



Визначення параметрів екстракції біологічно активних речовин із журавлини листа

I. K. Vlasova ^{ID}^{B,C,D}, O. M. Koshovyi ^{ID}^{*A,E,F}, O. S. Kukhtenko ^{ID}^{A,E}, M. A. Komisarenko ^{ID}^{B,C},
T. V. Ilyina ^{ID}^{A,E}, A. M. Kovalyova ^{ID}^{A,E}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Проблема цукрового діабету 2 типу через його поширеність, тяжкість та ускладнення є однією з найактуальніших у світі. Рослини роду *Vaccinium* – перспективні джерела для створення гіпоглікемічних і гіполіпідемічних засобів. Дослідження показали, що екстракт із журавлини великоплідної листа, отриманий 50 % розчином етанолу, має перспективу під час використання для корекції інсулінорезистентних станів. Зважаючи на це, для створення нових лікарських засобів на основі журавлини великоплідної листа потрібно визначити оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин (БАР) із цієї сировини.

Мета роботи – визначення параметрів екстракції БАР із журавлини великоплідної (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) листа для створення нового сухого екстракту з гіпоглікемічною дією.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – журавлини великоплідної листа. Витяги з журавлини великоплідної листа отримали 50 % розчином етанолу в співвідношенні 1:10; 1:15; 1:20; 1:25; 1:30 і 1:35 шляхом мацерації за кімнатної температури протягом 8 годин. Екстракцію повторювали 4 рази з новими порціями екстрагента, збираючи кожний витяг окремо. Ідентифікацію фенольних сполук здійснили методом тонкошарової хроматографії, кількісне визначення – спектрофотометричним методом. Розрахували коефіцієнт масовіддачі кожної стадії ($m_{\text{БАР}}/V_{\text{екстрагента}}$) за кожним із показників, за допомогою пакета прикладних програм Statistica встановили залежність цих факторів від кратності екстракції. В такий спосіб визначили раціональну кратність екстракції.

Результати. На ТШХ витягів із журавлини великоплідної листа порівняно зі стандартними зразками речовин виявили галову та хлорогенову кислоти, рутин, кверцетин і гіперозид. Встановили вміст суми похідних гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту. Виявили, що вичерпну екстракцію БАР 50 % розчином етанолу з журавлини великоплідної листа забезпечує співвідношення 1 до 100–110. Проте оптимальним є екстрагування БАР із журавлини великоплідної листа у співвідношенні 1:10 двічі, що забезпечує максимальний вихід БАР при мінімальних затратах екстрагента.

Висновки. Використовуючи математичні та статистичні методи, встановили: 50 % розчином етанолу раціонально здійснювати екстракцію БАР із журавлини великоплідної листа у співвідношенні 1:10 двічі. Надалі це буде використано для розроблення технології отримання екстракту.

Ключові слова: журавлина великоплідна, листа, екстракція, фенольні сполуки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 145–152

Determination of biologically active substances extraction parameters from cranberry leaves

I. K. Vlasova, O. M. Koshovyi, O. S. Kukhtenko, M. A. Komisarenko, T. V. Ilyina, A. M. Kovalyova

The problem of type 2 diabetes due to its prevalence, severity, and complications is one of the most pressing in the world. Plants of the genus *Vaccinium* are promising sources for the creation of hypoglycemic and hypolipidemic medicines. Studies have shown that the extract from cranberry leaves, obtained with 50 % ethanol solution has prospects to be used for correcting insulin resistance. Therefore, for creating new medicines based on cranberry leaves, it is necessary to determine the optimal parameters of biologically active substances (BAS) extraction from this raw material.

The aim of the research is to determine the parameters of BAS extraction from cranberry leaves (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) for creating a new dry extract with hypoglycemic activity.

Materials and methods. The object of the study was cranberry leaves. Extracts from the leaves were obtained with 50 % ethanol solution in a ratio of 1:10; 1:15; 1:20; 1:25; 1:30 and 1:35 by maceration at room temperature for 8 hours. The extraction was repeated four times

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/258524>

UDC 615.451.13:582.912.4:547.56
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.258524](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.258524)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 145–152

Key words: cranberry, leaves, extraction, phenolic compounds.

*E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

Received: 19.05.2022 // Revised: 07.06.2022 // Accepted: 13.06.2022

with new portions of the extractant, collecting each extract separately. Identification of phenolic compounds was performed by thin-layer chromatography. An assay of phenolic compounds was carried out by spectrophotometric methods. The mass transfer coefficient of each stage ($m_{\text{BAS}}/V_{\text{extractant}}$) was calculated for each indicator and the dependence of these factors on the extraction multiplicity to determine the rational extraction was derived using the software Statistics.

Results. Gallic and chlorogenic acids, rutin, quercetin, and hyperoside were detected on TLC of cranberry leaves extracts in comparison with standard samples of substances. The content of the sum of hydroxycinnamic acid derivatives in terms of chlorogenic acid, the number of flavonoids in terms of rutin, and the content of the sum of phenolic compounds in terms of gallic acid were determined. It was established that the exhaustive extraction of BAS with 50 % ethanol solution from the cranberry leaves provides a ratio of 1 to 100–110. It was rational to carry out BAS extraction from cranberry leaves in a ratio of 1:10 twice, this would ensure the maximum yield of BAS at the minimum cost of the extractant.

