

УДК 615.451.1+582.688.33

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.249>

Г. Ю. СТАРЧЕНКО

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

АНТИДЕПРЕСИВНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ *CALLUNA VULGARIS* L. (HULL.)

Актуальність. На теперішній час проблема тривожності набуває все більшої актуальності, що пов'язано зі змінами в соціальній сфері, напруженістю ритму життя та іншими факторами, тому актуальним є дослідження нових лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини з протитривожною та антидепресивною дією. Перспективним для дослідження видом родини Вересові (*Ericaceae*) є верес звичайний (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.), який використовується в багатьох країнах світу як джерело седативних, протизапальних та антимікробних засобів.

Метою було дослідження впливу водно-спиртового та водного екстрактів трави вересу звичайного на поведінково-емоційні реакції в тестах «Порсолта» та «Підвішування за хвіст».

Матеріали та методи. Вивчено антидепресивну дію екстрактів трави вересу звичайного в тестах «Підвішування за хвіст» та «Порсолта».

Результати та їх обговорення. В тесті «Підвішування за хвіст» при введенні тваринам екстрактів ЕТВ-Вс та ЕТВ-В зменшувалася сумарний час іммобільності. Латентний період першого зависання при введенні екстракту ЕТВ-Вс був в 1,25 рази коротшим за контроль. Сумарна іммобільність при введенні ЕТВ-Вс була найменшою (32,57 с). В тесті «Порсолта» екстракт трави вересу звичайного ЕТВ-Вс проявляє найбільшу антидепресивну активність на 1-й та 3-й день експерименту, про що свідчить найбільше число активного плавання (190,29 с та 99,57 с) та найменший час іммобілізації (13,71 с та 15,14 с). Час пасивного плавання при введенні екстракту трави вересу звичайного ЕТВ-Вс був найменшим в 1-й день експерименту (156 с).

Висновки. Встановлено, що водний та водно-спиртовий екстракти трави вересу звичайного володіють антидепресивною дією і перевершують за активністю екстракт звіробію.

Ключові слова: верес звичайний; трава; водний та водно-спиртовий екстракти; антидепресивна активність

G. Starchenko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Antidepressant activity of *Calluna vulgaris* L. (Hull.) herb extracts

Topicality. Today, anxiety is becoming more urgent, due to the changes in social sphere, the intensity of life rhythm and other factors. Therefore, it is relevant to research new medicines based on medicinal herbal raw materials with anti-anxiety and antidepressant effects. The common heather (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.) as a prospective species for the *Ericaceae* family, is also used in many countries as a source of sedative, anti-inflammatory and antimicrobial agents.

Aim. To investigate the water-alcohol and water extracts effect of heather grass on behavioral and emotional reactions in "Porsolt tests" and "Tail suspension test".

Materials and methods. The antidepressant effect of *Calluna vulgaris* L. extracts in "Tail suspension test" and "Porsolt's" test studied.

Results and discussion. In the "Tail suspension test" when the animals were administered with water-alcohol and water extracts, the total time of immobilization was reduced. The latent period of the first freezing during the introduction of water-alcohol extract was 1.25 times shorter than control. The latent period was longer in 1.14 times the control when the aqueous extract was administered. The total immobility at the administration of water-alcohol extract was the smallest (32.57 s). In the "Porsolt's test" the water-alcohol extract of the *Calluna vulgaris* (L.) herb exhibits the highest antidepressant activity on the 1st and 3rd day of the experiment, as evidenced by the largest number of active swimming (190.29 s and 99.57 s) and the least time of immobilization (13.71 s and 15.14 s).

Conclusions. Passive swimming time during the administration of the water-alcohol extract of the *Calluna vulgaris* (L.) herb was the smallest on the 1st day of the experiment (156 s). It has been established that water and water-alcohol extracts of *Calluna vulgaris* L. herb have antidepressant effect and are superior in activity to St. John's wort.

Key words: *Calluna vulgaris* L.; water and water-alcohol extracts; antidepressants; "Tail suspension test"; "Porsolt's" test

Г. Ю. Старченко

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Антидепрессивная активность экстрактов из травы *Calluna vulgaris* L. (Hull.)

