

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

## Дипломна робота

магістра

на тему: «Хімічний аналіз та фармакологічна активність екстрактів плодів і насіння *Citrullus colocynthis*»

« Chemical analysis and pharmacological activity organic extracts of fruits and seeds *Citrullus colocynthis*»

Виконала: студентка денної форми навчання спеціальності 102 Хімія

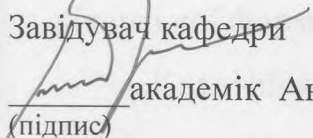
**Смаглюк Ангеліна Анатоліївна**

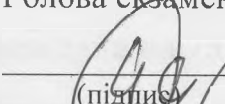
Керівник: к.б.н., доц. Кобернік А.О. 

Рецензент: д.б.н., с.н.с. відділу фізико-хімічної фармакології ФХІ імені О. В. Богатського  
Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ 10 від 1 06 2018 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № 2  
протокол № 5 від «18» серпня 2018 р.  
Оцінка відм. А / 90 /  
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри  
  
академік Андронаті С.А.  
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії  
  
к.х.н., доц. Чеботарьов О. М.  
(підпис)

Одеса – 2018

Ш/к 206796

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі фармацевтичної хімії хімічного факультету Одеського національного університету (ОНУ) імені І.І. Мечникова МОН України в рамках науково-дослідної роботи «Молекулярні механізми зв'язування нових лігандів з анальгетичною, протизапальною та нейротропною активністю з TRP, ГАМК та гліциновими рецепторами» (№ держреєстрації 0117U001102).

Одержані результати досліджень були оформлені у вигляді двох тез доповідей на конференціях, і однієї статті у фаховому журналі.

Робота присвячена дослідженню хімічного складу та фармакологічних властивостей екстрактів плодів *Citrullus colocynthis*.

Метою роботи було встановлення оптимальних умов екстракції активних речовин та дослідження їх фармакологічної дії.

За результатами проведеного дослідження були оптимізовані методики визначення та встановлено концентрацію наступних БАР в сухих плодах *Citrullus colocynthis*: вільні органічні кислоти, аскорбінова кислота, гідроксикоричні кислоти, каротиноїди; вміст флавоноїдів в сухих плодах і насінні *Citrullus colocynthis*.

Виявлено, що водний екстракт плодів *Citrullus colocynthis* наділений антиоксидантною активністю, а мазь, приготована на основі хлороформного та метанольного екстрактів, проявляє протизапальну активність.

Було підібрано оптимальні умови (температура, час) екстракції сировини для виділення вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти.

Також була проведена оптимізація пропорцій для приготування лікарської форми (мазь).

Кваліфікаційна робота викладена на 73 сторінках друкованого тексту та містить: 14 таблиць; 12 рисунків; використано 65 літературних джерел.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	6
1.1. Фітотерапія в медичній практиці .....	6
1.2. Морфологічні характеристики <i>Citrullus colocynthis</i> Schrad. (Cucurbitaceae - Гарбузові) .....	8
1.3. Біологічно активні речовини <i>Citrullus colocynthis</i> .....	9
1.3.1. Фенольні сполуки у складі <i>C. colocynthis</i> та їх фармакологічні властивості .....	11
1.3.2. Жирні кислоти на токофероли і каротиноїди у складі <i>Citrullus colocynthis</i> .....	12
1.4. Фармакологічні властивості плодів <i>Citrullus colocynthis</i> .....	13
1.4.1 Антидіабетична активність.....	20
1.4.2. Антиліпідемічна активність .....	22
1.4.3. Протимікробна активність.....	22
1.4.4. Протизапальна активність .....	23
1.4.5. Антиоксидантна активність.....	24
1.4.6. Інші фармакологічні властивості .....	24
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	27
2.1. Матеріали та реактиви.....	27
Реактиви .....	27
2.2. Методи проведення експерименту.....	29
2.2.1. Методика пробопідготовки зразків <i>C. Colocynthis</i> .....	29
2.2.2. Визначення вмісту вільних органічних кислот .....	29
2.2.3. Визначення аскорбінової кислоти в сухих плодах <i>C.</i> <i>Colocynthis</i> .....	30
2.2.4. Визначення гідроксикоричних кислот, каротиноїдів в сухих плодах <i>C. Colocynthis</i> .....	31
2.2.5. Спектрофотометричне визначення сумарного вмісту флавоноїдів спиртового екстракту плодів <i>C. colocynthis</i> .....	32

