

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

факультет хімії та фармації

Кафедра фармацевтичної хімії

Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: **«Протизапальна активність біологічно активних речовин *Cyclamen* при трансдермальному введенні»**

«Anti-inflammatory activity of bioactivity substances of *Cyclamen* in the transdermal administration»

Виконала: студентка заочної форми навчання
Спеціальності 102 Хімія
Чуйко Дар'я Андріївна

Керівник: к. б. н., доц. Александрова О. І.
Рецензент: д. б. н., с.н.с. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ____ від _____ 2018 р.

Захищено на засіданні ЕК № ____
протокол № ____ від « ____ » _____ 2018 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Завідувач кафедри
_____ академік Андронаті С.А.
(підпис)

Голова ЕК
_____ к. х. н., доц. Чеботарьов О.М.
(підпис)

Одеса – 2018

ЗМІСТ	2
Вступ	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Перспективи використання лікарських рослин та фітозасобів...	8
1.1.1. <i>Види рослинної сировини</i>	9
1.1.2. <i>Фармакологічна класифікація лікарських рослин України</i>	11
1.1.3. <i>Фітозасоби та галенові препарати</i>	13
1.2. Біологічно активні речовини рослинної сировини	18
1.2.1. <i>Алкалоїди</i>	19
1.2.2. <i>Глікозиди</i>	20
1.2.3. <i>Сапоніни</i>	21
1.2.4. <i>Флавоноїди</i>	21
1.2.5. <i>Вітаміни</i>	22
1.2.6. <i>Органічні кислоти</i>	25
1.3. Використання мазей на основі рослинної сировини	25
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	27
2.1. Матеріали	27
2.2. Методи	28
2.2.1. <i>Підготовка природної сировини <i>Susclaten Euroraеит</i></i>	28
2.2.2. <i>Втрата в масі при висушуванні сировини <i>Susclaten Euroraеит</i></i>	28
2.2.3. <i>Отримання відповідних екстрактів <i>Susclaten Euroraеит</i></i>	29
2.2.4. <i>Методика визначення вмісту суми поліфенольних сполук в екстрактах <i>Susclaten Euroraеит</i> за методом Фоліна-Чокальтеу ..</i>	29
2.2.5. <i>Методика визначення вмісту флаіоноїдів в спиртово-водних екстрактах <i>Susclaten Euroraеит</i></i>	31
2.2.6. <i>Методика визначення вмісту сапонінів в екстрактах <i>Susclaten Euroraеит</i></i>	34
2.2.7. <i>Методика визначення загальної титруємості екстрактів</i>	

<i>Suclaten Euporaeum</i>	35
2.2.8. Методика визначення вмісту аскорбінової кислоти <i>Suclaten Euporaeum</i>	36
2.2.9. Отримання сухого спиртово-водного екстракту <i>Suclaten Euporaeum</i>	37
2.2.10. Приготування мазі, яка містить 5 % сухого екстракту <i>Suclaten Euporaeum</i>	37
2.2.11. Підготовка піддослідних щурів до експерименту.....	38
2.2.12. Підготовка піддослідних мишей до експерименту.....	38
2.2.13. Методика індукування алілізотіоціанатового набряку у щурів.....	38
2.2.14. Методика визначення анагетичної активності мазі з екстрактом <i>Suclaten Euporaeum</i> на моделі алілізотіоціанатової гіпералгезії.....	39
2.3. Обговорення результатів дослідження	40
2.3.1. Спектрофотометричне визначення вмісту суми поліфенольних сполук в екстрактах свіжого та сухого <i>Suclaten Euporaeum</i>	40
2.3.2. Спектрофотометричне визначення вмісту флавіоноїдів в спиртово-водних екстрактах свіжого та сухого <i>Suclaten Euporaeum</i>	42
2.3.3. Спектрофотометричне визначення вмісту сапонінів в екстрактах свіжого та сухого <i>Suclaten Euporaeum</i>	44
2.3.4. Титриметричне визначення загальної титруємості відповідних екстрактів свіжого та сухого <i>Suclaten Euporaeum</i>	46
2.3.5. Титриметричне визначення вмісту аскорбінової кислоти в екстрактах <i>Suclaten Euporaeum</i>	48
2.3.6. Отримання 2,5 % та 5 % мазі, яка містить в якості діючих речовин біологічно активні сполуки <i>Suclaten Euporaeum</i>	49
2.3.7. Протизапальна активність 5 % мазі з <i>Suclaten Euporaeum</i>	