Актуальность. На сегодня проблема тревожности приобретает все большую актуальность, что связано с изменениями в социальной сфере, напряженностью ритма жизни и другими факторами. Поэтому актуальным является исследование новых лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья с противотревожным и антидепрессивным действием. Перспективным для исследования видом семьи Вересковые (*Ericaceae*) является вереск обыкновенный (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.), который используется во многих странах мира как источник седативных, противовоспалительных и противомикробных средств.

Целью было исследование влияния водно-спиртового и водного экстрактов травы вереска обыкновенного на поведенчески-эмоциональные реакции в тестах «Порсолта» и «Подвеска за хвост».

Матеріали і методи. Изучено антидепресивное действие экстрактов травы вереска обыкновенного в тестах «Подвеска за хвост» та «Порсолта».

Результаты и их обсуждение. В тесте «Подвеска за хвост» при введении животным экстрактов ЭТВ-Вс и ЭТВ-В уменьшалось суммарное время иммобильности. Латентный период первого зависания при введении экстракта ЭТВ-Вс был в 1,25 раза короче, чем контроль. Суммарная иммобильность при введении ЭТВ-Вс была наименьшей (32,57 с). В тесте «Порсолта» экстракт травы вереска обыкновенного ЭТВ-Вс проявляет наибольшую антидепресивную активность в 1-й и 3-й день эксперимента, о чем свидетельствует большое число активного плавания (190,29 с и 99,57 с) и наименьшее время иммобилизации (13,71 с и 15,14 с). Время пассивного плавания при введении экстракта травы вереска обыкновенного ЭТВ-Вс было наименьшим в 1-й день эксперимента (156 с).

Выводы. Установлено, что водный и водно-спиртовой экстракты травы вереска обыкновенного обладают антидепресивным действием и превосходят по активности экстракт зверобоя.

Ключевые слова: вереск обыкновенный; водный и водно-спиртовой экстракты; антидепрессанты; тест «Порсолта»; тест «Подвешивание за хвост»

ВСТУП

На теперішній час проблема тривожності набуває все більшої актуальності, що пов'язано зі змінами в соціальній сфері, напруженістю ритму життя та іншими факторами. За статистикою ВООЗ (2017) на першому місці за поширеністю у світі є депресія, на яку страждає близько 300 млн людей, на другому – біполярний розлад. В Україні на депресію страждає 6,3 % населення. Особливої уваги заслуговують труднощі адекватного вибору і проведення терапії при тривожних та панічних розладах, а також практично відсутній асортимент ліків рослинного походження, які володіють протитривожними та антидепресивними властивостями [1]. Тому актуальним є дослідження нових лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини із протитривожною та антидепресивною дією. Перспективним для дослідження видом родини Вересові (*Ericaceae*) є верес звичайний (*Calluna vulgaris* (L.) Hull.), який використовується в багатьох країнах світу як джерело седативних, проти-запальних та антимікробних засобів [2]. Наявність у сировині вересу звичайного значної кількості різних груп біологічно активних речовин, які проявляють різноманітну фармакологічну активність, недостатньо вивчений склад окремих груп, відсутність методик їх аналізу вказують на можливість проведення наукових досліджень та отримання лікарських засобів з протитривожною та антидепресивною активністю, що є актуальним для сучасної фармації та медицини [3, 4].

Метою було дослідження впливу водно-спиртового та водного екстрактів трави вересу звичайного на поведінково-емоційні реакції в тестах «Порсолта» та «Підвішування за хвіст».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З трави вересу звичайного були одержані екстракти. Для виділення БАР з трави проводили подрібнення сировини до розміру частинок 0,25-2,5 мм та екстрагування водою очищеною та 70 % етанолом при температурі 80-90 °С впродовж 30 хв. Оптимальне співвідношення між сировиною та екстрагентами становило 1 : 10. Повнота виділення БАР досягалася при

трикратній екстракції. Враховуючи встановлені параметри, методом мацерації при температурі 80-90 °С впродовж 30 хв та шляхом сублімаційного висушування одержані сухі екстракти з трави вересу звичайного: ЕТВ-В (екстрагент – вода очищена), ЕТВ-Вс (екстрагент – 70 % етанол). Максимальний вихід екстрактивних речовин (16,64 %) спостерігали при екстракції 70 % етанолом [5].