2.2.6. Методика ідентифікації алкалоїдів в рослинній сировині .	33
2.2.7. Методика ідентифікації сапонінів в рослинній сировині...	34
2.2.8. Методика ідентифікації білків в рослинній сировині.....	34
2.2.9. Метод індукування карагенінового запалення у щурів та дослідження протизапальної активності 5% мазі на основі метанольного і хлороформного екстрактів <i>C.colocynthis</i> .....	35
2.2.10. Дослідження антиоксидантної активності водного екстракту плодів <i>C. Colocynthis in vitro</i> .....	37
2.3. Результати та їх обговорення .....	39
2.3.1. Визначення вмісту вологи в зразках сировини <i>C. colocynthis</i> (насіння та плоди) .....	39
2.3.2 Визначення вмісту вільних органічних кислот .....	40
2.3.3. Визначення вмісту аскорбінової кислоти в сухих плодах <i>Citrullus colocynthis</i> .....	42
2.3.4. Визначення суми гідрокискоричних кислот в сухих плодах <i>Citrullus colocynthis</i> .....	44
2.3.5.Спектрофотометричне визначення сумарного вмісту флавоноїдів у сухих плодах та насінні <i>Citrullus colocynthis</i> .....	45
2.3.6. Визначення вмісту каротиноїдів у сухих плодах <i>Citrullus colocynthis</i> .....	48
2.3.7. Ідентифікація алкалоїдів, сапонінів та білків в <i>Citrullus colocynthis</i> .....	50
2.3.8. Порівняння протизапальної активності метанольного та хлороформного екстрактів плодів на моделі карагенінового запалення задньої кінцівки щурів.....	51
2.3.9. Дослідження антиоксидантної активності водного екстракту плодів <i>C. Colocynthis in vitro</i> .....	58
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	62
ВИСНОВКИ.....	65
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	66

## ВСТУП

У сучасній клінічній медицині роль фітотерапії як комплементарного (підсилюючого, доповнюючого) методу прогресивно зростає. Це зумовлено, насамперед, незначною токсичністю і біологічною безпечністю для організму більшості рослинних засобів, а також специфічними особливостями їх активності: значною широтою терапевтичного спектра, поступовістю нарощування клініко-фармакологічного ефекту, комплексністю впливу на різні механізми патологічного процесу, відносно нечастими проявами негативних, зокрема, алергічних реакцій навіть в умовах їх тривалого застосування. Ці особливості визначають роль фітотерапії та її засобів у тривалому амбулаторному лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями, на етапі післястаціонарного відновлювального лікування, а також у санаторно-курортних умовах.[1]

Колонцит – *Citrullus colocynthis*, є перспективним об'єктом досліджень. З літературних посилань відомо, що *Citrullus colocynthis* має широкий спектр фармакологічної активності. Екстрактам властива протизапальна, антиоксидантна, протимікробна та протигрибкова дія, що обумовлено хімічним складом рослинної сировини.

Наприклад, насіння *Citrullus colocynthis* багате на жирні кислоти, полі фенольні сполуки, каротиноїди, амінокислоти, вітаміни, мінерали.

В плодах і наземних частинах *Citrullus colocynthis* були знайдені флавоноїди С-глюкозиди, сапоніни, білки та редукуючі сахара, в спиртовому екстракті ідентифіковано алкалоїди, флавоноїди, глікозиди. Одними з головних хімічних сполук, що обумовлюють різносторонню фармакологічну активність є група кукурбітацинів.

Таким чином, рослинна сировина *Citrullus colocynthis* є потенційно корисною для виділення як окремих класів біологічно-активних сполук, так і сумарних екстрактів, які проявляють різні фармакологічні властивості та можуть використовуватись для розширення арсеналу фітопрепаратів сучасної медицини.

Тому актуальним завданням в межах виконання кваліфікаційної роботи було дослідження хімічного складу сировини, тобто виділення основних груп БАР та їх кількісний аналіз. Крім того, необхідно було дослідити зміну вмісту виділених БАР в залежності від досліджуваної сировини (сухі плоди та насіння).

