	Капсули (концентрат журавлини)	Sanct Bernhard	Німеччина	Запалення сечового міхура і нирок; Зміцнення імунітету; Профілактика цинги; Збереження здорових слизових оболонок.
Журавлина ZeinPharma	Екстракт журавлини (Ехосуан™ Cran 10G) (10% проантоціанідини), гідроксипропілметилцелюлоза (капсула) від контрольованого органічного вирощування.	Капсули	ZeinPharma Germany GmbH	Німеччина	Запалення сечового міхура і нирок.
Журавлина висококонцентрована Mason Natural Cranberry	Концентрат журавлини ( <i>Vaccinium oxycoccus</i> або <i>Oxycoccus palustris</i> ) (ягоди) 900 мг	Капсули	Mason Natural	США	Запалення сечового міхура і нирок.
Журавлини екстракт Осокор	Активні речовини 1 таблетки по 0,2 г: сухий екстракт ягід (плодів) журавлини 100 мг; ретинолу ацетат (вітамін А) 550 МЕ; аскорбінова кислота (вітамін С) 10 мг; біофлавоноїди з цитрусових (в перерахунку геспередин) 3 мг; вітамін Е 2 мг; сухий екстракт кореня цикорію (в перерахунку на інулін).	Таблетки	Краса і Здоров'я, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок.
Журавлина Плюс (Дієтична добавка)	Вміст в 1 капсулі: екстракт з плодів журавлини PACRAN®, що містить - 250 мг; проантоціанідини, не менше - 3,75 мг.	Капсули	Іріс Фарм, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок.
Журавлина Форте Нанофармація	Журавлина, молочний цукор.	Таблетки	Нанофармація ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок. Гостра і хронічна ниркова недостатність;

					Цистит, в тому числі геморагічний; Пієлонефрит; Гломерулонефрит; Сечокам'яна хвороба.
Кістінокс Форте (Дієтична добавка)	Журавлина 90 мг, Noxamicina® P 50 мг, D-манози 500 мг.	Таблетки	Laborest Italia S.r.L.	Італія	Запалення сечового міхура і нирок.
Комплекс для підтримки нирок Nature's Plus AgeLoss Kidney Support	Склад 1 порції (3 таблетки): Вітамін D3 (у вигляді холекальциферолу, потенційованого органічним золотим стандартом Algas calcareas) - 400 ME Магній (як цитратний комплекс, що потенціюється рисовим білком органічного золота) - 200 мг OptiRenol™ Комплекс підтримки нирок Журавлинний (Vaccinium macrocarpon) фруктовий концентрат, Garcinia cambogia (стандартизований 60% [120 мг] [-] гідроксицитрат), лимонна кислота, петрушка, екстракт плодів журавлини (стандартизований 40% [1С мг]) - 1000 мг ...	Таблетки	Natural Organics Laboratories Inc.	США	Запалення сечового міхура і нирок.
Комплекс для сечовивідних шляхів Bluebonnet Nutrition Targeted Choice Urinary Tract Support	Суміш D-маннози, екстракту плодів журавлини та вітаміну С зі збереженою ідентичністю (IP), а також додаткових трав та рослин, зібраних екологічно безпечним або дикорослим способом.	Капсули (рослинні)	Bluebonnet Nutrition	США	Запалення сечового міхура і нирок.
Концентрат журавлини, екстракт журавлини (Cranberry Concentrate) Віталайн / Vitaline (БАД)	Концентрат журавлини – 100 мг Порошок журавлини – 440 мг	Таблетки	Nittany Pharmaceuticals, Inc	США	Для зниження ризику загострення ІСШ хронічної форми; Загальнозміцнюючий засіб; Профілактика простудних захворювань.
Кранбері	На основі екстракту журавлини, листків мучниці та виноградних кісточок.	Капсули		Литва	Запалення сечового міхура і нирок; Кранбері протипоказаний пацієнтам з

					посткоїтальним циститом.
Кренфорс	1 капсула містить: активний інгредієнт - сухий концентрат журавлини (10:1) - 265 мг, що містить 26,5 мг проантоціанідинів.	Капсули	Solepharm LLC	Латвія	Поліпшення функції нирок.
Манурін	Склад однієї капсули: D-маноза – 500 мг, екстракт журавлини (стандартизований) – 144 мг, екстракт ортосифону - 30 мг, допоміжні речовини: аскорбат кальцію, магнію цитрат.	Капсули	Вітера, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок.
Монурель	До складу Монурель входить екстракт журавлини необхідної для людини дозуванні (36 мг) і вітамін С.	Таблетки вкриті оболонкою	Zambon	Італія	При терапії хронічного циститу. Монурель посилює роботу антибіотиків, призначуваних при циститі, (консультація з лікарем); Монурель відмінно зарекомендував себе в процесі терапії хронічного циститу, а також як засіб, що допомагає скоротити число і тривалість рецидивів.
Нефродез	Екстракт-концентрат водний: трави леспедеци ( <i>Lespedeza hedysaroides</i> ) - 25%, трави Жалива ( <i>Urtica dioica</i> ) - 25%, плодів журавлини ( <i>Oxycoccus</i> ) - 30%, квітів календули ( <i>Calendula officinalis</i> ) - 20%, пропіленгліколь, вода очищена - до 100%.	Екстракт-концентрат	Медагропром, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок. Гіперазотемічно му нефрит; Гострі і хронічні ІСШ і нирок (цистит, пієлонефрит), ХНН (гломерулонефрит, гідронефроз); Сечокам'яної, нирковокам'яної хвороби; Сольовий діатез; Діабетична нефропатія.
Нефрокеа комплекс рослинних екстрактів	1 таблетка НЕФРОКЕА містить натуральні активні компоненти: Екстракт ягід журавлини - 250 мг Вітамін С - 100 мг Порошок насіння селери - 25 мг Калію цитрат - 50 мг	Таблетки	Schonen	США	Захворювання сечовивідної системи, як цистит, пієлонефрит, безсимптомна бактеріурія; Сечокам'яна хвороба в чоловіків і жінок



	Порошок трави та листя жерухи лікарської - 25 мг Порошок листя петрушки - 25 мг Вітамін В6 - 5 мг				(зокрема у вагітних); Гострі та хронічні інфекції нирок (пієлонефрит); Гострі та хронічні інфекції сечового міхура (цистит); Безсимптомна бактеріурія; Сечокам'яна хвороба.
Ніерал	Екстракт гібіскуса сухий - 200 мг, екстракт журавлини - 250 мг, коріння любистку - 18 мг. Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна.	Капсули	Фарм Райз, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок; Комплексна терапія гострих і хронічних ІСШ (цистит) і нирок (пієлонефрит); Бактеріурія (також у вагітних); Хронічні неінфекційні захворювання нирок (гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит); Профілактика ІСШ, в тому числі після інструментальних втручань (ендоскопічні, рентгенологічні та гінекологічні дослідження); Профілактика утворення сечових каменів, в тому числі після їх видалення.
Нованефрон	Кукурудзяні приймочки, екстракт ортосифону тичинкового, екстракт мучниці звичайної, екстракт журавлини, екстракт кульбаби лікарської, екстракт чорниці звичайної, екстракт хвоща, цитрат магнію, мальтодекстрин, мікрокристалічна целюлоза, кроскармепоза натрію; оболонка (етилцелюлоза, тритіцериди середнього ланцюга, олеїнова кислота,	Таблетки	Primea Limited	Великобританія	Гострі і хронічні запальні захворювання сечостатевої системи (уретрит, цистит, пієлонефрит, вульвіт, вагініт); Камені нирок та сечового міхура; Хронічні вірусні гепатити; Серцево-судинні недостатності II-III ступеню (разом із серцевими глікозидами).

	гідроксид амонію, натрію альгінат, гідроксипропілметилцелюлоза), кремнію діоксид, магнію стеарат, стеаринова кислота, гліцерин.				
Септурол	Кожна капсула містить: D-маноза, Екстракт журавлини, Екстракт Бурхаве розложистої, Екстракт Філлантус нірурі, фруктоолігосахаріди, Вітамін А, Вітамін С, Селен.	Капсули	Indian Herbs Specialities Pvt Ltd	Індія	Запалення сечового міхура і нирок; Профілактика рецидиву циститу; Гострі і хронічні рецидивні ІСШ: цистит, піелонефрит; Безсимптомна бактеріурія; Неспецифічний бактеріальний уретрит; Профілактика інфекційних ускладнень сечовивідних шляхів після оперативного втручання і урологічних маніпуляцій (катетеризації і цистоскопії).
Серія «Uroforte Cranberry»	На основі екстракту журавлини великоплідної. Кожна з форм даного препарату містить необхідну для лікування кількість проантоцианидина (36 мг).	Таблетки, Гранули для виготовлення напою, Рідкий засіб	Kwizda Pharma GmbH	Австрія	Хвороби сечовивідної системи.
Солгар (Solgar)	Чистий екстракт журавлини (50:1), Вітамін С.	Капсули вегетаріанські)	Solgar, Inc.	США	Запалення нирок, сечового міхура; Підтримка імунної системи; Цистит; Профілактика циститу та його рецидивів.
СолУро Дуо	<i>1 червона капсула містить:</i> активні інгредієнти: сухий екстракт ягід журавлини великоплідної – 170 мг (містить 30 % проантоціанидинів, що відповідає – 51 мг проантоціанидинів), сухий концентрат ягід журавлини болотної 10:1 – 100 мг, який отриманий за допомогою методу криодесикації з максимальним	Капсули	Solepharm LLC	Латвія	Захворювання сечовидільної системи.

	збереженням біологічно активних речовин; допоміжна речовина: стеарат магнію (антиспікаючий агент); оболонка капсули: желатин, оксид заліза червоний, титану діоксид. <i>І прозора капсула містить:</i> активний інгредієнт: D-маноза – 500 мг; допоміжна речовина: стеарат магнію (антиспікаючий агент); оболонка капсули: желатин.				
Уринал (Дієтична добавка)	Уринал містить спеціально підбрану комбінацію компонентів: порошок ліофілизованого соку журавлини, Ехосуап™ - висококонцентрований екстракт журавлини, а також екстракт золотарника звичайного та вітамін D.	Капсули	WALMARK, a.s.	Чехія	Пригнічує активність патогенних бактерій, знімає запалення, підвищує природні захисні функції організму.
Уринал Експрес рН (Urinal Express) (Дієтична добавка)	Urinal® Експрес рН саше містить: порошок дегідратованого соку журавлини (Журавлина великоплідна) з гарантованими 18мг РАС (The quantitation of cranberry proanthocyanidins - кількість проантоціанідинів журавлини) в добовій дозі. Цитрат калію та цитрат натрію зменшують кислотність сечі.	Порошок	WALMARK, a.s.	Чехія	Запалення сечового міхура і нирок.
Уринон-Д	Одна капсула містить: Пакран® 250 мг (Pacran® - стандартизований екстракт журавлини великоплідної); D-маноза 200 мг. Інші компоненти: соняшникова олія, желатин, гліцерин, деіонізована вода, білий бджолиний віск, оксид заліза.	Капсули	Vefa ilac sanayi Ve Ticaret Limited Sirketi	Туреччина	Запалення сечового міхура і нирок. Гострі і хронічні інфекції сечовивідних шляхів, інфекційні захворювання сечового міхура і уретри; Гострі і хронічні ІСШ і запальних захворювань у вагітних жінок; Гострі і хронічні інфекційні захворювання

