

Фітотерапія Часопис

Науково-практичне фахове видання

Голова редакційної ради

- Гарник Т. П., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)

Редакційна рада

- Абрамов С. В., канд. мед. наук, доцент (м. Дніпро)
- Андріюк Л. В., д-р мед. наук, проф. (м. Львів)
- Білай І. М., д-р медичних наук, проф. (м. Запоріжжя)
- Волошин О. І., д-р мед. наук, проф. (м. Чернівці)
- Глоба О. П., д-р пед. наук, проф. (м. Київ)
- Горова Е. В., канд. мед. наук, доцент (м. Київ)
- Дарзулі Н. П., канд. фарм. наук (м. Тернопіль)
- Добровольська Н. А., д-р псих. наук, доцент (м. Київ)
(заступник головного редактора)
- Колосова І. І., канд. біол. наук (м. Дніпро)
- Кравченко В. М., д-р біол. наук, проф. (м. Харків)
- Лоскутова І. В., д-р медичних наук, проф. (м. Кропивницький)
- Маціулскітė Sonata, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Островська С. С., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Сепідех Парчамі Газає, канд. біол. наук (м. Київ)
- Радиш Я. Ф., д-р наук з держ. упр., канд. мед. наук, проф. (м. Київ)
- Соколовський С. І., канд. мед. наук, доцент (м. Дніпро)
- Хворост О. П., д-р фарм. наук (м. Харків)
- Шусть В. В., канд. пед. наук, доцент (м. Київ)
(відповідальний секретар)

Електронна сторінка журналу –
phytotherapy.vernadskyyournals.in.ua



Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Головний редактор

- Горчакова Н. О., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)

Редакційна колегія

- Антонова-Рафі Ю. В., канд. техн. наук, доцент (м. Київ)
- Байбаков В. М., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)
(заступник головного редактора)
- Бленічев І. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Запоріжжя)
(науковий редактор)
- Боднар О. І., д-р біол. наук, доцент (м. Тернопіль)
- Бурда Н. Є., д-р фарм. наук, доцент (м. Харків)
(заступник наукового редактора)
- Весельський С. П., д-р біол. наук, с. н. с. (м. Київ)
- Віргінія Кукула-Кох, проф. (Польща)
- Галкін О. Ю., д-р біол. наук, проф. (м. Київ)
- Гарасєв Е., д-р фарм. наук, проф. (Азербайджан)
- Гладишев В. В., д-р фарм. наук, проф. (м. Запоріжжя)
- Григоренко Л. В., д-р мед. наук, доцент (м. Дніпро)
- Дроздова А. О., д-р фарм. наук, проф. (м. Київ)
- Дуда Жанна, д-р наук, проф. (Мексика)
- Кириченко А. Г., MD, PD, проф. (м. Дніпро)
- Кисличенко В. С., д-р фарм. наук, професор (м. Харків)
- Коваленко О. Є., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Ковальова О. В., канд. мед. наук, доцент (м. Запоріжжя)
- Копчак О. О., д-р мед. наук, старший дослідник (м. Київ)
- Костильола Вінченцо (Vincenzo Costigliola),
д-р медицини (Бельгія)
- Кузнєцова В. Ю., д-р фарм. наук, доцент (м. Харків)
- Кучменко О. Б., д-р біол. наук, проф. (м. Ніжин, Чернігівська обл.)
- Марчишин С. М., д-р фарм. наук, проф. (м. Тернопіль)
- Мінарченко В. М., д-р біол. наук, проф. (м. Київ)
- Марушко Ю. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Москевіцієнė Daiva, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Ніженковська І. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Пузиренко Андрій, MD, PhD (Вісконсін, США)
- Разумний Р. В., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)
- Рибак В. А., д-р біол. наук, проф. (м. Харків)
- Тітов Г. І., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)
(заступник головного редактора)
- Угіс Клетніекс, Dг.МВА (Латвія)
- Худецький І. Ю., д-р мед. наук, професор (м. Київ)
- Шаторна В. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Шумна Т. Є., MD, PD, проф. (м. Дніпро)

© Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, 2024
© ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро, 2024
© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», 2024

Phytotherapy Journal

Scientific-practical professional periodical

Head of the Editorial Council

- Harnyk T. P., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Council

- Abramov S. V., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- Andriiuk L. V., DSc (Medicine), Prof. (Lviv)
- Bilai I. M., DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
- Voloshyn O. I., DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- Hloba O. P., DSc (Pedagogy), Prof. (Kyiv)
- Gorova E. V., PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)
- Darzuli N. P., PhD (Pharmacy) (Ternopil)
- Dobrovol'ska N. A., DSc (Psychology), Associate Professor (Kyiv)

(Deputy Editor)

- Kolosova I. I., PhD (Biology) (Dnipro)
- Kravchenko V. M., DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- Loskutova I. V., DSc (Medicine), Prof. (Kropyvnytskyi)
- Mačiulskytė Sonata, MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- Ostrovska S. S., DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- Sepidekh Parchami Hazae, PhD (Biology) (Kyiv)
- Radysh Ya. F., DSc (Public Administration), PhD (Medicine), Prof. (Kyiv)
- Sokolovskiy S. I., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- Khvorost O. P., DSc (Pharmacy) (Kharkiv)
- Shust V. V., PhD (Pedagogy), Associate Professor (Kyiv) (*executive secretary*)

Chief Editor

- Gorchakova N. O., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Board

- Antonova-Rafi Yu. V., PhD (Engineering), Associate Professor (Kyiv)
 - Baibakov V. M., DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
- ## (Deputy Chief Editor)
- Bielenichev I. F., DSc (Biology), Prof. (Zaporizhzhia) (*Science Editor*)
 - Bodnar O. I., DSc (Biology), Associate Professor (Ternopil)
 - Burda N. Ye., DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
- ## (Deputy Science Editor)
- Veselskyi S. P., DSc (Biology), Senior Research Associate (Kyiv)
 - Wirginia Kukula-Koch, Prof. (Poland)
 - Halkin O. Yu., DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
 - Garayev E., DSc (Pharmacy), Prof. (Azerbaijan)
 - Hladysh V. V., DSc (Pharmacy), Prof. (Zaporizhzhia)
 - Hryhorenko L. V., DSc (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
 - Drozdova A. O., DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
 - Duda Zhanna, DSc, Prof. (México)
 - Kopchak O. O., DSc (Medicine), Senior Researcher (Kyiv)
 - Vincenzo Costigliola, MUDr. (Belgium)
 - Kovalenko O. Ye., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
 - Kovaleva O. V., PhD in Medicine, Associate Professor (Zaporizhzhia)
 - Kuznietsova V. Yu., DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
 - Kuchmenko O. B., DSc (Biology), Prof. (Nizhyn, Chernihiv region)
 - Kyslychenko V. S., DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
 - Kyrychenko A. H., MD, PD, Prof. (Dnipro)
 - Marchyshyn S. M., DSc (Pharmacy), Prof. (Ternopil)
 - Minarchenko V. M., DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
 - Maryshko Yu. V., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
 - Mockevičienė Daiva, MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
 - Nizhenkovska I. V., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
 - Puzyrenko Andrii, MD, PhD (Wisconsin, USA)
 - Razumnyi R. V., DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
 - Rybak V. A., DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
 - Titov H. I., MD, PhD, Prof. (Dnipro) (*Deputy Chief Editor*)
 - Ugis Kletnieks, Dr.MBA (Lithuania)
 - Khudetskyi I. Yu., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
 - Shatorna V. F., DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
 - Shumna T. Ye., MD, PD, Prof. (Dnipro)

Web-site of the journal –
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua



Publishing House
"Helvetica"
2024

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2024
© European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine, 2024
© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2024

ЗМІСТ / CONTENTS

МЕДИЦИНА MEDICINE

Nadiya GORCHAKOVA, Igor BELENICHEV, Tatyana HARNYK, Ganna ZAYCHENKO, Olena KLYMENKO, Ella GOROVA, Olena SHUMEYKO, Iryna MASLOVA Stress protection properties of phytodrugs.....	5
Надія ГОРЧАКОВА, Ігор БЄЛЕНІЧЕВ, Тетяна ГАРНИК, Ганна ЗАЙЧЕНКО, Олена КЛИМЕНКО, Елла ГОРОВА, Олена ШУМЕЙКО, Ірина МАСЛОВА Стреспротекторні властивості фітопрепаратів	15
Ganna ZAYCHENKO, Andrii DOROSHENKO, Kostiantyn DOROSHENKO Peculiarities of clinical trials in complementary and alternative medicine	25
Лілія БАБІНЕЦЬ, Ірина ГАЛАБИЦЬКА Ефективність системної ензимотерапії у комплексному лікуванні остеоартрозу	32
Віктор ГОРДІЄНКО, Оlesia ПЕРЕПЕЛИЦЯ, Надія ГОРЧАКОВА, Тетяна ГАРНИК, Ірина ГОРДІЄНКО Грелін – нейрогуморальний регулятор фізіологічних процесів в організмі (огляд літератури).....	40
Ganna ZAYCHENKO, Nadiya GORCHAKOVA, Anna HORBACH, Iryna STAN, Pavlo SIMONOV Theoretical and experimental justification of development of dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil.....	52
Ganna NEVOIT, Olena FILYUNOVA, Oksana KITURA, Ozar MINTSER, Maksim POTYAZHENKO, Inga Arune BUMBLYTE, Alfonsas VAINORAS Biophotonics and reflexology: conceptualization of the role of biophotonic signaling.....	62
Anatoliy DIUDIUN, Andriy GUBAR, Mykyta POLION, Natalia POLION, Nadiia HLADKYKH, Ivan KRYZHANOVSKYI The role of sexually transmitted infections in the onset and development of chronic bacterial prostatitis	79
Anatoly LEVYTSKY, Iryna SELIVANSKA, Vladyslav VELYCHKO Integrated biochemical determination of the therapeutic and preventive effectiveness of herbal remedies for liver damage in rats that consumed fried sunflower oil	86
Лариса ВОЛОШИНА, Наталія БАЧУК-ПОНИЧ, Марина ПАТРАТІЙ, Валентина ВАСЮК, Ірина ОКІПНЯК Куркума (<i>Curcuma longa</i>) як спеція і лікарська рослина: високі позиції та перспективи використання у сучасній медицині крізь призму новітніх досліджень (огляд літератури).....	92

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ. ДИСКУСІЇ PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY. DISCUSSIONS

Yurii VYKHLIAIEV, Liudmyla DUDOROVA, Nadiya PETSSENKO, Sergey CHERNOVSKY Health and treatment factors of using phytotherapy (literature review).....	101
Юрій ВИХЛЯЄВ, Людмила ДУДОРОВА, Надія ПЕЦЕНКО, Сергій ЧЕРНОВСЬКИЙ Оздоровчо-лікувальні чинники застосування засобів фітотерапії (огляд літератури).....	110

МЕДИЦИНА MEDICINE

Nadiya GORCHAKOVA, Igor BELENICHEV, Tatyana HARNYK, Ganna ZAYCHENKO, Olena KLYMENKO, Ella GOROVA, Olena SHUMEYKO, Iryna MASLOVA Stress protection properties of phytodrugs.....	5
Nadiya GORCHAKOVA, Igor BELENICHEV, Tatyana HARNYK, Ganna ZAYCHENKO, Olena KLYMENKO, Ella GOROVA, Olena SHUMEYKO, Iryna MASLOVA Stress protection properties of phytodrugs.....	15
Ganna ZAYCHENKO, Andrii DOROSHENKO, Kostiantyn DOROSHENKO Peculiarities of clinical trials in complementary and alternative medicine	25
Lilia BABINETS, Iryna HALABITSKA Efficiency of systemic enzymotherapy in the complex treatment of osteoarthritis	32
Viktor GORDIENKO, Olesia PEREPELYTSIA, Nadiya GORCHAKOVA, Tatyana HARNYK, Iryna GORDIENKO Ghrelin – a neurohumoral regulator of physiological processes in the body (literature review).....	40
Ganna ZAYCHENKO, Nadiya GORCHAKOVA, Anna HORBACH, Iryna STAN, Pavlo SIMONOV Theoretical and experimental justification of development of dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil.....	52
Ganna NEVOIT, Olena FILYUNOVA, Oksana KITURA, Ozar MINTSER, Maksim POTYAZHENKO, Inga Arune BUMBLYTE, Alfonsas VAINORAS Biophotonics and reflexology: conceptualization of the role of biophotonic signaling.....	62
Anatoliy DIUDIUN, Andriy GUBAR, Mykyta POLION, Natalia POLION, Nadiia HLADKYKH, Ivan KRYZHANOVSKYI The role of sexually transmitted infections in the onset and development of chronic bacterial prostatitis	79
Anatoly LEVYTSKY, Iryna SELIVANSKA, Vladyslav VELYCHKO Integrated biochemical determination of the therapeutic and preventive effectiveness of herbal remedies for liver damage in rats that consumed fried sunflower oil	86
Larysa VOLOSHYNA, Nataliia BACHUK-PONYCH, Maryna PATRATIY, Valentina VASYUK, Iryna OKIPNYAK Turmeric (<i>Curcuma longa</i>), as a spice and a medicinal plant: high positions and prospects of use in modern medicine through the prism of the latest research (literature review).....	92

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ. ДИСКУСІЇ PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY. DISCUSSIONS

Yurii VYKHLIAIEV, Liudmyla DUDOROVA, Nadiya PETSSENKO, Sergey CHERNOVSKY Health and treatment factors of using phytotherapy (literature review).....	101
Yurii VYKHLIAIEV, Liudmyla DUDOROVA, Nadiya PETSSENKO, Sergey CHERNOVSKY Health and treatment factors of using phytotherapy (literature review).....	110

ЗМІСТ / CONTENTS

Yelyzaveta VORONIUK, Yuliya ANTONOVA-RAFI
Hypermobility syndrome and the spectrum
of excessive range of motion: a comprehensive review
of current research.....119

Yelyzaveta VORONIUK, Yuliya ANTONOVA-RAFI
Hypermobility syndrome and the spectrum
of excessive range of motion: a comprehensive review
of current research.....119

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ BIOLOGICAL. PHARMACEUTICAL

Larysa BONDARENKO, Iryna BLAZHCHUK, Tetyana KARATSUBA, Sergey TISHKIN, Maria KALACHINSKAYA, Natalia SERHIICHUK, Valentyna KOVALENKO, Kateryna SHEVCHUK, Oleksandr BESARAB Clastogenic effects of <i>Veratrum album</i> l. extract in a rat bone marrow chromosome aberration test127	127
Tetiana OMEKOVETS, Olena KONOVALOVA, Olha SHCHERBAKOVA, Mariia KALISTA, Iryna HURTOVETKO, Kateryna NOVOSAD Comparative anatomical study of <i>Quercus robur</i> L. and <i>Quercus rubra</i> L. leaves structure and identification of diagnostic features for standardization and quality control of medicinal plant raw materials.....138	138
Liliia BUDNIAK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Roman KOTSYUBA, Oleksandra ALCHUK, Olena SHKONDINA, Svitlana CHERNETSKA Study of the range of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry162	162
Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА, Ірина НІЖЕНКОВСЬКА, Руслан МЕЛЕШКО Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу.....168	168
Олександр ДОБРОВОЛЬНИЙ, Лена ДАВТЯН Вивчення поліфенольного складу екстрактів листя м'яти перцевої (<i>Menthae piperitae folium</i>), одержаних екстрагентами різної полярності.....175	175
Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Svitlana PONOMARENKO, Tetiana OSOLODCHENKO, Sergii KOLISNYK, Oleh KOSHOVYI, Mykola GOLIK, Andrey KOMISSARENKO Investigation antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different groups against gram-negative bacteria strains182	182
Ольга НІКІТИНА, Вікторія КОЗАЧЕНКО Терпенові сполуки в терапевтичному потенціалі <i>Cannabis sativa</i> L. (огляд літератури)191	191
Tetiana OPROSHANSKA, Olga KHVOROST, Kateryna SKREBTSOVA, Yuliia FEDCHENKOVA Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of <i>Rumex confertus</i> Willd.....200	200
Мирослава КАЛИТОВСЬКА Вівсяна крупа як потенційний ентеросорбент сполук пліумбуму.....207	207
Iryna HERASYMETS, Liudmyla FIRA, Ihor MEDVID, Dmytro FIRA, Mariana LUKANYUK Antioxidant effect of thick extract from Shiitake mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia.....210	210

БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ BIOLOGICAL. PHARMACEUTICAL

Larysa BONDARENKO, Iryna BLAZHCHUK, Tetyana KARATSUBA, Sergey TISHKIN, Maria KALACHINSKAYA, Natalia SERHIICHUK, Valentyna KOVALENKO, Kateryna SHEVCHUK, Oleksandr BESARAB Clastogenic effects of <i>Veratrum album</i> l. extract in a rat bone marrow chromosome aberration test127	127
Tetiana OMEKOVETS, Olena KONOVALOVA, Olha SHCHERBAKOVA, Mariia KALISTA, Iryna HURTOVETKO, Kateryna NOVOSAD Comparative anatomical study of <i>Quercus robur</i> L. and <i>Quercus rubra</i> L. leaves structure and identification of diagnostic features for standardization and quality control of medicinal plant raw materials.....138	138
Liliia BUDNIAK, Liudmyla SLOBODIANIUK, Roman KOTSYUBA, Oleksandra ALCHUK, Olena SHKONDINA, Svitlana CHERNETSKA Study of the range of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry162	162
Olena WELCHINSKA, Iryna NIZHENKOVSKA, Ruslan MELESHKO Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid.....168	168
Oleksandr DOBROVOLNYI, Lena DAVTIAN Study of polyphenols composition in peppermint leaf extracts (<i>Menthae piperitae folium</i>) extracted by solvents with different polarity.....175	175
Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO, Svitlana PONOMARENKO, Tetiana OSOLODCHENKO, Sergii KOLISNYK, Oleh KOSHOVYI, Mykola GOLIK, Andrey KOMISSARENKO Investigation antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different groups against gram-negative bacteria strains182	182
Olha NIKITINA, Viktoria KOZACHENKO Terpenic compounds in the therapeutic potential of <i>Cannabis sativa</i> L. (literature review)191	191
Tetiana OPROSHANSKA, Olga KHVOROST, Kateryna SKREBTSOVA, Yuliia FEDCHENKOVA Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of <i>Rumex confertus</i> Willd.....200	200
Myroslava KALYTOVSKA Oats as a potential enterosorbent of lead207	207
Iryna HERASYMETS, Liudmyla FIRA, Ihor MEDVID, Dmytro FIRA, Mariana LUKANYUK Antioxidant effect of thick extract from Shiitake mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia.....210	210

UDC 615.03.68:616.891

Nadiya GORCHAKOVA

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Igor BELENICHEV

Dr. habil. of Biology and Medicine, Full Professor, head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Stalevariv str., 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Tatyana HARNYK

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Physical Education, Sports and Human Health, V.I. Vernadskyi Tavria National University, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ganna ZAYCHENKO

PhD in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Olena KLYMENKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical Education, Sports and Health of the Taurida National University named after V.I. Vernadsky, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (gorova.ella@tnu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

Olena SHUMEYKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Iryna MASLOVA

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propeadeutic and Surgical Denistry Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Stalevariv str., 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (7maslova.in@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4184-0685

To cite this article: Gorchakova N., Belenichev I., Harnyk T., Zaichenko G., Klymenko O., Gorova E., Shumeiko O., Maslova I. (2024). Stresprotektorni vlastyvoli fitopreparativ [Stress protective properties of phytodrugs]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 5–14, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-5>

STRESS PROTECTION PROPERTIES OF PHYTODRUGS

Actuality. Since ancient times, in folk and non-traditional medicine, attention has been paid to medicinal products prescribed for emergency conditions. The state of stress was highlighted separately. This condition requires protection and warning. Protective agents

affecting the nervous, cardiovascular, and hormonal system are now being released. Among synthetic medicines, a number of side effects are distinguished, which also require prevention and correction. phytodrugs are considered to be less toxic, which, moreover, have a lower cost, and therefore, in stressful situations, they represent the main group of medicines.

The aim of the study – to identify phytodrugs that have a stress protective effect.

Research methods – bibliosemantic, analytical, logical, and generalization methods. We explored the bibliographic database of life science and biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), the Web of Science, and the Cochrane Central to search for English publications satisfying the keywords of this study. All authors independently selected articles, evaluated the quality of the data, presentation, and interpretation correspondence to the main idea of the study, and constructed the final list of the references.

Research results. It has been proven that the main group of drugs prescribed for stress are phytodrugs. Stress is a state of violation of non-specific adaptation mechanisms, which occurs when organs are affected by excessive force or pathogenic factors and clinically represents a complex of structural, functional and biochemical changes, which are called general adaptive changes. At the same time, hypertrophy of the cortex of the adrenal glands is possible, accidental involution of the thymus (atrophy of the flagellar glands and lymphocyte nodes), creation of ulcers and erosion in the stomach and intestines.

Stress is a non-specific reaction of the body that occurs under the influence of various strong stress factors and is accompanied by the restructuring of the body's defense systems.

Conclusions. In the conditions of stressful conditions of acute chronic stress for prevention and treatment, preference should be given to phytodrugs, which, unlike synthetic ones, have greater safety and a greater "benefit/risk" ratio.

Key words: stressful conditions, phytodrugs, prevention, treatment, neurotropic, cardiotropic activity.

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Ігор БЕЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ганна ЗАЙЧЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Олена КЛИМЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (klymenkooolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, доцент загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (gorova.ella@tntu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

Олена ШУМЕЙКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Ірина МАСЛОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (7maslova.in@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4184-0685

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Беленічев І., Гарник Т., Зайченко Г., Клименко О., Горова Е., Шумейко О., Маслова І. (2024). Стреспротекторні властивості фітопрепаратів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 5–14, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-5>

СТРЕСПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Актуальність. Із давніх часів у народній і нетрадиційній медицині звертали увагу на лікарські засоби, які призначають при невідкладних станах. Окремо виділяли стан стресу. Цей стан вимагає захисту і попередження. Зараз виділяють захисні засоби, які впливають на нервову, серцево-судинну гормональну системи. Серед синтетичних лікарських засобів виділяють низку побічних ефектів, які також потребують профілактики і корекції. Менш токсичними вважають фітопрепарати, що до того ж мають меншу вартість і тому при стресових ситуаціях вони є головною групою лікарських засобів.

Мета дослідження – визначити фітопрепарати, які мають стреспротекторну дію.

Матеріал і методи – бібліосемантичний, аналітичний, логічні та методи узагальнення. Ми досліджували бібліографічну базу даних наук про життя та біомедичної інформації MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central, щоб знайти публікації англійською мовою, які відповідають ключовим словам цього дослідження. Усі автори самостійно відбирали статті, оцінювали якість даних, відповідність викладу та інтерпретації основній ідеї дослідження та формували остаточний список літератури.

Результати дослідження. Доведено, що основною групою лікарських засобів, які призначають при стресі, є фітопрепарати. Стрес – це стан порушень неспецифічних адаптаційних механізмів, який виникає у разі дії на органи надмірних за силою або патогенних чинників та клінічно є комплексом структурних функціональних і біохімічних змін, які називають загальними адаптаційними змінами. При цьому можливі гіпертрофія кори надниркових залоз, акцидентальна інволюція тимуса (атрофія вінокових залоз та лімфоцитарних вузлів), створення виразок і ерозій у шлунку і кишках.

Стрес – неспецифічна реакція організму, що виникає під впливом різних сильних чинників стрес-факторів та супроводжується перебудовою захисних систем організму.

Висновок. В умовах стресових станів гострого хронічного стресу для профілактики і лікування перевагу слід надавати фітопрепаратам, які на відміну від синтетичних мають більшу безпечність і більше співвідношення «користь/ризик».

Ключові слова: стресові стани, фітопрепарати, профілактика, лікування, нейротропна, кардіотропна активність.

Introduction. Topicality. Stress is a state of violation of non-specific adaptation mechanisms that occurs when the body is exposed to excessive force or pathogenic factors and clinically represents a complex of structural, functional and biochemical changes, which are called general adaptive changes. The impact of stress is manifested in diseases of various systems and organs. Stress is a common phenomenon in the current situation. They arise as a result of physical and mental stress, during operative interventions. During military operations, a combat and operational stress situation occupies a special place (Chaban, Khaustova & Omelianovych, 2023).

Stressful conditions in the military lead to adjustment disorder. This includes:

1) An alarm response when the fight or flight response is triggered. There is an activation of the sympathetic nervous system, which mobilizes functional reserves for combating stress. Acceleration of heartbeat, breathing, mydriasis, tunnel vision, tremors and other symptoms may be observed;

2) Resistance (adaptation). When stress is not dealt with immediately, the endocrine system helps support

the response through the hypothalamic-pituitary-adrenal system. Cortisol is released, glucose metabolism is stimulated, the immune system is suppressed, and balance is established. During this stage, there may be a decrease in work capacity and desire to perform any physical activity, increased appetite and other non-specific reactions;

3) Exhaustion. This stage occurs when the body can no longer withstand stress and the body's resources are depleted. More often, the reason for this is long-term stress that is constantly repeated. In this stage, the disease develops as a result of exhaustion of adaptive reserves. Manifestations of this maladaptation relate to the emotional, cognitive, somatic sphere (Casey & Bailey, 2011).

For the prevention and elimination of stress states and improvement of adaptation based on the sources of folk and complementary medicine, phytodrugs were proposed, which can be used as anti-stress measures or stress protectors due to their protective effect on the nervous, cardiovascular, endocrine and immune systems (Kyrychok, 2008).

The aim of the study – to identify phytodrugs that have a stress protective effect.

Research methods – bibliosemantic, analytical, logical, and generalization methods. We explored the bibliographic database of life science and biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), the Web of Science, and the Cochrane Central to search for English publications satisfying the keywords of this study. All authors independently selected articles, evaluated the quality of the data, presentation, and interpretation correspondence to the main idea of the study, and constructed the final list of the references.

Research results. Protectors acting on the nervous system can have a calming, anti-depressant, possibly tonic effect. When affecting the cardiovascular system, they can lower and raise blood pressure, more often have a vasodilating effect, inhibit the manifestations of ischemia. Stress protectors can have a bradycardic and tachysystemic effect on heart pressure, depending on the type of arrhythmia.

Often, stress protectors normalize metabolic reactions in the nervous and cardiovascular systems. phytodrugs are antioxidants, so they reduce the manifestations of oxidative stress and reduce the level of free radicals. They can reduce elevated lipid content, normalizing the ratio of fatty acids. Many experiments aimed at investigating the mechanisms of this antioxidant action have been conducted (Liang et al., 2021).

Now one of the researchers' tasks is to identify the relationship between the development of anxiety states within the framework of diseases of civilization and manifestations of chronic, less often acute, stress. And although all the possibilities of anxiolytics are not defined, more effective drugs of this group are introduced, which are still not completely safe (Burshynskiy, 2023). This is also the basis for the use of phytodrugs for anxiety disorders.

Free oxygen radicals are formed when smoking cigarettes, which increases pollution of substances by radiation. These influences destroy cell membranes, enzymes, DNA, lead to the emergence of diseases such as cancer, atherosclerosis, malaria, coronavirus, rheumatoid arthritis, neurodegenerative diseases. This process occurs when the balance between free radicals and antioxidants is disturbed. Due to the fact that antioxidants are scavengers of free radicals and are responsible for the cell code, an increase in the content of fruits and vegetables containing antioxidants in the diet suppresses oxidative stress. Natural products demonstrate a wide range of biological effects, such as anti-inflammatory, anti-aging, anti-tuberculosis, anti-tumor (Akbari et al., 2022; Liang et al., 2021).

Stress conditions are observed in some types of acute and chronic pain of the musculoskeletal system. Arnica extracts and gel or cream from it relieve pain, therefore,

together with anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant effects, they can also have an anti-stress effect (Smith et al., 2021).

Under stress, there is a reaction of exhaustion. Plant polyphenols have antioxidant, analyzing and cysteine-normalizing effects (Hano & Tungmunnithum, 2020). Attention is drawn to new phytodrugs and to combined medicinal products, which include phytodrugs, the effects of which can affect glucocorticoid receptors associated with proteins during stress reactions, because the degree of lipid phosphorylation is reduced. When the peptide is active, it prevents spasm, which can prevent the development of a stress response (Li et al., 2020; Timchenko et al., 2022).

Among cardiovascular drugs, drugs with cardioprotective and antihypertensive effects are often prescribed as anti-stress agents. Of the drugs with a psychotropic effect, tranquilizers and antidepressants are mandatory.

One of the plants that has a pronounced anti-stress effect is Ginkgo Biloba. The drug has a metabolic, antioxidant, antidepressant, sedative effect, improves the biochemical properties of blood, the microcirculation of cerebral circulation (Nash & Shah, 2015). Similar pharmacodynamics have been determined in the leaves and fruits of modern Chinese plants (Liang et al., 2021).

Flavonoids are a large group of polyphenols found in fruits, vegetables, and berries. Most flavonoids include flavonols, anthocyanins, isodonols, flavones and other groups. Flavonoids are considered indispensable in herbal pharmacological agents. They prevent the occurrence of diseases and contribute to their treatment thanks to their antioxidant, antiatherogenic, and antiplatelet effects. In addition, flavonoids are part of red wine. The importance of using flavonoids in the treatment of COVID has now been established. They reduce the risk of disease and disability. Flavonoids contribute to the creation of new molecules (Khan et al., 2021).

Research on establishing the neurotropic effect of phytodrugs has intensified in recent years. Thus, it was experimentally established that the alcoholic extract of *Stephania japonica* had sedative, soporific, antidepressant activity according to tests of the motor activity of rats (Dhar et al., 2020). Indian prickly pear extract has a sedative and tranquilizing effect due to the content of glycosides and rhamnoside. In the world, they are also prescribed for kidney diseases, diabetes, rheumatism, bronchial asthma, for healing burns (Akkol et al., 2020). A calming and tranquilizing effect is also found in the liquid extract of the kratom or mirage plant. (Novindriani et al., 2021). It is believed that lettuce of the aster family has a sedative effect due to the content of sesquiterpene lactones (Ilgün et al., 2020).

While synthetic sedatives have a significant number of side effects, the sedative herbal remedies of prickly pear

and kelp may have only minor side effects. Their action is due to polyphenols, like many other phytodrugs (Shanida et al., 2021). The fruits and leaves of the theobroma cacao plant have a sedative, analgesic effect and can have a vasodilating effect (Hassan et al., 2021). Plants containing bioflavonoids, catechins, quercetin have a significant cardioprotective effect, which makes them necessary for inclusion in the pharmacotherapy of COVID (Mounika et al., 2021).

In clinical studies with the participation of volunteers who complained of restlessness, insomnia, lack of appetite, the effect of the Ayurvedic drug *Orcinum multiflorum* extract was tested. Subjects took the extract twice a day for a month. A month later, a reduction in the impact of stress, improvement in sleep, and food intake were established. A decrease in the level of cortisol in hair and saliva was noted, which confirmed the anti-stress effect (Lopresti et al., 2022).

With the occurrence of neurodegenerative diseases, as well as with atherosclerosis, malaria, bronchial asthma, as well as with stressful conditions, including under the influence of radiation, the content of free radicals that destroy enzymes, DNA, and cause oxidative stress increases. This requires taking plant foods that contain antioxidants and medicinal plants with significant antioxidant content, such as flavonoids, catechins (Akbari et al., 2022). Our studies have established that bioflavonoids, being inhibitors of the transthyretin protein and scavengers of cytotoxic forms of NO, are capable of exhibiting significant neuroprotective effects in the multiple sclerosis model (Belenichev, 2024). We have also established the neuroprotective activity of bioflavonoids in the premenopausal model. For the first time, one of the mechanisms of the neuroprotective action of bioflavonoids was identified, which consists in inhibition of neuroapoptosis (Zaichenko, 2023).

The majority of experimental works indicate that disorders of mental activity are associated with the accumulation of free oxygen radicals, which requires the appointment of antioxidants, including those of plant origin. At the same time, the anti-stress and calming effect of such plants as valerian and leuzea is associated with the content of polyphenols (Chandran & Abrahamse, 2020).

Depression is one of the most frequent consequences of stress. Taking phytodrugs allows you to reduce the impact of stress and improve mental activity. The occurrence of depression is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal system, therefore, they are looking for anti-stress phytodrugs that have not only a calming, antidepressant effect, but can also have an effect on hypothalamic-pituitary-adrenal system (Dai et al., 2022).

In recent years, the effect of phytodrugs with not only a calming, but also an antidepressant effect, includes oils and extracts from lavender, yarrow, which significantly

improve the mental state of patients (Zhang et al., 2021). It is known that during pregnancy, women develop stressful conditions, which manifest themselves more often as manic-depressive disorders. Among phytodrugs, ginger, raspberry leaves, and *Kalanchoe* reduce the manifestations of these conditions. It is important that these drugs are non-toxic and well tolerated (Gantner et al., 2021).

In experiments on rats and rabbits, when simulating four types of depression, the antidepressant effect of traditional Chinese folk medicine was established, which once again confirmed the inclusion of phytodrugs in the pharmacotherapy of depressive states (Dai et al., 2022). In experiments on normotensive and hypertensive rats, a hypotensive effect was shown during stress modulations of parsley extract due to the content of phenolic acids, flavonoids, including quercetin. A similar effect of the extract was recognized in experiments on mice (Gonçalves et al., 2020). Dry extract of *Crotalaria burpia*, which is dissolved in 70% alcohol, when administered intravenously to normotensive and hypertensive rats showed antihypertensive, vasodilator, diuretic, cardioprotective effects, which are associated with the blockade of calcium channels (Raza & Imran, 2020). Some plant extracts have a hypotensive effect due to diuretic activity, blockade of antihypertensive receptors or inhibition of ATP. This was proved by the introduction of extract of celery, blueberry (Ajebli & Eddouks, 2020).

Thanks to polyphenols, plants have a versatile effect on the cardiovascular system, which is based on an antioxidant effect. Thus, polyphenols also provide an antioxidant, vasodilating, anti-inflammatory effect (Alotaibi et al., 2021). Olean and oleic acids contained in olives have an antihypertensive effect (Sureda et al., 2020).

People with hypertension are recommended to eat food containing an extract of the medicinal plant. In addition, the extract of the medicinal plant can have a vasodilating effect, the mechanism of which is associated with the accumulation of NO, cGMP, and Ca⁺ blockade through the membrane. Therefore, this product should be part of the food, especially for the elderly (Jung et al., 2023). An extract from the leaves of the plantain can lower blood pressure in hypertensive rats on the background of adrenaline. The antihypertensive effect is associated with the blockade of L-type calcium channels and the slowing down of signaling in the endothelium (Fidelis-de-Oliveira et al., 2020). In the conditions of adrenal hypertension, it was established that the aqueous extract of *Amon muricata* and *Perseus americano*, as well as their combination, has a hypotensive and anti-hypertensive effect, and also has low toxicity, therefore it is safe to use (Sokpe et al., 2020).

Lemon balm preparations began to be prescribed more often for cardiovascular diseases. Previously, only its sed-

ative effect was used. The active substances contain terpenoids (monoterpenes, sesquiterpenes, and others), as well as polyphenolic compounds (rosmarinic acid, quercetin, luteolin, and others). Melissa, on the one hand, improves memory, consciousness, and also has an antiarrhythmic, negative chronotropic and anti-anxiety effect, hypotensive, vasodilating effect. The mechanism of action can be associated with its antioxidant effect due to polyphenols. In recent years, it has been established that lemon balm has an anti-inflammatory effect, activates M2-cholinergic receptors, blocks S3-receptors of the heart, and also blocks free-dependent Ca⁺ channels. Now she is being studied in a cardiology clinic (Draginic et al., 2021).

Antihypertensive effect was determined in such plants as soy, carrots and algae. Studies have shown that this effect is due to the content of peptides, and some of them can also inhibit ACE (Shobako, 2021). The hypotensive effect was also determined in the extracts of hawthorn, celery, and saffron plants. It is also noted that extracts from these plants have an immunomodulatory effect (Verma et al., 2020).

It is necessary to start treating the disease from the first symptoms, because atherosclerosis, hypertension, hypertensive crisis, and myocardial infarction develop rapidly. At the first complaints from the cardiovascular system, it is necessary to prescribe low-toxic phytodrugs (Kamyab et al., 2020). One of the main components of plants, quercetin and its derivative ramosides are often prescribed for cardiovascular diseases, which are accompanied by oxidative stress and are included in the treatment regimens for COVID (Ferencyova et al., 2020).

It was established that the protein content of phytodrugs plays a role in the prevention of cardiovascular diseases. At the same time, proteins contained in phytodrugs are less toxic than proteins in animal organs (Del Re & Aspary, 2022). Complex phytodrugs are now being created, the components of which affect the nervous and cardiovascular systems, an example of which is carvelis. In connection with the positive effect of stressful conditions on the nervous and cardiovascular, hormonal, and immune systems, it is advisable to prescribe immunomodulators echinacea, pomegranate, garlic (Checkman, 2003).

The study and development of new phytodrugs with anti-stress effects, especially during wartime, is a priority task. New opportunities for the treatment of cardiovascular diseases under stress were obtained by the use of combined drugs. Combined drugs can contain separate herbal remedies, an example of which is carvelis, which has proven itself in conditions of chronic stress in patients with cardiovascular pathology (Romanova et al., 2023). Usually, in parallel, less toxic and more active synthetic agents are researched and searched for, while without the inclusion of phytodrugs (Kyrychek, 2008).

Karvelis includes European hawthorn, valerian, nettle, and lemon balm. Hawthorn, the active substance of which are flavonoids, triterpenic acids, phenolic acids, has antioxidant, antiarrhythmic (prolongs the III phase of the action potential, blocks potassium channels), anti-inflammatory, positive and nootropic effects. Valerian belongs to sedative drugs, has a hypnotic effect, and normalizes heart rhythm. Stinging nettle contains alkaloids, choline, tannins, essential oil, flavonoids, glycosides, etc., which provide anticonvulsant, cardiotropic, antiarrhythmic, and diuretic effects. The herb lemon balm contains essential oil, tannins, organic acids, mineral salts, which cause a sedative, antispasmodic, hypotensive, diuretic, bactericidal effect.

Complex phytodrugs also include herbastres, which are prescribed for the treatment of stress and post-traumatic stress disorders. Herbastres contains passion flower extract, chamomile flowers, hop blossoms, oat grains, Siberian Eleutherococcus roots, ginseng, vitamins B6 and B12. Passionflower extract significantly reduces preoperative anxiety. The composition of hops includes alpha-acids, isoalpha-acids, beta-acids, which have an antitumor effect, suppress cell proliferation and induce apoptosis. The active substances of chamomile have a wide range of pharmacological effects in relation to anxiety disorders, anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-stress effects. Eleutherococcus, like ginseng, has anti-stress activity (Chaban & Bezsheiko, 2014).

Enterosorbents, especially silica, which has an antioxidant, anti-stress and anti-radiation effect, are often added to phytodrugs in order to increase their antioxidant effect. (Volodina et al., 2017; Golembiovska et al., 2019).

Many pathological conditions are accompanied by the development of oxidative stress, when there is an intensive production of free oxygen radicals in the body, which cannot be removed due to intensive oxidative processes and cause damage to cells and tissues. It is oxidative stress that occurs in a significant number of diseases, and the use of antioxidants in complex pharmacotherapy can reduce the manifestations of oxidative stress. Studies have shown that most Chinese herbal medicines are antioxidants, although they have different pharmacological effects and complications. Currently, in the therapeutic effect of phytodrugs, Chinese medicine emphasizes the presence of antioxidant action in them. Further research expands the range of use of phytodrugs, specifying their indications.

Conclusions

In conditions of stressful conditions (acute, chronic stress) for prevention and treatment, preference should be given to phytodrugs, which, unlike synthetic ones, have greater safety and a greater "benefit/risk" ratio.

BIBLIOGRAPHY

- A comprehensive review of medicinal plants for cardioprotective potential / S. Mounika et al. *International journal of advances in pharmacy and biotechnology*. 2021. Vol. 7, no. 1. P. 24–29. DOI: 10.38111/ijapb.20210701005.
- Ajebli M., Eddouks M. Phytotherapy of hypertension: an updated overview. *Endocrine, metabolic & immune disorders – drug targets*. 2020. Vol. 20, no. 6. P. 812–839. DOI: 10.2174/1871530320666191227104648.
- An inventory of medicinal plants used as sedative, analgesic and blood tonic in Abeokuta, Ogun State, Nigeria / F. Hassan et al. *Acta ecologica sinica*. 2021. DOI: 10.1016/j.chnaes.2021.11.003.
- A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the effects of an *Ocimum tenuiflorum* (Holy Basil) extract (Holixer™) on stress, mood, and sleep in adults experiencing stress / A. L. Lopresti et al. *Frontiers in nutrition*. 2022. Vol. 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.965130.
- Assessment of antidepressant and sedative-hypnotic activities of methanolic crude extracts of *Stephania japonica* (Thunb.) Miers. whole plants / A. S. Dhar et al. *Current issues in pharmacy and medical sciences*. 2020. Vol. 33, no. 1. P. 51–55. DOI: 10.2478/cipms-2020-0010.
- Casey P., Bailey S. Adjustment disorders: the state of the art. *World psychiatry*. 2011. Vol. 10, no. 1. P. 11–18. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00003.x.
- Chandran R., Abraham H. Identifying plant-based natural medicine against oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 1–9. DOI: 10.1155/2020/8648742.
- Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of arnica as an adjunct medication for pain management / A. G. Smith et al. *Medicines*. 2021. Vol. 8, no. 10. P. 58. DOI: 10.3390/medicines8100058.
- Del Re A., Aspry K. Update on plant-based diets and cardiometabolic risk. *Current atherosclerosis reports*. 2022. Vol. 24, no. 3. P. 173–183. DOI: 10.1007/s11883-022-00981-4.
- Dietary flavonoids: cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns / J. Khan et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 13. P. 4021. DOI: 10.3390/molecules26134021.
- Effects of traditional chinese medication-based bioactive compounds on cellular and molecular mechanisms of oxidative stress / B. Liang et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–9. DOI: 10.1155/2021/3617498.
- Ferenczyova K., Kalocayova B., Bartekova M. Potential implications of quercetin and its derivatives in cardioprotection. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, no. 5. P. 1585. DOI: 10.3390/ijms21051585.
- Golembiovská O. I., Galkin A. Y., Besarab A. B. Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific study & research. chemistry & chemical engineering, biotechnology, food industry*. 2019. Vol. 20, no. 3. P. 146–159.
- Hano C., Tungmunnithum D. Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: oxidative stress, aging and age-related diseases. *Medicines*. 2020. Vol. 7, no. 5. P. 26. DOI: 10.3390/medicines7050026.
- Hypotensive and antihypertensive properties and safety for use of *annona muricata* and *persea americana* and their combination products / A. Sokpe et al. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2020. Vol. 2020. P. 1–13. DOI: 10.1155/2020/8833828.
- Hypotensive and vasorelaxant effects of *sanguisorba radix* ethanol extract in spontaneously hypertensive and sprague dawley rats / J. Jung et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, no. 21. P. 4510. DOI: 10.3390/nu15214510.
- Hypotensive effect of *Eugenia dysenterica* leaf extract is primarily related to its vascular action: the possible underlying mechanisms / P. Fidelis-de-Oliveira et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2020. Vol. 251. P. 112520. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112520.
- Hypotensive effects of the triterpene oleanolic acid for cardiovascular prevention / A. Sureda et al. *Current molecular pharmacology*. 2020. Vol. 13. DOI: 10.2174/1874467213999201230211544.
- Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism / T. T. Volodina et al. *Nauka ta innovacii*. 2017. Vol. 13, no. 6. P. 41–53. DOI: 10.15407/scin13.06.041.
- Medicinal plants in the treatment of hypertension: a review / R. Kamyab et al. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2020. P. 601–617. DOI: 10.34172/apb.2021.090.
- Melissa officinalis* L. as a nutritional strategy for cardioprotection / N. Dragicin et al. *Frontiers in physiology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphys.2021.661778.
- Mishchenko L. A., Sokolova L. K. Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime. *Hypertension*. 2022. T. 15, № 3-4. C. 30–38. DOI: 10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.343.
- Nash K. M., Shah Z. A. Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders. *Integrative medicine insights*. 2015. Vol. 10. P. 1–6. DOI: 10.4137/imi.s25054.
- Natural products for the treatment of stress-induced depression: pharmacology, mechanism and traditional use / W. Dai et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. Vol. 285. P. 114692. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114692.
- Natural volatile oils derived from herbal medicines: a promising therapy way for treating depressive disorder / Y. Zhang et al. *Pharmacological research*. 2021. Vol. 164. P. 105376. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105376.
- Novindriani D., Wijianto B., Andrie M. Studies on the sedative effect of *mitragyna speciosa* korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. *Letters in Applied NanoBioScience Korth. as an Endemic Plant in West Borneo, Indonesia*. 2021. Vol. 11, no. 2. P. 3344–3349. DOI: 10.33263/lianbs112.33443349.
- Phytochemical analysis and hypotensive activity of *Ipomoea pes-caprae* on blood pressure of normotensive rats / F. M. B. Gonçalves et al. *Rodriguésia*. 2020. Vol. 71. DOI: 10.1590/2175-7860202071048.
- Plants used as antihypertensive / T. Verma et al. *Natural products and bioprospecting*. 2020. DOI: 10.1007/s13659-020-00281-x.
- Raza M. A., Imran. Hypotensive, vaso-relaxant, cardio-depressant and diuretic effect of crude extract of *Crotalaria burhia* (Fabaceae). *Tropical journal of pharmaceutical research*. 2020. Vol. 19, no. 2. P. 323–330. DOI: 10.4314/tjpr.v19i2.15.

Romanova O. M., Srybna O. V., Sychov O. S. New opportunities for optimizing the treatment of supraventricular heart rhythm disorders in patients with arterial hypertension under conditions of chronic stress. *Ukrainian therapeutical journal*. 2023. No. 4. P. 40–48. DOI: 10.30978/utj2023-4-40.

Sedative and anxiolytic activities of opuntia ficus indica (L.) mill.: an experimental assessment in mice / E. K. Akkol et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 8. P. 1844. DOI: 10.3390/molecules25081844.

Sedative effect and standardization parameters of herbal medicinal product obtained from the ocimum americanum L. herb / M. Shanaida et al. *European pharmaceutical journal*. 2021. DOI: 10.2478/afpc-2020-0015.

Sedative effects of latexes obtained from some lactuca L. species growing in turkey / S. Ilgün et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 7. P. 1587. DOI: 10.3390/molecules25071587.

Shobako N. Hypotensive peptides derived from plant proteins. *Peptides*. 2021. Vol. 142. P. 170573. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170573.

Studies on the sedative effect of mitragyna speciosa korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. *Letters in Applied Nano-BioScience*. 2021. Vol. 11, no. 2. P. 3344–3349. DOI: 10.33263/lianbs112.33443349.

The glucocorticoid receptor–FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder / H. Li et al. *Journal of clinical investigation*. 2020. Vol. 130, no. 2. P. 877–889. DOI: 10.1172/jci130363.

Therapeutic effects and safe uses of plant-derived polyphenolic compounds in cardiovascular diseases: a review / B. S. Alotaibi et al. *Drug design, development and therapy*. 2021. Volume 15. P. 4713–4732. DOI: 10.2147/dddt.s327238.

The role of plant-derived natural antioxidants in reduction of oxidative stress / B. Akbari et al. *BioFactors*. 2022. DOI: 10.1002/biof.1831.

Use of herbal medicines for the treatment of mild mental disorders and/or symptoms during pregnancy: a cross-sectional survey / G. Gantner et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.729724.

Буршинський С. Г. Нові підходи до лікування синдрому тривоги: чи всі можливості ансіолітиків розкриті у клінічній практиці? *Ukrainian medical journal*. 2023. Т. 156. № 4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.156.245548.

Киричек Л. Т. Стресс-протектори в експерименті та в клініці. Харків : ИПП «Контраст», 2008. 304 с.

Посттравматичний стресовий розлад у медичних працівників: ознаки, причини, профілактика та лікування (огляд літератури) / Є. Тімченко та ін. *Науково-практичний журнал Запорізького державного медичного університету*. 2022. Т. 24. № 3 (132). С. 343–353.

Чабан О. С., Безшейко В. Г. Місце фітопрепаратів (на прикладі гербастресу) в терапії стресових та посттравматичних стресових розладів в практиці сімейного лікаря. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, № 2 (79). С. 131–134.

Чабан О. С., Хаустова О. В., Омелянович В. А. Психічні розлади воєнного часу. Київ : Медкнига, 2023. 232 с.

Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. АСК, 2003. 350 с.

REFERENCES

Ajebli, M., & Eddouks, M. (2020). Phytotherapy of hypertension: An updated overview. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 20(6), 812–839. DOI: 10.2174/1871530320666191227104648

Akbari, B., Baghaei-Yazdi, N., Bahmaie, M., & Mahdavi Abhari, F. (2022). The role of plant-derived natural antioxidants in reduction of oxidative stress. *BioFactors*. DOI: 10.1002/biof.1831

Akkol, E. K., Ilhan, M., Karpuz, B., Genç, Y., & Sobarzo-Sánchez, E. (2020). Sedative and anxiolytic activities of opuntia ficus indica (L.) mill.: An experimental assessment in mice. *Molecules*, 25(8), 1844. DOI: 10.3390/molecules25081844

Alotaibi, B. S., Ijaz, M., Buabeid, M., Kharaba, Z. J., Yaseen, H. S., & Murtaza, G. (2021). Therapeutic effects and safe uses of plant-derived polyphenolic compounds in cardiovascular diseases: A review. *Drug Design, Development and Therapy, Volume 15*, 4713–4732. DOI: 10.2147/dddt.s327238

Belenichev I, Ryzhenko V, Popazova O, Bukhtiyarova N, Gorchakova N, Oksenysh V, Kamyshnyi O. (2024). Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*. Jul 3;17(7):877. doi: 10.3390/ph17070877.

Casey, P., & Bailey, S. (2011). Adjustment disorders: The state of the art. *World Psychiatry*, 10(1), 11–18. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00003.x

Chandran, R., & Abrahamse, H. (2020). Identifying plant-based natural medicine against oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–9. DOI: 10.1155/2020/8648742

Dai, W., Feng, K., Sun, X., Xu, L., Wu, S., Rahmand, K., Jia, D., & Han, T. (2022). Natural products for the treatment of stress-induced depression: Pharmacology, mechanism and traditional use. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114692. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114692

Del Re, A., & Aspary, K. (2022). Update on plant-based diets and cardiometabolic risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(3), 173–183. DOI: 10.1007/s11883-022-00981-4

Dhar, A. S., Rahman, M., Rafe, M. R., & Molla, M. I. (2020). Assessment of antidepressant and sedative-hypnotic activities of methanolic crude extracts of *Stephania japonica* (Thunb.) Miers. whole plants. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 33(1), 51–55. DOI: 10.2478/cipms-2020-0010

Draginic, N., Jakovljevic, V., Andjic, M., Jeremic, J., Srejavic, I., Rankovic, M., Tomovic, M., Nikolic Turnic, T., Svistunov, A., Bolevich, S., & Milosavljevic, I. (2021). Melissa officinalis L. as a nutritional strategy for cardioprotection. *Frontiers in Physiology*, 12. DOI: 10.3389/fphys.2021.661778

Ferenczyova, K., Kalocayova, B., & Bartekova, M. (2020). Potential implications of quercetin and its derivatives in cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1585. DOI: 10.3390/ijms21051585

- Fidelis-de-Oliveira, P., Aparecida-Castro, S., Silva, D. B., Morais, I. B. d. M., Miranda, V. H. M. d., de Gobbi, J. I., Canabrava, H. A. N., & Bispo-da-Silva, L. B. (2020). Hypotensive effect of *Eugenia dysenterica* leaf extract is primarily related to its vascular action: The possible underlying mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, 251, 112520. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112520
- Gantner, G., Spiess, D., Randecker, E., Quack Lötscher, K. C., & Simões-Wüst, A. P. (2021). Use of herbal medicines for the treatment of mild mental disorders and/or symptoms during pregnancy: A cross-sectional survey. *Frontiers in Pharmacology*, 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.729724
- Golembiowska, O. I., Galkin, A. Y., & Besarab, A. B. (2019). Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific Study & Research. Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry*, 20(3).
- Gonçalves, F. M. B., Ramos, A. C., Mathias, M. d. S., Sales, Q. d. S., Ramos, C. C., Antunes, F., & Oliveira, R. R. d. (2020). Phytochemical analysis and hypotensive activity of *Ipomoea pes-caprae* on blood pressure of normotensive rats. *Rodriguésia*, 71. DOI: 10.1590/2175-7860202071048
- Hano, C., & Tungmunthum, D. (2020). Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: Oxidative stress, aging and age-related diseases. *Medicines*, 7(5), 26. DOI: 10.3390/medicines7050026
- Hassan, F., Edo, G. I., Nwosu, L. C., Jalloh, A. A., Onyibe, P. N., Itoje-akpokiniowo, L. O., & Irogbo, P. U. (2021). An inventory of medicinal plants used as sedative, analgesic and blood tonic in Abeokuta, Ogun State, Nigeria. *Acta Ecologica Sinica*. DOI: 10.1016/j.chnaes.2021.11.003
- İlgün, S., Küpeli Akkol, E., İlhan, M., Çiçek Polat, D., Baldemir Kılıç, A., Coşkun, M., & Sobarzo-Sánchez, E. (2020). Sedative effects of latexes obtained from some *lactuca* L. species growing in turkey. *Molecules*, 25(7), 1587. DOI: 10.3390/molecules25071587
- Jung, J., Shin, S., Park, J., Lee, K., & Choi, H.-Y. (2023). Hypotensive and vasorelaxant effects of *sanguisorbae radix* ethanol extract in spontaneously hypertensive and sprague dawley rats. *Nutrients*, 15(21), 4510. DOI: 10.3390/nu15214510
- Kamyab, R., Namdar, H., Torbati, M., Ghojzadeh, M., Araj-Khodaei, M., & Fazljou, S. M. B. (2020). Medicinal plants in the treatment of hypertension: A review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 601–617. DOI: 10.34172/apb.2021.090
- Khan, J., Deb, P. K., Priya, S., Medina, K. D., Devi, R., Walode, S. G., & Rudrapal, M. (2021). Dietary flavonoids: Cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns. *Molecules*, 26(13), 4021. DOI: 10.3390/molecules26134021
- Li, H., Su, P., Lai, T. K. Y., Jiang, A., Liu, J., Zhai, D., Campbell, C. T. G., Lee, F. H. F., Yong, W., Pasricha, S., Li, S., Wong, A. H. C., Ressler, K. J., & Liu, F. (2020). The glucocorticoid receptor–FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Investigation*, 130(2), 877–889. DOI: 10.1172/jci130363
- Liang, B., Zhu, Y.-C., Lu, J., & Gu, N. (2021). Effects of traditional chinese medication-based bioactive compounds on cellular and molecular mechanisms of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–9. DOI: 10.1155/2021/3617498
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., Metse, A. P., & Drummond, P. D. (2022). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the effects of an *Ocimum tenuiflorum* (Holy Basil) extract (Holixer™) on stress, mood, and sleep in adults experiencing stress. *Frontiers in Nutrition*, 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.965130
- Mishchenko, L. A., & Sokolova, L. K. (2022). Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime. *Hypertension*, 4), 15(330–38. DOI: 10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.343
- Mounika, S., Jayaraman, R., Jayashree, D., Hanna Pravalika, K., Balaji, A., Banu, M. S., & Prathyusha, M. (2021). A comprehensive review of medicinal plants for cardioprotective potential. *International Journal of Advances in Pharmacy and Biotechnology*, 7(1), 24–29. DOI: 10.38111/ijapb.20210701005
- Nash, K. M., & Shah, Z. A. (2015). Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders. *Integrative Medicine Insights*, 10, 1–6. DOI: 10.4137/imi.s25054
- Novindriani, D., Wijianto, B., & Andrie, M. (2021). Studies on the sedative effect of *mitragyna speciosa* korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. *Letters in Applied NanoBioScience Korth. As an Endemic Plant in West Borneo, Indonesia*, 11(2), 3344–3349. DOI: 10.33263/ianbs112.33443349
- Raza, M. A., & Imran. (2020). Hypotensive, vaso-relaxant, cardio-depressant and diuretic effect of crude extract of *Crotalaria burhia* (Fabaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(2), 323–330. DOI: 10.4314/tjpr.v19i2.15
- Romanova, O. M., Srybna, O. V., & Sychov, O. S. (2023). New opportunities for optimizing the treatment of supraventricular heart rhythm disorders in patients with arterial hypertension under conditions of chronic stress. *Ukrainian Therapeutical Journal*, (4), 40–48. DOI: 10.30978/utj2023-4-40
- Shanaida, M., Golembiowska, O., Jasicka-Misiak, I., Oleshchuk, O., Beley, N., Kernychna, I., & Wieczorek, P. P. (2021). Sedative effect and standardization parameters of herbal medicinal product obtained from the *ocimum americanum* L. herb. *European Pharmaceutical Journal*. DOI: 10.2478/afpuc-2020-0015
- Shobako, N. (2021). Hypotensive peptides derived from plant proteins. *Peptides*, 142, 170573. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170573
- Smith, A. G., Miles, V. N., Holmes, D. T., Chen, X., & Lei, W. (2021). Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of arnica as an adjunct medication for pain management. *Medicines*, 8(10), 58. DOI: 10.3390/medicines8100058
- Sokpe, A., Mensah, M. L. K., Koffuor, G. A., Thomford, K. P., Arthur, R., Jibira, Y., Baah, M. K., Adedi, B., & Agbemenyah, H. Y. (2020). Hypotensive and antihypertensive properties and safety for use of *annona muricata* and *persea americana* and their combination products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–13. DOI: 10.1155/2020/8833828
- Studies on the sedative effect of *mitragyna speciosa* korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. (2021). *Letters in Applied NanoBioScience*, 11(2), 3344–3349. DOI: 10.33263/ianbs112.33443349
- Sureda, A., Monserrat-Mesquida, M., Pinya, S., Ferriol, P., & Tejada, S. (2020). Hypotensive effects of the triterpene oleanolic acid for cardiovascular prevention. *Current Molecular Pharmacology*, 13. DOI: 10.2174/1874467213999201230211544

Verma, T., Sinha, M., Bansal, N., Yadav, S. R., Shah, K., & Chauhan, N. S. (2020). Plants used as antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting*. DOI: 10.1007/s13659-020-00281-x

Volodina, T. T., Korotkevich, N. V., Romanyuk, S. I., Galkin, O. Y., Kolybo, D. V., & Komisarenko, S. V. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Nauka ta innovacii*, 13(6), 41–53. DOI: 10.15407/scin13.06.041

Zhang, Y., Long, Y., Yu, S., Li, D., Yang, M., Guan, Y., Zhang, D., Wan, J., Liu, S., Shi, A., Li, N., & Peng, W. (2021). Natural volatile oils derived from herbal medicines: A promising therapy way for treating depressive disorder. *Pharmacological Research*, 164, 105376. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105376

Burshynskyi, S. H. (2023). Novi pidkhody do likuvannia syndromu tryvohy: Chy vsi mozhlyvosti anksiolitykiv rozkryti u klinichnii praktytsi? [New approaches to the treatment of anxiety syndrome: have all the potential of anxiolytics been revealed in clinical practice?]. *Ukrainian Medical Journal*, 156(4). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.156.245548 [in Ukrainian].

Kyrychek, L. T. (2008). *Stress-protektory v eksperymenty y v klinitsi* [Stress protectors in experiment and in the clinic.]. YPP «Kontrast» [in Ukrainian].

Timchenko, Ye., Liubinet, O., Oliinyk, P., Chaplyk, V., & Oliinyk, S. (2022). Posttraumatychnyi stresovy rozlad u medychnykh pratsivnykiv: Oznaky, prychny, profilaktyka ta likuvannia (ohliad literatury) [Post-traumatic stress disorder in medical workers: symptoms, causes, prevention and treatment (literature review)]. *Naukovo – praktychnyi zhurnal Zaporizkoho derzhavnoho medychnoho universytetu*, 24(3 (132)), 343–353 [in Ukrainian].

Chaban, O. S., & Bezsheiko, V. H. (2014). Mistse fitopreparativ (na prykladi herbastresu) v terapii stresovykh ta posttraumatychnykh stresovykh rozladiv v praktytsi simeinoho likaria [The place of herbal medicines (on the example of herbastress) in the therapy of stress and post-traumatic stress disorders in the practice of a family doctor]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*, 22(2 (79)), 131–134 [in Ukrainian].

Chaban, O. S., Khaustova, O. V., & Omelianovych, V. A. (2023). *Psykhichni rozladu voiennoho chasu* [Wartime mental disorders]. Vydavnychiy dim «Medknyha» [in Ukrainian].

Chekman, I. S. (2003). *Klinichna fitoterapiia* [Clinical phytotherapy]. ASK. 350 p [in Ukrainian].

Zaychenko, G., Belenichev, I., Hnatiuk, V., Doroshenko, A., Sinitsyna, O., Sulaieva, O., Falalyeyeva, T., Kobyliak, N. Protective effect of vaginal resveratrol administration on joint tissues in ovariectomized rats: Targeting mTOR and caspase 3. *Biomed Pharmacother*. 2023 Sep;165:115176. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115176. Epub 2023 Jul 20. Erratum in: *Biomed Pharmacother*. 2024 Jun 26:117020. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117020.

Стаття надійшла до редакції 03.04.2024.

Стаття прийнята до друку 31.05.2024.

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors:

Gorchakova N.O. – data collection and analysis, article writing;

Belenichev I.F. – data collection and analysis, critical review;

Harnyk T.P. – collection and analysis of data, correction of the article;

Zaichenko H.V. – final approval of the article, conclusions;

Klymenko O.V. – collection and analysis of data, annotations, conclusions;

Gorova E.V. – literature review, annotations, text editing;

Shumeiko O.V. – collection and analysis of data, annotations, conclusions;

Maslova I.M. – collection and analysis of data, annotations, conclusions.

Email address for correspondence with the authors:

gorchakovan1941@gmail.com

УДК 615.03.68:616.891

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Ігор БЕЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ганна ЗАЙЧЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Олена КЛИМЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (klyutenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, доцент загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (gorova.ella@tntu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

Олена ШУМЕЙКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Ірина МАСЛОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (7maslova.in@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4184-0685

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Беленічев І., Гарник Т., Зайченко Г., Клименко О., Горова Е., Шумейко О., Маслова І. (2024). Стреспротекторні властивості фітопрепаратів. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 15–24, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-15>

СТРЕСПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Актуальність. Із давніх часів у народній і нетрадиційній медицині звертали увагу на лікарські засоби, які призначають при невідкладних станах. Особливо виділяють стан стресу. Цей стан вимагає захисту і попередження. Зараз виділяють захисні

засоби, які впливають на нервову, серцево-судинну, гормональну системи. Серед синтетичних лікарських засобів виділяють низку побічних ефектів, які також потребують профілактики і корекції. Менш токсичними вважають фітопрепарати, котрі до того ж мають меншу вартість і тому при стресових ситуаціях являють собою головну групу лікарських засобів.

Мета дослідження – визначити фітопрепарати, які мають стреспротекторну дію.

Матеріал і методи. Методи дослідження – бібліосемантичний, аналітичний, логічні та методи узагальнення. Ми досліджували бібліографічну базу даних наук про життя та біомедичну інформацію MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central, щоб знайти публікації англійською мовою, які відповідають ключовим словам цього дослідження. Усі автори самостійно відбирали статті, оцінювали якість даних, відповідність викладу та інтерпретації основній ідеї дослідження та формували остаточний список літератури.