Експерименти з оцінки антидепресивних властивостей екстрактів проведено на 35 білих нелінійних статевозрілих мишах – самцях масою 18-20 г, вирощених у розпліднику віварію ІФНМУ, які були стандартизовані за фізіологічними і біохімічними показниками та знаходились згідно з вимогами санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні та з дотриманням гуманного відношення до лабораторних тварин. Тварин утримували у стандартних санітарних умовах при температурі 20-24 °С, вологості 50-55 %, при природному світловому режимі «день-ніч» у пластикових клітках по 7 тварин у кожній на збалансованому до діючих норм харчовому раціоні. Дослідження проводили у літній період з 10:00 по 19:00 год. Дослідження, догляд за тваринами та маніпуляції проведені одним постійним експериментатором. За годину до дослідження тварин позбавляли їжі та води. Експерименти проводили відповідно до методичних рекомендацій «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [6]. Тварини були розділені на 5 груп по 7 тварин у кожній. Тварини 1, 2 і 3 групи одержували ЕВ-Вс, ЕВ-В та препарат порівняння – екстракт звіробою внутрішньоочередивно в дозі 50 мг/кг маси тіла. Введення фітопрепаратів починали за 5 діб до дослідження, на 5-у добу – за 30 хв до експерименту. Тварини контрольної групи (4 група) отримували еквівалентну кількість води очищеної. Інтактні тварини (5 група) були взяті в експеримент для морфолого-анатомічного дослідження.

Різні тести можуть бути по різному чутливі до тих чи інших доз лікарських засобів, а модельована депресія носить гетерогенний характер, тому в роботі використані тести «Порсолта» та «Підвішування за хвіст», які належать до групи поведінкових методів вивчення фармакологічної активності психо-

тропних засобів. Вони дозволяють виявити загальну депримуєчу або стимулюєчу дію препарату на центральну нервову систему і широко використовуються для оцінки транквілізуючого, нейролептичного та антидепресивного ефектів [7, 8].

Статистичну обробку результатів проводили методом парних порівнянь з використанням непараметричного критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні при вірогідності помилкового висновку, який не перевищує 5 % ($p \leq 0,05$) [9].

Методика поведінкового відчаю (безпомічності) за методом Порсолта є базисною моделлю оцінки антидепресантів. Суть методу полягає в тому, що тварину поміщали у скляний циліндр діаметром 20 см і висотою 40 см, на 1/3 заповнений водою з температурою 27 ± 1 °C. У воді тварини починають проявляти бурхливу рухову активність, направлену на пошук виходу із неприємної ситуації. Потім тварини залишають спроби вибратися із посудини і зависають у воді в характерній позі, залишаючись повністю нерухомими або здійснюють незначні рухи, необхідні для підтримки голови над поверхнею води. Показниками вираженості депресивного стану за даним тестом є довготривала нерухомість тварин (імобілізація).

У тесті поведінкового відчаю після активних спроб позбавитися неприємної ситуації у тварин настає стадія імобілізації, яка відображає депресивний стан. Стан імобілізації оцінюють візуально з визначенням її тривалості впродовж 6-10 хв спостереження [10]. Речовини з антидепресивною активністю полегшують цей стан, зменшуючи тривалість імобілізації [11]. Тварини, змушені тривало плавати без можливості вибратися з води, після початкового періоду активних спроб зазвичай різко знижують свою активність до мінімуму, необхідного тільки для утримування

голови на поверхні. При цьому стадія імобільності або «зависання» інтерпретується як прояв «відчаю» [12]. Тривалість експерименту – 6 хв, впродовж яких реєстрували латентний період першого «зависання» (імобільність понад 5 с) і загальний час імобільності, що інтерпретується як прояв відчаю (депресивності). Під імобільністю мають на увазі повну відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді. Фіксували тривалість активного плавання (енергійні рухи всіма лапами з активним переміщенням), пасивного плавання (слабкі гребки лапами, необхідні для підтримки тіла на плаву) та імобілізації (відсутність плавальних рухів) [13].