					нирок (комплексна терапія); Рецидиви ІСШ; Неускладнені ІСШ; В комплексному лікуванні ІСШ антибіотиками; В комплексному лікуванні та профілактиці сечокам'яної хвороби; Гострі і хронічні інфекційні захворювання передміхурової залози (комплексна терапія).
Уріка Беррі	1 капсула містить: екстракт журавлини 200 mg (mg) екстракт брусниці 100 mg (mg) екстракт малини 100 mg (mg)	Капсули	Нутрімед, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок.
Уродар (Дієтична добавка)	Склад на 1 таблетку: екстракт кукурудзяних рилець (стовпчики з приймочками)- 200 мг, екстракт плодів журавлини - 200 мг, екстракт плодів шипшини - 100 мг.	Таблетки	Панацея Хербалс	Індія	Запалення сечового міхура і нирок.
Уродозін (Дієтична добавка)	Склад: (1 капсула) активні речовини: екстракт ягід журавлини – 120 мг (mg), екстракт золототисячника – 36 мг (mg), екстракт кореня любистка – 36 мг (mg), екстракт розмарину – 36 мг (mg); допоміжні речовини: кальцію карбонат, мальтодекстрин, мікрокристалічна целюлоза, кальцію стеарат, кремнію діоксид – 192 мг (mg). Без ГМО.	Капсули	Систем Фарм, ТОВ	Україна	Рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування з метою нормалізації функціонування сечовивідної системи при запальних захворюваннях, з метою профілактики утворення каменів і після їх видалення, а також як допоміжний засіб при ІСШ.
Уроксін (Uroxin)	Кожна таблетка містить: 500 мг д-манози; 125 мг екстракту соку журавлини – брусниці; 100 мг Utirose™ – екстракт гібіскуса.	Таблетки	PharmaSuisse Laboratories S.r.l.	Італія	Запалення сечового міхура і нирок. Гострі та рецидивуючі ІСШ, їх профілактика.
Уромакс	Екстракт з плодів журавлини – 250 мг.	Капсули	Ілан Фарм	Україна	Запалення сечового міхура та нирок

УроПак-36	Екстракту ягід Журавлини великоплідної 144 мг (36 мг проантоціанідину А).	Капсули	БІХЕЛС	Україна	При загостренні рецидивуючого хронічного бактеріального циститу, гострому бактеріальному циститі, пієлонефриті, неспецифічному бактеріальному уретриті, безсимптомній бактеріурії у вагітних, інфекціях сечовивідних шляхів після урологічних маніпуляцій і операційного втручання.
УроРено (Дієтична добавка)	Склад на 1 капсулу: екстракт ягід журавлини великоплідної (Vaccinium macrocarpon) – 200 мг.	Капсули	Органік Хелс, ООО	Україна	Запалення сечового міхура і нирок.
Урострим Дізурил (Дієтична добавка)	D-Манноза - 300 мг; Ягоди журавлини крупноплідної - 100 мг; Листя бадану в'ійчастого - 50 мг; Плоди мучниці звичайної - 50 мг; Листя розмарину лікувального - 25 мг; Вапно кремнієве - 15 мг; Рильця кукурудзи - 15 мг. Допоміжні речовини: оболонка капсули, лактоза.	Капсули	Eubion Corporation Sp. Z o.o.	Польща	Рекомендована для нормалізації функціонування сечовивідної системи, профілактики запалення сечового тракту та виникнення ниркових каменів. Сприяє усуненню відчуття дискомфорту при сечовипусканні.
Уропрофіт	До складу входить плоди журавлини, екстракти листя мучниці, хвоща польового, вітамін С.	Капсули	Озимук Фарм, ООО	Україна	Призначається препарат не тільки при циститі, але і при пієлонефриті, сечокам'яній хворобі.
Урофіт плюс	Склад: 1 капсула / 500 mg (мг): екстракт ягід журавлини - 250 mg (мг), екстракт листя мучниці - 50 mg (мг), екстракт хвоща - 40 mg (мг), екстракт виноградних кісточок - 30 mg (мг), лимонна кислота - 25 mg (мг), вітамін С -30 мг, вітамін Е -3,2 мг.	Капсули	Технобио, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок. Профілактика всіх захворюванні нирок і сечовивідних шляхів; Гострий і хронічний пієлонефрит; Цистит; Уретрит;

					Хронічний гломерулонефрит; Сечовивідної хвороби; Набряк ниркової етіології.
Фемікран	1 капсула містить:  Сухий екстракт плодів журавлини 500, 0 мг/mg  Еквівалентно свіжим плодам журавлини 25 000, 0 мг/mg	Капсули	Mega Lifesciences Company Ltd	Таїланд	Запальні захворювання сечовивідної системи. Цистит та його загострення. Може бути рекомендована в якості дієтичної добавки до раціону харчування.
Фемофіт Go-Less	Склад (1 капсули): екстракт журавлини — 125 mg(мг), екстракт насіння гарбуза — 80 mg(мг), магнію цитрат — 50 mg(мг), екстракт золототисячника — 28 mg(мг), екстракт соєвих зародків (40% ізофлаваноїдів) — 25 mg(мг), екстракт червоної щітки — 25 mg(мг), запатентована суміш Go-Less — 16,5 mg(мг), калію цитрат — 10 mg(мг).	Капсули	Фітобіотехнології, НВО, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок.
Фітолізин Актив	Екстракт плодів журавлини великоплідної (300:1) (Vaccinium macrocarpon), ліофілізовані пробіотичні молочнокислі бактерії Lactobacillus acidophilus SD-5212 (2,5x10 <sup>9</sup> КУО);	Капсули	Польфарма С. А., ФЗ	Польща	Нормалізація порушень мікрофлори та рН піхви: при комплексній терапії бактеріального вагінозу; неспецифічних кольпітах (після закінчення прийому курсу антибактеріальної терапії); підгострих та хронічних стадіях запальних процесів жіночої статевий системи (після завершення курсу антибактеріальної терапії з метою реабілітації);

					гормонально-залежних кольпітах, у тому числі атрофічних (на фоні специфічної гормональної терапії); у складі комплексної терапії рецидивуючих циститів; у складі комплексної терапії різних дисбіозів, у тому числі під час та після завершення антибіотикотерапії.
Цистирил	Сухий екстракт листя шавлії лікарської ( <i>Salvia officinalis</i> L. – 150 mg (мг), кукурудзяний мальтодекстрин) E/D 1:4; сухий екстракт плодів журавлини крупноплідної ( <i>Vaccinium macrocarpum</i> Aiton – 100 mg (мг), кукурудзяний мальтодекстрин), 65% органічний кислот; ефірна олія тонконасінника мітлоподібного ( <i>Leptospermum scoparium</i> J.R. Forst. & G. Forst., - 50 mg (мг) кремнію двоокис); D-маноза – 50 mg (мг); оболонка: желатинова капсула; барвник: титану двоокис.	Капсули	Сінтал Дістикс	Італія	Запалення сечового міхура і нирок. Профілактика рецидивів ІСШ.
ЦистіДін	Склад на 1 саше: D-маноза 2000 мг Вітамін С (аскорбінова кислота) 180 мг 2-фукозиллактоза (НМО - патент Care4U®) 150 мг Екстракт плодів журавлини ( <i>Vaccinium macrocarpum</i> Aiton ) 137 мг в якому проантоціанідини 18 мг Кверцетин 100 мг Екстракт листя зеленого чаю ( <i>Camellia sinensis</i> ( L. ) Kuntze титрований на	Порошок	Metagenics Inc.	Бельгія	Запалення сечового міхура і нирок.

	7% в EGCG (епігалокатехінгалат)30 мг				
Цистінам Форте	2-х таблеток: Екстракт журавлини 480мг (з них проантоціанідіни-72 мг) Бромелайн 160 мг	Таблетки	Named S. p. A.	Італія	Запалення сечового міхура і нирок. Гострі, хронічні та рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів. Профілактика рецидивуючих ІСШ.
Цистоліберін Адванс	1 доза (10 мл) містить - активні речовини: 8,19 г гідролата отриманого із суміші трав Ялівцю звичайного ( <i>Juniperus communis</i> ) 0,075 г, Хвоща польового ( <i>Equisetum arvense</i> ) 0,055 г, Ясеня звичайного ( <i>Fraxinus excelsior</i> ) 0,37 г; сухого екстракту листя Мучниці звичайної ( <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> ) 0,67 г; сухого екстракту плодів Журавлини великоплідної ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> ) 0,36 г; D-Манози 1 г.	Суспензія	Miguel i Garriga S. A.	Іспанія	Запалення сечового міхура і нирок.
Цисторенал	1 капсула містить: Екстракт журавлини - 200 мг; вітамін С - 90 мг; екстракт мучниці - 75 мг, екстракт хвоща польового - 50 мг.	Краплі, Таблетки	Юніверс Фарм, ТОВ	Україна	Запалення сечового міхура і нирок. Крім оздоровлюючого дії на сечовий міхур, Цисторенал розчиняє ниркові камені, знижує концентрацію сечової кислоти і знімає спазми (спазмолітик).
NUTRIEXPERT ЖУРАВЛИНА КОМПЛЕКС / CRANBERRY COMPLEX	Екстракт журавлини 390 мг, в т.ч. проантоціанідіни 39 мг; чорниця ( <i>Vaccinium myrtillus</i> ) 75 мг; хрін 75 мг; кропива 75 мг; хвощ 75 мг; магній 90 мг (24% РС); калій 80 мг (4% РС); РС - Рекомендоване добове споживання	Капсули (рослинні)	Лабораторія ІНЕЛДЕА	Франція	Покращення функцій органів сечовивідної системи.
Spring Valley + Вітамін С (БАД)	Екстракт журавлини, а також містить вітаміни С і Е	Капсули		США	Препарат допомагає підтримувати цілісність стінок сечового міхура і



					надає оздоровчий вплив на сечовивідні шляхи як у жінок, так і у чоловіків.
--	--	--	--	--	--

### Висновки до розділу 1

Журавлина (*Oxycoccus*) – рослина родом з Північної Америки, яка добре прижилася в Україні, а саме на Поліссі, в Карпатах, на Прикарпатті на болотах, у заболочених соснових та мішаних лісах. В Україні знаходяться 2 види журавлини, дрібноплідна, яка занесена до червоної книги та великоплідна, яка є культивованою та її більше використовують, тому йде збільшення площ культивування. Її знали та використовували вже багато років наші предки в народній медицині та кулінарії.

Основні БАР, які були виявлені згруповані по класах, а саме: вуглеводи, органічні кислоти, ефірна олія, тритерпеноїди, вітаміни, гідроксикоричні кислоти, дубильні речовини, флавоноїди, антоціани, проантоціаніди, фенольні кислоти.

В сучасному світі журавлина, як природний антибіотик здобула популярність завдяки її перспективі в лікуванні ІСШ та зменшення вживання антибіотиків, що означає зменшення можливості резистентності до даних препаратів. Ця дія зумовлена вмістом ПАЦ типу А, в журавлині, вони виявляють пригнічувальну дію *in vitro* адгезії Р-фімбріїованих бактерій *Escherichia coli* до уроепітеліальних клітин, що є початковим кроком до розвитку ІСШ. Позитивної дії на ШКТ, а саме лікування виразок, та гастриту, оскільки журавлина діє на збудник захворювання *Helicobacter pylori*, а також покращує мікробіоту кишківника завдяки поліфенолам, які в ній містяться, антимікробна активність яких базується на ряді різних механізмів дії та сполуках. Малоімовірно що бактерії вироблять стійкість до них. Проте при підвищеній кислотності шлункового соку журавлину вживати не можна. Дія на серцево-судинну систему також відзначається, оскільки журавлина є сильним антиоксидантом (антоціани) та знижує кількість поганого

холестерину в крові. Сприятливий ефект споживання журавлини полягає в впливі на фактори ризику, такі як: дисліпідемія, діабет, гіпертонія, запалення, окислювальний стрес, ендотеліальний дисфункція, артеріальна жорсткість і порушення функції тромбоцитів. Такі ефекти можуть уповільнити атерогенез, прогресування ураження, розрив бляшки, тромбоз, інфаркт міокарда та подальший розвиток ішемічної кардіоміопатії. Крім медицини, журавлину використовують також в косметології, її використовують при різних шкірних проблемах, для покращення стану шкіри та волосся.