Результати дослідження. Доведено, що основною групою лікарських засобів, які призначають при стресі, є фітопрепарати. Стрес – це стан порушень неспецифічних адаптаційних механізмів, який виникає у разі дії на органи надмірних за силою або патогенних чинників та клінічно являє собою комплекс структурних функціональних і біохімічних змін, які називають загальними адаптаційними змінами. При цьому можливі гіпертрофія кори надниркових залоз, акцидентальна інволюція тимуса (атрофія вінікових залоз та лімфоцитарних вузлів), створення виразок і ерозії у шлунку і кишках.

Стрес – неспецифічна реакція організму, що виникає під впливом різних сильних чинників стрес-факторів та супроводжується перебудовою захисних систем організму.

Висновок. В умовах стресових станів гострого хронічного стресу для профілактики і лікування перевагу слід надавати фітопрепаратам, які на відміну від синтетичних, мають більшу безпечність і більше співвідношення «користь/ризик».

Ключові слова: стресові стани, фітопрепарати, профілактика, лікування, нейротропна, кардіотропна активність.

Nadiya GORCHAKOVA

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Igor BELENICHEV

Dr. habil. of Biology and Medicine, Full Professor, head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Stalevariv str., 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Tatyana HARNYK

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Physical Education, Sports and Human Health, V.I. Vernadskyi Tavria National University, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ganna ZAYCHENKO

PhD in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Olena KLYMENKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical Education, Sports and Health of the Taurida National University named after V.I. Vernadsky, John McCain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (gorova.ella@tnu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

Olena SHUMEYKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Iryna MASLOVA

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propedeutic and Surgical Denistry Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Stalevariv str., 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (7maslova.in@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4184-0685

To cite this article: Gorchakova N., Belenichev I., Harnyk T., Zaichenko G., Klymenko O., Gorova E., Shumeiko O., Maslova I. (2024). Stresprotektorni vlastyvoli fitopreparativ [Stress protective properties of phytodrugs]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 15–24, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-15>

STRESS PROTECTION PROPERTIES OF PHYTODRUGS

Actuality. Since ancient times, in folk and non-traditional medicine, attention has been paid to medicinal products prescribed for emergency conditions. The state of stress was highlighted separately. This condition requires protection and warning. Protective agents affecting the nervous, cardiovascular, and hormonal system are now being released. Among synthetic medicines, a number of side effects are distinguished, which also require prevention and correction. phytodrugs are considered to be less toxic, which, moreover, have a lower cost, and therefore, in stressful situations, they represent the main group of medicines.

The aim of the study – to identify phytodrugs that have a stress protective effect.

Research methods. Research methods – bibliosemantic, analytical, logical, and generalization methods. We explored the bibliographic database of life science and biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), the Web of Science, and the Cochrane Central to search for English publications satisfying the keywords of this study. All authors independently selected articles, evaluated the quality of the data, presentation, and interpretation correspondence to the main idea of the study, and constructed the final list of the references.

Research results. It has been proven that the main group of drugs prescribed for stress are phytodrugs. Stress is a state of violation of non-specific adaptation mechanisms, which occurs when organs are affected by excessive force or pathogenic factors and clinically represents a complex of structural, functional and biochemical changes, which are called general adaptive changes. At the same time, hypertrophy of the cortex of the adrenal glands is possible, accidental involution of the thymus (atrophy of the flagellar glands and lymphocyte nodes), creation of ulcers and erosion in the stomach and intestines.

Stress is a non-specific reaction of the body that occurs under the influence of various strong stress factors and is accompanied by the restructuring of the body's defense systems.

Conclusions. In the conditions of stressful conditions of acute chronic stress for prevention and treatment, preference should be given to phytodrugs, which, unlike synthetic ones, have greater safety and a greater «benefit/risk» ratio.

Key words: stressful conditions, phytodrugs, prevention, treatment, neurotropic, cardiotropic activity.

Вступ. Актуальність. Стрес – це стан порушень неспецифічних адаптаційних механізмів, який виникає у разі дії на організм надмірних за силою або патогенних чинників та клінічно являє собою комплекс структурних функціональних і біохімічних змін, які називають загальними адаптаційними змінами. Вплив стресу проявляється при захворюваннях різних систем і органів. Стресові стани – часте явище в теперішній ситуації. Вони виникають унаслідок фізичних і психічних навантажень, під час оперативних утручань. Під час військових дій особливе місце займає бойова та оперативна стресова ситуація (Chaban, Khaustova & Omelianovych, 2023).

Стресові стани у військових ведуть до розладу адаптації. Це включає у себе:

1 – реакцію тривоги, коли запускається реакція боротьби або втечі. Відбувається активація симпатичної нервової системи, що мобілізує функціональні резерви боротьби зі стресом. Може спостерігатися прискорення серцебиття, дихання, мідріаз, тунельне бачення, тремтіння та інші симптоми;

2 – супротив (адаптація). Коли стрес не впорється одразу, ендокринна система допомагає підтримати відповідь через гіпоталамо-гіпофізарну-адреналову систему. Відбувається виділення кортизолу, стимулюється метаболізм глюкози, пригнічується імунна система, встановлюється рівновага. Під час цієї стадії можуть спостерігатися зниження працездатності та бажання проявляти будь-яку фізичну активність, підвищення апетиту та інші неспецифічні реакції;

3 – виснаження. Ця стадія виникає у разі, коли організм більше не може протистояти стресу і ресурси організму виснажуються. Частіше причиною цього є тривалий стрес, який постійно повторюється. У цій стадії розвивається хвороба внаслідок виснаження адаптаційних резервів. Прояви даної дезадаптації стосуються емоційної когнітивної соматичної сфери (Casey & Bailey, 2011).

Для запобігання й усунення станів стресу та поліпшення адаптації на підставі джерел народної та комплементарної медицини були запропоновані фітопрепарати, які можна застосовувати як антистрес-

сові заходи або стреспротектори завдяки захисному впливу на нервову, серцево-судинну, ендокринну та імунну системи (Кугучок, 2008).

Мета дослідження – визначити фітопрепарати, які мають стреспротекторну дію.

Матеріали та методи дослідження. Методи дослідження – бібліосемантичний, аналітичний, логічні та методи узагальнення. Ми досліджували бібліографічну базу даних наук про життя та біомедичну інформацію MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central, щоб знайти публікації англійською мовою, які відповідають ключовим словам цього дослідження. Усі автори самостійно відбирали статті, оцінювали якість даних, відповідність викладу та інтерпретації основній ідеї дослідження та формували остаточний список літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Протектори, які діють на нервову систему, можуть проявляти заспокоюючу, антидепресивну, можливо, тонізуючу активність. За впливу на серцево-судинну систему вони можуть понижувати і підвищувати артеріальний тиск, частіше проявляють судинорозширювальний вплив, гальмують прояви ішемії. На серцевий тиск стреспротектори можуть проявляти брадикардичну та тахісистемну дію залежно від типу аритмії.

Часто стрес-протектори нормалізують метаболічні реакції у нервовій та серцево-судинній системах. Фітопрепарати є антиоксидантами, тому понижують прояви оксидативного стресу, понижують рівень вільних радикалів. Вони можуть понижувати підвищений уміст ліпідів, нормалізуючи співвідношення жирних кислот. Проведено багато експериментів, спрямованих на дослідження механізмів цієї антиоксидантної дії (Liang et al., 2021).

Зараз одним із завдань дослідників є виявлення взаємозв'язку між розвитком тривожних станів у рамках хвороб цивілізації та проявами хронічного, рідше гострого стресу. І хоча всі можливості анксіолітиків не визначені, впроваджуються більш ефективні препарати цієї групи, які все ще не є повністю безпечними (Burshynskyi, 2023). Це також є підставою для застосування фітопрепаратів при тривожних розладах.

Вільні радикали кисню утворюються під час паління цигарок, підвищення забрудненості речовин радіацією. Ці впливи руйнують мембрани клітин, ферменти, ДНК, ведуть до виникнення хвороб, таких як рак, атеросклероз, малярія, коронавірус, ревматоїдний артрит, нейродегенеративні хвороби. Цей процес виникає за порушення балансу між вільними

радикалами та антиоксидантами. У зв'язку з тим, що антиоксиданти є скавенджерами вільних радикалів і відповідальними за код клітин, збільшення у раціоні вмісту фруктів, овочів, які містять антиоксиданти, пригнічує оксидативний стрес. Натуральні продукти демонструють широкий спектр біологічних ефектів таких як протизапальний, противіковий, протитуберкульозний, протипухлинний (Akbari et al., 2022; Liang et al., 2021).

Стресові стани спостерігаються при деяких видах гострого і хронічного болю кістково-м'язової системи. Екстракти арніки та гель або крем із неї знімають прояви болю, тому разом із протизапальною, протимікробною, антиоксидантною дією можуть мати також і антистресовий вплив (Smith et al., 2021).

При стресі спостерігається реакція виснаження. Рослинні поліфеноли мають антиоксидантний, аналізуючий та систеїннормалізуючий ефекти (Hano & Tungmunnithum, 2020). Звертають увагу на нові фітопрепарати та на комбіновані лікарські засоби, до яких входять фітопрепарати, ефекти яких можуть впливати на глюкокортикоїдні рецептори, пов'язані з білками під час стресових реакцій, адже ступінь фосфорильовання ліпідів понижений. Коли пептид активний, він запобігає спазму, що може запобігати розвитку стресової реакції (Li et al., 2020; Timchenko et al., 2022).

Із серцево-судинних засобів як антистресових частіше призначають препарати з кардіопротекторною, антигіпертензивною дією. Із препаратів із психотропними ефектом обов'язковими є транквілізатори та антидепресанти.

Однією з рослин, у якої виражений антистресовий вплив, є гінкго білоба. Препарат володіє метаболічним, антиоксидантним, антидепресивним, седативним впливом, поліпшує біохімічні властивості крові, мікроциркуляцію мозкового кровообігу (Nash & Shah, 2015). Подібну фармакодинаміку визначено в листі та плодах сучасних китайських рослин (Liang et al., 2021).

Флавоноїди становлять велику групу поліфенолів, яка є у фруктах, овочах, ягодах. Більшість флавоноїдів включає флавоноли, антоціаніди, ізоданоли, флаволи та інші групи. Флавоноїди вважають незамінними в рослинних фармакологічних засобах. Вони попереджають виникнення захворювань і сприяють їх лікуванню завдяки антиоксидантній дії, антиатерогенному, антитромбоцитному впливу. Окрім того, флавоноїди є у складі червоного вина. Зараз встановлено важливість застосування флавоноїдів при лікуванні COVID. Вони понижують ризик захворюваності та інвалідності. Флавоноїди сприяють створенню нових молекул (Khan et al., 2021).

Дослідження з установаження нейротропного ефекту фітопрепаратів інтенсифікувалися в останні роки. Так, експериментально встановили, що спиртовий екстракт стефанії японської за тестами рухової активності шурів мав седативну, снодійну, антидепресивну активність (Dhar et al., 2020). Екстракт опунції індійської проявляє седативну та транквілізуючу дію завдяки вмісту глікозидів і рамнозиду. У світі їх також призначають при хворобах нирок, цукровому діабеті, ревматизмі, бронхіальній астмі, для загоєння при опіках (Akkol et al., 2020). Заспокоювальна і транквілізуюча дія визначена також у рідкого екстракту рослини кратому або міраджини (Novindriani et al., 2021). Уважають, що латук родини айстрових має седативний вплив завдяки вмісту сесквітерпенових лактонів (Pgün et al., 2020).

Тоді як синтетичні засоби із заспокійливою дією мають значну кількість побічних ефектів, фітопрепарати опунції американської та ламінарії, котрі мають заспокоюючу дію, можуть мати лише незначні побічні ефекти. Їхня дія зумовлена поліфенолами, як і багатьох інших фітопрепаратів (Shanaida et al., 2021). Плоди та листя рослин теоброми какао мають седативну, аналгезуючу дію і можуть проявляти судинорозширювальний ефект (Hassan et al., 2021). Рослини, які містять біофлавоноїди, катехіни, кверцетин, володіють значною кардіотрофічною дією, що робить їх необхідними для включення фармако-терапію COVID (Mounika et al., 2021).

У клінічних дослідженнях за участі добровольців, які скаржилися на неспокій, безсоння, відсутність апетиту, перевіряли вплив препарату аюрведи екстракту *Orcinum multiflorum*. Екстракт піддослідні приймали двічі на день протягом місяця. Через місяць встановлювали зменшення впливу стресу, поліпшення сну, прийому їжі. Відзначали зменшення рівня кортизолу у волоссі та слині, що підтверджувало антистресовий вплив (Lopresti et al., 2022).

При виникненні нейродегенеративних хвороб, а також при атеросклерозі, малярії, бронхіальній астмі, як і при стресових станах, у тому числі під впливом радіації, збільшується вміст вільних радикалів, які руйнують ферменти, ДНК, викликають окисний стрес. Це вимагає прийому рослинної їжі, яка містить антиоксиданти, та лікарських рослин зі значним умістом антиоксидантів, таких як флавоноїди, катехіни (Akbari et al., 2022).

Нашими дослідженнями встановлено, що біофлавоноїди, будучи інгібіторами білка транстиретину та скавелжерами цитотоксичних форм NO, здатні виявляти значні нейропротективні ефекти на моделі розсіяного склерозу (Belenichev, 2024). Також нами

встановлено нейропротективну активність біофлавоноїдів на моделі пременопази. Уперше виявлено один із механізмів нейропротективної дії біофлавоноїдів, який полягає у гальмуванні нейроапоптозу (Zaichenko, 2023).

Більшість експериментальних робіт свідчить, що розлади розумової діяльності пов'язані з накопиченням вільних радикалів кисню, що потребує призначення антиоксидантів, у тому числі рослинного походження. При цьому антистресову та заспокійливу дію таких рослин, як валеріана та левзея, пов'язують з умістом поліфенолів (Chandran & Abrahamse, 2020).

Депресія є одним із найбільш частих наслідків стресу. Прийом фітопрепаратів дає змогу зменшити вплив стресу, поліпшити розумову діяльність. Виникнення депресії пов'язують із гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою системою, тому шукають як антистресові фітопрепарати, що мають не лише заспокійливу, антидепресивну дію, а й можуть реалізувати вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему (Dai et al., 2022).

В останні роки до фітозасобів не тільки із заспокійливим, а й антидепресивним ефектом відносять олії та витяжки з лаванди, айру, які значно поліпшують психічний стан хворих (Zhang et al., 2021). Відомо, що під час вагітності у жінок розвиваються стресові стани, які проявляються частіше як маніакально-депресивні розлади. Із фітозасобів зменшують прояви цих станів імбир, листя малини, каланхое. Важливо, що ці лікарські засоби не токсичні та добре переносяться (Gantner et al., 2021).

В експериментах на щурах і кролях під час моделювання чотирьох типів депресій встановили антидепресивний ефект традиційних засобів китайської народної медицини, що ще раз ствердило включення фітопрепаратів у фармако-терапію депресивних станів (Dai et al., 2022). У дослідах на нормотензивних та гіпертензивних щурах був показаний гіпотензивний ефект при стресових модуляціях екстракту петрушки завдяки вмісту фенолових кислот, флавоноїдів, у тому числі кверцетину. Подібна дія екстракту була визнана в експериментах на мишах (Gonçalves et al., 2020). Сухий екстракт кроталарії бурпії, який розчиняють у 70% спирту, при внутрішньовенному введенні норматензивним та гіпертензивним щурам проявляв антигіпертензивний, судинорозширювальний, діуретичний, кардіотонічний вплив, що пов'язують із блокадою кальцієвих каналів (Raza & Imran, 2020). Деякі рослинні екстракти мають гіпотензивну дію завдяки діуретичній активності, блокаді антигіпотензивних рецепторів або інгібіції АТФ. Це було

доведено під час уведення екстракту селери, чорниці посівної (Ajeblı & Eddouks, 2020).

Саме завдяки поліфенолам рослини мають різносторонній вплив на серцево-судинну систему, в основі якої є антиоксидантний ефект. Таким чином, поліфеноли також забезпечують антиоксидантний вплив, судинорозширювальну, протизапальну дію (Alotaibi et al., 2021). Олеанова та олеїнова кислоти, які містяться в оливах, мають антигіпертензивну дію (Sureda et al., 2020).

Гіпертонікам рекомендована до вживання їжа, яка містить екстракт родовика лікарського. Окрім того, екстракт родовика лікарського може мати судинорозширювальний ефект, механізм якого пов'язаний із накопиченням NO, цГМФ, блокадою Ca⁺ крізь мембрану. Тому цей продукт повинен входити до складу їжі, особливо людей похилого віку (Jung et al., 2023). Екстракт із листя мучника може понижувати артеріальний тиск у гіпертензивних щурів на фоні адреналіну. Антигіпертензивна дія пов'язана з блокадою кальцієвих каналів L-типу та уповільненням передачі сигналів в ендотелії (Fidelis-de-Oliveira et al., 2020). В умовах адреналової гіпертензії встановили, що водний екстракт з амона муреката та персея американо, а також їх сполучення мають гіпотензивну та антигіпотензивну дію, а також мають низьку токсичність, тому безпечні для вживання (Sokpe et al., 2020).

Препарати меліси стали частіше призначати при серцево-судинних захворюваннях. Раніше використовували тільки її седативний ефект. Діючі речовини містять терпеноїди (монотерпени, сесквітерпени та ін.), а також поліфенольні сполуки (розмаринову кислоту, кверцетин, лютеолін та ін.). Меліса, з одного боку, поліпшує пам'ять, свідомість, а також має протиаритмічний, негативний хронотропний та антитривожний ефект, гіпотензивний, судинорозширювальний вплив. Механізм дії можна пов'язати з її антиоксидантним впливом завдяки поліфенолам. В останні роки встановлено, що меліса має протизапальну дію, активізує M2-холінорецептори, блокує S3-рецептори серця, а також блокує вільнозалежні Ca⁺-канали. Зараз вона досліджується в кардіологічній клініці (Draginic et al., 2021).

Антигіпертензивна дія була визначена в таких рослин, як соя, морква і водорості. Дослідженнями встановлено, що цей ефект проявляється завдяки вмісту пептидів, а також деякі з них можуть інгібувати АПФ (Shobako, 2021). Гіпотензивна дія була визначена також у екстрактів рослин глоду колючого, селери, шафрану. Відзначають також, що витяги із цих рослин проявляють імуномодулюючий вплив (Verma et al., 2020).

Захворювання необхідно починати лікувати з перших симптомів, адже при їх розвитку швидко розвиваються атеросклероз, гіпертензія, гіпертензивний криз, інфаркт міокарда. При перших скаргах із боку серцево-судинної системи необхідно призначати малотоксичні фітопрепарати (Kamyab et al., 2020). Один із головних компонентів рослин кверцетин та його похідні раміозиди часто призначають при серцево-судинних захворюваннях, які супроводжуються оксидативним стресом і входять у схеми лікування COVID (Ferenczyova et al., 2020).

Установили, що саме вміст протеїнів у фітопрепаратах грає роль у профілактиці серцево-судинних захворювань. При цьому протеїни, які містяться у фітопрепаратах, мають меншу токсичність, ніж протеїни в органах тварин (Del Re & Aspary, 2022). Зараз створюються комплексні фітопрепарати, компоненти яких впливають на нервову і серцево-судинну систему, прикладом яких є корвеліс. У зв'язку з позитивним впливом при стресових станах на нервову і серцево-судинну, гормональну, імунну системи доцільним є призначення імуномодуляторів ехінацеї, гранату, часнику (Chekman, 2003).

Вивчення та розроблення нових фітопрепаратів з антистресовим впливом, особливо в період військового часу, є першочерговим завданням. Нові можливості лікування серцево-судинних захворювань при стресі були отримані під час застосування комбінованих препаратів. Комбіновані препарати можуть уміщувати окремі фітозасоби, прикладом яких є карвеліс, який зарекомендував себе в умовах хронічного стресу у хворих серцево-судинною патологією (Romanova et al., 2023). Звичайно, паралельно досліджують і шукають менш токсичні та більш активні синтетичні засоби, поки без включення фітопрепаратів (Kuguchek, 2008).

До складу карвелісу входять глід європейський, валеріана, кропива собача, меліса лікарська. Глід, діюча речовина якого – флавоноїди, тритерпенові кислоти, фенолкарбонові кислоти, має антиоксидантну, протиаритмічну (поводжує III фазу потенціалу дії, блокує калієві канали), протизапальну, позитивну і ноотропну дію. Валеріана належить до заспокійливих препаратів, має снодійний ефект, нормалізує серцевий ритм. Кропива собача (пустирник) містить алкалоїди, холін, дубильні речовини, ефірну олію, флавоноїди, глікозиди та ін., що забезпечує протисудомну, кардіотрофічну, протиаритмічну, сечогінну дію. Трава меліси лікарської містить олію ефірну, дубильні речовини, органічні кислоти, мінеральні солі, що зумовлюють заспокійливу, спазмолітичну, гіпотензивну, сечогінну, бактеріцидну дію.

До комплексних фітопрепаратів також належить гербастрес, який призначають для терапії стресових та посттравматичних стресових розладів. Гербастрес містить екстракт пасифлори, квіток ромашки, суцвіття хмелю, зерна вівса, коріння сибірського елеутерокока, женьшень, вітаміни B₆ та B₁₂. Екстракт пасифлори значно знижує передопераційний неспокій. До складу хмелю входять альфа-кислоти, ізоальфокислоти, бета-кислоти, які мають протипухлинну дію, пригнічення клітинної проліферації та індукування апоптозу. Діючі речовини ромашки мають широкий спектр фармакологічної дії стосовно тривожних розладів, протизапальний, імуномодулюючий, антистресовий вплив. Елеутерокок, як і женьшень, проявляє антистресову активність (Chaban & Bezsheiko, 2014).

Часто до фітопрепаратів із метою підвищення антиоксидантної дії додають ентеросорбенти, особливо кремнезем, який має антиоксидантний, антистресовий та антирадіаційний вплив (Volodina et al., 2017; Golembiovska et al., 2019).

Багато патологічних станів супроводжуються розвитком оксидативного стресу, коли спостеріга-

ється інтенсивна продукція вільних кисневих радикалів у тілі, які не можуть бути видалені внаслідок інтенсивних окиснювальних процесів та викликають пошкодження клітин і тканин. Саме окислювальний стрес виникає при значній кількості захворювань, а зменшити прояви окиснювального стресу може призначення в комплексній фармакотерапії антиоксидантів. Дослідження показали, що більшість китайських фітопрепаратів є антиоксидантами, хоча мають різні фармакологічні ефекти та ускладнення. Зараз у лікувальному ефекті фітопрепаратів китайська медицина підкреслює наявність у них антиоксидантної дії. Подальші дослідження розширюють спектр застосування фітопрепаратів, уточнюють їхні показання.

Висновки.

В умовах стресових станів (гострого, хронічного стресу) для профілактики і лікування перевагу слід надавати фітопрепаратам, які на відміну від синтетичних мають більшу безпечність і більше співвідношення «користь/ризик».

ЛІТЕРАТУРА

- A comprehensive review of medicinal plants for cardioprotective potential / S. Mounika et al. *International journal of advances in pharmacy and biotechnology*. 2021. Vol. 7, no. 1. P. 24–29. DOI: 10.38111/ijapb.20210701005.
- Ajebli M., Eddouks M. Phytotherapy of hypertension: an updated overview. *Endocrine, metabolic & immune disorders – drug targets*. 2020. Vol. 20, no. 6. P. 812–839. DOI: 10.2174/1871530320666191227104648.
- An inventory of medicinal plants used as sedative, analgesic and blood tonic in Abeokuta, Ogun State, Nigeria / F. Hassan et al. *Acta ecologica sinica*. 2021. DOI: 10.1016/j.chnaes.2021.11.003.
- A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the effects of an *Ocimum tenuiflorum* (Holy Basil) extract (Holixer™) on stress, mood, and sleep in adults experiencing stress / A. L. Lopresti et al. *Frontiers in nutrition*. 2022. Vol. 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.965130.
- Assessment of antidepressant and sedative-hypnotic activities of methanolic crude extracts of *Stephania japonica* (Thunb.) Miers. whole plants / A. S. Dhar et al. *Current issues in pharmacy and medical sciences*. 2020. Vol. 33, no. 1. P. 51–55. DOI: 10.2478/cipms-2020-0010.
- Casey P., Bailey S. Adjustment disorders: the state of the art. *World psychiatry*. 2011. Vol. 10, no. 1. P. 11–18. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00003.x.
- Chandran R., Abrahamse H. Identifying plant-based natural medicine against oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 1–9. DOI: 10.1155/2020/8648742.
- Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of arnica as an adjunct medication for pain management / A. G. Smith et al. *Medicines*. 2021. Vol. 8, no. 10. P. 58. DOI: 10.3390/medicines8100058.
- Del Re A., Aspary K. Update on plant-based diets and cardiometabolic risk. *Current atherosclerosis reports*. 2022. Vol. 24, no. 3. P. 173–183. DOI: 10.1007/s11883-022-00981-4.
- Dietary flavonoids: cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns / J. Khan et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 13. P. 4021. DOI: 10.3390/molecules26134021.
- Effects of traditional chinese medication-based bioactive compounds on cellular and molecular mechanisms of oxidative stress / B. Liang et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–9. DOI: 10.1155/2021/3617498.
- Ferenczyova K., Kalocayova B., Bartekova M. Potential implications of quercetin and its derivatives in cardioprotection. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, no. 5. P. 1585. DOI: 10.3390/ijms21051585.
- Golembiovska O. I., Galkin A. Y., Besarab A. B. Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific study & research. chemistry & chemical engineering, biotechnology, food industry*. 2019. Vol. 20, no. 3. P. 146–159.
- Hano C., Tungmunnithum D. Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: oxidative stress, aging and age-related diseases. *Medicines*. 2020. Vol. 7, no. 5. P. 26. DOI: 10.3390/medicines7050026.
- Hypotensive and antihypertensive properties and safety for use of *annona muricata* and *persea americana* and their combination products / A. Sokpe et al. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2020. Vol. 2020. P. 1–13. DOI: 10.1155/2020/8833828.
- Hypotensive and vasorelaxant effects of *sanguisorbae radix* ethanol extract in spontaneously hypertensive and sprague dawley rats / J. Jung et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, no. 21. P. 4510. DOI: 10.3390/nu15214510.

- Hypotensive effect of *Eugenia dysenterica* leaf extract is primarily related to its vascular action: the possible underlying mechanisms / P. Fidelis-de-Oliveira et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2020. Vol. 251. P. 112520. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112520.
- Hypotensive effects of the triterpene oleanolic acid for cardiovascular prevention / A. Sureda et al. *Current molecular pharmacology*. 2020. Vol. 13. DOI: 10.2174/1874467213999201230211544.
- Implementation of dietary supplements with effect of decontamination and improvement of osteogenesis and metabolism / T. T. Volodina et al. *Nauka ta innovacii*. 2017. Vol. 13, no. 6. P. 41–53. DOI: 10.15407/scin13.06.041.
- Medicinal plants in the treatment of hypertension: a review / R. Kamyab et al. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2020. P. 601–617. DOI: 10.34172/apb.2021.090.
- Melissa officinalis* L. as a nutritional strategy for cardioprotection / N. Dragicin et al. *Frontiers in physiology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphys.2021.661778.
- Mishchenko L. A., Sokolova L. K. Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime. *Hypertension*. 2022. T. 15, № 3-4. С. 30–38. DOI: 10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.343.
- Nash K. M., Shah Z. A. Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders. *Integrative medicine insights*. 2015. Vol. 10. P. 1–6. DOI: 10.4137/imi.s25054.
- Natural products for the treatment of stress-induced depression: pharmacology, mechanism and traditional use / W. Dai et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. Vol. 285. P. 114692. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114692.
- Natural volatile oils derived from herbal medicines: a promising therapy way for treating depressive disorder / Y. Zhang et al. *Pharmacological research*. 2021. Vol. 164. P. 105376. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105376
- Novindriani D., Wijianto B., Andrie M. Studies on the sedative effect of *Mitragyna speciosa* korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. *Letters in Applied NanoBioScience Korth. as an Endemic Plant in West Borneo, Indonesia*. 2021. Vol. 11, no. 2. P. 3344–3349. DOI: 10.33263/lianbs112.33443349.
- Phytochemical analysis and hypotensive activity of *Ipomoea pes-caprae* on blood pressure of normotensive rats / F. M. B. Gonçalves et al. *Rodriguésia*. 2020. Vol. 71. DOI: 10.1590/2175-7860202071048.
- Plants used as antihypertensive / T. Verma et al. *Natural products and bioprospecting*. 2020. DOI: 10.1007/s13659-020-00281-x.
- Raza M. A., Imran. Hypotensive, vaso-relaxant, cardio-depressant and diuretic effect of crude extract of *Crotalaria burhia* (Fabaceae). *Tropical journal of pharmaceutical research*. 2020. Vol. 19, no. 2. P. 323–330. DOI: 10.4314/tjpr.v19i2.15.
- Romanova O. M., Srybna O. V., Sychoy O. S. New opportunities for optimizing the treatment of supraventricular heart rhythm disorders in patients with arterial hypertension under conditions of chronic stress. *Ukrainian therapeutical journal*. 2023. No. 4. P. 40–48. DOI: 10.30978/utj2023-4-40.
- Sedative and anxiolytic activities of *Opuntia ficus indica* (L.) mill.: an experimental assessment in mice / E. K. Akkol et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 8. P. 1844. DOI: 10.3390/molecules25081844.
- Sedative effect and standardization parameters of herbal medicinal product obtained from the *ocimum americanum* L. herb / M. Shanaida et al. *European pharmaceutical journal*. 2021. DOI: 10.2478/afpc-2020-0015.
- Sedative effects of latexes obtained from some *Lactuca L.* species growing in turkey / S. Ilgün et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 7. P. 1587. DOI: 10.3390/molecules25071587.
- Shobako N. Hypotensive peptides derived from plant proteins. *Peptides*. 2021. Vol. 142. P. 170573. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170573.
- Studies on the sedative effect of *Mitragyna speciosa* korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. *Letters in Applied NanoBioScience*. 2021. Vol. 11, no. 2. P. 3344–3349. DOI: 10.33263/lianbs112.33443349.
- The glucocorticoid receptor–FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder / H. Li et al. *Journal of clinical investigation*. 2020. Vol. 130, no. 2. P. 877–889. DOI: 10.1172/jci130363.
- Therapeutic effects and safe uses of plant-derived polyphenolic compounds in cardiovascular diseases: a review / B. S. Alotaibi et al. *Drug design, development and therapy*. 2021. Volume 15. P. 4713–4732. DOI: 10.2147/dddt.s327238.
- The role of plant-derived natural antioxidants in reduction of oxidative stress / B. Akbari et al. *BioFactors*. 2022. DOI: 10.1002/biof.1831.
- Use of herbal medicines for the treatment of mild mental disorders and/or symptoms during pregnancy: a cross-sectional survey / G. Gantner et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.729724.
- Буршинський С. Г. Нові підходи до лікування синдрому тривоги: чи всі можливості ансіолітиків розкриті у клінічній практиці?. *Ukrainian medical journal*. 2023. Т. 156, № 4. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.156.245548.
- Киричек Л. Т. Стресс-протектори в експерименті і в клініці. Харків : ІПП «Контраст», 2008. 304 с.
- Посттравматичний стресовий розлад у медичних працівників: ознаки, причини, профілактика та лікування (огляд літератури) / С. Тімченко та ін. *Науково-практичний журнал Запорізького державного медичного університету*. 2022. Т. 24. № 3 (132). С. 343–353.
- Чабан О. С., Безшейко В. Г. Місце фітопрепаратів (на прикладі гербастресу) в терапії стресових та посттравматичних стресових розладів у практиці сімейного лікаря. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22. № 2 (79). С. 131–134.
- Чабан О. С., Хаустова О. В., Омелянович В. А. Психічні розлади воєнного часу. Київ : Медкнига, 2023. 232 с.
- Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. АСК, 2003. 350 с.

REFERENCES

- Ajebli, M., & Eddouks, M. (2020). Phytotherapy of hypertension: An updated overview. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 20(6), 812–839. DOI: 10.2174/1871530320666191227104648
- Akbari, B., Baghaei-Yazdi, N., Bahmaie, M., & Mahdavi Abhari, F. (2022). The role of plant-derived natural antioxidants in reduction of oxidative stress. *BioFactors*. DOI: 10.1002/biof.1831

- Akkol, E. K., Ilhan, M., Karpuz, B., Genç, Y., & Sobarzo-Sánchez, E. (2020). Sedative and anxiolytic activities of opuntia ficus indica (L.) mill.: An experimental assessment in mice. *Molecules*, 25(8), 1844. DOI: 10.3390/molecules25081844
- Alotaibi, B. S., Ijaz, M., Buabeid, M., Kharaba, Z. J., Yaseen, H. S., & Murtaza, G. (2021). Therapeutic effects and safe uses of plant-derived polyphenolic compounds in cardiovascular diseases: A review. *Drug Design, Development and Therapy, Volume 15*, 4713–4732. DOI: 10.2147/dddt.s327238
- Belenichev I, Ryzhenko V, Popazova O, Bukhtiyarova N, Gorchakova N, Oksenykh V, Kamyshnyi O. (2024) Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*. Jul 3;17(7):877. doi: 10.3390/ph17070877
- Casey, P., & Bailey, S. (2011). Adjustment disorders: The state of the art. *World Psychiatry*, 10(1), 11–18. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00003.x
- Chandran, R., & Abrahamse, H. (2020). Identifying plant-based natural medicine against oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–9. DOI: 10.1155/2020/8648742
- Dai, W., Feng, K., Sun, X., Xu, L., Wu, S., Rahmand, K., Jia, D., & Han, T. (2022). Natural products for the treatment of stress-induced depression: Pharmacology, mechanism and traditional use. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114692. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114692
- Del Re, A., & Aspry, K. (2022). Update on plant-based diets and cardiometabolic risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(3), 173–183. DOI: 10.1007/s11883-022-00981-4
- Dhar, A. S., Rahman, M., Rafe, M. R., & Molla, M. I. (2020). Assessment of antidepressant and sedative-hypnotic activities of methanolic crude extracts of *Stephania japonica* (Thunb.) Miers. whole plants. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 33(1), 51–55. DOI: 10.2478/cipms-2020-0010
- Draginic, N., Jakovljevic, V., Andjic, M., Jeremic, J., Srejsovic, I., Rankovic, M., Tomovic, M., Nikolic Turnic, T., Svistunov, A., Bolevich, S., & Milosavljevic, I. (2021). *Melissa officinalis* L. as a nutritional strategy for cardioprotection. *Frontiers in Physiology*, 12. DOI: 10.3389/fphys.2021.661778
- Ferenczyova, K., Kalocayova, B., & Bartekova, M. (2020). Potential implications of quercetin and its derivatives in cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1585. DOI: 10.3390/ijms21051585
- Fidelis-de-Oliveira, P., Aparecida-Castro, S., Silva, D. B., Morais, I. B. d. M., Miranda, V. H. M. d., de Gobbi, J. I., Canabrava, H. A. N., & Bispo-da-Silva, L. B. (2020). Hypotensive effect of *Eugenia dysenterica* leaf extract is primarily related to its vascular action: The possible underlying mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, 251, 112520. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112520
- Gantner, G., Spiess, D., Randecker, E., Quack Lötscher, K. C., & Simões-Wüst, A. P. (2021). Use of herbal medicines for the treatment of mild mental disorders and/or symptoms during pregnancy: A cross-sectional survey. *Frontiers in Pharmacology*, 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.729724
- Golembiovska, O. I., Galkin, A. Y., & Besarab, A. B. (2019). Development and validation of a dissolution test for ursodeoxycholic acid and taurine from combined formulation. *Scientific Study & Research. Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry*, 20(3).
- Gonçalves, F. M. B., Ramos, A. C., Mathias, M. d. S., Sales, Q. d. S., Ramos, C. C., Antunes, F., & Oliveira, R. R. d. (2020). Phytochemical analysis and hypotensive activity of *Ipomoea pes-caprae* on blood pressure of normotensive rats. *Rodriguésia*, 71. DOI: 10.1590/2175-7860202071048
- Hano, C., & Tungmunnithum, D. (2020). Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: Oxidative stress, aging and age-related diseases. *Medicines*, 7(5), 26. DOI: 10.3390/medicines7050026
- Hassan, F., Edo, G. I., Nwosu, L. C., Jalloh, A. A., Onyibe, P. N., Itoje-akpokiniovo, L. O., & Irogbo, P. U. (2021). An inventory of medicinal plants used as sedative, analgesic and blood tonic in Abeokuta, Ogun State, Nigeria. *Acta Ecologica Sinica*. DOI: 10.1016/j.chnaes.2021.11.003
- Ilgün, S., Küpeli Akkol, E., Ilhan, M., Çiçek Polat, D., Baldemir Kılıç, A., Coşkun, M., & Sobarzo-Sánchez, E. (2020). Sedative effects of latexes obtained from some *Lactuca L.* species growing in turkey. *Molecules*, 25(7), 1587. DOI: 10.3390/molecules25071587
- Jung, J., Shin, S., Park, J., Lee, K., & Choi, H.-Y. (2023). Hypotensive and vasorelaxant effects of *Sanguisorba radix* ethanol extract in spontaneously hypertensive and sprague dawley rats. *Nutrients*, 15(21), 4510. DOI: 10.3390/nu15214510
- Kamyab, R., Namdar, H., Torbati, M., Ghojzadeh, M., Araj-Khodaei, M., & Fazljou, S. M. B. (2020). Medicinal plants in the treatment of hypertension: A review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 601–617. DOI: 10.34172/apb.2021.090
- Khan, J., Deb, P. K., Priya, S., Medina, K. D., Devi, R., Walode, S. G., & Rudrapal, M. (2021). Dietary flavonoids: Cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns. *Molecules*, 26(13), 4021. DOI: 10.3390/molecules26134021
- Li, H., Su, P., Lai, T. K. Y., Jiang, A., Liu, J., Zhai, D., Campbell, C. T. G., Lee, F. H. F., Yong, W., Pasricha, S., Li, S., Wong, A. H. C., Ressler, K. J., & Liu, F. (2020). The glucocorticoid receptor–FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Investigation*, 130(2), 877–889. DOI: 10.1172/jci130363
- Liang, B., Zhu, Y.-C., Lu, J., & Gu, N. (2021). Effects of traditional chinese medication-based bioactive compounds on cellular and molecular mechanisms of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–9. DOI: 10.1155/2021/3617498
- Lopresti, A. L., Smith, S. J., Metse, A. P., & Drummond, P. D. (2022). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the effects of an *Ocimum tenuiflorum* (Holy Basil) extract (Holixer™) on stress, mood, and sleep in adults experiencing stress. *Frontiers in Nutrition*, 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.965130
- Mishchenko, L. A., & Sokolova, L. K. (2022). Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime. *Hypertension*, 4), 15(330–38. DOI: 10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.343
- Mounika, S., Jayaraman, R., Jayashree, D., Hanna Pravalika, K., Balaji, A., Banu, M. S., & Prathyusha, M. (2021). A comprehensive review of medicinal plants for cardioprotective potential. *International Journal of Advances in Pharmacy and Biotechnology*, 7(1), 24–29. DOI: 10.38111/ijapb.20210701005
- Nash, K. M., & Shah, Z. A. (2015). Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders. *Integrative Medicine Insights*, 10, 1–6. DOI: 10.4137/imi.s25054

- Novindriani, D., Wijianto, B., & Andrie, M. (2021). Studies on the sedative effect of mitragyna speciosa korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. *Letters in Applied NanoBioScience Korth. As an Endemic Plant in West Borneo, Indonesia*, 11(2), 3344–3349. DOI: 10.33263/lianbs112.33443349
- Raza, M. A., & Imran. (2020). Hypotensive, vaso-relaxant, cardio-depressant and diuretic effect of crude extract of *Crotalaria burhia* (Fabaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(2), 323–330. DOI: 10.4314/tjpr.v19i2.15
- Romanova, O. M., Srybna, O. V., & Sychov, O. S. (2023). New opportunities for optimizing the treatment of supraventricular heart rhythm disorders in patients with arterial hypertension under conditions of chronic stress. *Ukrainian Therapeutical Journal*, (4), 40–48. DOI: 10.30978/utj2023-4-40
- Shanaida, M., Golembiowska, O., Jasicka-Misiak, I., Oleschuk, O., Beley, N., Kernychna, I., & Wieczorek, P. P. (2021). Sedative effect and standardization parameters of herbal medicinal product obtained from the ocimum americanum L. herb. *European Pharmaceutical Journal*. DOI: 10.2478/afpuc-2020-0015
- Shobako, N. (2021). Hypotensive peptides derived from plant proteins. *Peptides*, 142, 170573. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170573
- Smith, A. G., Miles, V. N., Holmes, D. T., Chen, X., & Lei, W. (2021). Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of arnica as an adjunct medication for pain management. *Medicines*, 8(10), 58. DOI: 10.3390/medicines8100058
- Sokpe, A., Mensah, M. L. K., Koffuor, G. A., Thomford, K. P., Arthur, R., Jibira, Y., Baah, M. K., Adedi, B., & Agbemenyah, H. Y. (2020). Hypotensive and antihypertensive properties and safety for use of annona muricata and persea americana and their combination products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–13. DOI: 10.1155/2020/8833828
- Studies on the sedative effect of mitragyna speciosa korth. as an endemic plant in west borneo, indonesia. (2021). *Letters in Applied NanoBioScience*, 11(2), 3344–3349. DOI: 10.33263/lianbs112.33443349
- Sureda, A., Monserrat-Mesquida, M., Pinya, S., Ferriol, P., & Tejada, S. (2020). Hypotensive effects of the triterpene oleanolic acid for cardiovascular prevention. *Current Molecular Pharmacology*, 13. DOI: 10.2174/1874467213999201230211544
- Verma, T., Sinha, M., Bansal, N., Yadav, S. R., Shah, K., & Chauhan, N. S. (2020). Plants used as antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting*. DOI: 10.1007/s13659-020-00281-x
- Volodina, T. T., Korotkevich, N. V., Romanyuk, S. I., Galkin, O. Y., Kolybo, D. V., & Komisarenko, S. V. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Nauka ta innovacii*, 13(6), 41–53. DOI: 10.15407/scin13.06.041
- Zhang, Y., Long, Y., Yu, S., Li, D., Yang, M., Guan, Y., Zhang, D., Wan, J., Liu, S., Shi, A., Li, N., & Peng, W. (2021). Natural volatile oils derived from herbal medicines: A promising therapy way for treating depressive disorder. *Pharmacological Research*, 164, 105376. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105376
- Burshynskiy, S. H. (2023). Novi pidkhody do likuvannia syndromu tryvohy: Chy vsi mozhlyvosti anksiolitykiv rozkryti u klinichnii praktytsi? [New approaches to the treatment of anxiety syndrome: have all the potential of anxiolytics been revealed in clinical practice?]. *Ukrainian Medical Journal*, 156(4). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.156.245548 [in Ukrainian].
- Kyrychek, L. T. (2008). *Stress-protectors v eksperymenty y v klinitsi*. [Stress protectors in experiment and in the clinic.] YPP «Kontrast» [in Ukrainian].
- Timchenko, Ye., Liubinet, O., Oliinyk, P., Chaplyk, V., & Oliinyk, S. (2022). Posttraumatychnyi stresovy rozlad u medychnykh pratsivnykiv: Oznaky, prychny, profilaktyka ta likuvannia (ohliad literatury) [Post-traumatic stress disorder in medical workers: symptoms, causes, prevention and treatment (literature review)]. *Naukovo – praktychnyi zhurnal Zaporizkoho derzhavnoho medychnoho universytetu*, 24(3 (132)), 343–353 [in Ukrainian].
- Chaban, O. S., & Bezsheiko, V. H. (2014). Mistse fitopreparativ (na prykladi herbastresu) v terapii stresovykh ta posttraumatychnykh stresovykh rozladiv v praktytsi simeinoho likaria [The place of herbal medicines (on the example of herbastress) in the therapy of stress and post-traumatic stress disorders in the practice of a family doctor]. *Ukrainskyi visnyk psyhonevrolohii*, 22(2 (79)), 131–134 [in Ukrainian].
- Chaban, O. S., Khaustova, O. V., & Omelianovych, V. A. (2023). *Psykhichni rozladu voiennoho chasu* [Wartime mental disorders]. Vydavnychiy dim «Medknyha» [in Ukrainian].
- Chekman, I. S. (2003). *Klinichna fitoterapiia* [Clinical phytotherapy]. ASK. 350p [in Ukrainian].
- Zaychenko, G., Belenichev, I., Hnatiuk, V., Doroshenko, A., Sinitsyna, O., Sulaieva, O., Falalyeyeva, T., Kobylak, N. Protective effect of vaginal resveratrol administration on joint tissues in ovariectomized rats: Targeting mTOR and caspase 3. *Biomed Pharmacother*. 2023 Sep;165:115176. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115176. Epub 2023 Jul 20. Erratum in: *Biomed Pharmacother*. 2024 Jun 26:117020. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117020.

Стаття надійшла до редакції 15.03.2024.

Стаття прийнята до друку 20.05.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Горчакова Н.О. – збір та аналіз даних, написання статті;

Беленічев І.Ф. – збір та аналіз даних, критичний огляд;

Гарник Т.П. – збір та аналіз даних, коректування статті;

Зайченко Г.В. – остаточне затвердження статті, висновки;

Клименко О.В. – збір та аналіз даних, анотації, висновки;

Горова Е.В. – огляд літератури, анотації, редагування тексту;

Шумейко О.В. – збір та аналіз даних, анотації, висновки;

Маслова І.М. – збір та аналіз даних, анотації, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами:

gorchakovan1941@gmail.com

UDC 615.8

Ganna ZAYCHENKO

PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Andrii DOROSHENKO

PhD, Assistant Professor at Pharmacology Department, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (andrew.m.doroshenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0398-2583

SCOPUS: 53463354000

Kostiantyn DOROSHENKO

General Practitioner–Family Physician, Municipal enterprise “Primary Health Care Centre No. 2” in Darnytskyi district of Kyiv, Arkhitekтора Verbytskoho str., 5, Kyiv, Ukraine, 02091 (isbsru@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-9667-1763

To cite this article: Zaychenko G., Doroshenko A., Doroshenko K. (2024). Osoblyvosti klinichnykh doslidzhen u komplementarnii ta alternatyvunii medytsyni [Peculiarities of clinical trials in complementary and alternative medicine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 25–31, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-25>

PECULIARITIES OF CLINICAL TRIALS IN COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE

Actuality. Complementary and alternative medicine (CAM) refers to a wide range of healthcare practices, products, and therapies that are not generally considered as a part of conventional medicine. The use of CAM is widespread and growing because patients seek more holistic approaches to health care and their well-being. Clinical trials play a key role in the evidence-based medicine system to prove the effectiveness and safety of various treatments.

Materials and methods. Analysis of literature data.

Research results. Evidence from clinical trials can facilitate the integration of effective CAM therapies into mainstream healthcare. CAM is associated with unique challenges in clinical trial conduct due to its inherent diversity and holistic approach, which often defies conventional standardisation. These challenges include establishing consistent dosing, selection of appropriate control groups, and ensuring the reproducibility of personalised treatments. For consistency of CAM therapy across all study participants, it is necessary for practitioners (investigators) to be trained in CAM treatment delivery. Moreover, correctness of the treatment delivery throughout the trial should be monitored throughout the study. Pragmatic clinical trials (PCTs) offer a valuable approach for testing the efficacy and safety of CAM therapies. PCTs are designed to evaluate the effectiveness of interventions in real-world clinical settings, which can provide advantages for CAM research. PCTs can help in revealing how CAM therapies perform when used by a diverse patient population.

Conclusion. Evidence from CAM clinical research can ultimately help patients and healthcare providers make informed decisions about the use of CAM in clinical care with necessary recognition and approval by regulatory bodies.

Key words: complementary medicine, alternative medicine, clinical research, pragmatic clinical trials, real-world settings.

Ганна ЗАЙЧЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Андрій ДОРОШЕНКО

кандидат медичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (andrew.m.doroshenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0398-2583

SCOPUS: 53463354000

Костянтин ДОРОШЕНКО

лікар загальної практики – сімейної медицини, Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Дарницького району м. Києва, вул. Архітектора Вербицького, 5, м. Київ, Україна, 02091 (isbsru@gmail.com)

ORCID: 0009-0007-9667-1763

Бібліографічний опис статті: Зайченко Г., Дорошенко А., Дорошенко К. (2024). Особливості клінічних досліджень у комплементарній та альтернативній медицині. *Фітотерапія. Часопис.* 3, 25–31, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-25>

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У КОМПЛЕМЕНТАРНІЙ ТА АЛЬТЕРНАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

Актуальність. Комплементарна та альтернативна медицина (КАМ) включає у себе широкий спектр медичних практик, препаратів та методів лікування, які зазвичай не розглядаються як частина традиційної медицини. Використання КАМ широко розповсюджене і зростає, оскільки пацієнти шукають більш цілісні підходи до покращення здоров'я та благополуччя. Клінічні випробування відіграють ключову роль у системі доказової медицини для доведення ефективності та безпеки різних методів лікування.

Матеріал і методи. Огляд даних наукової літератури.

Результати дослідження. Дані клінічних випробувань можуть сприяти інтеграції ефективних методів лікування КАМ у систему охорони здоров'я. Із методами КАМ асоційована низка складнощів під час проведення клінічних випробувань через притаманну їй варіабельність і холистичний підхід, які часто не піддаються традиційній стандартизації. Ці складнощі включають у себе встановлення однакової дози, вибір відповідних контрольних груп і забезпечення відтворюваності персоналізованих методів лікування. Для забезпечення аналогічності проведення лікування методами КАМ серед усіх учасників дослідження необхідно, щоб практикуючі лікарі (дослідники) пройшли відповідні тренінги. Окрім того, правильність проведення лікування повинна бути об'єктом моніторингу протягом усього дослідження. Прагматичні клінічні випробування (ПКВ) пропонують цінний підхід для дослідження ефективності та безпеки методів КАМ. ПКВ призначені для оцінки ефективності втручань у реальних клінічних умовах, що може забезпечити переваги для досліджень у сфері КАМ. ПКВ можуть допомогти встановити результативність використання підходів КАМ за застосування в різних популяціях пацієнтів.

Висновок. Доказова база за результатами клінічних досліджень у КАМ може сприяти прийняттю обґрунтованих рішень пацієнтами та медичними працівниками щодо використання КАМ у клінічній практиці з необхідним визнанням і схваленням регуляторними органами.

Ключові слова: комплементарна медицина, альтернативна медицина, клінічні дослідження, прагматичні клінічні випробування, умови реального застосування.

Relevance. Complementary and alternative medicine (CAM) refers to a wide range of healthcare practices, products, and therapies that are not generally considered as a part of conventional medicine. CAM is characterized by its holistic approach to patient care, focusing on all aspects of human being. CAM encompasses a diverse group of medical and healthcare systems, practices, and products, such as (Chugh-Gupta et al., 2013; NCI, 2024):

- mind–body therapies (e.g., meditation, yoga, tai chi);
- biologically based practices (e.g., vitamins, botanicals, dietary supplements);
- manipulative and body-based practices (e.g., massage, chiropractic);
- energy healing (e.g., reiki, therapeutic touch);
- whole medical systems (e.g., ayurvedic medicine, traditional Chinese medicine).

The use of CAM is widespread and growing because patients seek more holistic approaches to health care and their well-being. The effectiveness and safety of CAM therapies are becoming increasingly researched in clinical trials to provide evidence for their use (WHO, 2013; Sayligil, 2021).

Clinical trials play a key role in the evidence-based medicine system to prove the effectiveness and safety of various treatments (NCCIH, 2010). While many common principles can be applied to the conduct of clinical trials for CAM therapies, the planning and conduct of such clinical trials require additional efforts and attention due to the nature of CAM practices, including but not limited to peculiarities with their standardisation, complexity of their application, often personalised or individualised approach for each patient (Sikorskii et al., 2009; Rzepiński & Tabaczewski, 2016; Zhang & Zhang, 2021).

Purpose of the work. The purpose of this literature review is to discuss the peculiarities of planning and conducting clinical trials for CAM products, to look at the regulatory field in this area, as well as to highlight the role of pragmatic clinical trials in CAM research.

Materials and methods of the study. Review of literature data is provided.

Research results and discussion. The need to conduct clinical trials in CAM is based on the same principles that underlie the necessity for clinical trials in conventional medicine: to provide evidence of safety,

efficacy, and effectiveness. For example, the fact that a treatment is natural does not guarantee that it is safe and effective by default. Clinical trials can help in identifying potential side effects and interactions between CAM interventions and in providing scientific data for dose-selection and proof for efficacy and effectiveness of CAM therapies (Sikorskii et al., 2009; NCCIH, 2010; Rzepiński & Tabaczewski, 2016; DeBar et al., 2023; Cancer Research UK, 2019).

Evidence from clinical trials can facilitate the integration of effective CAM therapies into mainstream healthcare, providing more options for patient care, and will help patients and healthcare providers in making their informed decisions about using CAM therapies. Moreover, rigorous clinical trial evidence is often required for CAM therapies to be recognised and approved by regulatory bodies (NCCIH, 2010; WHO, 2013; Cancer Research UK, 2019).

Therefore, clinical trials should be considered as an important component of evidence-based practice in all areas of medicine, including CAM (NCCIH, 2010; Rzepiński & Tabaczewski, 2016; Cancer Research UK, 2019). It should be taken into account that conducting clinical trials for CAM can have a number of peculiarities (Sikorskii et al., 2009; NCCIH, 2010).

General peculiarities of clinical research in CAM.

Clinical trials in CAM represent unique challenges and peculiarities compared to conventional medical research and often require collaboration between traditional researchers and CAM practitioners to ensure that the study design is both scientifically rigorous and applicable to the CAM therapy being tested (Zhang & Zhang, 2021).

The process of participant recruitment for CAM clinical trials may be easier in some cases due to public interest in CAM. Since CAM therapies often aim to improve overall well-being and quality of life, which can be subjective, well-defined and validated outcome measures are required (WHO, 2000).

CAM treatments often involve complex interventions that may include multiple components, such as the combination of diet, lifestyle advice, and herbal supplements, making it difficult to isolate the effect of a single component. Due to this fact, interpretation of study results can be complicated (Macpherson, 2004; Zhang & Zhang, 2021).

It can be challenging also to create an appropriate placebo for CAM therapies particularly for practices like acupuncture or chiropractic where physical interventions are apparent (NCCIH, 2010) or traditional Chinese herbal therapy (Zhang & Zhang, 2021). Similarly, blinding participants and practitioners can be challenging in these interventions (Caspi et al., 2000).

Cultural considerations play a critical role in the design, conduct, and interpretation of CAM clinical trials due to the diverse origins and cultural significance of many CAM practices (Zhang & Zhang, 2021). Moreover, CAM practices are often deeply rooted in specific cultural or traditional beliefs, which can affect participants' expectations, engagement, and response to treatment. Special training of the research staff in the field of cultural competence can be helpful in better interactions with participants and can increase the quality of data collected. It can also help in recognising and respecting cultural differences in healthcare (WHO, 2000).

Standardisation in CAM clinical research. In clinical trials, it is essential to achieve a certain level of standardisation to ensure that the results of a clinical trial are reliable, valid, and replicable. However, standardisation in CAM clinical trials can be particularly challenging due to the inherent personalised nature of many CAM therapies (WHO, 2000; Shamabadi, 2021).

Standardisation in CAM clinical trials can be supported by predefined patient selection process with clearly specified inclusion and exclusion criteria to ensure a homogeneous study population. When study population is selected, randomisation can help in evenly distribution of patient characteristics that could affect the outcome across different intervention groups (Sikorskii et al., 2009).

Standardisation in CAM clinical trials can be also achieved with clear protocols prespecifying administration of the CAM therapy, including dosage, frequency, duration, and the method of delivery. Moreover, practitioners (investigators) should be trained to deliver the CAM therapy consistently across all study participants and the fidelity of the treatment delivery throughout the trial should be monitored. This helps ensure that all participants receive the intervention in the same manner (WHO, 2000; Sikorskii et al., 2009).

When testing herbal medicines or supplements, standardised extracts with known concentrations of active constituents should be used to ensure consistency (WHO, 2000; WHO, 2018; Shamabadi, 2021).

Considering that placebo-control is a golden standard in clinical development, the use of placebo should be encouraged in CAM clinical trials, although development and use of a placebo can be often a complex task, especially for modalities like acupuncture, massage or herbal therapy (WHO, 2000; Sikorskii et al., 2009; Ang et al., 2012; Zhang & Zhang, 2021).

Implementation of blinding wherever possible and feasible, for both practitioners and participants, can help in bias reduction (Caspi et al., 2000; Sikorskii et al., 2009). Alternatively, evaluator should be blinded to reduce bias (DeBar et al., 2023).

In order to ensure reproducibility and generalisability of results, it is advisable to use widely accepted outcome measures that can be consistently applied across all trial sites and participants and to document the specifics of the CAM intervention in such a way that the trial can be reproduced by other researchers (WHO, 2000; Cabo & Browne, 2023).

To support necessary level of standardisation in planning, conduct and reporting of clinical trials in CAM, specific guidelines have been developed. While the fundamental principles of conducting clinical trials are similar across all types of medicine, these guidelines address the unique challenges and considerations inherent in CAM research (WHO, 2000; Jung et al., 2021; NCCIH, 2024).

Guidance on conducting research on CAM therapies, including best practices for designing and conducting clinical trials, are provided by the National Center for Complementary and Integrative Health, which is the part of the U.S. National Institutes of Health (NCCIH, 2024). The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Group has developed an extension for trials of herbal medicine interventions, which can be applicable to some types of CAM therapies (Sikorskii et al., 2009). World Health Organization has published guidelines on how to conduct research and evaluate the safety and efficacy of traditional medicine, which is often considered under the CAM umbrella (WHO, 2000). While not specific to CAM, the International Council for Harmonisation's Good Clinical Practice (GCP) guidelines are the international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording, and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with GCP ensures that the data and reported results generated in a clinical trial, including those conducted for CAM therapies, are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected (Jung et al., 2021; Sayligil, 2021). Moreover, some academic journals that publish CAM research may have specific guidelines for authors on how to conduct and report CAM trials (springer.com, 2024).

While these measures can standardise the intervention to a degree necessary for rigorous clinical trials, it's also important to balance standardisation with the personalised nature of CAM. Researchers often use pragmatic clinical trial designs to study the effectiveness of CAM therapies in real-world settings, which allows for some variation in how the therapy is administered. This approach can provide evidence that is more applicable to everyday practice, where CAM therapies are often personalised to individual patient needs.

The role of pragmatic clinical trials in CAM. The concept of pragmatic clinical trials (PCTs) was first formally introduced by Schwartz and Lellouch in 1967.

In their fundamental paper, they distinguished between “explanatory” trials, which aim to understand the underlying mechanisms of interventions, and “pragmatic” trials, which aim to inform decisions about practice (Schwartz & Lellouch, 1967).

Schwartz and Lellouch proposed that the choice between these two types of trials should be based on the objective of the trial: whether it is to test a scientific hypothesis with understanding causal relationship or to decide about which treatment to choose between options (Schwartz & Lellouch, 1967; Macpherson, 2004; Arvidsdotter et al., 2013).

PCTs offer a valuable approach for testing the efficacy and safety of CAM therapies. PCTs are designed to evaluate the effectiveness of interventions in real-world clinical settings, which can provide advantages for CAM research (Macpherson, 2004; Chan et al., 2021; DeBar et al., 2023).

Since PCTs test treatments under conditions that are much closer to everyday practice compared to the more controlled environment of explanatory trials, this can reveal how CAM therapies perform when used by a diverse patient population in routine clinical care. Consistently, PCTs typically have fewer exclusion criteria, allowing for the inclusion of patients with comorbidities and varying demographics. The use of broader patient populations and less restrictive protocols in PCTs can lead to a more complete understanding of the safety profiles of CAM therapies, including the identification of rare or long-term adverse events (Macpherson, 2004; Chan et al., 2021; DeBar et al., 2023).

Since CAM therapies often require a degree of individualisation which challenges their standardisation, PCTs can accommodate the variations in treatment delivery that are characteristic of many CAM practices, such as adjustments in acupuncture points, herbal formulations, or dietary interventions (Macpherson, 2004; Sundberg et al., 2009; Lim et al., 2024).

In some level of contrast to conventional clinical trials with more common use of objective study endpoints, PCTs often focus on outcomes that are meaningful to patients, such as quality of life, symptom relief, and functional status. These outcomes align well with the holistic approach of many CAM therapies, which emphasize overall well-being (WHO, 2000; Macpherson, 2004; Zhang & Zhang, 2021).

Moreover, PCTs can measure adherence to CAM therapies and acceptability to patients, which are critical factors for the successful implementation of these treatments in practice. The evidence generated from PCTs can support the integration of effective CAM therapies into mainstream healthcare systems, as they demonstrate

how these therapies work in typical clinical settings (Macpherson, 2004; Chan et al., 2021).

Therefore, PCTs can provide evidence that is more generalisable to routine practice, which is particularly useful for evaluating the real-world efficacy and safety of CAM therapies. This evidence can ultimately help patients and healthcare providers make informed decisions about the use of CAM in clinical care (Macpherson, 2004; Sundberg et al., 2009).

Conclusions

In comparison to conventional healthcare, CAM has unique characteristics that represent challenges in the conduct of clinical trials. Particularly, individualised and holistic nature of many CAM therapies can compli-

cate standardisation and outcome measurement. PCTs are an important option in this context because they are designed to evaluate the effectiveness and safety of interventions in real-world settings with primary focus on outcomes that are meaningful to patients. Evidence from CAM clinical research can ultimately help patients and healthcare providers make informed decisions about the use of CAM in clinical care with necessary recognition and approval by regulatory bodies.

Prospects for further research. Development and refinement of methodologies that can accommodate the personalised and holistic nature of CAM therapies within the framework of clinical research is a perspective task for further research.