<i>на моделі аллізотіоціанатного набряку у щурів.....</i>	<i>51</i>
<i>2.3.8. Аналгетична активність 2,5 % та 5 % мазі з Суclamen</i>	
<i>Еуроaeит на моделі аллізотіоціанатової гіпералгезії.....</i>	<i>53</i>
ВИСНОВКИ.....	55
ЛІТЕРАТУРА.....	56

ВСТУП

Останнім часом все більшу увагу привертають до себе лікарські засоби, які виготовлені на основі рослинної сировини. Такі ліки мають ряд переваг, завдяки вмісту різних груп біологічно активних речовин, які надають комплексну дію на організм, поряд з низькою токсичністю. Крім того такі лікарські засоби володіють м'якою дією на тлі рідкісного виникнення алергічних реакцій та зниження відсотка виникнення хронічних захворювань [1].

Дослідження хімічного складу рослинної сировини та вилучення з неї комплексу біологічно активних сполук, у поєднанні з вивченням їх фармакодинаміки призвели до того, що в медицині почали активно використовуватися лікарські засоби, які виготовлені на основі рослинної сировини з науковим обґрунтуванням їх використання. За роки досліджень були накопичені багато клінічних та експериментальних даних про фармакологічні властивості рослин, що надає можливість використовувати їх в якості протизапальних, седативних, ранозагоювальних, антимікробних, гіпотензивних, імуностимулюючих препаратів і т.п. Екстракти, які отримані з лікарської сировини, включають до складу багатьох препаратів, біологічно активних добавок, косметичної продукції [1, 2].

На протязі всієї історії, люди використовували рослини не тільки в якості джерела їжі, а і в якості лікарських засобів. В сучасній медицині більше ніж третину лікарських засобів складають саме фітохімічні засоби, так звані фітопрепарати, які входять більш ніж в 85 груп фармакотерапевтичних препаратів і в більшості своїй не мають рівноцінних синтетичних аналогів [3].

Цей факт пояснюється тим, що багато природних сполук (алкалоїди, карденоліди, флавоноїди глікозиди, ацілкумаріни та інші біологічно активні сполуки) синтезувати або поки не можливо, або економічно не вигідно. Навіть при можливості синтезу, фітопрепарати мають переваги завдяки наявності комплексів основних речовин з супутніми речовинами, що підсилює їх біологічну активність [4, 5, 6].

Лікарські препарати, які отримані з рослинної і тваринної сировини, об'єднуються в специфічну групу лікарських речовин - галенових препаратів. Вони складають досить широку групу препаратів, що застосовуються в медицині, так серед засобів для лікування серцево-судинних захворювань частка фітопрепаратів становить близько 80%, для лікування захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту - близько 75% [7].

Нашу увагу привернув цикламен, або дряква, або Альпійська фіалка (*Cyclamen*) рід рослин підсімейства Мирсінові сімейства первоцвіти (*Primulaceae*). Цикламен це багаторічна трав'яниста рослина. Основні лікувальні властивості містяться в бульбі цикламену. У медицині він використовується для лікування синуситів, завдяки вмісту сапоніну – цикламіну [8]. У народній медицині він застосовується при геморойних шишках і ревматичних набряках [9].

Хімічний склад бульб цикламену вивчений мало, в науковій літературі зустрічаються дані за кількісним вмістом сапонінів в цикламенів перській і наявність дубильних речовин, флавоноїдів, танінів. Метою бакалаврської роботи було дослідження вмісту деяких біологічно активних речовин в екстрактах свіжої сировини – бульб *Cyclamen Europaeum*, також були досліджені оптимальні умови екстракцій для максимального вилучення біологічно активних речовин.

Магістерська робота є логічним продовженням досліджень, яка присвячена вивченню протизапальної активності мазі, виготовленої на основі біологічно активних речовин вилучених з бульб *Cyclamen Europaeum*.

Отже мета магістерської роботи полягала у виготовленні м'якої лікарської форми на основі біологічно активних речовин бульб цикламену і вивченні її протизапальної активності. Для отриманні експериментальної мазі, в першу чергу, була стандартизована та порівняна свіжа та суха сировина бульб цикламену за вмістом відповідних біологічно активних речовин.