Всього на ринку представлено 49 препаратів, з них вітчизняних 18. В основному використовується при їх виробництві екстракт із плодів журавлини великоплідної, випускається у формі капсул.

Листя не досліджувалися в даних роботах, тому це є гарною перспективою для дослідження в магістерській роботі.

## РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження був сухий екстракт листя журавлини великоплідної (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)). Листя були зібрані в Києві (передмістя Переяслава 50.10314334026342, 31.46151900698126). Зразки передано на зберігання на кафедру фармакогнозії (Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна, № 592–594). Сировину сушили при кімнатній температурі в добре провітрюваному приміщенні протягом десяти діб і зберігали в паперових пакетах (Державна фармакопея України, 2015). Листя *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh відповідали встановленим параметрам стандартизації.

### *Приготування екстрактів.*

Об'єктами дослідження були зразки екстракту листя журавлини великоплідної.

250 г сухого листя *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh, подрібнених до розміру частинок 1-2 мм, помістили в екстрактор і мацерували 1,25 л суміші етанол:вода (1:1, об./об.) протягом ночі при кімнатній температурі. Екстракцію повторюють ще раз з новими порціями розчинника (0,75 л). Отримані екстракти об'єднують, відстоюють 24 години і фільтрують через складчастий фільтр. Отриманий об'єднаний рідкий екстракт (500 мл) упарювали на роторному вакуумному випарнику до сухого екстракту. Вихід сухого екстракту (ПЕ) становить 24,20 %.

Виявлення біологічних активних речовин у досліджуваному екстракті листя журавлини великоплідної проводилися за допомогою якісних реакцій ідентифікації.

*Кількісне визначення сполук екстрактів листя журавлини методом ВЕРХ.* Аналіз HPLC-DAD-MS екстрактів ПЕ та ПЕ\_арг проводили за допомогою системи Ultimate 3000 RS (Dionex, Sunnyvale, CA, США) у поєднанні з мас-спектрометром з іонною пасткою Amazon SL (Bruker Daltonik,

Бремен, Німеччина). Поділ проводили на колонці Kinetex XB-C18 (150 мм × 2,1 мм × 1,7 мкм, Торранс, Каліфорнія, США). Колонку елювали 0,1% мурашиною кислотою в деіонізованій воді (А) і 0,1% мурашиною кислотою в ацетонітрилі (В). Використовували градієнтну програму 0 хв – 1%B, 60 хв – 26%B. Швидкість потоку становила 0,3 мл/хв, а температуру колонки підтримували на рівні 25 °С. Елюат вводили безпосередньо до джерела ESI мас-спектрометра. Параметри джерела ESI були: тиск небулайзера 40 psi; витрата газу на сушіння 9 л/хв; температура сушіння 300 °С; капілярна напруга 4,5 кВ. Сполуки аналізували в режимі негативних і позитивних іонів. Режим MS/MS був активним, і найбільш поширений іон у зареєстрованому спектрі був підданий фрагментації. Сигнали, отримані в спектрі MS/MS, використовувалися для подальшої фрагментації, коли це було можливо в режимі Smart Frag. За допомогою приладу DAD спостерігали спектр UV-Vis виявлених сполук від 200 до 450 нм.

Кількісне визначення виявлених сполук проводили в режимі негативних іонів мас-спектрометра. Калібрувальні криві були створені для хлорогенової кислоти (5-О-кофеїлкінуїнова кислота) і кверцетин 3-О-галактозиду (гіперозид). Суміш стандартів готували в концентрації 50 мкг/мл для обох хімічних речовин. Розчин вводили в систему ВЕРХ. Використовуючи мас-спектрометр, аналіз контролювали за двома наборами характерних сигналів. Для хлорогенової кислоти  $m/z = 353$  і  $707$  і для гіперозиду  $m/z = 463$  і  $927$ , що відповідає  $[M-H]^-$  і  $[2M-H]^-$  відповідно. На калібрувальних кривих нанесено площу під піком у залежності від кількості сполуки, введеної в колонку в діапазоні від 25 до 800 нг на ін'єкцію. Отримано такі криві: хлорогенова кислота –  $y = -360,39x^2 + 3133799,32x$ ; гіперозид –  $y = -13387,79 + 8737090,12x$ .  $R^2$  в обох випадках був вище 0,999.

Для кількісного визначення 10 мг кожного екстракту (E1 або E2) розчиняли в 1 мл суміші метанол:вода (1:1, об'єм/об'єм) у трьох екземплярах. Наступні зразки фільтрували через фільтри PVDF 0,45 мкм і вводили в систему

ВЕРХ. Виявлену сполуку класифікували до однієї з двох фітохімічних груп (похідні фенольних кислот або флавоноїди) у випадку E1, і для кількісного визначення використовували відповідний стандарт. У випадку E2 усі сполуки були розраховані як еквіваленти хлорогенової кислоти. Іони, використані для кількісного визначення, і відповідний хімічний стандарт наведено в таблицях 2 і 3.)

*Кількісне визначення вмісту різних груп БАР.* Кількісне визначення похідних гідроксикоричної кислоти, флавоноїдів та фенольних сполук у фільтраті в перерахунку на сухий залишок проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі Spacol 1500 (Швейцарія). Вміст похідних гідроксикоричної кислоти визначали в перерахунку на хлорогенову кислоту при 327 нм, загальний вміст флавоноїдів в перерахунку на рутин – на довжині хвилі 417 нм після утворення комплексу з алюміній хлоридом, вміст фенольних сполук в перерахунку на галової кислоти. Для статистичної достовірності експерименти проводили не менше п'яти разів.

### РОЗДІЛ 3.

## ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕКСТРАКТІВ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ

### 3.1. Одержання екстрактів з листя журавлини великоплідної

Для одержання екстрактів з листя журавлини великоплідної було обрано метод двократної мацерації. Двократна мацерація або бісмацерація – один із статичних методів екстагування та широко використовується для одержання екстрактів у фармацевтичній практиці.

*Очищення витяжок.* Отримані витяжки являють собою мутні рідини, що мають значну кількість завислих частинок. Очищення проводять шляхом відстоювання витяжки при температурі 8-10 °С протягом 24 годин до одержання прозорої рідини. Після відстоювання витяжки фільтрують через складчастий фільтр.

*Висушування очищеної витяжки.* Отриману витяжку упарюють на роторному вакуумному випарнику до сухого екстракту.

Враховуючи рекомендації в ДФУ та сучасні підходи до стандартизації були запропоновані такі показники:

*Опис.* Сухий екстракт журавлини великоплідної листя являє собою гігроскопічний аморфний порошок коричневого кольору з червонуватим відтінком та слабким специфічним запахом.

*Розчинність.* Перед виконанням різних тестів необхідно було визначити розчинність екстрактів. Випробування проводились відповідно з вимогами ДФУ [111]. Екстракт легкорозчинний у 50 % етиловому спирті, помірно розчинний у 96% етиловому спирті, метанолі та воді, дуже слабо розчинний у хлороформі та ефірі.

*Ідентифікація.* Листя журавлини великоплідної не входить до складу ДФУ. Тому використовувався модифікований фармакопейний метод

тонкошарової хроматографії за вмістом флавоноїдів, наведеним у монографії “European blueberry leaves N” ДФУ (2.2.27) для ідентифікації сухих екстрактів листя журавлини.

**Метод А.** Ідентифікація основних флавоноїдів та похідні гідроксикоричної кислоти [112].

*Досліджуваний розчин.* Розчинили 50 мг екстракту в 10 мл 96 % етанолу або метанолу, профільтрували через паперовий фільтр, перегнали розчинник і розчинили в 1 мл метанолу.

*Еталонний розчин.* Розчиняють 1,0 мг гіперозиду R, 1,0 мг кислоти хлорогенової R в 10 мл метанол R.

*Пластина:* пластина ТШХ із шаром силікагелю R.

*Рухома фаза:* етилацетат P – вода P – безводний мурашина кислота P – кислота оцтова безводна P (72:14:7:7).

*Об'єм для ін'єкції:* 10 мкл, у стрічках.

*Відстань, на яку перемістилася рухома фаза:* 10 см від початку.

*Сушіння:* при температурі від 100 °C до 105 °C.

*Виявлення:* обприскали розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти P в метанолі P. Потім збризнули пластину розчином 50 г/л макроголу 400 P у метанолі P, сушили на повітрі 30 хв і дивилися результат в ультрафіолеті світло з довжиною хвилі 366 нм.

*Результати:* нижче послідовність зон на хроматограми досліджуваних розчинів і еталонного розчину (Рис. 3.1). Інші флуоресцентні зони також можна виявити на хроматограмах досліджуваних розчинах.

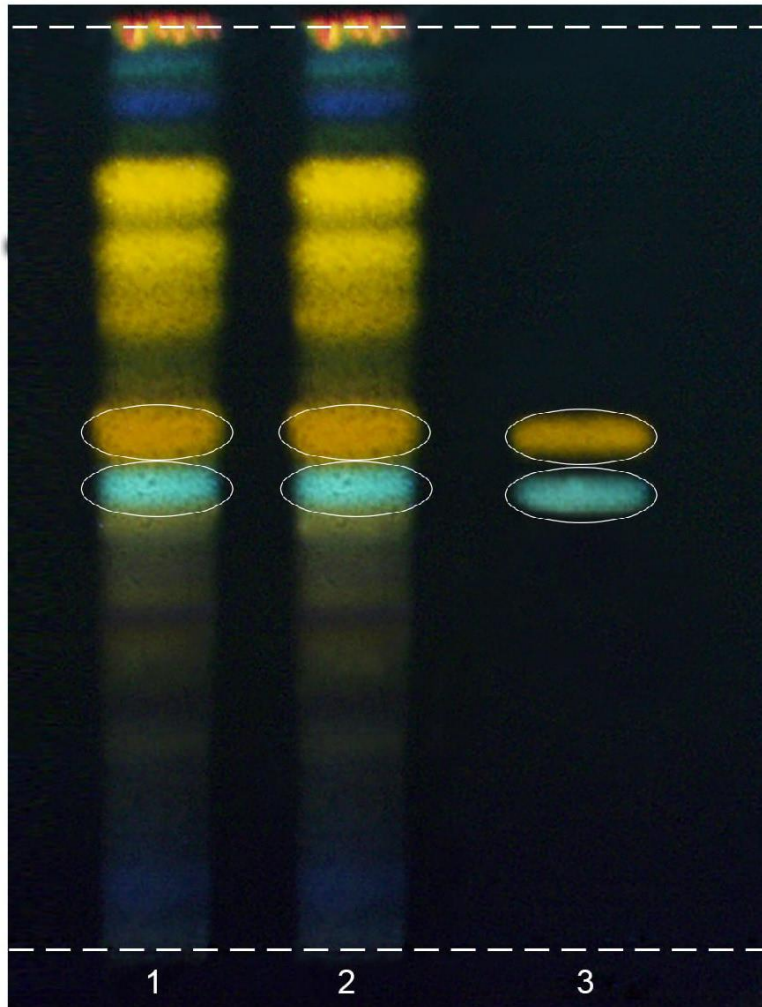


Рис. 3.1. Хроматограма сухого екстракту з листя журавлини: 1, 2 – зразки екстракту; 3 – Розчин порівняння: гіперозид і хлорогенова кислота

У середній частині хроматограми розчин порівняння, оранжева флуоресцентна зона виявляється відповідно гіперозиду. Синя флуоресцентна зона відповідає хлорогеновій кислоті, яка нижче гіперозиду. На хроматограмі досліджуваній розчин, помаранчева флуоресцентна зона визначається на рівні еталонного розчину гіперозиду, і виявляється синя флуоресцентна зона на рівні еталонного розчину хлорогенової кислоти. Також можуть бути інші флуоресцентні зони виявляється на хроматограмі досліджуваного розчину.