**Метою роботи** була ідентифікація і визначення кількісного вмісту деяких груп БАР в сухих плодах *Citrullus colocynthis*, оптимізація екстракції і приготування лікарської форми, а також дослідження антиоксидантної та протизапальної активностей отриманих екстрактів.

Для того, щоб досягнути поставленої мети, нами були **сформовані наступні задачі**:

1. Встановити оптимальні умови екстракції для виділення БАР з сухих плодів *Citrullus colocynthis*.
2. За допомогою якісних реакцій підтвердити наявність алкалоїдів, сапонінів, амінокислот та білків в отриманих екстрактах.
3. Визначити концентрацію аскорбінової кислоти, гідроксикоричних кислот, каротиноїдів і флаваноїдів в зразках сухих плодів *Citrullus colocynthis*
4. Виготовити лікарську форму на основі екстрактів сухих плодів *Citrullus colocynthis*.
5. Встановити рівень протизапальної активності мазі на основі органічних екстрактів сухих плодів *Citrullus colocynthis* в умовах моделі гострого запалення *in vivo*.
6. Дослідити динаміку змін антиоксидантної активності водного екстракту сухих плодів *Citrullus colocynthis* в системі аутоокислення адреналіну в адренохром у лужному середовищі *in vitro*.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ

Завдяки багатому хімічному складу сировина *C. Colocynthis* може бути перспективним джерелом для виділення різноманітних БАР та застосуванні їх в медицині.

Проаналізувавши літературні джерела можна зробити висновок, що *C. Colocynthis* має широкий спектр фармакологічної активності завдяки своєму хімічному унікальному складу.

В межах виконання кваліфікаційної роботи нами було визначено концентрацію деяких біологічно активних речовин в сухих плодах та насінні *C. Colocynthis*.

Нами було ідентифіковано за допомогою групових реакцій та встановлено концентрацію таких біологічно активних речовин як: вільні органічні кислоти, аскорбінова кислота, гідроксикоричні кислоти, каротиноїди та флавоноїди. Якісно були визначені такі сполуки як алкалоїди, сапоніни та білки в досліджуваній сировині.

Враховуючи, що на вихід кінцевого продукту при його екстракції впливає ряд фізичних та хімічних факторів, серед яких також час та температурні умови екстракції сировини, нами було підібрано оптимальні умови з огляду на вказані фактори.

Показано, що час екстракції та час та температурні умови екстракції сировини значним чином впливають на вихід кінцевого продукту.

Встановлено, що оптимальним часом для екстракції, за який буде виділятися максимальна концентрація вільних органічних кислот, є 2 години, вихід склав – 35,971% Для холодної екстракції максимум вмісту вільних кислот – 30,935% спостерігається в екстракті, експозиція якого тривала 1,5 години. Отже, оптимальний типом екстракції буде гаряча екстракція.

Експериментально доведено, що оптимальним часом для виділення аскорбінової кислоти з сировини при гарячій екстракції є 0,5 год (отримали

0,381%). При холодній екстракції нами було зафіксовано найвищий вміст АК – 0,704% після 1,5-годинної експозиції.

Тому, при аналізі АК в сухих плодах *Citrullus colocynthis* доцільно використовувати 1,5-годинну холодну екстракцію, так як при гарячій, вміст АК знижується, що пояснюється частковим руйнуванням АК під впливом температури.

Нами також було визначено вміст гідроксикоричних кислот в зразках сировини. Виявлено, що їх вміст складає 0,026 мг в перерахунку на 1 г сухої сировини сировини. Якщо прийняти концентрацію вільних органічних кислот за 100 %, то з них на гідроксикоричні кислоти та аскорбінову кислоту приходить 0,072 та приблизно 2 %, відповідно. 98 % від загального вмісту вільних органічних кислот складають інші органічні сполуки.

З одержаних результатів видно, що вміст каротиноїдів в плодах *Citrullus colocynthis* становить 3 мкг/г сировини, з яких майже 2/3 приходить на  $\beta$ -каротин, оскільки з літературних джерел відомо, що вміст  $\beta$ -каротину – 0,18 мкг/г.

За результатами нашого дослідження встановлено, що загальний вміст флавоноїдів вищий в насінні, ніж в сухих плодах. Крім того, встановлено, що умови екстракції значним чином впливають на ступінь виділення флавоноїдів. Вміст флавоноїдів в насінні *C. colocynthis* за умови холодної 7-денної екстракції складає 35,7 мкг/ 1 г сухої сировини, а за умови 30-хвиленної гарячої екстракції підвищується в 1,5 рази, складаючи 52,9 мкг/ 1 г сухої речовини.