BIBLIOGRAPHY

- A randomized placebo-controlled trial of massage therapy on the immune system of preterm infants / J. Y. Ang et al. *Pediatrics*. 2012. Vol. 130, № 6. P. e1549–e1558. DOI: 10.1542/peds.2012-0196.
- Acupuncture for chronic low back pain in older adults: design and protocol for the backinaction pragmatic clinical trial / L.L. DeBar et al. *Contemp Clin Trials*. 2023. Vol. 128. P. 107166. DOI: 10.1016/j.cct.2023.107166.
- Arvidsdotter T., Marklund B., Taft C. Effects of an integrative treatment, therapeutic acupuncture and conventional treatment in alleviating psychological distress in primary care patients—a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2013. Vol. 13. P. 308. DOI: 10.1186/1472-6882-13-308.
- Cabo F., Browne N. The development, validity, and responsiveness of a patient-centred outcome measurement tool for evaluating integrative medicine interventions. *Int J Ther Massage Bodywork*. 2023. Vol. 16, № 3. P. 20–34. DOI: 10.3822/ijtmb.v16i3.859.
- Cancer Research UK. About complementary and alternative therapy research. – [Electronic source]. – Retrieved from <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/complementary-alternative-therapies/research/about> (last accessed: 03.06.2024).
- Caspi O., Millen C., Sechrest L. Integrity and research: introducing the concept of dual blindness. How blind are double-blind clinical trials in alternative medicine? *J Altern Complement Med*. 2000. Vol. 6, № 6. P. 493–498. DOI: 10.1089/acm.2000.6.493.
- Chugh-Gupta N., Baldassarre F. G., Vrkljan B. H. A systematic review of yoga for state anxiety: considerations for occupational therapy. *Can J Occup Ther*. 2013. Vol. 80, № 3. P. 150–170. DOI: 10.1177/0008417413500930.
- Complementary and alternative medicine standards for research. [Electronic source]. Retrieved from <https://www.springer.com/de/editorial-policies/complementary-and-alternative-medicine-standards-for-research> (last accessed: 08.06.2024).
- Exploring integrative medicine for back and neck pain – a pragmatic randomised clinical pilot trial / T. Sundberg et al. *BMC Complement Altern Med*. 2009. Vol. 9. P. 33. DOI: 10.1186/1472-6882-9-33.
- Jung S.-Y., Kang J. W., Kim T.-H. Monitoring in clinical trials of complementary and alternative medicine. *Integr Med Res*. 2021. Vol. 10, № 2. P. 100666. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100666.
- Lim J., Lee H., Kim Y. S. PRECIS-2 analysis of pragmatic acupuncture trials: a systematic review. *BMC Complement Med Ther*. 2024. Vol. 24. P. 181. DOI: 10.1186/s12906-024-04473-7.
- Macpherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med*. 2004. Vol. 12, № 2–3. P. 136–140. DOI: 10.1016/j.ctim.2004.07.043.
- Methodological and ethical challenges for the implementation of complementary and alternative medicine-related clinical trials: review of reviews / N. Javadi-Pashaki et al. *Jorjani Biomed J*. 2022. Vol. 10, № 3. P. 61–69. DOI: 10.29252/jorjanibiomedj.10.3.61.
- Methodological issues in trials of complementary and alternative medicine interventions / A. Sikorskii et al. *Nurs Res*. 2009. Vol. 58, № 6. P. 444–451. DOI: 10.1097/NNR.0b013e3181bf15fe.
- NCCIH Clinical Practice Guidelines. [Electronic source]. Retrieved from <https://www.nccih.nih.gov/health/providers/clinicalpractice> (last accessed: 03.06.2024).
- NCCIH Clinical Trials and CAM (2010). [Electronic source]. Retrieved from <https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/clinicaltrials.pdf> (last accessed: 03.06.2024).
- NCI Complementary and Alternative Medicine (2024). [Electronic source]. Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam> (last accessed: 03.06.2024).
- PRagmatic Clinical Trial Design of Integrative MediCinE (PRACTICE): A Focus Group Series and Systematic Review on Trials of Diabetes and Kidney Disease / K. W. Chan et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 668913. DOI: 10.3389/fmed.2021.668913.
- Rzepiński T., Tabaczewski P. Clinical trials in complementary and alternative medicine – the myth of limitations. *Journal of Medical Science*. 2016. Vol. 85, № 4. P. 327–329. DOI: <https://doi.org/10.20883/jms.2016.161>.
- Saylignil O. Ethical evaluation of clinical research on complementary and alternative medicine // Bioethics in Medicine and Society; edited by T. F. Heston & S. Ray / IntechOpen, 2021. 368 p. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.93094>. DOI: 10.5772/intechopen.93094.
- Schwartz D., Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1967. Vol. 20. P. 637–648. DOI: 10.1016/0021-9681(67)90041-0.

Shamabadi A. Standardization specification and effect size, the two major limitations of clinical trials of herbal medicine. *Complement Med Res*. 2022. Vol. 29, № 2. P. 182–183. DOI: 10.1159/000521250.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 1: WHO guidelines on good herbal processing practices for herbal medicines. *World Health Organization Technical Report Series*. 2008. № 1010. P. 83–152. Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1010-annex1-herbal-processing.pdf?sfvrsn=80b60ae5_0 (last accessed: 03.06.2024).

World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine / World Health Organization. Geneva, 2000. 74 p. Retrieved from https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66783/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf?sequence=1 (last accessed: 03.06.2024).

World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023 / World Health Organization. Geneva, 2013. 76 p. Retrieved from https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1 (last accessed: 03.06.2024).

Zhang J., Zhang Z. M. The challenges of ethical review in clinical research of traditional Chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021. Vol. 2021. P. 6754985. DOI: 10.1155/2021/6754985.

REFERENCES

Ang, J. Y., Lua, J. L., Mathur, A., Thomas, R., Asmar, B. I., Savasan, S. et al. (2012). A randomized placebo-controlled trial of massage therapy on the immune system of preterm infants. *Pediatrics*, 130(6), e1549–e1558. DOI: 10.1542/peds.2012-0196.

DeBar, L. L., Justice, M., Avins, A. L., Cook, A., Eng, C. M., Herman, P. M. et al. Acupuncture for chronic low back pain in older adults: design and protocol for the backinaction pragmatic clinical trial. *Contemp Clin Trials*, 128, 107166. DOI: 10.1016/j.cct.2023.107166.

Arvidsdotter, T., Marklund, B., & Taft, C. (2013). Effects of an integrative treatment, therapeutic acupuncture and conventional treatment in alleviating psychological distress in primary care patients—a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 13, 308. DOI: 10.1186/1472-6882-13-308.

Cabo, F., & Browne, N. (2023). The development, validity, and responsiveness of a patient-centred outcome measurement tool for evaluating integrative medicine interventions. *Int J Ther Massage Bodywork*, 16(3), 20–34. DOI: 10.3822/ijtmb.v16i3.859.

Cancer Research UK. About complementary and alternative therapy research. (n.d.). [cancerresearchuk.org](https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/complementary-alternative-therapies/research/about). Retrieved from <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/complementary-alternative-therapies/research/about> (last accessed: 03.06.2024).

Caspi, O., Millen, C., & Sechrest, L. (2000). Integrity and research: introducing the concept of dual blindness. How blind are double-blind clinical trials in alternative medicine? *J Altern Complement Med*, 6(6), 493–498. DOI: 10.1089/acm.2000.6.493.

Chugh-Gupta, N., Baldassarre, F. G., & Vrkljan, B. H. (2013). A systematic review of yoga for state anxiety: considerations for occupational therapy. *Can J Occup Ther*, 80(3), 150–170. DOI: 10.1177/0008417413500930.

Complementary and alternative medicine standards for research. (n.d.). [springer.com](https://www.springer.com/de/editorial-policies/complementary-and-alternative-medicine-standards-for-research). Retrieved from <https://www.springer.com/de/editorial-policies/complementary-and-alternative-medicine-standards-for-research> (last accessed: 08.06.2024).

Sundberg, T., Petzold, M., Wändell, P., Rydén, A., & Falkenberg, T. (2009). Exploring integrative medicine for back and neck pain – a pragmatic randomised clinical pilot trial. *BMC Complement Altern Med*, 9, 33. DOI: 10.1186/1472-6882-9-33.

Jung, S.-Y., Kang, J. W., & Kim, T.-H. (2021). Monitoring in clinical trials of complementary and alternative medicine. *Integr Med Res*, 10(2), 100666. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100666. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100666.

Lim, J., Lee, H. & Kim, Y. S. (2024). PRECIS-2 analysis of pragmatic acupuncture trials: a systematic review. *BMC Complement Med Ther*, 24, 181. DOI: 10.1186/s12906-024-04473-7.

Macpherson, H. (2004). Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med*, 12(2–3), 136–140. DOI: 10.1016/j.ctim.2004.07.043.

Javadi-Pashaki, N., Mehrabi, H., Asdaghijahromi, I., Taheri Otahgsara, S. M., Ghazanfari, M. J., Ghorbani Vajargah, P. et al. (2022). Methodological and ethical challenges for the implementation of complementary and alternative medicine-related clinical trials: review of reviews. *Jorjani Biomed J*, 10(3), 61–69. DOI: 10.29252/jorjanibiomedj.10.3.61.

Sikorskii, A., Wyatt, G., Victorson, D., Faulkner, G., & Rahbar, M. H. (2009). Methodological issues in trials of complementary and alternative medicine interventions. *Nurs Res*, 58(6), 444–451. DOI: 10.1097/NNR.0b013e3181bf15fe.

NCCIH Clinical Practice Guidelines. (n.d.). [nccih.nih.gov](https://www.nccih.nih.gov/health/providers/clinical-practice). Retrieved from <https://www.nccih.nih.gov/health/providers/clinical-practice> (last accessed: 03.06.2024).

NCCIH Clinical Trials and CAM (2010). (n.d.). [files.nccih.nih.gov](https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/clinical-trials.pdf). Retrieved from <https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/clinical-trials.pdf> (last accessed: 03.06.2024).

NCI Complementary and Alternative Medicine (2024). (n.d.). [cancer.gov](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam). Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam> (last accessed: 03.06.2024).

Chan, K. W., Lee, P. W., Leung, C. P., Law, Y. K., Gao, L., Chan, G.C. et al. (2021). PRAGmatic Clinical Trial Design of Integrative MediCinE (PRACTICE): A Focus Group Series and Systematic Review on Trials of Diabetes and Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*, 8, 668913. DOI: 10.3389/fmed.2021.668913.

Rzepiński, T., & Tabaczewski, P. (2016). Clinical trials in complementary and alternative medicine – the myth of limitations. *Journal of Medical Science*, 85(4), 327–329. DOI: <https://doi.org/10.20883/jms.2016.161>.

Sayliligil, O. (2021). Ethical evaluation of clinical research on complementary and alternative medicine (In «Bioethics in Medicine and Society», edited by: Heston, T. F. & Ray S.). IntechOpen. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.93094>. DOI: 10.5772/intechopen.93094.

Schwartz, D., & Lellouch, J. (1967). Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis*, 20, 637–648. DOI: 10.1016/0021-9681(67)90041-0.

Shamabadi A. Standardization specification and effect size, the two major limitations of clinical trials of herbal medicine. *Complement Med Res*, 2022, 29(2), 182–183. DOI: 10.1159/000521250.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 1: WHO guidelines on good herbal processing practices for herbal medicines. *World Health Organization Technical Report Series*, 2008. № 1010, 83–152. Retrieved from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1010-annex1-herbal-processing.pdf?sfvrsn=80b60ae5_0 (last accessed: 03.06.2024).

World Health Organization. (2000). *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine*. Geneva. Retrieved from https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66783/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf?sequence=1 (last accessed: 03.06.2024).

World Health Organization. (2013). WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023. Geneva. Retrieved from https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1 (last accessed: 03.06.2024).

Zhang, J., & Zhang, Z. M. (2021) The challenges of ethical review in clinical research of traditional Chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 6754985. DOI: 10.1155/2021/6754985.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2024.

Стаття прийнята до друку 01.07.2024.

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Zaychenko G.V. – article correction, critical review;

Doroshenko A.M. – participation in article writing, article correction; critical review, annotations, conclusions;

Doroshenko K.M. – data collection and analysis, article writing.

Email address for correspondence with the authors: andrew.m.doroshenko@gmail.com

УДК 616.37-018.3-007.248-06:616.37-008.64-085.355

Лілія БАБІНЕЦЬ

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, вул. Романа Купчинського, 14, м. Тернопіль, Україна, 46023 (babinets@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Ірина ГАЛАБІЦЬКА

кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, вул. Романа Купчинського, 14, м. Тернопіль, Україна, 46023 (halabitska@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-9028-7230

Бібліографічний опис статті: Бабінець Л., Галабіцька І. (2024). Ефективність системної ензимотерапії у комплексному лікуванні остеоартрозу. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 32–39, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-32>

ЕФЕКТИВНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Актуальність. Остеоартроз (ОА) можна охарактеризувати як серйозне деструктивно-дистрофічне захворювання, яке може урадити будь-який суглоб людини незалежно від його структури та функції. Ця хвороба має хронічний перебіг із тенденцією до загострень та прогресування ураження суглобового хряща, інших тканин суглоба та тих, які його оточують. Частим результатом прогресування ОА є повна втрата форми та функції суглоба, що призводить до інвалідизації пацієнта.

Мета дослідження – вивчити вплив комплексного лікування пацієнтів з остеоартрозом із застосуванням препарату системної ензимотерапії на показники перебігу остеоартрозу та гастроентерологічної симптоматики.

Матеріал і методи. Було обстежено 62 пацієнти з первинним ОА. Усі пацієнти були розділені на дві співставимі групи: група 1 (n=32), яка отримувала лікування згідно з протоколом, курс препаратів базисної терапії, а саме: нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори і/або хондростимулятори у загальнотерапевтичних дозах за вимогою; група 2 (n=30) отримувала курс препаратів базисної терапії з додатковим призначенням препарату системної ензимотерапії.

Результати дослідження. Установлено статистично достовірну різницю між Δб показників індексів WOMAC, Лекена, ВАШ, рівня фекальної α-еластази, бального показника копрограми та УЗД підшлункової залози, а також показників опитувальника GSRS до та після лікування у досліджуваних групах (p<0,05), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний ОА.

Висновок. Застосування комплексного лікування пацієнтів з остеоартрозом із додатковим включенням препарату системної ензимотерапії призвело до статистично достовірно вагомішого лікувального впливу на перебіг остеоартрозу за індексами WOMAC, Лекена та ВАШ (p<0,05). Також виявлено позитивну динаміку гастроентерологічної симптоматики, за показниками фекальної α-еластази, бального показника копрограми, сумарного бального параметра УЗД підшлункової залози, шкали опитувальника GSRS (p<0,05), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний остеоартроз із наявною зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

Ключові слова: остеоартроз, гастроентерологічні захворювання, системна ензимотерапія, коморбідність, НПЗП, функціональна недостатність підшлункової залози.

Lilia BABINETS

PhD, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Therapy and Family Medicine Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Roman Kupchynskiyi str., 14, Ternopil, Ukraine, 46023 (babinets@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Iryna HALABITSKA

PhD, MD, Associate Professor of the Therapy and Family Medicine Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Roman Kupchynskiyi str., 14, Ternopil, Ukraine, 46023 (halabitska@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-9028-7230

To cite this article: Babinets L, Halabitska I. (2024). Efektyvnist systemnoi enzymoterapii u kompleksnomu likuvanni osteoartrozu [Efficiency of systemic enzymotherapy in the complex treatment of osteoarthritis]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 32–39, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-32>

**EFFICIENCY OF SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY
IN THE COMPLEX TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS**

Introduction. OA can be characterized as a serious destructive-dystrophic disease that can affect any human joint regardless of its structure and function. This disease has a chronic course with a tendency to exacerbate and progression of damage to the articular cartilage, other tissues of the joint, and those surrounding it. A frequent result of the progression of OA is the complete loss of joint form and function, which leads to the disability of the patient.

The purpose of the study is to study the impact of complex treatment of patients with osteoarthritis with the use of systemic enzyme therapy on indicators of the course of osteoarthritis and gastroenterological symptoms.

Materials and methods. 62 patients with primary OA were examined. All patients were divided into two comparable groups: group 1 (n=32), which received treatment according to the protocol, a course of basic therapy drugs, namely non-steroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors and/or chondrostimulators in general therapeutic doses as required; group 2 (n=30) received a course of basic therapy drugs with the additional appointment of a systemic enzyme therapy drug.

Results and their discussion. A statistically significant difference was established between the $\Delta\delta$ indices of WOMAC, Leken, VASH, the level of fecal α -elastase, the coprogram score and ultrasound of the pancreas, as well as the GSRS questionnaire before and after treatment in the studied groups ($p<0.05$), which indicates on the expediency of using systemic enzyme therapy in complex treatment of patients with primary OA.

Conclusions. The use of complex treatment of patients with osteoarthritis with the use of systemic enzyme therapy has been found to have a statistically significantly more significant therapeutic effect on the indicators of the course of osteoarthritis according to the WOMAC, Leken and VASH indices ($p<0.05$). Positive dynamics of gastroenterological symptoms were also revealed according to fecal α -elastase, coprogram score, ultrasound of the pancreas, GSRS questionnaire scales ($p<0.05$), which indicates the feasibility of using systemic enzyme therapy in the complex treatment of patients with primary OA.

Key words: osteoarthritis, gastroenterological diseases, systemic enzyme therapy, comorbidity, NSAIDs, functional pancreatic insufficiency.

Вступ. Актуальність. Остеоартроз (ОА) є поширеною хворобою, яка уражує значну частину населення в усьому світі (Molnar, 2021, 9208). Із віком збільшується поширеність ОА, що створює проблеми з коморбідністю та ускладнює підбір безпечного лікування (Halabitska, 2021, 422–428). Близько 303 млн людей у всьому світі хворіють ОА, що вказує на масштабність даної медичної проблеми, яка впливає не лише на окремого пацієнта, а й на суспільство у цілому (Deobold, 2023, 878–896; Kolasinski, 2020, 220–233). ОА є основною причиною інвалідності у похилому віці, найчастіше уражаються коліна, кульшові суглоби та кисті. ОА є патологією, що викликає зміни в усьому суглобі, характеризуючись деградацією хряща, ремоделюванням кісток, утворенням остеофітів та синовіальним запаленням, що призводить до болю, обмеження руху, набряку та втрати функції суглоба (Hawker, 2022, 181–192).

Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology, ACR) описує ОА як захворювання, що виникає через вплив біологічних і механічних чинників. Ці чинники порушують нормальний баланс між процесами руйнування та відновлення хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща та субхондральної кістки (Motta, 2023, 222–238; Babinets, 2020, 525–528).

ОА можна охарактеризувати як серйозне деструктивно-дистрофічне захворювання, яке може уразити будь-який суглоб людини незалежно від його структури та функції. Ця хвороба має хронічний перебіг із тенденцією до загострень та прогресування ураження суглобового хряща, інших тканин суглоба та тих, що його оточують. Частим результатом прогресування ОА є повна втрата форми та функції суглоба, що призводить до інвалідації пацієнта (Hall, 2022, 32–41).

Коморбідність хронічних захворювань з ОА є широко поширеним явищем, особливо у зрілому віці. Пацієнти з ОА потребують уваги фахівців із різних галузей медицини, таких як лікарі загальної практики, ревматологи, гастроентерологи, ортопеди-травматологи, хірурги. Це пов'язано з високим інтегративним ризиком розвитку гострих станів за одночасного застосування медикаментів, які можуть спричинити ускладнення (Yunus, 2020, 614, Babinets, 2020, 7–10). Окрім того, артрози і патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту входять до складу декількох шкал коморбідності, таких як FCI (Functional Comorbidity Index), індекс Kaplan-Feinstein і Burden Index – індекс загального болювого навантаження (Derbak, 2023, 34–38; Molnar, 2021, 9208). Зв'язок ОА зі шлунково-кишковими захворюваннями часто пов'язують із тривалим застосуванням анальгетиків, зокрема НПЗП (Zhdan, 2024, 73–79; Hawker, 2022, 181–192; Redkva, 2021, 2557–2559).

Негативний вплив НПЗП на травний тракт пояснюється їхньою здатністю блокувати фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), що призводить до зменшення синтезу фізіологічних простагландинів у слизовій оболонці. Це може спричинити стимуляцію моторики травного тракту, збільшення виділення соляної кислоти, погіршення захисних функцій слизової та зниження її стійкості до шкідливих чинників (Pasiyeshvili, 2023, 34–38, Halabitska, 2021, 422–428).

Найпоширеніші небажані ефекти застосування НПЗП щодо травного тракту включають НПЗП-індуковану диспепсію, НПЗП-езофагопатію, гастродуодено- та ентеропатію, а також ураження товстого кишечника (Halabitska, 2021, 422–428).

Ураховуючи це, подальші дослідження у цій сфері є необхідними для визначення оптимальних підходів до лікування та розроблення рекомендацій щодо використання лікувальних засобів у пацієнтів із первинним ОА і захворюваннями, які супроводжуються ЕкзНПЗ.

Мета дослідження – вивчити вплив комплексного лікування пацієнтів з остеоартрозом із застосуванням препарату системної ензимотерапії на показники перебігу остеоартрозу та гастроентерологічної симптоматики.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 62 пацієнти з первинним ОА. Ці пацієнти перебували на диспансерному обліку та спостереженням сімейного лікаря в умовах медичного закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги» у місті Тернополі.

Група контролю включала 30 практично здорових осіб, які не мали клінічних або анамнестичних даних про захворювання суглобів та шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також не мали інструментальних ознак таких захворювань.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були особи обох статей, які мали підтверджений діагноз первинного остеоартрозу за Міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду код K86.1.

Хворі були виключені з дослідження, якщо вони мали такі стани: пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, злоякісні новоутворення шлунка, демпінг-синдром, жовчнокам'яна хвороба, цирози печінки, резекції шлунка, злоякісні новоутворення печінки, вірусні гепатити, муковісцидоз, резекція підшлункової залози в анамнезі, великі кісти підшлункової залози, пухлини підшлункової залози, стан після холецистектомії, синдроми Кларка – Хедвілда, Золлінгера – Еллісона, Йогансона – Блізарда, Швахмана, цукровий діабет I типу, субкомпенсований і декомпенсований цукровий діабет II типу, використання системних глюкокортикостероїдів, целиакія, хвороба Крона; неспецифічний виразковий коліт, декомпенсація серцево-легеневих захворювань, порушення ритму, гострий інфаркт міокарда, перенесене гостре оперативне втручання протягом останнього місяця, хронічна ниркова недостатність III–V стадій, вагітність, патологія щитоподібної залози, різке виснаження, схильність до кровотеч, психічні та поведінкові розлади, хвороби крові та кровотворних органів, інфекційні та паразитарні нестабільна ішемічна хвороба серця; захворювання, злоякісні новоутворення (і підозра на них), гіпертонічна хвороба II–III ступенів, вроджені аномалії та хромосомні порушення та відмова від участі в дослідженні.

Діагноз остеоартрозу був встановлений відповідно до стандартів, визначених у «Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», затвердженому Наказом МОЗ України від 12 жовтня 2006 р. № 676, а також на основі діагностичних критеріїв Міжнародної асоціації дослідження остеоартрозу (Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (2019), Американської асоціації ревматологів (ACR, 2020) та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism, EULAR, 2022). Оцінка стану суглобів включала огляд, пальпацію та об'єктивну оцінку болю у спокої та під час руху, використовуючи Візуальну аналогову шкалу (ВАШ) та індекси WOMAC і Лекена. Стадії остеоартрозу на рентгенограмах оцінювалися відповідно до класифікації J. H. Kellgren та J. S. Lawrens.

Для визначення функціонального стану підшлункової залози (ПЗ) ураховували рівень фекальної α -еластази, яку визначали імуноферментним методом, показники копрограми та УЗД ПЗ, що були виражені у балах. Для визначення наявності гастроентерологічної симптоматики використовували опитувальник GSRS.

Усі пацієнти були розділені на дві співставимі групи: група 1 (n=32), яка отримувала лікування

згідно з протоколом (ЛЗП), курс препаратів базисної терапії, а саме: нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори і/або хондростимулятори у загальнотерапевтичних дозах за вимогою; група 2 (n=30) отримувала курс препаратів базисної терапії з додатковим призначенням препарату системної ензимотерапії (ПСЕТ) Вобензим® (MUCOS Emulsionsgesellschaft mbH, Німеччина) по 10 драже тричі на добу протягом 4-х тижнів, потім по 5 драже 3 рази на добу протягом 2-х тижнів (ЛЗП+ПСЕТ).

Визначення рівня досліджуваних показників проводили до і після шести тижнів від початку лікування.

Для визначення відповідності розподілу даних закону нормального розподілу був використаний критерій Шапіро – Уїлка (Shapiro – Wilk). За нормального розподілу даних було застосовано t-критерій Стюдента (Student t-test) для порівняння середніх значень між незалежними та залежними групами. За відхилення від нормального розподілу використовувалися непараметричні методи: U-критерій Манна – Уїтні (Mann – Whitney U-test) – для порівняння середніх рангів між незалежними групами, W-критерій Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test) – для порівняння середніх рангів між залежними групами.

Для обробки даних та статистичного аналізу використовувалися програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016», а також спеціалізовані програми для статистичного аналізу та оброблення даних, зокрема «STATISTICA® 8.0», (Stat Soft Inc., USA), IBM® SPSS® Statistics Version 23.0, GraphPad Prism® 8.0, MedCalc v.19.0.7.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчено вплив комплексних програм лікування на

динаміку індексу WOMAC у пацієнтів із первинним ОА (табл. 1). Виявлено статистично достовірне зниження показників усіх шкал індексу WOMAC в обох досліджуваних групах (p<0,05), проте у групі 2 лікувальний ефект був статистично достовірно вагомим (p<0,05), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії до комплексного лікування пацієнтів із первинним ОА.

У групі 1 показник індексу WOMAC за бодем знизився на 11,79%, за скутістю – на 26,13%, за функціональною недостатністю – на 9,00%, сумарний показник індексу WOMAC знизився на 10,21% після лікування порівняно із цим показником до лікування. У групі 2 показник індексу WOMAC за бодем знизився на 13,26%, за скутістю – на 46,15%, за функціональною недостатністю – на 12,73%, сумарний показник індексу WOMAC знизився на 15,90% після лікування порівняно із цим показником до лікування. Також встановлено статистично достовірну різницю між Δδ показників індексів WOMAC до та після лікування у досліджуваних групах (p<0,05), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний ОА (табл. 1).

Під час вивчення динаміки індексу Лекена у досліджуваних групах виявлено статистично достовірне зниження даного показника в обох досліджуваних групах (p<0,05), проте лікувальний ефект у групі 2 був вагомим (p<0,05), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні пацієнтів із первинним ОА (табл. 2). У групі 1 індекс Лекена знизився на 26,09% після лікування порівняно із цим показником до лікування. У групі 2 індекс Лекена знизився на 31,82% після лікування

Таблиця 1

Динаміка індексу WOMAC у пацієнтів із первинним ОА під впливом різних лікувальних програм

Показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	Група 1 (ЛЗП) (n=32)		Група 2 (ЛЗП+ПСЕТ) (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс WOMAC, біль, бали	0,79±	11,28±0,17*	9,95±0,15*#	11,24±0,15*	9,75±0,12*#&
Δδ(M±m)		1,34±0,10		1,52±0,07£	
Індекс WOMAC, скутість, бали	0,12±	3,10±0,12*	2,29±0,07*#	3,12±0,11*	1,68±0,06*#&
Δδ(M±m)		0,81±0,05		1,45±0,04£	
Індекс WOMAC, функ. недостатність, бали	1,15±	28,66±1,03*	26,08±0,51*#	28,68±1,05*	25,03±0,45*#&
Δδ(M±m)		2,58±0,42		3,67±0,43£	
Індекс WOMAC, сумарний, бали	2,38±	43,10±2,19*	38,70±1,16*#	43,07±2,18*	36,22±1,07*#&
Δδ(M±m)		4,39±1,01		8,86±0,97£	

Примітки: 1. * – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю (p<0,05); 2. # – статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування (p<0,05); 3. & – статистично достовірна відмінність стосовно іншої групи після лікування (p<0,05); 4. £ – статистично достовірна відмінність стосовно Δδ показника до та після лікування між досліджуваними групами (p<0,05)

порівняно із цим показником до лікування. Також встановлено статистично достовірну різницю між $\Delta\delta$ показників індексу Лекена до та після лікування у досліджуваних групах, що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний ОА ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проаналізовано динаміку показників індексів ВАШ у пацієнтів із первинним ОА під впливом комплексних програм лікування (табл. 3). Виявлено статистично достовірне зниження показників індексів ВАШ у обох досліджуваних групах після лікування ($p < 0,05$), проте лікувальний ефект у групі 2 був вагомнішим ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні пацієнтів із первинним ОА. У групі 1 індекс ВАШ болю у спокої знизився на 11,25% після лікування, індекс ВАШ болю під час рухів – на 9,28%, за запаленням – на 27,95%, за порушенням функції – на 20,62%. У групі 2 індекс ВАШ болю у спокої знизився на 16,87% після лікування, індекс ВАШ болю під

час рухів – на 14,31%, за запаленням – на 40,54%, за порушенням функції – на 30,05%. Також встановлено статистично достовірну різницю між $\Delta\delta$ показників індексів ВАШ до та після лікування у досліджуваних групах, що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний ОА ($p < 0,05$) (табл. 3).

Також вивчено динаміку показників ЕкзНПЗ у пацієнтів із первинним ОА під впливом комплексних програм лікування (табл. 4).

Не виявлено статистично достовірних змін показників ЕкзНПЗ у групі 1 після лікування ($p > 0,05$), проте намітилася тенденція до погіршення усіх досліджуваних показників: рівень фекальної α -еластази знизився на 1,98% після лікування порівняно із цим показником до лікування, підвищення бального показника копрограми – на 5,83%, підвищення бального показника УЗД ПЗ – на 19,66%. У групі 2 виявлено статистично достовірне покращення усіх показників ЕкзНПЗ після лікування ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність застосування

Таблиця 2

Динаміка індексу Лекена у пацієнтів із первинним ОА під впливом різних лікувальних програм

Показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	Група 1 (ЛЗП) (n=32)		Група 2 (ЛЗП+ПСЕТ) (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс Лекена, бали	0,09±0,01	5,48±0,25*	4,05±0,15*#	5,50±0,23*	3,75±0,11*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		1,42±0,08		1,76±0,07£	

Примітки: 1. * – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p < 0,05$); 2. # – статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування ($p < 0,05$); 3. & – статистично достовірна відмінність стосовно іншої групи після лікування ($p < 0,05$); 4. £ – статистично достовірна відмінність стосовно $\Delta\delta$ показника до та після лікування між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Таблиця 3

Динаміка індексів ВАШ у пацієнтів із первинним ОА під впливом різних лікувальних програм

Показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	Група 1 (ЛЗП) (n=32)		Група 2 (ЛЗП+ПСЕТ) (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс ВАШ, біль спокої, мм	1,24±0,03	28,19±1,39*	25,02±0,75*#	28,16±1,37*	23,41±0,79*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		3,17±0,21		4,77±0,29£	
Індекс ВАШ, біль рухи, мм	2,39±0,02	33,29±1,21*	30,20±0,84*#	33,27±1,24*	28,51±0,78*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		3,09±0,19		4,77±0,50£	
Індекс ВАШ, запалення, мм	1,28±0,03	11,45±1,46*	8,25±0,71*#	11,47±1,42*	6,82±0,65*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		3,19±0,49		4,66±0,52£	
Індекс ВАШ, порушення функції, мм	1,59±0,02	13,29±1,12*	10,55±0,59*#	13,28±1,10*	9,29±0,63*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		2,73±0,44		4,00±0,41£	

Примітки: 1. * – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p < 0,05$); 2. # – статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування ($p < 0,05$); 3. & – статистично достовірна відмінність стосовно іншої групи після лікування ($p < 0,05$); 4. £ – статистично достовірна відмінність стосовно $\Delta\delta$ показника до та після лікування між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

препаратів системної ензимотерапії у комплексному лікуванні пацієнтів із первинним ОА: рівень фекальної α -еластази підвищився на 5,70% після лікування порівняно із цим показником до лікування, спостерігалось статистично достовірне зниження бального показника копрограми – на 47,06% та зниження бального показника УЗД ПЗ – на 35,59%. Проте встановлено статистично достовірну різницю між $\Delta\delta$ показників ЕкзНПЗ до та після лікування у досліджуваних групах ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний ОА.

Також вивчено динаміку показників шкал опитувальника GSRС у пацієнтів із первинним ОА під впливом комплексних лікувальних програм (табл. 5).

У групі 1 не виявлено статистично достовірних змін після лікування порівняно із цими показниками до лікування ($p > 0,05$), проте спостерігалась тен-

денція до підвищення показників усіх шкал опитувальника GSRС: показник шкали АР підвищився на 8,75%, ІS – на 3,13%, DС – на 3,70%, СS – на 4,32%, RС – на 5,12%, сумарно – на 6,91%.

У групі 2 виявлено статистично достовірне зниження показників усіх шкал опитувальника GSRС після лікування ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні пацієнтів із первинним ОА: показник шкали АР знизився на 37,62%, ІS – на 36,37%, DС – на 42,31%, СS – на 26,08%, RС – на 21,64%, сумарно – на 32,58%. Установлено статистично достовірну різницю між $\Delta\delta$ показників шкал опитувальника GSRС до та після лікування у досліджуваних групах ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний ОА (табл. 5).

Таблиця 4

Динаміка показників ЕкзНПЗ у пацієнтів із первинним ОА під впливом різних лікувальних програм

Показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	Група 1 (ЛЗП) (n=32)		Група 2 (ЛЗП+ПСЕТ) (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фекальна α -еластаза, мкг/г	235,16 \pm 6,01	179,31 \pm 3,67*	175,75 \pm 2,72*	179,37 \pm 3,64*	189,59 \pm 2,54*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		3,56 \pm 1,15		10,22 \pm 1,42£	
Копрограма, бали	0,34 \pm 0,05	2,74 \pm 0,17*	2,90 \pm 0,09*	2,72 \pm 0,19*	1,44 \pm 0,08*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,16 \pm 0,03		1,28 \pm 0,04£	
УЗД ПЗ, бали	0,17 \pm 0,02	1,17 \pm 0,24*	1,40 \pm 0,09*	1,18 \pm 0,22*	0,76 \pm 0,08*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,23 \pm 0,05		0,42 \pm 0,04£	

Примітки: 1. * – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p < 0,05$); 2. # – статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування ($p < 0,05$); 3. & – статистично достовірна відмінність стосовно іншої групи після лікування ($p < 0,05$); 4. £ – статистично достовірна відмінність стосовно $\Delta\delta$ показника до та після лікування між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Таблиця 5

Динаміка шкал опитувальника GSRС у пацієнтів із первинним ОА під впливом різних лікувальних програм

Показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	Група 1 (ЛЗП) (n=32)		Група 2 (ЛЗП+ПСЕТ) (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АР, бали	1,05 \pm 0,04	4,00 \pm 0,33*	4,35 \pm 0,20*	4,04 \pm 0,32*	2,52 \pm 0,18*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,35 \pm 0,13		1,52 \pm 0,15£	
ІS, бали	1,47 \pm 0,16	9,57 \pm 0,32*	9,87 \pm 0,18*	9,54 \pm 0,31*	6,07 \pm 0,14*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,29 \pm 0,09		3,47 \pm 0,11£	
DС, бали	1,39 \pm 0,67	5,45 \pm 0,18*	5,65 \pm 0,15*	5,46 \pm 0,20*	3,15 \pm 0,10*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,15 \pm 0,03		2,30 \pm 0,04£	
СS, бали	1,21 \pm 0,29	5,09 \pm 0,23*	5,31 \pm 0,12*	5,10 \pm 0,21*	3,77 \pm 0,09*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,22 \pm 0,05		1,34 \pm 0,06£	
RС, бали	1,69 \pm 0,37	7,22 \pm 0,35*	7,59 \pm 0,17*	7,21 \pm 0,33*	5,65 \pm 0,18*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		0,37 \pm 0,11		1,56 \pm 0,09£	
Сумарно, бали	6,79 \pm 0,81	31,28 \pm 2,16*	33,44 \pm 0,98*	31,31 \pm 2,14*	21,11 \pm 1,02*#&
$\Delta\delta(M\pm m)$		2,16 \pm 0,52		10,21 \pm 1,02£	

Примітки: 1. * – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p < 0,05$); 2. # – статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування ($p < 0,05$); 3. & – статистично достовірна відмінність стосовно іншої групи після лікування ($p < 0,05$); 4. £ – статистично достовірна відмінність стосовно $\Delta\delta$ показника до та після лікування між досліджуваними групами ($p < 0,05$)

Висновки

Застосування комплексного лікування пацієнтів з остеоартрозом із додатковим включенням препарату системної ензимотерапії призвело до статистично достовірно вагомшого лікувального впливу на перебіг остеоартрозу за індексами WOMAC, Лекена та ВАШ ($p < 0,05$). Також виявлено позитивну динаміку гастроентерологічної

симптоматики за показниками фекальної α -галактизи, бального показника копрограми, сумарного бального параметра УЗД підшлункової залози, шкал опитувальника GSRS ($p < 0,05$), що свідчить про доцільність застосування препарату системної ензимотерапії у комплексному лікуванні хворих на первинний остеоартроз із наявною зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

ЛІТЕРАТУРА

- Babinets LS, Halabitska IM, Kotsaba YY, et al. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):273–276.
- Babinets LS, Halabitska IM. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor.* 2020;69(1):7–10.
- Babinets LS, Migenko BO, Borovyk IO, Halabitska IM, Lobanets NV, Onyskiv OO. The role of cytokin imbalance in the development of man infertility. *Wiad Lek.* 2020;73(3):525–528.
- Deabold K, Montalbano C, Miscioscia E. Feline Osteoarthritis Management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023;53(4):879–896. doi:10.1016/j.cvsm.2023.02.015
- Derbak M, Buchok O, Ganych T, Rishko O, Timashev V. Assessment of the influence of vitamin D level on the course of chronic hepatitis C in comorbidity with chronic pancreatitis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal;*2023;19(7):478–84.
- Halabitska IM, Babinets LS. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review.* 2021;23(4):422–428. doi:10.5114/fmPCR.2021.108207.
- Hall M, van der Esch M, Hinman RS, et al. How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis?. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(1):32–41. doi:10.1016/j.joca.2021.09.010
- Hawker GA, King LK. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):181–192. doi:10.1016/j.cger.2021.11.005
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. doi:10.1002/art.41142
- Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9208. Published 2021 Aug 26. doi:10.3390/ijms22179208
- Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):222–238. doi:10.1007/s12016-022-08941-1
- Pasiyeshvili LM, Zhelezniakova NM, Viun TI, Karaya OV, Viun SV. Metabolic activity of bone tissue osteoblasts in patients with chronic pancreatitis. *Modern Gastroenterology (Ukraine).*2023;4:34–38. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-34>.
- Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2557–2559.
- Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):614. doi:10.3390/medicina56110614
- Zhdan V, Kitura Y, Babanina M, Volchenko H, Tkachenko M, Kyrian O, Ivanitsky I, Lebid V. Metabolic syndrome and hyperuricemia: features of patient management (clinical case). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal;*2024;20(1):73–9.

REFERENCES

- Babinets, LS, Halabitska, IM, & Kotsaba, YY (2018). The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Wiad Lek.*71(2 pt 1):273–276.
- Babinets, LS, & Halabitska, IM. (2020). Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor.*69(1):7–10.
- Babinets, LS, Migenko, BO, Borovyk, IO, Halabitska, IM, Lobanets, NV, & Onyskiv, OO. (2020). The role of cytokin imbalance in the development of man infertility. *Wiad Lek.* 73(3):525–528.
- Deabold, K, Montalbano, C, & Miscioscia, E. (2023). Feline Osteoarthritis Management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*53(4):879–896. doi:10.1016/j.cvsm.2023.02.015
- Derbak, M, Buchok, O, Ganych, T, Rishko, O, & Timashev, V. (2023). Assessment of the influence of vitamin D level on the course of chronic hepatitis C in comorbidity with chronic pancreatitis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal;*19(7):478–84.
- Halabitska, IM, & Babinets, LS. (2021). Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review.*23(4):422–428. doi:10.5114/fmPCR.2021.108207.
- Hall, M, van der Esch, M, & Hinman, RS. (2022). How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis?. *Osteoarthritis Cartilage.*30(1):32–41. doi:10.1016/j.joca.2021.09.010
- Hawker, GA, & King, LK. (2022). The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med.*38(2):181–192. doi:10.1016/j.cger.2021.11.005
- Kolasinski, SL, Neogi, T, & Hochberg, MC. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.*72(2):220–233. doi:10.1002/art.41142

Molnar, V, Matišić, V, & Kodvanj, I. (2021). Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.*;22(17):9208. Published 2021 Aug 26. doi:10.3390/ijms22179208

Motta, F, Barone, E, Sica, A, & Selmi, C. (2023). Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.*64(2):222–238. doi:10.1007/s12016-022-08941-1

Pasiyeshvili, LM, Zhelezniakova, NM, Viun, TI, Karaya, OV, & Viun, SV. (2023). Metabolic activity of bone tissue osteoblasts in patients with chronic pancreatitis. *Modern Gastroenterology (Ukraine).*4:34–38. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-34>.

Redkva, OV, Babinets, LS, & Halabitska, IM. (2021). Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.*74(10 cz 2):2557–2559.

Yunus, MHM, Nordin, A, & Kamal, H. (2020). Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas).*56(11):614. doi:10.3390/medicina56110614

Zhdan, V, Kitura, Y, Babanina, M, Volchenko, H, Tkachenko, M, Kyrian, O, Ivanitsky, I, & Lebid, V. (2024). Metabolic syndrome and hyperuricemia: features of patient management (clinical case). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.*20(1):73–9.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2024.

Стаття прийнята до друку 01.07.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Бабінець Л.С. – ідея, дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме; коректування статті;

Галабіцька І.М. – ідея, дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме; коректування статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

babinets@tdmu.edu.ua

УДК 612.3:577.175.7

Віктор ГОРДІЄНКО

кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіришенблата, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (gordienko.viktor@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1671-8653

Олеся ПЕРЕПЕЛИЦЯ

кандидат біологічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-4912-3696

SCOPUS: 5722252006

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізичного виховання спорту та здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ірина ГОРДІЄНКО

викладач фармакології, Чернівецький медичний фаховий коледж, вул. Героїв Майдану, 60, м. Чернівці, Україна, 58001

ORCID: 0009-0005-9501-2833

Бібліографічний опис статті: Гордієнко В., Перепелиця О., Горчакова Н., Гарник Т., Гордієнко І. (2024). Грелін – нейрогуморальний регулятор фізіологічних процесів в організмі (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 40–51, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-40>

ГРЕЛІН – НЕЙРОГУМОРАЛЬНИЙ РЕГУЛЯТОР ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Грелін, шлунковий пептидний гормон, привернув увагу вчених як унікальна система з багатofункціональним впливом на фізіологічні процеси в організмі. Поширеність цього гормону та його рецепторів у різних органах і системах свідчить про його важливу роль у гомеостазі організму, здійснюючи нейрогуморальний контроль фізіологічних функцій.

Мета дослідження – висвітлення та аналіз сучасних знань і ключових ідей у вивченні греліну та розкриття основних тенденцій подальших досліджень.

Матеріал і методи. Проведено науковий пошук у сучасних джерелах інформації з використанням методів аналізу та узагальнення отриманих даних.

Результати дослідження. Грелін – основний учасник нещодавно відкритого механізму регуляції апетиту та харчової поведінки, контролює відчуття голоду, масу тіла, енергетичний гомеостаз завдяки вивільненню орексичних пептидів та нейроендокринних медіаторів. Грелін має ще багато інших важливих ролей, таких як: стимуляція вивільнення гормону росту; нейроендокринна регуляція енергетичного балансу; метаболізму глюкози; регулювання серцево-судинної діяльності; модуляція стресу, тривоги, когнітивних функцій, фізіології сну, запальних процесів, неопластичних станів. Зростає визнання нейротропних ефектів гормону свідчить, що грелін є ключовим чинником у стрянні нейрогенезу гіпокаму, здібностям до навчання та функції пам'яті. Грелін відіграє важливу роль у протистоянні стресовій поведінці, емоціям страху, тривоги, депресії й водночас може бути ендокринним чинником ожиріння, спричиненого стресом. Існують поодинокі суперечливі несистематизовані дані впливу грелінової системи на процеси канцерогенезу. Потребують поглибленого вивчення механізми, які регулюють синтез і секрецію греліну, ролі неацильованого греліну в регуляції гомеостазу, роль греліну при різних захворюваннях. Показана можливість застосування греліну як біомаркера стресу, серцевої дисфункції, специфічного маркера інсулінорезистентності при інфаркті міокарда.

Висновок. Фармакологічний контроль сигналізації грелінової вісі є багатоперспективним способом вирішення проблем зі здоров'ям і може бути варіантом для пацієнтів за різних патологічних станів.

Ключові слова: грелін, харчова поведінка, нейроендокринна регуляція.

Viktor GORDIENKO

Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (gordienko.viktor@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1671-8653

Olesia PEREPELYTSIA

Candidate of Biological Science, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000, (perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-4912-3696

SCOPUS: 57222552006

Nadiya GORCHAKOVA

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Physical Education, Sports and Human Health, V.I. Vernadskyi Tavria National University, JohnMcCainstr., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5280-0363

SCOPUS: 6508229538

Irina GORDIENKO

Teacher of Pharmacology of the Chernivtsi Professional College of Medicine, Heroiv of the Maidan str., 60, Chernivtsi, Ukraine, 58001 (pharmcmk@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-9501-2833

To cite this article: Gordienko V., Perepelytsia O., Gorchakova N., Harnyk T., Gordienko I. (2024). Ghrelin – neurohumoralnyi rehuliator fiziologichnykh protsesiv v orhanizmi (ohliad literatury) [Ghrelin is a neurohumoral regulator of physiological processes in the body (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 40–51, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-40>

**GHRELIN – A NEUROHUMORAL REGULATOR OF PHYSIOLOGICAL PROCESSES
IN THE BODY (LITERATURE REVIEW)**

Actuality. Ghrelin is a stomach-generated peptide hormone that attracts intense attention due to its unique importance and multifunctional effects on the physiological activity of the human organism. Since this hormone and its receptors are found in many organs and systems, it is important in maintaining the organism's homeostasis and providing neurohumoral control over some physiological functions.

The aim of the study. In this survey, we discuss and analyze the modern information and key ideas in the research of ghrelin and outline the main trends in further investigations in this field.

Material and methods. A scientific search was conducted in modern sources of information using methods of analysis and generalization of the obtained data

Research results. Ghrelin is a leading factor behind the newly discovered mechanism regulating appetite and eating behavior. It also controls the feeling of hunger, body weight and promotes energy homeostasis in the human body by releasing orexigenic peptides and neuromediators. Besides, ghrelin also takes part in other important processes such as stimulation of a growth hormone release, neuroendocrine control of the body's energy balance and the metabolism of glucose, modulation of stress, anxiety, cognitive activity, the physiology of sleeping, and countering the inflammation processes. The growing understanding of the neurotropic activity of the hormone proves that ghrelin is a key factor in facilitating the synthesis of the hippocampus and in the regulation of learning ability and memory functions. It is important for resistance to stress and fear, relieving anxiety and depression. On the other hand, it can act as an endocrine promoter of stress-caused obesity. Ghrelin also regulates and normalizes cardiovascular activity. There are some rare and contradictory reports of ghrelin-stimulated carcinogenesis. Further research is required to clarify the mechanism of synthesis and secretion of ghrelin, the effect of non-acylated ghrelin in homeostasis control, and the possible involvement of ghrelin in developing some diseases. It has been shown that ghrelin can act as a biomarker of stress, heart dysfunction, a specific marker of insulin resistance, and metabolic syndrome.

Conclusion. The pharmaceutical control of the ghrelin axis is a promising way to resolve health problems, which can be applied to patients in various pathological states.

Key words: ghrelin, eating behavior, neurohumoral regulator.

Вступ. Актуальність. В останні роки одним із потенційних біомаркерів і нейрогуморальних регуляторів фізіологічних процесів в організмі вважають грелін (Elizabeth A. et al., 2020; Bouillon-Minois J. B. et al., 2021; Zaichenko A.V. et al., 2020). Поширеність цього пептиду і його рецепторів у різних тканинах та органах тварин і людей свідчить про важливу його роль у підтримці гомеостазу організму (Alina Sovetkina, et al., 2020; Jianfeng Sun et al., 2023).

Грелін не лише сприяє вивільненню гормону росту з клітин гормону росту гіпофіза (Andrzej Lewiński et al., 2021), а й є необхідним учасником нещодавно відкритого механізму регулювання апетиту та енергетичного балансу завдяки стимуляції вивільнення орексичних пептидів та нейромедіаторів. Основними чинниками єдиної регуляторної системи, відповідальної за проведення інформації про енергетичний баланс організму до центральної нервової системи, вважають грелін і лептин (Pilar Marcos & Rafael Coveñas, 2022, 4026–4049; Lucas B. Comeras et al., 2019; Milan Obradovic et al., 2021). Нервова провідність греліну у різних ділянках гіпоталамуса впливає на апетит, опосередковано на споживання їжі, бере участь у метаболічних процесах в організмі та регуляції їх порушень за різних патологічних станів. Грелін як пептидний гормон мозку та кишечника відіграє важливу багатофункціональну роль у регулюванні метаболічного балансу при розладах травної системи, ожирінні, анорексії, когнітивних порушеннях, стресі, депресії, тривожній поведінці, запаленні, серцево-судинних захворюваннях тощо (Urbanovych A.M. & Laniush F. V., 2020, 145–151; Jing Tian al., 2023; Hiroshi Hosoda, 2022; Lauren A Stone & Elia S Harmatz, 2020, 531–540; Youngjung R Kim al., 2023).

Хоча грелін усе ще знаходиться на ранніх стадіях розроблення, у цій галузі накопичено значну кількість академічних досліджень, мета-аналізів, які свідчать про багатомірний його вплив на організм, який тісно пов'язаний з іншими нейрогуморальними чинниками. Учені і дотепер продовжують з'ясувати, як саме працює цей гормон.

Комплексний огляд відповідної літератури останніх років є особливо корисним для узагальнення ключових ідей досліджень та розкриття основних тенденцій у подальшому вивченні греліну. Наявна література щодо людського досвіду застосування греліну та його агоністів свідчить про короткострокову безпеку введення греліну в організм, його ефективність у різних групах пацієнтів (Matsumoto, N. et al., 2015, 239–247; Seung Wook Hong et al., 2020). Зростаюча кількість досліджень, які встановлюють

тісний взаємозв'язок між греліном і різними розладами в організмі, убачає грелінергічну систему як потенційну мішень для розроблення нових ефективних і безпечних фармакотерапевтичних засобів.

Мета дослідження – проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо результатів експериментальних досліджень та клінічних випробувань греліну як нейрогуморального регулятора фізіологічних процесів в організмі.

Матеріали та методи дослідження. Проведено науковий пошук у сучасних джерелах інформації з використанням методів аналізу та узагальнення отриманих даних.

Результати дослідження та їх обговорення. У 1999 р. в Національному центрі серцево-судинних досліджень (м. Осака) японські вчені під керівництвом Masayasu Kojima під час пошуку субстанції, яка б в організмі посилювала секрецію гормону росту, відкрили грелін із клітин шлунка щурів завдяки стимулюванню вивільнення гормону росту (Kojima, M. et al. 1999, 656–660). Грелін – це багатофункціональний пептид, який складається з 28 амінокислот. Нову сполуку японські вчені назвали греліном (ghrelin у перекладі – «той, що зростає», корінь ghre на мові хінді означає «ріст»). Основним джерелом циркулюючого греліну в організмі є шлунок. У людини він синтезується і секретується Р/Д₁ – парієтальними клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка. Хоча ці клітини характеризуються як Х/А-подібні клітини, імуногістологічний аналіз виявив спільну експресію кількох секретованих білків і гормонів у клітинах, що виробляють грелін, таких як несфатин-1, соматостатин і панкреастатин (Ichiro Sakata & Shota Takemi, 2021, 238–242). Грелін виявлено в усіх відділах травного каналу, мозку та периферичних органах. У крові грелін представлений двома циркулюючими формами: неацильований (UAG) та ацильований (AG) (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013). Фізіологічно активнішим є AG, який становить 10% від загального рівня греліну в плазмі крові. Завдяки йому спостерігаються основні ендокринні ефекти: стимуляція секреції соматотропного гормону, індукція прийому їжі та регулювання енергетичного гомеостазу (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013). Ферментом, який каталізує UAG до AG, є грелін-о-ацетилтрансфераза, під дією якої відбувається посттрансляційне ацилювання (Martina Sassi et al., 2022, p. 765; Tasha R Davis et al., 2021). Однак невідомо, чи UAG є попередником, чи продуктом розпаду AG і біологічна його роль ще не цілком визначена, оскільки специфічний

рецептор до UAG потребує ідентифікації. Є дані, що UAG не впливає на гормон росту, не має ороксигенного ефекту, бере безпосередню участь у модуляції енергетичного метаболізму скелетних м'язів, підтримуючи енергетичний статус та тканинний анаболізм (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019, 997–1013). Реалізація основних ефектів греліну здійснюється через рецептори гормону росту секретагога (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), які є типовими G-білками і присутні в організмі в двох формах: GHS-R1 α і GHS-R1 β . Експресуються GHS-R1 α переважно нейронами в дугоподібному і вентромедіальному ядрах гіпоталамуса. Завдяки їм грелін стимулює продукцію гіпофізом соматотропного гормону, пролактину, адренкортикотропіну, а також кортизолу наднирниками. Їх стимуляція AG посилює анаболічні процеси, регулює зростання і розвиток, підтримує гомеостаз. Хоча основним рецептором греліну є GHS-R1 α (Joshua D Gross et al., 2023, 106–118), були знайдені й інші типи рецепторів, які здатні взаємодіяти з AG та UAG.

Під час розгляду даних про функціональні характеристики греліну особливо слід відзначити дозозалежне сприяння вивільненню гормону росту з клітин гормону росту гіпофізу, хоча стимулювати синтез гормону росту грелін не здатний (Jianfeng Sun et al., 2023). Грелін відіграє певну роль у сприянні росту й розвитку кісток і може бути одним із чинників, які впливають на дегенеративні патології опорно-рухового апарату (Jianfeng Sun et al., 2023). В Україні вперше визначено роль греліну в патогенезі низькорослості у дітей і підлітків при дисфункції гіпоталамуса (Tronko MD & Karachentsev Yul., 2018, 14–25). З'ясовано, що дисфункція гіпоталамуса у дітей супроводжується низьким рівнем греліну в плазмі крові та ожирінням. Про можливий внесок греліну в патогенез дефіциту гормону росту у дітей та дорослих припускають й інші дослідники (Andrzej Lewiński et al., 2021).

Грелін – один з основних регуляторів апетиту та харчової поведінки, який контролює відчуття голоду, масу тіла та енергетичний гомеостаз. Відомо, що в організмі функціонують дві основні групи чинників, що регулюють апетит (oreksis): орексигенні – збільшують апетит і споживання їжі та анорексигенні, які, навпаки, апетит і споживання їжі зменшують. Сьогодні загально визнано, що харчова поведінка контролюється гіпоталамусом і структурами кори великих півкуль головного мозку, тісно пов'язаними з ним. Гіпоталамус отримує сигнали від шлунка, 12-палої кишки (про їх наповнення), реєструє концентрацію амінокислот, глюкози, жир-

них кислот, які надходять із кров'ю, а так звані гіпоталамічні центри голоду (аркуатне, вентромедіальне ядра) та насичення (паравентрикулярне ядро) містять відповідні рецептори для нейромедіаторів і гормонів, які стимулюють або пригнічують харчову поведінку та відіграють відому центральну роль у контролі апетиту та енергетичного балансу (Lucas B Comeras et al., 2019, 59–80).

Стимульовальна апетиту роль греліну реалізується завдяки активації найважливішого орексигенного нейропептиду Y (NPY)/агуті-зв'язаного білка, що експресується нейронами аркуатного ядра гіпоталамуса – альфа-меланоцитстимульовального гормону, який конкурентно зв'язується з меланокортиновими рецепторами 4-го типу та стимулює апетит (Pilar Marcos & Rafael Coveñas, 2022, 4026–4049). Орексична дія греліну опосередковується певною мережею центральних нейронів меланокортинового шляху в гіпоталамусі і не залежить від його ролі у вивільненні гормону росту.

Ендогенні анорексигенні чинники, які зменшують апетит і споживання їжі, представлені лептином та іншими нейрогуморальними регуляторами апетиту. Лептин – добре відомий пептидний гормон, один із найбільш вивчених на сьогодні адипоцитарних цитокінів, який секретується в адипоцитах білої жирової тканини. Лептин регулює споживання їжі, репродуктивну функцію, відіграє важливу роль в ангиогенезі, ліполізі та регуляції маси тіла за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку між жировою тканиною та гіпоталамусом. Дослідження, проведені на тваринах і людях, свідчать про можливу корисність лептину в лікуванні ожиріння (Milan Obradovic et al., 2021).

Анорексигенній дії сприяє також активація нейронів проопіомеланокортину у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса як посередника меланоцитстимульовального гормону, основною фізіологічною роллю якого є зниження апетиту (Urbanovych A. M. & Laniush F. V., 2020, 145–151). Антагоністом греліну, ендогенним лігандом рецептора стимулятора секреції гормону росту (GHSR), є антимікробний пептид LEAP2, що продукується у людини печінкою (Mani B. K. et al., 2019; Fittipaldi A.S. et al., 2020, 165–75). У 2018 р. уперше визначено, що LEAP2 є специфічним антагоністом рецептора греліну GHSR і блокує всі ефекти греліну, включаючи й відчуття голоду.

Спорідненим до греліну є білок обестатин, оскільки обидва гормони кодуються одним і тим же геном – препрогреліном. Грелін і обестатин спочатку сприймалися як антагоністичні, однак останні

дослідження це ствердження ставлять під сумнів, оскільки в одних системах вони мають протилежні ефекти, в інших – функціонують синергічно. Припускають, що пригнічення апетиту обестатином зумовлене його зв'язуванням із рецептором глюкагоноподібного пептиду-1 (Lea Decarie-Spain & Scott E Kanoski, 2021; Daniel Villarreal et al., 2022, 517).

Більшість клінічних спостережень свідчить про важливу роль греліну в регуляції енергетичного гомеостазу, оскільки завдяки балансу вироблення гормонів апетиту підтримується сталість маси тіла і запаси енергії в рівновазі. Грелін і його рецептор GHS-R1a є важливими мішенями для розладів, пов'язаних з енергетичним балансом і метаболічною регуляцією (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Varazzoni, 2019, 997–1013).

На харчову поведінку впливають підкріплювальні властивості продуктів, очікування їжі, мотивованість, уподобання або відраза до смакових речовин тощо. Харчова поведінка, мотивована харчовою винагородою, модулюється пептидами – греліном та глюкагоноподібним пептидом-1 (GLP-1), які мають антагоністичну дію і зарекомендували себе як чинники сприяння або зменшення споживання енергії відповідно (Lea Decarie-Spain & Scott E Kanoski, 2021, 977). Дисбаланс між гормональними чинниками, які відповідають за формування відчуття апетиту та голоду, може призвести до розладів харчування і розвитку ожиріння. До розладів харчової поведінки відносять нервову анорексію, нервову булемію, розлад переїдання, патофізіологія яких усе ще недостатньо вивчена (Laura A Berner et al., 2019; Youngjung R Kim et al., 2023).

Рівні циркулюючого греліну в організмі мають циркадіанні (добові) коливання. Його секреція і концентрація у плазмі крові знижуються вдень і корелюють зі станом харчування. Періодично збільшуючись, значно зростає за наближення часу прийому їжі, посилює бажання їсти, що свідчить про його сигнальну стимулюючу апетит роль (Maria Nunez-Salces et al., 2021). За посилення апетиту активуються функції органів травлення: підвищується виділення шлункового соку, посилюється моторика органів травної системи, зокрема й жовчного міхура. Відразу після прийому їжі концентрація греліну в плазмі поступово знижується, а рівень LEAP 2 зростає вже після першої години надходження їжі (Ge, X. et al., 2018, 461–469; Fittipaldi A.S. et al., 2020, 165–175), що істотно впливає на прискорення спорожнення шлунка (James J. et al., 2020). За повного шлунка вироблення греліну практично припиняється, і людина відчуває ситість.

Якщо ж греліну в організмі надто багато, людина не відчуває моменту насичення, у результаті чого переїдає. Люди, які страждають на ожиріння, часто мають проблеми саме із цим гормоном, «сагінарним» пептидом (відгодівлі). Так, ожиріння у дітей та підлітків на тлі дисфункції гіпоталамуса супроводжується низьким рівнем греліну й високим рівнем лептину в плазмі крові (Bolshova O. V. & Malinowska T. M., 2018, 11–16). У хворих на ожиріння та ЦД 2-го типу концентрація греліну порівняно зі здоровими особами знижена, що свідчить про адаптацію організму до умов позитивного енергетичного балансу надлишку калорій, які споживає людина (Urbanovych A. M. & Laniush F.V., 2020, 145–151). Саме тому автори вважають, що дослідження гормонально метаболічних речовин, які беруть участь у сигнальних шляхах центру харчування у гіпоталамусі, дадуть змогу знайти ефективніші шляхи для боротьби з ожирінням та ЦД 2-го типу. Для зниження ваги та зменшення апетиту найпоширенішою хірургічною процедурою стає рукавна резекція шлунка (Thomas R McCarty et al., 2020, 72–80). Так, у пацієнтів через 11 місяців після проведеної рукавної гастроектомії значно зменшилися апетит, індекс маси тіла, загальна втрата маси тіла, а також знизився рівень греліну в крові натще як доказ дефіциту гормону голоду. Проте після прийому їжі зросли рівні глюкагоноподібного пептиду-1 і пептиду YY. Щоб оцінити роль цих кишкових гормонів та їх зв'язок із утратою ваги, потрібні додаткові дослідження.

В останній час усе більше з'являється тверджень про те, що центральні механізми, які відповідають за кишково-шлункові ефекти греліну (підвищена секреція, моторика шлунка, кишечника, жовчного міхура), опосередковані холінергічним впливом. Учені намагаються дізнатися більше про передачу сигналів греліну через блукаючий нерв, оскільки це може допомогти розробити кращі методи лікування низки захворювань, пов'язаних із порушенням метаболізмом. Дослідники виявили здатність греліну зв'язуватися з блукаючим нервом, який, серед іншого, надсилає сигнали від кишечника до мозку (Elizabeth A. Davis et al., 2020). За відсутності греліну у лабораторних щурів, які знаходилися на вільному доступі до їжі, порушилася регуляція глюкози в крові та збільшилися частота прийомів їжі та вага. Хоча тварини мали більше прийомів їжі, але це не впливало на загальну кількість спожитої їжі.

Апетит, як і сон, має добову тенденцію до циркадіанного (добового) біоритму. Установлено, що зміни продукції греліну у людей відбуваються при порушеннях сну. Недостатній сон негативно позна-

чається на здоров'ї людини, включаючи й ожиріння. Потенційним механізмом погіршення здоров'я є підвищене споживання енергії (тобто їжі), коли фізіологічна реакція на споживання енергії, особливо вночі, змінюється, що пов'язано з труднощами в контролі над апетитом. Хронічні циркадні порушення та обмеження сну впливають на суб'єктивне почуття голоду, апетиту та гормони апетиту. Результати лабораторних досліджень у 17 здорових молодих людей при 32-денному спостереженні з реєстрацією співвідношення «сон/неспання» і вмісту в крові гормонів апетиту виявили, що зміна почуття голоду при цьому значно корелює зі змінами у співвідношенні «грелін/лептин» (Andrew W. McHill, 2022). Своєю чергою, надмірна вага або ожиріння підвищує ризик розладу сну і може погіршити його якість. Проблеми зі сном у дітей і підлітків, пов'язані з ожирінням, негативно впливають на когнітивний, емоційний та фізичний розвиток у цій віковій групі, що призводить до метаболічного синдрому, діабету або гіпертонії ще на ранніх етапах життя (Ji Hyun Lee & Jahyeon Cho, 2022, 111–116). Суперечливим у регуляції сну є функціональний взаємозв'язок між греліном та обестатином (Daniel Villarreal et al., 2022, p. 517).

Грелін і його рецептор GHS-R1a беруть участь у регуляції метаболізму глюкози шляхом як прямої дії на острівці підшлункової залози, так і в периферичних тканинах, чутливих до інсуліну. Місцева експресія греліну в острівцях підшлункової залози свідчить, що грелінова вісь може модулювати секрецію інсуліну з β -клітин підшлункової залози (Sarah M Gray et al., 2019). Сучасні нові знання про вплив форм греліну на енергетичний баланс та метаболізм, індуковані ефекти, зокрема модуляція гомеостазу глюкози, відбуваються також зі стимуляцією глюконеогенезу печінки (Gianluca Gortan Cappellari & Rocco Barazzoni, 2019). Фармакологічні, імунологічні та генетичні блокади греліну в острівцях підшлункової залози помітно збільшують глюकोзоіндуковане вивільнення інсуліну, показуючи, що грелін, отриманий з острівців, фізіологічно обмежує вивільнення інсуліну у гризунів (Katsuya Dezaki & Toshihiko Yada, 2022). Функції греліну та обестатину в β -клітинах підшлункової залози взаємно доповнюють одна одну (Daniel Villarreal et al., 2022, 517). Клінічне дослідження, проведене у пацієнтів із ЦД 2-го типу, продемонструвало зниження рівня греліну та підвищення рівня LEAP2 у сироватці крові. Співвідношення грелін/LEAP2 тісно пов'язане з глікемічним контролем у пацієнтів із ЦД 2, показуючи негативну кореляцію з глюкозою. Грелін вважають специфічним маркером інсулінорезистентності

у хворих з інфарктом міокарда (Poher AL et al., 2018, 236–242).