Тест «Підвішування за хвіст» дозволяє швидко і надійно оцінити депресивну поведінку мишей. Впродовж 6 хв спостерігали за поведінкою піддослідних тварин і реєстрували час імобільності (нерухоме зависання) [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тест «Порсолта». Антидепресивний ефект досліджуваних екстрактів досліджували за зменшенням тривалості імобільності, часу пасивного плавання, збільшенням латентного часу першого зависання та часу активного плавання. В умовах тесту «Порсолта» введення досліджуваних екстрактів впливає на антидепресивність досліджуваних тварин.

Результати проведених досліджень наведені в табл. 1.

Так, у тварин I групи в 1-й день дослідження латентний період першого зависання був в 1,18 рази меншим за контроль та більшим в 1,07 рази в порівнянні з тваринами III групи. На 3-й день експерименту у тварин I групи подовжувався латентний період першого зависання та був в 1,10 рази більшим за контроль,

Таблиця 1

ОЦІНКА ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ТВАРИН В УМОВАХ ТЕСТУ «ПОРСОЛТА»

| Групи тварин | | Латентний період першого зависання | Активне плавання, с | Пасивне плавання, с | Загальний час імобілізації, с | Число нирянь |
|------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------|
| I група | 1 день дослідження | 3,47 ± 0,46* | 190,29 ± 0,17* | 156 ± 0,86* | 13,71 ± 0,10** | 3,43 ± 0,06** |
| II група | | 3,23 ± 0,46* | 93,43 ± 0,12** | 217,71 ± 0,01** | 48,86 ± 0,11* | 2,43 ± 0,28** |
| III група | | 3,25 ± 0,39* | 136,14 ± 0,73* | 156,14 ± 0,73* | 67,71 ± 0,23* | 0,14 ± 0,10* |
| Контроль | | 4,09 | 157,14 | 177 | 25,86 | 1,86 |
| Інтактні тварини | | 3,07 | 98 | 201 | 61 | 1,29 |
| I група | 3 день дослідження | 3,73 ± 0,75* | 99,57 ± 0,11** | 245,29 ± 0,55** | 15,14 ± 0,46** | 0,86 |
| II група | | 2,98 ± 0,49** | 83,29 ± 0,61** | 226,71 ± 0,17* | 50 ± 0,31* | 0 |
| III група | | 3,85 ± 0,61* | 58,71 ± 0,61* | 263,29 ± 0,86* | 38 ± 0,49* | 0 |
| Контроль | | 3,4 | 71,14 | 263,43 | 25,43 | 0,14 |
| Інтактні тварини | | 2,4 | 78,86 | 141,57 | 107 | 2,43 |
| I група | 5 день дослідження | 2,89 ± 0,34* | 72,14 ± 0,17* | 215 ± 0,39* | 62,14 ± 0,61** | 0,57 |
| II група | | 3,26 ± 0,60*** | 45,29 ± 0,02* | 260,14 ± 0,12* | 45 ± 0,34** | 0,14 |
| III група | | 2,22 ± 0,31* | 58,57 ± 0,02* | 215,14 ± 0,39* | 86,29 ± 0,17* | 0,57 |
| Інтактні тварини | | 3,15 | 34,14 | 297 | 43,14 | 0 |

Примітка: n – кількість тварин; * – достовірність відхилень по відношенню до даних контрольної групи;

** – достовірність відхилень по відношенню до даних групи порівняння ($p \leq 0,05$).

але меншим в 1,03 рази в порівнянні з тваринами III групи. На 5-й день експерименту у тварин I групи зменшувався латентний період першого зависання та був в 1,22 рази меншим за контроль, але більшим в 1,30 рази в порівнянні з тваринами III групи. У тварин II групи в 1-й день дослідження латентний період першого зависання був в 1,27 рази меншим за контроль та в 1,00 раз – до тварин III групи. На 3-й день експерименту у тварин II групи латентний період першого зависання був в 1,14 рази меншим за контроль і в 1,29 рази – до тварин III групи. На 5-й день експерименту у тварин II групи латентний період першого зависання був в 1,08 рази меншим за контроль, але більшим в 1,47 рази у тварин III групи.