Натомість, при екстракції флавоноїдів з сухих плодів одержані протилежні результати впливу температурних умов екстракції на ступінь їх виділення. Показано, що концентрація флавоноїдів в сухих плодах вища при холодній 7-денній екстракції, ніж при гарячій, та складають вони в перерахунку на 1 г сухої сировини – 30,7 та 23,6 мкг, відповідно.



За допомогою якісних реакцій було підтверджено наявність алкалоїдів, сапонінів та білків в досліджуваній сировині.

Підтверджено, що водним і органічним екстрактам плодів *C.Colocynthis* притаманні такі фармакологічні активності, як протизапальна та антиоксиданта.

Таким чином, за результатами наших досліджень показано, що *C. Colocynthis* містить велику кількість БАР, що обумовлюють широкий спектр її фармакологічної активності.

## ВИСНОВКИ

1. За допомогою якісних реакцій було підтверджено наявність алкалоїдів, сапонінів та білків в отриманих екстрактах.
2. Встановлено, що для виділення вільних органічних кислот з рослинної сировини *C. Colocynthis* слід використовувати гарячу екстракцію, оптимальним часом якої є 2 години, вихід кінцевого продукту за цих умов є найвищим (35,971%).
3. Показано, що максимальна концентрація аскорбінової кислоти (0,704%) в плодах *C. Colocynthis* досягається при 1.5-годинній холодній екстракції. Концентрація гідроксикоричних кислот складає 0,026мг/1г сухої сировини сировини, каротиноїдів – 3 мкг/1 г сировини.
4. Загальний вміст флавоноїдів вищий в насінні (52,9 мкг), ніж в сухих плодах (30,7 мкг/ 1 г сухої речовини).
5. Найвищою антиоксидантною активністю наділений водний екстракт плодів *C. Colocynthis* на "0" хвилині експозиції, при концентрації 10 мг/мл 92.63. Разом з тим, на "10" хвилині експозиції, значення антиоксидантої активності стали нижчими, чим в першому випадку( 10 мг/по 44.81), але найвищий у своїй паралелі досліджу
6. 5% мазі, приготовані на основі метанольного і хлороформного екстрактів, наділені протизапальний ефектом, але під час експерименту вищу активність проявив метанольний екстракт.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андріюк Л.В. та інш. Фітотерапія. Навчальний посібник за загальною редакцією д.мед.н., професора Андріюка Л.В., д.мед.н., професора Гарник Т.П. Видавництво «Папуга» 2013 с.:
2. Лупинская С.М. Изучение биологически активных веществ липы, крапивы и душицы и сывороточных экстрактов на их основе / С.М. Лупинская, С.В. Орехова, О.Г. Васильева // Химия растительного сырья. – 2010. – № 3. – С. 143 – 145.
3. Волошин О.І. Ліки рослинного походження: сучасні тенденції у вітчизняній та світовій клінічній медицині і фармації (дискусія) / О.І. Волошин, О.В. Пішак, Л.О. Волошина // Фітотерапія. Часопис. – 2003. – № 3. – С.3 – 7.
4. Гарник Т.П., Мітченко Ф.А., Шураєва Т.К. Деякі аспекти застосування лікарських рослин та рослинної сировини в медицині / Т.П. Гарник, Ф.А. Мітченко, Т.К. Шураєва // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 1 – 2. – С.70 – 72.
5. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія / І.С. Чекман. – Київ: Вид.АСК. – 2003. – 550с.
6. Ловкова М.Я. Чому рослини лікують / М.Я. Ловкова, А.М. Рабінович, С.М. Пономарьова та ін.// – М.: Наука. 1990. – 256 с.
7. Айзерман Б. Е. Высшие растения как источник получения новых антибиотиков / Б. Е. Айзерман. 1978. – № 2. – С. 234.
8. Ro J.Y. Inhibitory mechanism of aloe single component (Alprogen) on mediator release in guinea pig lung mast cells activated with specific antigen-antibody reactions. / J.Y Ro, B. Lee, J.Y. Kim, Y. Chung, M.H. Chung, S.K. Lee, et al // J. Pharmacol Exp Ther. – 2000. Vol. 292. – P. 114 – 121.
9. Heggers J. Beneficial effect of aloe on wound healing in an excisional wound model. / J. Heggers, A. Kucukcelebi, D. Listengarten, J. Stabenau, K.F,

L.D. Broemeling, et al. // *J. Altern Complement Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 271 – 277.