Conclusions. It was found that was rational to extract BAS with 50 % ethanol solution from cranberry leaves in a ratio of 1:10 twice using mathematical and statistical methods. It would be used in the future in the development of extract technology.

Key words: cranberry, leaves, extraction, phenolic compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 145–152

Проблема цукрового діабету 2 типу (ЦД2) через його поширеність, тяжкість і ускладнення є однією з найактуальніших у світі [1]. ЦД2 – метаболічне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, яка спричинена погіршенням взаємодії інсуліну з клітинами тканин [2]. Передбачуваним механізмом розвитку ЦД2 є інсулінорезистентність (ІР), яка власне і є зниженням біологічної відповіді клітин на один або кілька впливів інсуліну при його нормальній концентрації у крові [3]. Центральна роль дисфункції бета-клітин у патогенезі ЦД2 незалежно від антидіабетичної терапії підтверджена в клінічних дослідженнях [4].

У всьому світі розроблено і виробляють низку синтетичних препаратів, що використовують для лікування хворих на ЦД2. Проте показано, що синтетичні ліки мають побічні ефекти, зокрема спричиняють активацію процесів вільнорадикального окиснення [5]. Нині фітотерапія стає важливою складовою лікування та профілактики порушень обміну речовин. Її призначають на певних стадіях ЦД2 як монотерапію, в поєднанні з дієтотерапією, а також у комбінації з антигіперглікемічними засобами. Доведено, що рослинні глікозиди та флавоноїди можуть мати гіпоглікемічний та антиоксидантний ефекти [6].

Рослини роду *Vaccinium* L. – перспективні джерела для створення гіпоглікемічних і гіполіпідемічних засобів, як от екстракти з чорниці листя [7,8], лохини листя [9] та мучниці листя [10,11]. Попередні дослідження показали, що екстракти з журавлини великоплідної листя також перспективні для корекції інсулінорезистентних станів [12]. Найбільшу активність мав екстракт із журавлини великоплідної листя, який отриманий 50 % розчином етанолу [12].

Журавлина болотяна (*Oxycoccus palustris* Pers.) – дикорослий вид, занесений до Червоної книги України [13], тому для використання у фармацевтичній промисловості її потрібно культивувати. Журавлина є однією з головних комерційних культур в Америці, але культивують здебільшого журавлину великоплідну (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) та різні її сорти. В Україні цю культуру вирощують у Рівненській, Волинській, Полтавській, Житомирській, Київській і Черкаській областях [14,15]. Культивовані зразки журавлини великоплідної листя та

пагонів раніше не досліджували. Але це перспективна сировина, що є відходами під час прорідження кущів і збирання плодів, для створення нових лікарських засобів.

Отже, для розроблення нових лікарських засобів на основі журавлини великоплідної листя необхідно визначити оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин (БАР) із цієї сировини, а саме співвідношення сировини до екстрагента та кратність екстракції.

Мета роботи

Визначення параметрів екстракції БАР із журавлини великоплідної (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh) листя для створення нового сухого екстракту з гіпоглікемічного дією.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – журавлини великоплідної листя, які заготовляли у серпні 2020 р. у період з початку до масового цвітіння рослин у Київській (околиці м. Переяслав, 50.10314334026342, 31.46151900698126) та Волинській (Маневицький район, с. Нова Руда, 51.436369500413896, 25.33982442767006) областях. Ідентифікацію лікарської рослинної сировини виконала професор Тетяна Гонтова, використавши [16]. Зразки сировини та гербаріїв зберігаються на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (№ 592-594). Сировину висушили за кімнатної температури в добре провітрюваному приміщенні, зберігали в паперових пакетах [17].

Витяги з журавлини великоплідної листя отримали 50 % розчином етанолу в співвідношенні 1:10; 1:15; 1:20; 1:25; 1:30 і 1:35 шляхом мацерації за кімнатної температури протягом 8 годин. Екстракцію повторювали 4 рази з новими порціями екстрагента, збираючи кожний витяг окремо.

Вміст сухого залишку визначали відповідно до вимог ДФУ 2.0 [17].

Ідентифікація фенольних сполук. Визначення здійснили методом тонкошарової хроматографії (2.2.27) ДФУ [17,18].

Розчин випробування. Витяги, отримані на першій стадії екстракції у кожному зі співвідношень.

Розчин порівняння. По 3,0 мг рутину, кверцетину, гіперозиду, хлорогенової та галової кислот розчиняють окремо у 10 мл метанолу.

Пластинка – ТШХ пластинка з шаром силікагелю. Рухома фаза: етилацетат – вода – кислота мурашина безводна – кислота оцтова безводна (72:14:7:7). Об'єм проби, що наноситься, – 20 мкл, смугами. Відстань, що має пройти рухома фаза, – 15 см від лінії старту. Висушування – за температури 100–105 °С. Виявлення: обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в метанолі; потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогелю 400 у метанолі, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм.