Сумарний час активного плавання в 1-й та 3-й день дослідження у тварин I групи був найбільшим (190,29 с та 99,57 с) і в 1,21 рази більшим за контроль та в 1,40 рази – у тварин III групи та в 1,40 рази більшим за контроль та в 1,70 рази до тварин III групи на 3-й день дослідження. На 5-й день експерименту у тварин I групи спостерігалось зменшення сумарного часу активного плавання в 1,79 рази в порівнянні з контролем та збільшення в 1,23 рази в порівнянні з тваринами III групи. Сумарний час активного плавання в 1-й день дослідження у тварин II групи був у 1,68 рази меншим за контроль та в 1,46 рази меншим, ніж у тварин III групи. На 3-й день дослідження у тварин II групи спостерігалось збільшення активного плавання в 1,17 рази за контроль та в 1,42 рази до тварин III групи. На 5-й день експерименту у тварин II групи спостерігалось зменшення сумарного часу активного плавання в 2,85 рази в порівнянні з контролем та в 1,29 рази стосовно тварин III групи.

Сумарний час пасивного плавання у тварин I групи в 1-й день дослідження був найменшим (156 с) та був в 1,13 рази меншим за контроль та в 1 раз – до тварин III групи. У тварин II групи збільшувався сумарний час пасивного плавання в 1,23 рази за контроль та в 1,34 рази щодо тварин III групи. На 3-й день експерименту сумарний час пасивного плавання у тварин II групи був найменшим (226,71 с) та був в 1,16 рази меншим за контроль та щодо тварин III групи. У тварин I групи час пасивного плавання був в 1,07 рази меншим за контроль та до тварин III групи. На 5-й день дослідження сумарний час пасивного плавання у тварин I групи був в 1,30 рази більшим за контроль та в 1 раз меншим у порівнянні з тваринами III групи. У тварин II групи збільшувався час пасивного плавання в 1,37 рази в порівнянні з контролем та в 1,21 рази щодо тварин III групи. Загальний час іммобілізації в 1-й та 3-й день дослідження у тварин I групи був найменшим (13,71 с та 15,14 с) і був в 1,89 рази меншим за контроль та в 4,94 рази в порівнянні з тваринами III групи та в 1,68 раз меншим за контроль та в 2,51 рази в порівнянні з тваринами III групи на 3-й день дослідження. На 5-й день експерименту у тварин I групи спостерігалось збільшення часу іммобілізації

в 1,53 рази в порівнянні з контролем та зменшення в 1,39 рази в порівнянні з тваринами III групи. Загальний час іммобілізації в 1-й день дослідження у тварин II групи був у 1,89 рази більшим за контроль та в 1,39 рази меншим у порівнянні з тваринами III групи. На 3-й день дослідження у тварин II групи спостерігалось збільшення загального часу іммобілізації в 1,97 рази за контроль та в 1,32 рази щодо тварин III групи. На 5-й день експерименту у тварин II групи загальний час іммобілізації був в 1,10 рази більшим у порівнянні з контролем та в 1,92 рази меншим у порівнянні з тваринами III групи.

Отже, водно-спиртовий екстракт трави вересу звичайного проявляє найбільшу антидепресивну активність в 1-й та 3-й день експерименту, про що свідчить найбільше число активного плавання та найменший час іммобілізації. Час пасивного плавання при введенні водно-спиртового екстракту трави вересу звичайного був найменшим в 1-й день експерименту.

Тест «Підвішування за хвіст». Антидепресивний ефект досліджуваних екстрактів оцінювали за збільшенням латентного періоду першого зависання тварин та за зменшенням сумарного часу іммобільності. В умовах тесту «Підвішування за хвіст» введення досліджуваних екстрактів впливає на депресивність тварин. Латентний період першого зависання у I групі тварин був в 1,25 рази коротшим за контроль та в 1,48 рази коротшим щодо тварин III групи. У тварин II групи латентний період був довшим в 1,14 рази за контроль та коротшим в 1,03 рази в порівнянні з тваринами III групи. Сумарна іммобільність у I групі тварин була найменшою (32,57 с) і в 1,25 рази меншою за контроль та в 2,20 рази щодо тварин III групи. Сумарна іммобільність тварин II групи була в 1,21 рази більшою за контроль та в 1,46 рази меншою в порівнянні з тваринами III групи. Результати проведених досліджень наведені в табл. 2.