10. Shelton M. Aloe vera, its chemical and therapeutic properties / M. Shelton // *Int J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 30. P. 679 – 683.

11. Липченко М. Ю. Лечение ожогов экстрактом лакрицы (солодкового корня) / М.Ю Липченко, Ш. М. Каримов // *Междунар. конф. «Интенсивное лечение тяжелообожженных».* – Москва, 1992. – С. 105.

12. Лукашевич Н.П. Фармакогнозия: учебно-методическое пособие для студентов по специальности «Ветеринарная фармация» / Н.П. Лукашевич. – Витебск: ВГАВМ, 2011. – 118 с.

13. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. : пособие по фармакотерапии для врачей / М.Д. Машковский. Т. 1. – 1987. – 624 с.

14. Акмолова Н.Е. К динамике заживления экспериментальных ожоговых ран под воздействием нативного облепихового масла / Н.Е. Акмолова, Л.Д Лебедева // *Здравоохранение Таджикистана.* – 1985. – № 2. – С. 92 – 94.

15. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения / Д.А. Муравьева. – Москва : Медицина. – 1983. – 337 с.

16. Meena M.C. Isolation and identification of flavonoid quercetin from *Citrullus colocynthis* / M.C. Meena, V.Patni // *Asian J. Exp. Sci.* – 2008. – № 22. – P.137 – 145.

17. Gurudeeban, S. Characterization of volatile compounds from bitter apple (*Citrullus colocynthis*) using GC–MS/ S. Gurudeeban, T. Ramanathan., K Satyavani// *International Journal of Chemical and Analytical Science* –2011.- №2. –P.108–110.

18. Gurudeeban S. Bitter Apple (*Citrullus colocynthis*) : An Overview of Chemical Composition and Biomedical Potentials / S. Gurudeeban, K.Satyavani and T. Ramanathan // *Asian Journal of Plant Sciences.* – 2010. -№ 9 (7). -P.394 – 401.

19. Delazar A. Flavone C-glycosides and cucurbitacin glycosides from *Citrullus colocynthis*/ Delazar A., Gibbons S., Kosari A.R., Nazemiyeh H., Modarresi M., Nahar L., Sarker S.D. // *Daru*. – 2006. – №14. – P. 109–114.

20. Pravin B. Review on *Citrullus colocynthis*/ Borahade Pravin, Dechmukh Tushar, Patil Vijay at all // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. – 2013. - № 3 (1).- P.46-53

21. Najafi S. Phytochemical screening and antibacterial of *Citrullus colocynthis* (Linn.) Schard against *Staphylococcus aureus* / Shahla Najafi, Nima Sanadgol, Batool Sadeghi Nejad at all // *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2010. - № 4 (22).- P. 2321-2325

22. A.I Hussain Phenolic profile and antioxidant activity of various extracts from *Citrullus colocynthis* (L.) from the Pakistani flora Hussain / A.I., Rathore H.A., Sattar M.Z.A., Chatha S.A.S., Ahmad F., Ahmad A., Johns E.J. // *Industrial Crops and Products* – 2013. -№45 – P. 416–422.

23. Abdullah I.Hussain *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (bitterapplefruit):Are view of its phytochemistry, pharmacology, traditional uses and nutritional potential / Hassaan A.Rathore , Munavvar Z.A.Sattar, Shahzad A.S.Chatha at all // *Journal of Ethnopharmacology*. –2014.-№155. –P.54–66.

24. Мамонова Л.К. Введение в фитохимические исследования и выявления биологической активности веществ растений/ Л.К. Мамонова, Р.А. Музычкина. –Алматы : Школа XXI века. – 2008 . – 215 с.

25 . Бриттон Г. Биохимия природных пигментов/Г. Бриттон. –М.: Мир, – 1986. – 121 с.

26. Ладыгин В. Г., Гордеева С. В. Состав и спектральные свойства пигментбелковых комплексов фотосистем I и II в клетках мутанта С-41 *Chlamydomonas reinhardtii*, не содержащего  $\alpha$ -каротиноидов. / В. Г Ладыгин, С.В Гордеева // *Вестн. Башкир. ун-та*, –2001; -№2:-С.53–56.