Кількісне визначення фенольних сполук здійснили спектрофотометричним методом. Оптичну густину виміряли на спектрофотометрі Thermo Evolution 60S (США) за відповідної довжини хвилі. Вміст суми похідних гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту визначали при довжині хвилі 327 нм [19], вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин – 417 нм [19,20], вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту – 270 нм [19,20]. Для статистичної вірогідності досліди виконували щонайменше 5 разів [17,21].

Виходячи з якісного складу одержаних витяжок із журавлини великоплідної листя, як критерій оптимізації обрали вихід екстрактивних речовин, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і суми фенольних сполук. Враховували рівняння залежності визначених кількісних показників від кратності екстракції. Для оптимізації екстрагування БАР і вибору оптимальної кратності екстракції розраховували коефіцієнт масовіддачі кожної стадії ($m_{\text{БАР}}/V_{\text{екстрагента}}$) за кожним із показників, за допомогою пакета прикладних програм Statistica встановили залежність цих факторів від кратності екстракції. В такий спосіб визначили раціональну кратність екстракції [22].

Результати

Водно-спиртові витяги з журавлини великоплідної листя – прозорі рідини коричневого кольору зі слабким специфічним запахом.

На ТШХ витягів із журавлини великоплідної листя порівняно зі стандартними зразками речовин виявили галову, хлорогенову кислоти, рутин, кверцетин і гіперозид. На хроматограмі розчину випробування виявили й інші зони флуоресценції.

Зважаючи на наявність основних фенольних сполук, що ідентифіковані методом ТШХ у витягах, встановили вміст суми похідних гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту [19], суми флавоноїдів у перерахунку на рутин [19,20] і вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту [19,20]. Результати визначення наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вміст основних груп БАР у витягах із журавлини великоплідної листя

Стадія екстракції	Вміст групи БАР у витягах, %			
	Вихід екстракту за сухим залишком	Гідроксикоричні кислоти	Флавоноїди	Сума фенольних сполук
Співвідношення 1:10				
1	11,42 ± 0,12	0,98 ± 0,02	0,57 ± 0,01	3,28 ± 0,08
2	4,37 ± 0,09	0,38 ± 0,01	0,22 ± 0,01	1,26 ± 0,04
3	1,20 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,06	0,34 ± 0,02
4	0,64 ± 0,02	0,03	0,02	0,21 ± 0,01
Співвідношення 1:15				
1	12,05 ± 0,12	1,25 ± 0,06	0,71 ± 0,03	3,39 ± 0,07
2	4,25 ± 0,12	0,39 ± 0,02	0,18 ± 0,02	1,12 ± 0,05
3	1,30 ± 0,12	0,12 ± 0,01	0,05	0,33 ± 0,03
4	0,73 ± 0,12	0,04	0,01	0,19 ± 0,02
Співвідношення 1:20				
1	12,99 ± 0,14	1,32 ± 0,03	0,82 ± 0,11	3,47 ± 0,07
2	3,29 ± 0,06	0,24 ± 0,02	0,21 ± 0,07	0,88 ± 0,04
3	0,46 ± 0,04	0,03	0,03	0,12 ± 0,02
4	0,28 ± 0,01	0,00	0,00	0,04
Співвідношення 1:25				
1	14,45 ± 0,17	1,55 ± 0,05	0,95 ± 0,04	4,00 ± 0,11
2	3,22 ± 0,10	0,34 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,87 ± 0,03
3	0,48 ± 0,03	0,05	0,03	0,12 ± 0,01
4	0,27 ± 0,02	0,01	0,00	0,05
Співвідношення 1:30				
1	15,70 ± 0,21	1,76 ± 0,05	1,14 ± 0,07	4,73 ± 0,07
2	2,14 ± 0,06	0,25 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,65 ± 0,03
3	0,43 ± 0,02	0,05	0,03	0,13 ± 0,01
4	0,29 ± 0,01	0,01	0,00	0,03
Співвідношення 1:35				
1	16,30 ± 0,18	1,81 ± 0,05	1,14 ± 0,05	4,69 ± 0,07
2	2,28 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,62 ± 0,03
3	0,05	0,002	0,003	0,01
4	0,01	0,00	0,00	0,00

Обговорення

Використовуючи дані, що наведені в таблиці 1, побудували графіки залежності виходу БАР екстрактів (г) із 100 г журавлини великоплідної листя від кількості екстрагента, який витрачено (л) (рис. 1–4).

Функції досягають максимуму для екстрактивних речовин при 10,01 л, для гідроксикоричних кислот – 10,93 л, для флавоноїдів – 11,38 л, для суми фенольних сполук – 10,77 л.