Отже, у тварин I та II групи зменшувався сумарний час іммобільності в порівнянні з тваринами III групи. Це означає, що водний та водно-спиртовий екстракти можуть проявляти антидепресивні властивості.

Таблиця 2

ПОВЕДІНКА ТВАРИН В УМОВАХ ТЕСТУ «ПІДВІШУВАННЯ ЗА ХВІСТ»

| Групи тварин | Сумарна іммобільність, с | Латентний період першого зависання, с |
|------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| I група | 32,57 ± 0,34** | 2,67 ± 0,34** |
| II група | 49,00 ± 1* | 3,82 ± 0,61* |
| III група | 71,57 ± 0,49* | 3,94 ± 1,00* |
| Контроль | 40,57 | 3,35 |
| Інтактні тварини | 36,38 | 3,54 |

Примітка: n – кількість тварин; * – достовірність відхилень по відношенню до даних контрольної групи;
** – достовірність відхилень по відношенню до даних групи порівняння (p ≤ 0,05).

ВИСНОВКИ

Дослідження психофармакологічних властивостей екстрактів трави вересу звичайного виявили їх антидепресивну активність. Найбільш виражену антидепресивну дію виявив водно-спиртовий екстракт,

що пов'язано зі зниженням переважно актуальної тривоги. За антидепресивною активністю водно-спиртовий екстракт трави вересу звичайного перевищує дію екстракту звіробою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Пат. на корисну модель 124993 Україна, МПК (2018.01), А 61 К 36/00, А 61 Р 25/00. Засіб з протитривожною активністю / Старченко Г. Ю., Грицик А. Р., Винник М. І., Іваночко В. М. № у 2017 11809 ; заявл. 04.12.17 ; опубл. 25.04.18, Бюл. № 8.
2. Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзінський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
3. Phytochemistry of heather (*Calluna vulgaris* (L.) Hull) and its altitudinal alteration / M. Monschein, J. Iglesias Neira, O. Kunert, F. Bucar // *Phytochemistry Rev.* – 2010. – 9 (2). – P. 205–215. <https://doi.org/10.1007/s11101-009-9153-5>
4. The phytochemical and bioactivity profiles of wild *Calluna vulgaris* L. flowers (Article) / F. Rodrigues, T. Moreira, D. Pinto et al. // *Food Res. International.* – 2018. – Vol. 111. – P. 724–731. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.012>
5. Телішевська, Г. Ю. Одержання і стандартизація екстрактів вересу звичайного / Г. Ю. Телішевська, А. Р. Грицик // *Укр. вісник психоневрол.* – 2012. – Т. 20. – Вип. 2 (71). – С. 63–64.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. чл.-кор. НАНУ України О. В. Стефанова. – К., 2001. – С. 334–339.
7. Фітохімічне вивчення рідкого екстракту трави кропиви собачої та дослідження його психотропної активності / Є. А. Романенко, О. М. Кошовий, А. М. Комисаренко, С. Ю. Штриголь // *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* – 2015. – Вып. 24, № 5. – С. 212–217.
8. Цеменко К. В. Оцінка емоційно-поведінкової реактивності у щурів після введення комплексу брусниці звичайної в комбінації з аргініном / К. В. Цеменко, І. В. Кіреєв, О. М. Кошовий // *Укр. біофармац. журн.* – 2019. – № 1 (58). – С. 50–54. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.210>
9. Бондаренко В. Г. Теорія ймовірностей і математична статистика / В. Г. Бондаренко, І. Ю. Канівська, С. М. Парамонова. – Ч. 1. – К. : НТУУ «КПІ», 2006. – 125 с.
10. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В. Н. Каркищенко, Г. Д. Капанадзе, С. Е. Деньгина, Н. В. Станкова // *Биомедицина.* – № 1. – 2011. – С. 72–74.
11. Психотропные эффекты бензимидазола в экспериментальных моделях стресса у крыс / Т. В. Гамма, И. В. Епишкин, И. И. Коренюк и др. // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия».* – 2009. – Т. 22 (61), № 2. – С. 16–23.
12. Мамылина, Н. В. Структура и параметры плавательного поведения животных, перенесших эмоционально-болевого стресс / Н. В. Мамылина, А. Ю. Янов // *Современная медицина : актуальные вопросы : сб. ст. по матер. II междунар. науч.-практ. конф.* – Ч. I. – Новосибирск : СибАК, 2011. – С. 19–23.
13. Behavioral animal models of depression / YAN Hua-Cheng, CAO Xiong, Manas Das, ZHU Xin-Hong, GAO Tian-Ming // *Neurosci. Bull.* – 2010. – № 26 (4). – P. 327–337. <https://doi.org/10.1007/s12264-010-0323-7>
14. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre // *Eur. J. Pharmacol.* – 1978. – № 47. – P. 379–391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)