В останні роки зростає визнання нейротропних ефектів греліну. Із того часу, як грелін був відкритий як гормон голоду і стимулятор вивільнення гормону росту, виявлено багато додаткових ролей його, зокрема у навчанні, пам'яті, винагороді та стресі. Усе більше доказів свідчать про те, що багато нейроендокринів, які беруть участь у регуляції гомеостазу та маси тіла, відіграють суттєву роль в оцінці винагороди за їжу та в навчанні через її взаємодію з мезолімбічною дофаміною системою. Дофаміновий відгук на звичайні продукти помітно посилює задоволення від їжі, оскільки зростає не лише бажання їсти, а й її мотивація. Нейроендокринна дерегуляція може сприяти або викликати симптоми розладу харчової поведінки через вплив на систему винагороди (Laura A Berner et al., 2019). Грелін, збільшуючи концентрацію дофаміну, знижує ризики депресії. Установлено тісний взаємозв'язок між греліном, харчуванням і такими розладами, як депресія та метаболічний синдром.

Виявлено пряму залежність здібностей до навчання і пам'яті від гормону греліну, рівень якого в крові найвищий упродовж дня на порожній (голодний) шлунок (Maria Nunez-Salces et al., 2021). Існує взаємозв'язок між харчовим статусом і адаптивною роботою мозку. Накопичені наукові докази свідчать про те, що грелін є регулятором нейрогенезу гіпокампу та функції пам'яті дорослої людини, сприяючи генерації нових функціональних нейронів у мозку. Порушений нейрогенез супроводжується зниженням когнітивних функцій при старінні та багатьох нейродегенеративних розладах (Jeffrey S. Davies, 2022, 337–367). За зростаючого визнання нейротропних ефектів греліну підкреслюється роль дерегуляції грелінової системи в сприянні розвитку деменції у людей похилого віку та хвороби Альцгеймера (Jing Tian et al., 2023). Ведеться пошук стратегічних можливостей, спрямованих на передачу сигналів греліну для лікування хвороби Альцгеймера. Дослідниками встановлено, що AG стимулює нейрогенез гіпокампа, тоді як UAG його інгібує (Martina Sassi et al., 2022, 765). Результати аналізів зразків плазми крові пацієнтів із хворобою Паркінсона з деменцією виявили зниження співвідношення AG/UAG порівняно як зі здоровими контрольними групами, так і з когнітивно інтактними пацієнтами з хворобою Паркінсона. Ці дані, отримані в дослідженнях на мишах і людях, схиляють до думки, що відновлення передачі сигналів греліну може сприяти активації шляхів підтримки функцій пам'яті. Відомо, що гре-

лін як гормон голоду, який виробляється в шлунку тварин і людей, сигналізує про те, що вони голодні, і допомагає регулювати обсяг спожитої їжі. Учені з Коледжу USC Dormsife у співпраці з колегами інших країн провели комплексні дослідження на лабораторних щурах і засвідчили, що гормон голоду, окрім іншого, впливає ще й на те, як часто їдять тварини (Elizabeth A. Davis et al., 2020). Виявилось, що за відсутності греліну за вільного доступу до їжі тварини стали їсти частіше, хоча це не вплинуло на загальний обсяг спожитої їжі, оскільки під час кожного прийому тварин з'їдали менше. Схоже, що щури почали забувати про те, що вони щойно їли. Дослідники вважають, що у тварин порушився певний (епізодичний) тип пам'яті. А в цілому таке комплексне багатоцентрове дослідження підтвердило зв'язок між кишечником і мозком та засвідчило, що гормон голоду впливає також і на когнітивну поведінку тварин, зокрема на пам'ять.

Грелін координує поведінкову реакцію організму на стрес і впливає на настрої і рівень споживання енергії організмом. Досліди на мишах засвідчили, що хронічний стрес призводить до підвищення вмісту греліну в організмі і зменшує прояви депресії та занепокоєння. Однак побічним ефектом при цьому є підвищене вживання їжі тваринами і, як наслідок, неминуче ожиріння (Mark R van Loenen et al., 2022). На тлі стресу та негативних емоцій надмірне підвищення рівня греліну збільшує ризик харчового зриву і переїдання.

Відповідальний за відчуття голоду грелін також регулює рівень адреналіну як гормону стресу в крові, впливає на вісь стресу в ділянках мозку, які контролюють тривогу та стрес, виступаючи в ролі антидепресанту в боротьбі зі стресом (Lauren A Stone et al., 2020, 531–540).

Результати великої кількості досліджень останніх років та мета-аналізів указують на те, що грелін може бути використаний як біомаркер стресу у посттравматичному стресовому синдромі (Bouillon-Minois, J.B. et al., 2021, 784.). Хоча реакція організму на стрес є адаптивним засобом підтримки фізіологічного гомеостазу за умов мінливості навколишнього середовища, однак тривале залучення стресових систем може прискорювати зношення організму і призводити до захворювань. За хронічного стресу гормон грелін може сприяти патофізіології, оскільки тривалий вплив греліну пов'язаний із дезадаптивними реакціями та поведінкою у сфері психіатричних захворювань (Lauren A Stone et al., 2020, 531–540). Терапевтичні засоби на основі греліну можуть стати основою для стратегії лікування захворювань, пов'язаних із хронічним стресом і можливим порушенням регуляції греліну.

У контексті вивчення системних ефектів греліну у тварин і людей серцево-судинна система (ССС) є надзвичайно важливою ланкою гомеостазу організму. Попередні дослідження засвідчили, що мРНК греліну, GHSR1a містяться як у гладком'язових клітинах судин, так і у кардіоміоцитах, що свідчить про його безпосередню участь у функціонуванні кардіоміоцитів та ендотеліальних клітин (Zaichenko A. V., et al., 2020, 39–44). У експериментах на щурах встановлено властивість греліну гальмувати апоптоз кардіоміоцитів, що сприяє його кардіопротекторному впливу та зниженню ознак ішемії міокарда завдяки активації антиоксидантної ферментної активності та сили скорочень міокарда (Eid, R.A. et al., 2019, 93–103). Серцево-судинний захисний ефект греліну може бути пов'язаний із протизапальними, антиапоптозними властивостями гормону за рахунок зменшення секреції запальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β та фактор некрозу пухлини- α . Грелін послаблює судинну негерметичність, відновлює церебральну мікросудинну цілісність (Yunxiao Ma et al., 2022), знижує прояви дисфункції ендотелію у хворих із метаболічним синдромом, сприяє судинній активності та ангиогенезу шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту.

Установлено вазодилатуючий ефект греліну і його участь у регуляції системної гемодинаміки та артеріального тиску (АТ). Оскільки у ССС виявлена експресія різних підтипів рецепторів греліну та їх неоднорідність, це може пояснити суперечливість отриманих даних дослідниками щодо впливу греліну на кровообіг. У мишей із гіпертензією, викликану ангіотензином II, грелін знизив АТ, покращив функцію ендотелію, захистив від гіпертензії шляхом пригнічення окиснювального стресу та за рахунок збільшення виробництва оксиду азоту (Juan Deng et al., 2023). Гормон також захищає від серцево-судинних захворювань шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту, сприяє судинній активності, нормалізує ритм та серцеву діяльність, пригнічує ремоделювання серця після інфаркту міокарда (Hiroschi Hosoda, 2022, 1190). Учені виявили, що грелін значно посилює проліферацію, міграцію ендотеліальних клітин коронарної артерії людини, ангиогенез *in vitro* та проростання мікросудин із кільця аорти в умовах гіпоксії через GHSR1a – опосередковані шляхи. Індукований греліном ангиогенез супроводжувався експресією васкулярного ендотеліального фактору росту, ангіопоетину-1, ангіопоетину-2 та ендотеліально-специфічної рецепторної тирозинкінази.

Останнє показало, що грелін може відігравати важливу роль у ангиогенезі міокарда після ішемічного пошкодження (Li Wang et al., 2023).

Уважають, що ще одним механізмом сприятливого впливу греліну на ССС є його здатність змінювати іннервацію серця, яка опосередковується пригніченням симпатичної активності, що переважає при ХСН, та активацією парасимпатичної (Hiroshi Hosoda, 2022). Хоча молекулярні механізми, що лежать в основі впливу греліну на ССС, ще не повністю з'ясовані, отримані дані свідчать, що його сприятливий ефект відбувається як безпосереднім впливом на кардіоміоцити, так і завдяки збалансуванню активності вегетативної нервової системи.

Результати багатьох експериментальних досліджень та клінічних спостережень свідчать про те, що як ендогенний, так і екзогенний (синтетичний) грелін беруть участь у регуляції ССС, що має суттєве значення в захисті серцевої функції та покращанні прогнозу при ХСН. Оскільки тканинний грелін чутливіший до патології змін у кардіоміоцитах, аніж натрійуретичний пептид типу В та тропонін Т, тому він може бути біомаркером змін біохімічних показників на ранніх стадіях розвитку серцевої недостатності (Sullivan R. & Varinder K.R., 2019, 748–762). Незважаючи на прогрес у галузі досліджень греліну на серцево-судинні захворювання, важливим залишається подальше вивчення грелінових шляхів для лікування серцево-судинних захворювань як потенційно перспективного фармакологічного потенціалу (лікарського засобу) у складі комплексної фармакотерапії (Ming-Jie Yuan et al., 2021; Zaichenko A. V. et al., 2020, 39–44).

Сьогодні виправданим є більш комплексний аналіз регуляції багатьох захворювань, пов'язаних із греліном, зокрема епітеліально-мезенхімальний процес переходу, який відбувається в кардіоміоцитах під час клітинного фіброзу, викликаного серцевою ішемією, а також при проліферації пухлинних клітин і метастазів, які пригнічуються греліном (Pritchett N.R. et al., 2020; Blum, D. et al., 2021). При-

пускають, що грелінова система відіграє важливу антипроліферативну роль при неопластичних станах. Виявлено, що концентрація греліну в сироватці крові тісно пов'язана з пухлинами верхніх відділів травного каналу. Оскільки рівень греліну у сироватці крові таких хворих значно знижується, це може бути раннім біомаркером ризику раку шлунково-кишкового тракту (Pritchett N.R. et al., 2020, 2728–2735). Однак поодинокі дані літератури щодо ролі греліну в сприянні чи гальмуванні прогресування раку суперечливі, несистематизовані, досі незрозумілі, сигнальний шлях грелінергічної системи у розвитку та поширенні різних видів раку вивчено недостатньо (Aldona Kasprzak, 2022).

У цьому огляді ми прагнули висвітлити багатовимірну діяльність греліну через нейрогуморальну регуляцію фізіологічних процесів на сучасному етапі експериментальних досліджень і клінічних випробувань та окреслити шляхи подальших досліджень.

Висновки.

1. Грелін, пептидний гормон шлунку, має унікальну структуру та виконує важливу нейрогуморальну роль у фізіологічних процесах в організмі.

2. Із нейроендокринною регулювальною функцією греліну пов'язані багатовимірні його ефекти при розладах травної системи, когнітивних порушеннях та стресі, серцево-судинних захворюваннях. Через відсутність відповідних досліджень, суперечливі висновки, зокрема й через статистичні похибки, молекулярні механізми, за допомогою яких гормон регулює гомеостаз, залишаються ще недостатньо з'ясованими, що є передумовою для подальшого інтенсивного вивчення нових аспектів будови і функцій цього багатofункціонального гормону.

3. Виправданим є більш комплексний аналіз регуляції греліном багатьох патологічних станів. Потребують усебічного вивчення специфічні мішені гормону та його низхідні шляхи, що слугуватиме формуванню фармакотерапевтичних стратегій та розробленню нових ліків.

ЛІТЕРАТУРА

- Aldona Kasprzak. Role of the Ghrelin System in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 May 11. № 23(10). P. 5380. DOI: 10.3390/ijms23105380.
- Alina Sovetkina, Rans Nadir, Jerry Ngai Man Fung, Ashkan Nadjarpour, Benjamin Beddoe The Physiological Role of Ghrelin in the Regulation of Energy and Glucose Homeostasis. *Cureus*. 2020 May 3. № 12(5). P. e7941. DOI: 10.7759/cureus.7941.
- Andrew W. McHill, Joseph T. Hull, Elizabeth B. Klerman. Chronic Circadian Disruption and Sleep Restriction Influence Subjective Hunger, Appetite, and Food Preference. *Nutrients*. 2022. № 14(9). P. 1800. DOI: 10.3390/nu14091800.
- Andrzej Lewiński, Małgorzata Karbownik-Lewińska, Katarzyna Wiczorek-Szukała, Magdalena Stasiak, Renata Stawerska. Contribution of Ghrelin to the Pathogenesis of Growth Hormone Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23. № 22(16). P. 9066. DOI: 10.3390/ijms22169066.
- Blum D.; de Wolf-Linder S.; Oberholzer R.; Brandle M.; Hundsberger T.; Strasser F. Natural ghrelin in advanced cancer patients with cachexia, a case series. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021. № 12. P. 506–516.

- Bouillon-Minois J.B.; Trousselard M.; Thivel D.; Gordon B.A.; Schmidt J.; Moustafa F.; Oris C.; Dutheil F. Ghrelin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021. № 13. P. 784.
- Daniel Villarreal, Geetali Pradhan, Yu Zhou, Bingzhong Xue, Yuxiang Sun. Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. *Biomolecules*. 2022 Mar 29. № 12(4). P. 517. DOI: 10.3390/biom12040517.
- Eid R.A., Alkhateeb M.A., Al-Shraim M., Eleawa S.M., Shatoor A.S., El-Kott A.F., Zaki M., Shatoor K.A., Bin-Jaliah I., Al-Hashem F.H. Ghrelin prevents cardiac cell apoptosis during cardiac remodelling post experimentally induced myocardial infarction in rats via activation of Raf-MEK1/2-ERK1/2 signalling. *Arch. Physiol. Biochem*. 2019. № 125. P. 93–103.
- Elizabeth A. Davis, Hallie S. Wald, Andrea N. Suarez, ..., Harvey J. Grill, Guillaume de Lartigue, Scott E. Kanoski. Ghrelin Signaling Affects Feeding Behavior, Metabolism, and Memory through the Vagus Nerve. *Current Biology*. 2020. № 30(22). P. 4510–4518. DOI: 10.1016/j.cub.2020.08.069.
- Fittipaldi A.S., Hernández J., Castrogiovanni D. et. al. Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*. 2020. № 182(2). P. 165–75. DOI: 10.1530/EJE-19-0684.
- Ge, X., Yang, H., Bednarek, M.A., Galon-Tilleman, H., Chen, P., Chen, M., Lichtman, J.S., Wang, Y., Dalmas, O., Yin, Y., et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab*. 2018. № 27. P.461–469.
- Gianluca Gortan Cappellari, Rocco Barazzoni. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat Weight Disord*. 2019 Dec. № 24(6). P. 997–1013. DOI: 10.1007/s40519-018-0599-6.
- Hiroshi Hosoda. Effect of Ghrelin on the Cardiovascular System. *Biology*. 2022. № 11(8). P. 1190. DOI: 10.3390/biology11081190.
- Ichiro Sakata, Shota Takemi. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2021 Apr. № 28(2). P. 238–242. DOI: 10.1097/MED.0000000000000610.
- James J., Mair S., Doll W., Sandefer E., Wurtman D., Maurer A., Deane A.M., Harris M.S. The effects of ulimorelin, a ghrelin agonist, on liquid gastric emptying and colonic transit in humans. *Neurogastroenterol. Motil*. 2020. № 32. P. e13784.
- Jeffrey S. Davies. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitamins and Hormones*. 2022. № 118. P. 337–367. DOI: 10.1016/b.vh.2021.12.003.
- Ji Hyun Lee, Jahyeon Cho. Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin*. 2022 Mar. № 17(1). P. 111–116. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.10.009.
- Jianfeng Sun, Yibo Tan, Jingyue Su, Herasimenka Mikhail, Volotovskii Pavel, Zhenhan Deng, Yusheng Li. Role and molecular mechanism of ghrelin in degenerative musculoskeletal disorders. *J Cell Mol. Med*. 2023 Dec. № 27(23). P. 3681–3691. DOI: 10.1111/jcmm.17944.
- Jing Tian, Tienju Wang, Heng Du. Ghrelin system in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*. February 2023. № 78. P. 102655. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102655.
- Joshua D Gross, Yang Zhou, Lawrence S Barak, Marc G Caron. Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. *Trends Endocrinol Metab*. 2023 Feb. № 34(2). P. 106–118. DOI: 10.1016/j.tem.2022.12.001. Epub 2022 Dec 24.
- Juan Deng, Yuan Hu, Yindi Zhang, Fadong Yu. Ghrelin improves endothelial function and reduces blood pressure in Ang II-induced hypertensive mice: Role of AMPK. *Clin Exp Hypertens*. 2023 Dec 31. № 45(1). P. 2208774. DOI:10.1080/10641963.2023.2208774.
- Katsuya Dezaki, Toshihiko Yada. Status of ghrelin as an islet hormone and paracrine/autocrine regulator of insulin secretion. *Peptides*. 2022 Feb. № 148. P. 170681. DOI:10.1016/j.peptides.2021.170681.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999. № 402. P. 656–660.
- Laura A Berner Tiffany A Brown, Jason M Lavender, Emily Lopez, Christina E Wierenga, Walter H Kaye. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Nov 1. № 497. P. 110320. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.018.
- Lauren A Stone, Elia S Harmatz, Ki A Goosens Ghrelin as a Stress Hormone: Implications for Psychiatric Illness. *Biol Psychiatry*. 2020 Oct 1. № 88(7). P. 531–540. DOI:10.1016/j.biopsych.2020.05.013. Epub 2020 May 26.
- Lea Decarie-Spain, Scott E Kanoski. Ghrelin and Glucagon-Like Peptide-1: A Gut-Brain Axis Battle for Food Reward. *Nutrients*. 2021 Mar 17. № 13(3). P. 977. DOI: 10.3390/nu13030977.
- Li Wang, Qingwei Chen, Jun Pang. The effects and mechanisms of ghrelin upon angiogenesis in human coronary artery endothelial cells under hypoxia. *Peptides*. 2023 Feb. № 160. P. 170921. DOI:10.1016/j.peptides.2022.170921. Epub 2022 Dec 7.
- Lucas B Comeras, Herbert Herzog, Ramon O Tasan. Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: a special focus on neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Nov. № 1455(1). P. 59–80. DOI: 10.1111/nyas.14179. Epub 2019 Jul 4.
- Mani B.K., Puzifferri N., He Z., Rodriguez J.A. et. al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019. № 129(9). P. 3909–3923. DOI:10.1172/JCI125332.
- Maria Nunez-Salces, Hui Li, Christine Feinle-Bisset, Richard L Young, Amanda J Page. The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiologica*. 2021 Mar. № 231(3). P. e13588. DOI: 10.1111/apha.13588.
- Mark R van Loenen, Bram Geenen, Ilse A C Arnoldussen, Amanda J Kiliaan. Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. *Nutr Neurosci*. 2022 Jul. № 25(7). P. 1413–1424. DOI:10.1080/1028415X.2020.1863740. Epub 2020 Dec 29.
- Martina Sassi, Alwena H Morgan, Jeffrey S Davies. Ghrelin Acylation-A Post-Translational Tuning Mechanism Regulating Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cells*. 2022 Feb 22. № 11(5). P. 765. DOI:10.3390/cells11050765.
- Matsumoto N., Miki K., Tsubouchi H., Sakamoto A., Arimura Y., Yanagi S., Iiboshi H., Yoshida M., Souma R., Ishimoto H., et al. Ghrelin administration for chronic respiratory failure: A randomized dose-comparison trial. *Lung*. 2015. № 193. P. 239–247.
- Milan Obradovic, Emina Sudar-Milovanovic, Sanja Soskic, Magbubah Essack, Swati Arya, Alan J Stewart, Takashi Gojobori, Esma R Isenovic. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18. № 12. P. 585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887.
- Ming-Jie Yuan, Wei Li, Peng Zhong. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Biosci Rep*. 2021 Jun 29. № 4(1):BSR20203387. DOI: 10.1042/BSR20203387.

Pilar Marcos, Rafael Coveñas. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem*. 2022. № 29(23). P. 4026–4049. DOI:10.2174/0929867328666211213114711.

Poher AL, Tschop MH, Moller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*. 2018. № 100. P. 236–242. DOI:10.1016/j.peptides.2017.12.015

Pritchett N.R., Maziarz M., Shu X.O., Kamangar F., Dawsey S.M., Fan J.H., Ji B.T., Gao Y.T., Xiang Y.B., Qiao Y.L., et al. Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *Int. J. Cancer*. 2020. № 146. P. 2728–2735.

Sarah M Gray, Laura C Page, Jenny Tong. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2019 Jul. № 31(7). P. e12705. DOI: 10.1111/jne.12705. Epub 2019 Apr 3.

Seung Wook Hong, Jaeyoung Chun, Jihye Kim, Jooyoung Lee, Hyun Jung Lee, Hyunsoo Chung, Soo-Jeong Cho, Jong Pil Im, Sang Gyun Kim, Joo Sung Kim. Efficacy and Safety of Ghrelin Agonists in Patients with Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2020 Sep 15. № 14(5). P. 589–600. DOI:10.5009/gnl19103.

Sullivan R, Varinder KR. Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation. *J Endocr Soc*. 2019. № 3(4). P. 748–62.

Tasha R Davis, Mariah R Pierce, Sadie X Novak, James L Houglund. Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: protein acylation impacting metabolic and neuroendocrine signaling. *Open Biol*. 2021 Jul. № 11(7). P. 210080. DOI:10.1098/rsob.210080.

Thomas R McCarty, Pichamol Jirapinyo, Christopher C Thompson. Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2020 Jul. № 272(1). P. 72–80. DOI:10.1097/SLA.0000000000003614.

Youngjung R Kim, Meghan S Lauze, Meghan Slattery, Roy H Perlis, Laura M Holsen, Lauren Breithaupt, Casey M Stern, Maurizio Fava, Jennifer J Thomas, Elizabeth A Lawson, Madhusmita Misra, Kamryn T Eddy. Association Between Ghrelin and Body Weight Trajectory in Individuals With Anorexia Nervosa. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1. № 6(3). P. e234625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4625.

Yunxiao Ma, Haifeng Zhang, Weiyong Guo, Lu Yu. Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation. *FASEB J*. 2022 Sep. № 36(9). P. e22508. DOI:10.1096/fj.202200634R.

Большова О. В., Малиновська Т. М. Вміст греліну та лептину в плазмі крові в дітей та підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. № 8. С. 11–16. DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Савченко Н. В., Клименко Е. В., Сорокопуд Е. Ю. Грелін як потенційний біомаркер та лікарський засіб. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 1(155). С. 39–44.

Тронько М. Д., Караченцев Ю. І. Досягнення у стратегічному напрямі розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2018. Т. 24. № 1–2. С. 14–25.

Урбанович А. М., Ланюш Ф. В. Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 2. С. 145–151.

REFERENCES

Aldona Kasprzak (2022 May 11). Role of the Ghrelin System in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.*, 23(10), 5380. DOI:10.3390/ijms23105380

Alina Sovetkina, Rans Nadir, Jerry Ngai Man Fung, Ashkan Nadjarpour, & Benjamin Beddoe (2020 May 3). The Physiological Role of Ghrelin in the Regulation of Energy and Glucose Homeostasis. *Cureus*, 12(5), e7941. DOI: 10.7759/cureus.7941.

Andrew W. McHill, Joseph T. Hull, & Elizabeth B. Klerman (2022). Chronic Circadian Disruption and Sleep Restriction Influence Subjective Hunger, Appetite, and Food Preference. *Nutrients*, 14(9), 1800. DOI: 10.3390/nu14091800.

Andrzej Lewiński, Małgorzata Karbownik-Lewińska, Katarzyna Wiczorek-Szukała, Magdalena Stasiak, & Renata Stawarska (2021 Aug 23). Contribution of Ghrelin to the Pathogenesis of Growth Hormone Deficiency. *Int J Mol Sci.*, 22(16), 9066. DOI:10.3390/ijms22169066.

Blum, D., de Wolf-Linder, S., Oberholzer, R., Brandle, M., Hundsberger, T., & Strasser, F. (2021). Natural ghrelin in advanced cancer patients with cachexia, a case series. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12, 506–516.

Bouillon-Minois, J.B., Trousselard, M., Thivel, D., Gordon, B.A., Schmidt, J., Moustafa, F. et al. (2021). Ghrelin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13, 784.

Daniel Villarreal, Geetali Pradhan, Yu Zhou, Bingzhong Xue, & Yuxiang Sun (2022 Mar 29). Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. *Biomolecules*, 12(4), 517. DOI:10.3390/biom12040517.

Eid, R.A., Alkhateeb, M.A., Al-Shraim, M., Eleawa, S.M., Shatoor, A.S., El-Kott, A.F., et al. (2019). Ghrelin prevents cardiac cell apoptosis during cardiac remodelling post experimentally induced myocardial infarction in rats via activation of Raf-MEK1/2-ERK1/2 signalling. *Arch. Physiol. Biochem.*, 125, 93–103.

Elizabeth A. Davis, Hallie S. Wald, Andrea N. Suarez, Harvey J. Grill, Guillaume de Lartigue, & Scott E. Kanoski (2020). Ghrelin Signaling Affects Feeding Behavior, Metabolism, and Memory through the Vagus Nerve. *Current Biology*, 30(22), 4510–4518 DOI: 10.1016/j.cub.2020.08.069.

Fittipaldi, A.S., Hernández, J., & Castrogiovanni, D. (2020). Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), 165–75. DOI: 10.1530/EJE-19-0684.

Ge, X., Yang, H., Bednarek, M.A., Galon-Tilleman, H., Chen, P., Chen, M., et al. (2018). LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab.*, 27, 461–469.

Gianluca Gortan Cappellari, & Rocco Barazzoni (2019 Dec). Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat Weight Disord*, 24(6), 997–1013. DOI: 10.1007/s40519-018-0599-6.

- Hiroshi Hosoda (2022). Effect of Ghrelin on the Cardiovascular System. *Biology*, 11(8), 1190. DOI: 10.3390/biology11081190.
- Ichiro Sakata, & Shota Takemi (2021 Apr). Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 28(2):238–242. DOI: 10.1097/MED.0000000000000610.
- James, J., Mair, S., Doll, W., Sandefer, E., Wurtman, D., Maurer, A., et al. (2020). The effects of ulimorelin, a ghrelin agonist, on liquid gastric emptying and colonic transit in humans. *Neurogastroenterol. Motil.*, 32 (3): e13784. DOI: 10.1111/nmo.13784
- Jeffrey, S. Davies. (2022). Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitamins and Hormones*, 118, 337–367. DOI:10.1016/bs.vh.2021.12.003.
- Ji Hyun Lee, & Jahyeon Cho. (2022 Mar). Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin*. 17(1), 111–116. DOI:10.1016/j.jsmc.2021.10.009.
- Jianfeng Sun, Yibo Tan, Jingyue Su, Herasimenka Mikhail, Volotovskii Pavel, Zhenhan Deng, & Yusheng Li. (2023 Dec). Role and molecular mechanism of ghrelin in degenerative musculoskeletal disorders. *J Cell Mol Med.*, 27(23), 3681–3691. DOI:10.1111/jcmm.17944.
- Jing, Tian, Tienju, Wang, & Heng, Du. (February 2023). Ghrelin system in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 78, 102655. DOI: 10.1016/j.conb.2022.102655.
- Joshua D Gross, Yang Zhou, Lawrence S Barak, & Marc G Caron. (2023 Feb). Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. *Trends Endocrinol. Metab.*, 34(2), 106–118. DOI: 10.1016/j.tem.2022.12.001. Epub 2022 Dec 24.
- Juan, Deng, Yuan, Hu, Yindi, Zhang, & Fadong, Yu. (2023 Dec 31). Ghrelin improves endothelial function and reduces blood pressure in Ang II-induced hypertensive mice: Role of AMPK. *Clin Exp Hypertens.*, 45(1), 2208774. DOI:10.1080/10641963.2023.2208774.
- Katsuya Dezaki, & Toshihiko Yada. (2022 Feb). Status of ghrelin as an islet hormone and paracrine/autocrine regulator of insulin secretion. *Peptides*, 148, 170681. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170681.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656–660.
- Laura A Berner, Tiffany A Brown, Jason M Lavender, Emily Lopez, Christina E Wierenga, & Walter H Kaye. (2019 Nov 1). Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol. Cell Endocrinol.*, 497, 110320. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.018.
- Lauren A Stone, Elia S Harmatz, & Ki A (2020 Oct 1) Goosens Ghrelin as a Stress Hormone: Implications for Psychiatric Illness. *Biol Psychiatry*, 88(7), 531–540. DOI:10.1016/j.biopsych.2020.05.013. Epub 2020 May 26.
- Lea Decarie-Spain & Scott E Kanoski (2021 Mar 17). Ghrelin and Glucagon-Like Peptide-1: A Gut-Brain Axis Battle for Food Reward. *Nutrients*, 13(3), 977. DOI:10.3390/nu13030977.
- Li Wang, Qingwei Chen, & Jun Pang. (2023 Feb). The effects and mechanisms of ghrelin upon angiogenesis in human coronary artery endothelial cells under hypoxia. *Peptides*, 160, 170921. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170921. Epub 2022 Dec 7.
- Lucas B Comeras, Herbert Herzog, & Ramon O Tasan. (2019 Nov). Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: a special focus on neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci.*, 1455(1), 59–80. DOI:10.1111/nyas.14179. Epub 2019 Jul 4.
- Mani, B.K., Puzifferri, N., He Z., Rodriguez, J.A. (2019). LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(9). DOI:10.1172/JCI125332.
- Maria Nunez-Salces, Hui Li, Christine Feinle-Bisset, Richard L Young, & Amanda J Page. (2021 Mar). The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiologica*, 231(3), e13588. DOI:10.1111/apha.13588.
- Mark R van Loenen, Bram Geenen, Ilse A C Arnoldussen, & Amanda J Kiliaan. (2022 Jul). Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. *Nutr. Neurosci.*, 25(7), 1413–1424. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1863740. Epub 2020 Dec 29.
- Martina Sassi, Alwena H Morgan, & Jeffrey S Davies. (2022 Feb 22). Ghrelin Acylation-A Post-Translational Tuning Mechanism Regulating Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cells*, 11(5), 765. DOI:10.3390/cells11050765.
- Matsumoto, N., Miki, K., Tsubouchi, H., Sakamoto, A., Arimura, Y., Yanagi, S., et al. (2015). Ghrelin administration for chronic respiratory failure: A randomized dose-comparison trial. *Lung*, 193, 239–247.
- Milan Obradovic, Emina Sudar-Milovanovic, Sanja Soskic, Magbubah Essack, Swati Arya, Alan J Stewart, et al. (2021 May 18). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 585887. DOI:10.3389/fendo.2021.585887.
- Ming-Jie Yuan, Wei Li, & Peng Zhong. (2021 Jun 29). Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Biosci Rep.*, 4(1), BSR20203387. DOI:10.1042/BSR20203387.
- Pilar Marcos, & Rafael Coveñas (2021). Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem.*, 29(23), 4026–4049. DOI: 10.2174/092986732866621123114711.
- Poher, AL, Tschop, MH, & Moller, TD. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236–242.
- Pritchett, N. R. Maziarz, M., Shu, X. O., Kamangar, F., Dawsey, S. M., Fan, J. H., et al. (2020). Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *Int. J. Cancer.*, 146, 2728–2735.
- Sarah M Gray, Laura C Page, & Jenny Tong (2019 Jul). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol.*, 31(7), e12705. DOI:10.1111/jne.12705. Epub 2019 Apr 3.
- Seung Wook Hong, Jaeyoung Chun, Jihye Kim, Jooyoung Lee, Hyun Jung Lee, Hyunsoo Chung, et al. (2020 Sep 15). Efficacy and Safety of Ghrelin Agonists in Patients with Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.*, 14(5), 589–600. DOI:10.5009/gnl19103.
- Sullivan, R., & Varinder, KR. (2019). Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation. *J Endocr Soc.*, 3(4), 748–762.
- Tasha R Davis, Mariah R Pierce, Sadie X Novak, & James L Houglund (2021 Jul). Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: protein acylation impacting metabolic and neuroendocrine signaling. *Open Biol.*, 11(7), 210080. DOI:10.1098/rsob.210080.
- Thomas R McCarty, Pichamol Jirapinyo, & Christopher C Thompson (2020 Jul). Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.*, 272(1), 72–80. DOI:10.1097/SLA.0000000000003614.

Youngjung R Kim, Meghan S Lauze, Meghan Slattery, Roy H Perlis, Laura M Holsen, Lauren Breithaupt, et al. (2023 Mar 1). Association Between Ghrelin and Body Weight Trajectory in Individuals With Anorexia Nervosa. *JAMA Netw Open.*, 6(3), e234625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4625.

Yunxiao Ma, Haifeng Zhang, Weiyang Guo, & Lu Yu. (2022 Sep). Potential role of ghrelin in the regulation of inflammation. *FASEB J.*, 36(9), e22508. DOI:10.1096/fj.202200634R.

Bolshova, O. V. & Malinovska, T. M. (2018). Vmist hrelinu ta leptynu v plazmi krovi v ditei ta pidlitkiv iz dysfunktsiieiu hipotalamusa [Content of ghrelin and leptin in blood plasma in children and adolescents with hypothalamic dysfunction]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 14 (8), 11–16 [in Ukrainian]

Zaichenko, A. V., Horchakova, N. A., Savchenko, N. V., Klymenko, E. V., & Sorokopud, E. Yu. (2020). Hrelin yak potentsiinyi biomarker ta likarskyi zasib [Ghrelin as a potential biomarker and drug]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Herald of problems of biology and medicine*, 1(155), 39–44 [in Ukrainian].

Tronko, M. D., & Karachentsev, Yu. I. (2018). Dosiahnennia y stratehichni napriamky rozvytku fundamentalnoi ta klinichnoi endokrynolohii v Ukraini (do 25-richchia NAMN Ukrainy) [Achievements in the strategic direction of the development of fundamental and clinical endocrinology in Ukraine (to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine)]. *Zhurnal natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy – Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 24 (1-2), 14–25 [in Ukrainian].

Urbanovych, A. M., & Laniush, F. V. (2020). Rol hrelinu ta serotoninu v kontroli kharchovoi povedinky u khvorykh na ozhyrinnia ta tsukrovyi diabet 2-ho typu [The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and type 2 diabetes]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 16 (2), 145–151 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 24.05.2024.

Стаття прийнята до друку 16.08.2024.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Гордієнко В.В – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Перепелиця О.О. – збір та аналіз літератури;

Горчакова Н.О. – коректування статті;

Гарник Т.П. – висновки, резюме;

Гордієнко І.К – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: perepelytsia.olesia@bsmu.edu.ua

UDC 615.83.57.014:616.517.8

Ganna ZAYCHENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (anna.zajchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Anna HORBACH

Graduate Student and Assistant of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057(anna.gorbach7@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2678-147X

Iryna STAN

Graduate Student of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057

Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, 1 Narodna Square, 88000, Uzhhorod (irina_sak@ukr.net)

Pavlo SIMONOV

Assistant of the Department of Pharmacology O.O. Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (pavlosimonov@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0775-9541

To cite this article: Zaychenko G., Gorchakova N., Horbach A., Stan I., Simonov P. (2024). Teoretychne y eksperymentalne obgruntuvannya rozrobky dermatolohichnykh likarskykh zasobiv na osnovi pryrodnykh spolk naftalanskoi nafty [Theoretical and experimental justification of development of dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 52–61, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52>

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS BASED ON NATURAL COMPOUNDS OF NAFTALAN OIL

Rationale. In the article, data from domestic and foreign literature sources regarding the feasibility of developing new dermatological medicinal products based on natural compounds of Naftalan oil, particularly with refined Naftalan oil, was analyzed. The results of original experimental screening studies on the anti-inflammatory and analgesic effects of test samples containing natural substances from petroleum products, using the carrageenan-induced edema model in rats, are presented.

The aim of the study – Summarization of theoretical foundations for development of improved dermatological medicinal products and experimental pharmacological study of new soft dosage forms with varying compositions of active pharmaceutical ingredients (petroleum products) and excipients.

Research materials and methods. In this study, we conducted a bibliosemantic analysis of current data regarding properties of Naftalan oil and refined Naftalan oil, their differences, and potential advantages. The results of original screening studies of soft dosage forms containing petroleum products were presented. Experimental test samples with varying quantitative compositions of active pharmaceutical ingredients (Naftalan oil, refined Naftalan oil, mineral oil) and excipients were subjected to pharmacological investigation. The anti-inflammatory and analgesic activities of the test samples were evaluated using a standardized model of carrageenan-induced edema in laboratory rats

Research results and discussion. The investigated test samples containing natural substances from petroleum products exhibited a weak dose-dependent anti-inflammatory activity, which was more pronounced in test samples with a hydrophilic cream base compared to samples with similar composition on a hydrophobic ointment base. The highest anti-inflammatory activity (23.0%) was demonstrated by test sample № 3, which contained 10% refined Naftalan oil on a hydrophilic cream base. Test samples developed on a hydrophobic ointment base showed more potent analgesic activity. High levels of analgesic activity were demonstrated by test sample № 7 (98.3%), test sample № 6 (87.2%), test sample № 9 (70.9%), and test sample № 8 (42.5%). We believe that analgesic activity of test samples

was exerted due to salicylic acid, the active ingredient with keratoplastic action, which was added to ointments at a concentration of 3% w/w.

Conclusions. Theoretical foundations of potential therapeutic properties of new soft dosage forms based on natural substances with petroleum products proved to be somewhat different from the results of our experimental research. The obtained pharmacological study data indicates the presence of a rather weak anti-inflammatory activity in natural substances with petroleum products on a hydrophilic cream base. In test samples on a hydrophobic ointment base, this activity is practically absent. However, analgesic activity was more pronounced in all test samples, and was the highest in dosage forms on a hydrophobic ointment base, which is likely due to salicylic acid. In our opinion, the greatest prospects are opening up for refined Naftalan oil, but most likely as an excipient for the development of new dermatological medicinal products. The optimal concentration of refined Naftalan oil in soft dosage forms should be considered in the range of 10% to 15%.

Key words: petroleum products, Naftalan, Naftalan oil, refined Naftalan oil, anti-inflammatory activity, analgesic activity, screening pharmacological studies.

Ганна ЗАЙЧЕНКО

докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (anna.zajjchenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3506-4800

SCOPUS: 57205340158

Надія ГОРЧАКОВА

докторка медичних наук, професорка, професорка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Анна ГОРБАЧ

аспірантка та асистентка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (anna.gorbach7@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2678-147X

Ірина СТАН

аспірантка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057;

старша викладачка кафедри фармацевтичних дисциплін медичного факультету, Ужгородський національний університет, площа Народна, 1, м. Ужгород, Україна, 88000 (irina_sak@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-8404-936X

Павло СИМОНОВ

асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (pavlosimonov@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0775-9541

Бібліографічний опис статті: Зайченко Г., Горчакова Н., Горбач А., Стан І., Сімонов П. (2024). Теоретичне й експериментальне обґрунтування розроблення дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 52–61, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-52>

ТЕОРЕТИЧНЕ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗРОБЛЕННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ СПОЛУК НАФТАЛАНСЬКОЇ НАФТИ

Актуальність. У статті аналізуються дані джерел вітчизняної й зарубіжної літератури щодо доцільності розроблення нових дерматологічних лікарських засобів на основі природних сполук нафталанської нафти, зокрема з очищеним нафталановим маслом. Наведено результати власних експериментальних скринінгових досліджень протизапальної та анальгетичної дії тест-зразків природних субстанцій із нафтопродуктів на моделі карагінанового набряку у щурів.

Мета дослідження – узагальнення теоретичних засад розроблення вдосконалених дерматологічних лікарських засобів та експериментальне фармакологічне дослідження нових м'яких лікарських засобів із різним складом активних фармацевтичних інгредієнтів (нафтопродуктів) і допоміжних речовин.

Матеріал і методи. У дослідженні проведено бібліосемантичний аналіз сучасних даних щодо властивостей нафталанської нафти та очищеного нафталанового масла, їхніх відмінностей і потенційних переваг. Наведено результати власних

скринінгових досліджень м'яких лікарських засобів із нафтопродуктами. Експериментальні тест-зразки з різним кількісним складом активних фармацевтичних інгредієнтів (нафталанської нафти, очищеного нафталанового масла, вазелінового масла) і допоміжних речовин піддавалися фармакологічному дослідженню. Протизапальну та анальгетичну активність тест-зразків проводили на стандартизованій моделі караганан-індукованого набряку у лабораторних щурів.

Результати дослідження. У досліджуваних тест-зразків, які містили природні субстанції з нафтопродуктів, виявлено слабку дозозалежну протизапальну активність, що була більш виражена у тест-зразків на гідрофільній кремовій основі, ніж в аналогічних за складом зразках на гідрофобній мазевій основі. Найвищий показник протизапальної активності (23,0%) продемонстрував тест-зразок № 3, який містив очищене нафталанове масло 10% на гідрофільній кремовій основі. За анальгетичною активністю переваги мали тест-зразки, розроблені на гідрофобній мазевій основі. Високі показники анальгетичної активності продемонстрували: тест-зразок № 7 (98,3%); тест-зразок № 6 (87,2%); тест-зразок № 9 (70,9%); тест-зразок № 8 (42,5%). Уважаємо, що анальгетична активність зумовлена діючою речовиною кератопластичної дії – саліциловою кислотою, яку вводили до складу мазей у концентрації 3% м/м.

Висновок. Теоретичні засади щодо потенційних лікувальних властивостей нових м'яких лікарських засобів на основі природних субстанцій із нафтопродуктами виявилися децю інакшими, ніж результати експериментального дослідження. Отримані дані фармакологічного вивчення свідчать про наявність доволі слабкої протизапальної активності у природних субстанцій із нафтопродуктів на гідрофільній кремовій основі. У тест-зразків на гідрофобній мазевій основі ця активність практично відсутня. Проте анальгетична активність була більш виражена в усіх тест-зразках, але найвище у лікарських формах на гідрофобній мазевій основі, що, напевно, зумовлено саліциловою кислотою. Найбільші перспективи, на нашу думку, відкриваються у очищеного нафталанового масла, але, скоріше за все, як допоміжної речовини для розроблення нових дерматологічних лікарських засобів. Оптимальною концентрацією очищеного нафталанового масла в м'яких лікарських засобах слід уважати від 10% до 15%.

Ключові слова: нафтопродукти, нафталан, нафталанська нафта, очищене нафталанове масло, протизапальна активність, анальгетична активність, скринінгові фармакологічні дослідження.

Introduction. Rationale. In recent years, there has been growing attention from scientists and practicing physicians towards medicinal products of natural origin. This is due to the attractive safety profile of such medicines, their broad spectrum of therapeutic action, many years of successful use in clinical practice, and popularity among patients.

Substances of natural origin include Naftalan oil (so-called "black Naftalan oil"), Naftalan – an ointment derived from Naftalan oil (currently unavailable on Ukrainian pharmaceutical market), and vaseline oil.

Naftalan oil is a unique natural substance that has been used for over two hundred years to treat various pathological conditions and skin diseases. Naftalan oil was first obtained in the village of Safi-Kyurd, located near the city of Naftalan in Azerbaijan, in the 11th-12th centuries (Adigozalova et al., 2017). For a long time, residents of Safi-Kyurd and surrounding cities used Naftalan oil to treat various skin diseases such as eczema, psoriasis, burns, and others. In the 13th century, Italian traveler Marco Polo reported of Naftalan oil and its properties. In 1890, German engineer E. Jager noticed successful treatment of various diseases with this oil and began constructing a factory near the oil extraction source to produce "Naftalan" ointment, which was successfully sold in pharmacies in London, Hamburg, Tokyo, and Cairo. This ointment was also used by military medics to treat gunshot wounds, burns, and frostbite (Kravchenko & Kiaziamov, 2006). Naftalan ointment was widely used by doctors; later, cosmetologists began using it to improve facial skin condition in various diseases (Isayeva, 2023).

Naftalan oil (NO) is a thick syrupy substance, brown in color, with a pleasant smell, almost indistinguishable

in appearance from other types of oil and similar to heavy resinous oils (Gulieva, S. A., 1981). NO contains a plethora of various hydrocarbons, among which naphthenic (50% to 60%) and aromatic (31%). It also contains resins (14%), naphthenic acids (0.5% to 1%), nitrogenous bases (up to 0.3%), and water 10–15% (Adigozalova, 2016).

Over the past 100 years, intensive scientific study has been conducted, alongside widespread medical use of soft dosage forms with NO for treatment of dermatological diseases. To produce medicines, a Naftalan substance is obtained from NO. Along with positive clinical results obtained during the clinical use of ointments with NO, some pharmaceutical issues remained unresolved, including unpleasant odor, coloring properties, and difficulty in combining with some active pharmaceutical ingredients (APIs). The main problem was the lack of data on the exact composition and standardization of substances from NO, particularly, the distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons, their major and minor components (fractions of naphthenic hydrocarbons), which is crucial for understanding of mechanisms of action, therapeutic effects, and possible adverse reactions.

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are organic compounds characterized by the presence of two or more condensed benzene rings in their chemical structure. Since Naftalan substance is a product of NO processing that may contain a significant amount of PAHs, their content in the Naftalan substance for pharmaceutical purposes should be limited. The type of impact of PAHs on living biological systems mainly depends on the structure of hydrocarbons and can vary widely. Many PAHs are strong chemical carcinogens. For example,

compounds like benz[a]anthracene, benzopyrene, and ovalene have pronounced carcinogenic, mutagenic, and teratogenic properties.

According to the EU regulatory document No. 1223/2009 (Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products), the amount of polycyclic aromatic hydrocarbons extracted with dimethyl sulfoxide from petroleum extracts used for the production of cosmetic products is regulated at a level of not more than 3.0% (by naphthalene). This criterion characterizes the toxicity limit of petroleum products, as their toxicity is determined by the content of PAHs. Therefore, for petroleum products, instead of long-term toxicity studies at the initial stages of experimental research, PAH content is being determined.

The upper limit of 3.0% for PAH content is significantly higher than the acceptability criterion for the content of polycyclic aromatic hydrocarbons established in the monographs of State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). According to the SPU monograph "Petrolatum", polycyclic aromatic hydrocarbons contents in the petrolatum substance should not exceed 0.03%. Therefore, for the Naftalan substance, it is suggested to limit contents of polycyclic aromatic hydrocarbons to the level of their limitation in petrolatum, namely, to 0.03%.

A new page in the history of officinal dosage forms with NO was opened when refined Naftalan oil (RNO) was obtained. Unlike unrefined NO, or the so-called "black Naftalan oil", RNO is the result of deeper processing of NO, formed after removal of potentially carcinogenic and allergenic fractions of petroleum hydrocarbons. It is devoid of coloring and unpleasant organoleptic properties, and its technological properties are significantly improved.

Results of successful clinical application of ointments with NO contributed to an in-depth study of its pharmacodynamics, while its drawbacks prompted scientists and clinical researchers to improve dermatological dosage forms by replacing Naftalan with RNO to enhance their biopharmaceutical properties, strengthen pharmacological action, and enable combination with various APIs and excipients. The aforementioned theoretical prerequisites became the fundamental basis for development and subsequent screening research of new dosage forms with RNO, implemented within the framework of this research.

The aim of the study was to examine theoretical foundations for development of improved dermatological medicinal products and conduct experimental pharmacological research on new soft dosage forms with varying compositions of active pharmaceutical ingredients (petroleum products) and excipients.

Research materials and methods. We investigated test samples that differed in qualitative composition (i.e., the presence of refined or unrefined Naftalan oil), quantitative content of NO or RNO, type of a base (hydrophilic cream and hydrophobic ointment) and composition of excipients; some test samples contained 3% salicylic acid in their ointment bases. The composition of investigated test samples is presented in table 1. Preparations on hydrophilic and hydrophobic bases are necessary for various dermatological diseases and different phases of certain diseases.

Refined Naftalan oil (RNO) is a natural substance of organic origin, a highly purified fraction of Naftalan oil (NO), a transparent substance with a mild characteristic odor, containing naphthenic hydrocarbons. According to various researchers, it exhibits analgesic, anti-inflammatory, desensitizing, angioprotective, and

Table 1

The composition of investigated test samples of soft dosage forms with petroleum product substances

Test sample, code	Content of substances in test samples, showed in %					Base of a test sample
	Refined Naftalan oil	Naftalan oil	Vaseline oil	Salicylic acid	Hydrocortisone acetate	
TS* № 1	-	-	10,0	-	-	Hydrophilic
TS № 2	-	10,0	-	-	-	Hydrophilic
TS № 3	10,0	-	-	-	-	Hydrophilic
TS № 4	15,0	-	-	-	-	Hydrophilic
TS № 5	-	-	-	-	1,0	Hydrophilic
TS № 6	-	-	15,0	3,0	-	Hydrophobic
TS № 7	-	10,0	-	3,0	-	Hydrophobic
TS № 8	10,0	-	-	3,0	-	Hydrophobic
TS № 9	15,0	-	-	3,0	-	Hydrophobic
TS № 10	-	-	-	-	1,0	Hydrophobic

* TS – test sample

antipruritic effects. Isolated studies shown that RNO stimulated regenerative processes and suppressed inflammatory processes in the setting of dermatological diseases, accelerated regression of pathological manifestations, and promoted resorption of psoriatic skin lesions (Shmyhlo et al., 2004).

To theoretically justify development of new medicinal products with NO and RNO, we employed general theoretical scientific approaches, including the method of bibliosemantic analysis, information synthesis, and generalization. The experimental pharmacological study of anti-inflammatory and analgesic effects of test samples was conducted using the carrageenan-induced edema model in rats (Stefanov O.V., 2001). The anti-inflammatory action was evaluated in 2 and 4 hours after carrageenan-induced inflammation. The anti-edema effect, as an indicator of anti-inflammatory activity, was assessed by measuring the change of the rat paw volume, when injected with carrageenan, compared to the control group over the same observation period. The rat paw volume (in conventional units) was recorded using a Ugo Basile plethysmometer (Italy). Analgesic activity was assessed by measuring changes in the pain threshold (PT) in animals using the "tail flick" test with a Ugo Basile analgesiometer (Italy), by stimulating the proximal part of the tail with a focused infrared beam and subsequently forming groups of animals with initial PT values ranging from 4 to 12 seconds (Seredynska, 2014; McMahon et al, 2021).

Statistical processing of the obtained data was performed by determining the normality of distribution, which was assessed using the Shapiro-Wilk test (W). The obtained values followed a normal distribution.

Data are presented as arithmetic means and standard errors of the mean. The significance of a difference between mean values in two samples was determined using the Student's t-test. Differences were considered statistically significant at a significance level of at least 95% ($p < 0,05$).

All studies were conducted in accordance with the rules and norms of humane treatment of animals in experimental research (Council of Europe, 1986) and certified by the Expert Opinion of the Bioethics Commission of Bogomolets National Medical University.

Research results and discussion. The results obtained over the course of the screening study of the pharmacological action of test samples of soft dosage forms with varying concentrations of RNO are shown in table 2.

The evaluation of anti-edema effect indicates a weak anti-inflammatory activity (AIA) in the investigated test samples. The highest AIA was demonstrated by test sample № 3, which contained 10% RNO on a hydrophilic cream base. Test sample № 1 (10% vaseline oil on a hydrophilic cream base) showed half the anti-inflammatory activity, at 12.8%; test sample № 2, containing 10% Naftalan oil on a hydrophilic cream base, demonstrated an anti-inflammatory activity of 8.3%; test sample № 5 (comparator on a hydrophilic cream base), containing 1% hydrocortisone acetate on a hydrophilic cream base, showed only 10.9% anti-inflammatory effect. Meanwhile, test sample № 10, containing 1% hydrocortisone acetate on a hydrophobic ointment base (comparator on a hydrophobic ointment base) exhibited significantly lower anti-inflammatory activity, equal to 3.2%.

Table 2

Results of the study on anti-inflammatory and analgesic effects of test samples of soft dosage forms with petroleum product substances using the carrageenan-induced edema model in rats

Experimental animal groups	Observation period, 2 hours	
	Pharmacological activity, %	
	Anti-inflammatory activity	Analgesic activity
Test sample № 1 – 10% vaseline oil, hydrophilic base, cream (n=14)	12.8	19.3
Test sample № 2 – 10% Naftalan oil, hydrophilic base, cream (n=14)	8.3	4.9
Test sample № 3 – 10% refined Naftalan oil, hydrophilic base, cream (n=9)	23.0	-3.9
Test sample № 4 – 15% refined Naftalan oil, hydrophilic base, cream (n=9)	8.9	- 8.5
Test sample № 5 – 1.0% hydrocortisone acetate cream (comparator on hydrophilic base) (n=14)	10.9	23.4
Test sample № 6 – 15% vaseline oil, hydrophobic base, ointment (n=9)	3.9	87.2
Test sample № 7 – 10% Naftalan oil, hydrophobic base, ointment (n=9)	8.9	98.3
Test sample № 8 – 10% refined Naftalan oil, hydrophobic base, ointment (n=9)	1.9	42.5
Test sample № 9 – 15% refined Naftalan oil, hydrophobic base, ointment (n=9)	6.4	70.9
Test sample № 10 – 1.0% hydrocortisone acetate ointment (comparator on hydrophobic base) (n=9)	3.2	2.8

All other test samples on the hydrophobic ointment base, except for the one composed of 10% Naftalan oil on a hydrophobic base (test sample № 7), showed anti-inflammatory activity ranging from 1.9% to 6.4%. Test sample № 7 demonstrated an anti-inflammatory activity of 8.9%.

Test sample № 9, containing 15% RNO but on a hydrophobic ointment base, despite a 50% increase in RNO compared to test sample № 8 (containing 10% RNO on a hydrophobic ointment base), showed only slightly higher anti-inflammatory activity of 6.4% versus 1.9% in test sample № 8.

Test sample № 10 (comparator), containing 1% hydrocortisone acetate but on a hydrophobic ointment base, demonstrated an anti-inflammatory effect of 3.2%, which is 3 times less than 1% hydrocortisone acetate on a hydrophilic cream base (test sample № 5).

Thus, the investigated soft dosage forms containing natural substances from petroleum products exhibited weak dose-dependent anti-inflammatory activity, which was more pronounced in test samples on a hydrophilic cream base than in samples with similar composition on a hydrophobic ointment base. Hydrocortisone acetate 1%, as a hydrophilic substance in a hydrophilic base, naturally showed three times greater anti-inflammatory activity than the same concentration of hydrocortisone acetate 1% on a hydrophobic ointment base, while still being more than twice less effective than 10% RNO on a hydrophilic cream base (test sample № 3). This means that an anti-inflammatory effect of our investigated test sample with 10% RNO was higher than the one for a corticosteroid – 1% hydrocortisone, but only on a hydrophilic cream base. Therefore, this sample might be promising for further in-depth study on a model of skin pathology, such as psoriasis.

Regarding analgesic activity, which was more pronounced, test samples № 7, № 6, № 9, and № 8, developed on a hydrophobic ointment base, showed advantages. They demonstrated high levels of analgesic activity: 98.3% (test sample № 7); 87.2% (test sample № 6); 70.9% (test sample № 9); 42.5% (test sample № 8) respectively. Analgesic activity was explained by presence of salicylic acid. Since the contents of salicylic acid is constant and is at 3% in each sample, the variation in analgesic effect is explained by different contents of excipients and the amount of RNO. Thus, the sample containing 15% RNO showed a greater analgesic effect than the sample with 10% RNO.

The comparator 1% hydrocortisone acetate on a hydrophobic ointment base showed practically no analgesic activity, with its indicator equal to 2.8%. Meanwhile, 1% hydrocortisone acetate on a hydrophilic

cream base (test sample № 5) demonstrated an analgesic activity of 23.4%, which is almost 9 times higher. Test sample № 1, containing 10% vaseline oil on a hydrophilic cream base, showed weak analgesic activity of 19.3%, lower than the test samples of petroleum products on hydrophobic ointment bases. Test sample № 2 showed the lowest analgesic activity at 4.9%. Interestingly, data for test samples № 3 and № 4 with RNO showed, on the contrary, a decrease in the pain threshold (PT). At a concentration of 10% RNO on a hydrophilic cream base, it decreased PT by 3.9%, while increasing the concentration to 15% raised PT by 8.5%. This can probably be explained by differences in the composition of excipients that increase sensitivity of nerve endings to nociceptive stimuli.

High analgesic activity (98.3%) of test sample № 7, containing 10% Naftalan oil (unrefined, with a higher content of PAHs and other naphthenic hydrocarbons), is noteworthy. This is probably explained by the higher content of substances that contribute to increasing the analgesic effect of salicylic acid.

Conclusions

Theoretical analysis of current scientific data indicates a certain therapeutic potential of topical medicinal products containing petroleum products, namely Naftalan oil, vaseline oil, and refined Naftalan oil, particularly in the setting of dermatological diseases. However, our experimental studies demonstrated that the investigated pharmaceutical ingredients from petroleum products exhibit rather weak anti-inflammatory activity, and only in combination with a hydrophilic cream base, while this activity was almost completely lost on a hydrophobic ointment base. Nevertheless, the emergence of analgesic activity, which was more pronounced in test samples on a hydrophobic ointment base, can be explained by the presence of salicylic acid. The absence of anti-inflammatory effects in test samples on a hydrophobic ointment base can only be explained by the fact that the change to a hydrophobic ointment base and a different spectrum of excipients used for this dosage form do not allow salicylic acid to exhibit its anti-inflammatory properties. Salicylic acid belongs to non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are significantly less potent than diclofenac, ketoprofen, and other medicinal products in this group. Therefore, the low concentration of 3% salicylic acid may explain the lack of anti-inflammatory activity in test samples on a hydrophobic ointment base that contained it. As is known, at low concentrations, salicylic acid exhibits not so much anti-inflammatory as keratolytic and keratoplastic types of action. This may justify its

inclusion in dermatological products for the treatment of diseases accompanied by hyperkeratosis, such as psoriasis.

Results of our screening study open up prospects for using refined Naftalan oil as a new excipient in combination with active pharmaceutical ingredients that demonstrate proven anti-inflammatory action. The optimal content of refined Naftalan oil should be considered 10% as an excipient in such dosage forms. For the purpose of developing dermatological medicinal products that may exhibit analgesic action,

the most promising is 15% refined Naftalan oil, particularly on a hydrophobic ointment base, since it is in this concentration and in combination with salicylic acid, that its greatest analgesic activity is manifested.

However, refined Naftalan oil has a favorable safety profile, improved pharmaceutical properties, and can exhibit synergistic activity in combination with anti-inflammatory and other active pharmaceutical ingredients. This opens up prospects for further experimental studies.

BIBLIOGRAPHY

- Adigozalova V. A. Study of Saturated Hydrocarbons in Naftalan Oil and Possibilities of Their Use. *Oil and Gas Chemistry*. 2016. Vol. 1. P. 24–27.
- Adigozalova V. A. Naftalan oil is a specific balneological factor of Azerbaijan. *Azerbaijan journal of physiology*. 2023. № 1. P. 48–56. DOI: 10.59883/ajp.52.
- Adigozalova V. A. Naftalan oil of azerbaijan, its properties and balneological effect. *Oil & gas chemistry*. 2020. Vol. 2. P. 27–32. DOI: 10.24411/2310-8266-2020-1020.
- Adigozalova V. A., Gashimova U. F., Polyakova L. P. An early stage of physical and chemical studies of naftalan oil. *Transport and storage of oil products and hydrocarbons*. 2016. Vol. 2. P. 55–60.
- Adigozalova V. Comparative analysis of medicinal naftalan oil, its fractions and various industrial oils. *Oil and Gas Chemistry*. 2016. Vol. 3. P. 31–35.
- Adigozalova V., Babaev K., Shukurova P. On the prospect of studying of biological effects of natural medical factors. *History and pedagogy of natural sciences*. 2017. Vol. 1. P. 52–56.
- Adigozalova V., Poliakova L. Naftalan oil its field and transportation possibilities. *Transport and storage of petroleum products and hydrocarbon raw materials*. 2016. Vol. 1. P. 49–52.
- Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model / M. Jabeen et al. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 9. P. 789. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090789.
- Alajbe I., Dinter G., Alajbeg A., Telen S., Prostenik M. Study of Croatian non-aromatic naphthalene constituents with skeletons analogous to bioactive compounds. *Journal of chromatography. A*, 2001. 918(1), 127–134. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)00720-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)00720-8)
- Apremilast in the treatment of plaque psoriasis: differential use in psoriasis / J. C. Gao et al. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2022. Volume 15. P. 395–402. DOI: 10.2147/ccid.s266036.
- Armstrong A. W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis. *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 19. P. 1945. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.
- Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches / M. D. Colombo et al. *The scientific world journal*. 2013. Vol. 2013. P. 1–11. DOI: 10.1155/2013/805705.
- Di Rossa M. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J. P. Giroud, D. A. Wilouqh // *The Journal of pathology*. 1971. V. 1, N104. P. 97–102.
- EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations / A. Nast et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 34, № 11. P. 2461–2498. DOI: 10.1111/jdv.16915.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
- Guliev S. A. The Unique Therapeutic Naftalan Oil. Baku: Azerneshr. 1981.
- Guliyeva A. N., Mammadova P. B. Nanoemulsion obtainment based on naftalan oil. *Theoretical & applied science*. 2021. Vol. 96, № 04. P. 66–70. DOI: 10.15863/tas.2021.04.96.15.
- Hashimova U. F., Adigozalova V. A. Unique naftalan oil fields of Azerbaijan III. the impact of naftalan oil on a human and animals, the study of its action mechanism. *History and pedagogy of natural sciences*. 2016. Vol. 4. P. 59–63.
- Huseynov D., Guliyev I., Martynova G. Study of naftalan oil nanodispersity. *East european scientific journal*. 2017. Vol. 19. P. 90–98.
- Increased scalp skin lipids in response to anti dandruff treatment containing zinc pyrithione / J. S. Rogers et al. *Archives of dermatological research*. 2003. Vol. 295, № 3. P. 127–129. DOI: 10.1007/s00403-003-0406-7.
- Isayeva G. Analysis of scientific research results in the field of therapeutic naphthalene oil. *PpOr*. 2023. Vol. 4, № 2. P. 184–195. DOI: 10.36719/1726-4685/94/184-195.
- Karimova F. R. Optimization of treatment of steroid-sensitive dermatoses by methods of traditional medicine. *American journal of pediatric medicine and health sciences*. 2023. Vol. 1, № 4. P. 99–105.
- Kazimov G. A. New domestic drugs – «Nafthalan oil» and «Nafthalan ointment». *Azerbaijan pharmaceutical journal*. 2003. Vol. 2. P. 55–62.

