

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.322/615.254.1

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.28

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *PRUNELLA* (LAMIACEAE)

© Шамилов А.А., Поздняков Д.И., Гарсия Е.Р., Черников М.В.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д.11.**Резюме*

Цель. В условиях эксперимента оценить диуретическое действие и влияние на электролитный состав сыворотки крови сухих остатков из водно-спиртовых и водных извлечений, полученных из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L.

Методика. Работа выполнена на крысах-самцах Wistar, которым за 30 мин. до водной нагрузки вводили исследуемые сухие остатки из водно-спиртовых и водных извлечений в дозе 100 мг/кг в объеме 2,5% от массы тела и референтные препараты: фуросемид в дозе 10 мг/кг (таблетки, *per os*) и спиронолактон в дозе 25 мг/кг (капсулы, *per os*). Далее по истечении 6 ч. у крыс регистрировали объем выделившийся мочи и осуществляли забор крови с целью определения концентрации ионов натрия, калия, магния и кальция.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что в ряду изучаемых сухих остатков из извлечений наиболее выраженной диуретической активностью обладают сухие остатки из водных извлечений, полученные из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., на фоне введения которых объем отделяемой мочи у крыс увеличился (по отношению к интактным животным) в 3,9 раза ($p < 0,05$); 3,7 раза ($p < 0,05$) и 4,1 раза ($p < 0,05$), соответственно. При этом при применении исследуемых сухих остатков из водных извлечений относительно интактных животных отмечено снижение концентрации ионов натрия и кальция, сопровождаемое повышением содержания магния и калия в сыворотке крови. Стоит отметить, что при введении крысам сухих остатков из водно-спиртовых извлечений из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. статистически значимых изменений изучаемых параметров в сравнении с интактной группой животных не установлено.

Заключение. Сухие остатки из водных извлечений, полученные из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., обладают диуретической активностью с сохранением сывороточной концентрации ионов магния и калия, сопоставимой с таковой у спиронолактона.

Ключевые слова: диуретики, черноголовка, растительные извлечения, электролиты

DIURETIC ACTIVITY OF THE *PRUNELLA* GENUS (LAMIACEAE) REPRESENTATIVES

Shamilov A.A., Pozdnyakov D.I., Garsiya E.R., Chernikov M.V.

*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute -branch of the Volgograd state medical University, 11, Kalinina Ave, 357532, Pyatigorsk, Russia**Abstract*

Objective. Under experimental conditions, to evaluate the diuretic properties and the effect on the electrolyte composition of blood serum of ethanol and water extracts obtained from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb.

Methods. The study was performed on male Wistar rats, which 30 minutes before the water load were administered the test-extracts at a dose of 100 mg/kg to 2.5% of body weight and reference drugs: furosemide at a dose of 10 mg/kg and spironolactone at a dose of 25 mg/kg. After 6 hours, the volume of urine released in the rats was recorded and blood was collected to determine the concentration of sodium, potassium, magnesium and calcium ions.

Results. During the study, it was found that among of the test-extracts, the most pronounced diuretic properties are water extracts obtained from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb, against the background of which administration the volume of urine in rats increased (in relation to intact animals) by 3.9 times ($p < 0.05$); 3.7 times ($p < 0.05$) and 4.1 times ($p < 0.05$), respectively. At the same time, when using the test water extracts relative to intact animals, there was a decrease in the concentration of sodium and calcium ions, accompanied by an increase in the content of magnesium, and potassium in the blood serum was noted. It is worth noting that when ethanol extracts from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb were administered to rats, no statistically significant changes in the studied parameters were found in comparison with the intact group of animals.

Conclusion. Water extracts obtained from *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. and *Prunella grandiflora* L. herb have a diuretic activity with the preservation of serum concentrations of magnesium and potassium ions, comparable to those of spironolactone.