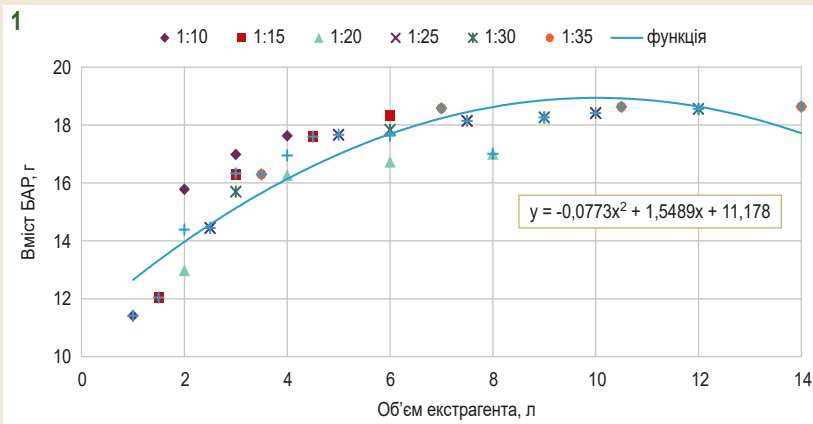
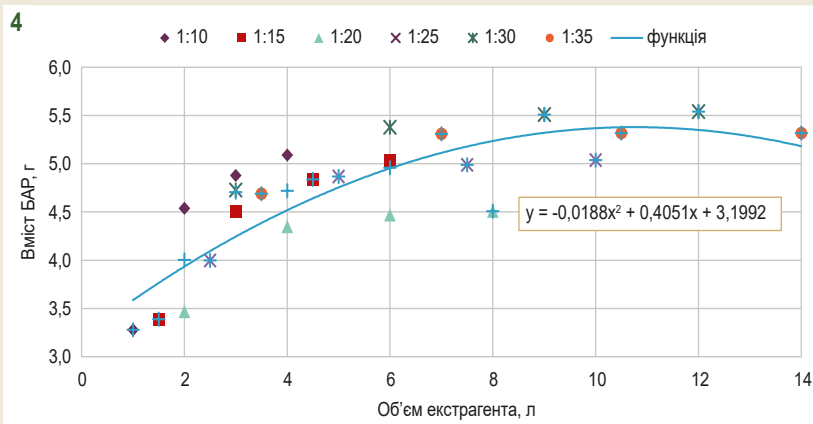
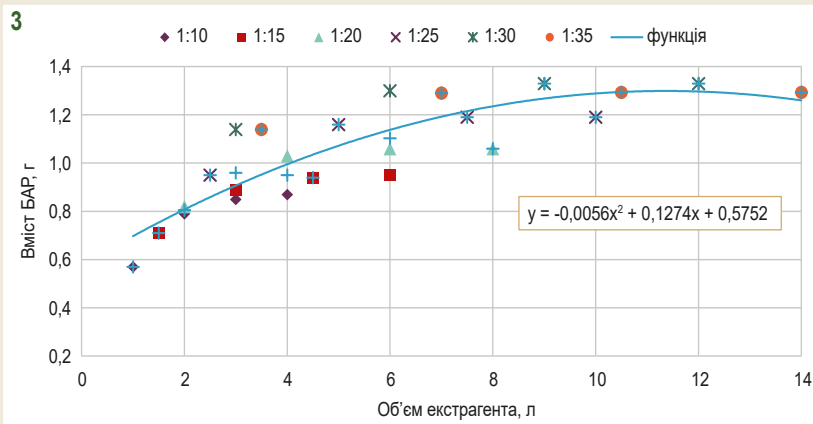
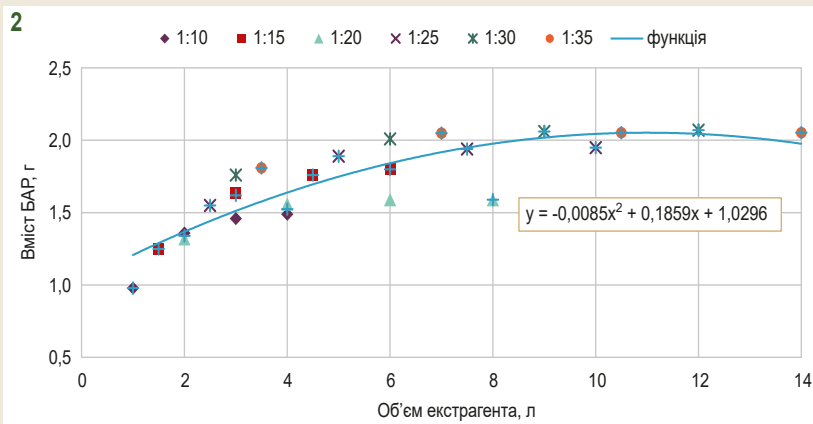


Рис. 1. Вихід екстрактивних речовин із журавлини великоплідної листя.

Рис. 2. Вихід гідроксикоричних кислот із журавлини великоплідної листя.

Рис. 3. Вихід флавоноїдів із журавлини великоплідної листя.

Рис. 4. Вихід суми фенольних сполук із журавлини великоплідної листя.