Проводилися тести на виявлення:



*Важкі метали.* З метою токсикологічної безпеки, необхідно контролювати вміст важких металів в екстрактах відповідно до вимог ДФУ (2.4.8). Їх зміст не повинна перевищувати 100 ppm [111].

*Мікробіологічна чистота.* Треба контролювати загальну кількість аеробних бактерій і грибів в екстракті, оскільки для фітохімічних речовин характерне мікробне забруднення. Тести були здійснені відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13.

*Втрати при висушуванні* не повинні перевищувати 20,0 %. Визначалося згідно з ДФУ 2.0 (2.8.17). 0,50 г екстракту помістили у вагову пляшку і висушити в сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год. Охолодили в ексікаторі та зважили [111].

*Залишкова кількість органічних розчинників (етанолу).* Вміст етилового спирту в екстрактах листя журавлини великоплідної не повинно перевищувати 1,0 %. Помістили приблизно 1,0 г (точна вага) екстракту в мірну колбу місткістю 10 мл, розчинили в 7 мл води, додали 1 мл ацетону та 1,2-дихлоретану (внутрішні стандарти), довели розчин водою до об'єму і перемішати.

Хроматографували 1 мкл отриманого розчину та еталонний розчин етилового спирту RS на газовій хроматограмі з полум'яно-іонізаційним детектором, отримали 5 хроматограм.

Результати аналізу вважаємо достовірними, оскільки вимоги до тесту на придатність хроматографічної системи виконано.

*Кількісна оцінка.* Вміст флавоноїдів в екстрактах листя журавлини великоплідної розраховано за допомогою довідки на гіперозид, який був визначений відповідно до монографії «European blueberry leaves N» ДФУ спектрофотометричним методом [111 – 113].

Помістили 200 мг (точна вага) журавлини великої екстракту листя в 100 мл круглодонної посудині У колбу додали 1 мл 5 г/л гексаметилентетраміну розчину P, 20 мл ацетону P, 2 мл соляної кислоти P, прокип'ятили та

охолоджували протягом 30 хв, фільтрували через ватний тампон у колбу об'ємом 100 мл. Додайте ватним тампоном до залишку в круглодонном колбу і екстрагують 2 порціями ацетону *P*, по 20 мл; кожного разу кип'ятили та охолоджували протягом 10 хв, охолодили до кімнатної температури, профільтрували кожен екстракт через ватний тампон у колбу. Профільтрували отримані охолоджені об'єднані ацетонові екстракти через фільтрувальний папір у мірну колбу, довели об'єм розчину до 100 мл ацетоном *P*, промили колбу і паперовий фільтр. Помістили 20,0 мл отриманого розчину в ділильну воронку, додали 20 мл води *P*, екстрагували суміш з 15 мл води *P*, а потім 3 порціями етил ацетату *P* по 10 мл. З'єднали отримані етилацетатні екстракти в ділильній воронці, промили 2 порціями води *R* по 50 мл, процідили 10 г безводного натрію сульфату *P* в мірну колбу об'ємом 50 мл і довели об'єм розчину до 50,0 мл етилацетатом *P*.

*Досліджуваний розчин.* Додади 1 мл алюміній хлориду реагент *P* до 10,0 мл розчину і довели об'єм розчином до 25,0 мл. 5 % (об./об.) крижаною оцтовою кислотою *P* у метанолі *P*.

*Розчин порівняння.* Розвели 10,0 мл початкового розчину до 25,0 мл з розчином 5 % (об/об) крижаної оцтової кислоти *P* у метанолі *P*. Вимірами оптичну густину (2.2.25) досліджуваного розчину в 30 хв порівняно з розчином порівняння при довжина хвилі 425 нм.

Вміст флавоноїдів розраховано за довідкою до гіперозиду розраховували у відсотках за формулою:

$$X = \frac{A \times 1,25}{m}$$

де: *A* – оптична густина досліджуваного розчину при довжині хвилі 425 нм;

*m* – зважена наважка екстракту, г.

Питомий показник абсорбції гіперозиду дорівнює 500.

Загальна кількість похідних гідроксикоричної кислоти визначали за допомогою спектрофотометрії метод розраховано з перерахунком на хлорогенову кислоту [114, 115].

Розчинили приблизно 100 мг (точно наважка) сухого екстракту листя журавлини великоплідної, постійно перемішуючи, в 5 мл 50 % розчину спирту етилового. Повторили процедуру тричі з новою порцією розчинника. Після цього з'єднали розчини, процідити через паперовий фільтр та помістили в мірну колбу об'ємом 25,0 мл, довели розчин у колбі до об'єму тим самим розчинником і перемішали.

Перемістили 1,0 мл розчину С (D) до мірної колби об'ємом 25 мл, потім довели до об'єму 50% спиртом, перемішали. Як контрольний розчин, використовуємо 50 % розчин етанолу. Виміряли оптичну щільність отриманого розчину на Спектрофотометрі 60S (США) на довжині хвилі 327 нм.

Як розчин порівняння – використовується розчин хлорогенової кислоти. Для його приготування зважили 0,05 гр (точна наважка) хлорогенової кислоти RS, помістили в мірну колбу об'ємом 100 мл, розчинили в 50 % розчині етилового спирту, довели розчин до об'єму тим самим розчинником і перемішали.

Після цього поміщаю 1,0 мл хлорогенової кислоти RS у мірну колбу об'ємом 50,0 мл, доводимо до об'єму 50 % етиловим спиртом, перемішуємо та вимірюємо оптичну щільність за тих самих умов, що й тест рішення. Як розчин порівняння, використовували 50% розчин етанолу.

Вміст загальної кількості похідних гідроксикоричної кислоти розраховано з перерахунком на хлорогенову кислоту в досліджуваних зразках розраховується у відсотках за формулою:

$$X = \frac{A1 \times a0 \times 25 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{A0 \times a1 \times 100 \times 1 \times 50 \times (100 - w)}$$

де:  $A_1$  – оптична густина досліджуваного розчину екстракту;

$A_0$  – оптична густина еталонного розчину хлорогенової кислоти РС;

$a_1$  – зважена наважка екстракту, г;

$a_0$  – зважена наважка хлорогенової кислоти (ДФУ), г;

$w$  – втрати при висушуванні, %.

Три порції кожного сухого екстракту листів журавлини великоплідної, які повністю відповідали проектам запропонованих МКЯ, були проаналізовані (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Результати аналізу екстрактів листя великої брусниці за проектами  
МКЯ**

Показник якості	Вимоги	Екстракт 1 (партія)		
		1101	1701	1902
Опис	згідно з вимогами проект МКЯ	+ [a]	+	+
Ідентифікація (ТШХ)	за проектом МКЯ (Метод А)	+	+	+
	за проектом МКЯ (Спосіб В)	-	-	-
Тести				
Втрати при сушінні	Не більше 5 %	4.8	4.3	4.1
Залишкова кількість органіки розчинники (етанол)	Не більше 1.0 %	0.6	0.4	0.7
Важкі метали	Не більше 100 ppm	+	+	+
Мікробіологічна чистота	В 1 г препарату немає більше 100 КУО (бактерії і гриби в цілому). Присутність ентеробактерій та ін інші грамнегативні бактерії; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г є не дозволено	+	+	+

Аналіз				
Вміст загальної кількості флавоноїдів в перерахунку на гіперозид	не менше 4 %	5.17 ± 0.06	4.62 ± 0.04	5.04 ± 0.05
Вміст загальної кількості похідних гідроксикоричної кислоти в перерахунку на хлорогенову кислоту	не менше 10 %	11.47 ± 0.07	11.60 ± 0.05	11.56 ± 0.03

Примітка: [a] «+» – виписка відповідає вимогам проектів МКЯ

За результатами аналізу можна прийти до висновку, що всі сухі екстракти листя журавлини великоплідної відповідають вимогам розроблених проектів МКЯ.

Отриманий сухий екстракт з листя журавлини великоплідної містить не менше 10 % фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, не менше 5 % гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту та не менше 2 % флавоноїдів у перерахунку на рутин (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Кількісний вміст фенольних сполук у сухому екстракті з листя журавлини великоплідної ( $M \pm m, n = 5$ )**

BAAs group	Використаний метод	Аналіз, %
Гідроксикоричні кислоти	Спектрофотометричний метод у перерахунку на хлорогенову кислоту ( $\lambda = 327$ нм)	12,23±0,28
Флавоноїди	Спектрофотометричний метод за рутином ( $\lambda = 417$ нм)	4,01±0,26
Сума фенольних сполук	Спектрофотометричний метод на галову кислоту ( $\lambda = 270$ нм)	19,11±0,57

### **Висновки до розділу 3**

Параметри стандартизації сухого екстракту листя журавлини великоплідної згідно проектів МКЯ були розроблені.

Ідентифіковано наявність основних флавоноїдів, похідні гідроксикоричної кислоти та встановлено кількісний вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот.

## РОЗДІЛ 4.

### ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ

#### 4.1. Дослідження фармакологічної активності екстрактів

У даному дослідженні використовували 3-місячних самців безпородних білих щурів, стандартизованих за масою тіла  $190 \pm 10$  г. Щурів утримували у виварії Навчально-наукового інституту прикладної фармації (Національний фармацевтичний університет (НФаУ), м. Харків, Україна). Щурів усіх груп годували стандартним кормом, а інтактні контрольні тварини мали вільний доступ до води. Одночасно з метою збагачення раціону фруктозою (високофруктозна дієта, ВФД) та моделювання ІР щурів поїли 20% розчином фруктози (ТОВ «Укрхімси́ровина», Харків, Україна) *ad libitum* протягом 5 тижнів. В якості препаратів для медикаментозного контролю ми обрали метформін як препарат вибору при лікуванні ЦД 2 типу та основного представника групи бігуанідів з добре вивченим механізмом гіпоглікемічної дії. Другим референтним препаратом було обрано лікарський збір рослин «Арфазетин», який є офіційно зареєстрованим лікарським засобом в Україні. Тварин випадковим чином розподілили на такі експериментальні групи ( $n = 6$ ): 1 група (ІК) – інтактні тварини без лікування; 2 група (ІР) – тварини з експериментальною ІР; 3 група (ІР+ПЕ) – тварини з експериментальною ІР, яким внутрішньошлунково вводили екстракт журавлини ПЕ протягом 2 тижнів з 5-го тижня дослідження в дозі 200 мг/кг маси тіла; 4 група (ІР+Арф) – тварини з експериментальною ІР, яким внутрішньошлунково вводили чайний настій «Арфазетин» (ПАТ «Ліктрави», м. Житомир, Україна) за тією ж схемою (3 група) у дозі 18 мл/кг маси тіла; 7 група (ІР+Мет) – тварини з дослідною ІР, яким внутрішньошлунково вводили метформін (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) за тією ж схемою (3 група) у дозі 100 мг/кг маси тіла.