Keywords: diuretics, *Prunella*, plant extracts, electrolytes

Введение

Отек, как патологический процесс, возникает при многих заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, рак, хроническая почечная недостаточность. Консервативное лечение отеков сводится к ограничению потребления натрия, либо к назначению диуретических препаратов. У большинства пациентов отечный синдром достаточно легко купируется нормализацией рациона питания в сочетании с петлевым, тиазидным или тиазидоподобным диуретиком [16]. Однако некоторые пациенты резистентны к проводимой диетической коррекции и лечению диуретиками. У данной категории пациентов, как правило, отмечается диуретическая резистентность, определяемая как неспособность достичь терапевтически желаемого снижения отека при применении максимальной терапевтической дозы диуретика [11]. Причинами появления диагноза (лимфатический или венозный отек); несоблюдение диеты (ограничение потребления натрия); неадекватная доза диуретического препарата, либо уменьшение его биодоступности; компенсаторное увеличение реабсорбции натрия в отделах нефрона, в которых действие назначаемого диуретика незначительно; ухудшение почечного кровотока [9]. Диуретическая резистентность обычно устраняется комбинированным применением диуретиков разных типов, что может увеличить лекарственную нагрузку на пациента [7]. Однако, несмотря на существующую резистентность, диуретики являются препаратами первой линии для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от возраста, пола и индивидуальных особенностей пациента. Диуретики устраняют клинические симптомы хронической сердечной недостаточности быстрее, чем любые другие средства терапии. Диуретические препараты позволяют уменьшить периферический отек в течение нескольких часов или дней, тогда как клинические эффекты сердечных гликозидов, ингибиторов АПФ или β -адреноблокаторов могут реализоваться через недели или месяцы лечения [8]. Кроме того, диуретики показывают существенный уровень терапевтической эффективности при лечении асцита, ассоциированного с циррозом печени. При этом для достижения необходимого клинического результата достаточно 3-4 дней лечения [13]. Однако синтетические диуретики, несмотря на высокий уровень клинической эффективности, обладают неблагоприятным токсическим профилем, что диктует необходимость поиска альтернативных средств для лечения отечного синдрома. На сегодняшний день установлено, что фитопрепараты, содержащие флавоноиды и полисахариды, способны оказывать выраженное и пролонгированное диуретическое действие без появления сопутствующих нежелательных лекарственных реакций [2]. В работе *Gayoung Lee, et.al., 2019* показано, что применение поликомпонентного диуретического препарата в форме настоя уменьшало выраженность фуросемид-резистентного отека у пациента 64-х лет с циррозом печени при сохранении сопутствующей фармакотерапии урсодезоксихолевой кислотой, амлодипином, рифамиксином и пиоглиптоном [14]. Таким образом, можно предположить актуальность экспериментальных исследований, направленных на расширение спектра диуретических средств растительного происхождения.

Род черноголовка (*Prunella* L.) включает в себя приблизительно 15 видов. Черноголовка обыкновенная (*Prunella vulgaris* L.) используется как противовоспалительное, антисептическое, гемостатическое, спазмолитическое, антипиретическое, карминативное, отхаркивающее, адаптогенное средство. Черноголовка разрезная (*Prunella laciniata* L.) применяется при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и для лечения злокачественных опухолей. Черноголовка крупноцветковая (*Prunella grandiflora* L.) обладает антибактериальной,

противовоспалительной, противовирусной, ранозаживляющей, бронхолитической активностью [1]. В тоже время, богатый состав биологически активных веществ видов *Prunella*, представленный фенолкарбоновыми кислотами и их производными, флавоноидами, дубильными веществами, жирными кислотами, антоцианами, сесквитерпеноидами, кумаринами, углеводами, эфирными маслами, иридоидами и сапонидами [4] является предпосылкой к наличию диуретической активности у извлечений, полученных из сырья представителей рода *Prunella*. Однако, в условиях эксперимента оценка диуретической активности данных экстрактов не проводилась и, таким образом, новизна данного исследования состояла в первые проведенном фармакологическом скрининге диуретической активности водных и водно-этанольных извлечений (полученных экстракцией 40%; 70% и 95% этанолом) из сырья трех представителей рода *Prunella*: *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., включая оценку влияния данных экстрактов на объем отделяемой мочи у животных и изменение электролитного состава сыворотки крови у крыс в условиях водной нагрузки.