27. Kalhoro M.A. Pharmacochemical studies of the oil, aerial parts, pulp and peel of *Citrullus colocynthis* / M.A. Kalhoro, N. Afza, M. Saleem, A. Malik // *Journal of Chemical Society of Pakistan*. 2002. – №. 24. – P.274–276.

28. Jayaraman R. Antidiabetic effect of petroleum ether extract of *Citrullus colocynthis* fruits against streptozotocin-induced hyperglycemic rats. / R Jayaraman. // *Romanian Journal of Biology-Plant Biology* 2009 . – №. 54, – P.127–134.

29 Dallak, M. In vivo, hypolipidemic and antioxidant effects of *Citrullus colocynthis* pulp extract in alloxan-induced diabetic rats. / M. Dallak // *African Journal of Biotechnology* 2011 . – №. 10 – P.9898–9903.

30. Abdel-Hassan I.A. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits / I.A Abdel-Hassan // *Journal of Ethnopharmacology*. 2000. – № 71. – P.325–330.

31. Al-Ghaithi, F. Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats / F Al-Ghaithi, M.R El-Ridi, E. Adeghate, M.H. Amiri // *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004 . – № 261. – P.143–149.

32. Bnouham M. Medicinal plants with potential anti-diabetic activity: are view often years of herbal medicine research / M. Bnouham, A. Ziyat, H. Mekhfi // *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2006 . – № 14. – P.1–25.

33. Huseini H.F The clinical investigation of *Citrullus colocynthis* (L.) schrad fruit in treatment of Type II diabetic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. / H.F. Huseini, F. Darvishzadeh, R. Heshmat, et al // *Phytotherapy Research* 2009 . – № 23. – P.1186–1189.

34. Daradka H. Hypolipidemic effects of *Citrullus colocynthis* L. in rabbits. / H. Daradka, M.M Almasad, W.S Qazan, N.M El-Banna, O.H Samara // *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2007 . – № 10. – P. 2768–2771.

35. Rahbar A.R. The hypolipidemic effect of *Citrullus colocynthis* on patients with hyper lipidemia / A.R Rahbar, I. Nabipour // Pakistan Journal of Biological Sciences 2010 . – № 13. – P.1202–1207.
36. Marzouk B. Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia/ B. Marzouk, Z. Marzouk, E.Haloui, N. Fenina, A. Bouraoui, M. Aouni // Journal of Ethnopharmacology 2010 . – № 128. – P.15–19.
37. Memon U. Antibacterial screening of *Citrullus colocynthis*. / U. Memon, A.H. Brohi, S.W Ahmed, I. Azhar, H. Bano // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 2003 . – № 16. –P. 1–6.
38. Sharma A. Antibacterial activity of *Citrullus colocynthis* and *Tribulus terrestris* against some pathogenic bacteria / A. Sharma, S. Singh, T.N. Nag // Asian Journal of Microbiology and Biotechnology and Environmental Sciences 2010 . – № 12. – P.633–637.
39. Najafi S. Phytochemical screening and antibacterial activity of *Citrullus colocynthis* (Linn.) schrad against *Staphylococcus aureus*. / S. Najafi, N. Sanadgol, B.S. Nejad, M.A. Beiragi, E. Sanadgol // Journal of Medicinal Plant Research 2010 . – № 4. – P.2321–2325.
40. Graham D.Y. Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double blind placebo-controlled trial. / D.Y. Graham, N.M. Agrawal, S.H. Roth // Lancet 1988 . – № 12 – P.77–1280.
41. Abo K.A. Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in South Western Nigeria. / K.A. Abo, A.A. FredJaiyesimi, A.E.A. Jaiyesimi // Journal of Ethnopharmacology 2008 . – № 115. – P.67–71.
42. Marzouk B. Anti-inflammatory evaluation of immature fruit and seed aqueous extracts from several populations of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. / B. Marzouk, Z. Marzouk, E. Haloui, M. Turki, A. Bouraoui // African Journal of Biotechnology 2011 . – № 10. – P.4217–4225.

43. Shahidi F., Wanasundara P.K. Phenolic antioxidants. Critical Reviews in Food / F. Shahidi, P.K. Wanasundara // Science and Nutrition 1992 . – P.№ 32 – 67–103.