- McMahon S.B. et al. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Curr Med Res Opin.* 2021 Feb; 37 (2): 287–292.
- Methotrexate for psoriasis / C. A. da Silva et al. *Cochrane database of systematic reviews.* 2019. DOI: 10.1002/14651858.cd010498.pub2.
- On some aspects of naftalan oil properties / G. S. Martynova et al. *Chemical problems.* 2022. Vol. 20, № 2. P. 122–132. DOI: 10.32737/2221-8688-2022-2-122-132.
- Pixley J. N., Schaetzle T., Feldman S. R. A review of topical roflumilast for the treatment of plaque psoriasis. *Annals of pharmacotherapy.* 2022. P. 106002802211377. DOI: 10.1177/10600280221137750.
- Psoriasis and comorbid diseases / J. Takeshita et al. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017. Vol. 76, № 3. P. 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
- Psoriasis: from pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics / R. G. Petit et al. *International journal of molecular sciences.* 2021. Vol. 22, № 9. P. 4983. DOI: 10.3390/ijms22094983.
- Raharja A., Mahil S. K., Barker J. N. Psoriasis: a brief overview. *Clinical medicine.* 2021. Vol. 21, № 3. P. 170–173. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0257.
- Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products)
- Tokuyama M., Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *International journal of molecular sciences.* 2020. Vol. 21, № 20. P. 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488.
- Topical corticosteroids in dermatology / A. Mehta et al. *Indian journal of dermatology, venereology, and leprology.* 2016. Vol. 82, № 4. P. 371. DOI: 10.4103/0378-6323.178903.
- Topical therapy in psoriasis. / S. S. Ahmed et al. *Indian journal of dermatology.* 2023. Vol. 68, № 4. P. 437–445. DOI: 10.4103/ijd.ijd_422_23.
- Torsekar R., Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian dermatology online journal.* 2017. Vol. 8, № 4. P. 235. DOI: 10.4103/2229-5178.209622.
- Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties / J. Piquero-Casals et al. *Dermatology and Therapy.* 2021. Vol. 11, № 6. P. 1905–1915. DOI: 10.1007/s13555-021-00611-y.
- van de Kerkhof P. C. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *Journal of investigative dermatology.* 2022. DOI: 10.1016/j.jid.2022.01.014.
- Zaychenko G., Horbach A. Perspective for the development of new medicines based on purified naftalan oil for the treatment of dermatological diseases. *European journal of clinical pharmacology.* 2022. Vol. 78, S1. P. 286–287.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ, 2001. 527 с.
- Кравченко В. Г., Кязимов Г. А. Нафталан – цілющий дар природи, або Нове обличчя старого знайомого. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія.* 2006. Т. 1–2. № 9, С. 89–96.
- Псоріаз (етіопатогенез, клінічні форми, патоморфологія, діагностика, лікування) : монографія / Р. Л. Степаненко та ін. Київ : КІМ, 2019. 319 с.
- Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М. Больова чутливість та адекватність її оцінки за тестом «tail-flick». *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2014. № 3. С. 45–51.
- Шмигло М. П., Кязимов Г. А. Нафталан у дерматології та косметології. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2004. № 2. С. 45–48.

REFERENCES

- Adigozalova, V. (2016). Comparative analysis of medicinal naftalan oil, its fractions and various industrial oils. *Oil and Gas Chemistry*, 3, 31–35.
- Adigozalova, V. A. (2009). Naftalane deposit and biologically active components of naftalane oil. *Bashkir Chemical Journal*, 16(1), 100–102.
- Adigozalova, V. A. (2020). Naftalan oil of azerbaijan, its properties and balneological effect. *Oil & gas chemistry*, 2, 27–32. DOI: 10.24411/2310-8266-2020-1020
- Adigozalova, V. A. (2023). Naftalan oil is a specific balneological factor of Azerbaijan. *Azerbaijan Journal of Physiology*, (1), 48–56. DOI: 10.59883/ajp.52
- Adigozalova, V. A., Gashimova, U. F., & Polyakova, L. P. (2016). An early stage of physical and chemical studies of naftalan oil. *Transport and Storage of Oil Products and Hydrocarbons*, 2, 55–60.
- Adigozalova, V., Babaev, K., & Shukurova, P. (2017). On the prospect of studying of biological effects of natural medical factors. *History and Pedagogy of Natural Sciences*, 1, 52–56.
- Adyhezalova, V., & Poliakova, L. (2016). Naftalan oil its field and transportation possibilities. *Transport and Storage of Petroleum Products and Hydrocarbon Raw Materials*, 1, 49–52.
- Ahmed, S. S., Manchanda, Y., De, A., Das, S., & Kumar, R. (2023). Topical Therapy in Psoriasis. *Indian journal of dermatology*, 68(4), 437–445. DOI: 10.4103/ijd.ijd_422_23.
- Alajbe, I., Dinter, G., Alajbeg, A., Telen, S., & Prostenik, M. (2001). Study of Croatian non-aromatic naphthalene constituents with skeletons analogous to bioactive compounds. *Journal of chromatography. A*, 918(1), 127–134. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)00720-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)00720-8)
- Armstrong, A. W., & Read, C. (2020). Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis. *JAMA*, 323(19), 1945. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.

- Babayev, F. R., Martynova, G. S., Maksakova, O. P., & Nanajanova, R. G. (2018). Oil of the Naphtalan field. *Oil and Gas Geology*, (5), 87–94. DOI: 10.31087/0016-7894-2018-5-87-94
- Colombo, M. D., Cassano, N., Bellia, G., & Vena, G. A. (2013). Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: An overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–11. DOI: 10.1155/2013/805705.
- Council of Europe. (1986). European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. <https://rm.coe.int/168007a67b>
- da Silva, C. A., Von Kossel, K., Leszczynski, M., Melnik, T., & Riera, R. (2019). Methotrexate for psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.cd010498.pub2.
- Di Rosa, M., Giroud, J. P., & Willoughby, D. A. (1971). Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *The Journal of Pathology*, 104(1), 97–102.
- Gao, J. C., Wu, A. G., Contento, M. N., Maher, J. M., & Cline, A. (2022). Apremilast in the treatment of plaque psoriasis: Differential use in psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 15, 395–402. DOI: 10.2147/ccid.s266036.
- Guliyeva, S. A. (1981). The Unique Therapeutic Naftalan Oil. Baku: Azerneshr
- Guliyeva, A. N., & Mammadova, P. B. (2021). Nanoemulsion obtainment based on naftalan oil. *Theoretical & Applied Science*, 96(04), 66–70. DOI: 10.15863/tas.2021.04.96.15.
- Hashimova, U. F., & Adigozalova, V. A. (2016). Unique naftalan oil fields of Azerbaijan III. the impact of naftalan oil on a human and animals, the study of its action mechanism. *History and Pedagogy of Natural Sciences*, 4, 59–63.
- Huseynov, D., Guliyev, I., & Martynova, G. (2017). Study of naftalan oil nanodispersity. *East European Scientific Journal*, 19, 90–98.
- Isayeva, G. (2023). Analysis of scientific research results in the field of therapeutic naphthalane oil. *PpOr*, 4(2), 184–195. DOI: 10.36719/1726-4685/94/184-195
- Jabeen, M., Boisgard, A.-S., Danoy, A., El Kholti, N., Salvi, J.-P., Bouliou, R., Fromy, B., Verrier, B., & Lamrayah, M. (2020). Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *Pharmaceutics*, 12(9), 789. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090789.
- Karimova, F. R. (2023). Optimization of treatment of steroid-sensitive dermatoses by methods of traditional medicine. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences*, 1(4), 99–105.
- Kazimov, G. A. (2003). New domestic drugs – «Naftalan oil» and «Naftalan ointment». *Azerbaijan. Pharmaceutical Journal*, 2, 55–62.
- Kolchina, G. Y., Bakhtina, A. Y., Movsumzade, M. M., & Loginova, M. E. (2022). Calculations and determination of the parameters of the components of naphthalanpetroleum and the establishment of their state and susceptible activities. *Oil & Gas Chemistry*, 1(2), 30–35. DOI: 10.24412/2310-8266-2022-1-2-30-35
- Kravchenko, V. H., & Kiazimov, H. A. (2006). Naftalan – tsiushchyi dar pryrody, abo nove oblychchia staroho znaiomoho. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*, 1–2(9), 89–96 [in Ukrainian]
- Martynova, G. S., Nanajanova, R. G., Velimetova, N. I., Zeinalov, S. Q., Babayeva, N. I., & Muradkhanova, L. R. (2022). On some aspects of naftalan oil properties. *Chemical Problems*, 20(2), 122–132. DOI: 10.32737/2221-8688-2022-2-122-132.
- McMahon, S. B., et al. (2021). The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Current Medical Research and Opinion*, 37(2), 287–292. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1847718>
- Mehta, A., Nadkarni, N., Patil, S., Godse, K., Gautam, M., & Agarwal, S. (2016). Topical corticosteroids in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 82(4), 371. DOI: 10.4103/0378-6323.178903.
- Nast, A., Smith, C., Spuls, P. I., Avila Valle, G., Bata-Csörgö, Z., Boonen, H., De Jong, E., Garcia-Doval, I., Gisondi, P., Kaur-Knudsen, D., Mahil, S., Mälkönen, T., Maul, J. T., Mburu, S., Mrowietz, U., Reich, K., Remenyik, E., Rønholt, K. M., Sator, P. G., Dressler, C. (2020). EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: Treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(11), 2461–2498. DOI: 10.1111/jdv.16915.
- Petit, R. G., Cano, A., Ortiz, A., Espina, M., Prat, J., Muñoz, M., Severino, P., Souto, E. B., García, M. L., Pujol, M., & Sánchez-López, E. (2021). Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4983. DOI: 10.3390/ijms22094983.
- Piquero-Casals, J., Morgado-Carrasco, D., Granger, C., Trullàs, C., Jesús-Silva, A., & Krutmann, J. (2021). Urea in dermatology: A review of its emollient, moisturizing, keratolytic, skin barrier enhancing and antimicrobial properties. *Dermatology and Therapy*, 11(6), 1905–1915. DOI: 10.1007/s13555-021-00611-y.
- Pixley, J. N., Schaetzle, T., & Feldman, S. R. (2022). A review of topical roflumilast for the treatment of plaque psoriasis. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802211377. DOI: 10.1177/10600280221137750.
- Raharja, A., Mahil, S. K., & Barker, J. N. (2021). Psoriasis: A brief overview. *Clinical Medicine*, 21(3), 170–173. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0257.
- Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products)
- Rogers, J. S., Moore, A. E., Meldrum, H., & Harding, C. R. (2003). Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. *Archives of Dermatological Research*, 295(3), 127–129. DOI: 10.1007/s00403-003-0406-7.
- Seredynska, N. M., Mokhort, M. A., & Kyrychok, L. M. (2014). Bolova chutlyvist ta adekvatnist yii otsinky za testom "tail-flick" [Pain sensitivity and adequacy of its assessment by the «tail-flick» test]. *Farmakologhiia ta Likarska Toksykologhiia*, 3, 45–51 [in Ukrainian]
- Shevtsova, A. S. (2017). Analysis of critical points of receipt of cream-balsam with natural naftalan oil. *Health and Education Millenium*, 19(10), 363–366.
- Shmyhlo M. P., Kiazimov H. A. (2004). Naftalan v dermatologii ta kosmetologii. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii* [in Ukrainian]
- Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). Preclinical studies of medicinal products: Methodical guidelines. Kyiv [in Ukrainian]

Stepanenko, R. L., Syzon, O. O., Hychka, S. H., & Stepanenko, V. I. (2019). *Psoriaz (etiopatohenez, klinichni formy, patomorfologhiia, diahnostyka, likuvannia)*. KIM. 319 s. [in Ukrainian]

Takehita, J., Grewal, S., Langan, S. M., Mehta, N. N., Ogdie, A., Van Voorhees, A. S., & Gelfand, J. M. (2017). Psoriasis and comorbid diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064

Tokuyama, M., & Mabuchi, T. (2020). New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488

Torsekar, R., & Gautam, M. (2017). Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*, 8(4), 235. DOI: 10.4103/2229-5178.209622.

van de Kerkhof, P. C. (2022). From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. DOI: 10.1016/j.jid.2022.01.014.

Zaychenko, G., & Horbach, A. (2022). Perspective for the development of new medicines based on purified naftalan oil for the treatment of dermatological diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(S1), 286–287.

Стаття надійшла в редакцію 03.06.2024.

Стаття прийнята до друку 12.08.2024.

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors:

Zaychenko G.V. – data collection and analysis, critical review, final approval of the article, conclusions;

Gorchakova N.O. – data collection and analysis, article writing, article correction;

Horbach A.O. – collection and analysis of data, correction of the article, annotations, conclusions;

Stan I.Yu. – collection and analysis of data, participation in writing the article;

Simonov P.V. – review and correction of English translation.

Email address for correspondence:

anna.gorbach7@gmail.com

UDC 615.8-084-085

Ganna NEVOIT

PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011

Researcher of the Laboratory of Population Studies of the Institute of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių str., 2, Kaunas, Lithuania, LT-50009 (anevoiyt@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1055-7844

SCOPUS: 57209687325

Olena FILYUNOVA

Therapist, Head of the Preventive Medicine Center of Genesis Center LLC, Sofia Rusova str, 1b, Kyiv, Ukraine, 02072 (filyunoval@gmail.com)

Oksana KITURA

PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 36011 (o.e.kitura@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5319-5831

SCOPUS: 57201087159

Ozar MINTSER

MD, Professor, Head of the Department of Fundamental Disciplines and Informatics of the Shupyk National Healthcare University, Dorogozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (o.mintser@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7224-4886

SCOPUS: 35865993800

Maksim POTYAZHENKO

MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Shevchenko str., 23, Poltava, Ukraine, 3601 (umsainua@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9398-1378

SCOPUS: 6602474465

Inga Arune BUMBLYTE

MD, Professor; Head of the Nephrology Department of the Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių str., 2, Kaunas, Lithuania, LT-50009 (ingaarune.bumblyte@lsmu.lt)

ORCID: 0000-0001-9806-750X

SCOPUS: 12778984200

Alfonsas VAINORAS

MD, Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Automation of Cardiology Research of the Institute of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių Str., 2, Kaunas, Lithuania, LT-50009 (alfavain@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5732-8520

SCOPUS: 6506034086

To cite this article: Nevoit, G., Filyunova, O., Kitura, O., Mintser, O., Potyazenko, M., Bumblyte, I.A., Vainoras, A. (2024). Biofotony i refleksoterapiia: kontseptualizatsiia roli biofotonnoho syhnalynu [Biophotonics and reflexology: conceptualization of the role of biophotonic signaling]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 62–78, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-62>

BIOPHOTONICS AND REFLEXOLOGY: CONCEPTUALIZATION OF THE ROLE OF BIOPHOTONIC SIGNALING

Relevance. The theoretical research was carried out in order to create a biological medical theory that could conceptually describe the substrate and mechanisms of transmission of the therapeutic effect of reflexology through biologically active points and resolve the scientific paradox regarding the existence of the primary vascular system. This is an urgent problem for modern fundamental science and medicine in order to replenish scientific knowledge, further medical progress and understand the mechanisms of effectiveness

of traditional medicine and reflexology according to the resolutions of the Gujarat Declaration of the Traditional Medicine Global Summit 2023 meeting report.

The aim of this study is to conceptualize modern ideas about the role of biophotons/biophoton signaling in the implementation of reflex connections between organs through energy channels in the human body, which are defined in traditional medicine as meridians.

Materials and methods. general scientific and theoretical methods were used during the theoretical research.

Results. A working concept of the participation of biophoton signaling mechanisms in intercellular communication and reflex interaction between tissues, organs and segments of the human body was developed.

Conclusions. 1. At the nano-level, biophoton signaling is an important electromagnetic mechanism of intercellular communication, which ensures the information transfer of genetic information from DNA molecules to all molecules and cells of the body, participates in the creation of biological electromagnetic fields at all hierarchical levels and provides the electromagnetic basis of the phenomenon of life. 2. At the level of the organism, biophotonic signaling is an important part of energy exchange in the human body and ensures the implementation of reflex connections between organs through myofascial connections and the primary vascular system, which topographically correspond to the meridian system of traditional medicine. 3. The primary vascular system is a new anatomical system that is fundamentally different from the circulatory system and the lymphatic system of the human body, which is histomorphologically adapted to transmit the electromagnetic biophoton signal according to the optical fiber principle at the speed of light and is the morphological substrate of the meridian system of traditional medicine. 4. The concept of biophoton signaling complements modern ideas about energy exchange in the human body, does not contradict them, logically substantiates the participation in the processes of transmission of electromagnetic energy of the primary vascular system and explains the fundamental aspects of the role of electromagnetic processes in the realization of the phenomenon of human life.

Key words: biophotons, biophoton signaling, meridians, primary vascular system, traditional medicine, reflexology, non-communicable disease.

Ганна НЕВОЙТ

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011; дослідник лабораторії епідеміологічних досліджень, Інститут кардіології, Литовський університет наук про здоров'я, вул. Евеню, 2, м. Каунас, Литва, LT-50009 (anevoiyt@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1055-7844

SCOPUS: 57209687325

Олена ФІЛЮНОВА

лікар-терапевт, керівник, Центр профілактичної медицини ТОВ «Генезис Центр», вул. Софії Русової, 1б, м. Київ, Україна, 02072 (filyunoval@gmail.com)

Оксана КИТУРА

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (o.e.kitura@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3617-4542

SCOPUS: 57201087159

Озар МІНЦЕР

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін та інформатики, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (o.mintser@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7224-4886

SCOPUS: 35865993800

Максим ПОТЯЖЕНКО

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011 (umsainua@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-9398-1378

SCOPUS: 6602474465

Інга Аруне БУМБЛІТЕ

докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри нефрології, Литовський університет наук про здоров'я, вул. Евеню, 2, м. Каунас, Литва LT-50009 (ingaarune.bumblyte@lsmu.lt)

ORCID: 0000-0001-9806-750X

SCOPUS: 12778984200

Альфонсас ВАЙНОРАС

доктор медичних наук, професор, старший науковий співробітник Лабораторії автоматизованих кардіологічних досліджень, Литовський університет наук про здоров'я, вул. Евеню, 2, м. Каунас, Литва, LT-50009 (alfavain@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5732-8520

SCOPUS: 6506034086

Бібліографічний опис статті: Невойт Г., Філюнова О., Кітура О., Мінцер О., Потяженко М., Бумблїте І.А., Вайнорас А. (2024). Біофотони і рефлексотерапія: концептуалізація ролі біофотонного сигналінгу. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 62–78, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-62>

БІОФОТОНІ І РЕФЛЕКСОТЕРАПІЯ: КОНЦЕПТУАЛІЗАЦІЯ РОЛІ БІОФОТОННОГО СИГНАЛІНГУ

Актуальність. Теоретичне дослідження було виконано задля створення біологічної медичної теорії, яка б могла би концептуально описати субстрат і механізми передачі терапевтичного впливу рефлексотерапії через біологічно активні точки і вирішити науковий парадокс щодо існування первинної судинної системи. Зазначене є актуальною проблемою для сучасної фундаментальної науки і медицини задля поповнення наукових знань, подальшого медичного прогресу і розуміння механізмів ефективності традиційної медицини та рефлексотерапії згідно з постановами Гуджаратської декларації Глобального саміту традиційної медицини 2023 р.

Мета дослідження – концептуалізувати сучасні уявлення щодо ролі біофотонів/біофотонного сигналінгу у реалізації рефлексотерапії зв'язків між органами через енергетичні канали в організмі людини, які визначаються у традиційній медицині як меридіани.

Матеріал і методи. Під час виконання теоретичного дослідження використано загальнонаукові і теоретичні методи.

Результати дослідження. Розроблено робочий концепт участі механізмів біофотонного сигналінгу у міжклітинній комунікації та у рефлексотерапії взаємодії між тканинами, органами і сегментами тіла людини.

Висновок.

1. На нанорівні біофотонний сигналінг є важливим електромагнітним механізмом міжклітинної комунікації, який забезпечує інформаційну передачу генетичної інформації від молекул ДНК до всіх молекул і клітин тіла, бере участь у створенні біологічних електромагнітних полів на всіх ієрархічних рівнях та забезпечує електромагнітну основу феномену життя.

2. На рівні організму біофотонний сигналінг є важливою частиною енергетичного обміну в тілі людини і забезпечує реалізацію рефлексотерапії зв'язків між органами через міофасціальні зв'язки та первинну судинну систему, які топографічно відповідають системі меридіанів традиційної медицини.

3. Первинна судинна система є новою анатомічною системою, яка принципово відрізняється від кровоносної системи та лімфатичної системи організму людини, яка гістоморфологічно пристосована для передачі електромагнітного біофотонного сигналу за оптоволоконним принципом зі швидкістю світла і є морфологічним субстратом системи меридіанів традиційної медицини.

4. Концепція біофотонного сигналінгу доповнює сучасні уявлення про енергетичний обмін у тілі людини, не суперечить їм, логічно об'єднує участь у процесах передачі електромагнітної енергії первинної судинної системи та пояснює фундаментальні аспекти ролі електромагнітних процесів у реалізації феномену життя людини.

Ключові слова: біофотони, біофотонний сигналінг, меридіани, первинна судинна система, традиційна медицина, рефлексотерапія, неінфекційні захворювання.

Introduction. It is well known that the use of reflexology methods in the complex treatment of chronic non-communicable disease (NCDs) significantly increases efficiency and brings good results (Whatley et al., 2022; Cai et al., 2022; Runge et al., 2022; Zaina et al., 2023). Therefore, an urgent task for modern medicine is to further study the fundamental issues of the mechanisms for realizing the therapeutic effects of reflexology.

However, today in modern medicine a paradox has arisen regarding the issue of full recognition of the existence in the human body of a three-dimensional system of “energy channels/meridians” and “biologically active points/acupuncture points.” These scientific concepts have been used empirically for many hundreds of years by Western medicine due to the clinical effectiveness of the techniques (Jing & Wen, 1963; Dorfer et al., 1998, pp.

242–243; Dorfer et al., 1999, pp. 1023–1025; Schnorrenberger, 1996, 2005, 2008; Potyazhenko, & Nevoit, 2019). In 1960, Korean scientist Kim Bong-Han described a new anatomical system that corresponded to the ancient acupuncture meridians. The results were presented in four reports and published as two books in English (Kim, 1962, 1963, pp. 6–35, pp. 1–41, 1964, 1965, pp. 1–38, pp. 1–6, pp. 39–62). Many scientists have shown scientific interest in these ideas (Kellner G., 1966; Fujiwara, & Yu, 1967; Soh et al., 2011). This was perceived by the scientific world community as a hypothesis that does not have sufficient evidence. In 2002, Dr. Kwang-Sup Soh's research team carried out a new independent study of the anatomical system that Bong-Han described and confirmed its existence (Soh, 2009; Soh et al., 2011; Soh et al., 2013). The new anatomical structure is called the Primary Vas-

cular System (PVS). A new uniform terminology was developed. This was approved at the first International Symposium on the Primary Vascular System (Jecheon, Korea) (Soh et al., 2013). Fundamental research by Dr. Kwang-Sup Soh's group was carried out at a high level from the standpoint of evidence-based medicine and published in specialized scientific journals that publish articles on acupuncture. All results concerning the PVS have been published in international scientific journals such as *New Journal of Physics*; *PLoS One*; *Anatomical Record Part B: The New Anatomist*; *Microscopy Research and Technique*; *Current Applied Physics*; *Naturwissenschaften*; *Lymphatic Research and Biology*; *Applied Physics Letters*; *Journal of Biomedical Optics*; *Microcirculation*; *Cardiology*; *Lymphology*; *Journal of Health Science*; *Biology*; and *Journal of International Society of Life Information Science* (Vodyanoy et al., 2015). This has revived scientific interest in PVS. But full scientific recognition of the existence of PVS has not occurred. Today, there is proven fundamental knowledge about the anatomy and morphology of PVS, the functioning of PVS, and the histochemistry of PVS (Kim, 2022; Kang, 2016, 2022). This knowledge remains not integrated into orthodox medicine. Knowledge about PVS is not included in textbooks on physiology and anatomy. PVS research is continued only by scientists who use the knowledge of traditional medicine. This is a paradox in science that we must try to overcome (Kang, 2016, 2022; Stefanov, 2022). Perhaps data on the existence and functioning of PVS are ignored by many scientists because science does not yet have a modern, logical biomedical concept to explain the existence of PVS. Science needs a biological medical theory that can describe the substrate and mechanisms of therapeutic transmission through biologically active points/acupuncture points and PVS. This theory would provide the basis for linking the existing scientific paradigm with new data on PVS. Then the existence of PVS and its functions in the human body could be included in the scientific paradigm of medicine. Therefore, theoretical research to achieve this goal is relevant and important for fundamental science and medicine.

For modern science, understanding the essence and meaning of traditional medicine and reflexology is absolutely important. This was reflected in the conclusions of the World Health Organization at the “Traditional Medicine Global Summit 2023 meeting report: Gujarat Declaration”. According to paragraph 12 of the Gujarat Declaration, it is necessary to use science, technology, innovation and knowledge sharing to confirm and disclose the feasibility of traditional medicine. According to paragraph 14 of the Gujarat Declaration, it is also necessary to contribute to the development, implementation, monitoring, and

transformative impact of the WHO Global Traditional Medicine Strategy for the period 2025-2034, and advocate for increased political and financial commitments at global, regional, national and community levels to translate that strategy into policies and practices for people's health and well-being (WHO, 2023).

Therefore, it is necessary to develop a biomedical theory that can describe the substrate and mechanisms of transfer of therapeutic effects through biologically active points/acupuncture points and PVS. To achieve this, this theoretical study carried out a conceptualization of modern ideas about the role of biophotons in the implementation of reflex connections between organs along energy channels in the human body, called meridians in traditional medicine.

Materials and methods. This theoretical study is part of the educational, research project “Bioelectronic Medicine”. This is a fragment of research work of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of Poltava State Medical University (23, Shevchenko St., 36011, Poltava, Ukraine) on “Development of algorithms and technologies for implementing a healthy lifestyle in patients with NCDs based on the study of functional status” (state registration number 0121U108237). The theoretical study was carried out by a transdisciplinary team of scientists and doctors from Poltava State Medical University, Shpyk National Healthcare University of Ukraine and Lithuanian University of Health Sciences in accordance with concluded memorandums of cooperation. Doctor O. Filyunova took part in the research as an initiative researcher-applicant. General scientific methods (dismemberment and integration of elements of the studied system, imaginary experiment, logical, historical research, analysis, induction, deduction, and synthesis of knowledge) and theoretical methods (method of constructing theory, logical methods, and rules of normative nature) were used in this theoretical study.

Results. The result of this fragment of theoretical research was the creation of a working concept of a biological medical theory that could describe the substrate and mechanisms of transmission of therapeutic effects through biologically active points/acupuncture points and PVS. The basis for this was the combination of existing medical and biophysical knowledge about the role of biophotons in the human body with the ideas of traditional medicine and reflexology about the existence of the meridian/PVS system. Based on the performed system analysis of existing scientific knowledge, the concept of biophotonic signaling was developed. It can be described in a simplified form in such a conceptual model (fig. 1).

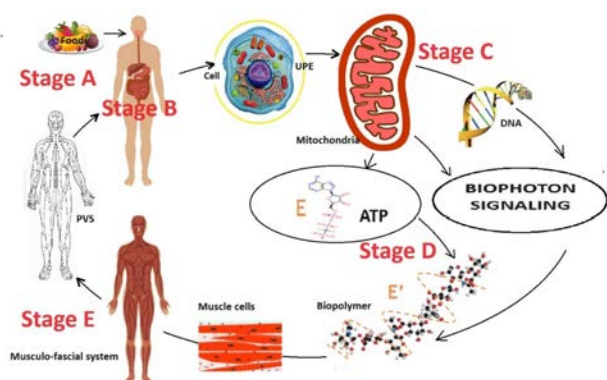


Fig. 1. Scheme of energy metabolism in the human body showing the participation of biophotonic signaling

Note: E is the incoherent energy of adenosine triphosphate (ATP). E' is the coherent energy that is formed by the biopolymer. The dotted line on the biopolymer indicates the oscillatory processes of the biopolymer. Stage A is the entry of energy in the form of food into the human body. Stage B is the digestion of food, the assimilation of food substrates, their entry into the blood and cells of the human body. Stage C corresponds to the processes of ultraweak photon emission (UPE) and tissue respiration in the cell, which lead to the formation of biophotons and the ATP molecule, respectively. Stage D occurs on membrane biopolymers (mainly striated muscles) and ensures the transformation of the biochemical energy of the ATP molecule into electromagnetic energy. Stage E is the redistribution and transport of electromagnetic energy from muscles to other parts of the human body along myofascial connections (tendon meridians) and PVS.

It should be noted that knowledge about the role of biophotons in the human body is the basis of the concept of biophoton signaling. Knowledge about biophotons in the human body is a fundamentally new milestone in the scientific understanding of the mechanisms of energy and information interaction between cells of the human body at all levels of its structural hierarchical organization *in vivo* (Van Wijk, & Shen, 2005; Cifra et al., 2011; Mintser et al., 2021, 2023). Biophotons are a component of electromagnetic signaling. Biophotons perform fundamentally important functions in the transfer of information and energy between tissues, in the processes of visual perception and in higher nervous activity as well (fig. 2) (Kobayashi & Inaba, 2000; VanWijk, 2001; Nevoit et al., 2023, pp. 1–15; Mintser et al., 2020, pp. 1279–1283).

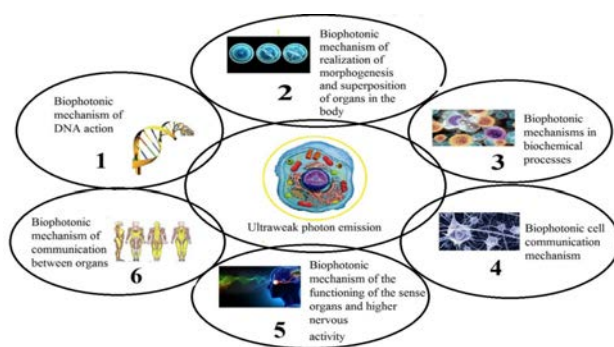


Fig. 2. Key functions of biophotons

Biophotons and their emission processes have been studied in many biological species of living organisms (fungi, plants, etc.) (Madl, 2006; Yip, & Madl, 2006) and in humans (Popp et al., 1992; Chang et al., 1998.; VanWijk, 2001; Popp, 2005; Yip, & Madl, 2006; Bischof, 2008; Niggli, 2014). The study of biophotons in normal (Cifra et al., 2007; M. Kobayashi et al., 2009; R. Van Wijk, 2014; Salari et al., 2015; Tinsley et al., 2016; Kobayashi et al., 2016; Van Wijk et al., 2020, p. 770; Nevoit, et al., 2020, pp. 107–111) and pathological conditions (Niggli et al., 2008, pp. 358–363; Van Wijk, et al., 2013, pp. e84579; Kumar et al., 2016, pp. 00134; Usui et al., 2019; Zapata et al., 2021; Tsuchida, & Kobayashi, 2020; Nevoit et al., 2021, pp. 1439–1444; Sun et al., 2017) in humans is currently ongoing. According to the new concept, biophotons are electromagnetic information carriers. They carry information from genes about how exactly metabolic processes in the cell should proceed, etc. Biophotons transmit this information at the speed of light. Therefore, biophoton signaling mechanisms may explain the rapid simultaneous coordination of metabolism throughout the human body.

It has been established that biophotons carry information and 75% of biophotons in a cell are generated in DNA molecules (Popp et al., 1984, pp. 33–52; VanWijk, 2001; Scaletta et al., 2001; Popp, 2006; Levin, 2014, 2021; Nevoit et al., 2023, pp. 1–15). Where is DNA found in a cell? It is known that DNA is contained in the cell nucleus and mitochondria. This is important because mitochondrial DNA also emits biophotons and determines the biophoton mechanisms of intracellular and intercellular signaling. The DNA content in mitochondria is very significant due to the fact that normally each cell can contain up to several thousand mitochondria. Mitochondria are an important organelle for energy production and they make up up to 10% of the dry mass of the cell (Malina et al., 2021;

Casanova et al., 2023). Thus, it becomes logical and clear that it is nuclear DNA and mitochondrial DNA that are the main sources of UPE/biophoton signaling (stage C, fig. 1). It is logical that a somatic cell, depending on the type of tissue, contains one nucleus, but may contain a different number of mitochondria. Therefore, the quantitative contribution of cells of different tissues to biophoton signaling should differ.

What is the further path of emitted biophotons in a cell *in vivo*? Based on a systematic scientific analysis, it was found that biopolymers of membrane structures are the next stage of biophotonic signaling (stage G, fig. 1). Biopolymers receive electromagnetic information from the cell nucleus and mitochondria in the form of biophotons and, based on it, create the parameters of the coherent energy they generate. It is well known that cells have electromagnetic fields that are generated by the membrane structures of the cells. At the nanoscale, this process is realized due to the oscillation of membrane biopolymers. Biopolymer molecules containing anhydride radicals oscillate, converting incoherent energy obtained from adenosine triphosphate molecules into coherent energy (Mintser et al., 2021, 2023). This is stage G (fig. 1). It is important to understand that the coherent energy formed by biopolymers receives information content from the DNA of the cell thanks to biophotonic signaling and forms the electromagnetic field of the cell (biological morphogenetic field).

Vibrations of biopolymers create coherent energy. This coherent energy has information content from DNA. It must be transmitted further in the cell and in the tissues of the human body. How does this happen? In the course of a systematic scientific analysis, it was found that electromagnetic coherent biophonic flux/solitons can be transmitted in two main ways.

The first way of transmitting biophoton signaling is the transition of the flow of electromagnetic coherent biophoton energy/solitons from biopolymers of membrane structures to water molecules. It has been established that under the influence of this energy flow, water molecules are structured into energy-intensive liquid crystals. These crystals have a 31/21 spiral shape (Mintser et al., 2021; Nevoit et al., 2022, pp. 45–57). At the same time, water loses its fluidity and acquires special properties of electrical conductivity, which explain the presence of biological anomalies in water *in vivo*. This makes it possible for coherent energy to be transported through the water structures of the cellular and intercellular spaces without loss (Mintser et al., 2021, 2023). Thus, the biophysical role of water in the human body is explained by its participation in the transmission of electromagnetic biophoton signaling as well.

The second way is the possible transfer of energy and information by biophotons to the biopolymers of the membrane structures of other cells. According to modern biophysical concepts, cell membrane lipoproteins are found in membranes in a state of liquid crystals (Nevoit, 2021; Mintser et al., 2021; Nevoit et al., 2022, pp. 22–34). This also creates conditions for the transmission of electromagnetic signals in cell membranes. Different tissues/membrane biopolymers of different cell types have different quantum mechanical structures. Therefore, they can generate and conduct electromagnetic signals in different ways. Modern biophysical knowledge (Huang et al., 2016; Bordoni, & Simonelli, 2018; Binhi, & Rubin, 2022; Li et al., 2023) allows us to consider the connective tissue of the body as a morphological substrate that can perform adequate translation of the electromagnetic signal flow along throughout the body. This is justified by the fact that the features of the histomorphological structure of connective tissue cells allow them to be semiconductors. Under certain conditions, they can effectively transmit an electromagnetic signal between cells, between tissues, between organs and throughout the body.

What is the contribution of cells of different tissues of the human body to biophotonic signaling? It is clear that each somatic cell contains one nucleus, but the content of mitochondria in cells can vary depending on the type of tissue. Therefore, the cell's contribution to biophoton signaling can also be different. The more mitochondria there are, the larger it will be. Which tissues of the human body contain the largest number of mitochondria? Of course, these are tissues with a high metabolic rate. Brain cells and striated muscles contain the largest number of mitochondria – 22% (McClave & Snider, 2001; Park et al., 2014; Song et al., 2024). In this case, the contribution to the general biophoton signaling of the human body will be greater from an organ that has a large mass, provided that the content and activity of mitochondria are the same. The mass of the human brain ranges from 1100 g to 1900. The mass of muscle tissue in an adult on average should be up to 40% or up to 50% of the total body weight, depending on age. The muscle mass in the body of a healthy, physically developed person weighing 70 kg should be about 30–35 kg. Thus, it is quite logical to believe that the total contribution of muscles to biophotonic signaling should significantly exceed the contribution of brain cells. Of course, the qualitative contribution of the generation of biophotonic signaling from neurons and from striated muscles should be fundamentally different. It can be assumed that the information that is included in the biophoton signaling coming from neurons is qualitatively different and it spreads,

most likely, to a greater extent throughout the nervous system of the body. How can electromagnetic standing waves/solitons of biophotonic signaling propagate from muscle cells? And what biological significance does this biophoton signaling from muscles have?

The semiconductor properties of connective tissue fit very logically into the presentation of the physical and biological description of the mechanisms of transmission of electromagnetic energy, which is formed during the contraction of striated muscles (stage D fig. 1). It is important to understand that muscle activity and the energy generated in the muscles is intended to provide the energy needs of the entire body as a whole. This is the biological meaning of physical activity for the functioning of the body. It is well known that regular physical activity provides an energizing effect on the human body (San-Millán, 2023). Physical inactivity and immobility have a negative impact on the metabolism and functional state of the human body (Nevoit et al., 2021, pp. 132–137). A decrease in the amount of muscle tissue leads to a deterioration in the provision of energy metabolism processes throughout the body (Chen et al., 2023; Always et al., 2023). This is confirmed by the results of studies analyzing electrophoton emission in patients with NCDs and functionally healthy people (Nevoit et al., 2021, pp. 1439–1444).

Regular physical activity increases the overall energy requirements of the human body. This leads to the fact that the mitochondrial content increases in myocytes with regular training and mitochondria can become hypertrophied (McTiernan et al., 2019; Gremminger et al., 2021). Thus, it is very important to understand the fact that it is in the myocytes of striated muscles that the final stage of the body's energy metabolism occurs: energy consumption/utilization. The biological role of muscles is to participate in the final stage of metabolism and ensure the processing of the ATP molecule as the final chemical carrier of energy into electromagnetic energy (stage E, fig. 1). Then, according to the fundamental laws of physics, electromagnetic energy is transformed by the cells of the human body into other types of energy: mechanical energy (body movement), thermal energy (infrared radiation of the body), acoustic energy (wave processes in the body in the frequency range that is perceived by humans as sound), etc.

How can the electromagnetic energy of biophotonic signaling be transmitted throughout the body? Carrying out its key biological role of providing energy to the body, the striated muscles of the human body produce electromagnetic energy. The amount of this generated energy exceeds the energy needs of the local muscles in which it was produced. It is quite logical that at the

level of the body there should be systems for transferring this energy to other parts of the body, to other cells and redistributing energy between them. Therefore, the fascial system and myofascial synkinesis are ideal candidates for this role due to the semiconductor properties of connective tissue. The correctness of this concept is confirmed by many studies that demonstrate the coincidence of the course of ancient eastern meridians with certain muscle chains. These chains have been called myofascial synkinesis or “muscle trains” (Myers, 2020; Guntinas-Lichius et al., 2022).

Connective tissue also has a very diverse histomorphological presentation in the body and the representation of mesenchymal cells of different structures in tissues and organs. Therefore, fascial theory alone cannot explain all the nuances of the possible transfer of energy along the meridian system. In particular, it does not fully explain the presence of biologically active points on the skin with a direct connection to specific organs (key points) (Stefanov, 2022), etc.

As already noted, the existence of energy channels/meridians is scientifically proven. Energy channels have been repeatedly visualized (Stefanov, & Kim, 2015; Potyazhenko & Nevoit, 2019; Zhang et al., 2008). The discovery and proof of the fact of their existence took over half a century. Now in science, the histological structures of the energy channels of the human body have received the status of a separate system, which was called the primary vascular system (PVS) (Stefanov et al., 2013). What is the role of PVS in the transmission of biophotonic signaling in the human body?

Plants (Okabe, 2024), animals, and humans (Stefanov et al., 2013) have PVS. The mammalian PVS has an extensive vascular system that is fundamentally different in structure and function from the circulatory and lymphatic vascular systems. Based on existing scientific evidence, we have made the following simplified conceptual description of PVS.

PVS is localized throughout the body on the surface and inside all organs, blood and lymphatic vessels, in the internal and peripheral nervous system, and in the skin. Anatomically, the PVS has two main structural elements: primo-vessels and primo-nodes. A primo vessel is a bundle of 1–20 subvessels with a diameter of 3–25 μm , which are surrounded by an outer shell. The primo-nodes are elements of various shapes (round, oval or polyhedral) with a diameter of 0.1–1.6 mm. The node includes a bundle of incoming (afferent) vessels, which branches into additional bundles and fills the inside of the node with tightly twisted and folded bundles. The subvessels converge and exit the node as efferent primordial vessels. The expanded subvessels inside the

node are the sinuses of the node and they carry microelements – the precursors of multipotent stem cells. Rows of primo-nodes and vessels form a system that consists of a large number of channels. Each channel is associated with a separate organ. Moreover, some authorities may have connections with a different number of channels. The channel may start from a superficial node; then, after connecting in series with several deep nodes, it connects to the intraorgan terminal node and is then closed by a channel returning to the superficial node. The canals are filled with fluid that transports precursors to multipotent stem cells (microcells), hormones, amino acids, lipids, sugars, proteins and hyaluronic acid. Progenitor stem cells develop into multipotent stem cells in the sinus nodes. After entering an internal organ, they differentiate into new organ-specific cells. In turn, aged (or damaged) organ cells are converted into microelements. The PVS circulates a fluid that has been called «primo fluid». Its flow is slower than blood flow and lymphatic flow. The primary fluid flows in one direction, accompanying the blood flow. Fluid flow depends on heart rate and pressure, blood and lymph. PVS fluid contains DNA outside the cell nucleus. The biochemical components of Primo fluids are DNA, RNA, nitrogen, fats, reducing sugars, hyaluronic acid, 19 free amino acids and 16 free mononucleotides. The flow routes are interconnected but relatively independent. Primo fluid circulates only in a specific area, but it can also be transmitted through connections to other routes. Primo vessels consist of endothelial cells with rod-shaped nuclei, smooth muscle cells and adventitia. Subvessels contain fibrous structures and amorphous substances. The membrane surrounds the entire primo vessel (Kwon et al., 2012; Lee et al., 2007; Kim et al., 2011; Lee et al., 2004; Hossein et al., 2011; Scholkmann et al., 2019).

Of interest to science are the results of a study of the role of PVS in the transmission of electromagnetic signals in the human body (stage E, fig. 1). Stimulation of the superficial PVS nodes using acupuncture or osteopathic manipulative techniques has been found to send electrical signals, hormones, and multipotent stem cells to the associated organ. These mediators support organ stimulation and regeneration (Schlebusch et al., 2005). The structure of PVS vessels resembles the operating principles of optical fiber. The PVS functions as an optical channel for the emission of biophotons. Free DNA in primo liquid can act as both a photon store and a coherent emitter. Bioelectric signals of PVS endothelial cells are similar to those of smooth muscle cells (Park, 2009). All primo-vessels have a collagen shell, which prevents the emission of photons emanating from biomolecular sources (Stefanov, 2012). This property of collagen

makes it easier to tune photon emission throughout the body (Kim et al., 2007). This confirms the fact that metabolism is regulated by the photon field (Soh et al., 2011). Therefore, it is now generally accepted that PVS is a photovoltaic system for the rapid transmission of an electromagnetic biophotonic signal, in which biophotonic signaling occurs at the speed of light. This explains the immediate effect throughout the human body after puncture of acupuncture points (Lee et al., 2006; Kwon et al., 2007; Soh et al., 2004, pp. 1196e1198.; Lee et al., 2011, pp. 1e7).

Thus, PVS is the missing link that explains the mechanisms of action of reflexology through trigger biological active points / “key points to the organ” and the final stage of the transfer of electromagnetic energy throughout the human body. Therefore, in fig. 1, stage E corresponds to the processes of distribution of coherent electromagnetic biophoton energy in the human body along the fascial system and PVS. In our proposed working concept of the model, the main source of biophotonic signaling is muscle tissue, and it is this tissue that is presented in this diagram when describing stage E.

Discussion. The concept of biophotonic signaling we presented is a significant addition to existing medical knowledge. The concept of biophotonic signaling fills a theoretical gap in the understanding of many fundamental issues in the functioning of the human body regarding the fact of how exactly information from DNA can be conveyed to each molecule *in vivo*. Biophotonic signaling is a flow of electromagnetic biological signals from DNA that shapes and adjusts metabolic processes and cell development in various parts of the body. Therefore, the concept of biophotonic signaling logically explains the mechanism of formation of the biological morphogenetic field, thanks to the electromagnetic influence of which the processes of differentiation, development and completion of the life cycle of cells occur. For example, thanks to the biophotonic mechanism of cell communication, a stem cell or a newly emerged cell during division will fall into this local electromagnetic field of cells in a region of body tissue, and they will receive information from it for their metabolism and development. Thus, the molecules of all cells *in vivo* receive regulatory information through electromagnetic biophotonic signaling, which controls their development and metabolism. This is the biological significance of biophoton signaling for cell life *in vivo*. Thanks to biophotonic mechanisms, important information from DNA that determines the course of metabolic reactions can reach other cellular structures at the speed of light. For example, into cell biopolymers, which are localized in the membrane structures of the cell. Therefore, the concept of biopho-

tonic signaling explains the mechanisms of simultaneous coordination of many biochemical reactions that constantly occur in the cells of the human body. At the same time, the concept of biophotonic signaling does not contradict the existing knowledge of orthodox medicine, but it is built on their basis and organically fits into the existing scientific paradigm, complementing it.

Within the framework of the goals of the World Health Organization to study the mechanisms of effectiveness of traditional medicine and reflexology, the concept of biophotonic signaling is the link that combines the existing knowledge of traditional medicine and reflexology about the existence of energy channels and the movement of energy throughout the body with the ideas of orthodox medicine about metabolism in the human body. This concept describes the final stage of energy metabolism, which consists in the transformation of incoherent energy, the carrier of which is the ATP molecule, into coherent energy formed by biopolymers of the membranes of human body cells. Biophotonic signaling mechanisms from DNA molecules fill the information component of this energy formed by biopolymers. This energy is then transferred through biopolymers and water clusters at the cell level. At the body level, the movement of this energy occurs through the fascial system of the body and through the channels of the PVS.

Conclusions

1. At the nano-level, biophoton signaling is an important electromagnetic mechanism of intercellular communication, which ensures the information transfer of genetic information from DNA molecules

to all molecules and cells of the body, participates in the creation of biological electromagnetic fields at all hierarchical levels and provides the electromagnetic basis of the phenomenon of life.

2. At the level of the organism, biophotonic signaling is an important part of energy exchange in the human body and ensures the implementation of reflex connections between organs through myofascial connections and the primary vascular system, which topographically correspond to the meridian system of traditional medicine.

3. The primary vascular system is a new anatomical system that is fundamentally different from the circulatory system and the lymphatic system of the human body, which is histomorphologically adapted to transmit the electromagnetic biophoton signal according to the optical fiber principle at the speed of light and is the morphological substrate of the meridian system of traditional medicine.

4. The concept of biophoton signaling complements modern ideas about energy exchange in the human body, does not contradict them, logically substantiates the participation in the processes of transmission of electromagnetic energy of the primary vascular system and explains the fundamental aspects of the role of electromagnetic processes in the realization of the phenomenon of human life.

Biophotonics of the human body and the study of the role of biophotons are promising directions for further scientific research. Research to further clarify the role of the primary vascular system in the functioning of the human body and its individual organs should be continued.

BIBLIOGRAPHY

Abdulla F.A., Alsaadi S., Sadat-Ali M., Alkhamis F., Alkawaja H., Lo, S. Effects of pulsed low-frequency magnetic field therapy on pain intensity in patients with musculoskeletal chronic low back pain: study protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 2019, 9(6), e024650. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024650>.

Adair R.K. Vibrational resonances in biological systems at microwave frequencies. *Biophysical Journal*. 2002, 82, 3, 1147–1152. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75473-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75473-8).

Alzayed K.A., Alsaadi S.M. Efficacy of Pulsed Low-Frequency Magnetic Field Therapy on Patients with Chronic Low Back Pain: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Asian Spine J.*, 2020. 14(1), 33–42. <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0043>.

Arneja A.S., Kotowich A., Staley D., Summers R., Tappia P.S. Electromagnetic fields in the treatment of chronic lower back pain in patients with degenerative disc disease. *Future Sci OA*. 2016. 2(1), FSO105. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0019>.

Barassi G., Younes A., Di Iulio A., Guerri S., Guglielmi V., Della Rovere F., Supplizi M., Di Iorio A. Fibromyalgia and therapeutic integration: role of quantum medicine. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020. 34(3), 1193–1197. <https://doi.org/10.23812/20-165-L-31>.

Basar E., Bullock T.H. *Induced Rhythms in the Brain*. Textbook. Birkhauser Boston INC International Concepts. 2012. 483 pages.

Binhi V.N., Rubin A.B. Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*, 2022. 11(2), 274. <https://doi.org/10.3390/cells11020274>.

Birgersson U. *Electrical impedance of human skin and tissue alterations: PublMathematical modeling and measurements*. Karolinska Institutet. Printed by Universitetservice-AB, Ulrik Birgersson. 2012.

Bischof M. *Biophotonen – Das Licht in unseren Zellen*. Zweitausendeins. 522 pages. 2008.

Бойко В.В., Красноголовцев М.А. Квантовобиологическая теория. Харьков : Факт, 2003. 967 с.

Бойко В.В. Відгук на монографію колективу авторів О.П.Мінцер, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин» у двох томах. *Український медичний часопис*, 2022, 4(150), 111.

Brisinda D., Fenici P., Fenici R. Clinical magnetocardiography: the unshielded bet-past, present, and future. *Front Cardiovasc Med.*, 2023. 10, 1232882. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1232882>.

- Brugemann H. Bioresonance, Multiresonance Therapy (Brt: New, Forward-Looking Forms of Therapy With Ultrafine Body Energies & Environmental Signals.) Documentation on Theory and Practice, 1993, Vol. 1, 277 pages.
- Buzsáki G., Watson B.O. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012. 14(4). 345–367. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki>.
- Buzsaki G. Rhythms of the Brain. Textbook. Oxford University Press. 2011. 404 pages.
- Cao Y., Romero J., Olson J.P., Degroote M., Johnson P.D., Kieferová M., Kivlichan I.D., Menke T., Peropadre B., Sawaya N.P.D., Sim S., Veis L., Aspuru-Guzik A. Quantum Chemistry in the Age of Quantum Computing. *Chem. Rev.*, 2019. 119(19), 10856–10915. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00803>.
- Castaldo R., Montesinos L., Melillo P., James C., Pecchia L. Ultra-short term HRV features as surrogates of short term HRV: a case study on mental stress detection in real life. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 2019. 19, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0742-y>.
- Chauhan B.C., Picariello M., Pulido J., Torrente-Lujan E. Quark–Lepton Complementarity, Neutrino and Standard Model Data Predict ($\theta_{13} \text{PMNS} = 9+1-2$). *European Physical Journal.* 2007. C50, 3, 573–578.
- Чекман І.С. Квантова фармакологія новий напрям у лікуванні. *Наука та інновації*, 2010, 6, 2, 29–35.
- Chen J., McCallum R.W., Richards R. Frequency components of the electrogastrogram and their correlations with gastrointestinal contractions in humans. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 1993. 31, 60–67. <https://doi.org/10.1007/BF02446895>.
- Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig Transduct Target Ther* 8, 2023. 333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>.
- Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Nemova E.F., Ratushnyak A.S., Kucheryavenko A.S., Dolganova I.N., Xu, G., Skorobogatiy, M., Reshetov I.V., Timashev P.S., Spektor I.E., Zaytsev K.I., Tuchin V.V. Cellular effects of terahertz waves. *J. Biomed. Opt.*, 2021. 26(9), 090902. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.9.090902>.
- Ching S.S., Tan Y.K. Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J. Gastroenterol.*, 2012. 18(33), 4585–4592. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4585>.
- Clark H.R. The Cure For All Diseases. United States by New Century Press, 2011, 655pages.
- Dartsch P.C., Heimes D. Bioresonance According to Paul Schmidt (BaPS) and its Beneficial Effects on the Integrity of the Intestinal Barrier in vitro. *Adv. Bioeng Biomed. Sci. Res.*, 2022, 5(3), 180–185.
- Datta-Chaudhuri T., Zanos T., Chang E.H., Olofsson P.S., Bickel S., Bouton C., Grande D., Rieth L., Aranow C., Bloom O., Mehta A.D., Civillico G., Stevens M.M., Głowacki E., Bettinger C., Schüettler M., Puleo C., Rennaker R., Mohanta S., Carnevale D., Conde S.V., Bonaz B., Chernoff D., Kapa S., Berggren M., Ludwig K., Zanos S., Miller L., Weber D., Yoshor D., Steinman L., Chavan S.S., Pavlov V.A., Al-Abed Y., Tracey K.J. The Fourth Bioelectronic Medicine Summit «Technology Targeting Molecular Mechanisms»: current progress, challenges, and charting the future. *Bioelectron Med.*, 2021. 7(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s42234-021-00068-6>.
- Davies P.C.W. Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *BioSystems*, 2004, 78, 69–79.
- Dörfler S. Neue Lebenskraft durch Bioresonanz. Diagnose, Therapie, Lebensweise. SIMONDO Gesundheitservice. 2002. 110 pages. (Gem)
- Du X., Allwood G., Webberley K.M., Osseiran A., Wan W., Volikova A., Marshall B.J. A mathematical model of bowel sound generation. *J. Acoust. Soc. Am. Dec.*, 2018, 144(6), EL485. <https://doi.org/10.1121/1.5080528>.
- Fang Y, Meng L., Prominski A., Schaumann E.N., Seebald M., Tian B. Recent advances in bioelectronics chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 49(22). 2020. 7978–8035. <https://doi.org/10.1039/d0cs00333f>.
- Filyunova O., Nevoit G., Potyazenko M., Vainoras A. Bioelectronic Medicine for sports: justification of biophysical mechanisms and clinical feasibility of use. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*, 2023. 3, 63–72. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-3-63>.
- Gadanec L.K., Swiderski J., Apostolopoulos V., Kelaidonis K., Vidali V.P., Canko A., Moore G.J., Matsoukas J.M., Zulli A. Existence of Quantum Pharmacology in Sartans: Evidence in Isolated Rabbit Iliac Arteries. *Int. J. Mol. 2023. Sci.*, 24, 17559. <https://doi.org/10.3390/ijms242417559>.
- Gaillard M.K., Grannis P.D., Sciulli F.J. The Standard Model of Particle Physics. *Reviews of Modern Physics*, 1999, 71(2), S96–S111.
- Galldiks N., Haupt W.F. Diagnostic value of the electromyography of the extraocular muscles. *Clin. Neurophysiol.* 2008. 119(12), 2785–2788. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.08.026>.
- Ganzer P.D., Sharma G. Opportunities and challenges for developing closed-loop bioelectronic medicines. *Neural. Regen. Res.*, 2019. 14(1), 46–50. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243697>.
- Gibney S., Hicks J.M., Robinson A., Jain A., Sanjuan-Alberte P., Rawson F.J. Toward nanobioelectronic medicine: Unlocking new applications using nanotechnology. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2021. 13(3), e1693, <https://doi.org/10.1002/wnan.1693>.
- Gross J. Magnetoencephalography in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron.* 2019. 2(104). 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.001>.
- Гуляр С.О. Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцера, М.М. Потяженко, Г.В. Невойт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин. Концептуалізація». *Буковинський медичний вісник*, 2022, 3, 103.
- Gunalan A., Mattos L.S. Towards OCT-Guided Endoscopic Laser Surgery-A Review. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 11, 13(4), 677. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040677>.
- Gupta V.P. Principles and Applications of Quantum Chemistry, V.P. Gupta -Academic Press. 2016.
- Hawking S. A Brief History of Time: From the Big Bang to Black Holes. Transworld Pub.; Book Club edition, 1995, 240 pages.
- Her A.Y., Dischl D., Kim Y.H., Kim S.W., Shin E.S. Magnetocardiography for the detection of myocardial ischemia. *Front Cardiovasc Med.*, 2023. 10, 1242215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242215>.
- Hübsch T. Advanced Concepts in Particle and Field Theory, Cambridge University Press. 2023.

- Hyatt H.W., Powers S.K. Mitochondrial Dysfunction Is a Common Denominator Linking Skeletal Muscle Wasting Due to Disease, Aging, and Prolonged Inactivity. *Antioxidants*, 2021, 10, 588. <https://doi.org/10.3390/antiox10040588>.
- Kanashiro A., Shimizu Bassi G., de Queiróz Cunha F., Ulloa L. From neuroimmunomodulation to bioelectronic treatment of rheumatoid arthritis. *Bioelectron. Med. (Lond.)*, 2018. 1(2), 151–165. <https://doi.org/10.2217/bem-2018-0001>.
- Kane N.M., Oware A. Nerve conduction and electromyography studies. *J Neurol.*, 2012. 259(7), 1502–1508. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6497-3>.
- Kenneth M.M. Jr. Using Quantum Mechanical Approaches to Study Biological Systems. *Acc. Chem. Res.*, 2014. 47(9), 2804–2811.
- Keynes R. Patterning spinal nerves and vertebral bones. *J. Anat.*, 2018. 232(4), 534–539. <https://doi.org/10.1111/joa.12714>.
- Kinder M.V., van Waalwijk van Doorn E.S., Gommer E.D., Janknegt R.A. A non-invasive method for bladder electromyography in humans. *Arch Physiol Biochem.*, 1998, 106(1), 2–11. <https://doi.org/10.1076/apab.106.1.2.4393>.
- Kirsever E., Kiziltan H.S., Yilmaz R. Palliative effects of bioresonance therapy with or without radiotherapy or chemotherapy on cancer patients. *International Journal of Radiation Research*. 2022. 20(1), 43–48. <https://doi.org/10.52547/ijrr.20.1.7>.
- Колбун М.Д. Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцер, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин. Концептуалізація», том 1. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Бюлетень Української медичної стоматологічної академії*, 2022, 2(22), 134–135.
- Kooloos J.G., Vorstenbosch M.A. A tool for teaching three-dimensional dermatomes combined with distribution of cutaneous nerves on the limbs. *Anat. Sci. Educ.*, 2013. 6(4), 277–280. <https://doi.org/10.1002/ase.1354>.
- Levin M. Endogenous bioelectrical networks store non-genetic patterning information during development and regeneration. *J. Physiol.*, 2014. 592(11), 2295–2305. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271940>.
- Levin M. Bioelectric signaling: Reprogrammable circuits underlying embryogenesis, regeneration, and cancer. *Cell*. 2021. 184(8), 1971–1989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.034>.
- Luis A.V., Marimán A., Ramos B., Silva M.J., Del Campo A. Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. *Mitochondrion.*, 2022, 63, 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.12.006>.
- Malmivuo J., Plonsey R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. NY: Oxford University Press. 1995. 641 pages.
- Marais A., Adams B., Ringsmuth A.K., Ferretti M., Gruber J.M., Hendriks R., Schuld M., Smith S.L., Sinayskiy I., Krüger T.P.J., Petruccione F., van Grondelle R. The future of quantum biology. *J. R. Soc. Interface*, 2018, 15(148), 20180640. <https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0640>.
- Marcia S., Saba L. *Radiofrequency Treatments on the Spine*. Springer International Publishing. 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41462-1>.
- Mehra J. Quantum Mechanics and the Explanation of Life: The inclusion of human consciousness in quantum physics recognizes mind as the primary reality: Will a new science arise that can harmonize quantum physics and biology? *American Scientist*, 2021, 61(6), 722–728.
- Mintser O., Potyazhenko M., Vainoras A., Bumblyte I.A., Nevoit G. Informational analytical representations of the Magneto-electrochemical Theory of metabolism, life and health. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 2022, 7, 6, 232–246. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.232>.
- Mintser O.P., Potyazhenko M.M., Nevoit G.V. Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the development of methodology and prospects are at the present scientific stage. *Wiadomości Lekarskie*, 2019, 5(II), 1117–1121. <https://doi.org/10.36740/WLEK201905231>.
- Мінцер О.П., Потяженко М.М., Невоїт Г.В. Магнітоелектрохімічна теорія метаболізму. *Концептуалізація*. Том 1 : монографія : у 2-х т. Київ – Полтава: Інтермедсервіс, 2021. 351 с.
- Mintser O., Potyazhenko M., Nevoit G. Informational analytical representations of the magneto-electrochemical theory of life and health. *Journal of Applied Interdisciplinary Research*. 2023. 2. 91–98.
- Мінцер О.П., Невоїт Г.В., Потяженко М.М. Мітохондріальна дисфункція у загальному континуумі неінфекційних захворювань із позиції системної медицини. Частина I. Огляд літератури і результати теоретичного дослідження. *Український медичний часопис*, 2022. 1, 67–74. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227281>.
- Mintser O.P., Semenets V.V., Potyazhenko M.M., Podpruzhnykov P.M., Nevoit G.V. The study of the electromagnetic component of the human body as a diagnostic indicator in the examination of patients with Non-Communicable diseases: problem statement. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. 6(73), 1279–1283. <https://doi.org/10.36740/WLEK202006139>.
- Muresan D., Salcudean A., Sabau D.C., Bodo C.R., Gabos Grecu I. Bioresonance therapy may treat depression. *J. Med. Life*. 2021. 14(2), 238–242. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0008>.
- Muresan D., Voidăzan S., Salcudean A., Bodo C.R., Grecu I.G. Bioresonance, an alternative therapy for mild and moderate depression. *Exp. Ther. Med.*, 2022, 23(4), 264. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11190>.
- Nevoit G., Filiunova O., Potyazhenko M., Mintser O., Bumblyte I.A., Vainoras A. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: towards the concept of Bioelectronic Medicine. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 2023, 6, 2, 49–66. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23867>.
- Nevoit G., Bumblyte I.A., Potyazhenko M., Mintser O., Vainoras A. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of biophotons. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 2023, 1(6), 1–15. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23443>.
- Nevoit G., Bumblyte I.A., Potyazhenko M., Mintser O. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of water. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2022, 2(5), 45–57. <https://doi.org/10.21595/chs.2022.23089>.

Nevoit G., Bumblyte I.A., Potyazhenko M., Mintser O. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of cell membranes. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 2022, 1(5), 22–34. <https://doi.org/10.21595/chs.2022.22787>.

Nevoit G., Filiunova O., Potyazhenko M., Mintser O., Bumblyte I.A., Vainoras A. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: towards the concept of Bioelectronic Medicine. *Journal of Complexity in Health Sciences*, 2023, 6(2), 49–66. <https://doi.org/10.21595/chs.2023.23867>.

Невойт Г.В. Магнітоелектрохімічна концепція обміну речовин: постулати і основні висновки. Частина 1. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Бюлетень Української медичної стоматологічної академії*, 2021. 1(21), 203–209. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.203>.

Невойт Г.В. Магнітоелектрохімічна концепція обміну речовин: постулати і основні висновки. Частина 2. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Бюлетень Української медичної стоматологічної академії*, 2021. 2(21), 229–233. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.203>.

Nevoit G.V., Potyazhenko M.M., Mintser O.P., Babintseva L.Yu. Electro-photonic Emission Analysis and Hardware-software Recording of Heart Rate Variability during an Objective Structured Clinical Examination. *World of Medicine and Biology*, 2020, 74(4), 107–111. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-107-111>.

Niggli H.J. Biophotons: Ultraweak Light Impulses Regulate Life Processes in Aging., *J. Gerontol. Geriat. Res.*, 2014, 3, 2. <https://doi.org/10.4172/2167-7182.1000143>.

Nowak R. *Theoretical Concepts of Quantum Mechanics*, Scitus Academics. 2017.

Olofsson P.S., Tracey K.J. Bioelectronic medicine: technology targeting molecular mechanisms for therapy. *J. Intern. Med.* 2017, 282(1), 3–4. <https://doi.org/10.1111/joim.12624>.

Paganini P. *Fundamentals of Particle Physics: Understanding the Standard Model*, Cambridge University Press. 2023.

Peacock K.A. *The Quantum Revolution*, Greenwood: Publishing Group. 2008.

Popp F.A. *Die Botschaft der Nahrung. Zweitausendeins*, 181 pages. 2005.

Popp F.-A., Li K.H., Gu Q. *Recent Advances in Biophoton Research and its Applications*, World Scientific Publishing – Singapore. 1992.