REFERENCES

1. Starchenko, G. Yu., Gritsik, A. R., Vinnik, M. I., Ivanochko, V. M. (2017). Patent 124993 Ukraine, Zasiб z protytryvozhnoiu aktyvnistiu. MPK (2018.01), A61K 36/00, A61P 25/00. № u 2017 11809.
2. Hrodzinskyi, A. M. (1990). Likarski roslynny: Entsyklopedychnyi dovidnyk. Kyiv, 544.
3. Monschein, M., Iglesias Neira, J., Kunert, O., & Bucar, F. (2009). Phytochemistry of heather (*Calluna vulgaris* (L.) Hull) and its altitudinal alteration. *Phytochemistry Reviews*, 9 (2), 205–215. <https://doi.org/10.1007/s11101-009-9153-5>
4. Rodrigues, F., Moreira, T., Pinto, D., Pimentel, F. B., Costa, A. S. G., Nunes, M. A., ... Oliveira, M. B. P. P. (2018). The phytochemical and bioactivity profiles of wild *Calluna vulgaris* L. flowers. *Food Research International*, 111, 724–731. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.012>
5. Telishevska, H. Yu., Hrytsyk, A. R. (2012). Ukrainyski visnyk psikhonevrolohii, 20 (2 (71)), 63–64.
6. Stefanov, A. (2001). Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Kyiv: Avicena, 334–339.
7. Romanenko, Ye. A., Koshoviy, O. M., Komisarenko, A. M., Shtryhol, S. Yu. (2015). Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka, 24(5), 212–217.
8. Tsemenko, K., Kireyev, I., & Koshoviy, O. (2019). Evaluation of emotional-behavioral reactivity in rats after the introduction of cranberries common complex in combination with arginine. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1 (58), 50–54. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.210>
9. Bondarenko, V. H., Kanivska, I. Yu., Paramonova, S. M. (2006). Teoriia ymovirnostei i matematychna statystyka, 1. Kyiv : NTUU "KPI", 125.
10. Karkyshchenko, V. N., Kapanadze, H. D., Denhyna, S. E., Stankova, N. V. (2011). *Byomeditsyna*, 1, 72–74.
11. Gamma, T. V., Epiшкиn, I. V., Korenjuk, I. I., Ablaeva, U. D., Repetij, M. I., Husainov, D. R., Katjushina, O. V. (2009). *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Serija «Biologija, himija»*, 22 ((61) 2), 16–23.
12. Mamylyna, N. V., Janov, A. Ju. (2011). *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy: sbornik stattej po materialam II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Novosibirsk : SibAK*, 19–23.
13. Yan, H.-C., Cao, X., Das, M., Zhu, X.-H., & Gao, T.-M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neuroscience Bulletin*, 26 (4), 327–337. <https://doi.org/10.1007/s12264-010-0323-7>
14. Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47 (4), 379–391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)

Відомості про авторів:

Старченко Г. Ю., асистент кафедри фармації, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: gavrangalya@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-0838>

Information about authors:

Starchenko G., Assistant of the Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: gavrangalya@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-0838>

Сведения об авторах:

Старченко Г. Ю., ассистент кафедры фармации, Ивано-Франковский национальный медицинский университет.

E-mail: gavrangalya@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-0838>

Надійшла до редакції 04.11.2019 р.