Цель работы – оценить диуретическую активность сухих остатков, полученных из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., в условиях эксперимента.

Методика

Исследование выполнено на 150 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200-220 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» и прошедших двухнедельный карантин. На время проведения эксперимента крысы содержались в макролонных клетках по 5 особей со свободным доступом к воде и пище. Содержание и проводимы с животными процедуры соответствовали международным нормам экспериментальной этики (Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Исследуемые сухие остатки получали из травы видов *Prunella* согласно следующей схеме: около 15,0 г (точная навеска) воздушно-сухого сырья с размером частиц, проходящих сквозь сита с диаметром отверстий 1 мм, экстрагировали 95%, 70%, 40% спиртом этиловым и водой очищенной. Для приготовления различных извлечений из лекарственного растительного сырья брали новую навеску. Экстракцию проводили на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 2 ч. при соотношении сырье:экстрагент 1:50. Охлажденные до комнатной температуры извлечения фильтровали через бумажный фильтр «желтая лента» и концентрировали при пониженном давлении на ротационном испарителе Qyre-2A (Qiyu Industrial (Shanghai) Co., Ltd.) при $40\pm 2^\circ\text{C}$ до получения сухого остатка. Сгущенные извлечения высушивали в термостате (ТС-1/20 СПУ, Россия) при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$. Далее полученные извлечения растворяли в воде очищенной и вводили животным из расчета 100 мг/кг [17]. Выбор вводимых доз был основан на предварительной оценке «острой токсичности» исследуемых сухих остатков, а также анализе литературных данных. При этом были сформированы следующие экспериментальные группы (n=10 в каждой группе): интактные животные (ИЖ); группы крыс, получавших исследуемые извлечения (12 групп), животные, которым вводили референтные препараты – фуросемид в дозе 10 мг/кг («Лазикс» таблетки, «Sanofi», *per os*) [19] и спиронолактон в дозе 25 мг/кг («Верошпирон» капсулы, «Gedeon Richter», *per os*) [15]. Исследуемые сухие остатки и препараты сравнения вводились однократно *per os* через атравматичный зонд в виде тонкодисперсной водной суспензии. Затем по истечении 30 мин. крысам для стимуляции диуреза осуществляли водную нагрузку путем введения изотонического раствора натрия хлорида в объеме 2,5% от массы тела, после чего животных помещали в метаболические клетки и через 6 ч. регистрировали объем выделившейся мочи в мл [1,3]. Кроме того, у крыс по истечении указанного времени осуществляли забор крови из подъязычной вены в объеме 1,5 мл (в пробирки с цитратным наполнением) с последующим получением сыворотки и определением изменения концентрации ионов кальция, натрия, магния и калия. Сыворотку крови получали центрифугированием свежей цитратной крови в режиме 1000g 10 минут (центрифуга Hettich EVA-200). Содержание ионов кальция определяли в реакции комплексообразования с о-крезолфталеинкомплексом, интенсивность окраски которого при 570 нм прямо пропорциональна концентрации свободного кальция в образце. Содержание калия оценивали фотометрически при 578 нм детектированием продуктов реакции между ионами калия и тетрафенилборатом. Изменение концентрации ионов магния оценивали спектрофотометрически при 540 нм регистрацией светопоглощения окрашенного комплекса ионов магния и ксилидилового синего. Содержание ионов натрия в образцах сыворотки крови оценивали спектрофотометрической детекцией окрашенного комплекса осажденных ионов натрия с тиогликолятом при 405 нм. В работе использовали стандартные наборы реактивов для биохимического анализа производства «Ольвекс диагностикум» (Швеция).