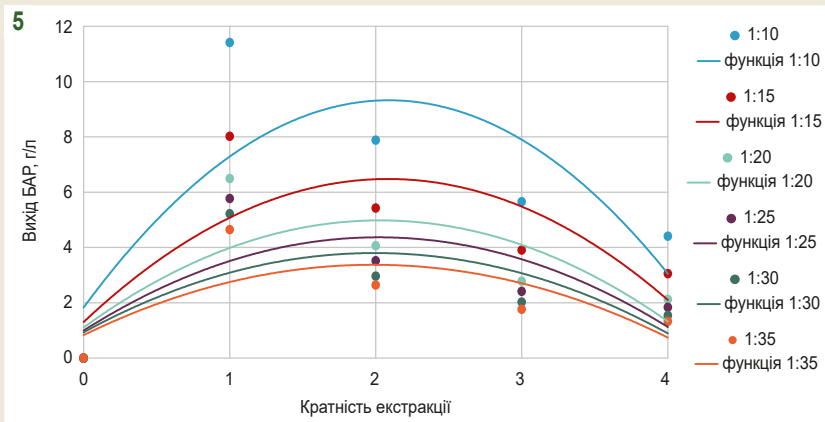


Рис. 5. Графік залежності коефіцієнта масовиддачі екстрактивних речовин (г/л) від кратності екстракції.

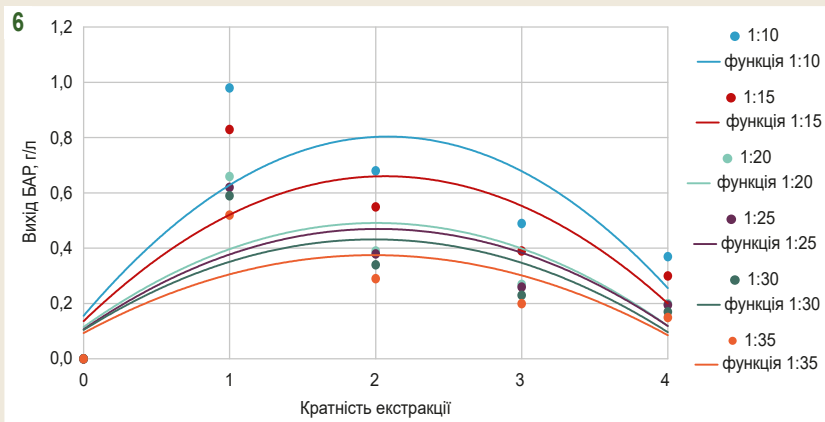


Рис. 6. Графік залежності коефіцієнта масовиддачі гідроксибензойних кислот (г/л) від кратності екстракції.

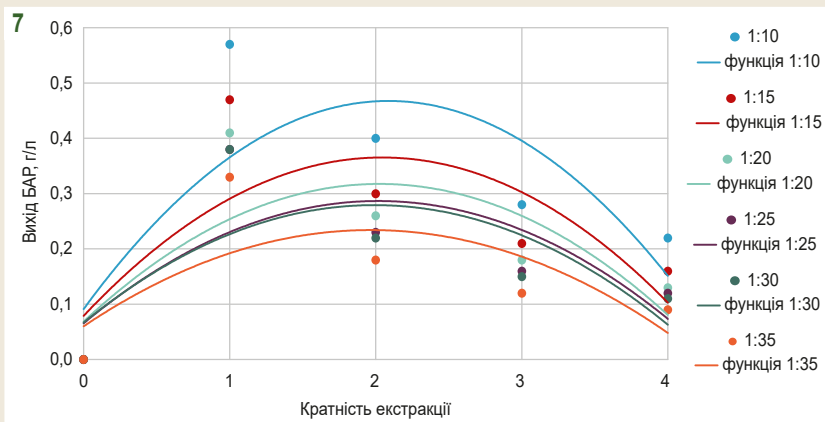


Рис. 7. Графік залежності коефіцієнта масовиддачі флавоноїдів (г/л) від кратності екстракції.

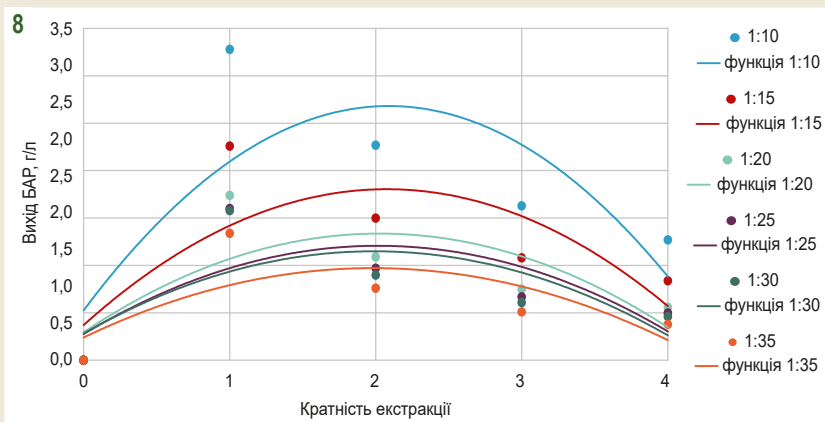


Рис. 8. Графік залежності коефіцієнта масовиддачі суми фенольних сполук (г/л) від кратності екстракції.