Кожного тижня експерименту реєстрували масу тіла тварин з усіх груп. Моніторинг розвитку та лікування ІР проводили шляхом проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ), тесту на толерантність до інсуліну (ТТІ) та шляхом перерахунку індексу НОМА-ІR. ПТТГ проводили на 7-му тижні експерименту після 12 годин голодування (Стефанов, 2002). Зразки крові відбирали шляхом розрізу ясен у щурів (De Olivera, 2009) і визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра «One Touch Select» (LifeScan, США). У «час 0» визначали концентрацію глюкози в крові, а потім щурам внутрішньошлунково вводили розчин глюкози в дозі 3 г/кг маси тіла (ТОВ «Істок-Плюс», Запоріжжя, Україна).

Зразки крові відбирали через 30, 60, 90 і 120 хв. Для оцінки результатів ПТТГ розраховували площу під кривою (AUC) за допомогою тесту трапецієподібного методу [Площа під кривою глюкози під час перорального тесту на толерантність до глюкози як індекс непереносимості глюкози] (Sakaguchi, 2016).

ТТІ проводили через 48 год після ПТТГ, результат якого представляли у вигляді коефіцієнта чутливості до інсуліну, який показує відсоток зниження рівня глюкози в крові кожні 30 хв до 120 хв після внутрішньоочеревинного введення екзогенного інсуліну («Novo Nordisk», Данія) у дозі 1 Од/кг маси тіла відносно базальної глікемії (після нічного голодування).

Наприкінці 7-го тижня експерименту після нічного голодування щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під кетаміновим наркозом («Biovit Pulawy», Польща). Відбирали зразки крові для отримання сироватки крові. Печінку видаляли, перфузували охолодженим 0,9% розчином натрію хлориду та готували 10% гомогенати печінки (10 mM Tris-HCl-buffer 7.4).

Рівень глюкози в крові натще (ГКН) та концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали за допомогою комерційно доступних наборів (ТОВ «Філісіт-Діагностика», Україна та «DRG», Німеччина відповідно). Потім



розраховується індекс оцінки моделі гомеостазу (НОМА-IR) за допомогою калькулятора на сайті Oxford (<https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>:  $\text{НОМА-IR} = (10 \times G_0) / 22.5$ , де  $G$  – FBG в ммоль/л).

З метою оцінки стану ліпідного обміну в сироватці крові визначали триацилгліцерини (ТГ), загальний холестерин (ЗХ), холестерин-ЛПВЩ (Х-ЛПВЩ), холестерин-ЛПНЩ (Х-ЛПНЩ) за допомогою комерційних наборів (ТОВ «Філісіт-Діагностика», Україна). У гомогенаті печінки визначали ТГ, діацилгліцерини (ДГ), загальні фосфоліпіди (ЗФЛ), ЗХ та вільні жирні кислоти. Ліпіди екстрагували відповідно до Folch et al. (Folch, 1957). Хлороформну фазу збирали та сушили під  $N_2$  при  $37^\circ\text{C}$ . Ліпіди повторно розчиняли у хлороформі/метанолі (1:2, об'єм/об'єм) і наносили на пластини для ТШХ. Для ТШХ використовували систему розчинників: гексан/діетиловий ефір/оцтова кислота (80:20:2, об./об.). Відповідні стандарти наносили на кожену пластину для кількісного визначення. Плями гелю, що містять ліпіди, зскрібали та визначали вміст ліпідів у хроматографічних фракціях методом Marsh та Weinstein (Березень, 1966). Вміст білка в пробах визначали за Lowry в модифікації Miller (Miller, 1959).

Усі маніпуляції проводились відповідно до «Протоколу внесення змін до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 15.12.2009 р. № 1759-VI), та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЄС про експерименти на тваринах.

Щури з аналогічною початковою масою тіла продемонстрували порівнянний приріст ваги в усіх групах, яким годували ВФД до кінця 5-го тижня (Рис. 4.1 А), який був значно вищим порівняно з групою ІК. Відповідно, приріст маси тіла (у відсотках до маси тіла) був значно вищим у щурів групи ІР порівняно з групою ІК. Далі в експерименті щури групи ІР мали значно більше збільшення середньої маси тіла з 5-го по 7-й тиждень (Рис. 4.1.А).

Водночас у щурів, яким годували ВФД і вводили досліджувані сполуки, спостерігалася тенденція до зниження маси тіла.

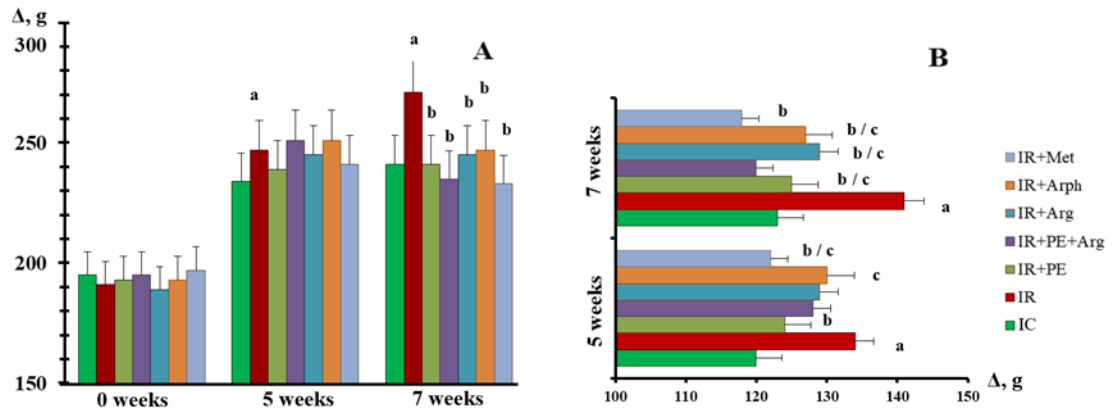


Рис. 4.1. Середня маса тіла в експериментальних групах на 5-й тиждень експерименту та через 2 тижні лікування. А – абсолютна маса (г); В – приріст маси тіла (%). а – вказує на достовірну різницю відносно групи ІК ( $p \leq 0,05$ ); б – вказує на достовірну різницю відносно групи ІР ( $p \leq 0,05$ ).

ПТТГ, проведена через 2 тижні прийому досліджуваних препаратів, показала позитивну динаміку корекції ІР. ВФД у групі ІР була достовірно вищою порівняно з ІК, яка залишалася практично на тому ж рівні з початку експерименту. Що стосується застосування метформіну – результати показали зниження базальної глікемії на 26,7% порівняно з групою ІР відповідно (Рис. 4.2А). Але основною метою цього дослідження є оцінка толерантності до глюкози в динаміці. Ми виявили значну різницю толерантності до глюкози в групі ІР порівняно з щурами ІК (рис. 4.2А). Після «навантаження глюкозою» глікемія в групі ІР зросла на 18,6% порівняно з групою ІК навіть через 120 хв (Рис. 4.2А). ПЕ та препарати позитивного медикаментозного контролю достовірно запобігали підвищенню глікемії, наприклад, до 90 хв, а саме: «Арфазетин» – 21,6 %, метформін – на 20,5 % порівняно з групою ІК. Таким чином, поточне дослідження показало, що лікування ПЕ перевищувало ефект «Арфазетину» і практично досягало ефекту метформіну протягом усього часу ПТТГ, що також демонструє розрахунок АУС за результатами ПТТГ (Рис.

4.2.В). Відповідно AUC у групі IP\_ПЕ становила 786 ммоль/л×хв, що на 19,4% менше, ніж у групі IP, і навіть на 4,8% менше, ніж у групі IP\_арф.

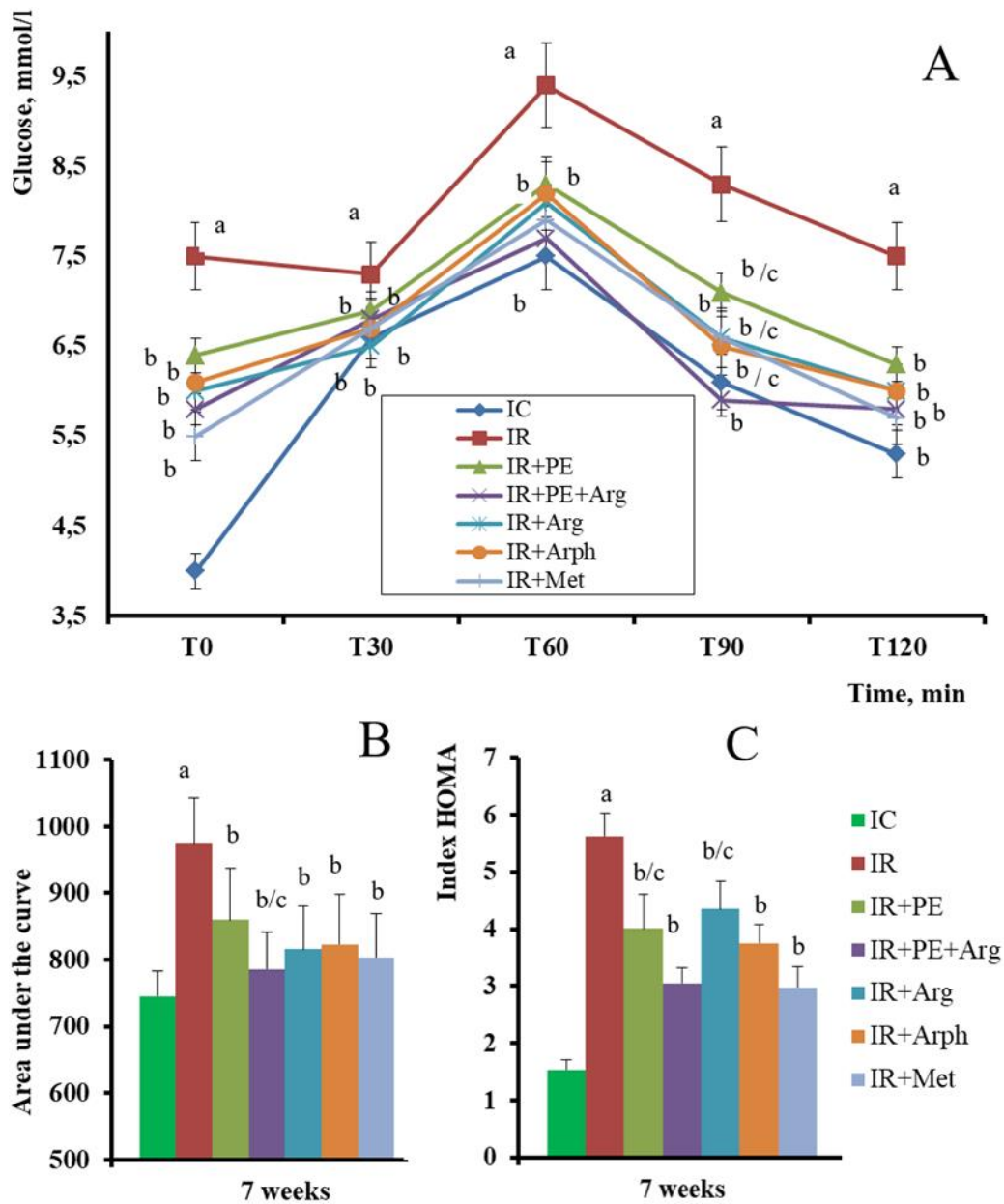


Рис. 4.2. Дослідження гіпоглікемічного ефекту в експериментальних групах на 7 тижні експерименту після 2 тижнів лікування. А – ПТТГ; В – дані AUC розраховували для ПТТГ (ммоль/лх120 хв; С – НОМА-IR. а – вказує на достовірну різницю відносно групи ІК ( $p \leq 0,05$ ); b – вказує на достовірну різницю відносно групи ІР ( $p \leq 0,05$ ). с – вказує на достовірну різницю відносно групи ІР+ПЕ ( $p \leq 0,05$ ).