44. Sebbagh N. Comparative effects of *Citrullus colocynthis*, sunflower and olive oil-enriched diet in streptozotocin-induced diabetes in rats. / N. Sebbagh, C. Cruciani-Guglielmacci, F. Ouali // Diabetes and Metabolism 2009 . – № 35. – P.178–184.

45. Kumar S. Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. methanolic fruit extract. / S. Kumar, D. Kumar, B. Vashishta // Acta Pharmaceutica 2008 . – № 58. – P. 215–220.

46. Roy R.K Effect of *Citrullus colocynthis* on hair growth in albino rats. / R.K Roy, M Thakur, V.K. Dixit // Pharmaceutical Biology 2007 . – № 45. – P.739–744.

47. Yoshikawa M. Bioactive saponins and glycosides. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides and antiallergic constituents from *Citrullus colocynthis*. M Yoshikawa, T. Morikawa, H Kobayashi, A Nakamura et al // Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2007 . – № 55. – P.428–434.

48. Torkey H.M Insecticidal effect of Cucurbitacin E Glycoside isolated from *Citrullus colocynthis* against *Aphis craccivora*. / H.M Torkey // Australian Journal of Basic and Applied Sciences 2009 . – № 3. – P. 4060–4066.

49. Rehman N.U. Mechanisms underlying the antidiarrheal, antispasmodic and bronchodilator activities of *Fumaria parviflora* and involvement to tissue and species specificity / N.U. Rehman // Journal of Ethnopharmacology // 2012 . – № 144 (1) . – P.128–137.

50. 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



51. Тринеева О.В. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*URTICA DIOICA L.*) / О.В. Тринеева, А.И. Сливкин, Е.Ф. Сафонова // Химия растительного сырья. – 2015.-№2.-С. 105 – 110

52. Лобанова А.А. Исследование биологически активных флаваноидов в экстрактах из растительного сырья / А.А. Лобанова, В.В. Будаева, Г.В. Сакович // Химия растительного сырья. – 2004. -№1. -С.47 – 52

53 .Лазурьевский Г.В. Практические работы по химии природных соединений/ Г.В Лазурьевский, И.В. Теретьева, А.А. Шамшурин. – Москва : Высшая школа. – 1966 . – 334 с.

54. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / Morris C.J. // Methods Mol. Biol.– 2003.– V. 225. – P. 115-121.

55. Моргунцова С. А. Антиоксидантна активність S-заміщених хіназоліну в умовах інгібування супероксидрадикала *in vitro* / С. А. Моргунцова, І. Ф. Беленічев // Вісник Запорізького національного університету. – 2009. – № 1. – С. 161–165.

56 Георгиевский В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. — Новосиб.: Наука,1990. – 333 с.

57. Государственная Фармакопея XI изд., Вып.2, 1990. – С. 294 – 297.

58. Фотометрический метод//ГОСТ 24556-89. Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения витамина С. М.: Издательство стандартов, 2003. —С.6—7.

59 . Пчелкин В. П. Природные фенольные и липофильные комплексы хлорогеновой кислоты / В. П. Пчелкин // Хим.-фармацевт. журн. — 2003. — № 1. — С. 27–29.

60. Капитанов А.Б. Каротиноиды как антиоксидантные модуляторы клеточного метаболизма / А.Б. Капитанов, А.М. Пименов // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, Вып. 2. – С. 179–193.

61 . Carotenoids as scavengers of free radicals in Fenton reaction: antioxidants or pro-oxidants/ N.E. Polyakov [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – V. 31, № 3. – P. 398–404.

62. Комендар В. І. Лікарські рослини Карпат / В. І. Комендар. – Ужгород : Карпати, 1971. – 246 с.

63. Le Flock E (1983). Contribution a une etude Ethnobotanique de la flore tunisienne, Ed. Imprimerie officielle de la republique tunisienne, Tunis, Tunisia.

64. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications / D. M. Kasote, S. S. Katyare, M. V. Hegde [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2015. – Vol. 11, № 8. – P. 982–991

65. Igwenyi I. O. Phytochemical Analysis and Vitamin Composition of *Irvingia Gabonensis* and *Citrullus Colocynthis* / I. O. Igwenyi // IOSR-JPBS. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 37–40