Потязженко М.М., Невойт А.В. Енергетична система людини у світлі сучасних фізикобіологічних знань, концепцій і гіпотез. *Український медичний часопис*, 2019. 4(II), 24–29. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.132.161372>.

Rackaityte E., Lynch S.V. The human microbiome in the 21st century. *Nat. Commun.*, 2020, 1, 5256. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18983-8>.

Rayi A., Murr N.I. *Electroencephalogram*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.

Rüschenschmidt H., Volk G.F., Anders C., Guntinas-Lichius O. Electromyography of Extrinsic and Intrinsic Ear Muscles in Healthy Proband and Patients with Unilateral Postparalytic Facial Synkinesis. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1), 121. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010121>.

San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants*, 2023, 12, 782. <https://doi.org/10.3390/antiox12040782>.

Sevcencu C. Single-interface bioelectronic medicines-concept, clinical applications and preclinical data. *J. Neural. Eng.* 2022. 19(3). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac6e08>.

Shimura M., Mizumoto A., Xia Y. Multipoint surface electromyography measurement using bull's-eye electrodes for wide-area topographic analysis. *J. Physiol. Anthropol.* 2023. 42, 24. <https://doi.org/10.1186/s40101-023-00342-3>.

Sikdar S., Srbely J., Shah J., Assefa Y., Stecco A., DeStefano S., Imamura M., Gerber L.H. A model for personalized diagnostics for non-specific low back pain: the role of the myofascial unit. *Front. Pain. Res. (Lausanne)*. 2023, 4, 1237802. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1237802>.

Sindhvani S., Chan W.C.W. Nanotechnology for modern medicine: next step towards clinical translation. *J. Intern. Med.*, 2021, 290(3), 486–498. <https://doi.org/10.1111/joim.13254>.

Singh A.K., Awasthi R., Malviya R. Bioelectronic medicines: Therapeutic potential and advancements in next-generation cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2022. 1877(6), 188808. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188808>.

Soufineyestani M., Dowling D., Khan A. *Electroencephalography (EEG) Technology Applications and Available Devices*. *Appl. Sci.*, 2020, 10, 7453. <https://doi.org/10.3390/app10217453>.

Stefanov M. Primo Vascular System: Before the Past, Bizarre Present and Peek After the Future. *J. Acupunct Meridian Stud.* 2022. 15(1), 61–73. <https://doi.org/10.51507/j.jams.2022.15.1.61>.

Suissa J.S., Friedman W.E. From cells to stems: the effects of primary vascular construction on drought-induced embolism in fern rhizomes. *New Phytol.*, 2021, 232, 2238–2253. <https://doi.org/10.1111/nph.17629>.

Sylver N. *The Rife Handbook of Frequency Therapy and Holistic Health Hardcover*, Desert Gate. 2011. 768 pages.

Szilard L. On the decrease of entropy in thermodynamic system by intervention of intelligent beings. *Zeitschrift für Physik*, 1929, 53, 840e856.

Toybe S., Sagava T., Ueda M., Mueyuki E., Sano M. Experimental demonstration of information-to-energy conversion and validation of the generalized Jarzynski equality. *Nature Physics*, 2010, 6, 988e992.

Trofè A., Piras A., Muehsam D., Meoni A., Campa F., Toselli S., Raffi M. Effect of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) on Muscular Activation during Cycling: A Single-Blind Controlled Pilot Study. *Healthcare (Basel)*. 2023. 11(6). 922. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060922>.

Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr. Rev.*, 2012. 70, 1, S38–44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>.

VanWijk R. Bio-photons and Bio-communication. *Journal of Scientific Exploration*, 2001. 15, 2, 183–197.

- Vértesi C. Infectious Disease Treatment with Radio Frequency Resonance. Washington: Alterra. 2004. 316 pages.
- Vertesi C. The Use of Radiofrequency in the Medicine. Revised by Dr. K Eszto. Budapest. 2010. 655 pages. URL:
- Vodyanoy V, Pustovyy O., Globa L., Sorokulova I. Primo-Vascular System as Presented by Bong Han Kim. Evid. Based Complement Alternat. Med., 2015, 361974. <https://doi.org/10.1155/2015/361974>.
- Wells J.D. Discovery Beyond the Standard Model of Elementary Particle Physics, In Springerbriefs in Physics Ser.; Springer: Nature Switzerland AG. 2020.
- Whitman P.A., Launico M.V., Adigun O.O. Anatomy, Skin, Dermatomes. [Updated 2023 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535401/>.
- Wild C. Bioresonance therapy for allergies, atopic dermatitis, non-organic gastrointestinal complaints, pain and rheumatic diseases: Systematic Review. Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, Vienna. 2009. 26 Pages.
- Will R.D. Terapia de biorresonancia. La medicina del siglo XXI Ediciones Obelisco S.L. 2003.
- Won S.M., Song E., Reeder J.T., Rogers J.A. Emerging Modalities and Implantable Technologies for Neuromodulation. Cell, 2020, 181(1), 115–135. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.054>.
- Wu M., Luan L., Pranata A., Witchalls J., Adams R., Bousie J., Han J. Is high intensity laser therapy more effective than other physical therapy modalities for treating knee osteoarthritis? A systematic review and network meta-analysis. Front. Med. (Lausanne), 2022, 9, 956188. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.956188>.
- Yamanouchi K. Quantum Mechanics of Molecular Structures, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2016.
- Yang Y., Cui T., Li D., Ji S., Chen Z., Shao W., Liu H., Ren T.-L. Breathable Electronic Skins for Daily Physiological Signal Monitoring. Nano-Micro Lett., 2022, 14, 161. <https://doi.org/10.1007/s40820-022-00911-8>.
- Yip M., Madl P. The Light of Life – Biophotonics. 2006. 6, 303-311. URL: biophysics.sbg.ac.at/home.htm.
- Zhang S., Chhetry A., Abu Z.Md., Sharma S., Park C., Yoon S., Park J.Y. On-skin ultrathin and stretchable multifunctional sensor for smart healthcare wearables. npj Flex Electron, 2022, 6, 11. <https://doi.org/10.1038/s41528-022-00140-4>.
- Ждан В.М., Кайдашев І.П., Невоїт Г.В. Психосоматичні розлади в практиці лікаря-інтерніста : навчально-методичний посібник. Полтава : Вікпринт, 2011. 344 с.

REFERENCES

- Alway, S.E., Paez, H.G., & Pitzer, C.R. (2023). The Role of Mitochondria in Mediation of Skeletal Muscle Repair. *Muscles*. 2, 119–163. Doi:10.3390/muscles2020011.
- Binhi, V.N., & Rubin, A.B. (2022). Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research. *Cells*. 11(2), 274. Doi: 10.3390/cells11020274.
- Bischof, M. (2008). Biophotonen – Das Licht in unseren Zellen. Zweitausendeins. 522 pages [in German].
- Bordoni, B., & Simonelli, M. (2018). The Awareness of the Fascial System. *Cureus*. 10, 10, e3397. Doi: 10.7759/cureus.3397.
- Cai, D.C., Chen, C.Y., & Lo, T.Y. (2022). Foot Reflexology: Recent Research Trends and Prospects. *Healthcare (Basel)*. 11(1), 9. Doi: 10.3390/healthcare11010009.
- Casanova, A., Wevers, A., Navarro-Ledesma, S., Pruijboom, L. (2023). Mitochondria: It is all about energy. *Front Physiol*. 14, 1114231. Doi: 10.3389/fphys.2023.1114231.
- Chang, J., Fisch, J., & Popp, F.A. (1998). Biophotons. Springer Science & Business Media, 414 pages.
- Chen, X., Ji, Y., Liu, R., Xucheng Zhu, X., Wang, K., Yang, X., Liu, B., Gao, Z., Huang, Y., Shen, Y., Liu, H. & Sun, H. (2023). Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy. *J. Transl. Med.* 21, 503. Doi:10.1186/s12967-023-04369-z.
- Cifra, M., Fields, J.Z., & Farhadi, A. (2011). Electromagnetic cellular interactions. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 105, 3, 223–246. Doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.07.003.
- Cifra, M., Van Wijk, E., Koch, H., Bosman, S., & Van Wijk, R. (2007). Spontaneous ultraweak photon emission from human hands is time dependent. *Radioengineering*. 16, 2, 15e19.
- Dorfer, L., Moser, M., Bahr, F., Spindler, K., Egarter-Vigl, E., Giullén, S., Dohr, G., & Kenner, T. (1999). A medical report from the stone age? *The Lancet*. 354, 9183, 1023–1025. Doi: 10.1016/S0140-6736(98)12242-0.
- Dorfer, L., Moser, M., Spindler, K., Bahr, F., Egarter-Vigl, E., & Dohr, G. (1998). 5200-Year-old acupuncture in central Europe? *Science*. 282, 5387, 242–243.
- Fujiwara, S., & Yu, S.B. (1967). Bonghan theory' morphological studies. *Igaku no Ayumi*. 60, 567–577.
- Gremminger, V.L., Harrelson, E.N., Crawford, T.K., Adrienne Ohler, A., Schulz, L.C., Rector, R.S., & Phillips, C.L. (2021). Skeletal muscle specific mitochondrial dysfunction and altered energy metabolism in a murine model (oim/oim) of severe osteogenesis imperfecta. *Mol. Genet. Metabol.* 4(132), 244–253. Doi:10.1016/j.yimgme.2021.02.004.
- Guntinas-Lichius, O., Prengel, J., Cohen, O., Mäkitie, A.A., Vander Poorten, V., Ronen, O., Shaha, A., & Ferlito, A. (2022). Pathogenesis, diagnosis and therapy of facial synkinesis: A systematic review and clinical practice recommendations by the international head and neck scientific group. *Front. Neurol.* 13, 1019554. Doi: 10.3389/fneur.2022.1019554.
- Hosseini, M.A., Tian, Y.Y., Huang, T., Zhang, Y.Q., Che, Y.Z., & Zhang, W.B. (2011). Finding a novel threadlike structure on the intra-abdominal organ surface of small pigs by using in vivo trypan blue staining. In: Soh KS, Kang KA, Harrison D, editors. The Primo Vascular System. New York, NY, USA: Springer, pp. 63–70.
- Huang, X., Du, C., Zhou, Y., Jiang, C., Pu, X., Liu, W., Hu, W., Chen, H., & Wang, Z.L. (2016). Piezo-Phototronic Effect in a Quantum Well Structure. *ACS Nano*. 10, 5, 5145–52. Doi: 10.1021/acsnano.6b00417.
- Jing, H.D.N., & Wen, S. (1963). Simple Questions of the Inner Classic of the Yellow Emperor, Publishing House of the People's Hygiene, Beijing, China. University of California Press, 1560 pages.

- Kang, K.A. (2016). Chronological Review on Scientific Findings of Bonghan System and Primo Vascular System. *Adv. Exp. Med. Biol.* 923, 301–309. Doi: 10.1007/978-3-319-38810-6_40.
- Kang, K.A. (2022). Bonghan (primo vascular) system, elucidated by Bong Han Kim: Kim's findings, later verifications, new findings, and prospective. *Precision and Future Medicine.* 6(2), 117–137. Doi: 10.23838/pfm.2022.00030.
- Kellner, G. (1966). Bau und Funktion der Haut. *Dtsch Zschr Akup.* 15, 1–31 [in Germany].
- Kim, B.H. (1962). Study on the reality of acupuncture meridians. *Journal of Jo Sun Medicine.* 9, 5–13.
- Kim, B.H. (1963). On the acupuncture meridian system. *Journal of Jo Sun Medicine.* 90, 6–35.
- Kim, B.H. (1963). On the Kyungrak System. *Journal of the Academy of Medical Science of the Democratic People'S Republic of Korea.* 90, 1–41.
- Kim, B.H. (1964). On the Kyungrak System, Foreign Language Publishing House, Pyongyang, North Korea, 41 pages.
- Kim, B.H. (1965). Kyungrak System and Sanal Theory, Medical Literature, Medical Science Press, Pyongyang, North Korea.
- Kim, B.H. (1965). Sanal and hematopoiesis. *Journal of Jo Sun Medicine.* 108, 1–6.
- Kim, B.H. (1965). Sanal theory. *Journal of Jo Sun Medicine.* 108, 39–62.
- Kim, B.H. (1965). The Kyungrak system. *Journal of Jo Sun Medicine.* 108, 1–38.
- Kim, J., Kim, Y., Lee, Y.J., Kobayashi, M., Tsutsumi, Y., Kondo, R., Seung, K.L., & Soh, K.S. (2007). Spontaneous ultraweak photon emission during the cell population of culture HeLa cell line. *J. Health. Sci.* 53, 4, 481e485.
- Kim, H.G. (2022). Achievements of PVS (Primo Vascular System) Research from a Historical Perspective. *J. Acupunct. Meridian Stud.* 15(1), 50–60. Doi: 10.51507/j.jams.2022.15.1.50.
- Kim, J., Jung, J., & Potroz, M. (2011). Summary of Bong-Han Kim's publications. In: Soh KS, Kang KA, Harrison D, editors. *The Primo Vascular System.* New York, NY, USA: Springer; 2011. pp. 7–17.
- Kobayashi, M., Kikuchi, D., & Okamura, H. (2009). Imaging of ultraweak spontaneous photon emission from human body displaying diurnal rhythm. *PLoS ONE.* 4, 7, e6256. Doi: 10.1371/journal.pone.0006256.
- Kobayashi, M., & Inaba, H. (2000). Photon statistics and correlation analysis of ultraweak light originating from living organisms for extraction of biological information. *Appl. Opt.* 39, 183–192. Doi:10.1364/AO.39.000183.
- Kobayashi, M., Iwasa, T., & Tada, M. (2016). Polychromatic spectral pattern analysis of ultra-weak photon emissions from a human body. *J. Photochem. Photobiol. B.* 159, 186–190. Doi:10.1016/j.jphotobiol.2016.03.037.
- Kumar, S.K., Srinivasan, T.M., Nagendra, H.R., & Marimuthu, P. (2016). Electrophotonic Imaging Based Analysis of Diabetes. *Int. J. Complement. Alt. Med.*, 4, 5, 00134. Doi:10.15406/ijcam.2016.04.00134.
- Kwon, J.H., Baik, K.Y., Lee, B.C., Soh, K.S., Lee, N.J., & Kang, C.J. (2007). Scanning probe microscopy study of microcells from the organ surface Bonghan corpuscle. *Appl. Phys. Lett.* 90, 173903, 1e3.
- Kwon, B.S., Chang, M.H., Yu, S.S., Lee, B.C., Ro, J.Y., & Hwang, S. (2012). Microscopic nodes and ducts inside lymphatics and on the surfaces of internal organs are rich in granulocytes and secretory granules. *Cytokine.* 60, 2, 587–592. Doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.016.
- Lee, B.C., Kim, H.B., Sung, B., Kim, K.W., Sohn, J., Son, B., Chang, B.-J., & Soh, K.-S. (2011). Network of endocardial vessels. *Cardiology.* 118, 1e7. Doi:10.1159/000323844.
- Lee, B.-C., Yoo, J.S., Ogay, V., Kim, K.W., Dobberstein, H., Soh, K.-S., & Chang, B.-S. (2007). Electron microscopic study of novel threadlike structures on the surfaces of mammalian organs. *Microscopy Research and Technique.* 70, 1, 34–43. Doi:10.1002/jemt.20383.
- Lee, C., Seol, S.K., Lee, B.C., Hong, Y.K., Je, J.H., & Soh, K.S. Alcian blue staining method to visualize Bonghan threads inside large caliber lymphatic vessels and X-ray microtomography to reveal their microchannels. *Lymphat. Res. Biol.* 2006;4:181e190.
- Lee, B.-C., Baik, K.Y., Johng, H.-M., Nam, T.J., Lee, J., Sung, B., Choi, C., Park, W.-H., Park, E.-S., Park, D.-H., Yoon, Y.-S., & Soh, K.-S. (2004). Acridine orange staining method to reveal the characteristic features of an intravascular threadlike structure. *Anatomical Record. B.* 2004;278(1):27–30. Doi:10.1002/ar.b.20018.
- Levin, M. (2014). Endogenous bioelectrical networks store non-genetic patterning information during development and regeneration. *J. Physiol.* 592(11), 2295–2305. Doi: 10.1113/jphysiol.2014.271940.
- Levin, M. (2021). Bioelectric signaling: Reprogrammable circuits underlying embryogenesis, regeneration, and cancer. *Cell.* 184(8), 1971–1989. Doi: 10.1016/j.cell.2021.02.034.
- Li, Y., Li, N., Liu, W., Prominski, A., Kang, S., Dai, Y., Liu, Y., Hu, H., Wai, S., Dai, S., Cheng, Z., Su, Q., Cheng, P., Wei, C., Jin, L., Hubbell, J.A., Tian B., & Wang, S. (2023). Achieving tissue-level softness on stretchable electronics through a generalizable soft interlayer design. *Nat. Commun.* 14, 4488. Doi:10.1038/s41467-023-40191-3.
- Madl, P. (2006). Biophotonics or the light of life. Lecture Series: Block I/IV – Biophysics in Life Sciences. *Of Physics & Biophysics.* University of Salzburg Dep.
- Malina, C., Di Bartolomeo, F., Kerkhoven, E.J., & Nielsen, J. (2021). Constraint-based modeling of yeast mitochondria reveals the dynamics of protein import and iron-sulfur cluster biogenesis. *iScience.* 24(11), 103294. Doi: 10.1016/j.isci.2021.103294.
- McClave, S.A., & Snider, H.L. (2001). Dissecting the energy needs of the body. *Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care.* 4, 2, 143–147. Doi: 10.1097/00075197-200103000-00011.
- McTiernan, A., Friedenreich, C.M., Katzmarzyk, P.T., Powell, K.E., Macko, R., Buchner, D., Pescatello, L.S., Bloodgood, B., Tennant, B., & Vaux-Bjerke, A. (2019). Physical activity in cancer prevention and survival: A systematic review. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 51, 1252. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001937.
- Mintser, O., Potyazhenko, M., & Nevoit, G. (2023). Informational analytical representations of the magneto-electrochemical theory of life and health. *Journal of Applied Interdisciplinary Research.* 2, 91–98. Doi: https://doi.org/10.25929/38d5-p759.

- Mintser, O.P., Potyazhenko, M.M. & Nevoit, G.V. (2021). Magneto-electrochemical Theory of Metabolism. Volume 1 Conceptualization, monograph. in 2 volumes, Kyiv-Poltava: Interservice, 351 pages [in Ukrainian].
- Mintser, O.P., Semenets, V.V., Potyazhenko, M.M., Podpruzhnykov, P.M., & Nevoit G.V. (2020). The study of the electromagnetic component of the human body as a diagnostic indicator in the examination of patients with Non-Communicable diseases: problem statement. *Wiadomości Lekarskie*. 6(73), 1279–1283. Doi: 10.36740/WLek202006139.
- Myers, T.W. (2020). *Anatomy Trains. Myofascial Meridians for Manual Therapists and Movement Professionals*. 4th edition, Elsevier, 378 pages.
- Nevoit, G., Bumblyte, I.A., Potyazhenko M. & Mintser, O. (2022). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of water. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2(5), 45–57. Doi: org/10.21595/chs.2022.23089.
- Nevoit, G., Bumblyte, I.A., Potyazhenko, M. & Mintser, O. (2022). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of cell membranes. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 1(5), 22–34. Doi: org/10.21595/chs.2022.22787.
- Nevoit, G., Bumblyte, I.A., Potyazhenko, M., Mintser, O., & Vainoras, A. (2023). Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of biophotons. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 1(6), 1–15. Doi:10.21595/chs.2023.23443.
- Nevoit, G.V. (2021). Magnitoelektrohimična kontseptsiya obminu rečovin: postulate i osnovni visnovki. Chastina 2. [Magneto-electrochemical concept of metabolism: postulates and main conclusions. Part 2.] *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2(21), 229–233. Doi: 10.31718/2077-1096.21.1.203 [in Ukrainian].
- Nevoit, G.V., Potyazhenko, M., & Mintser, O. (2021). Systemic dependences of changes in body composition with the progression of non-communicable diseases. *The world of medicine and biology*. 3, 77, 132–137. Doi:10.26724/2079-8334-2021-3-77-132-137.
- Nevoit, G.V., Mintser, O.P., Potyazhenko, M.M., & Babintseva, L.Yu. (2021). Electro-photonic emission analysis in functionally health respondents and patients with non-communicable diseases. *Wiadomości Lekarskie*. 6, 74, 1439–1444. Doi: 10.36740/WLek202106128.
- Nevoit, G.V., Potyazhenko, M.M., Mintser, O.P., & Babintseva, L.Yu. (2020). Electro-photonic Emission Analysis and Hardware-software Recording of Heart Rate Variability during an Objective Structured Clinical Examination. *World of Medicine and Biology*. 74, 4, 107–111. Doi:10.26724/2079-8334-2020-4-74-107-111.
- Niggli, H.J. (2014). Biophotons: Ultraweak Light Impulses Regulate Life Processes in Aging., *J. Gerontol. Geriat. Res.*, 3, 2. Doi:10.4172/2167-7182.1000143.
- Niggli, H.J., Tudisco, S., Lanzanò, L., Applegate, L.A., Scordino, A., & Musumeci, F. (2008). Laser-ultraviolet-A-induced ultraweak photon emission in human skin cells: A biophotonic comparison between keratinocytes and fibroblasts. *Indian J. Exp. Biol*. 46, 358–363.
- Okabe, T. (2024). Evolutionary origins of Fibonacci phyllotaxis in land plants. *Heliyon*. 10(6), e27812. Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27812.
- Park, S.Y., Gifford, J.R., Andtbacka, R.H., Trinity, J.D., Hyngstrom, J.R., Garten, R.S., Diakos, N.A., Ives, S.J., Dela, F., Larsen, S., Drakos, S., & Richardson, R.S. (2014). Cardiac, skeletal, and smooth muscle mitochondrial respiration: are all mitochondria created equal? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 307, 3, H346-52. Doi: 10.1152/ajpheart.00227.2014.
- Park, S.H. (2009). Bioelectrical Study of Bonghan System. In: Ph.D.dissertation. Seoul: Seoul National University.
- Popp, F.A. (2005). *Die Botschaft der Nahrung. Zweitausendeins*, 181 pages [in German].
- Popp, F.A. (2006). Coupling of Fröhlich-modes as a basis for biological regulation. In: Hyland, G.J., Rowlands, P. (Eds.), Herbert Fröhlich, FRS, a Physicist Ahead of His Time: a Centennial Celebration of His Life and Work. University of Liverpool.
- Popp, F.-A., Li, K.H., & Gu Q. (1992). *Recent Advances in Biophoton Research and its Applications*, World Scientific Publishing – Singapore.
- Popp, F.A., Nagl, W., Li, K.H., Scholz, W., Weingärtner, O., & Wolf, R. (1984). Biophoton emission. New evidence for coherence and DNA as source. *Cell Biophys*. 6, 33–52.
- Potyazhenko, M.M. & Nevoit, G.V. (2019). Energeticheskaya sistema cheloveka v svete sovremennyih fiziko-biologicheskikh znaniy, kontseptsiy, gipotez [The energy system of humans in the world contains current physical and biological knowledge, concepts, hypotheses]. *Ukrainian medical journal*, 4(II), 24–29. Doi: 10.32471/umj.1680-3051.132.161372 [in Ukrainian].
- Runge, N., Aina, A., & May, S. (2022). The Benefits of Adding Manual Therapy to Exercise Therapy for Improving Pain and Function in Patients With Knee or Hip Osteoarthritis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J. Orthop. Sports Phys. Ther*. 52(10), 675–A13. Doi: 10.2519/jospt.2022.11062.
- Salari, V., Valian, H., Bassereh H., Bókkon, I., & Barkhordari, A. (2015). Ultraweak Photon Emission in the Brain. *J. Integr. Neurosci*. 14, 419–429. Doi.org/10.1142/S0219635215300012.
- San-Millán, I. (2023). The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants*. 12, 782. Doi: 10.3390/antiox12040782.
- Scaletta, C., Popp, F.A., Niggli, H.J., Applegate, L.A., & Yan, Yu. (2001). UV-induced DNA damage and ultraweak photon emission in human fibroblastic skin cells: parameters to trigger intra- and extra-cellular photobiostimulation. *Trends in Photochemistry & Photobiology*. 8, 53–65.
- Schlebusch, K.-P., Maric-Oehler W., & Popp F.-A. (2005). Biophotonics in the infrared spectral range reveal acupuncture meridian structure of the body. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 11, 1, 171–173. Doi: 10.1089/acm.2005.11.171.

- Schnorrenberger, C. (1996). Morphological foundations of acupuncture: an anatomical nomenclature of acupuncture structures. *Acupuncture in Medicine*. 14, 2, 89–103.
- Schnorrenberger, C. (2005). An interpretation of fundamental ideographs of Chinese medicine. Erroneous Western translations of basic Chinese medical characters reduce the significance of the German Gerac-studies ('Modellvorhaben'). *Chweizerische Zeitschrift fur Ganzheitsmedizin*. 17, 3, 150–156.
- Schnorrenberger, C. (2008). Anatomical roots of Chinese medicine and acupuncture. *Anatomie-Eine Historische Grundlage der Chinesischen Medizin und Akupunktur*. 20, 3, 163–171.
- Scholkmann, F., Shen, Y., & Ryu, P.D. (2019). Microscopic detection of a red thread-like structure inside primo vessels and primo nodes from the intestine surface of rats. *Matters (Zur)*. Available from: <https://doi.org/10.5167/uzh-177094>.
- Soh K.-S., Kang K.A., & Ryu Y.H. (2013). 50 years of Bong-Han theory and 10 years of primo vascular system. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013, ID 587827. Doi: 10.1155/2013/587827.
- Soh, K.S. (2004). Bonghan duct and acupuncture meridian as optical channel of biophoton. *Journal of the Korean Physical Society*. 45, 1196e1198.
- Soh, K.-S. (2009). Bonghan circulatory system as an extension of acupuncture meridians. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2(2), 93–106. Doi: 10.1016/S2005-2901(09)60041-8.
- Soh, K.-S., Kang K.A., & Harrison, D.K. (2011). *The Primo Vascular System: Its Role in Cancer and Regeneration*. New York, NY, USA: Springer, 338 pages.
- Song, N., Mei, S., Wang, X., Hu, G., & Lu, M. (2024). Focusing on mitochondria in the brain: from biology to therapeutics. *Transl Neurodegener*. 13, 23. Doi:10.1186/s40035-024-00409-w.
- Stefanov, M. (2012). Critical review and comments on BH Kim's work on the primo vascular system. *J. Acupunct. Meridian. Stud.* 5, 241e247. Doi:10.1016/j.jams.2012.07.008.
- Stefanov, M. (2022). Primo Vascular System: Before the Past, Bizarre Present and Peek After the Future. *J Acupunct Meridian Stud*. 2022 Feb 28;15(1):61–73. Doi: 10.51507/j.jams.2022.15.1.61.
- Stefanov, M., Potroz, M., & Kim, J. (2013). The Primo Vascular System as a new anatomic system. *J. Acupunct. Meridian Stud.* 6, 6, 331–338. Doi:10.1016/j.jams.2013.10.001.
- Stefanov, M., & Kim, J. (2015). Visualizing the peripheral Primo Vascular System in mice skin by using the polymer. *Mercor. J. Pharmacopuncture*. 18, 3, 75–79. Doi: 10.3831/KPI.2015.18.028.
- Sun, M., Van Wijk, E., Koval, S., Van Wijk, R., He, M., Wang, M., Hankemeier, T., & Van der Greef, J. (2017). Measuring ultra-weak photon emission as a non-invasive diagnostic tool for detecting early-stage type 2 diabetes: a step toward personalized medicine. *J. Photochem. Photobiol. B*. 166, 86–93. Doi:org/10.1016/j.jphotobiol.2016.11.013.
- Tinsley, J.N., Molodtsov, M.I., & Prevedel, R. (2016). Direct Detection of a Single Photon by Humans. *Nat. Commun.* 7, 12–17. Doi:10.1038/ncomms12172.
- Tsuchida, K., & Kobayashi, M. (2020). Oxidative stress in human facial skin observed by ultraweak photon emission imaging and its correlation with biophysical properties of skin. *Sci. Rep.* 10, 9626. Doi:10.1038/s41598-020-66723-1.
- Usui, S., Tada, M., & Kobayashi, M. (2019). Non-invasive visualization of physiological changes of insects during metamorphosis based on biophoton emission imaging. *Sci. Rep.* 9, 1, pp. 8576. Doi:org/10.1038/s41598-019-45007-3.
- Van Wijk, E., Kobayashi, M., Van Wijk, R., & van der Greef, J. (2013). Imaging of Ultra-Weak Photon Emission in a Rheumatoid Arthritis Mouse Model. *PLoS ONE*. 8, 12, e84579. Doi: 10.1371/journal.pone.0084579.
- Van Wijk, R. (2014). *Light in shaping life – Biophotons in biology and medicine*. Geldermalsen: Meluna Research, 419 pages.
- Van Wijk, R., & Shen, X. (2005). *Biophotonics: Optical Science and Engineering for the 21st Century*. Springer New York, NY, 222 pages. Doi:10.1007/b106475.
- Van Wijk, R., Van Wijk, E.P.A., Pang, J., Yang, M., Yan, Y., & Han, J. (2020). Integrating Ultra-Weak Photon Emission Analysis in Mitochondrial Research. *Front. Physiol.* 11, 717. Doi.org/10.3389/fphys.2020.00717.
- VanWijk, R. (2001). Bio-photons and Bio-communication. *Journal of Scientific Exploration*. 15, 2, 183–197.
- Vodyanoy, V., Pustovyy, O., Globa, L., & Sorokulova, I. (2015). Primo-Vascular System as Presented by Bong Han Kim. *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* 2015, 361974. Doi: 10.1155/2015/361974.
- Whatley, J., Perkins, J., & Samuel, C. (2022). Reflexology: Exploring the mechanism of action. *Complement Ther. Clin Pract.* 48, 101606. Doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101606.
- WHO. Traditional Medicine Global Summit 2023 meeting report: Gujarat Declaration. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/traditional-medicine/who_tm_summit_meeting_report_gujarat_declaration.pdf?sfvrsn=4a816abb_1&download=true
- Wijk, E., Groeneveld, M., Greef, J., & Wijk, R. (2011). Unusual optical properties of collagen and implication for the primo-vascular system. In: Soh K.S., Kang K.A., Harrison D., eds. *The primo vascular system, its role in cancer and regeneration*. New York: Springer, p. 235e241.
- Yip, M., & Madl P. (2006). The Light of Life. *Biophotonics*. 6, 303–311.
- Zaina, F., Côté P., Cancelliere C., Di Felice, F., Donzelli, S., Rauch, A., Verville, L., Negrini, S., & Nordin M. (2023). A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Persons With Non-specific Low Back Pain With and Without Radiculopathy: Identification of Best Evidence for Rehabilitation to Develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 104(11), 1913–1927. Doi: 10.1016/j.apmr.2023.02.022.

Zapata, F., Pastor-Ruiz, V., Ortega-Ojeda, F., Montalvo, G., Ruiz-Zolle, A.V., & García-Ruiz, C. (2021). Human ultra-weak photon emission as non-invasive spectroscopic tool for diagnosis of internal states – A review. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 216, 1011–1344. Doi: [org/10.1016/j.jphotobiol.2021.112141](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2021.112141).

Zhang, W.-B., Tian, Y.-Y., Li, H., Tian, J.-H., Luo, M.-F., Xu, F.-L., Wang, G.-J., Huang, T., Xu, Y.-H., & Wang, R.-H. (2008). A discovery of low hydraulic resistance channel along meridians. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 1, 1, 20–28. Doi: [10.1016/S2005-2901\(09\)60003-0](https://doi.org/10.1016/S2005-2901(09)60003-0).

Стаття надійшла до редакції 05.06.2024.

Стаття прийнята до друку 01.08.2024.

The authors declare no conflict of interest.

Author contributions:

Nevoit G. – conceptualization, investigation, methodology, visualization, writing – original draft, writing – review & editing;

Filynova O. – conceptualization, investigation, writing – review & editing;

Kitura O. – investigation;

Mintser O. – conceptualization, formal analysis, methodology, validation, writing – review & editing;

Potyazhenko M. – conceptualization, methodology, project administration, validation, writing – review & editing;

Bumblyte I.A. – conceptualization, data curation, supervision, validation, writing – review & editing;

Vainoras A. – conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, project administration, validation, writing – review & editing.

Email address for correspondence with the authors:

anevoit@gmail.com

UDC 616.65-002-093-098

Anatoliy DIUDIUN

Doctor of Medicine, Professor of the Department of Internal Medicine, European Medical University, Academician Dzyak George str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (anatolijdudun@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8374-3023

Andriy GUBAR

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhya, Ukraine, 69035 (andreygubar76@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8198-128X

Mykyta POLION

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery #1 and Urology, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky str., 9, Dnipro, Ukraine, 49044 (polion.mykyta@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9307-1411

Natalia POLION

Candidate of Medical Sciences, Dermatovenerologist, Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital No. 16» Bohdana Khmelnytskoho ave., 19, Dnipro, Ukraine, 49000 (nnpolion@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5791-0254

Nadiia HLADKYKH

PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, European Medical University, Academician Dzyak George str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (nadiia.hladkykh@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3966-7462

Ivan KRYZHANOVSKIY

PhD, Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases, European Medical University, Akademika Dzyaka Georgyya str., 3, Dnipro, Ukraine, 49005 (urology@i.ua)

ORCID: 0000-0003-0626-7542

To cite this article: Diudiun A., Gubar A., Polion M., Polion N., Hladkykh N. Kryzhanovskiy I. (2024). Rol infektsii, yaki perevazhno peredaiutsia statevym shliakhom, u vynyknenni ta rozvytku khronichnoho bakterialnoho prostatytu [The role of sexually transmitted infections in the onset and development of chronic bacterial prostatitis]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 79–85, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-79>

THE ROLE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE ONSET AND DEVELOPMENT OF CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Actuality. Emphasizing the role of sexually transmitted infections (STIs) in the development of chronic bacterial prostatitis.

The purpose of the study is to analyze the role of STIs in the onset and development of an inflammatory process in the prostate gland.

Materials and methods. The study included 375 patients with chronic prostatitis. The average age of patients is 24.8 ± 2.4 years. Duration of the of the inflammatory process in the prostate gland for 1-3 years was 217 (32.0%), 4-6 years was 217 (57.9%), and 7–10 years was 38 (10.1%). Exacerbations of chronic disease occurred 1–2 times a year in 225 (60.0%) and 3–4 times a year in 71 (18.9%) patients. Physical, instrumental and specific laboratory tests are provided for by the regulations of the Ministry of Health of Ukraine.

Results. A comparative analysis of the course and clinical and morphological manifestations of urogenital pathology in patients. STI was detected in 252 (67.2%) patients with chronic prostatitis. The anamnesis established in 294 (78.4%) patients with chronic prostatitis was the sanitation of STIs prescription of a dermatovenerologist, urologist or treatment on the recommendation of a sexual partner. Among the identified infectious agents, a mixed chlamydial-trichomonas infection prevailed. The combination of STIs with enterobacteriaceae was detected in 272 (72.5%) patients and in 74 (19.7%) with staphylococci. In 30 (8%) patients with chronic prostatitis had a mono-infectious agent.

Conclusion. The most important sign of chronic prostatitis in men of the most sexually active age (18 to 42 years) is urethrogenic origin caused by chlamydial, trichomonas, ureaplasma and other urogenital infections, as well as their associations with opportunistic pathogens.

Key words: bacterial prostatitis, sexually-transmitted infections, transrectal ultrasound examination, chronic kidney disease, prostate-specific antigen, chlamydia, trichomoniasis, vasocongestion.

Анатолій ДЮДЮН

доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини, Європейський медичний університет, вул. Академіка Дзяка Георгія, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (anatolijdudun@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-3966-7462

Андрій ГУБАРЬ

кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (andreygubar76@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-8198-128X

Микита ПОЛІОН

кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 1 та урології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 (polion.mykyta@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-9307-1411

Наталія ПОЛІОН

кандидат медичних наук, лікар-дерматовенеролог, Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради, просп. Богдана Хмельницького, 19, м. Дніпро, Україна, 49000 (nprolion@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-5791-0254

Надія ГЛАДКИХ

доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини, Європейський медичний університет, вул. Академіка Дзяка Георгія, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (nadiia.hladkykh@gmail.com)
ORCID: 0000-0003-3966-7462

Іван КРИЖАНОВСЬКИЙ

доктор філософії, асистент кафедри хірургічних хвороб, Європейський медичний університет, вул. Академіка Дзяка Георгія, 3, м. Дніпро, Україна, 49005 (urology@i.ua)
ORCID: 0000-0003-0626-7542

Бібліографічний опис статті: Дюдюн А., Губар А., Поліон М., Поліон Н., Гладких Н., Крижановський І. (2024). Роль інфекцій, які переважно передаються статевим шляхом, у виникненні та розвитку хронічного бактеріального простатиту. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 79–85, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-79>

РОЛЬ ІНФЕКЦІЙ, ЯКІ ПЕРЕВАЖНО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, У ВИНИКНЕННІ ТА РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО ПРОСТАТИТУ

Актуальність. Акцентування ролі інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) у розвитку виникнення хронічного бактеріального простатиту.

Мета дослідження – проаналізувати роль інфекцій, які передаються статевим шляхом, у виникненні та розвитку запального процесу у передміхуровій залозі.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 375 хворих на хронічний простатит. Середній вік пацієнтів – 24,8±2,4 року. Тривалість запального процесу в передміхуровій залозі 1–3 роки становила 217 (32,0%), 4–6 років – 217 (57,9%), 7–10 років – 38 (10,1%) пацієнтів. Загострення хронічного простатиту виникали 1–2 рази на рік у 225 (60,0%), 3–4 рази на рік – у 71 (18,9%) пацієнта. Фізикальні, інструментальні та специфічні лабораторні дослідження передбачено нормативними актами МОЗ України.

Результати дослідження. Проведено порівняльний аналіз перебігу та клініко-морфологічних проявів уrogenітальної патології у пацієнтів. ІПСШ виявлено у 252 (67,2%) хворих на хронічний простатит. Зібраний анамнез установив у 294 (78,4%) пацієнтів із хронічним простатитом факт санації інфекції, що передається статевим шляхом, за призначенням дерматовенеролога, уролога або лікування за рекомендацією статевого партнера. Серед виявлених збудників інфекції переважала змішана хламідійно-трихомонадна інфекція. Поєднання ІПСШ з мікроорганізмами типу ентеробактерій виявлено у 272 (72,5%) хворих та у 74 (19,7%) – стафілококами. У 30(8%) хворих на хронічний простатит виявлено моноінфекційний агент.

Висновок. Найбільш важливою ознакою хронічного простатиту у чоловіків найбільш сексуально активного віку (від 18 до 42 років) є уретрогенне походження, спричинене хламідійною, трихомонадною, уреapлазмовою та іншими уrogenітальними інфекціями, а також їх асоціаціями з умовно-патогенними мікроорганізмами.

Ключові слова: бактеріальний простатит, інфекції, які передаються статевим шляхом, трансректальне ультразвукове дослідження, хронічна хвороба нирок, простатспецифічний антиген, хламідіоз, трихомоніаз, вазоконгестія.

Actuality. The high prevalence and problems in the treatment of patients with inflammatory diseases of the genitourinary system are often associated with not fully understood aspects of their origin and development (Jianzhong et al., 2020; Motrich et al., 2018; Papeš et al., 2017).

Chronic bacterial prostatitis (CBP) affects 20–45% of men with reduced sexual activity and significantly changes the quality of life. One of the main causes of inflammatory diseases of the genitourinary organs is various associations of infections, mostly sexually transmitted infections (STIs), such as *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma*, *Candida*, *Herpes*, *Papillomavirus*. These infectious agents differ in their biological properties, but they lead to the formation of approximately the same lesions of the genitourinary system, which makes it possible to combine them into one group according to clinical characteristics and study the role of these pathogens in the onset and development of diseases (Etienne et al., 2019; Jianzhong et al., 2020; Papeš et al., 2017; Schuppe et al., 2017).

The prevalence of urogenital infections varies considerably among different age groups in different regions of the world, but these diseases are widespread everywhere (Jianzhong et al., 2020; Papeš et al., 2017).

The consequences of STIs in the form of chronic inflammatory diseases lead to the development of prostatitis, epididymitis and other urogenital and systemic diseases, which significantly affect the reproductive function of men (Cai et al., 2017; Diudiun et al., 2021; Schuppe et al., 2017).

Given the ability of each of the STIs and their associations to cause similar inflammatory diseases of the genitourinary system, the main task of medical tactics is timely laboratory diagnosis of the infectious agent and its prompt elimination (Bielecki et al., 2020; Cai et al., 2017; Ghobish et al., 2020; Jianzhong et al., 2020; Schuppe et al., 2017).

The spread of STIs is regulated by certain mechanisms, which include the properties of the pathogen, its virulence, immune characteristics (susceptibility of the population to the disease), and the specifics of the pathogen transmission mechanisms. (Jianzhong et al., 2020; Sheng-Jing et al., 2022).

Microbial associations contribute to the adaptation of the pathogen to intracellular parasitism and increase the pathogenicity of each pathogen, as well as its resistance to the human immune system and antibiotics. In the presence of a mix-infection, residual phenomena are often formed, which are difficult to correct and have more severe manifestations [Papeš et al., 2017; Su et al., 2020; Toth et al., 2018].

As a result of evolution, *Trichomonas vaginalis* has adapted to a special type of parasitism. *Tr. vaginalis* is capable of infecting the mucous membranes of the genitourinary system, as well as the epithelium of the genital skin, causing ulcerative and erosive processes. Penetrating into the urethra, the protozoal agent spreads over the surface of the mucous membranes and then enters the subepithelial connective tissue through the intercellular spaces, causing an inflammatory reaction. The inflammatory process is enhanced by the action of proteolytic substances on epithelial cells and subepithelial tissues produced by *Trichomonas vaginalis*. Spreading through the urethral mucosa, *Trichomonas* infect the lacunae and glands, penetrate the lymphatic spaces and blood vessels, and are transferred to the gonads, causing inflammatory changes. The normal state of the vascular walls is disturbed and abundant migration of leukocytes begins with infiltration of the upper layers of the subepithelial tissue. The urethral mucosa is infiltrated, thickens, loses elasticity, and bleeds easily. The cavities of the glands and excretory ducts are filled with leukocytes and various microorganisms [Sheng-Jing et al., 2022; Su et al., 2020; Zegarra et al., 2018; Zilbermana et al., 2017].

As the blood flow is obstructed and slowed down, microcirculation and transcapillary metabolic processes are disrupted. This leads to the development of morpho-functional changes in the pelvic organs, urodynamic disorders, which have various clinical manifestations. These changes create conditions of high vulnerability even for infectious agents with low virulence [Curtis et al., 2019; Paez-Canro et al., 2019; Zegarra Montes et al., 2018; Zilbermana et al., 2017].

Purpose. To study the role of various STIs on the course of chronic bacterial prostatitis (category II).

Material and methods. We studied 375 patients with chronic kidney disease (CKD) aged 19 to 42 years. The average age of the examined patients was 24.8 ± 2.4 years. The duration of the inflammatory process in the prostate was 1–3 years in 120 (32.0%), 4–6 years in 217 (57.9%), and 7–10 years in 38 (10.1%) patients. Exacerbations of CKD were 1–2 times per year in 225 (60.0%), 3–4 times per year in 71 (18.9%) patients. After the first complex treatment, 79 (21.1%) of the patients we observed had no exacerbation of the inflammatory process in the prostate.

The study was conducted in accordance with the principles of bioethics set forth in the Helsinki Declaration for Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO). The Medical Ethics Committee of the Municipal Nonprofit Enterprise «City Clinical Hospital No. 16» of the Dnipro City

Council approved the study, and each subject signed an informed consent form before the start of the study.

The diagnosis of CKD was made on the basis of patient complaints, anamnestic data, clinical manifestations, generally accepted methods of urological examination and microbiological examination of biological materials. Bacterioscopic, bacteriologic, immunologic, and molecular biologic methods were used to identify infectious agents. To exclude the possibility of malignant lesions of the prostate gland, the level of serum prostate-specific antigen (PSA) was determined in the patients under observation. All patients underwent general clinical examinations and, if indicated, consultations with other specialists.

When examining patients with CKD, we took into account the standard, which includes four symptom complexes of this disease: pain, dysuria, and disorders of the reproductive system. Each of these symptom complexes was considered as the only one or was the main one in the complex of clinical manifestations of the disease.

Patients underwent ultrasound examination using an ACUSON 128 XP/10 ultrasound scanner and an Aloka SSD-1400 ultrasound scanner with a 3.5 MHz convection transducer for transabdominal scanning. Transrectal examination in halftone mode was performed according to the generally accepted method.

To detect abnormalities in prostate hemodynamics, the method of transrectal ultrasound Doppler (TRUSDG) with color mapping was used on the Acuson Sequoia 512 (Japan) with a 7.0 MHz sensor. To assess arterial blood flow in the prostate gland, the quantitative angular parameter of peak (maximum) systolic velocity (Vmax.) was used in relation to the central zone (blood flow in the prostatic and urethral arteries) and the peripheral zone of the prostate (blood flow in the capsular arteries). The average blood flow velocity was used to assess venous blood flow.

To assess peripheral resistance, the calculated Pursilol's resistivity index (IR) was used. Statistical processing of the study results was performed using the method of biometric analysis implemented using licensed software packages Excel-2003® Statistica 6.1 (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA) [Papeš et al., 2017].

Research results and discussion. In most cases, the inflammatory process in CKD proceeds as primary chronic. Patients complained of generalized weakness, fatigue, and subfebrile temperature.

Lower abdominal and perineal pain was reported by 296 (78.9%) patients. According to various authors, pain in prostatitis is one of the leading clinical symptoms and reaches 82% [Nathan et al., 2021]. The localization and intensity of pain in the patients we examined were

mosaic in nature. The pain increased during prolonged sitting, defecation, and physical activity. More than 30% of patients with chronic prostatitis (CP) reported a feeling of incomplete bladder emptying.

Among the dysuric disorders fig. 1, which were reported by our patients, were: 315 (84%) – pollakiuria, 326 (86.9%) – nocturia, 195 (52%) – sluggish urine output, 67 (17.9%) – stranguria. The manifestations of dysuric disorders in our patients with CKD are caused not only by urethral inflammation, but also by the involvement of the bladder neck in the process. According to the literature, urinary disorders overwhelmingly accompany the clinic of prostatitis and are also a leading clinical symptom [Imothy et al., 2016; Lin et al., 2023; Schuppe et al., 2017].

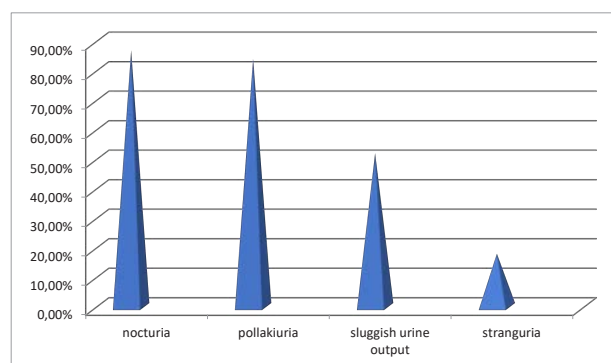


Fig. 1. Frequency of dysuric disorders among the examined patients

Finger rectal examination of the prostate revealed its enlargement in 322 (85.9%) patients, decreased tone in 247 (65.9%) patients, compaction and retraction of the gland in 183 (48.8%), and doughy consistency of the gland in 22 (18.9%). Palpation of the prostate was painful in 262 (69.9%) patients, and smoothness of the interlobular furrow – in 116 (30.9%). Changes in the prostate during finger rectal examination, characteristic of CP, range from 20.5% to 68% according to studies by various authors [Bielecki et al., 2020].

The study of prostate express in 332 (88.5%) patients revealed the presence of more than 10 leukocytes in the high-magnification field, and in 225 (60.0%) patients – a reduced number of lecithin grains. In all the studied cases, the titer of bacterial contamination of the prostate express was diagnostically significant (> 103 CFU/ml).

Carefully and purposefully collected anamnesis made it possible to establish in 294 (78.4%) patients with CKD the fact of STI sanitation as prescribed by a dermatovenerologist, urologist or treatment on the recommendation of a sexual partner.

A comprehensive examination of 375 patients with CKD revealed STIs in 252 (67.2%) patients (fig. 2). Mixed

chlamydial-trichomonas infection prevailed among the identified pathogens. The combination of STIs with microorganisms such as enterobacteriaceae was detected in 272 (72.5%), and in 74 (19.7%) – with staphylococci. Only 30 (8%) patients with CP had a mono-infectious agent.

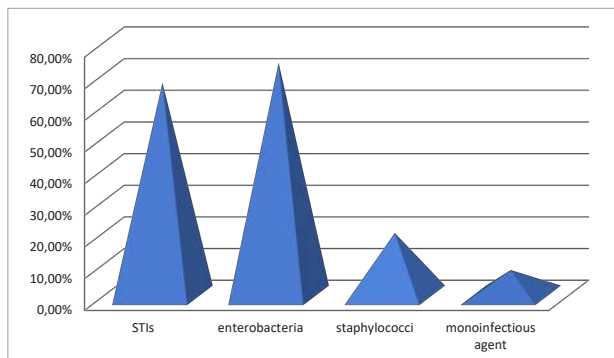


Fig. 2 Frequency of exposure to infectious agents in patients with chronic prostatitis

Obligate chlamydial infection is characterized by an initially asymptomatic or slightly asymptomatic course, and therefore is often diagnosed late or with the development of residual effects. Moreover, in men, total damage to the urethra and prostate gland is usually observed during this period. It should also be noted that trichomoniasis of the genitourinary tract is very often the cause of the onset and development of prostatitis. The latter is due to the fact that in men, the prostate gland and seminal vesicles are a frequent habitat for trichomonads. In this case, clinical signs of the disease can be extremely scarce or completely absent for a long time. Despite the prolonged asymptomatic course of chronic prostatitis caused by *Trichomonas*, the pathogenicity of *Tr. vaginalis* persists and is transmitted to the sexual partner. Periodic, so-called «causeless» urethritis is possible throughout the course of CKD. The absence of an epidemiologic history of «causeless» urethritis has created a condition under which this group of patients is not given due attention. According to a number of authors, mixed infection in patients with prostatitis is detected in 12.3 to 78.4% of cases [Curtis et al., 2019; Su et al., 2020; Toth et al., 2018].

Transrectal ultrasound (TRUS) in 311 (82.9%) patients revealed an increase in the size of the prostate, in 42 (11.2%) – normal size and in 22 (5.9%) – a decrease in the size of the gland.

Ultrasound Doppler revealed vascular architectural disorders in 327 (87.2%) patients: in 263 (70.1%) – decreased vascularization, in 75 (20.0%) – increased vascularization, and only in 37 (9.9%) – normal prostate vascularization. Hemodynamic disorders in patients with CKD were observed both with normal prostate size and with its enlarged size. Hemodynamic disorders of

the prostate gland prevail in patients with enlarged prostate. According to E.Zilberman's research, foci of sclerosis, heteroechoic heterogeneity, increased prostate size, local and diffuse changes in prostate hemoperfusion are detected in 69.2% to 79.8% of cases [Cai et al., 2017].

Thus, in the examined patients, an increase in prostate size was associated with vasocongestion, and a decrease in prostate size was associated with the development of fibrosis in certain areas of the gland with a more pronounced process in the peripheral zone. Changes in hemodynamics in the venous vessels reflect the presence of vasocongestive phenomena and contribute to the maintenance of chronic inflammation of the prostate gland and its relapses.

Changes in the prostate suggest the presence of pre-existing foci of the infectious and inflammatory process. Chronic prostatitis occurs, as a rule, in patients with infectious urethritis who have not received treatment or have received therapy insufficient to completely destroy the infectious agent and restore the mucous membrane.

In cases of a combination of congestion and an infectious factor, the so-called infectious nonspecific or specific (with chlamydia, trichomoniasis and other microbial pathogens) prostatitis develops.

Thus, according to the results of our study, the most important feature of chronic prostatitis in men of the most sexually active age (18 to 42 years) is its urethrogenic origin, which is caused by chlamydia, trichomonas, ureaplasma and other STIs as their association with opportunistic pathogens.

Conclusions

1. The results of a comprehensive examination of patients with chronic prostatitis and epidemiological analysis suggest the role of sexually transmitted infections in the onset and development of pathological processes in the prostate gland in men of the most sexually active age. A comprehensive examination of 375 patients with chronic prostatitis revealed sexually transmitted infections in 252 (67.2%) patients. Mixed chlamydial-trichomonas infection prevailed among the identified pathogens. The combination of sexually transmitted infections with microorganisms such as enterobacteriaceae was detected in 272 (72.5%), and in 74 (19.7%) – with staphylococci. Only 30 (8%) patients with chronic prostatitis had a mono-infectious agent.

2. All patients with chronic prostatitis and their sexual partners, especially young men, should be re-examined for sexually transmitted infections.

3. Implementation of the rule «failure to detect an infectious agent in a sexual partner does not exclude a diagnosis» will contribute to both early detection and eradication of sexually transmitted infections and prevention of chronic prostatitis.

BIBLIOGRAPHY

- Ammar Ghobish Voiding Dysfunction Associated with “Chronic Bacterial Prostatitis” *European Urology* Volume 42, Issue 2, August 2020, Pages 159–162. [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(02\)00258-0/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(02)00258-0/fulltext)
- Bielecki R, Ostaszewska-Puchalska I, Zdrodowska-Stefanow B, Baltaziak M, Skawrońska M, Sokołowska M. The presence of Chlamydia trachomatis infection in men with chronic prostatitis. *Cent European J Urol*. 2020;73(3):362–368. <https://doi.org/10.5173/ceju.2020.0040>
- Cai T, Pisano F, Nesi G, Magri V, Verze P, Perletti G, Gontero P, Mirone V, Bartoletti R. Chlamydia trachomatis versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel-cohort study. *Investig Clin Urol*. 2017 Nov; 58(6):460–467. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.6.460>
- Curtis Nickel J., MD, FRCSC. Lower urinary tract symptoms associated with prostatitis *Can Urol Assoc J*. 2019 Oct; 6(5 Suppl 2): S133–S135. doi: 10.5489/cuaj.12201 PMID: PMC3481939 PMID: 23092777 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481939/>
- Diudiun A.D., Polion M.Y., Polion N.N. Nosomorphosis of diseases caused by urogenital infections. *Medicini perspektivi*. 2021; 26(3):114–118. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.242083>.
- E. Zilbermana, Matvey Tsivianb, Yoram Mora Gil Ravivac The trues behind TRUS in the setting of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome *Urological Science* Volume 27, Issue 1, March 2017, Pages 40–44 <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.04.006> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879522615000664>
- Imothy J. Coker, MD, Daniel M. Dierfeldt, Ehrling Bergquist Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Family Medicine Residency Program, Offutt Air Force Base, Nebraska Am Fam Physician*. 2016 Jan 15;93(2):114–120. <https://www.aafp.org/afp/2016/0115/p114.html>
- Jianzhong Zhang, ChaoZhao Liang, Xuejun Shang Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am J Mens Health*. Jan-Feb 2020;14(1):1557988320903200. <https://doi.org/10.1177/1557988320903200>.
- L. R. Zegarra Montes, A. A. Sanchez Mejia, C. A. Loza Munarriz, E. Celis Gutierrez Semen and Urine Culture in the Diagnosis of Chronic Bacterial Prostatitis *Clinical Urology Chronic Bacterial Prostatitis International Braz J Urol* Vol. 34(1): 30–40, February, 2018 <https://www.scielo.br/j/ibju/a/VD3L47yGcmSRJJV6Fw6nxK/?format=pdf&lang=en>
- Lin W, Wang Y, Chen Y. Efficacy Analysis of Physical Therapy in Treating Chronic Prostatitis: Unblocking Obstructed Glandular Ducts Could Be a Novel Treatment Strategy. *Res Rep Urol*. 2023;15:553–561. <https://doi.org/10.2147/RRU.S442844>
- Manuel Etienne, Pascal Chavanet, Louis Sibert, Frédéric Michel, Hervé Levesque, Bernard Lorcerie, Jean Doucet/ Pierre Pfitzenmeyer & François Caron, November 2019. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis DOI <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-12>
- Motrich RD, Salazar FC, Bresler ML, Mackern-Oberti JP, Godoy GJ, Olivera C, Paira DA, Rivero VE. Implications of prostate inflammation on male fertility. *Andrologia*. 2018 Dec; 50(11): e13093. <https://doi.org/10.1111/and.13093>
- Nathan G. Davis; Michael Silberman. Bacterial Acute Prostatitis University of Tennessee Last Update: October 7, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459257/> Bookshelf ID: NBK459257 PMID: 29083799
- Páez-Canro C, Alzate JP, González LM, Rubio-Romero JA, Lethaby A, Gaitán HG. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 25; 1(1): CD010871. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010871.pub2>.
- Papeš D, Pasini M, Jerončić A, Vargović M, Kotarski V, Markotić A, Škerk V. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain: a prospective clinical study. *Int J STD AIDS*. 2017 May; 28(6):613–615. <https://doi.org/10.1177/0956462417691440>.
- Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 12; 114(19):339–346. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0339>.
- Sheng-Jing Liu, Qing-He Gao, Ying-Jun Deng, Yin Zen, Ming Zhao, Jun Guo. Knowledge domain and emerging trends in chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome from 1970 to 2020: a scientometric analysis based on VOS viewer and Cite Space PMID: 35144392 DOI: 10.21037/apm-21-3068 2022 Feb 9.
- Su, Z.T., Zenilman, J.M., Sfanos, K.S. et al. Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr Urol Rep* 21, 29 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00978-z>
- Toth A, Guercini FM, Feldthouse DM, Zhang JC. Injection therapy for chronic prostatitis: A retrospective analysis of 77 cases. *Arch Ital Urol Androl*. 2018 Mar 31; 90(1):34–39. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.1.34>

REFERENCES

- Ammar Ghobish Voiding Dysfunction Associated with “Chronic Bacterial Prostatitis” *European Urology* Volume 42, Issue 2, August 2020, Pages 159–162. Retrieved from [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(02\)00258-0/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(02)00258-0/fulltext)
- Bielecki, R, Ostaszewska-Puchalska, I, Zdrodowska-Stefanow, B, Baltaziak, M, Skawrońska, M, & Sokołowska, M. (2020). The presence of Chlamydia trachomatis infection in men with chronic prostatitis. *Cent European J Urol*. 73(3): 362–368. <https://doi.org/10.5173/ceju.2020.0040>
- Cai, T, Pisano, F, Nesi, G, Magri, V, Verze, P, Perletti, G, Gontero, P, Mirone, V, Bartoletti, R. (2017). Chlamydia trachomatis versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel-cohort study. *Investig Clin Urol*. Nov; 58(6):460–467. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.6.460>
- Curtis Nickel J., MD, FRCSC. (2019). Lower urinary tract symptoms associated with prostatitis *Can Urol Assoc J*. Oct; 6(5 Suppl 2): S133–S135. doi: 10.5489/cuaj.12201 PMID: PMC3481939 PMID: 23092777 Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481939/>

Diudiun, A.D., Polion, M.Y., Polion, N.N. (2021). Nosomorphosis of diseases caused by urogenital infections. *Medicni perspektivi*. 26(3):114–118. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.242083>.

E. Zilbermana, Matvey Tsivianb, Yoram Mora Gil Ravivac The trues behind TRUS in the setting of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome *Urological Science* Volume 27, Issue 1, March 2017, Pages 40–44 <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.04.006> Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879522615000664>

Imothy J. Coker, MD, Daniel M. Dierfeldt. Ehrling Bergquist Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Family Medicine Residency Program, Offutt Air Force Base, Nebraska Am Fam Physician*. 2016 Jan 15;93(2):114–120. <https://www.aafp.org/afp/2016/0115/p114.html>

Jianzhong Zhang, ChaoZhao Liang, Xuejun Shang Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am J Mens Health*. Jan-Feb 2020.14(1):1557988320903200. <https://doi.org/10.1177/1557988320903200>.

L. R. Zegarra Montes, A. A. Sanchez Mejia, C. A. Loza Munarriz, E. Celis Gutierrez Semen and Urine Culture in the Diagnosis of Chronic Bacterial Prostatitis *Clinical Urology Chronic Bacterial Prostatitis International Braz J Urol* Vol. 34(1): 30–40, February, 2018 <https://www.scielo.br/j/ibju/a/VD3L47yGcmSRJVV6Fw6nxK/?format=pdf&lang=en>

Lin, W, Wang, Y, & Chen, Y. (2023). Efficacy Analysis of Physical Therapy in Treating Chronic Prostatitis: Unblocking Obstructed Glandular Ducts Could Be a Novel Treatment Strategy. *Res Rep Urol*. 15:553–561. <https://doi.org/10.2147/RRU.S442844>

Manuel Etienne, Pascal Chavanet, Louis Sibert, Frédéric Michel, Hervé Levesque, Bernard Lorcerie, Jean Doucet/ Pierre Pfitzenmeyer & François Caron, November 2019. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis DOI <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-12> Retrieved from

Motrich, RD, Salazar, FC, Breser, ML, Mackern-Oberti, JP, Godoy, GJ, Olivera, C, Paira, DA, Rivero, VE. (2018). Implications of prostate inflammation on male fertility. *Andrologia*Dec; 50(11): e13093. <https://doi.org/10.1111/and.13093>

Nathan, G. Davis; Michael, Silberman. Bacterial Acute Prostatitis University of Tennessee Last Update: October 7, 2021. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459257/> Bookshelf ID: NBK459257PMID: 29083799

Páez-Canro, C, Alzate, JP, González, LM, Rubio-Romero, JA, Lethaby, A, Gaitán, HG. (2019). Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 25; 1(1): CD010871. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010871.pub2>.

Papeš, D, Pasini, M, Jerončić, A, Vargović, M, Kotarski, V, Markotić, A, Škerk, V. (2017). Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain: a prospective clinical study. *Int J STD AIDS*. May; 28(6):613–615. <https://doi.org/10.1177/0956462417691440>.

Schuppe, HC, Pilatz, A, Hossain, H, Diemer, T, Wagenlehner, F, Weidner, W. (2017). Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. *Dtsch Arztebl Int*. May 12; 114(19):339–346. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0339>.

Sheng-Jing Liu, Qing-He Gao, Ying-Jun Deng, Yin Zen, Ming Zhao, Jun Guo. Knowledge domain and emerging trends in chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome from 1970 to 2020: a scientometric analysis based on VOS viewer and Cite Space PMID: 35144392 DOI: 10.21037/apm-21-3068 2022 Feb 9.

Su, Z.T., Zenilman, J.M., Sfanos, K.S. et al. (2020). Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr Urol Rep* 21, 29 <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00978-z>

Toth, A, Guercini, FM, Feldthouse, DM, Zhang, JC. (2018). Injection therapy for chronic prostatitis: A retrospective analysis of 77 cases. *Arch Ital Urol Androl*. Mar 31; 90(1):34–39. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.1.34>

Стаття надійшла до редакції 10.05.2024.

Стаття прийнята до друку 28.06.2024.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions:

Diudiun A. – development of the study concept, idea of the study design, correction of the clinical section;

Gubar A. – statistical processing of the clinical section of the work, conclusions, summary;

Polion M. – analysis of the results, abstracts, choice of research strategy;

Polion N. – interpretation of the results, justification of the purpose and objectives of the study, summary;

Hladkykh N. – collection and analysis of literature, correction of the work performed, participation in writing the article;

Kryzhanovskiy I. – correction and literary editing.

E-mail address for correspondence with the authors: nadiia.hladkykh@gmail.com.