Полученные результаты статистически обрабатывали. Данные выражали в виде $M \pm SEM$. Сравнение групп средних осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа с постобработкой Ньюмена-Кейлса при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с применением программного пакета «STATISTICA 6.0». (STA862D175437Q).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведения исследования было установлено, что однократное введение животным фуросемида и спиронолактона увеличивало объем отделяемой мочи по сравнению с интактной группой крыс в 5,1 раза ($p < 0,05$) и 2,5 раза ($p < 0,05$), соответственно (рис.), что подтверждает высокий уровень диуретической активности данных соединений. При этом на фоне применения исследуемых сухих остатков из водно-спиртовых извлечений из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. существенного влияния на диурез у животных не обнаружено (объем мочи через 6 часов с момента введения изучаемых сухих остатков из извлечений статистически значимо не отличался от показателя интактной группы крыс). В тоже время при введении сухих остатков из водных извлечений, полученных из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., объем отделяемой мочи у животных увеличился в сравнении с интактной группой животных в 3,9 раза ($p < 0,05$); 3,7 раза ($p < 0,05$) и 4,1 раза ($p < 0,05$), соответственно, что было сопоставимо с эффектом спиронолактона, но уступало фуросемиду.

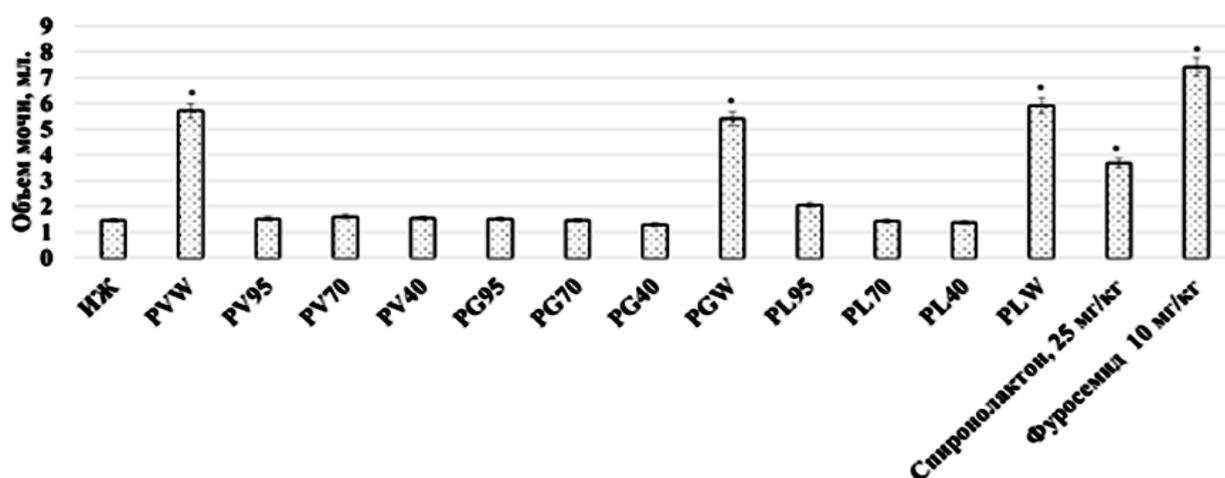


Рис. Влияние исследуемых сухих остатков из извлечений, полученных из представителей рода *Prunella*, и препаратов сравнения на выделяемый объем мочи у крыс после водной нагрузки. ИЖ – группа интактных животных; PVW – группа крыс, получавшая сухой остаток из водного извлечения из *Prunella vulgaris* L.; PV95 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 95%) из *Prunella vulgaris* L.; PV70 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) из *Prunella vulgaris* L.; PV40 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 40%) из *Prunella vulgaris* L.; PGW – группа крыс, получавшая сухой остаток из водного извлечения из *Prunella grandiflora* L.; PG95 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 95%) из *Prunella grandiflora* L.; PG70 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) из *Prunella grandiflora* L.; PG40 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 40%) из *Prunella grandiflora* L.; PLW – группа крыс, получавшая сухой остаток из водного извлечения из *Prunella laciniata* L.; PL95 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 95%) из *Prunella laciniata* L.; PL70 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 70%) из *Prunella laciniata* L.; PL40 – группа крыс, получавшая сухой остаток из водно-спиртового извлечения (экстрагент – спирт этиловый 40%) из *Prunella laciniata* L.; * – статистически значимо относительно интактных животных (критерий Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$)