Таким чином, були сформульовані наступні етапи роботи:

1. Отримання витягів з бульб *Cyclamen Europaeum*

2. Кількісне визначення біологічно активних речовин в екстрактах сухої сировини *Cyclamen Europaeum*.
3. Визначення протизапальної дії біологічно активних речовин *Cyclamen Europaeum* в складі м'якої лікарської форми на моделі аллілізотіоціанатного запалення.
4. Вивчення анальгетичної дії біологічно активних речовин *Cyclamen Europaeum* в складі м'якої лікарської форми по відношенню до аллілізотіоціанату.

Вищі рослини синтезують метаболіти, основними з яких є вуглеводи, білки, амінокислоти і ліпіди, необхідні для життя і розмноження клітини, а також величезна кількість вторинних метаболітів, які не пов'язані напряму з ключовими метаболічними шляхами і не беруть участь ні в зростанні, ні в розмноженні рослини. За хімічною природою вони поділяються на три основні класи: терпени (терпеноїди, ізопреноїди); фенілпропаноїди і їх похідні (флавоноїди, таніни, лігнано, глікозиди); азотовмісні сполуки (алкалоїди та гетероциклічні ароматичні молекули) [10]. Саме наявність другої групи біологічно активних речовин більшою мірою надає протизапальну активність.

ВИСНОВКИ

1. При вивченні вмісту поліфенольних сполук і флавоноїдів було встановлено, що оптимальним розчинником є 70% спирт етиловий. Максимальна частина поліфенолів як для сухої так і для свіжої сировини вилучається на 14 день в умовах мацерації, використання ультразвуку для обробки свіжої сировини дозволяє вилучити максимум поліфенолів за 7 днів мацерації. У сухій сировині кількість флавоноїдів нижче ніж в свіжому (в середньому на 100 мкг), що може бути пов'язано з їх втратою при висушуванні бульб цикламена.

2. Було досліджено, що обробка екстракту свіжих бульб цикламену ультразвуком призводить до вмісту сапонінів - 2,6%, без обробки - 1,8%. Висушування сировини так само призводить до незначної втрати сапонінів до 1,5%.

3. При визначенні вмісту вільних органічних кислот було встановлено, що 3,7% становить для свіжої сировини і 2,9% - для сухої сировини. Оптимальний час екстракції для аскорбінової кислоти склало 2 - 2,5 години, що дає нам вилучення аскорбінової кислоти - 0,2% і 0,17% для свіжої сировини. Використання сухої сировини призводить до зниження вмісту аскорбінової кислоти в два рази.

4. Було встановлено, що на моделі аллілізотіоціонатного запалення 5% мазь на основі БАР бульб цикламена проявляє протизапальну дію, знижуючи ширину і обсяг ураженої кінцівки щурів в середньому на 30 - 40% протягом 6 годин експерименту щодо показань нелікованої групи тварин.

5. Було показано, що використання 2,5% мазі не надає анальгетичної дії на моделі аллілізотіоціонатної гиперальгезии, а збільшення концентрації мазі в два рази демонструє прояв анальгетичної дії, знижуючи больову реакцію мишей до 78%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтярьова К.О., Вишневська Л.І., Ярних Т.Г., Ткачук О.Ю.. Перспективи використання рослинної сировини гарбуза для створення лікарського препарату на його основі. / К.О.Дегтярьова, Л.І.Вишневська, Т.Г.Ярних, О.Ю.Ткачук. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т 8. – №2. – С. 31 – 35.
2. Викторов А.П. Фитопрепараты: рациональный подход к медицинскому применению / А.П.Викторов // Фітотерапія. Часопис. — 2011. — №3. — С. 1-10.
3. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія./ Чекман І.С.// – Київ: А.С.К. – 2003.–550 с
4. Решетников В.Н. Производство фитопрепаратов – важная задача науки и производства / В.Н. Решетников // Труды БГУ. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 7 – 9.
- 5 Швець А.С. Економічні засади становлення ринку лікарської рослинної сировини в Україні / А.С. Швець // Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія «Фінанси і кредит». – 2012. –№ 2. — С. 52–58.
6. Махиня Л. М., Мінарченко В. М., Струменська О. М.. Стан та перспективи використання лікарських рослин в офіційній медицині України. / Л. М. Махиня, В. М. Мінарченко, О. М. Струменська. // Natural and Technical Sciences. – 2017. – Т 14. – С. 14 -16.
7. Леонова М.В., Климочкин Ю.Н. Технология изготовления лекарственных средств из растительного сырья / М.В. Леонова, Ю.Н. Климочкин // Самарский государственный технический университет. – 2014. – 91 с.
8. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций / Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 91–93.
9. Зайченко В.М., Колос О.М., Брюханова Т.О. Ефективність гомеопатичного препарату на основі екстракту цикламену для профілактичного лікування

алергічних захворювань / В.М. Зайченко, О.М. Колос, Т.О. Брюханова //

Біологія та фармація. Харків. – 2014. - №1. – С. 61 – 64.