З результатів на малюнку 2С стає зрозуміло, що існувала значна різниця в індексі НОМА-ІР у щурів, яких годували ВФД (група ІР) і здорових тварин (група ІК), що є доказом розвитку ІР. Введення ПЕ частково відновлювало концентрацію інсуліну і, як наслідок, НОМА-ІР до контрольних рівнів, що можна порівняти з референтними препаратами (Рис. 4.2.С).

На моделі ТТІ вивчали чутливість периферичних тканин до дії інсуліну. Як показано на малюнку 3, результати ТТІ вказують на розвиток ІР у групі ІР тварин порівняно з щурами ІК. У тварин, яким вводили ІР+ПЕ, зниження рівня глюкози під час ТТІ, що відображається в АУС, є значним порівняно з групою ІР, але не з групою ІК. Цікаво, що також немає значної різниці з тваринами ІР+Мет (Рис. 4.3.В).

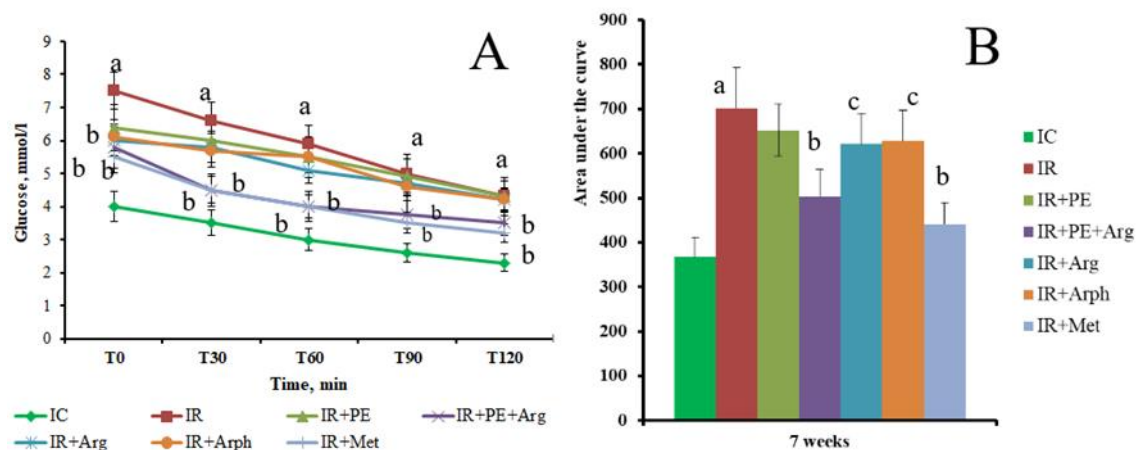


Рис. 4.3. Дослідження чутливості до інсуліну в експериментальних групах на 7-му тижні експерименту після 2 тижнів лікування. А – ТТІ; В – Дані АУС були розраховані для ТТІ (ммоль/лх120 хв). а – вказує на достовірну різницю відносно групи ІК ( $p \leq 0,05$ ); в – вказує на достовірну різницю відносно групи ІР ( $p \leq 0,05$ ); с – вказує на достовірну різницю відносно групи ІР+ПЕ ( $p \leq 0,05$ ).

При проведенні ТТІ (Рис. 4.3) виявлено достовірне зниження чутливості до інсуліну: у групі ІР через 30 хв після початку тесту концентрація глюкози знизилася лише на 19,7 %, що на 27,4 % менше, ніж у групі ІК. Що стосується

референтних препаратів, то коефіцієнт чутливості до інсуліну зріс і досяг 31,9 і 41,2% відповідно.

На підтримку цієї точки зору коефіцієнти чутливості до інсуліну знижуються під час тесту ТТІ, а рівні НОМА-ІР виявилися вищими у щурів групи ІР, ніж у щурів групи ІК. Добавка ПЕ частково відновила коефіцієнт чутливості до інсуліну та НОМА-ІР до контрольних рівнів.

До кінця 7-го тижня в сироватці крові досліджували рівень ТГ, ЗХ, Х-ЛПНЩ (Табл. 4). Більш детально отримані результати показали, що показники ліпідного обміну в сироватці крові дослідних тварин групи ІР – вміст ТГ збільшився на 38,2 %, ЗХ – на 54,1 %, Х-ЛПНЩ – на 50,1 % порівняно з ІК групою. Загалом застосування ПЕ значно зменшувало підвищення ТГ і ЗХ. Таким чином, результати, представлені в таблиці 4.1, демонструють, що сім тижнів ВФД призвели до статистично значущого підвищення вмісту ТГ, ЗХ і Х-ЛПНЩ у сироватці крові, тоді як рівень Х-ЛПВЩ знизився, що є відображенням значних метаболічних змін у печінка.

Встановлено, що годування тварин раціоном, збагаченим фруктозою, супроводжується значними змінами ліпідного спектру тканини печінки. З результатів у таблиці 4.1 видно, що спостерігалось значне збільшення вмісту ДГ, ТГ, Х та ВЖК у печінці, у той же час, зниження вмісту ФЛ у ІР щурів. Обробка ПЕ захищала від збільшення вмісту ТАГ і ДАГ і значно підвищувала рівень ФЛ. Так, спостерігалось достовірне зниження вмісту ФЛ у 1,39 раза, а загальний вміст ліпідів підвищувався за рахунок зростання вмісту ТГ, ВЖК і Х у 1,19, 1,54 і 3,34 раза відповідно.

Введення рослинних поліфенолів у вигляді ПЕ позитивно впливало на вміст ліпідів у печінці щурів з експериментальною ІР. Таким чином, спостерігалось значне підвищення вмісту ФЛ, причому введення ПЕ нормалізувало їх вміст. ПЕ також знижували вміст ТГ, ДГ і ВЖК, причому в групі ІР+ПЕ вміст ТГ знизився майже до рівня групи ІК. (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Вплив екстракту листя *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh та його препарату, модифікованого аргініном, на деякі маркери ліпідного обміну (середнє значення  $\pm$  SD, n = 6)**

Індекси	Експериментальні групи				
	ІК	ІР	ІР + ІЕ	ІР + Арф	ІР + Мет
Сироватка крові					
ТГ, ммоль/л	1.45 $\pm$ 0.19	2.35 $\pm$ 0.24 a	1.69 $\pm$ 0.15 b	1.75 $\pm$ 0.47	1.63 $\pm$ 0.35 b
ЗХ, ммоль/л	3.21 $\pm$ 0.19	6.99 $\pm$ 0.24 a	4.09 $\pm$ 0.37 b	4.95 $\pm$ 1.63 b	3.38 $\pm$ 0.94 b
Х-ЛПНЩ, мкмоль/мг білка	2.33 $\pm$ 0.45	4.67 $\pm$ 0.87 a	3.09 $\pm$ 0.68 b	3.82 $\pm$ 0.74 b	2.57 $\pm$ 0.85 b
Х-ЛПВЩ, мкмоль/мг білка	0.99 $\pm$ 0.08	0.54 $\pm$ 0.11 a	0.96 $\pm$ 0.10 b	1.03 $\pm$ 0.12 b	0.99 $\pm$ 0.08 b
Гомогенат печінки					
ФЛ, нмоль/мг білка	115.7 $\pm$ 11. 3	82.9 $\pm$ 7.3 a	93.6 $\pm$ 8.7	90.4 $\pm$ 10.7	105.9 $\pm$ 8.4 b
ДГ, нмоль/мг білка	14.23 $\pm$ 1.5 6	19.36 $\pm$ 1.75 a	18.38 $\pm$ 2.11	18.41 $\pm$ 0.96	15.81 $\pm$ 1.96 b
Х, нмоль/мг білка	10.26 $\pm$ 0.9 6	34.28 $\pm$ 4.59 a	24.31 $\pm$ 1.94	27.05 $\pm$ 3.81 c	19.53 $\pm$ 1.79 b
ТГ, нмоль/мг білка	57.34 $\pm$ 4.4 2	68.52 $\pm$ 5.17 a	62.71 $\pm$ 4.25	5.91 $\pm$ 6.18	55.68 $\pm$ 3.93 b
ВЖК, нмоль/мг білка	22.83 $\pm$ 1.4 5	35.33 $\pm$ 2.04 a	29.45 $\pm$ 1.47	27.42 $\pm$ 1.11 b	24.97 $\pm$ 1.73 b

\* - вказує на достовірну різницю відносно групи ІК ( $p \leq 0,05$ )

# - вказує на достовірну різницю відносно групи ІР ( $p \leq 0,05$ )

Слід зазначити, що препарати позитивного контролю продемонстрували очікуваний вплив на метаболізм ліпідів у печінці, послаблюючи шкідливий вплив ІР.

#### **Висновки до розділу 4**

Проведені дослідження виявили потенціал фенолів, що містяться в листі *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh, у профілактиці станів здоров'я, пов'язаних із резистентністю до інсуліну.

Отримані спостереження роблять листя *O. Macrocarpus* хорошим кандидатом для розробки нових дієтичних добавок, спрямованих на профілактику захворювань, пов'язаних із профілактикою метаболічного синдрому.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі проведено дослідження фітохімічного складу та фармакологічної активності екстракту листя журавлини великоплідної, отриманого методом двократної мацерації, та показана перспектива створення на їх основі нових лікарських засобів препаратів для корекції стану інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу та інших захворюваннях пов'язаних з порушенням метаболізму.

1. Методом двократної мацерації отримали витяжки, які після очитки відстоюванням були випарені до сухого екстракту. Сухі екстракти журавлини великоплідної листя являють собою гігроскопічні аморфні порошки коричневого кольору з червонуватим відтінком та слабким специфічним запахом.
2. Фітохімічне дослідження екстракту журавлини великоплідної показало наявність флавоноїдів, похідних гідроксикоричної кислоти, фенольних сполук. Методом ТШХ ідентифіковано хлорогенову кислоту та гіперозид. Методом спектрофотометрії встановлено вміст основних груп БАР.
3. Вивчаючи фармакологічні активності екстракту журавлини великоплідної, було встановлено, що при дослідженні ефективності екстрактів журавлини для корекції стану інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу, ефект від застосування екстракту журавлини перевищував ефект «Арфазетину» і практично досяг ефекту метформіну. Це дає поштовх до розроблення нових лікарських засобів для корекції стану інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу та інших метаболічних захворюваннях.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Українська радянська енциклопедія : у 12 т. / гол. ред. М. П. Бажан ; редкол.: О. К. Антонов та ін. — 2-ге вид. — К. : Головна редакція УРЕ, 1974–1985.
2. Журавлина [Архівовано 13 березня 2016 у Wayback Machine.]// Фармацевтична енциклопедія
3. Джерело: <https://asia-business.com.ua/zhuravlina-shho-ce-za-yagoda-i-yaki-vlastivosti-vona-maye/>
4. Червона книга України. Архів оригіналу за 6 березня 2014.
5. «Журавлина творить дива» // Журнал «ORGANIC UA» 02'2009 [Архівовано 2 червня 2013 у Wayback Machine.]
6. Foo LY, Lu YR, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry*. 2000;54:173–81.
7. Feliciano RP, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Vestling MM, Reed JD. Deconvolution of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry isotope patterns to determine ratios of A-type to B-type interflavan bonds in cranberry proanthocyanidins. *Food Chem*. 2012;135:1485–93.
8. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66:2281–91.
9. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, Gebhardt S, Prior RL. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr*. 2004; 134:613–7.
10. Jungfer E, Zimmermann BF, Ruttkat A, Galensa R. Comparing procyanidins in selected *vaccinium* species by UHPLC-MS(2) with regard to authenticity and health effects. *J Agric Food Chem*. 2012;60:9688–96.
11. USDA database for proanthocyanidin content of selected foods [database on the Internet]. Beltsville (MD): Nutrient Data Laboratory, Agricultural Research Service, USDA (in collaboration with The Arkansas Children's Nutrition Center; ARS;