В последствии при оценке влияния изучаемых сухих остатков из извлечений и референтных препаратов на изменение электролитного состава сыворотки крови (табл.1) было установлено, что на фоне введения животным фуросемида у крыс по отношению к ИЖ группе животных отмечалось уменьшение концентрации кальция на 58,1% ($p<0,05$); калия – на 55,8% ($p<0,05$); магния – на 27,8% ($p<0,05$) и натрия – на 38,7% ($p<0,05$). При этом при применении спиронолактона содержание ионов кальция и натрия уменьшилось на 34,8% ($p<0,05$) и 27,9% ($p<0,05$), соответственно, а концентрация калия и магния, напротив, увеличилась по отношению к аналогичным показателям ИЖ группы крыс на 85,1% ($p<0,05$) и 87,7% ($p<0,05$), соответственно (табл.).

Таблица 1. Влияние исследуемых сухих остатков из извлечений, полученных из представителей рода *Prunella*, и препаратов сравнения на изменение электролитного состава в сыворотке крови у крыс после водной нагрузки

Группа	Кальций, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Натрий, ммоль/л
ИЖ	2,2±0,2	3,6±0,4	0,9±0,01	156,0±7,6
PVW	1,7±0,04*	5,2±0,6*	1,4±0,02*	130,4±9,2*
PV95	2,3±0,1	4,2±0,02	1,2±0,01	141,3±5,6
PV70	2,8±0,02	3,0±0,2	1,2±0,03	147,4±7,6
PV40	2,7±0,04	3,1±0,02	0,9±0,01	157,9±6,7
PGW	1,5±0,01*	4,7±0,2*	1,5±0,03*	122,9±8,8*
PG95	2,6±0,1	2,7±0,02	0,7±0,01	147,7±3,8
PG70	2,1±0,1	3,8±0,1	1,1±0,03	150,89±2,9
PG40	2,23±0,1	3,3±0,2	0,8±0,02	160,4±8,7
PLW	1,6±0,03*	5,7±0,02*	1,1±0,02*	124,1±4,2*
PL95	2,5±0,2	3,78±0,2	1,0±0,03	155,1±4,1
PL70	2,1±0,2	3,0±0,2	1,1±0,04	141,9±3,1
PL40	2,8±0,2	3,1±0,02	1,1±0,03	151,3±4,2
Спиронолактон 25 мг/кг	1,4±0,2*	6,1±0,1*	1,5±0,03*	115,6±5,6*
Фуросемид 10 мг/кг	0,9±0,1*	1,6±0,2*	0,7±0,02*	95,6±9,6*

Примечание: условные обозначения экспериментальных групп аналогичны рисунку 1; * - статистически значимо относительно интактных животных (критерий Ньюмена-Кейлса; $p<0,05$). Во всех остальных случаях $p>0,05$

На фоне введения животным исследуемых сухих остатков из водно-спиртовых извлечений *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. статистически значимых отличий электролитного состава сыворотки крови в сравнении с интактными крысами установлено не было (табл.1). В тоже время при применении сухого остатка из водного извлечения, полученного из *Prunella vulgaris* L., у животных по отношению с ИЖ группой крыс отмечалось снижение концентрации ионов кальция – на 22,7% ($p<0,05$) и натрия – 21,3% ($p<0,05$), а также повышение содержания калия и магния в сыворотке крови на 43,6% ($p<0,05$) и 52,2% ($p<0,05$), соответственно. Аналогичная тенденция изменений ионного состава сыворотки крови у крыс наблюдалась при введении сухого остатка из водного извлечения, полученного из *Prunella grandiflora* L., при этом концентрация кальция и натрия уменьшилась (в сравнении с ИЖ группой животных) на 30,2% ($p<0,05$) и 21,3% ($p<0,05$), соответственно, на фоне повышения содержания калия и магния на 31,1% ($p<0,05$) и 63,3% ($p<0,05$), соответственно (табл.1). В тоже время у крыс, получавших сухой остаток из водного извлечения из *Prunella laciniata* L., относительно интактных животных отмечено повышение концентрации магния на 22,2% ($p<0,05$) и калия – на 57,5% ($p<0,05$), при снижении содержания натрия и кальция на 20,4% ($p<0,05$) и 26,5% ($p<0,05$), соответственно.