10. Ширшова Т. И. Биологически активные вещества в составе водных растений рода *Potamogeton* (*Potamogetonaceae*) / Т. И. Ширшова, И. Ф. Чадин, В. В. Володин // *Успехи современной биологии*. - 2012. – т. 132, № 4. – С. 401–415.

11. Дремова Н.Б. Современный фармацевтический рынок: состояние и тенденции развития. / Н.Б, Дремова // *Фармация*. – 2003 . - №5. – С. 57 – 59.

12. Быков В.А. Триумф лекарственных растений / В.А. Быков // *Фармац. вестник*. – 2000. - № 32. – С. 7.

13. Величко О.О. ДЕРЖАВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ В КОНТЕКСТІ ЄВРОПЕЙСЬКИХ СТАНДАРТИВ. / Величко О.О.// *Актуальні питання реформування правової системи України. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (1-2 липня 2016)*. Дніпро. Правовий світ. – 2016. – С. 47 – 49.

14. Ю.А. Никитюк. СИСТЕМА УПРАВЛІННЯ ВИРОБНИЦТВОМ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ В УКРАЇНІ. / Ю.А. Никитюк. // *Збалансоване природокористування*. – 2015. - №3. – С. 34 – 37.

15. Семак Б.Б. Вітчизняний ринок лікарської рослинної сировини: проблеми і вирішення / Б.Б. Семак, М.Ю. Барна, Л.І. Демкевич // *Науковий вісник НЛТУ України*. — 2011. — Вип. 21.1. — С. 264–268.

16. Гиоргиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск: Наука. – 1990. – 333 с.

17. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. - М. : Медицина, 2000. - 984 с.

18. Беспалова Н. В. фармакогнозия с основами фитотерапии - Ростов на Дону: Феникс, 2016. - 381 с.

19. Пастушенков Л. В. Лекарственные растения. Использование в народной медицине и в быту - СПб. : БХВ - Петербург, 2012. - 279 с.

-
20. Ильина Т. А. Большая иллюстрированная энциклопедия лекарственных растений - М.: ЭКСМО, 2009. - 304 с.
21. Г.О. Бірта Ю.Г. Бургу Товарознавство сировини, матеріалів та засобів виробництва (розділ 1) ЛІКАРСЬКО-ТЕХНІЧНА СИРОВИНА Полтава РВВ ПУЕТ.- 2011.- 219 с.
22. Офіційні переліки регіонально рідкісних рослин адміністративних територій України (довідкове видання) / Укладачі: докт. біол. наук, проф. Т.Л. Андрієнко, канд. біол. наук М.М. Перегрим. – Київ: Альтерпрес/ - 2012. – 148 с.
23. О.О.Аннамухаммедова, А.О.Аннамухаммедов. Навчальний посібник з нормативної дисципліни "Лікарські рослини": / Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І. Франка. – 2014. - 202 с.
24. Санина И.Л. Полный справочник лекарственных растений / И.Л. Санина. – Х.: Аргумент Принт. – 2012. – 560 с
25. Климчук О.В., Поліщук І.С., Мазур В.А. Лікарські рослини. – Вінниця: внау. – 2012. – 188 с.
26. Цуркан О.О., Ковальчук Т.В, Бурмака О.В, [та ін.]. Дослідження біологічно активних речовин у сировині та фітопрепаратах на основі гінкго дволопатевого (гінкго білоба) / О.О.Цуркан, Т.В.Ковальчук, О.В. Бурмака [та ін.] // Фармац. журн.– 2006. – № 4. – С. 86–89.
27. Методичні вказівки до вивчення розділу – рецептура. / Білоцерковний національний аграрний університет. – 49 с. Інтернет ресурс - <https://studfiles.net/preview/4267499/>
28. Лисюк Р.М., Шляхта Я.М., Шляхта В.Я., Дармограй Р.Є., Коваль І.В.. ЛИСТЯ ВИДІВ РОДУ ЛІЩИНА ЯК ДЖЕРЕЛА ЦІННОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ. / Р. М. Лисюк, Я. М. Шляхта, В. Я. Шляхта, Р. Є. Дармограй, І. В. Коваль. // Науковий вісник НЛТУ України. – 2018. – .Т. 28. – № 8. – С. 51 – 55.
29. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». -1–е вид., 4 допов.-Х.: РІРЕГ. – 2011. – 540 с