Враховуючи ці фактори, встановили: 10–11 л 50 % розчину етанолу забезпечують вичерпну екстракцію досліджуваних груп БАР зі 100 г журавлини великоплідної листя, тобто у співвідношенні 1 до 100–110. Вичерпна екстракція не завжди доцільна, оскільки призводить до перевитрат матеріальних, трудових, енергетичних і часових ресурсів.

Для встановлення раціональної кратності екстракції, враховуючи, що змінним матеріальним параметром у цьому випадку є тільки кількість екстрагента, який використали, розраховували вихід БАР (г) на 1 л використаного екстрагента. За цими результатами побудували графіки та склали рівняння залежності цього показника від кратності екстракції (рис. 5–8).

Для екстрактивних речовин склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -1,7171x^2 + 7,1746x + 1,8297 (X_{\max} = 2,09);$$

$$y_{1:15} = -1,1914x^2 + 4,9657x + 1,3031 (X_{\max} = 2,08);$$

$$y_{1:20} = -0,9407x^2 + 3,8179x + 1,1066 (X_{\max} = 2,03);$$

$$y_{1:25} = -0,8271x^2 + 3,3406x + 0,9957 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,7214x^2 + 2,8757x + 0,9331 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,6471x^2 + 2,5666x + 0,8297 (X_{\max} = 1,98).$$

Для гідроксикоричних кислот склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -0,1493x^2 + 0,6221x + 0,1554 (X_{\max} = 2,08);$$

$$y_{1:15} = -0,1229x^2 + 0,5074x + 0,1363 (X_{\max} = 2,06);$$

$$y_{1:20} = -0,0936x^2 + 0,3753x + 0,1149 (X_{\max} = 2,00);$$

$$y_{1:25} = -0,0893x^2 + 0,3601x + 0,1064 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,0829x^2 + 0,3294x + 0,1043 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,0714x^2 + 0,2837x + 0,0931 (X_{\max} = 1,99).$$

Для флавоноїдів склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -0,0864x^2 + 0,3607x + 0,0911 (X_{\max} = 2,09);$$

$$y_{1:15} = -0,0686x^2 + 0,2803x + 0,0789 (X_{\max} = 2,04);$$

$$y_{1:20} = -0,0607x^2 + 0,2459x + 0,0686 (X_{\max} = 2,03);$$

$$y_{1:25} = -0,0543x^2 + 0,2191x + 0,0654 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,0536x^2 + 0,2133x + 0,0669 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,045x^2 + 0,177x + 0,060 (X_{\max} = 1,97).$$

Для суми фенольних сполук склали рівняння залежності та встановили значення максимумів для цих функцій:

$$y_{1:10} = -0,4936x^2 + 2,0633x + 0,5249 (X_{\max} = 2,09);$$

$$y_{1:15} = -0,3329x^2 + 1,3814x + 0,3703 (X_{\max} = 2,07);$$

$$y_{1:20} = -0,2536x^2 + 1,0273x + 0,2949 (X_{\max} = 2,03);$$

$$y_{1:25} = -0,2293x^2 + 0,9241x + 0,2754 (X_{\max} = 2,02);$$

$$y_{1:30} = -0,2193x^2 + 0,8721x + 0,2814 (X_{\max} = 1,99);$$

$$y_{1:35} = -0,1864x^2 + 0,7387x + 0,2391 (X_{\max} = 1,98).$$

Отже, для виходу БАР у всіх співвідношеннях оптимальна кратність екстракції – двічі. Це забезпечує екстракцію майже 90 % усіх БАР із сировини, і надалі екстракція не доцільна.

Результати аналізу дають підстави зробити висновок, що раціонально здійснювати екстракцію БАР із журавлини великоплідної листя в співвідношенні 1:10 двічі. Це забезпечить максимальний вихід БАР при мінімальних витратах екстрагента. Менш ефективною є разова екстракція у співвідношенні 1:15. Екстракція у більших співвідношеннях призведе до перевитрат екстрагента.

Висновки

1. У витягах із журавлини великоплідної листя виявили галову та хлорогенову кислоти, рутин, кверцетин і гіперозид. Встановили кількісний вміст цих груп БАР.

2. Використавши математичні та статистичні методи, встановили: 50 % розчином етанолу раціонально здійснювати екстракцію БАР із журавлини великоплідної листя у співвідношенні 1:10 двічі. Надалі ці відомості будуть використані для розроблення технології отримання екстракту.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження, що здійснили, – основа для розроблення технології одержання сухого екстракту з журавлини великоплідної листя. Наступні фітохімічні та фармакологічні дослідження, стандартизація одержаної субстанції будуть основою для створення нового лікарського засобу з гіпоглікемічною дією для корекції інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2 типу.