UDC 616.314:664.315

Anatoly LEVYTSKY

Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Grain and compound feed Technology, Odesa National Technological University, Kanatna str., 112, Odesa, Ukraine, 65039 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1966-542X

SCOPUS: 7004258441

RESEARCHER ID: B-2672-2016

Iryna SELIVANSKA

Candidate of Technical Sciences, senior lecturer of the Department of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, Odesa National Medical University, Valikhovsky Lane 2, Odesa, Ukraine, 65000 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9273-4401

SCOPUS: 57223324301

RESEARCHER ID: HWR-8720-2023

Vladyslav VELYCHKO

Candidate of Medical Sciences, physician-surgeon, Department of invasive methods of diagnosis and treatment of the Odesa Regional Clinical Hospital, Akademika Zabolotny str., 26/32, Odesa, Ukraine, 65000 (vlvelichko13@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5038-8312

To cite this article: Levitsky A., Selivanska I., Velychko V. (2024). Kompleksne biohimichne vyznachennja likuval'no-profilaktychnoi' efektyvnosti fitozasobiv pry urazheni pechinky shhuriv, jaki spozhyvaly smazhenu sonjashnykovu oliju [Integrated biochemical determination of the therapeutic and preventive effectiveness of herbal remedies for liver damage in rats that consumed fried sunflower oil]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 86–91, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-86>

INTEGRATED BIOCHEMICAL DETERMINATION OF THE THERAPEUTIC AND PREVENTIVE EFFECTIVENESS OF HERBAL REMEDIES FOR LIVER DAMAGE IN RATS THAT CONSUMED FRIED SUNFLOWER OIL

Actuality. For an objective assessment of the therapeutic and preventive effectiveness of phytopreparations, especially when developing new drugs, it is necessary to use several markers of pathogenicity. It is established that a number of factors take part in the development of the pathological process in the body: microbes, peroxidation processes, activation of proteolysis, reduction of the level of protective systems (antioxidant, protease inhibitors, immune system). The nature of changes in indicators of these systems and factors makes it possible to evaluate the therapeutic and preventive effect of herbal preparations for various diseases.

The aim of the study. To conduct a comparative assessment of the therapeutic and preventive effectiveness of new multifunctional anti-dysbiotic phytopreparations in the liver of rats that consumed fried sunflower oil.

Material and methods. Fried sunflower oil (FSO) was obtained by thermal peroxidation in the presence of a catalyst. FSO was added to the feed in the amount of 2 g/kg. As phytopreparations, we used multifunctional anti-dysbiotic agents with the content of prebiotics, antioxidants, protease inhibitors and lysozyme, namely kvertulin, lequin, lekasil and lysozyme-forte.

Rats received FSO during the 75 days of the experiment, and herbal preparations in a dose of 300 mg/kg, starting from the 31st day of the experiment. After euthanasia of the animals, on the 76th day of the experiment, the level of biochemical indicators of pathogenicity was determined in the liver: activity of urease, elastase, and malondialdehyde (MDA) content, as well as the level of biochemical indicators of protective systems: activity of lysozyme, catalase, and the antioxidant-prooxidant index of API. The percentage of increase in the level of pathogenicity markers and the percentage of decrease in the level of protection markers were calculated. The sum of these indicators (in%) testified to the state of pathology of the liver under the conditions of the action of FSO. Similarly, the state of pathology was determined under the action of phytopreparations against the background of consumption of FSO. Therapeutic and preventive effectiveness (TPE) was estimated according to the formula $TPE = \frac{PE_1 - PE_2}{PE_1} \cdot 100\%$, where: PE_1 – is the pathogenic effect of FSO; PE_2 – is the pathogenic effect of FSO against the background of the phytopreparation.

Research results. The use of phytopreparations to a certain extent reduces the growth of pathogenicity indicators, inhibits the decrease in the level of protection markers. According to the sum of these indicators, lysozym-forte (32,8%), followed by kvertulin (20,4%) and lekasil (18,9%) revealed the largest TPE.

Conclusion. It is recommended to use phytopreparations lysozyme-forte or kvertulin for the prevention of liver damage when consuming FSO. Further research is needed to develop more effective phytopreparations.

Key words: liver, fried oil, phytopreparations, methods of determining therapeutic and preventive effectiveness.

Анатолій ЛЕВИЦЬКИЙ

доктор біологічних наук, професор, професор кафедри зерна і комбікормів, Одеський національний технологічний університет, вул. Канатна, 112, Одеса, Україна, 65039 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1966-542X

SCOPUS: 7004258441

RESEARCHER ID: B-2672-2016

Ірина СЕЛІВАНСЬКА

кандидат технічних наук, старший викладач кафедри медичної біології та хімії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, Одеса, Україна, 65000 (irina.selivanskaya@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9273-4401

SCOPUS: 57223324301

RESEARCHER ID: HWR-8720-2023

Владислав ВЕЛИЧКО

кандидат медичних наук, лікар-хірург відділення інвазійних методів діагностики та лікування, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», вул. Академіка Заболотного, 26/32, Одеса, Україна, 65000 (vlvelichko13@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5038-8312

Бібліографічний опис статті: Левицький А., Селіванська І., Величко В. (2024). Комплексне біохімічне визначення лікувально-профілактичної ефективності фітозасобів при ураженні печінки щурів, які споживали смажену соняшникову олію. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 86–91, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-86>

**КОМПЛЕКСНЕ БІОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ФІТОЗАСОБІВ
ПРИ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ, ЯКІ СПОЖИВАЛИ СМАЖЕНУ СОНЯШНИКОВУ ОЛІЮ**

Актуальність. Для об'єктивної оцінки лікувально-профілактичної ефективності фітопрепаратів, особливо під час розроблення нових препаратів, необхідно використовувати декілька маркерів патогенності. Установлено, що у розвитку патологічного процесу в організмі бере участь низка чинників: мікроби, процеси пероксидації, активація протеолізу, зниження рівня захисних систем (антиоксиданти, інгібітори протеаз, імунна система). Характер змін показників цих систем і чинників дає можливість оцінювати лікувально-профілактичну дію фітопрепаратів при різних захворюваннях.

Мета дослідження – провести порівняльну оцінку лікувально-профілактичної ефективності нових поліфункціональних антидисбіотичних фітопрепаратів у печінці щурів, які споживали смажену соняшникову олію.

Матеріал і методи. Смажену соняшникову олію (ССО) отримували шляхом термопероксидації у присутності каталізатора. ССО вводили до складу корму в кількості 2 г/кг. Як фітопрепарати використано розроблені нами поліфункціональні антидисбіотичні засоби з умістом пребіотиків, антиоксидантів, лізоциму та інгібіторів протеаз, а саме: квертулін, леквін, лекасил і лізоцим-форте.

Щурі отримували ССО впродовж 75 днів досліду, а фітопрепарати – у дозі 300 мг/кг, починаючи з 31-го дня досліду. Після евтаназії тварин на 76-й день досліду в печінці визначали рівень біохімічних показників патології: активність уреаз, еластази та вміст малонового діальдегіду (МДА), а також рівень біохімічних показників захисних систем: активність лізоциму, каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ. Розраховували відсоток збільшення рівня маркерів патології та відсоток зниження рівня маркерів захисту. Сума цих показників (у%) свідчила про стан патології печінки в умовах дії ССО. Аналогічно визначали стан патогенності за дії фітопрепаратів на тлі споживання ССО. Лікувально-профілактичну ефективність (ЛПЕ) оцінювали за формулою $ЛПЕ = \frac{ПД_2 - ПД_1}{ПД_1} \cdot 100\%$, де: ПД₁ – патогенна дія ССО; ПД₂ – патогенна дія ССО на тлі фітопрепарату.

Результати дослідження. Установлено, що під час споживання ССО у печінці щурів значно (у сотні разів) зростає активність уреаз, що свідчить про мікробне обмінення, і суттєво зростає рівень процесів пероксидації ліпідів, про яке свідчить збільшення вмісту МДА та зниження рівня індексу АПІ.

Застосування фітопрепаратів певною мірою знижує ріст показників патогенності, гальмує зниження рівня маркерів захисту. За сумою цих показників найбільшу ЛПЕ виявив лізоцим-форте (32,8%), потім – квертулін (20,4%) і найменшу – лекасил (18,9%).

Висновок. Рекомендовано використовувати для профілактики уражень печінки під час споживання ССО фітопрепарати лізоцим-форте або квертуліну. Необхідні подальші дослідження для розроблення більш ефективних фітопрепаратів.

Ключові слова: печінка, смажена олія, фітопрепарати, методи визначення лікувально-профілактичної ефективності.

Actuality. High-temperature fatty cooking always leads to the formation of various toxic products (trans isomers, aldehydes, ketones) from unsaturated fatty acids (Levitsky, 2021). It has been shown that these products cause the development of pathological inflammatory processes in the animal body, activation of lipid peroxidation (LPO), disruption of histo-hematic barriers, and a decrease in the level of non-specific immunity.

In our previous studies, it was established that the consumption of thermoperoxide fats, especially fried sunflower oil, causes damage to almost all organs and tissues, and the liver is the most affected (Levitsky, 2021). As a result of the consumption of fried sunflower oil in the liver, LPO and proteolysis are activated, the level of protective systems decreases: antioxidant, antimicrobial, non-specific immunity, reparation (Marcellin, Kutala, 2018).

In this work, we used the following biochemical indicators of the pathological state: elastase enzyme activity, urease enzyme activity, and malondialdehyde (MDA) content (Levitsky et al., 2018).

In a pathological condition, the level of biochemical markers of pathology not only increases, but also decreases the level of biochemical markers of protective systems, the total reduction of which (PE_{pr}) is also determined by this formula, but in this case, the indicator in the pathological condition is subtracted from the control indicator.

For the prevention and treatment of complications arising from the consumption of thermoperoxide fats, we offered the so-called polyfunctional anti-dysbiotic agents (PFADA), which include prebiotics, antioxidants, protease inhibitors, vitamins and calcium salts (Gozhenko et al., 2013; Levitsky et al., 2014).

In this work, we used 4 PFADA preparations, namely kvertulin, lequin, lekasil and lysozyme-forte, the composition of which is presented in table 1.

The aim of the study. The purpose of this work was to determine the therapeutic and preventive effective-

ness of the above drugs in relation to liver damage in rats that received fried sunflower oil with food.

Material and methods. White Wistar rats (males, 7–8 months, 240–260 g) were used in the work, which were fed fried sunflower oil (FSO) at a dose of 2 g/kg for 75 days. Fried sunflower oil was obtained according to the method (Levitsky, 2021). There were a total of 6 groups of rats with 7 heads in each: 1st – intact control, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th groups received food with FSO from the first to the 75th day of the experiment. The 3rd group additionally received the drug Kvertulin from the 31st day of the experiment until the 75th day, the 4th group similarly received the drug Lequin, the 5th – the drug Lekasil, and the 6th – the drug lysozyme-forte. All drugs were administered with food at a dose of 300 mg/kg body weight.

After euthanasia of the animals on the 76th day of the experiment under thiopental anesthesia, by total bleeding from the heart. In the homogenate of liver, the activity of elastase, urease, catalase, lysozyme, MDA content was determined, and the antioxidant-prooxidant index of API was calculated based on the ratio of catalase activity and MDA content. All these methods were carried out in accordance with the methods described in the monograph (Levitsky et al., 2018).

Based on the obtained results, the percentage of increase in the level of pathogenicity markers (elastase, urease, MDA) and the percentage of decrease in the level of protection markers (lysozyme, catalase, API) were calculated.

The therapeutic and preventive effectiveness (TPE) of phytopreparations was calculated according to the formula

$$TPE = \frac{PE_1 - PE_2}{PE_1} \cdot 100\%, \text{ where:}$$

PE_1 – the sum $PE_p + PE_{pr}$ in the liver of rats that received FSO for 75 days (2nd group);

PE_2 – the sum $PE_p + PE_{pr}$ in the liver of rats, which additionally received a phytopreparation from the 31st day of the experiment.

Statistical processing of the research results was carried out on a computer using the licensed software product Statistica 7.0. The Student's t test was used for comparative analysis of the results of independent groups of experiments. Results with $p < 0.05$ were considered reliable.

Research results. Tables 2 and 3 presents the results of determining the level of biochemical markers of pathogenicity, which indicate a significant increase in the activity of the microbial enzyme urease in the liver of rats after long-term consumption of FSO. Urease is an indicator of microbial insemination. To a lesser extent, indicators of the inflammatory process increase, namely the content of MDA and the activity of the proteolytic enzyme elastase.

All investigated herbal preparations inhibited the growth of elastase activity and MDA content, but had

Table 1

Characteristics of tableted forms of polyfunctional antidysbiotic remedies

Product	Composition	Regulatory documentation
Kvertulin	Quercetin, inulin, calcium citrate	TC 10.8-13903778-040:2012 Conclusion MPU № 05.03.02-06/44464 от 17.05.2012
Lequin	Lecithin, quercetin, inulin, calcium citrate	TC 10.8-37420386-003:2016 Conclusion MPU № 05.03.02-08/8400 от 21.03.2016
Lekasil	Lecithin, milk thistle meal, calcium citrate	TC 10.8-37420386-005:2017 Conclusion MPU № 602-123-20-2/12102 от 25.04.2017
Lysozyme-forte	Lysozyme, quercetin, inulin, gelatin, calcium citrate	TC 10.8-37420386-004:2016 Conclusion MPU № 602-123-20-2/5734 от 22.12.2016

little effect on the growth of urease activity, with the exception of the drug lysozyme-forte, which reduces the increase in the activity of this bacterial enzyme by 1.5 times. Lysozym-forte proved to be the most effective in terms of the total pathogenic effect of FSO on the liver.

Tables 4 and 5 presents the results of determining the influence of FSO and herbal preparations on biochemical indicators of protective systems. It can be seen that the antioxidant-prooxidant index of API decreases to the greatest extent, and catalase activity to the least. The use of the drug kvertulin even increased the level of API, which is probably due to the ability of quercetin, which is part of this drug,

to inhibit LPO (Levitsky et al., 2014). Kvertulin turned out to be better in terms of the amount of pathogenic effect of SFO on indicators of protection markers.

Table 6 presents the results of determining the total pathogenic effect on the state of the liver of rats consuming FSO and herbal preparations. From these data, it can be seen that the drugs lysozyme-forte and kvertuli reduce the pathogenic effect of FSO to the greatest extent.

The figure shows the results of determining the therapeutic and preventive effectiveness of the herbal preparations used by us, from which it can be seen that the use of the drug lysozyme-forte reduces the pathogenic effect

Table 2
The effect of herbal preparations on the level of biochemical markers of pathogenicity in the liver of rats that received of fried sunflower oil

№ №	Group	Elastase, mk-kat/kg	Urease, mk-kat/kg	MDA, mmol/kg
1	Control	335,4±16,8	0,032±0,014	24,98±2,10
2	Fried sunflower oil (FSO)	445,0±21,6 p<0,01	0,176±0,023p<0,05	52,12±1,32p<0,001
3	FSO + kvertulin	343,8±20,1p>0,3; p1<0,01	0,127±0,026 p<0,05; p1>0,05	38,02±2,76 p<0,05; p1<0,05
4	FSO + lequin	359,6±25,0 p>0,3; p1<0,05	0,129±0,017 p<0,05; p1>0,3	40,00±1,37 p<0,05; p1<0,05
5	FSO + lekasil	360,3±9,8 p>0,3; p1<0,05	0,100±0,021 p<0,05; p1>0,05	35,02±2,10 p<0,05; p1<0,01
6	FSO+ lysozyme-forte	354,1±17,9 p>0,3; p1<0,05	0,091±0,024 p>0,05; p1<0,05	38,97±1,17 p<0,05; p1<0,01

p – in comparison with group № 1; p₁ – in comparison with group № 2.

Table 3

Increase in the level (%) of biochemical markers of pathogenicity in the liver of rats treated with phytopreparations against the background of consumption of fried sunflower oil (FSO)

Indexes	FSO	FSO + kvertulin	FSO + lequin	FSO + lekasil	FSO+ lysozyme-forte
Elastase	32,8	10,1	13,7	13,7	12,4
Urease	450	422,2	423,3	406,8	340,3
MDA	108,4	81,3	85,1	75,6	75,2
PEp	591,2	513,6	522,1	496,1	427,9

Table 4

The effect of herbal preparations on the level of biochemical markers of protection in the liver of rats that received of fried sunflower oil

№ №	Group	Lysozyme, unit/kg	Catalase, mkat/kg	API, unit/kg
1	Control	86,0±4,0	5,56±0,07	2,23±0,13
2	Fried sunflower oil (FSO)	52,4±4,0 p<0,01	4,87±0,08 p<0,01	0,93±0,11 p<0,01
3	FSO + kvertulin	60,0±5,0 p<0,05; p1>0,05	5,54±0,08 p>0,3; p1<0,05	1,45±0,14 p<0,05; p1<0,05
4	FSO + lequin	62,0±8,0 p<0,05; p1>0,05	5,15±0,07 p<0,05; p1<0,05	1,29±0,10 p<0,05; p1<0,05
5	FSO + lekasil	55,0±3,0 p<0,01; p1>0,3	5,26±0,13 p<0,05; p1<0,05	1,50±0,13 p<0,05; p1<0,05
6	FSO+ lysozyme-forte	72,0±6,0 p>0,05; p1<0,05	5,54±0,08 p>0,5; p1<0,01	1,42±0,11 p<0,05; p1<0,01

p – in comparison with group № 1; p₁ – in comparison with group № 2.

Table 5

Decrease in the level (%) of biochemical markers of protection in the liver of rats that received phytopreparations against the background of consumption of fried sunflower oil (FSO)

Indexes	FSO	FSO + kvertulin	FSO + lequin	FSO + lekasil	FSO+ lysozyme-forte
Lysozyme	39,5	24,1	20,3	33,7	1,0
Catalase	10,6	+2,5	4,8	5,1	5,1
API	58,3	33,6	42,1	22,7	36,3
PEpr	108,4	43,2	67,2	61,5	42,4

Table 6

The effect of herbal preparations on the total pathogenic effect on the liver fried sunflower oil (FSO)

Group	Phytopreparation	Σ PEp+PEpr
2	FSO	699,6
3	FSO + kvertulin	556,8
4	FSO + lequin	589,3
5	FSO + lekasil	567,6
6	FSO + lysozyme-forte	470,3

of FSO by 32,8%, kvvertulin by 20,4%, and Lekasil by only 18,9%, possibly due to the absence of quercetin in its composition (fig. 1).

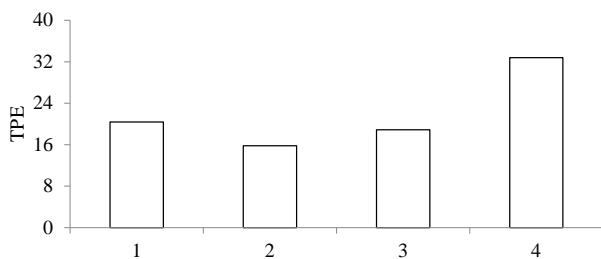


Fig. 1. Therapeutic and prophylactic effectiveness (TPE) of phytopreparations on the pathological condition of the liver of rats that consumed fried sunflower oil (1 – kvertuline, 2 – lequin, 3 – lekasil, 4 – lysozyme-forte)

Discussion. Different body systems take part in the development of pathological processes, the state of which is determined mainly by biochemical indicators.

In our work, we used the following indicators as markers of the pathogenic state: the activity of the bacterial enzyme urease, which is an indicator of microbial insemination (Levitsky, 2019), the activity of the proteolytic enzyme elastase, which is secreted by leukocytes (Levitsky, 2019) and the content of the final product of lipid peroxidation – malondialdehyde (MDA). All these indicators reliably increase in the liver of rats that consumed fried sunflower oil (FSO).

As biochemical markers of protective systems, we used the following indicators: the activity of the antimicrobial enzyme lysozyme, the activity of the antioxidant enzyme catalase, and the complex indicator antioxidant-prooxidant index API.

All these markers are significantly reduced in the liver of rats that consumed FSO.

Guided by the law of dialectical philosophy about the transition of quantity into quality, we determined the total change of biochemical markers for the purpose of greater objectivity in the assessment of the pathological condition.

All four phytopreparations that were used in our work contained calcium citrate, prebiotic inulin, and a polyphenolic compound, the most effective of which was quercetin (Levitsky et al., 2014). Only one remedy, namely Lysozyme-forte, contained lysozyme. This drug turned out to be the most effective, which gives reason to consider the microbial factor as the main reason for the development of the pathological process in the liver of rats that consumed FSO (Levitsky, 2021).

Conclusions

1. Long-term consumption of thermoperoxide sunflower oil by rats significantly increases the level of biochemical markers of the pathological condition in the liver, namely elastase activity by 32.8%, MDA content by 108.4%, and urease activity by 450%.

2. Long-term consumption of thermoperoxide sunflower oil by rats significantly reduces the level of biochemical markers of protection in the liver, namely the activity of catalase by 10.6%, lysozyme by 39.5%, and the API index by 58.3%.

3. The proposed complex biochemical method (CBM) for determining the therapeutic and preventive effectiveness of new phytopreparations.

4. Lysozyme-forte was the most effective of the tested phytopreparations due to the presence of quercetin bioflavonoid and lysozyme enzyme in it.

5. It is necessary to continue the work on the development of new phytopreparations with greater therapeutic and preventive effectiveness.

BIBLIOGRAPHY

- Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Levitsky A. P. The hepatoprotective effect of quertulin in rats with disbiosis after high-fat diet. *Journal of Health Sciences*, 2013, 3(9), 339–346.
- Левицкий А. П. Дисбиотический синдром: этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение. *Вестник стоматологии*. 2019. № 10. С. 14–20.
- Левицкий А. П. Жареное масло: польза или вред? Одесса : Экология, 2021. 48 с.
- Левицкий А. П., Макаренко О. А., Демьяненко С. А. Методы экспериментальной стоматологии. Симферополь : Тарпан, 2018. 78 с.
- Левицкий А. П., Макаренко О. А., Левченко Е. М., Демьяненко С. А. Биофлавоноидные гепатопротекторы. Одесса : КП ОМД, 2014. 86 с.
- Marcellin P., Kutala B. K. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int*, 1, 2018, 382–386. DOI: 10.1111/liv.13682.

REFERENCES

- Gozhenko, A. I., Levchenko, E. M. & Levitsky, A. P. (2013). The hepatoprotective effect of quertulin in rats with disbiosis after high-fat diet. *Journal of Health Sciences*, 3(9), 339–346.
- Levitsky, A. P. (2019). Disbiotic syndrome: etiology, pathogenesis, clinic, prevention and treatment. *Dentistry Bulletin*, 10, 14–20.
- Levitsky, A. P. (2021). *Zharenoe maslo: pol'za ili vred? [Fried butter: benefit or harm?]*. Odessa: Ecology.
- Levitsky, A. P., Makarenko, O. A. & Demyanenko, S. A. (2018). *Metody eksperimentalnoi stomatologii [Methods of experimental dentistry]*. Simferopol: Tarpan.

Levitsky, A. P., Makarenko, O. A., Levchenko, O. M. & Demyanenko, S. A. (2014). *Bioflavonoidnye gepatoprotektory [Bioflavonoid hepatoprotectors]*. Odessa: KP OGT.

Marcellin, P. & Kutala, B. K. (2018). Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int*, 1, 382–386. doi: 10.1111/liv.13682

Стаття надійшла до редакції 07.05.2024.

Стаття прийнята до друку 05.08.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Левицький А. – збір та аналіз матеріалів – усі автори;

Селіванська І. – редагування; затвердження остаточного варіанта статті, відповідальність за цілісність усіх частин статті – усі автори;

Величко В. – проведення досліджень, література.

Електронна адреса для листування з авторами: irina.selivanskaya@gmail.com

УДК 615.322:633.826

Лариса ВОЛОШИНА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (voloshka03@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2006-2914

SCOPUS: 6602791745

RESEARCHER ID: D-1590-2017

Наталія БАЧУК-ПОНИЧ

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (nataliya.ponuch@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3875-5359

Марина ПАТРАТІЙ

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (marina.patratyi@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7816-7332

Валентина ВАСЮК

доктор медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (helenium@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2037-2162

Ірина ОКІПНЯК

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000 (Okipniak8@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9316-9117

Бібліографічний опис статті: Волошина Л., Бачук-Понич Н., Патратій М., Васюк В., Окіпняк І. (2024). Куркума (*Curcuma longa*) як спеція і лікарська рослина: високі позиції та перспективи використання у сучасній медицині крізь призму новітніх досліджень (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 92–100, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-92>

КУРКУМА (*CURCUMA LONGA*) ЯК СПЕЦІЯ І ЛІКАРСЬКА РОСЛИНА: ВИСОКІ ПОЗИЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ КРІЗЬ ПРИЗМУ НОВІТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Зростання захворюваності населення Землі з явищами полі- і коморбідності, а також онкологічних, інфекційних, вірусних недуг вимагають удосконалення лікувальних програм. Особливо цінною у цьому аспекті вбачається оптимізуюча роль лікарських рослин, однією з яких розглядається куркума.

Мета дослідження – аналіз новітньої літератури про лікувально-профілактичні властивості куркуми та нові перспективи її застосування.

Матеріал і методи. Здійснено інформаційний пошук у друкованих і електронних наукових виданнях із використанням методів аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати дослідження. Установлено зростаючий інтерес науковців медико-біологічного профілю до дослідження активних чинників куркуми в контексті особливостей популяційного стану здоров'я населення Землі на нинішньому етапі. Доведено антивірусні, антибактеріальні, антиканцерогенні, антимутагенні, гіполіпідемічні, протисклеротичні, дезагрегантні, нейропротекторні, антидіабетичні, протизапальні властивості поряд з антиоксидантними, спазмолітичними, активуючою багатоплановою дією на систему травлення. Багатогранна метаболічна та поліорганна дія засобів куркуми в аспекті полі- і коморбідності, особливості вірусних захворювань сучасних пацієнтів дають підстави до суттєво ширшого їх використання як додаткових чинників при атеросклеротичних захворюваннях серцево-судинної і центральної нервової, ендокринної, травної систем, в онкології, ревматології, дерматології, COVID-19 та постковідному синдромі.

Висновок. Куркума – цінна і перспективна лікарська рослина і спеція з метаболічно багатогранною та поліорганною дією, ширше використання якої в оздоровчому харчуванні і комплексному лікуванні соціально значущих недуг може значно поліпшити результати лікування і вторинної профілактики.

Ключові слова: куркума, лікувально-профілактичні властивості, поліморбідність, коморбідність, застосування, перспективи.

Larysa VOLOSHYNA

PhD in Medicine, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (voloshka03@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2006-2914

SCOPUS: 6602791745

RESEARCHER ID: D-1590-2017

Nataliia BACHUK-PONYCH

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of propedeutic of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (nataliya.ponych@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3875-5359

Maryna PATRATYI

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000 (marina.patratyi@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7816-7332

Valentina VASYUK

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Bukovinian State Medical University, Pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000, (helenium@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2037-2162

Iryna OKIPNYAK

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Pl. Teatralna, 2, Chernivtsi, Ukraine, 58000, (Okipniak8@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9316-9117

To cite this article: Voloshyna L., Bachuk-Ponych N., Patraty M., Vasyuk V., Okipnyak I. (2024). Kurkuma (*Curcuma longa*), yak spetsiia i likarska roslyna: vysoki pozyztsii ta perspektyvy vykorystannia v suchasni medytsyni kriz pryzmu novitnikh doslidzhen (ohliad literatury) [Turmeric (*Curcuma longa*), as a spice and a medicinal plant: high positions and prospects of use in modern medicine through the prism of the latest research (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 92–100, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-92>

**TURMERIC (*CURCUMA LONGA*), AS A SPICE AND A MEDICINAL PLANT:
HIGH POSITIONS AND PROSPECTS OF USE IN MODERN MEDICINE
THROUGH THE PRISM OF THE LATEST RESEARCH (LITERATURE REVIEW)**

Topicality. The increasing morbidity of the Earth's population with the phenomena of poly- and comorbidity, as well as oncological, infectious, and viral diseases require improvement of treatment programs. Especially valuable in this aspect is the optimizing role of medicinal plants, one of which is considered turmeric.

Goal. Analysis of the latest literature on curative and preventive properties of turmeric and new prospects for its use.

Material and methods. An information search was carried out in printed and electronic scientific publications using the methods of analysis, comparison and generalization.

The results. The growing interest of medical and biological scientists in the study of the active factors of turmeric in the context of the peculiarities of the population health of the population of the Earth at the current stage has been established. Antiviral, antibacterial, anticarcinogenic, antimutagenic, hypolipidemic, antisclerotic, disaggregant, neuroprotective, antidiabetic, anti-inflammatory properties along with antioxidant, antispasmodic, activating multifaceted action on the digestive system have been proven. The multi-faceted metabolic and multi-organ effect of turmeric remedies in the aspect of poly- and comorbidity, features of viral diseases of modern patients give grounds for their significantly wider use as additional factors in atherosclerotic diseases of the cardiovascular and central nervous, endocrine, digestive systems, in oncology, rheumatology, dermatology, COVID-19 infection and post-covid syndrome.

Conclusion. Turmeric is a valuable and promising medicinal plant and spice with metabolically multifaceted and multiorgan effects, the wider use of which in health nutrition and complex treatment of socially significant ailments can significantly improve the results of treatment and secondary prevention.

Key words: turmeric, curative and preventive properties, polymorbidity, comorbidity, application, prospects.

Вступ. Актуальність. Пандемія COVID-19 стала суворим екзаменом для світових медичних систем, включаючи європейські й північноамериканські країни з високим рівнем їх забезпечення. Зокрема, у США окрім критичного перевантаження лікувальних установ, відзначено найбільше число летальних випадків (більше одного мільйона із семи мільйонів, зареєстрованих у світі, за даними ВООЗ). Подібне мало місце в Італії, Швеції, проте в низці азійських країн, особливо в Південній Кореї, де поряд із сучасним рівнем медичної системи широкого застосовувалися методи народної медицини та спеції у харчуванні, рівень смертності був на порядок нижчим.

Учені Китаю та інших азійських країн нещодавно опублікували у світовій медико-біологічній пресі низку наукових праць із лікування хворих на COVID-19 із використанням на тлі загальноновизнаних стандартів додатково рослинних лікарських засобів та спецій таких, як імбир, куркума, кориця, часник (Babaei, 2020; Gupta, 2020; Dorado, 2021; Tripathy, 2021; Pawar, 2021). На думку цих учених, перспективним є використання рослинних засобів і спецій для лікування й реабілітації хворих з іншими сучасними інфекційними і соматичними захворюваннями.

Однією з провідних проблем сучасної медицини є зростання явищ полі- і коморбідності, у т. ч. спровокованих COVID-19-інфекцією під назвою «постковідний синдром» (Faddeenko, 2015). Уважають, що постковідний синдром (ПКС) каталізує погіршення перебігу, прогресування набутих у доковідний період хронічних недуг та знижує ефективність раніше достатніх методів лікування. Характерним є не тільки збільшення числа цих явищ із віком, а й їх поліваріантність, що ускладнює патогенетичні взаємини між хворобами, які непросто дослідити та зрозуміти, щоб побудувати відповідні вдосконалення до визнаних лікувальних комплексів. Саме тому у світі донині не існує стандартів лікування коморбідних захворювань на засадах доказової медицини, а численні спроби їх створення не були успішними. Такі вдосконалення можуть розроблятися з додаткових доповнень до загальноновизнаних комплексів лікування провідної хвороби, які володіють багатогранною метаболічною і поліорганною дією, щоб уникнути явищ поліпрагмазії та пов'язаних із нею загроз побічних медикаментозних ефектів та ускладнень. Тому визначну роль відіграватиме індивідуальний лікувальний підхід до таких пацієнтів з урахуванням їх полі- і коморбідного статусу та варіативності.

Нині провідні вчені світу схилиються до думки, що такими властивостями можуть володіти рослинні лікарські засоби та спеції. Однією з таких перспективних спецій вважають куркуму.

Мета дослідження – аналіз новітньої літератури про лікувально-профілактичні властивості куркуми та нові перспективи її застосування в сучасній медицині.

Матеріали та методи дослідження. Проведено інформаційний пошук у друкованих і електронних виданнях, наукових пошукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними проаналізованих джерел літератури встановлено, що людству куркума відома близько 3 тис років та фігурує також під назвою яванський турмерик, індійський шафран, жовтий корінь та належить до родини імбиревих (Bäumler, 2007). У дикому вигляді вона росте на острові Ява, але нині культивується в країнах Азії, Африки (Akaberi, 2021). У давнину її використовували з медичною метою та для фарбування в жовтий колір. До кінця першого століття нової ери використовувалася тільки в країнах Індокитаю, потім через арабські країни та Грецію доставлена в Середню Європу, зокрема в Німеччину – із 1150 р. (Bäumler, 2007). Назва «куркума», ймовірно, походить зі староіндійської назви «кункуман» (Ayati, 2019). Виявлено, що в останні роки до дослідження лікувально-профілактичних чинників куркуми значно зріс інтерес науковців медико-біологічного профілю в аспекті обґрунтування застосування при найбільш поширених і соціально значущих захворюваннях. Головною частиною для використання є корінь куркуми.

Хімічний склад. У корені куркуми міститься 3–5% куркуміноїдів – основних біологічних чинників, жовтих барвників. Серед них є куркумін, монодезоксі- і бідезоксікуркумін, а також ефірна олія (складники – сесквітерпени з головним компонентом L-тумероном, цінцібереном, L-куркуменом, β-сесквіфеландреном). Наступними складовими речовинами є імунологічно активні полісахариди: уконан А, арабіногалактан і похідні гідрокоричної кислоти, кофеїнова кислота, ферулова кислота, а також турмерин як антиоксидантний пептид (Bäumler, 2007; Ayati, 2019). Найбільш активним біологічним чинником куркуми, який заслуговує в останні роки великої уваги науковців різних профілів, вважається куркумін (Akaberi, 2021). А взагалі донині встановлено в куркумі 427 хімічних компонентів (Ayati, 2019).

Фармакологічні властивості і застосування. Основою куркуміноїдів і ефірних олій є відносно сильна жовтогінна дія. Куркуміноїди зумовлюють протизапальну, антибактеріальну дію шляхом впливу на активність циклооксигеназ і простагландинів,

пригнічують ріст грампозитивних бактерій, виявляють стимулюючу дію на гепатоцити, посилюючи виробництво глутатіон-S-трансфераз (гепатопротективна дія) (Kosaadam, 2017; Gupta, 2013; Hewlings, 2017; Luo, 2023). Куркуміну властиві також антивірусна дія, здатність пригнічувати реплікацію вірусу ВІЛ (Pawar, 2021). Куркумін уважають «золотою спецією» у лікуванні серцево-судинних захворювань, у т. ч. зумовлених стресами та запальними процесами (Li, 2019; Li, 2020; Pourbagher-Shanri, 2021), а також при різних метаболічних хворобах і захворюваннях органів травлення (Jabczyk, 2021), цукровому діабеті (Хіе, 2021). Уважається, що куркумін є потенціальним кардіопротективним чинником при різних захворюваннях серця (Liang, 2017). На молекулярному рівні доведено, що куркумін здатен проникати через гемато-енцефалічний бар'єр у жирових нанобульбашках і впливати на різні захворювання головного мозку (Yan, 2021). Зокрема, нейроактивні чинники куркуми обговорені в систематичному огляді (Соо В.К.М, Shaich M.F., 2021) при лікуванні епілепсії, у якому зазначена його нейропротекторна здатність. Новітніми дослідженнями встановлено антиоксидантні, антиканцерогенні, антимуtagenні властивості куркуміноїдів, здатність зменшувати активність метастатичних процесів (Kunnumakkara, 2017; Zhang, 2018). За додавання порошку кореня куркуми до м'яса чи інших харчових продуктів куркумін зменшує утворення канцерогенних нітрозамінів (Bäumler, 2007). Установлено також протисклеротичну дію куркуміну (Akaberi, 2021; Ayati, 2019). Йому притаманні також спазмолітичні, гіполіпідемічні, дезагрегантні, фібринолітичні властивості (Kosaadam, 2017).

Як фотосинтезайнер її корисно використовувати в лікуванні псоріазу та інших шкірних хвороб (Vaughn, 2016; Mata, 2021; Barbatho, 2021).

У медицині здавна куркума використовується в лікуванні диспепсичних проявів різного генезу, особливо які супроводжуються метеоризмом, відчуттям дискомфорту в животі, кольках, постхолестектомічному синдромі, при гепатопатіях різного походження (Bäumler, 2007; Kosaadam, 2017). У народній медицині куркума використовується як лікарський засіб поліорганної дії, у т. ч. при захворюваннях органів дихання, застудних хворобах, запаленні нирок та сечового міхура, головному болю, аменорей, шкірному свербіжі, лікуванні гнійних ран (Gupta, 2013; Abidi, 2014; Akaberi 2021).

В останні роки з'явилася низка наукових праць, у яких продемонстровано ефективність куркуміну при такому поширеному вік-залежному захворюванні, як

остеоартит (ОА) (Conrozier, 2014; Yang, 2016; Perkins, 2017; Daily, 201; Lopresti, 2022; Jinlong, 2024). Зокрема, доведено, що крім протизапальних, болетамувальних властивостей, куркуміну притаманні значні імунomodулювальні якості (Atabaki, 2020; Srivastava, 2016; Wang, 2021). У них показано, що куркумін як самостійний чинник при ОА мало поступається найбільш визнаному нестероїдному протизапальному препарату – диклофенаку, а в поєднанні з останнім не тільки посилюється їх сумарний протизапальний та анальгезуючий ефекти, а й значною мірою запобігаються побічні дії диклофенака (Sher, 2020).

Донині продовжуються клінічні дослідження у хворих на ОА. Зокрема, встановлено оптимізуючі ефекти комбінації куркуміну і хондропротекторів та вбачаються значні перспективи подальших поглиблених системних досліджень у цього контингенту хворих (Khanna, 2020).

Доцільно зазначити про новий напрям досліджень засобів із куркуми в контексті їх поєднання з іншими лікарськими рослинами при ОА, такими як босвелія (Nagoyan, 2018; Henzotin, 2022), чорний перець (Nazir, 2021), на олійній основі (Jamali, 2020; Luo, 2023), нанокуркумінів (Hashemzadeh, 2020). І взагалі розглядається аспект застосування засобів із куркуми при інших запальних захворюваннях (Peng, 2020; Razavi, 2021).

У цьому аспекті на українському фармацевтичному ринку, за даними Державного реєстру лікарських засобів України (2018), зареєстровано ряд інших мікст-препаратів із куркуми, зокрема антифронт, капсули, настоянка (Береш Фарма, Угорщина): суміш коренів куркуми (3 мг), імбиру (24 мг), солодки (18 мг), екстрактів сухого листа меліси (12,6 мг), чаю мате парагвайського (32 мг); кофрем, сироп (ТТК, Health Care, Індія): екстракт куркуми (30 мг); імбиру (20 мг), сироп індійських перців (5 мг); холелесан, капсули (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, аптеріум): екстракти коренів куркуми (5 мг); плодів нагідок (60 мг), моркви дикої (13 мг), цмину квіток (50 мг), олії м'яти перцевої (5 мг); сироп бон апетит (Сурья Хербел Лімітед, Індія): екстракти коренів куркуми (10 мг), плодів перців довгого та чорного (по 4,5 мг), ммину (5 мг), гвоздики (9,5 мг), арніки, солодки та ще 15 індійських лікарських рослин.

Усі зазначені засоби володіють багатогранною метаболічно-системною дією та рекомендуються як допоміжні, переважно профілактичні засоби в лікуванні захворювань системи травлення, дихання, нейрорегуляторних явищах дезадаптації.

Імовірно, у найближчий період, відповідно до спектру хвороб цивілізації, їх багатоваріантності

будуть створені нові полікомпонентні ліки та дієтичні добавки з куркуми та іншими добре дослідженими рослинними чи хімічними чинниками.

Здійснено подібні дослідження ефективності куркуміну в комплексному лікуванні хворих на таку складну хворобу, як ревматоїдний артрит (Razavari, 2021), а також при різних захворюваннях шкіри (Barbatho, 2021).

На особливу увагу заслуговують наукові праці, у яких показано протипухлинну дію куркуміну (Kunnumakka, 2017) та перші результати і перспективи застосування куркуми як ад'ювантного засобу при COVID-19 (Gupta, 2020; Babaei, 2020; Dorado, 2021; Pawar, 2021). Цінним є науковий огляд Tripathy S. et al. (2021), у якому обговорюється перспектива застосування куркуми та екстрактів із неї, у функціональній їжі для подальшого покращання імунного статусу після перенесеного COVID-19.

Вищенаведені властивості куркуми, її складників та сфери їх застосування підсумовані в таблиці.

Таблиця

Фармакологічні властивості та сфери застосування засобів із куркуми з лікувально-профілактичною метою у медицині

Фармакологічні властивості	Сфери застосування у медицині
Антибактеріальні	Гастроентерологія: диспепсія, патологія гепато-біліарної системи, постхолецистектомічний синдром Кардіологія: ішемічні і запальні ураження серцево-судинної системи Ревматологія: остеоартрит, ревматоїдний артрит, артропатії Інфектологія: бактеріальні і вірусні інфекційні процеси Ендокринологія: цукровий діабет, метаболічний синдром Дерматологія: псоріаз, сверблячі дерматози Перспективи: Онкологія: пухлинні процеси Неврологія: ураження ЦНС різного генезу Інші: постковідний синдром
Антивірусні	
Протизапальні	
Болетамувальні	
Спазмолітичні	
Жовчогінні	
Вітрогінні	
Гепатопротекторні	
Артропротекторні	
Антиоксидантні	
Антидіабетичні	
Гіпохолестеринемічні	
Кардіопротекторні	
Протипухлинні	
Дерматопротекторні	
Нейропротекторні	
Імуномодулюючі	

Про побічні дії куркуми в літературі не повідомляється. Протипоказаннями є жовчно-кам'яна хвороба, відносним протипоказанням – хвороби, що супроводжуються високою кислотністю в період загострення.

Середня лікувально-профілактична добова доза при вживанні самостійно становить 1,5–3,0 порошку кореня куркуми (0,5–1 ч. л.) за три прийоми під час їди.

Обговорення. Вищенаведене зроблено нами з метою поінформувати ширший загал медичної спільноти та інших зацікавлених осіб про сучасний рівень наукових знань про цю особливу спецію та лікарську рослину, світовий досвід її використання при різних захворюваннях, у т. ч. COVID-19-інфекції, перспективи її застосування при постковідному синдромі, у пацієнтів із полі- і коморбідними процесами. Нам належить зрозуміти, чому народи Азії, Індокитаю, Африки, Центральної і Південної Америки так широко використовують порошок кореня куркуми як спецію у харчуванні, кулінарії, м'ясопереробній і консервній промисловості, як її застосування допомагає їм долати численні недуги, протидіяти різним негативним впливам типу глистно-протозойної інвазії, інфекції тощо. Чи не варто нам, європейцям, наслідувати в харчуванні цю особливо цінну захисну традицію, особливо в контексті прогресуючого погіршення популяційного стану здоров'я за різних причин? Новітні наукові дослідження куркуми демонструють, що їй належать нині і на перспективу вищі позиції лікувально-профілактичного використання при широкому спектрі хвороб сучасного людства, особливо старших вікових груп. Світова медична спільнота вбачає необхідність подальших поглиблених досліджень цієї цікавої та цінної спеції з різноплановою метаболічною та поліорганною дією. Просвітницька роль медичної спільноти, засобів масової і професійної інформації в зазначеному контексті також відіграватиме важливу роль. Спільними зусиллями зможемо принести користь здоров'ю нашого народу та зберегти його біологічний потенціал.

Висновки.

Куркума – цінна і перспективна лікарська рослина, спеція з багатогранными метаболічними і поліорганными протекторними властивостями, здатними коригувати та профілакувати складний морбідний комплекс сучасної людини. Її роль в оздоровчому харчуванні на теперішньому етапі існування людства повинна бути вищою та входити як додатковий засіб у комплексному лікуванні хворих з явищами полі- і коморбідності.

Перспективними виглядають подальші дослідження з її використання в ревматології, неврології, онкології та постковідному синдромі, особливо у створенні нових «формул» на основі куркуми в поєднанні з іншими лікарськими рослинами чи хімічними чинниками.

ЛІТЕРАТУРА

- Державний реєстр лікарських засобів України – інформаційний фонд, 2018, 80с. URL: <http://www.drlez.com.ua/>
 Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. *Фітотерапія. Часопис*, 2015; 2:7–15.
- Abidi A, Gupta S, Agarwal M et al. Evaluation of Efficacy of Curcumin as an Add-on therapy in Patients of Bronchial Asthma. *J.Clin.Diagn.Res.*, 2015; 8(8): 19–24. DOI:10.7860/JDCR/2014/9273.4705
- Akaber M, Sahebkar A, Emami S.. Turmeric and Curcumin: From Traditional to Moderne Medicine. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 2021; 1291:15–39. DOI:10.1007/978-3-030-56153-6_2
- Atabaki M., Shariati Sarabi Z., Tavakkol-Afshari J., Mohammadi M. Significant immunomodulatory properties of curcumin in patients with osteoarthritis, a successful clinical trial in Iran. *Int. Immunopharm.*, 2020; 85: 106607. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106607
- Ayati Z., Ramezani M., Amiri M.S et al. Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of Curcuma spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (*C.longa* and *C. zedoaria*). *A Review. Curr. Pharm Des.*, 2019; 25(8):871–935. DOI: 10.2174/1381612825666190402163940
- Babaei F., Nassiri Asl. M., Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr.*, 2020; 8 (10):5215–5227. DOI: 10.1002/tsn.3.1858.eCollection2020Oct.
- Barbatho S.M., de Souza Conzaga H.F. et al. Dermatological Effects of Curcuma species: a systematic review. *Skin Exp. Dermatol.*, 2021; 46 (5): 825–833. DOI: 10.1111/ced14584
- Chopra A., Saluja M., Tillu G., et al. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis, a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology*, 2013; 52(8): 1408–1417. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23365148/>
- Conrozier T., Mathieu P, Bonjean M. et al. A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain. *Altern Ther Health Med.*, 2014; 20(1):32–37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473984/>
- Coo B.K.M., Shaikh M.F. Mechanisms of Curcuma longa and its Neuroactive components for the Management of Epileptic seizures: A systematic Review. *Curr. Neuropharmacology*, 2021; 19(90):1496–1518. DOI:10.2174/15701259x19666210517120413
- Daily J. W., Yang M., Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of joint. Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Med Food.*, 2016; 717–29. DOI: 10:1089/jmf.2016.3705
- Dorado D., Freize D. T., Pereiza D. T. et al. Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? *Biomed Pharmacoter.*, 2021; 139:111578. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111578
- Feng J., Lt. Z., Tian, L. Mu, P., et al. Efficacy and safety of curcuminoids alone in alleviating pain and dysfunction for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Med. Ther.*, 2022; 22 (1): 276.
- Gupta H., Gupta M., Bhargava S. Potential use of turmeric in COVID-19. *Clin Exp. Dermatol.*, 2020; 45(7):902–903. DOI:10.1111/ced.14357.
- Gupta S.C., Sung B., Kim J.H. et al. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol. Nutr.Food Res.*, 2013; 57(9):1510–1528. DOI:10.1002/mnfr201100741.
- Haroyan A., Mukuchyan, V., Mkrtychyan, N. et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double blind, placebo-controlled study. *BMC Compl. Alternative Med.*, 2018; 18 (1).7. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316908/>
- Hashemzadeh K., Davoudian N., Jaafari M.R., Mirfeizi Z. The effect of nanocurcumin in improvement of knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Curr. Rheumatol. Rev.*, 2020; 16 (2), 158–164. URL: <https://doi.org/10.2174/1874471-13666191223152658>
- Henrotin Y., Dierckxsens Y., Delisse G., Maes N., Albert A. Curcuma longa and Boswellia serrata extract combination for hand osteoarthritis an open-label pre-post trial. *Pharm. Biol.*, 2022; 60 (1): 2295–2299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36416059/>
- Hewlings S. J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*, 2017; (10):92–101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065496/>
- Jabczyk M., Nowak J., Hudzik B., Zubewelicz-Szkodzinska B. Curcumin in Metabolic Health and Disease. *Nutrients.*, 2021; 13(12):4440. DOI: 10.3390/nu13124440
- Jamali N., Adib-Hajbaghery M., Soleiman, A. The effect of curcumin ointment on knee pain in older adults with osteoarthritis: a randomized placebo trial. *BMC Complement Med Ther.*, 2020; 20 (1): 305.
- Jinlong Zhao, Guihong Liang, Guanghui Zhou, Kunhao Hong et al. Efficacy and safety of curcumin therapy or knee osteoarthritis. A Bayesian network meta-analysis. *J. Ethnopharmacol.*, 2024; 321, 117493. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38036015/>
- Kaber M., Saheliar A. Emami S. Turmeric and curcumin: from traditional to modern medicine. *Adv. Exp. Med Bol.*, 2021; 1291, 15–39.
- Khanna A., Das S.S., Smina T.P. et al., (2020). Curcumagalactomannoside/Glucosamine Combination Improved Joint Health Among Osteoarthritic Subjects as Compared to Chondroitin Sulfate/Glucosamine: Double-Blinded, Randomized Controlled Study. *J. Altern Complement. Med.*, 2020; (10), 945–955. DOI: 10.1089/acm.2020.0128
- Kocaadam B., Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev. Food Sci Nutr.*, 2017; 57(13):2889–2895. Doi:10.1080/10408398.2015.1077195
- Kunnumakkara A.B., Bordoloi D., Harsha C. et al. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin. Sci(Lond).*, 2017; 131(15):1781–1799. DOI: 10.1042/CS20160935
- Li C., Miao X., Li F. Curcuminoids: Implication for inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Phytother. Res.*, 2019; 33(5):1302–1317. DOI: 10.1002/ptr.6324
- Li H., Sureda A., Devkota H.P. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol. Adv.*, 2020; 38:107343. DOI: 10.1016/j.boitechadv.2019.01.010
- Liang S., Han J., Li T. Curcumin as potential protective compound against cardiac diseases. *Pharmacol.*, 2017; Res.119:373–383 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.001.

Lopresti A.L., Smith S.J., Jackson-Miche S., Fairchild T. An Investigation into the Effects of a curcumin extract (Curcugen) on Osteoarthritis Pain of the Knee: A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, 2021; 14 (1), 41. DOI: 10.3390/nu14010041

Luo W., Bai L., Zhang J., Li Z. Polysaccharides-based nanocarriers enhance the anti-inflammatory effect of curcumin. *Carbohydr. Polym.*, 2023; 311, 120718.

Mata I.R.D., Mata S.R.D., Menezes R.C.R. Benefits of turmeric supplementation for skin health in chronic diseases: a systemic review. *Crit Rev. Food Sci Nutr.*, 2021; 61(20):3421–3435. DOI:10.1080/10408398.2020.1798353.

Nasir Z.M., Jawad H.M., Salman S.S. The Effect of Combination of Turmeric and Black Pepper Extracts in Osteoarthritis of the Knee. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2021; 15 (3), 4507. doi.org/10.37506/ijfnt.v15i3.16001

Pawar K.S., Mastud R.N., Pawar S.K. Oral Curcumin With Piperine as Adjuvant Therapy for the Treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol.*, 2021; 12:669362. DOI: 10.3389/fphar.2021.669362.eCollection2021

Peng Y., Ao M., Dong B. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.*, 2021; 15:4503–4525. DOI: 10.2147/DDDT.S327378. eCollection2021

Perkins K., Sahy W., Beckett R.D. Efficacy of Curcuma for Treatment Osteoarthritis. *J. Evid Based Complementary Altern. Med.*, 2017; 22(1):156–165. DOI:10.1177/215687216636747

Pourbagher-Shahri A.M., Farkhondeh T., Ashrafzadeh M. Curcumin and cardiovascular diseases: Focus on cellular targets and cascades. *Biomed. Pharmacother.*, 2021; 136:111214. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111214

Razavi B.M., Rahbardar G.M., Hosseinzadeh H. A review of therapeutic potentials of turmeric (*Curcuma longa*) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. *Phytother. Res.*, 2021; 35(12):6489–6513. DOI: 10.1002/ptr.7224

Shep D., Khanwelkar C., Gade P., Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials.*, 2019; 20 (1): 214. DOI: 10.1186/s13063-019-3327-2

Shep D., Khanwelkar C., Gade P., Karad S. Efficacy and safety of combination of curcuminoid complex and diclofenac versus diclofenac in knee osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99 (16): e19723. DOI: 10.1097/MD.00000000000019723

Srivastava S., Saksena A.K., Khattri S. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee a four month, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Inflaminopharmacology*, 2016; 24 (6): 377–38.

Tripathy S., Verma D.K., Thakur M. Curcumin Extraction, Isolation, Quantification and Its Application in Functional Foods: A Review With a Focus on Immune Enhancement Activities and COVID-19. *Front.Nutr.*, 2021; 8,747956. DOI:10.3389/fnut.2021.747956

Vaughn A.R., Branum A, Sivamani R. K. Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytother Res.*, 2016; 30 (8):1243–1264. DOI:10.1002/ptr.5640.

Wang Z., Singh A., Jones G. Efficacy and safety of turmeric extracts for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2021; 23 (2): 11.

Xie T., Chen X., Chen W. Curcumin as a Potential Adjuvant to Alleviates Diabetic Retinal Injury via Reducing Oxidative Stress and Maintaining Nrf2 Pathway Homeostasis. *Front. Pharmacol.*, 2021; 12:796565. DOI: 10.3389/fphar.2021.796565

Yan Y., Chen Y, Liu Z. Brain Delivery of Curcumin Through Low-Intensity Ultrasound – Induced Blood-Brain Barrier Opening via Lipid-PLGA Nanobubbles. *Int. J. Nanomedicine*, 2021; 16:7433–7447 DOI: 10.2147/IJNS327737. eCollection2021

Zhang C., Wang N., Tan H. Targeting VEGF/VEGFRS pathway in the antiangiogenic treatment of human cancers by traditional Chinese medicine. *Integr. Cancer Ther.*, 2018; 17 (3), 582–601.

REFERENCES

Abidi, A., Gupta, S., & Agarwal, M. (2014). Evaluation of Efficacy of Curcumin as an Add-on therapy in Patients of Bronchial Asthma. *J.ClinDiagn.Res.*, 8(8),19–24. doi:10.7860/JDCR/2014/9273.4705

Akaberi, M., Sahebkar, A., & Emami S. (2021). Turmeric and Curcumin: From Traditional to Moderne Medicine. *Adv.Exp.Med. Biol.*, 1291, 15–39. doi:10.1007/978-3-030-56153-6_2

Atabaki, M., Shariati Sarabi, Z., & Tavakkol-Afshari, J. (2020). Significant immunomodulatory properties of curcumin in patients with osteoarthritis, a successful clinical trial in Iran. *Int. Immunopharm.*, 85, 106607. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106607

Ayati, Z., Ramezani, M., & Amiri, M.S. (2019). Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of *Curcuma* spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (*C.longa* and *C. zedoaria*). A Review. *Curr. Pharm Des.*, 25(8),871–935. doi:10.2174/1381612825666190402163940

Babaei, F., Nassiri, Asl M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr.*, 8 (10), 5215–5227. doi: 10.1002/tsn.3.1858.eCollection2020Oct.

Barbatho, S.M., & de Souza Conzaga, H.F. (2021). Dermatological Effects of *Curcuma* species: a systematic review. *Skin Exp. Dermatol.*, 46 (5), 825–833. doi: 10.1111/ced14584

Chopra, A., Saluja, M., & Tillu, G. (2013). Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis, a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology*, 52 (8), 1408–1417. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23365148/>

Conrozier, T., Mathieu, P., & Bonjean, M. (2014). A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain. *Altern Ther Health Med.*, 20 (1), 32–37. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473984/>

Coo, B.K.M., & Shaikh, M.F. (2021). Mechanisms of *Curcuma longa* and its Neuroactive components for the Management of Epileptic seizures: A systematic Review. *Curr. Neuropharmacology*, 19(90), 1496–1518. doi:10.2174/15701259x19666210517120413

Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of joint. Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Med Food.*, 717–29. doi: 10:1089/jmf.2016.3705

- Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. (2018). Elektronnyi resurs, informatsiyni fond, 80. [State Register of Medicinal Products of Ukraine. (2018). Electronic resource, information base, 80.] [in Ukrainian]. Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/>
- Dorado, D., Freize, D.T., & Pereiza, D.T. (2021). Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? *Biomed Pharmacoter.*, 139, 111578. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111578
- Fadeinko, H.D., & Nesen, A.O. Comorbidity and the integrative role of internal medicine therapy. *Ukr. Ther. J.*, 2, 7–15. Retrieved from https://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2015_2_3
- Feng, J., Lt, Z., Tian, L. & Mu, P. (2022). Efficacy and safety of curcuminoids alone in alleviating pain and dysfunction for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Med Ther.*, 22 (1), 276.
- Gupta, H., Gupta, M., & Bhargava, S. (2020). Potential use of turmeric in COVID-19. *Clin Exp. Dermatol.* 45(7), 902–903. doi:10.1111/ced.14357.
- Gupta, S.C., Sung, B., & Kim, J.H. (2013). Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol. Nutr.Food Res.*, 57(9), 1510–1528. doi:10.1002/mnfr.201100741
- Haroyan, A., Mukuchyan, V., & Mkrtychyan, N. (2018). Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double blind, placebo-controlled study. *BMC Compl. Alternative Med.*, 18 (1), 7. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316908/>
- Hashemzadeh, K., Davoudian, N., & Jaafari, M.R., Mirfeizi, Z. (2020). The effect of nanocurcumin in improvement of knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Curr. Rheumatol. Rev.*, 16 (2), 158–164. Retrieved from <https://doi.org/10.2174/1874471-13666191223152658>.
- Henrotin, Y., Dierckxsens, Y., & Delisse, G., Maes, N., Albert, A., (2022). Curcuma longa and Boswellia serrata extract combination for hand osteoarthritis an open-label pre-post trial. *Pharm. Biol.* 60 (1), 2295–2299. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36416059/>
- Hewlings, S. J., & Kalman, D.S. (2017). Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*, (10), 92–101. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065496/>
- Jabczyk, M., Nowak, J., & Hudzik B., Zubewelicz-Szkodzinska, B. (2021). Curcumin in Metabolic Health and Disease. *Nutrients*, 13(12), 4440. doi: 10.3390/nu13124440
- Jamali, N., Adib-Hajbaghery, M., & Soleimani, A. (2020). The effect of curcumin ointment on knee pain in older adults with osteoarthritis: a randomized placebo trial. *BMC Complement Med.*, 20 (1), 305. doi:be doorg1186/12006 Etats
- Jinlong, Zhao, Guihong Liang, & Guanghui, Zhou, Kunhao, Hong. (2024). Efficacy and safety of curcumin therapy or knee osteoarthritis. A Bayesian network meta-analysis. *J. Ethnopharmacol.*, 321, 117493. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38036015/>
- Kaberi, M., Saheliar, A. & Emami, S. (2021). Turmeric and curcumin: from traditional to modern medicine. *Adv. Exp. Med Bol.*, 1291, 15–39.
- Khanna, A., Das, S.S., & Smina, T.P. (2020). Curcumagalactomannoside/Glucosamine Combination Improved Joint Health Among Osteoarthritic Subjects as Compared to Chondroitin Sulfate/Glucosamine: Double-Blinded, Randomized Controlled Study. *J. Altern Complement. Med.*, 10, 945–955. doi: 10.1089/acm.2020.0128
- Kocaadam, B., & Sanlier, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev. Food Sci Nutr.*, 57(13), 2889–2895. doi:10.1080/10408398.2015.1077195
- Kunnumakkara, A.B., Bordoloi, D., & Harsha, C. (2017). Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin. Sci(Lond)*, 131(15),1781–1799. doi: 10.1042/CS20160935
- Li, C., Miao, X., & Li, F. (2019). Curcuminoids: Implication for inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Phytother. Res.* 33(5):1302–1317. doi: 10.1002/ptr.6324
- Li, H., Sureda, A., & Devkota, H.P. (2020). Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol. Adv.*, 38, 107343. doi:10.1016/j.boitechadv.2019.01.010
- Liang, S., Han, J., & Li, T. (2017). Curcumin as potential protective compound against cardiac diseases. *Pharmacol. Res.*, 119, 373–383. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.001.
- Lopresti, A.L., Smith, S.J., & Jackson-Michel, S., Fairchild, T. (2021). An Investigation into the Effects of a curcumin extract (Curcugen) on Osteoarthritis Pain of the Knee: A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, 14(1), 41. doi: 10.3390/nu14010041
- Luo, W., Bai, L., & Zhang, J., Li, Z. (2023). Polysaccharides-based nanocarriers enhance the anti-inflammatory effect of curcumin. *Carbohydr. Polym.*, 311, 120718.
- Mata, I.R.D., Mata, S.R.D., & Menezes, R.C.R. (2021). Benefits of turmeric supplementation for skin health in chronic diseases: a systemic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 61 (20), 3421–3435. doi:10.1080/10408398.2020.1798353.
- Nasir, Z.M., Jawad, H.M., & Salman, S.S. (2021). The Effect of Combination of Turmeric and Black Pepper Extracts in Osteoarthritis of the Knee. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15 (3), 4507. doi:org/10.37506/ijfmt.v15i3.16001
- Pawar, K.S., Mastud, R.N., & Pawar, S.K. (2021). Oral Curcumin With Piperine as Adjuvant Therapy for the Treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 12, 669362. doi: 10.3389/fphar.2021.669362. eCollection2021
- Peng, Y., Ao, M., & Dong, B. (2021). Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.*, 15, 4503–4525. doi: 10.2147/DDDT.S327378. eCollection2021
- Perkins, K., Sahy, W., & Beckett, R.D. (2017). Efficacy of Curcuma for Treatment Osteoarthritis. *J. Evid Based Complementary Altern. Med.*, 22(1),156–165. doi:10.1177/215687216636747
- Pourbagher-Shahri, A.M., Farkhondeh, T., & Ashrafzadeh, M. (2021). Curcumin and cardiovascular diseases: Focus on cellular targets and cascades. *Biomed. Pharmacother.*, 136, 111214. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111214

Razavi, B.M., Rahbardar, G.M., & Hosseinzadeh, H. (2021). A review of therapeutic potentials of turmeric (*Curcuma longa*) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. *Phytother. Res.*, 35(12), 6489–6513. doi: 10.1002/ptr.7224

Shep, D., Khanwelkar, C., & Gade, P., Karad, S. (2019). Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials.*, 20(1), 214. doi: 10.1186/s13063-019-3327-2

Shep, D., Khanwelkar, C., & Gade, P., Karad, S. (2020). Efficacy and safety of combination of curcuminoid complex and diclofenac versus diclofenac in knee osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*, 99(16), 19723. doi: 10.1097/MD.00000000000019723

Srivastava, S., Saksena, A.K., & Khattri, S. (2016). *Curcuma longa* extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee a four month, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Inflaminopharmacology*, 24 (6), 377-38.

Tripathy, S., Verma, D.K., & Thakur, M. (2021). Curcumin Extraction, Isolation, Quantification and Its Application in Functional Foods: A Review With a Focus on Immune Enhancement Activities and COVID-19. *Front.Nutr.*, 8, 747956. doi:10.3389/fnut.2021.747956

Vaughn, A.R., Branum, A., & Sivamani, R. K. (2016). Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytother.Res.*, 30(8), 1243–64. doi:10.1002/ptr.5640

Wang, Z., Singh, A., & Jones, G. (2021). Efficacy and safety of turmeric extracts for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 23 (2), 11.