-
30. Грицик А. Р., Тучак Н.І., Грицик Л.М., Посацька Н.М., Дослідження фармакологічної активності рослинних екстрактів / А. Р. Грицик, Н. І. Тучак, Л. М. Грицик, Н. М. Посацька // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення і апробації лікарських засобів : зб. матеріалів XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х. : вид-во НФаУ. – 2010. – С. 238 – 244.
31. Michael Murgu, Edson Rodrigues-Filho. Dereplication of Glycosides from *Sapindus saponaria* using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/ Michael Murgu, Edson Rodrigues-Filho // J. Braz. Chem. Soc.- 2006.- Vol.17.- No. 7.- P. 1281-1290
32. Шабуня П.С., Фатыхова С.А., Курман П.В. Определение структуры гликозидов и полисахаридов *Patrinia intermedia* методом хроматомасс-спектрометрии / Биологически активные вещества растений – изучение и использование: материалы международной научной конференции 29-31 мая 2013 г., г. Минск.- Минск: ГНУ «Центральный ботанический сад Академии наук Беларуси». – 2013.- 356 с.- С. 218-219.
33. Jalsrai, A. Evaluation of the effects of *Astragalus mongholicus* Bunge saponin extract on central nervous system functions / A. Jalsrai, G. Grecksch, A. Becker // J. Ethnopharmacol. – 2010. – Vol. 131, № 3. – P. 544 – 549.
34. Голяк Ю.А., Хишова О.М., Дубашинская Н.В., Кухарева Л.В., Количественное определение суммы тритерпеновых сапонинов в корневищах с корнями синюхи / Ю. А. Голяк, О. М. Хишова, Н. В. Дубашинская, Л. В. Кухарева // Хим. – фарм. журнал. – 2008. – № 8. – С. 16 – 19.
35. Василенко, Е.А. Идентификация и количественное определение флавоноидов в траве будры плющевидной/ Е.А. Василенко, О.И. Попова// Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2013. – Вып. 68.- С.15-18.
36. Черняк Д.М., Титова М.С. Содержание каротина и витаминов Е и С в дальневосточных растениях /Д.М. Черняк, М.С. Титова// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. - № 2. - С. 90 – 93.

-
37. Зинченко И.Г. Определение качественного состава и количественного содержания органических кислот в корнях, траве, листьях и соцветиях тифона / И.Г. Зинченко, В.С. Кисличенко // *Материалы Всероссийской с международным участием научно-практической конференции «Традиции и инновации фармацевтической науки и практики».* — Курск - 2011. — С. 256-257.
38. Коритнюк Р.С., Коритнюк О.Я., Гладишева С.А.. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях. / Р.С. Коритнюк , О.Я. Коритнюк , С.А. Гладишева // *Запоріжський медичний журнал.* – 2011. – Т. 13. - № 6. – С. 106 – 109.
39. Туркевич С.А.. Оцінка фунгіцидної активності мазі рослинного походження в зовнішній терапії поверхневого кандидозу шкіри. / Туркевич С.А. // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* – 2006. - № 2. – С. 67 – 68.
40. Вішнівська Л.І. Розробка складу та технологій крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. / Вішнівська Л.І. // *Дисертація на здобуття н.с. к.ф.н. Харків.* – 2016. – 141 с.
41. Владимиров А.Ю. РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ДЖЕРЕЛ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ. / Владимиров А.Ю. // *Дисертація на здобуття н.с. к.ф.н. Харків.* – 2015. – 195 с.
42. Куценко С.А. Наукове обґрунтування складу та технології препаратів для комплексної терапії варикозної хвороби вен. / Куценко С.А. // *Автореферат на дисертацію на здобуття н.с. к.ф.н. Харків.* – 2015. – 40 с.
43. Конечна Р.Т. та інш. Перспективи створення лікувально-косметичного фітозасобу ранозагоючої дії. / Р.Т. Конечна та інш. // *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Хімія природних сполук» (30 – 31 жовтня 2012 р.).* Тернопіль. – 2012. – С. 122 – 123.