Фінансування

Робота виконана за підтримки Міністерства охорони здоров'я України фінансуванням з державного бюджету в рамках КПКВ 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я» за темою: «Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів для корекції метаболічного синдрому».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Власова І. К., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1873-6270](https://orcid.org/0000-0003-1873-6270)

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9545-8548](https://orcid.org/0000-0001-9545-8548)

Кухтенко О. С., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4908-6717](https://orcid.org/0000-0003-4908-6717)

Комісаренко М. А., асистент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1161-8151](https://orcid.org/0000-0002-1161-8151)

Ільїна Т. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3728-9752](https://orcid.org/0000-0003-3728-9752)

Ковальова А. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1758-1222](https://orcid.org/0000-0002-1758-1222)

Information about authors:

Vlasova I. K., PhD student, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshoviy O. M., DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kukhtenko O. S., DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

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

Kovalyova A. M., DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Ilyina T. V., DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Global trends in diabetes complications: a review of current evidence / J. L. Harding, M. E. Pavkov, D. J. Magliano et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, Iss. 1. P. 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Westman E. C. Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Frontiers in nutrition*. 2021. Vol. 8. P. 707371. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.707371>
- [3] Sharma V. K., Singh T. G. Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Current diabetes reviews*. 2020. Vol. 16, Iss. 6. P. 546-556. <https://doi.org/10.2174/157339981566619111152248>
- [4] Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yari beygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, A. Sahebkar. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234, Iss. 6. P. 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [5] Padhi S., Nayak A. K., Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2020. Vol. 131. P. 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
- [6] Ayepola O. R., Brooks N. L., Oguntibeju O. O. Oxidative Stress and Diabetic Complications: The Role of Antioxidant Vitamins and Flavonoids. *Antioxidant-Antidiabetic Agents and Human Health*. IntechOpen, 2014. <https://doi.org/10.5772/57282>
- [7] Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves / O. M. Koshovyi, A. L. Zagayko, I. O. Kolychev et al. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 18-23.
- [8] Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of Vaccinium myrtillus leaves powder extract in a hamster model / A. L. Zagayko, T. Y. Kolisnyk, O. I. Chumak et al. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2018. Vol. 29, Iss. 6. P. 697-703. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0161>
- [9] Highbush Blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) Leaves Extract and Its Modified Arginine Preparation for the Management of Metabolic Syndrome-Chemical Analysis and Bioactivity in Rat Model / O. Koshovyi, S. Granica, J. P. Piwowarski et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 8. P. 2870. <https://doi.org/10.3390/nu13082870>
- [10] Research in phytochemical composition and hypoglycemic activity screening of the dry extracts from bearberry leaves / N. Chaika, M. Mazen, O. Koshovyi et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 31, Iss. 3. P. 42-50. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235939>
- [11] Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from arctostaphylos uva-ursi leaves modified with phenylalanine / N. Chaika, O. Koshovyi, A. Raal et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. Vol. 28, Iss. 6. P. 74-84. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222511>
- [12] Пат. № 147975 Україна, МПК А61К36/45, А61Р3/10. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з листя журавлини великоплодої для корекції інсулінорезистентних станів / О. М. Кошовий, І. К. Власова, Т. О. Брюханова та ін.; заяв. та заявник та патентовласник Нац. фармац. ун-т. № у 2021 00821; заявл. 22.02.2021; опубл. 23.06.2021, бюл. № 25. URL: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1601046/>
- [13] Журавлина дрібноплода *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr. // Червона книга України. URL: <https://redbook-ua.org/item/oxycoccus-microcarpus-turcz-ex-ruprschmalh-v-oxycoccus-l-subsp-micro/>
- [14] Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. Київ, 2012. 18 с. URK: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/file/text/23/f309869n4766.pdf>
- [15] Коновальчук В. К. Вивчення сортів журавлини великоплодної, лопухи високорослої і бруслиці та зони їх вирощування в Україні. *Науковий вісник*. 2002. Вип. 12.4. С. 229-233.
- [16] Определитель высших растений Украины / ред. кол.: Ю. Н. Прокудин, Д. Н. Доброчаева, Б. В. Заверуха, В. И. Чопик. 2-е изд. Киев: Фитосоциентр, 1999. 548 с.
- [17] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- [18] Кошовий О. М. Фенольний склад деяких представників підроду *Sclarea* роду *Salvia*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 3. С. 11-14.
- [19] Кошовий О. М. Сучасні підходи до створення лікарських засобів на основі рослин родів Евкаліпт та Шавлія: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.02. Харків, 2013. 41 с.
- [20] Koshoviy O., Romanenko Ye., Komissarenko A. The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*. 2016. Vol. 1, Iss. 21. P. 1055-1059.
- [21] Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий, Є. О. Передерій, Т. П. Осолодченко та ін. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 1. С. 26-29.
- [22] Оптимізація процесу екстракції біологічно активних речовин листя евкаліпта: кратність екстракції / О. М. Кошовий, О. С. Кухтенко, А. М. Ковальова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Т. 23, № 1. С. 47-49.