В настоящий момент растет научно-практический интерес к использованию фитотерапевтического подхода для поддержания должного уровня жизни и лечения определенного круга пациентов. Одной из таких областей может являться снижение артериального давления в случае развития умеренной гипертонии. Лекарственные препараты для снижения артериального давления представлены различными фармакотерапевтическими группами, к числу которых относятся диуретики [19]. Диуретические средства растительного происхождения, как правило, представлены водными извлечениями из лекарственного растительного сырья *Pimpinella anisum* (плоды); *Daucus carota* (плоды); *Foeniculum vulgare* (плоды); *Petroselinum crispum* (трава); *Portulaca oleracea* (листья и семена); *Tribulus terrestris*

(плоды) и *Physalis Alkekengi* (плоды) [12]. Однако, несмотря на достаточно обширный спектр диуретиков растительного происхождения, количество экспериментальных исследований, направленных на поиск фитопрепаратов диуретического действия продолжает увеличиваться. Данное исследование было посвящено изучению диуретической активности сухих остатков из водных и водно-спиртовых извлечений, полученных из сырья представителей рода *Prunella*: *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. В результате было установлено, что наиболее высокой (в ряду изучаемых экстрактов) диуретической активностью обладают сухие остатки из водных извлечений, которые увеличивали уровень диуреза у животных в 3,9 раза ($p < 0,05$) – сухой остаток из водного извлечения из *Prunella vulgaris* L., 3,7 раза ($p < 0,05$) – сухой остаток из водного извлечения из *Prunella laciniata* L. и 4,1 раза ($p < 0,05$) – экстракт из *Prunella grandiflora* L. В тоже время введение крысам данных сухих остатков из извлечений способствовало сохранению сывроточной концентрации ионов калия и магния, при наличии натрий - и кальций-уретического действия, что косвенно может свидетельствовать о наличии эффекта калийсберегающих диуретиков, сопоставимого со спиронолактоном [9].

В тоже время диуретическое действие сухих остатков из извлечений, полученных из изучаемых представителей рода *Prunella* может быть связано со специфичным составом биологически активных веществ. Установлено, что род *Prunella* характеризуется обильным присутствием полисахаридов (ксилоза, галактоза, галактуроновая кислота) [5], которые в процессе метаболических реакций могут образовывать осмотически активные вещества, нарушающие процесс канальцевой реабсорбции, что определяет величину диуретического действия [18]. Изменение электролитного состава сывротки крови может быть опосредованно микроэлементарным составом извлечений, полученных из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L., которые содержат достаточно высокие концентрации калия и магния (2,1% и 0,2%, соответственно) [5].

Заключение

Проведенное исследование показало, что сухие остатки из водных извлечений из травы *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. в дозе 100 мг/кг при пероральном введении характеризуются потенциально высокой диуретической активностью. При этом, по степени выраженности фармакологической активности изучаемые сухие остатки были сопоставимы с референтным препаратом – спиронолактоном в дозе 25 мг/кг (*per os*), но в то же время уступали фуросемиду в дозе 10 мг/кг (*per os*).

Помимо влияния на объем отделяемой мочи введение изучаемых сухих остатков из водных извлечений из *Prunella vulgaris* L., *Prunella laciniata* L. и *Prunella grandiflora* L. способствовало аналогичному со спиронолактоном изменению электролитного состава сывротки крови (с сохранением концентрации ионов калия и магния), что косвенно может свидетельствовать о наличии у исследуемых извлечений эффекта калийсберегающих диуретиков.