-
44. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О. В. Стефанов. // Київ: МОЗ України. Державний Фармакологічний центр. – 2001. – С. 527.
45. Киселева Т.Ф. "Технология сушки: Учебно-методический комплекс" / Т.Ф. Киселева // Кемеровский технологический институт пищевой промышленности. Кемерово - 2007. – 117 с.
46. Бубенчиков Р.А. Флавоноиды фиалки трехцветной / Р.А. Бубенчикова, И.Л. Дроздова // Фармацевтическая химия и фармакогнозия. – 2004. - № 2. – С. 11 – 12.
47. Тарасенко Г.В., Пальчевська Т.А., Куришко Г.Г., Григоренко А.О., Кузьмина Г.І. Фармакогностичні методи аналізу. / Г.В. Тарасенко, Т.А. Пальчевська, Г.Г. Куришко, А.О. Григоренко, Г.І. Кузьмина // Навчальний посібник КНУТД. Київ. – 2012. – 260 с.
48. Blainski A., Lopes G.C., Palazzo de Mello J.C.P. Application and Analysis of the Folin Ciocalteu Method for the Determination of the Total Phenolic Content from *Limonium Brasiliense* L // *Molecules*. – 2013. – Vol.18. – P. 6852-6865
49. Лобанова А.А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А.А. Лобанова, В.В. Будаева, Г.В. Сакович // *Химия растительного сырья*. - 2004. - №1. - С. 47–52
50. Акушская А.С, Разработка методик количественного определения суммы сапонинов и суммы флавоноидов в надземной части женьшеня / А.С. Акушская // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2014. - № 1 – 2, С.245 – 248.
51. Тринеева О.В. Определение органических кислот в листьях крапивы двудомной / О.В. Тринеева, А.И. Сливкин, С.С. Воропаева // *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2013. – №2. С. 215-219.
52. Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Бурмака О.В. Отримання та дослідження настойки та сухого екстракту конюшини лучної. / О.О. Цуркан, Т.В. Ковальчук, О.В. Бурмака // *Фітотерапія. Часопис. Харківю* – 2010. - № 1. – С. 91 – 95.

-
53. Sałat, K.; Filipek, B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *J. Zhejiang Univ-Sci B*. 2015, 16, 167–178.
54. Hunskaar S., Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain / Hunskaar S., Hole K. // *Pain*. - 1987.- V.30(1). – P. 103-114.
55. Семенченко В.Ф. Оганесян Э.Т., Пономарев В.Д., Фролова В.И. Исследование реакции пентациклических тритерпеноидов с концентрированной серной кислотой / В.Ф. Семенченко, Э.Т. Оганесян, В.Д. Пономарев, В.И. Фролова // *Химия природных соединений*. – 1971. - № 3. – С. 294 – 296.
56. Хмелев В. Н., Сливин А. Н., Барсуков Р. В., Цыганок С. Н., Шалунов А. В. Применение ультразвука высокой интенсивности в промышленности / В. Н. Хмелев, А. Н. Сливин, Р. В. Барсуков, С. Н. Цыганок, А. В. Шалунов// *Алт. гос. техн. ун-т, БТИ*. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та. – 2010. – 203 с.
57. Коновалова О. Ю., Гергель Є. М., Колядич О. П. Дослідження органічних кислот у деяких рослинах родини Elegendaceae // *Запорозж. мед. журн.* – 2012. – № 4 (73). – С. 107–108.
58. Бензель І. Л., Дармограй Р. Є., Бензель Л. В. Дослідження вмісту аскорбінової кислоти та вільних органічних кислот у фітосубстанціях бадану товстолистого / І. Л. Бензель, Р. Є. Дармограй, Л. В. Бензель // *Фармац. журн.* – 2010. – № 2. – С. 98–101.
59. Сахарова Т.С., Герасимова О.А. Изучение механизмов противовоспалительного действия новых растительных полифенольных препаратов // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 8-12 апреля 2002.- М.- 2002.- С 689.
60. Flavonoids and tannins: plant-based antioxydants with vitamin character / A. Hassig, W.X. Liang, H. Schwabl et al. // *Med. Hypotheses*.-1999. -Vol. 52, №5.- P.479-481.

-
61. Taylor-Clark T.E. et al. Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononenal / T.E. Taylor-Clark et al. // *J Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – № Pt 14. – P. 3447–3459.
62. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бичкова С.А. и др. Оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в современной клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк, С.А. Бичкова и др. // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – 8/218. – № 3–4. – С. 3 – 4.
63. Коваль А.А. , Пилипенко С.В. , Жолос О.В. , Ну Н. Про залучення TRPV4 рецепторів у регуляцію гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів. / А.А. Коваль, С.В. Пилипенко, О.В.Жолос, Н. Ну // *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції.* Полтава. – 2017. – 16 – 18.