References

- [1] Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Westman, E. C. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Frontiers in nutrition*, 8, 707371. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.707371>
- [3] Sharma, V. K., & Singh, T. G. (2020). Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Current diabetes reviews*, 16(6), 546-556. <https://doi.org/10.2174/157339981566619111152248>
- [4] Yari beygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [5] Padhi, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
- [6] Ayepola, O. R., Brooks, N. L., & Oguntibeju, O. O. (2014). Oxidative Stress and Diabetic Complications: The Role of Antioxidant Vitamins and Flavonoids. In *Antioxidant-Antidiabetic Agents and Human Health*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/57282>
- [7] Koshoviy, O. M., Zagayko, A. L., Kolychev, I. O., Akhmedov, E. Yu., & Komissarenko, A. N. (2016). Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 16(1), 18-23.
- [8] Zagayko, A. L., Kolisnyk, T. Y., Chumak, O. I., Ruban, O. A., & Koshoviy, O. M. (2018). Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of Vaccinium myrtillus leaves powder extract in a hamster model. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(6), 697-703. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0161>
- [9] Koshoviy, O., Granica, S., Piwowarski, J. P., Stremoukhov, O., Kostenko, Y., Kravchenko, G., Krasilnikova, O., & Zagayko, A. (2021). Highbush Blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) Leaves Extract and Its Modified Arginine Preparation for the Management of Metabolic Syndrome-Chemical Analysis and Bioactivity in Rat Model. *Nutrients*, 13(8), 2870. <https://doi.org/10.3390/nu13082870>
- [10] Chaika, N., Mazen, M., Koshoviy, O., Kravchenko, G., Goryacha, O., Kireyev, I., Kovalenko, S., & Darmograi, R. (2021). Research in phytochemical composition and hypoglycemic activity screening of the dry extracts from bearberry leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 31(3), 42-50. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235939>
- [11] Chaika, N., Koshoviy, O., Raal, A., Kireyev, I., Zupanets, A., & Odyntsova, V. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from arctostaphylos uva-ursi leaves modified with phenylalanine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 28(6), 74-84. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222511>
- [12] Koshoviy, O. M., Vlasova, I. K., Briukhanova, T. O., Briukhanova, T. O., Krasilnikova, O. A., Kravchenko, H. B., Zahaiko, A. L., & Komissarenko, M. A. (2021). *Sposib oderzhannya likuvalno-profilaktychnoho zasobu z lystia zhuravlyny velykoplodoi dlia korektsii insulinorezystentnykh staniv* [A method of obtaining a therapeutic and prophylactic agent from the leaves of large-fruited cranberries for the correction of insulin-resistant conditions]. Ukraine Patent UA 147975. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1601046/>
- [13] Zhuravlyna dribnoploda. *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr. [Small cranberry. *Oxycoccus microcarpus* Turcz. ex Rupr.]. *Chervona knyha Ukrainy*. <http://redbook-ua.org/item/oxycoccus-microcarpus-turcz-ex-ruprschmalh-v-oxycoccus-l-subsp-micro/>

- [14] Ministry of Health of Ukraine. (2012). *Likarski zasoby. Nalezna praktyka kultyvuvannia ta zbyrannia vykhidnoi syrovyny roslynnoho pokhodzhennia* [Good practice of cultivation and collection of raw materials of plant origin]. Guidelines ST-N MOZU 42-4.5:2012. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/file/text/23/f309869n4766.pdf>
- [15] Konovalchuk, V. K. (2002). Vyvchennia sortiv zhuravlyny velykoplidnoi, lokhyny vysokorosloi i brusnytsi ta zony yikh vyroshchuvannia v Ukraini [Research of the varieties of large-fruited cranberry, highbush blueberry and lingonberry, and the areas of their growing in Ukraine]. *Naukovyi visnyk*, (12.4), 229-233. [in Ukrainian].
- [16] Prokudin, Y. N., Dobrochaeva, D. N., Zaverukha, B. V., & Chopik, V. I. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy* [Key to Higher Plants of Ukraine] (2nd ed.). Kiev: Fitosotsiotsentr. [in Russian].
- [17] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [18] Koshovyi, O. M. (2012). Fenolnyi sklad deiakykh predstavnykiv pidrodu Sclarea rodu Salvia [Phenolic composition of some members of the subgenus Sclarea genus Salvia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 11-14. [in Ukrainian].
- [19] Koshovyi, O. M. (2013). *Suchasni pidkhody do stvorennia likarskykh zasobiv na osnovi roslyn rodiv Evkalipt ta Shavliia* [Contemporary approaches to the new remedies on the basis of the plants from Eucalyptus and Salvia genera creation (Abstract for Doctoral Dissertation)]. The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
- [20] Koshovyi, O., Romanenko, Ye., & Komissarenko, A. (2016). The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*, 1(21), 1055-1059.
- [21] Koshovyy, O. M., Perederiy, Ye. O., Osolodchenko, T. P., Kovalova, A. M., & Komisarenko, A. M. (2011). Doslidzhennia izoprenoidnoho skladu ta antymikrobnoi aktyvnosti hustoho ekstraktu lystia shavlii likarskoi [Investigation of isoprenoid composition and antimicrobial activity of thick sage leaf extract]. *Klinichna farmatsiia*, 15(1), 26-29. [in Ukrainian].
- [22] Koshovyi, O. M., Kukhtenko, O. S., Kovalova, A. M., Komisarenko, A. M., Vynnyk, O. V., & Sholom, Yu. H. (2010). Optyimizatsiia protsesu ekstraksii biolohichno aktyvnykh rehovyn lystia evkalipta: kratnist ekstraksii [Optimization of the extraction process of biologically active substances of eucalyptus leaves: multiplicity of extraction]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 23(1), 47-49. [in Ukrainian].