Литература (references)

1. Кодониди М.И., Челомбитко В.А., Евсева О.С. Изучение антиоксидантной активности сырья видов рода черноголовка (*Prunella*) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2012. – С. 140-143. [Kodonidi M. I., Chelombitko V. A., Evseeva O. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmaceuticheskoj produkcii*. Development, research and marketing of new pharmaceutical products. – 2012. – P. 140-143. (in Russian)]
2. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Куркина А.В. и др. нных растений, содержащих флавоноиды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.159. – №3. – С. 348-352. [Kurkin V. A., Zaitseva E. N., Kurkina A.V. i dr. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – T.159. – N3. - P. 348-352. (in Russian)]
3. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К. 2012. 944 с. [Mironov A. N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for conducting preclinical research of medicines. Part one. M: Grif and K, 2012. – 944 p. (in Russian)]
4. Шамилов А.А., Арльт А.В., Ивашев М.Н. Изучение острой токсичности извлечений из сырья черноголовки крупноцветковой // Успехи современного естествознания. – 2013. – №5. – С. 117-118

- [Shalimov A.A., Arlt A.V., Ivashev M.N. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. Success of modern natural science. – 2013. – N5. – P. 117-118. (in Russian)]
5. Шамилов А.А. Анализ полисахаридного, аминокислотного и элементного состава травы черноголовки обыкновенной (*Prunella vulgaris* L.), произрастающей на северном Кавказе // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – №3. – С. 271-277. [Shamilov A. A. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*. Bulletin of the Voronezh state University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2018. – N.3. – P. 271-277. (in Russian)]
 6. Asif M. Diuretic activity of aqueous extract of *Nigella sativa* in albino rats // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2015. – V.72(1). – P. 129-135.
 7. Ellison D. H., Bansal S. Insights on Diuretic Therapy from Clinical and Pharmacologic Perspectives. *Cardiorenal Syndrome in Heart Failure* // Springer Chemistry. – 2020. – P. 51-71.
 8. Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. WITHDRAWN: Diuretics for heart failure // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – V.4(4). – P. 003838.
 9. Hailu W., Engidawork E. Evaluation of the diuretic activity of the aqueous and 80% methanol extracts of *Ajuga remota* Benth (Lamiaceae) leaves in mice // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. – 2014. – V.14. – P. 114-135.
 10. Hoorn E.J., Ellison D.H. Diuretic Resistance // *The American Journal of Kidney Diseases*. – 2017. – V.69(1). – P. 136-142.
 11. Hoorn E.J., Wilcox C.S., Ellison D.H. Diuretics. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M., Yu. A. Brenner and Rector's *The Kidney* // Philadelphia: Elsevier. – 2015. – V.2. – P. 1702-1734.
 12. Jaladat A.M., Atarzadeh F., Moeini R., Ghobadi A., Sadeghpour O. Relationship Between Temperaments of Herbal Diuretics and Their Effects Based on Avicenna's Teaching // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2017. – V. 16. – P.227-228.
 13. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2018. – V.24(3). – P.230-277.
 14. Lee G., Cho J.H., Son C.G., Lee N. Successful treatment of refractory edema with traditional herbal medicine: A case report // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98(41). – P. e17551.
 15. Makhijani V.H., Van Voorhies K., Besheer J. The mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone reduces alcohol self-administration in female and male rats // *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. – 2018. – V.175. – P.10-18.
 16. O'Brien J.G., Chennubhotla S.A., Chennubhotla R.V. Treatment of edema // *American Family Physician*. – 2005. – V.71. – P. 2111-2117.
 17. Pozdnyakov D.I., Pozdnyakova A.E., Adzhiahmetova S.L., Chervonnaya N.M., Zolotych D.S., Lyakhova N.S., Miroshnichenko K.A. Antihypoxic and anti-ischemic properties of the north caucasus flora plant extracts // *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. – 2019. – V.18(5). – P. 504-517.
 18. Segev G., Stafford C., Kirby J., Cowgill L.D. Sequential changes in urine production, glomerular filtration rate, and electrolyte excretion after mannitol administration // *Journal of veterinary internal medicine*. – 2019. – V.33(3). – P.1362-1367.
 19. The European Agency for the Evaluation of Medical products. *Veterinary medicine Evaluation unit*. EMEA/MRL/644/99. September, 1999.
 20. Wright C.I., Van-Buren L., Kroner C.I., Koning M.M. Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2007. – V.114(1). – P. 1-31.

Информация об авторах

Шамилов Арнольд Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: shamilovxii@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Черников Максим Валентинович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: m.v.chernikov@pmedpharm.ru

Гарсия Екатерина Робертовна – преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. E-mail: x-pharm@mail.ru