- USDA; Mars, Inc.; and Ocean Spray Cranberries, Inc.); 2004 [cited 2013 May 28]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=5843>.
12. White BL, Howard LR, Prior RL. Impact of different stages of juice processing on the anthocyanin, flavonol, and procyanidin contents of cranberries. *J Agric Food Chem.* 2011;59:4692–8.
  13. Grace MH, Massey AR, Mbeunkui F, Yousef GG, Lila MA. Comparison of health-relevant flavonoids in commonly consumed cranberry products. *J Food Sci.* 2012;77:H176–83.
  14. Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49:741–81.
  15. Reed JD, Krueger CG, Vestling MM. MALDI-TOF mass spectrometry of oligomeric food polyphenols. *Phytochemistry.* 2005;66:2248–63.
  16. Tarascou I, Mazauric JP, Meudec E, Souquet JM, Cunningham D, Nojeim S, Cheynier V, Fulcrand H. Characterisation of genuine and derived cranberry proanthocyanidins by LC-ESI-MS. *Food Chem.* 2011;128:802–10.
  17. Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries. *J Agric Food Chem.* 2005;53:2589–99.
  18. Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Analyzing cranberry bioactive compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50:872–88.
  19. Vvedenskaya IO, Vorsa N. Flavonoid composition over fruit development and maturation in American cranberry, *Vaccinium macrocarpon* Ait. *Plant Sci.* 2004;167:1043–54.
  20. Celik H, Ozgen M, Serce S, Kaya C. Phytochemical accumulation and antioxidant capacity at four maturity stages of cranberry fruit. *Sci Hortic (Amsterdam).* 2008;117:345–8.

21. Brown PN, Murch SJ, Shipley P. Phytochemical Diversity of Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Cultivars by Anthocyanin Determination and Metabolomic Profiling with Chemometric Analysis. *J Agric Food Chem* 2012;60:261–71.
22. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption. *J Agric Food Chem*. 2006;54:4069–75.
23. Crozier A, Del Rio D, Clifford MN. Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Mol Aspects Med*. 2010;31:446–67.
24. Czank C, Cassidy A, Zhang Q, Morrison DJ, Preston T, Kroon PA, Botting NP, Kay CD. Human metabolism and excretion of the anthocyanin, cyanidin-3-glucoside: a <sup>13</sup>C- tracer study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:995–1003.
25. Zuo Y, Wang C, Zhan J. Separation, characterization, and quantitation of benzoic and phenolic antioxidants in American cranberry fruit by GC-MS. *J Agric Food Chem*. 2002;50:3789–94.
26. Wang C, Zuo Y. Ultrasound-assisted hydrolysis and gas chromatography-mass spectrometric determination of phenolic compounds in cranberry products. *Food Chem*. 2011;128:562–8.
27. Zhang K, Zuo Y. GC-MS determination of flavonoids and phenolic and benzoic acids in human plasma after consumption of cranberry juice. *J Agric Food Chem*. 2004;52:222–7.
28. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RA, Neto CC. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *J Sci Food Agric*. 2011;91:789–96.
29. Ikeda Y, Murakami A, Ohigashi H. Ursolic acid: an anti- and proinflammatory triterpenoid. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:26–42.
30. Turner A, Chen SN, Nikolic D, van Breemen R, Farnsworth NR, Pauli GF. Coumaroyl iridoids and a depside from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*). *J Nat Prod*. 2007;70:253–8.

31. Mikulic-Petkovsek M, Slatnar A, Stampar F, Veberic R. HPLC-MS<sup>n</sup> identification and quantification of flavonol glycosides in 28 wild and cultivated berry species. *Food Chem.* 2012;135:2138–46.
32. Neveu V, Pérez -Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods [database on the Internet]. Paris: French National Institute for Agricultural Research (INRA); 2010 [cited 19 September 2013]. Available from: <http://www.phenol-explorer.eu/>.
33. Harnly JM, Doherty RF, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Bhagwat S, Gebhardt S. Flavonoid content of US fruits, vegetables, and nuts. *J Agric Food Chem.* 2006;54:9966–77.
34. Häkkinen SH, Karenlampi SO, Heinonen IM, Mykkänen HM, Törrönen AR. Content of the flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in 25 edible berries. *J Agric Food Chem.* 1999;47:2274–9.
35. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:iii25–33.
36. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:600–4.
37. Kontiokari T, Nuutinen M, Uhari M. Dietary factors affecting susceptibility to urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:378–83.
38. Blatherwick NR, Long ML. Studies on urinary acidity: II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol Chem.* 1923;57:815–8.
39. Wollenweber E. Occurrence of flavonoid aglycones in medicinal plants. *Prog Clin Biol Res.* 1988;280:45–55.
40. Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yanamoto T, Mitsufuji S, Kodama T, Kashima K, Imanishi J. Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2003;8:207–15.

41. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med*. 1998;339:1085–6.
42. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne JP. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:94.
43. Tao Y, Pinzón-Arango PA, Howell AB, Camesano TA. Oral consumption of cranberry juice cocktail inhibits molecular-scale adhesion of clinical uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Food*. 2011;14:739–45.
44. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng*. 2006;93:297–305.
45. Ahuja S, Kaack B, Roberts JA. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol*. 1998;159:559–62.
46. Krueger CG, Reed JD, Feliciano RP, Howell AB. Quantifying and characterizing proanthocyanidins in cranberries in relation to urinary tract health. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405:4385–95.
47. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutr Res*. 2013;33:595–607.
48. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*. 1994;271:751–4.
49. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IK. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing*. 2005;34:256–61.

50. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
51. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, Lee CC, Chen SC. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172:988–96.
52. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med.* 1998; 339:1085–6.
53. Moen DV. Observations on the effectiveness of cranberry juice in urinary infections. *Wis Med J.* 1962;61:282–3.
54. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA Jr. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract.* 1997;45:167–8.
55. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52:23–30.
56. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002;9:1558–62.
57. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, Gupta K. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:143–50.
58. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571.
59. Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology.* 1995;6:162–8.

60. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:369–72.
61. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol*. 1995;2:98–102.
62. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:340–6.
63. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. *J Urol*. 2012;188:1584–7.
64. Lee IT, Chan YC, Lin CW, Lee WJ, Sheu WH. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1473–7.
65. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. *Br J Nutr*. 2006;96:357–64.
66. Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, Shenouda SM, Chung WB, Titas M, Kluge MA, Wang N, Palmisano J, Milbury PE, et al. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:934–40.
67. Flammer AJ, Martin EA, Gossel M, Widmer RJ, Lennon RJ, Sexton JA, Loeffler D, Khosla S, Lerman LO, Lerman A. Polyphenol-rich cranberry juice has a neutral effect on endothelial function but decreases the fraction of osteocalcin-expressing endothelial progenitor cells. *Eur J Nutr*. 2013;52:289–96.
68. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lamarche B, Couillard C. Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels in men after short-term cranberry juice consumption. *Metabolism*. 2005;54:856–61.

69. Duthie SJ, Jenkinson AM, Crozier A, Mullen W, Pirie L, Kyle J, Yap LS, Christen P, Duthie GG. The effects of cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers. *Eur J Nutr.* 2006;45:113–22.
70. Basu A, Betts NM, Ortiz J, Simmons B, Wu M, Lyons TJ. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2011;31:190–6.
71. Kalgaonkar S, Gross HB, Yokoyama W, Keen CL. Effects of a flavonol-rich diet on select cardiovascular parameters in a Golden Syrian hamster model. *J Med Food.* 2010;13:108–15.
72. Yung LM, Tian XY, Wong WT, Leung FP, Yung LH, Chen ZY, Lau CW, Vanhoutte PM, Yao X, Huang Y. Chronic cranberry juice consumption restores cholesterol profiles and improves endothelial function in ovariectomized rats. *Eur J Nutr.* 2013;52:1145–55.
73. Reed J. Cranberry flavonoids, atherosclerosis, and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002;42 Suppl:301–16.
74. Zhu Y, Ling W, Guo H, Song F, Ye Q, Zou T, Li D, Zhang Y, Li G, Xiao Y, et al. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*
75. Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, Cao L, Ling W. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:485–92.
76. Chu YF, Liu RH. Cranberries inhibit LDL oxidation and induce LDL receptor expression in hepatocytes. *Life Sci.* 2005;77:1892–901.
77. Tall AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med.* 2007;356:1364–6.

78. Maher MA, Mataczynski H, Stefaniak HM, Wilson T. Cranberry juice induces nitric oxide-dependent vasodilation in vitro and its infusion transiently reduces blood pressure in anesthetized rats. *J Med Food*. 2000;3:141–7.
79. Apostolidis E, Kwon YI, Shetty K. Potential of cranberry-based herbal synergies for diabetes and hypertension management. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15:433–41.
80. Hassellund SS, Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Rostrup M. Effects of anthocyanins on blood pressure and stress reactivity: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study. *J Hum Hypertens*. 2012;26:396–404.
81. Khanal RC, Rogers TJ, Wilkes SE, Howard LR, Prior RL. Effects of dietary consumption of cranberry powder on metabolic parameters in growing rats fed high fructose diets. *Food Funct*. 2010;1:116–23.
82. Shabrova EV, Tarnopolsky O, Singh AP, Plutzky J, Vorsa N, Quadro L. Insights into the molecular mechanisms of the anti-atherogenic actions of flavonoids in normal and obese mice. *PLoS ONE*. 2011;6:e24634.
83. Chambers BK, Camire ME. Can cranberry supplementation benefit adults with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2003;26:2695–6.
84. McKay DL, Blumberg JB. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors. *Nutr Rev*. 2007;65:490–502.
85. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84:1381–478.
86. Münzel T, Keaney JF Jr. Are ACE-inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation*. 2001;104:1571–4.
87. Basu A, Rhone M, Lyons TJ. Berries: emerging impact on cardiovascular health. *Nutr Rev*. 2010;68:168–77.
88. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, Scalbert A, Sies H, Vidry S. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr*. 2011;141 Suppl:989S–1009S.



89. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Low-calorie cranberry juice supplementation reduces plasma oxidized LDL and cell adhesion molecule concentrations in men. *Br J Nutr*. 2008;99:352–9.
90. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and metaanalysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121:1069–77.
91. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Anti-inflammatory activity of a highmolecular weight cranberry fraction on macrophages stimulated by lipopolysaccharides from periodontopathogens. *J Dent Res*. 2006;85:235–9.
92. Huang Y, Nikolic D, Pendland S, Doyle BJ, Locklear TD, Mahady GB. Effects of cranberry extracts and ursolic acid derivatives on P-fimbriated *Escherichia coli*, COX-2 activity, pro-inflammatory cytokine release and the NF-kappa beta transcriptional response in vitro. *Pharm Biol*. 2009;47:18–25.
93. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Cranberry components inhibit interleukin-6, interleukin-8, and prostaglandin E production by lipopolysaccharide-activated gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci*. 2007;115:64–70.
94. Youdim KA, McDonald J, Kalt W, Joseph JA. Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults. *J Nutr Biochem*. 2002;13:282–8.
95. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505–11.
96. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308:875–81.

97. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk. *Artery Res.* 2009;3:56–64.
98. Ruel G, Lapointe A, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Evidence that cranberry juice may improve augmentation index in overweight men. *Nutr Res.* 2013;33:41–9.
99. Deka A, Vita JA. Tea and cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2011;64:136–45.
100. Freedman JE, Parker C III, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrati MD, Folts JD. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001;103:2792–8.
101. Yang Y, Shi Z, Reheman A, Jin JW, Li C, Wang Y, Andrews MC, Chen P, Zhu G, Ling W, et al. Plant food delphinidin-3-glucoside significantly inhibits platelet activation and thrombosis: novel protective roles against cardiovascular diseases. *PLoS ONE.* 2012;7:e37323.
102. K Tsukada, K Tokunaga, T Iwama, Y Mishima, K Tazawa, M Fujimaki. Cranberry juice and its impact on peri-stomal skin conditions for urostomy patients. 1994 Nov-Dec;40(9):60-2, 64, 66-8.
103. Weh KM, Clarke J, Kresty LA. Cranberries and cancer: An update of preclinical studies evaluating the cancer inhibitory potential of cranberry and cranberry derived constituents. *Antioxidants (Basel).* 2016;5(3):27. doi:10.3390/antiox5030027, PMID 27548236.
104. Prasain JK, Jones K, Moore R, Barnes S, Leahy M, Roderick R, et al. Effect of cranberry juice concentrate on chemically induced urinary bladder cancers. *Oncol Rep.* 2008;19(6):1565-70. PMID 18497966.
105. Kondo M, Mackinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RAR, Neto CC. Ursolic acid and its esters: Occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *J Sci Food Agric.* 2011;91(5):789-96. doi: 10.1002/jsfa.4330, PMID 21351105.
106. Ganapathy D, Sekar D, Preethi A, Shanmugam R. Clinical impact of medicinal herbs in the treatment of osteosarcoma. 2021;25(3):2503-8.

107. Neto CC. Cranberries: Ripe for more cancer research? *J Sci Food Agric.* 2011;91(13):2303-7. doi: 10.1002/jsfa.4621, PMID 21910124.
108. Wu CC, Cheng CH, Lee YH, Chang IL, Chen HY, Hsieh CP, et al. Ursolic acid triggers apoptosis in human osteosarcoma cells via caspase activation and the ERK1 / 2 MAPK pathway. *J Agric Food Chem.* 2016;64(21):4220-6. doi: 10.1021/acs.jafc.6b00542, PMID 27171502.
109. Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: Characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49(9):741-81. doi: 10.1080/10408390802145377, PMID 20443158.
110. Emma Flanagan, Donnie Cameron, Rashed Sobhan, Chloe Wong, Matthew G. Pontifex<sup>1</sup>, Nicole Tosi, Pedro Mena, Daniele Del Rio, Saber Sami, Arjan Narbad, Michael Müller, Michael Hornberger and David Vauzour. Chronic Consumption of Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) for 12 Weeks Improves Episodic Memory and Regional Brain Perfusion in Healthy Older Adults: A Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Groups Feasibility Study. 19 May 2022. doi: 10.3389/fnut.2022.849902
111. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 tomakh, 2 vydannia [The State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes, 2nd ed., in Ukrainian]; State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”: Kharkiv, 2015; Vol. 1.
112. Vlasova, I.; Gontova, T.; Grytskyk, 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, 3, 48 – 57. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352>.
113. Kotova, E. E.; Kolychev, I. O.; Shishko, T. V.; Kotov, A. G.; Koshovyi, O. M. Pytannia vvedennia do DFU natsionalnoi monohrafii “Chornytsi pahony” [The issue of introducing the national monograph “Blueberry Shoots” to the State Pharmacopoeia of Ukraine, in Ukrainian]. *Farmacom* 2016, 3, 9 – 15.

114. Koshovyi, O. M. Doslidzhennya fenol'nykh spoluk spyrtovoho ekstraktu lystya evkalipta prutovydnoho [Study of phenolic compounds of the alcoholic extract of eucalyptus leaves, in Ukrainian]. *Farmacom* 2010, 3, 27 – 31.
115. Kovaleva, A. M., Georgievskii, G. V., Kovalev, V. M. et al. Rozrobka metodu standartyzatsiyi novoho likars'koho zasobu piflamin [Development of a method of standardization of a new medicine piflamin, in Ukrainian]. *Farmacom* 2002, 2, 92 – 97.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра фармакогнозії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри**  
**фармакогнозії**

\_\_\_\_\_  
Ольга Мала  
“28” вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Алли КУЛЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (*Oxycoccus macrocarpus*)», керівник кваліфікаційної роботи: Олег КОШОВИЙ, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від “06” березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: травень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів листя журавлини великоплідної для створення на їх основі нових лікарських засобів з гіпоглікемічною дією.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести аналіз літературних першоджерел щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу й застосування у медицині видів роду журавлини; одержати екстракти з листя журавлини великоплідної; дослідити хімічний склад одержаних екстрактів з листя журавлини великоплідної; встановити деякі види фармакологічної активності екстрактів з листя журавлини великоплідної для встановлення перспективи використання у фармацевтичній та медичній практиці.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень):  
5 таблиць та 6 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	28.09.22	28.09.22
2	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	6.10.22	6.10.22
3	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	19.10.22	19.10.22
4	Олег КОШОВИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії	19.10.22	19.10.22

7. Дата видачі завдання: "28" вересня 2022 року

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Загальна характеристика лікарської рослинної сировини (огляд літератури)	Вересень-жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
2	Фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів з листя журавлини	Вересень 2022 р. – квітень 2023 р	<b>виконано</b>
3	Написання кваліфікаційної роботи	Квітень - травень 2023 р.	<b>виконано</b>
4	Підготовка до захисту	Травень 2023 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_

Алла КУЛЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Олег КОШОВИЙ

## ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59

### по Національному фармацевтичному університету від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Куленко Алла Ігорівна	Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя	Phytochemical and pharmacological study of cranberry extract leaves	проф. Кошовий О. М.	проф. Комісаренко А. М.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко



## ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу**

**щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

**здобувача вищої освіти**

№ 113097 від « 8 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Куленко Алли Ігорівни, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя / Phytochemical and pharmacological study of cranberry extract leaves», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**1%**

**21%**



**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Алли КУЛЕНКО на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (*Oxycoccus macrocarpus*)»**

**Актуальність теми.** Аналіз українського фармацевтичного ринку показав, що кількість рослинних лікарських засобів обмежена й є перспектива її розширення. Переважно в складі всіх оглянутих препаратів входять чисті екстракти, концентрати та порошки журавлини та показанням до застосування є ІСШ, запалення сечостатевої системи, профілактика рецидиву даних захворювань та нормалізація функціонування сечовивідної системи. Відсутність на ринку гіполіпідемічних препаратів з журавлиною є гарною перспективою для їх розроблення та впровадження нових лікарських засобів. Рослини роду *Vaccinium* наскільки відомо є перспективними джерелами для створення гіполіпідемічних і гіпоглікемічних препаратів. Таким чином розробка нових екстрактів, дослідження їх хімічного складу та фармакологічної активності з листя журавлини великоплідної є актуальним завданням для сучасної фармацевтичної науки.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Проведені дослідження показали перспективу створення нових лікарських засобів з гіпоглікемічною активністю на основі екстрактів журавлини великоплідної. Результати досліджень дають змогу розширити ринок та номенклатуру вітчизняних лікарських засобів з гіпоглікемічною дією.

**Оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота виконувалась на кафедрі фармакогнозії НФаУ протягом 1 року. Алла КУЛЕНКО успішно виконала поставлені завдання, засвоїла роботу з науковою літературою та науковими статтями, методики аналізу лікарської рослинної сировини, які вона застосовувала у своїй роботі.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Отримані результати досліджень за актуальністю, науковим та практичним значенням відповідають вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, тому представлена робота Алли КУЛЕНКО «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (*Oxycoccus macrocarpus*)» може бути рекомендована до публічного захисту у Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

"5" квітня 2023 р.

Олег КОШОВИЙ

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу другого ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Алли КУЛЕНКО на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (*Oxycoccus macrocarpus*)»**

**Актуальність теми.** Журавлина є перспективним джерелом вітамінів, антиоксидантів, мінералів, кислот і пектинів та здавна використовуються у народній медицині України, для догляду за шкірою обличчя, волоссям, та завдяки своїм властивостям в народі отримала назву «молодильної ягоди». Набуває перспектива вивчення гіпоглікемічних властивостей рослин родини *Vaccinium*, які ростуть на території України, тому доцільним є проведення поглиблених фітохімічних і фармакологічних досліджень рослинної сировини та екстрактів журавлини великоплідної флори України.

**Теоретичний рівень роботи.** Здобувачем вищої освіти оброблена велика кількість наукової літератури на досить високому теоретичному та практичному рівні. Зміст роботи повністю відповідає завданню.

**Пропозиції автора по темі дослідження.** У кваліфікаційній роботі проведено фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів журавлини великоплідної та показана перспектива їх використання у медичній та фармацевтичній практиці.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** У кваліфікаційній роботі проведено фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів журавлини великоплідної та показана перспектива їх використання у медичній та фармацевтичній практиці, як гіпоглікемічних засобів. Фітохімічними методами аналізу встановлено наявність у екстрактах журавлини великоплідної основних флавоноїдів, похідних гідроксикоричної кислоти, сполук фенольної природи.

**Недоліки роботи.** У роботі іноді зустрічаються орфографічні помилки та невдалі вирази.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Матеріал кваліфікаційної роботи Алли КУЛЕНКО викладено методично правильно, послідовно та логічно, що вказує на вміння автора користуватися літературою та узагальнювати літературні та експериментальні дані. Дана робота відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, тому може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Андрій КОМІСАРЕНКО

"12" квітня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №13  
засідання кафедри фармакогнозії**

«19» квітня 2023 року  
м. Харків  
**засідання кафедри**  
**фармакогнозії**

**Голова:** завідувач кафедри, канд. фарм. наук, доцент Мала О.С.

**Секретар:** канд. фарм. наук, ас. Комісаренко М. А

**Присутні:** зав. каф. доц. Мала О.С., проф. Ковальова А. М., проф. Гонтова Т.М., проф. Кошовий О.М., проф. Криворучко О.В., доц. Бородіна Н.В., доц. Демешко О.В., доц. Очкур О.В., доц. Машталер В.В., ас. Гончаров О.В., ас. Комісаренко М.А.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Представлення кваліфікаційних робіт до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

**СЛУХАЛИ:** Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти Алли КУЛЕНКО на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (охусоссус масгосарпус)». Науковий керівник : д.фарм.н., проф. Олег КОШОВИЙ.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Андрій КОМІСАРЕНКО

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь зав. каф. доц. Мала О.С., проф. Гонтова Т.М., проф. Кошовий О.М., проф. Криворучко О.В., доц. Машталер В.В., доц. Демешко О.В., ас. Гончаров О.В.

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту у Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Алли КУЛЕНКО на тему: «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (охусоссус масгосарпус)». Науковий керівник : д.фарм.н., проф. Олег КОШОВИЙ.

**Голова**

**Завідувачка кафедри фармакогнозії**  
**Секретар**

**Ольга МАЛА**  
**Микола КОМІСАРЕНКО**

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Алла КУЛЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстракту журавлини листя (*Oxycoccus macrocarpus*).

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Алла КУЛЕНКО успішно виконала поставлені завдання, засвоїла роботу з науковою літературою та науковими статтями, методики аналізу лікарської рослинної сировини, які вона застосовувала у своїй роботі.

Отримані результати досліджень за актуальністю, науковим та практичним значенням відповідають вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, тому представлена робота може бути рекомендована до публічного захисту у Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Олег КОШОВИЙ

“5” квітня 2023 року

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Алла КУЛЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
фармакогнозії

\_\_\_\_\_

Ольга МАЛА

“19” квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«    » червень 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Лена ДАВТЯН/