Xie, T., Chen, X., & Chen, W. (2021). Curcumin as a Potential Adjuvant to Alleviates Diabetic Retinal Injury via Reducing Oxidative Stress and Maintaining Nrf2 Pathway Homeostasis. *Front. Pharmacol.*, 12, 796565. doi: 10.3389/fphar.2021.796565

Yan, Y., Chen, Y., & Liu, Z. (2021). Brain Delivery of Curcumin Through Low-Intensity Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening via Lipid-PLGA Nanobubbles. *Int. J. Nanomedicine*, 16, 7433–7447. doi: 10.2147/IJNS327737. eCollection2021

Zhang, C., Wang, N., & Tan, H. (2018). Targeting VEGF/VEGFRS pathway in the antiangiogenic treatment of human cancers by traditional Chinese medicine. *Integr. Cancer Ther.*, 17 (3), 582–601.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2024.

Стаття прийнята до друку 22.08.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Волошина Л.О. – ідея, дизайн дослідження, коректування статті;

Бачук-Понич Н.В. – збір та аналіз літератури;

Патратій М.В. – коректування статті;

Васюк В.Л. – висновки, резюме;

Окшніак І.В. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

voloshka03@ukr.net

UDC 615.322.015/03(045)

Yurii VYKHLIAIEV

PhD in Pedagogy, Professor, Professor of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteisky prosp., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (Vykh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

Liudmyla DUDOROVA

PhD in Pedagogy, Professor, Professor at the Department of Athletics, Winter Sports and Cycling, National University of Ukraine on Physical Education and Sport., Fizkul'tury, str., 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (dudorova.ly@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6263-4995

Nadiya PETSSENKO

Senior Lecturer of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteisky prosp., 37, Kyiv, Ukraine, 0305 (petsenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3669-2841

Sergey CHERNOVSKY

PhD in Pedagogy, Senior Lecturer of the Department of Physical Education and Health, Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shyianovska, 2, Kyiv, Ukraine, 01011 (chernovskij.sm@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1927-9203

To cite this article: Vykhliaiev Yu., Dudorova L., Petsenko N., Chernovsky S. (2024). Health-healing factors of the use of phytotherapy (literature review). *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 101–109, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-101>

HEALTH AND TREATMENT FACTORS OF USING PHYTOTHERAPY (LITERATURE REVIEW)

Actuality. Phytotherapy has gained considerable popularity in recent years. And although phytotherapeutic agents act more slowly and require a longer period of time for treatment, they have fewer contraindications and do not act as aggressively on internal organs (liver, kidneys, pancreas, etc.) as artificial chemical compounds, which are the basis of most medical preparations and drugs. Therefore, we consider the study of the conditions of use of phytoproducts (fruits, vegetables, herbs) that improve or worsen the consequences of their use together with other food components as health-healing factors of phytotherapy.

The purpose of the study is to analyze the health-healing factors (conditions of use) of phytoproducts, including vegetables, fruits, flower petals, herbs, trees and their juices.

Material and methods. Research of special literary sources that shed light on the comparative conditions of use of phytopreparations and phytoproducts used together with other food components by patients.

Research results. For phytotherapy drugs, as well as for medical drugs, doses and form of application (pills or sachets, suppositories, solutions of liquids, in ampoules or containers, oral or anal, intravenous, etc.), chemical composition of the drug, its effect and contraindications have been studied. As for vegetables, fruits, herbs, buds and flowers of plants, the health-healing factors are covered only sporadically in separate sources, while we use them almost every day, and non-observance of these factors can significantly harm the health of ordinary citizens. The use of phytoproducts has its own problems: not always the form of administration and the conditions of their use and quantity contribute to health, often they can be ineffective and even harmful due to non-observance of health and healing factors (conditions of use), overload the patient, counteract each other or be completely incompatible. Therefore, in the process of phytotherapy, the rehabilitator must know not only the side effects and contraindications to these means, but also what are the specific medical and health conditions (factors) of using phytoproducts and means, how they are combined and what is the sequence of using these means in rehabilitation, so that they complement and enhanced each other's effects and were compatible with other foods and treatments.

Conclusions. Methods and methods of stagnation of physiotherapy, dosage of stagnation, side effects, contraindications, possibility of intensive (one-hour) stagnation with one or more medications, temperature and seasonal characteristics of treatment, stasis of phytoproducts are also present at various stages of treatment and are presented in the range of health and treatment officials. In special sources, the effect on the body of phytopreparations, their side effects and contraindications, features of use at different stages of treatment, dosages and form of application, while phytoproducts that we use almost daily, are not sufficiently studied and mainly considered. Information about the health and medical factors of the use of phytoproducts is covered only sporadically in some sources, and in fact non-compliance with these factors can significantly harm the health of ordinary citizens.

Key words: phytotherapy, phytopreparations, phytoproducts, health-healing factors, means application.

Фізична терапія. Ерготерапія. Дискусії

Юрій ВИХЛЯЄВ

доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейській просп., 37, Київ, Україна, 03056 (Vukh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

Людмила ДУДОРОВА

доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри легкої атлетики, зимових видів та велосипедного спорту, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, Київ, Україна, 03150 (dudrova.ly@knuvd.com.ua)

ORCID: 0000-0002-6263-4995

Надія ПЕЦЕНКО

старший викладач кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України: «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейській просп., 37, Київ, Україна, 03056 (petsenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3669-2841

Сергій ЧЕРНОВСЬКИЙ

доктор філософії, старший викладач кафедри фізичного виховання та здоров'я, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Мала Шияновська, 2, Київ, Україна, 01011 (chernovskij.sm@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1927-9203

Бібліографічний опис статті: Вихляєв Ю., Дудорова Л., Пеценко Н., Черновський С. (2024). Оздоровчо-лікувальні чинники застосування засобів фітотерапії (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 101–109, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-101>

ОЗДОРОВЧО-ЛІКУВАЛЬНІ ЧИННИКИ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБІВ ФІТОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. В останні роки фітотерапія набуває значної популярності. І хоча фітотерапевтичні засоби діють повільніше і потребують більш значного терміну для лікування, зате мають менше протипоказань і не діють так агресивно на внутрішні органи (печінку, нирки, підшлункову залозу тощо), як штучні хімічні сполуки, які закладені в основу більшості лікарських препаратів і ліків. Тому дослідження умов вживання фітопродуктів (фруктів, овочів, трав), які покращують або погіршують наслідки їх застосування, разом з іншими складниками їжі ми розглядаємо як оздоровчо-лікувальні чинники фітотерапії.

Мета дослідження – аналіз оздоровчо-лікувальних чинників (умов застосування) фітопродуктів, у числі яких – овочі, фрукти, пелюстки квітів, трав, дерев та їхні соки.

Матеріал і методи. Дослідження спеціальних літературних джерел, які висвітлюють порівняльні умови застосування фітопрепаратів та фітопродуктів, які вживають разом з іншими складниками їжі пацієнти.

Результати дослідження. Для препаратів фітотерапії, як і для лікарських засобів, досліджено дози і форму застосування (пігулки або саше, свічі, розчини рідин, в ампулах або ємностях, оральна або анальна, внутрішньовенна тощо), хімічний склад препарату, його дію та протипоказання. Що ж стосується овочів, фруктів, трав, бруньок та квіток рослин, оздоровчо-лікувальні чинники висвітлюються лише епізодично в окремих джерелах, тоді як ми вживаємо їх майже не щодня, і недотримання цих чинників може значно зашкодити здоров'ю пересічних громадян. Застосування фітопродуктів має свої проблеми: не завжди форма введення і умови їх застосування та кількість сприяють оздоровленню, нерідко вони можуть бути неефективними і навіть шкідливими через недотримання оздоровчо-лікувальних чинників (умов використання), перевантажувати пацієнта, протидіяти один одному або бути зовсім несумісними. Тому у процесі фітотерапії реабілітолог має знати не лише побічні дії та протипоказання до цих засобів, а й які саме лікувальні та оздоровчі умови (чинники) застосування фітопродуктів та засобів, як вони поєднуються і яка послідовність використання цих засобів у реабілітації, щоб вони доповнювали і підсилювали дію один одного і були сумісними з іншими продуктами їжі та методами лікування.

Висновок. Способи і умови застосування засобів фітотерапії, дози застосування, побічні дії, протипоказання, можливість сумісного (одночасного) застосування один з одним та з лікарськими препаратами, температурні та сезонні особливості вживання, застосування фітопродуктів натще та на різних етапах лікування пропонується виділяти як оздоровчо-лікувальні чинники, адже у спеціальних джерелах досліджена і переважно розглядається дія на організм саме фітопрепаратів, їхня побічна дія та протипоказання, особливості застосування на різних етапах лікування, дози і форма застосування, тоді як фітопродукти, які ми вживаємо майже щоденно, досліджено недостатньо. Інформація про оздоровчо-лікувальні чинники застосування фітопродуктів висвітлюється лише епізодично в окремих джерелах, але ж недотримання цих чинників може значно зашкодити здоров'ю пересічних громадян.

Ключові слова: фітотерапія, фітопрепарати, фітопродукти, оздоровчо-лікувальні чинники, засоби застосування.

Aktuality. In recent years, phytotherapy has gained significant popularity (Velya, 2023; Hutsol, 2023; Ilnytska, 2024; Kravchenko, Mishchenko, Levchenko, 2020). New drugs are being discovered, such as artemisinin, which was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine (Xin-Zhuan Su, Louis H. Miller, 2019). And although phytotherapeutic agents act more slowly and require a longer period of time for treatment, they have fewer contraindications and do not act as aggressively on internal organs (liver, kidneys, pancreas, etc.) as artificial chemical compounds, which are the basis of most medical preparations and drugs (Garna, Vladimirova, Burd, 2016; Kobzar, 2007). The properties of plants that are characteristic of a particular area have been studied (Hulko, 2005; Kolesnyk, Kornievsky, Panasenko, 2013; Newmaster, Grguric, Shanmughanandhan, Ramalingam, Ragupathy, 2019). The use of phytopreparations and phytoproducts in cardiology has significant advantages (Kornievsky, Kraydashenko, Krasko, Boguslavska, Kornievska, 2017). Physiotherapy for patients with hypertension and cervical fibromyalgia is being studied (Kovaleva, 2022). The toxic properties of plants, mechanisms of bioactivation of plant components are highlighted and studied (Kornievskyi, 2012; Bo Wen, Peter Gorycki, 2019). Separate areas of phytoplant application are developing, for example in phytoremediation (Tsyt-syura, Skatula, Zabarna, Pelech, 2022).

Dosages and forms of administration, chemical composition of the drug, its action and contraindications have been studied for herbal medicine, as well as for medical drugs (Kovalenko, 2014; Benzel, Darmogray, Oliynyk, 2010; Aviva Romm, 2019; Bone, Mills, 2012). As for vegetables, fruits, herbs, buds and flowers of plants, the health-healing factors are highlighted only episodically in separate sources (Ikhlas et al, 2019; Heinrich, 2012; Shelton, 2009), while we use them almost daily and non-observance of these factors can significantly harm the health of ordinary citizens, especially women and children (Barues, Anderson, Phillipson, 2007; Ilnytska, 2024).

The use of phyto-remedies, herbs, vegetables, and fruits has its own problems: not always the form of invasion and the conditions of their use and quantity contribute to a faster recovery, often they can be ineffective and even harmful due to non-observance of health and healing factors (conditions) of use, overload the patient, counteract each other or be completely incompatible (Garnyk, Petrishcheva, Ignatova, 2019; Ikhlas A. Khan, Ehab, 2019; Heinrich, 2012). Therefore, in the process of phytotherapy, the rehabilitator should know not only the side effects and contraindications to these remedies, but also what are the specific medical and health conditions (factors) of the use of phytoproducts and remedies, how they

are combined, and what is the sequence of using natural ingredients in rehabilitation, so that they complement and enhanced the effect of each other and were compatible with other food products and treatment methods (Kornievsky, Panasenko, Kornievska, 2012; Konovalova, Mitchenko, Shuraeva, 2008; Bo Wen, Peter Gorycki, 2019). In most special sources on phytotherapy, these issues are covered only partially. Even in recent years, works have been published emphasizing that phytotherapy is a complex science and should include not only information about the plant, its chemical composition, medicinal products, methods of obtaining them, symptoms of the disease, diagnosis and methods of its treatment. Side effects and contraindications, or, for example, the specifics of the use of herbal preparations at various stages of treatment, are investigated in detail, which is very important (Garna, Vladimirova, Burd, 2016), however, this applies to herbal preparations, while the comprehensive coverage of health-healing factors in the use of herbal products is not given enough attention, although Herbert Shelton in the 50–60 of the last century made the first discoveries and emphasized the importance of researching this problem (Shelton, 2009).

The purpose of the study is to analyze the health-healing factors (conditions of use) of phytoproducts, including vegetables, fruits, petals of flowers, herbs and trees, etc.

Research materials and methods. Research of special literary sources that shed light on the comparative conditions of use of phytopreparations and phytoproducts used together with other food components by patients.

Research results and discussion. Phytotherapy is a method of treatment, in which the main drugs are herbal medicines and herbs, fruits and vegetables, which contain a complex of biologically active substances. The use of these various means and methods of phytotherapy should be aimed at achieving the maximum health and healing effect in the shortest possible time. However, the form of administration and the conditions of use, the amount, do not always contribute to faster recovery, often phyto-products can be ineffective and even harmful due to non-observance of health and healing factors (conditions) of use, overload the patient, counteract each other or be completely incompatible. Therefore, in the process of phytotherapy, the rehabilitator must know not only the contraindications and side effects of these phytoproducts, but also the exact therapeutic and health conditions (factors) of the use of phytoproducts, how they are combined, and what is the sequence of using these rehabilitation tools so that they complement and enhance the effect of one one and were compatible with other foods and treatments.

Let's consider table, which is compiled according to a scheme typical for most sources, where the effect of some vitamins and plants on the human body is presented.

The data presented in table show that the action of vitamins and plants is very important and useful, but the health-healing factors of their use are not indicated. Let's analyze what we mean by health and healing factors:

1. *The method and conditions of use* – there are very few publications in which form and how to take the above-mentioned vitamins and products, because they can be taken in the form of pills, dessert or oral drinks with food, and they can be administered in the form of solutions by the electrophoresis method. In the first case, the drug is distributed more or less evenly throughout the body, in the second case, it is concentrated in the area where it is most needed.

2. *Doses of use.* They are usually indicated on herbal preparations, but as for fruits and vegetables, the optimal dose of consumption is not always known to the average consumer, while an overabundance of them can provoke very unpleasant health problems. For example, carrots and oranges contain a lot of vitamin A, which in large quantities can have a negative effect on the liver, cause heartburn, contribute to impaired kidney function, so carrot-orange juice does not make sense for consumption, it does not meet the health and healing factors despite persistent advertising .

3. *Contraindications.* Different enzymes are needed to digest each type of food. Eating different foods at the same time reduces the efficiency of food processing, slows down digestion, causes putrefactive processes, the formation of gases, etc. Many herbal medicines have side

Table

The effect of some vitamins and plants on the human body

Vitamins and some plants	Impact on the body
Vitamin A	Normalizes the permeability of small capillaries.
Vitamin B1	Strengthens the heart muscle. Prevents the occurrence heart attack.
Vitamin B2	Increases the amount of oxygen in the blood.
Vitamin B3	Dilates blood vessels, lowers pressure immediately after taking.
Vitamin B12	Vitamin B12 improves blood clotting.
Vitamin C	Strengthens and tones the walls of blood vessels. reduces the probability development of atherosclerosis and hypertensive crisis.
Vitamin D	Strengthens immunity, protection against bacteria, viruses, infections, eases the severity of the transfer of any diseases, reduces the risk of respiratory infection, regulates production cytokines and can limit the threat of viral diseases such as the flu.
Vitamin D3	Stimulates the work of various organs and systems of the human body, including the immune, nervous, musculoskeletal, cardiovascular, endocrine systems, helps restore strength, healthy sleep and improve mood, etc.
Vitamin E	Vitamin E is an antidepressant, protects skin and eye cells from degeneration and damage.
Vitamin K (parsley, spinach, cabbage, rose hip)	Helps to strengthen capillaries and stop bleeding. The need increases with hepatitis, liver cirrhosis, intestinal disorders, gallstone disease, bleeding, as well as with long-term use of antibiotics.
Hypericum perforatum	Reduces spasms of the intestines and bile ducts, normalizes the excretory function of the gastric glands, expands blood vessels, increases blood circulation, has an anti-inflammatory effect on the mucous membranes of the digestive tract, an astringent and bacteriostatic effect. The use of St. John's wort is indicated and gives a good therapeutic effect for dyskinesia of the biliary tract, hepatitis, stagnation of bile in the gallbladder, cholecystitis, gallstone disease (in the initial stage), hypoacid gastritis, flatulence, acute and chronic colitis, simple and bloody diarrhea and hemorrhoids . As a diuretic, St. John's wort is used for kidney stone disease (in the initial stage) and when the filtration capacity of the kidneys is reduced.
Crataegus oxycantha	It has a cardiotonic, antispasmodic, hypotensive, sedative and desensitizing effect. Increases the force of heart contractions, regulates blood pressure (increased – lowers, decreased – increases), reduces excitability of the nervous system.
Comarum palustre	Stimulates collagen synthesis, improves cell regeneration, preventing the destruction of joint tissue; prevents inflammatory processes in the joints, normalizes metabolism in joints and around joint tissues; stimulates blood microcirculation, prevents the deposition of salts.
Leonurus cardiaca	It has antispasmodic, sedative and hypotensive properties, slows the heart rate, increases the force of heart contractions, has a weak diuretic effect, regulates the menstrual cycle and the functions of the digestive system. It is used for cardiosclerosis, increased blood pressure, angina pectoris, myocarditis, cardioneurosis, excessive nervous excitability, especially when it is associated with menopause in women and prostate hypertrophy in men, in case of psychasthenia and neurasthenia, accompanied by insomnia, a feeling of tension and increased reactivity, and with vegetoneurosis.

effects that are unknown to consumers. Often, information about precautions, side effects and interactions with conventional medicines is not indicated on the packaging of herbal medicines and on the inserts contained in the package. Many herbal preparations are not licensed and do not meet any safety and quality standards, and are sold under the guise of food supplements. Only 13 percent of peer-reviewed drugs had instructions, and only 3 of these had sufficient information on safe use (Raynor, Dickinson, Knapp, Long, Nicolson, 2011, pp. 94–95).

Phytoproducts have even more contraindications unknown to ordinary citizens, for example, parsley has an excellent antispasmodic, diuretic and choleric effect, dissolves sand and stones in the urinary tract, successfully copes with edema of cardiac origin, eliminates inflammatory processes in the urinary bladder, increases the tone of the uterus. But the use of parsley is contraindicated in acute cystitis, pyelonephritis and gout, as well as during pregnancy, as the plant has abortifacient properties.

It is contraindicated to eat food rich in proteins (proteins) together with starchy foods, as the stomach secretes acid that destroys amylase, which is contained in saliva, and the breakdown of starch occurs precisely under the influence of the amylase enzyme, that is, proteins and starch cannot be processed into one and the same at the same time, as well as meat and potatoes, moreover, starch is incompatible with acid-rich foods. Incompatible proteins with acidic fruits or tomatoes, as pepsin is destroyed under the influence of most acids, including fruit acids. It is undesirable to combine fats with proteins, which interfere with the secretion of gastric juice and interfere with the digestion of proteins. Also, when sugar and starch enter the body at the same time, then sugar will be processed first, which has the property of fermenting in the stomach, thereby producing an enzyme that destroys amylase in saliva, which is necessary for starch processing. It is not advisable to mix sugar with proteins. Sugar will interfere with the secretion of gastric juice, thereby interfering with the digestion of proteins. Sugar is digested only after the proteins have been digested, waiting for its turn, the sugar will begin to ferment (Shelton, 2009).

For arthrosis, a chronic disease of the joints, which occurs in old age and tends to worsen over the years, an irreplaceable herbal remedy is «Comarum palustre». With age, the human body produces less and less collagen – the building material for cartilage tissue and joints, ligaments weaken, and useful micronutrients are absorbed worse. Heredity and past injuries are also important. This leads to thinning, deformation and destruction of cartilage. Arthrosis is manifested by pain and reduced joint mobility. «Comarum palustre» stimulates collagen

synthesis, improves cell regeneration, preventing the destruction of joint tissue; prevents inflammatory processes in the joints, normalizes metabolism in the joints and surrounding joint tissues; stimulates blood microcirculation, prevents salt deposition. Regular use of preparations from «Comarum palustre» helps to avoid the occurrence of arthrosis or to overcome the disease even in old age. But there are also contraindications for its use – individual intolerance of the plant and low blood pressure in the patient, hypotension, epilepsy, neurological diseases, bradycardia (Grodzinsky, 1992; Tsitsyura, Shkatula, Zabarna, Peleh, 2022; Volodina, Korotkevich, Romanyuk, Galkin, Kolybo, Komisarenko, 2017).

4. Compatibility (simultaneity) of use with hospital drugs. It is not always possible to use food products at the same time as taking medical drugs, as the action of these drugs can be blocked by chemical compounds containing some vegetables and fruits, especially citrus fruits, dairy and smoked products, etc. For example, you cannot combine taking grapefruits and cough medicine. This also applies to the combination of medical drugs with lime and pomelo. These fruits block the production of an enzyme that processes statins and other drugs, such as the cough medicine dextromethorphan. As a result, the drug accumulates in the blood, which can lead to unwanted side effects. In the case of a combination of citrus fruits with dextromethorphan, hallucinations and drowsiness may appear, and with statins – serious muscle damage. The effect of these fruits lasts a little more than a day, so you should take them and the medicine with an interval of at least 24 hours.

Phyto products or fruits containing ascorbic acid increase the absorption of iron from meat food, which is usually absorbed by 20–50%, while dairy products reduce this absorption of iron, especially against the background of chronic inflammation. At the same time, these drugs and apple, orange, or grapefruit juice should not be consumed at the same time as hay fever medications, as these juices inhibit the peptide that transports the medication from the intestine into the bloodstream. As a result, the effectiveness of the drug decreases by 70 percent, which will make its use ineffective. Also, these juices should not be consumed while taking the antibiotic ciprofloxacin, thyroid medications, or allergy and asthma medications. The interval between taking the above medicines and juices should be at least 4 hours.

Barberry is used to thin the blood, because it contains a lot of vitamin K. Foods such as broccoli or leafy greens also have a large amount of vitamin K, which plays a key role in blood clotting, and its reduction will have a bad effect on its density. But here another prob-

lem arises. Cinnamon contains the substance Coumarin, which, like the drug Varvarin, thins the blood. Taking both of these substances can cause serious liver damage. If you take Varvarin but can't live without a cup of aromatic coffee with cinnamon, you should switch to a high-quality Ceylon variety of cinnamon (Kornievsky, Kornievska, Kulichenko, Panchenko, 2021).

There are incompatible products that contain incompatible ingredients in food and drinks and can provoke indigestion and the related symptoms of discomfort and fatigue, and this is in the mildest case, so it is better to avoid them. For example, the combination of coffee and milk is undesirable, since the tannins contained in coffee have a "binding" effect and prevent the protein contained in milk from being absorbed. The combination of coffee tannins and milk protein casein forms a substance that is poorly absorbed and therefore remains in the stomach for a long time. In the long term, this can seriously undermine health and even provoke stomach cancer.

5. Temperature features of use. Honey and hot tea or other hot liquid are also undesirable to combine, although they are individually beneficial for health. When honey is heated to 60 degrees, it synthesizes substances that can affect the body like real toxins that accumulate in it, destroy the integrity of cells and create an additional burden on the liver. It is more effective to consume honey in a bite with warm liquids – water, tea or milk (Jarvys, 1981; Kravchenko, Mishchenko, Levchenko, 2020).

6. Eating phytoproducts on an empty stomach. The incompatibility of eating some fruits on an empty stomach has been established, for example, sweets and pears can have a negative effect on the body. Crude fiber, with which pears of any variety are saturated, is useful for the intestine, but before that it needs to be filled with other food, therefore, as a dessert, pears in limited quantities are very useful, but on an empty stomach they are very difficult for the stomach and can even harm and injure its mucous membrane. Also, once in the stomach, sweet fruits provoke the release of insulin. For the pancreas, this is an extreme irritant, which requires it to engage in an emergency action to neutralize insulin from a state of complete rest. Regular consumption of sweet fruits in large quantities can lead to digestive disorders, and if too much sweets are consumed on an empty stomach, there is a risk of diabetes.

Bananas are rich in magnesium and useful for the body, but it is not recommended to use them on an empty stomach, as magnesium is absorbed very quickly, and it is a significant threat to the heart muscle.

Green vegetables on an empty stomach are not recommended to be consumed raw as salads, as they are digested very slowly, and with insufficient amount of gastric juice – even more slowly, and until the body

begins to digest the acids that are part of the vegetables, conditions are created for the occurrence of heartburn.

7. Peculiarities of seasonal food consumption. In the cold season, food should be warming, rich in nutrients and oily to give energy and strengthen immunity. In the summer, it is necessary to consume an increased amount of liquid, for example, okroshka, kvass, cooling drinks, but they should not contain sugar and undesirable emulsifiers. There are well-known examples of seasonal fluctuations in the efficiency of plants. In particular, adaptogens (ginseng, leuzea, eleutherococcus, golden root, etc.) are not recommended to be prescribed in summer, in hot weather, glucocorticoids are more effective in spring, and sleeping pills – in autumn and winter.

8. Features of use at different stages of the disease. In the initial stages of the disease (development of clinical signs), herbal remedies can be essential, able to prevent the further development of the disease or reduce its manifestations. At the stage of the active phase of the disease, the use of modern potent drugs is more effective. Phytopreparations can serve as means of additional therapy to reduce toxicity and the risk of complications, increase the effectiveness of the main treatment, and correct impaired body functions. At the stage of recovery, complex herbal remedies should increasingly replace synthetic ones, replacing them completely at the end of treatment. The leading role is played by complex herbal preparations at the stage of relapse treatment, at the stage of rehabilitation. Advantages: low toxicity, low risk of complications, the possibility of long-term use in chronic diseases, where herbal remedies can be used as a supportive therapy between courses of the main treatment (Garna, Vladimirova, Burd, 2016; Arkhy-pova, Deriabin, Trokhymchuk, Starosyla, Atamaniuk, Zavelevich, Vialykh, Rybalko, Galkin, 2023).

9. Features of application for different population groups. The age of the patient, gender, genetic factors, the state of the body at that moment, and biorhythms are essential for predicting the result of the pharmacological effect on the body. The use of phytoproducts and phytopreparations in women and children was studied, and it was established that they have significant features (Illytska, 2024; Kravchenko, Mishchenko, Levchenko, 2020).

As can be seen from the presented materials, it seemed that known products change their effect depending on their interaction with each other and even on the temperature of the substance during use. Also, the effect of some vitamins on the human body, presented in Table 1, has been studied, but how they interact with each other, their complex action and compatibility, the sequence of use requires additional research.

In our further work, we plan to investigate the methods of introduction of phytopreparations by means of electrophoresis and their interaction with electrostimulation and electromassage.

Conclusions

1. By health-healing factors, we understand the conditions of use of phytotherapy products, namely: the method and conditions of use, doses of use, side effects, contraindications, the possibility of compatible (simultaneous) use with each other and with hospital drugs, temperature and seasonal features of use, the use of phytoproducts on an empty stomach, in different population groups and at different stages of treatment.

2. The influence of herbal preparations on the body, their side effects and contraindications, their

use at different stages of treatment, doses and forms of administration are studied and considered in detail in special sources. As for phytoproducts, the health-healing factors of their use are highlighted only sporadically in separate sources, while we use them almost daily, and non-observance of these factors can significantly harm the health of ordinary citizens.

3. The interaction of phytoproducts, vegetables, and fruits with means of physical therapy (preformed factors), especially such as electrophoresis, electrostimulation and electromassage, infrared irradiation, which requires additional research, is insufficiently studied.

BIBLIOGRAPHY

- Бензель Л. В., Дармограй Р. Є., Олійник П. В. та ін. Лікарські рослини і фітотерапія. *Фітотерапевтична рецептура: навчальний посібник* (ВНЗ IV р. а.). Київ: Медицина, 2010. 400 с. ISBN: 978-617-505-069-9
- Веля М. Фітотерапія як альтернативний метод лікування. Прес-служба 25/05/2023. URL: <https://www.bsmu.edu.ua> > blog > fitoterapiya-uak-alter. Гарна С. В., Владимірова І. М., Бурд Н. Б. та ін. Сучасна фітотерапія: навчальний посібник. Харків: Друкарня «Мадрид», 2016. 580 с. ISBN 978-617-7294-91-6 [uu.edu.ua https://vo.uu.edu.ua](https://vo.uu.edu.ua) > mod_resource > content
- Гарник Т. П., Петріщева В. О., Гарник К. В., Ігнатова Ю., Парчамі Газає Сепідех. Клінічний досвід застосування фітозасобів у хворих із коморбідною патологією. *Фітотерапія. Часопис*. 2019, 3. С. 22–26. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2019_2_13.
- Гулько Р. М. Словник лікарських рослин світової медицини. Львів: ЛігаПрес, 2005. 506 с.
- Гуцол Л. Доцільність застосування методу класичної гомеопатії в сучасній медицині на прикладі гомеопатичного препарату *Avena sativa* (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2023, 4. 17–21, doi: 10.32782/2522-9680-2023-4-17
- Джарвіс Д. С. Мед та інші природні продукти. Бухарест: Апимондія, 1981. 126 с.
- Льницька І. Фітотерапія для дітей. *Охорона праці*. 2024, 3. URL: <https://ohoronapraci.kiev.ua/>
- Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині. Київ: Медицина, 2007. 543 с.
- Коваленко В. Н. Компендіум 2014 – лікарняні препарати. Київ: Морион, 2014. 248 с.
- Колесник Ю. М., Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І. Ліки Хортиці: навчально-методичний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2013. 556 с.
- Коновалова О. Ю., Мітченко Ф. А., Шураєва Т. К. Біологічно активні речовини лікарських рослин: навчальний посібник. Київ, 2008. 352 с.
- Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г. та ін. Зелена аптека: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2012. 642 с.
- Корнієвський Ю. І., Корнієвська В. Г., Панченко С. В., Богуславська Н. Ю. Валеріана лікарська: монографія. Запоріжжя: ЗДМУ, 2014. 501 с.
- Корнієвський Ю. І., Крайдашенко О. В., Красько М. П., Богуславська Н. Ю., Корнієвська В. Г. Фітотерапія в кардіології: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 470 с.
- Корнієвський Ю. І., Корнієвська В. Г., Куліченко А. К., Панченко С. В. Фармацевтична ботаніка. Латинська термінологія: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. 107 с.
- Кравченко О. О., Міщенко М. С., Левченко Н. В. та ін. Соціально-психологічна реабілітація дітей та молоді з особливими освітніми потребами: інноваційні технології природотерапії: монографія. Умань: Візаві, 2020. 144 с.
- Цицюра Я. Г., Шкатула Ю. М., Забарна Т. А., Пелех Л. В. Інноваційні підходи до фітореєдматії та фітореєдматії у сучасних системах землеробства. Вінниця: Друк, 2022. 1200 с.
- Arkhyrova M., Deriabina O., Trokhymchuk T., Starosyla D., Atamaniuk V., Zavelevich M., Vialykh Z., Rybalko S., Galkin A. The Influence of Flavonoid Compositions on Nrf2 Transcription Factor Expression in Case of Infections Triggered by Influenza A Virus and Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 2023, 7(4), 48–56. DOI: 10.20535/ibb.2023.7.4.290103
- Aviva Romm. *Botanical Medicine for Women's Health*. 2019. 705 p.
- Barues J., Anderson L., Phillipson D. *Herbal Medicinal*. 2007. Pharmaceutical Press. 721 p.
- Bone K., Mills S. *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Hardbound, 2012. 1056 p.

Bo, Wen, Peter, Gorycki. Bioactivation of herbal constituents: mechanisms and toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, Volume 51, 2019. Issue 4. Pages 453–497.

Ikhlas A. Khan, Ehab A. Abourashed. Ephedra. Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients: Used in Food, Drugs and Cosmetics (англ.). 3rd. New York: Wiley, 2019. ISBN 978-0471467434.

Herbert M. Shelton. Fasting can save your life. Eighth Printing. January. 2009. Printed in the United States of America. P. O. Box 477, Youngstown, Ohio 44501-0477. National Health Association. www.healthscience.org

Heinrich M. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. UK: Elsevier Health Sciences, 2012. 336 p.

Xin-Zhuan, Su, Louis, H. Miller. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*. 2019, 11-01. Vol. 58, iss. 11. P. 1175–1179. doi:10.1007/s11427-015-4948-7

Newmaster S., Grguric M., Shanmughanandhan, D., Ramalingam, S., Ragupathy, S. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC medicine*. 2019, Vol. 11. P. 222. doi:10.1186/1741-7015-11-222

Raynor D., Dickinson R., Knapp P., Long A., Nicolson, D. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Medicine*. 2011. 9, Vol. 9. P. 94–95. doi:10.1186/1741-7015-9-94

Kovaleva A., Kovaleva O. Modern approaches to physical therapy for people with hypertension and cervical fibromyalgia (literature review). *Phytotherapy Journal*. 2022, 1. 39–47. doi: 10.33617/2522-9680-2022-1-39

Volodina T.T., Korotkevich N.V., Romanyuk S.I., Galkin O.Y., Kolybo D.V., Komisarenko S.V. Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Sci Innov*. 2017. 13(6). 39–50. DOI: 10.15407/scin13.06.041

REFERENCES

Benzel, L. V., Darmohray, R. Y., Oliinyk, P. V. et.al. (2010). Likarski roslyny and fitoterapiia. Fitoterapevtychna receptura. Navch. posibnyk (BNZ IV p.a.). K., Vyd-vo «Medycyna», 400 s. ISBN: 978-617-505-069-9 [in Ukrainian].

Velia Mariia. (2023)/ Fitoterapiia iak alternatyvnyi metod likuvannia. Pres-sluzhba 25/05/2023. <https://www.bsmu.edu.ua/blog/fitoterapiya-yak-alter>.

Garna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., et.al. (2016). Suchasna fitoterapiia. Navch.posibnyk.. Harkiv^ «Drukarnia Madryd», 580 s. ISBN 978-617-7294-91-6 https://vo.uu.edu.ua/mod_resource/content [in Ukrainian].

Garnyk, T. P., Petrisheva, V. O., Petrishcheva, B. O., Harnyk K. V. Ignatova Yu, Parchami Gazae Cepidex. (2019). Klinichniy dosvid zastosuvannia fitozasobiv u xvoryx iz komorbidnoju patologiyeu. *Fitoterapiia*. Chasopys., 3, 22–26. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2019_2_13[in Ukrainian].

Gulko, P. M. (2005). Slovnyk likarskyh Roslyn svitovoi medycyny. Lviv: LigaPres, 506 s. [in Ukrainian].

Gucol, L. (2023) Dotsilnist zastosuvannia metodu klasychnoi gomeopatii v suchasni medycyni na prykladi gomeopatychnogo preparatu. *Avena sativa*. *Fitoterapiia*. *Chasopys*, 4, 17–21, doi: 10.32782/2522-9680-2023-4-17 [in Ukrainian].

Djarvys, D. C. (1981). Med ta inshi pryrodni produkty. Buharest. Apymondia. 126 s.

Ilnytska Inna. (2024). Fitoterapiia dlia ditei. Naukovo-vyrobnychy zhurnal «Ohorona praci», 3. <https://ohoronapraci.kiev.ua/> [in Ukrainian].

Kobzar, A. Ya. (2007). Farmakognozia u medycyni. K.: Medycyna, 543 s. [in Ukrainian].

Kovalenko, V. N. (2014). Kompendium – likarniani preparaty. K.: Moryon, 248 s. [in Ukrainian].

Kolesnyk, Yu. M., Kornievskii, Yu. I., & Panasenko, O. I. (2013) Liky Hortytsi. Navch-metod. Posibnyk. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 556 s. [in Ukrainian].

Konovalova, O. Yu., Mitchenko, F. A., & Shuraeva, T. K. (2008). Biologichno aktyvni rehovyny likarskyh Roslyn. Navch.posibnyk farmakognozii dlia studentiv zaochnoi formy navchannia farmac. F-tiv. K., 352 s. [in Ukrainian].

Kornievskii, Yu. I., Panasenko, O. I. I., Kornievskii, V.G., et al. (2012). Zelena apteka. Navch-metod. Posibnyk. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 642 s. [in Ukrainian].

Kornievskii, Yu. I., Kornievskii, V.G., Panasenko, O. I., & Boguslavskii, N. Yu. (2014). Valeriana likarska. Monografiia. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 501 s. [in Ukrainian].

Kornievskii, Yu. I., Kraidashenko, O. V., Krasko, M. P., Boguslavskii, N. Yu., & Kornievskii, V.G. (2017). Fitoterapiia u kardiologii. Navch. posibnyk. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 470 s. [in Ukrainian].

Kornievskii, Yu. I., Kornievskii, V.G., Kulichenko, A. K., & Panasenko, S. V., (2021). Farmacevtychna botanika. Latynska terminologiiia. Navch.posibnyk dlia studentiv I–III kursiv farmac.f-tiv spets 226 «Farmacia, promyslova Farmacia», osvittnia prog «Tehnologii parfumerno-kosmetichnyh zasobiv». Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 107 s. [in Ukrainian].

Kravchenko, O. O., Mischenko, M. S., & Levchenko, N. V. et.al. (2020). Sotsialno-psyhologichna reabilitatsiia ditei ta moldi z osoblyvymy osvittnimy potrebamy: innovatsiini tehnologii pryrodoterapii. Monografiia. Umanskii derzhavnyi ped.universytet imeni Pavla Tychyny. Uman: Vizavi, 144 s. [in Ukrainian].

Likarski roslyny: entsyklopedychnyy dovidnyk (1992). Vidp. Red. A.M. Grodzynskyy. Kyiv: Vydavnytstvo «Ukrainian Entsyklopediia» im. M.P.Bazsana, Ukrainian vyrobnycho-komertsyynny tsentr “Olimp”, 544 s. [in Ukrainian].

Tsytsiura, Ya. G., Shkatula, Yu. M., Zabarna, T. A., Peleh, L.V., & Pelekh, L. B. (2022). Innovatsiini pidhody do fitoremediatsii ta fitorekultuvatsii u suchasnyh systemah zemlerobstva. Vinnytsia: TOV «Druk», 1200 s. [in Ukrainian].

Arkhytova M., Deriabina O., Trokhymchuk T., Starosyla D., Atamaniuk V., Zavelevich M., Vialykh Z., Rybalko S., Galkin A. The Influence of Flavonoid Compositions on Nrf2 Transcription Factor Expression in Case of Infections Triggered by Influenza A Virus and Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 2023, 7(4), 48–56. DOI: 10.20535/ibb.2023.7.4.290103

- Arkhytova, M., Deriabin, O., Trokhymchuk, T., Starosyla, D., Atamaniuk, V., Zavelevich, M., Vialykh, Z., Rybalko, S., & Galkin, A. (2023). The Influence of Flavonoid Compositions on Nrf2 Transcription Factor Expression in Case of Infections Triggered by Influenza A Virus and Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 7(4), 48–56. DOI: 10.20535/ibb.2023.7.4.290103
- Aviva Romm. (2019). *Botanical Medicine for Women's Health*. 705 p.
- Barues, J., Anderson, L., & Phillipson, D. (2007). *Herbal Medicinal*. Pharmaceutical Press. 721 p.
- Bone, K., & Mills, S. (2012). *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Hardbound. 1056 p.
- Bo Wen, & Peter Gorycki. (2019). Bioactivation of herbal constituents: mechanisms and toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, Volume 51, Issue 4. Pages 453–497.
- Ikhlas, A. Khan, & Ehab, A. Abourashed. *Ephedra. Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients: Used in Food, Drugs and Cosmetics (англ.)*. 3rd. New York: Wiley, 2019. ISBN 978-0471467434.
- Herbert, M. Shelton. *Fasting can save your life*. Eighth Printing. January. 2009. Printed in the United States of America. P. O. Box 477, Youngstown, Ohio 44501-0477. National Health Association. www.healthscience.org
- Heinrich, M. (2012). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. UK: Elsevier Health Sciences, 336 p.
- Xin-Zhuan, Su, Louis, H. Miller. (2019). The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*. 11–01. Vol. 58, iss. 11. P. 1175–1179. doi:10.1007/s11427-015-4948-7
- Newmaster, S., Grguric, M., Shanmughanandhan, D., Ramalingam, S., & Ragupathy, S. (2019). DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC medicine*. Vol. 11. P. 222. doi:10.1186/1741-7015-11-222
- Raynor, D., Dickinson, R., Knapp, P., Long, A., & Nicolson, D. (2011). Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Medicine*. 9, Vol. 9. P. 94–95. doi:10.1186/1741-7015-9-94
- Kovaleva, A., & Kovaleva, O. (2022). Modern approaches to physical therapy for people with hypertension and cervical fibromyalgia (literature review). *Phytotherapy. Journal*. 1. 39–47. doi: 10.33617/2522-9680-2022-1-39 [in Ukrainian].
- Volodina, T.T., Korotkevich, N.V., Romanyuk, S.I., Galkin, O.Y., Kolybo, D.V., & Komisarenko, S.V. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Sci Innov*. 13(6). 39–50. DOI: 10.15407/scin13.06.041

Стаття надійшла до редакції 28.06.2024.

Стаття прийнята до друку 23.07.2024.

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors:

Vykhliayev Yu.M. – idea, research design, text writing, conclusions, correction of the article;

Dudorova L.Yu. – collection and analysis of literature, statistical data processing, abstracts, summaries;

Petsenko N.I. – participation in writing the article, translation;

Chernovsky S.M. – data collection and analysis, participation in writing the article.

Email address for correspondence with the authors:

Vykh46@i.ua

УДК 615.322.015/03(045)

Юрій ВИХЛЯЄВ

доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейській просп., 37, Київ, Україна, 03056 (vukh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

Людмила ДУДОРОВА

доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри легкої атлетики, зимових видів та велосипедного спорту, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, Київ, Україна, 03150 (dudorova.ly@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6263-4995

Надія ПЕЦЕНКО

старший викладач кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейській просп., 37, Київ, Україна, 03056 (petsenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3669-2841

Сергій ЧЕРНОВСЬКИЙ

доктор філософії, старший викладач кафедри фізичного виховання та здоров'я, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Мала Шияновська, 2, Київ, Україна, 01011 (chernovskij.sm@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1927-9203

Бібліографічний опис статті: Вихляєв Ю., Дудорова Л., Пеценко Н., Черновський С. (2024). Оздоровчо-лікувальні чинники застосування засобів фітотерапії (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 110–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-110>

ОЗДОРОВЧО-ЛІКУВАЛЬНІ ЧИННИКИ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБІВ ФІТОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. В останні роки фітотерапія набуває значної популярності. І хоча фітотерапевтичні засоби діють повільніше і потребують більш значного терміну для лікування, зате мають менше протипоказань і не діють так агресивно на внутрішні органи (печінку, нирки, підшлункову залозу тощо), як штучні хімічні сполуки, що закладені в основу більшості лікарняних препаратів і ліків. Тому дослідження умов уживання фітопродуктів (фруктів, овочів, трав), які покращують або погіршують наслідки їх застосування, разом з іншими складниками їжі ми розглядаємо як оздоровчо-лікувальні чинники фітотерапії.

Мета дослідження – аналіз оздоровчо-лікувальних чинників (умов застосування) фітопродуктів, у числі яких – овочі, фрукти, пелюстки квітів, трав, дерев та їхні соки.

Матеріал і методи. Дослідження спеціальних літературних джерел, які висвітлюють порівняльні умови застосування фітопрепаратів та фітопродуктів, які вживають разом з іншими складниками їжі пацієнти.

Результати дослідження. Для препаратів фітотерапії, як і для лікарняних засобів, досліджено дози і форма застосування (пігулки або саше, свічі, розчини рідин, в ампулах або ємностях, оральна або анальна, внутрішньовенна тощо), хімічний склад препарату, його дія та протипоказання. Що ж стосується овочів, фруктів, трав, бруньок та квіток рослин, оздоровчо-лікувальні чинники висвітлюються лише епізодично в окремих джерелах, тоді як ми вживаємо їх майже щодня, і недотримання цих чинників може значно зашкодити здоров'ю пересічних громадян. Застосування фітопродуктів має свої проблеми: не завжди форма введення і умови їх застосування та кількість сприяє оздоровленню, нерідко вони можуть бути неефективними і навіть шкідливими через недотримання оздоровчо-лікувальних чинників (умов використання), переважувати пацієнта, протидіяти один одному або бути зовсім несумісними. Тому в процесі фітотерапії реабілітолог має знати не тільки побічні дії та протипоказання до цих засобів, а й які саме лікувальні та оздоровчі умови (чинники) застосування фітопродуктів та засобів, як вони поєднуються і яка послідовність використання цих засобів у реабілітації, щоб вони доповнювали і підсилювали дію один одного і були сумісними з іншими продуктами їжі та методами лікування.

Висновок. Способи і умови застосування засобів фітотерапії, дози застосування, побічні дії, протипоказання, можливість сумісного (одночасного) застосування один з одним та з лікарськими препаратами, температурні та сезонні особливості вживання, застосування фітопродуктів натще та на різних етапах лікування пропонується виділяти як оздоровчо-лікувальні чинники, адже в спеціальних джерелах досліджена і переважно розглядається дія на організм саме фітопрепаратів, їх побічна дія та протипоказання, особливості застосування на різних етапах лікування, дози і форма застосування, тоді як фітопродукти, які ми вживаємо майже щодня, досліджені недостатньо. Інформація про оздоровчо-лікувальні чинники застосування фітопродуктів висвітлюється лише епізодично в окремих джерелах, але ж недотримання цих чинників може значно зашкодити здоров'ю пересічних громадян.

Ключові слова: фітотерапія, фітопрепарати, фітопродукти, оздоровчо-лікувальні чинники, засоби, застосування.

Yurii VYKHLIAIEV

PhD in Pedagogy, Professor, Professor of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteisky prosp., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (Vykh46@i.ua)

ORCID: 0000-0001-8446-8070

Liudmyla DUDOROVA

PhD in Pedagogy, Professor, Professor at the Department of Athletics, Winter Sports and Cycling, National University of Ukraine on Physical Education and Sport., Fizkul'tury str. 1, Kyiv, Ukraine, 03150 (dudrova.ly@knuud.com.ua)

ORCID: 0000-0002-6263-4995

Nadiya PETSSENKO

Senior Lecturer of the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteisky prosp., 37, Kyiv, Ukraine, 0305 (petsenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3669-2841

Sergey CHERNOVSKY

PhD in Pedagogy, Senior Lecturer of the Department of Physical Education and Health, Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shyianovska, 2, Kyiv, Ukraine, 01011 (chernovskij.sm@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1927-9203

To cite this article: Vykhliaiev Yu., Dudorova L., Petsenko N., Chernovsky S. (2024). Health-healing factors of the use of phytotherapy (literature review). *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 101–118, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-110>

HEALTH AND TREATMENT FACTORS OF USING PHYTOTHERAPY (LITERATURE REVIEW)

Actuality. Phytotherapy has gained considerable popularity in recent years. And although phytotherapeutic agents act more slowly and require a longer period of time for treatment, they have fewer contraindications and do not act as aggressively on internal organs (liver, kidneys, pancreas, etc.) as artificial chemical compounds, which are the basis of most hospital preparations and drugs. Therefore, we consider the study of the conditions of use of phytoproducts (fruits, vegetables, herbs) that improve or worsen the consequences of their use together with other food components as health-healing factors of phytotherapy.

The purpose of the study is to analyze the health-healing factors (conditions of use) of phytoproducts, including vegetables, fruits, flower petals, herbs, trees and their juices.

Material and methods. Research of special literary sources that shed light on the comparative conditions of use of phytopreparations and phytoproducts used together with other food components by patients.

Research results. For phytotherapy drugs, as well as for medical drugs, doses and form of application (pills or sachets, suppositories, solutions of liquids, in ampoules or containers, oral or anal, intravenous, etc.), chemical composition of the drug, its effect and contraindications have been studied. As for vegetables, fruits, herbs, buds and flowers of plants, the health-healing factors are covered only sporadically in separate sources, while we use them almost every day, and non-observance of these factors can significantly harm the health of ordinary citizens. The use of phytoproducts has its own problems: not always the form of administration and the conditions of their use and quantity contribute to health, often they can be ineffective and even harmful due to non-observance of health and healing factors (conditions of use), overload the patient, counteract each other or be completely incompatible. Therefore, in the process of phytotherapy, the rehabilitator must know not only the side effects and contraindications to these means, but also what are the specific medical and health conditions (factors) of using phyto products and means, how they are combined and what is the sequence of using these means in rehabilitation, so that they complement and enhanced each other's effects and were compatible with other foods and treatments.

Conclusions. Methods and methods of stagnation of physiotherapy, dosage of stagnation, side effects, contraindications, possibility of intensive (one-hour) stagnation with one or more medications, temperature and seasonal characteristics of treatment, stasis of phytoproducts are also present at various stages of treatment and are presented in the range of health and treatment officials. In special sources, the effect on the body of phytopreparations, their side effects and contraindications, features of use at different stages of treatment, dosages and form of application, while phytoproducts that we use almost daily, are not sufficiently studied and mainly considered. Information about the health and medical factors of the use of phytoproducts is covered only sporadically in some sources, and in fact non-compliance with these factors can significantly harm the health of ordinary citizens.

Key words: phytotherapy, phytopreparations, phytoproducts, health-healing factors, means, application.

Вступ. Актуальність. В останні роки фітотерапія набуває значної популярності (Веля, 2023; Гуцол, 2023; Ільницька, 2024; Кравченко, Міщенко, Левченко, 2020). Відбувається створення нових препаратів, наприклад артемізиніну, що відзначено Нобелівською премією з фізіології та медицини (Xin-Zhuan Su, Louis H. Miller, 2019). І хоча фітотерапевтичні засоби діють повільніше і потребують більш значного терміну для лікування, зате мають менше протипоказань і не діють так агресивно на внутрішні органи (печінку, нирки, підшлункову залозу тощо), як штучні хімічні сполуки, які закладені в основу більшості лікарських препаратів і ліків (Гарна, Владимирова, Бурд, 2016; Кобзар, 2007). Досліджено властивості рослин, які характерні для тієї чи іншої місцевості (Гулько, 2005; Колесник, Корнієвський, Панасенко, 2013; Newmaster, Grguric, Shanmughanandhan, Ramalingam, Ragupathy, 2019). Значні переваги має застосування фітопрепаратів та фітопродуктів у кардіології (Корнієвський, Крайдашенко, Красько, Богуславська, Корнієвська, 2017). Досліджується фізіотерапія хворих на гіпертонічну хворобу та цервікальну фіброміалгію (Kovaleva, 2022). Висвітлюються і вивчаються токсичні властивості рослин, механізми біоактивації рослинних компонентів (Корнієвський, Панасенко, Корнієвська, 2012; Во Wen, Peter, Goryucki, 2019). Розвиваються окремі напрями застосування рослин, наприклад у фіторемедіації та фіторекультивації (Цицора, Шкагула, Забарна, Пелех, 2022).

Для препаратів фітотерапії, як і для лікарських засобів, досліджено дози і форма застосування, хімічний склад препарату, його дія та протипоказання (Коваленко, 2014; Бензель, Дармограй, Олійник, 2010; Aviva Romm, 2019; Vone, Mills, 2012). Що ж стосується овочів, фруктів, трав, бруньок та квіток рослин, оздоровчо-лікувальні чинники висвітлюються лише епізодично в окремих джерелах (Ikhlas A. Khan, Ehab, 2019; Heinrich, 2012; Shelton, 2009), тоді як ми вживаємо їх майже щодня, і недотримання цих чинників може значно зашкодити здоров'ю пересічних громадян, особливо жінок і дітей (Barues, Anderson, Phillipson, 2007; Ільницька, 2024).

Застосування фітозасобів, трав, овочів, фруктів має свої проблеми: не завжди форма введення і умови їх застосування та кількість сприяє скорішому одужанню, нерідко вони можуть бути неефективними і навіть шкідливими через недотримання оздоровчих та лікувальних чинників (умов) використання, перевантаження пацієнта, протидію один одному або зовсім несумісні (Гарник, Петріщева, Ігнатова, 2019; Ikhlas A. Khan, Ehab, 2019; Heinrich,

2012). Тому в процесі фітотерапії реабілітолог має знати не лише побічні дії та протипоказання до цих засобів, а й які саме лікувальні та оздоровчі умови (чинники) застосування фітопродуктів та засобів, як вони поєднуються і яка послідовність використання природних інгредієнтів у реабілітації, щоб вони доповнювали і підсилювали дію один одного і були сумісними з іншими продуктами їжі та методами лікування (Корнієвський, Панасенко, Корнієвська, 2012; Коновалова, Мітченко, Шураєва, 2008; Во Wen, Peter Goryucki, 2019). У більшості спеціальних джерел із фітотерапії ці питання висвітлено лише частково. Навіть в останні роки опубліковані роботи, де акцентується, що фітотерапія – комплексна наука і повинна включати не лише відомості про рослину, її хімічний склад, лікарські засоби, способи їх отримання, симптоматику захворювання, діагноз та способи лікування. Детально досліджуються побічні дії та протипоказання або, наприклад, особливості застосування фітопрепаратів на різних етапах лікування, що є дуже важливим (Гарна, Владимирова, Бурд, 2016), однак це стосується фітопрепаратів, тоді як комплексному висвітленню оздоровчо-лікувальних чинників під час застосування фітопродуктів приділяється недостатня увага, хоча ще Герберт Шелтон у 50–60-х роках минулого століття здійснив перші відкриття та акцентував на важливості дослідження цієї проблеми (Shelton, 2009).

Мета дослідження – аналіз оздоровчо-лікувальних чинників (умов застосування) фітопродуктів, у числі яких – овочі, фрукти, пелюстки квіток, трав, дерев тощо.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження спеціальних літературних джерел, які висвітлюють порівняльні умови застосування фітопрепаратів та фітопродуктів, які вживають разом з іншими складниками їжі пацієнти.

Результати дослідження та їх обговорення. Фітотерапія – метод лікування, за якого основними є лікарські засоби рослинного походження та трави, фрукти і овочі, у яких міститься комплекс біологічно активних речовин. Використання цих різноманітних засобів і методів фітотерапії повинні бути націлені на досягнення у найкоротші терміни максимального оздоровчо-лікувального ефекту. Однак не завжди форма введення і умови застосування, кількість сприяють швидкому одужанню, нерідко фітопродукти можуть бути неефективними і навіть шкідливими через недотримання оздоровчих та лікувальних чинників (умов) використання, перевантаження пацієнта, протидію один одному або зовсім несумісні. Тому в процесі фітотерапії реабілітолог має

Таблиця 1

Дія деяких вітамінів і рослин на організм людини

Вітаміни і деякі рослини	Дія на організм
Вітамін А	Нормалізує проникливість дрібних капілярів.
Вітамін В1	Посилює серцевий м'яз. Перешкоджає виникненню інфаркту.
Вітамін В2	Підвищує кількість кисню в крові.
Вітамін В3	Розширює судини, знижує тиск відразу після прийому.
Вітамін В12	Покращує згортання крові.
Вітамін С	Зміцнює і тонізує стінки судин, знижує вірогідність розвитку атеросклерозу і гіпертонічного кризу.
Вітамін D	Змінює імунітет, захист від бактерій, вірусів, інфекцій, полегшує тяжкість перенесення будь-яких захворювань, знижує ризик респіраторної інфекції, регулює вироблення цитокінів і може обмежувати загрозу вірусних захворювань, таких як грип.
Вітамін D3	Стимулює роботу різних органів і систем організму людини, включно з імунною, нервовою, кістково-м'язовою, серцево-судинною, ендокринною системами, допомагає відновити сили, здоровий сон та покращити настрої тощо.
Вітамін Е	Вітамін Е є антидепресантом, захищає клітини шкіри та очей від дегенерації та ушкоджень.
Вітамін К (петрушка, шпинат, капуста, шипшина)	Сприяє зміцненню капілярів та припиненню кровотечі. Потреба збільшується при гепатитах, цирозі печінки, розладах кишковика, жовчнокам'яній хворобі, кровотечах, а також при тривалому застосуванні антибіотиків.
Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Зменшує спазми кишок та жовчних шляхів, нормалізує видільну функцію шлункових залоз, розширює кровоносні судини, посилює кровообіг, виявляє протизапальну дію на слизові оболонки травного тракту, в'язучу та бактеріостатичну дію. Застосування звіробію звичайного показане і дає добрий терапевтичний ефект при дискінезіях жовчних шляхів, гепатитах, застої жовчі в жовчному міхурі, холециститах, жовчнокам'яній хворобі (у початковій стадії), гіпоацидному гастриті, метеоризмі, гострих і хронічних колітах, простих і кривавих проносах та геморої. Як сечогінний засіб звіробій використовують при нирковокам'яній хворобі (у початковій стадії) та при зниженні фільтраційної здатності нирок.
Глід колючий (<i>Crataegus oxyacantha</i>)	Має кардіотонічну, спазмолітичну, гіпотензивну, седативну та десенсибілізуючу дію. Збільшує силу серцевих скорочень, регулює кров'яний тиск (підвищений – знижує, знижений – підвищує), зменшує збудливість нервової системи.
Вовче тіло болотне (<i>Comarum palustre</i>)	Стимулює синтез колагену, покращує регенерацію клітин, запобігаючи руйнуванню суглобової тканини; запобігає запальним процесам в суглобах, нормалізує обмін речовин в суглобах і навколо суглобових тканинах; стимулює мікроциркуляцію крові, запобігає відкладенню солей
Собача кропива звичайна (<i>Leonurus cardiaca</i>)	Має спазмолітичні, седативні й гіпотензивні властивості, уповільнюють серцевий ритм, збільшують силу серцевих скорочень, виявляють слабку діуретичну дію, регулюють менструальний цикл і функції травного апарату. Застосовують при кардіосклерозі, підвищенні артеріального тиску, стенокардії, міокардиті, кардіоневрозі, надмірній нервовій збудливості, особливо, коли вона пов'язана у жінок з клімактерієм, а у чоловіків – з гіпертрофією простати, у разі психастенії й неврастенії, що супроводиться безсонням, відчуттям напруженості й підвищеною реактивністю, та при вегетоневрозах.

знати не лише протипоказання та побічні дії цих фітопродуктів, а й які саме лікувальні та оздоровчі умови (чинники) застосування фітопродуктів, як вони поєднуються і яка послідовність використання цих засобів реабілітації, щоб вони доповнювали і підсилювали дію один одного та були сумісними з іншими продуктами їжі та методами лікування.

Розглянемо таблицю, яка складена за типовою для більшості джерел схемою, де представлено дію деяких вітамінів і рослин на організм людини.

Представлені в таблиці дані показують, що дія вітамінів та рослин дуже важлива і корисна, але оздоровчо-лікувальні чинники їх застосування не вказані. Розберемо, що ми розуміємо під оздоровчо-лікувальними чинниками:

1. *Спосіб і умови застосування.* Дуже мало публікацій, у якому вигляді і як приймати вищевказані вітаміни та продукти, адже їх можна вживати у вигляді пігулок, десерту або напоїв орально разом з їжею, а можна вводити їх у вигляді розчинів методом електрофорезу. У першому випадку препарат розповсюджується більш-менш рівномірно по всьому організму, у другому випадку концентрується на ділянці, де найбільше він необхідний.

2. *Дози застосування.* Їх зазвичай указують на фітопрепаратах, але що стосується фруктів та овочів, оптимальна доза вживання не завжди відома для пересічного споживача, тоді як перенасиченість ними може спровокувати надто неприємні проблеми зі здоров'ям. Наприклад, морква та апельсини містять багато вітаміну А, який у великій кількості може негативно впливати на печінку, спричинити печію, сприяти порушенню функції нирок, тому моркв'яно-апельсиновий фреш не має сенсу для вживання, він не відповідає оздоровчо-лікувальним чинникам, незважаючи на настирливу рекламу.

3. *Протипоказання.* Для перетравлення кожного виду їжі необхідні різні ферменти. Уживання ж різних продуктів в один прийом знижує ефективність переробки їжі, уповільнює травлення, визиває гнильні процеси, утворення газів тощо. Багато фітопрепаратів мають побічні ефекти, які невідомі споживачам. Часто інформація про запобіжні заходи, побічні дії та взаємодію зі звичайними лікарськими засобами не вказується на упаковці фітопрепаратів і на вкладишах, які містяться в упаковці. Немало фітопрепаратів не ліцензовані та не відповідають жодним стандартам безпеки та якості, продаються під виглядом харчових добавок. Лише 13% перевірених фахівцями препаратів мали інструкцію, і лише у трьох із них було достатньо інформації про безпечне застосування (Raynor et al., 2011, 94–95).

Ще більше невідомих для пересічних громадян протипоказань мають фітопродукти, наприклад петрушка має чудову спазмолітичну, сечогінну і жовчогінну дію, розчиняє пісок і камені в сечовивідних шляхах, успішно справляється з набряками серцевого походження, усуває запальні процеси в сечовому міхурі, підвищує тонус матки. Але застосування петрушки протипоказано при гострому циститі, пієлонефриті та подагрі, а також при вагітності, оскільки рослина має абортивні властивості.

Протипоказано вживати їжу, насичену білками (протеїнами) разом із продуктами з крохмалем, оскільки шлунок виділяє кислоту, яка руйнує амілазу, яка міститься у слині, а розщеплення крохмалю відбувається якраз під впливом ферменту амілази, тобто білки і крохмаль не можуть оброблятися в один і той же час, також як і м'ясо та картопля, до того ж крохмаль несумісний із кислото-вмісними продуктами. Несумісні білки з кислотами фруктами або помідорами, бо пепсин руйнується під впливом більшості кислот, у тому числі фруктових. Небажано поєднання з білками жирів, які заважають виділятися шлунковому соку і перешкоджають переварюванню білків. Також коли цукор і крохмаль надходять в організм одночасно, то першим буде оброблятися цукор, який має властивість зброджуватися у шлунку, тим самим виробляє фермент, який руйнує у слині амілазу, яка необхідна для переробки крохмалю. Небажано змішувати цукор із білками. Цукор буде перешкоджати виділенню шлункового соку, тим самим заважаючи переварюванню білків. Цукор перетравлюється лише після того, як будуть переварені білки, чекаючи своєї черги, цукор почне бродити (Shelton, 2009).

При артрозі – хронічному захворюванні суглобів, який виникає у літньому віці та з роками має тенденцію до погіршення стану, незамінним засобом фітотерапії є вовче тіло болотне. Із віком організм людини виробляє все менше колагену – будівельного матеріалу для хрящової тканини та суглобів, зв'язки слабшають, корисні мікронутрієнти засвоюються гірше. Мають значення також спадковість та отримані в минулому травми. Це призводить до витончення, деформації та руйнування хрящів. Артроз виявляється болем і зниженням рухливості суглобів. Вовче тіло болотне стимулює синтез колагену, покращує регенерацію клітин, запобігаючи руйнуванню суглобової тканини; запобігає запальним процесам у суглобах, нормалізує обмін речовин у суглобах і навколо суглобових тканинах; стимулює мікроциркуляцію крові, запобігає відкладенню солей. Регулярне застосування препаратів із вовчого тіла

болотного допомагає уникнути виникнення артрозу або перемогти захворювання навіть у похилому віці. Але є й протипоказання для його застосування: індивідуальна непереносимість рослини та знижений артеріальний тиск у пацієнта, гіпотонія, епілепсія, захворювання неврологічного характеру, брадикардія (Гродзінський, 1992; Цицюра, Шкатула, Забарна, Пелех, 2022; Volodina, Korotkevich, Romanyuk, Galkin, Kolybo, Komisarenko, 2017).

4. *Сумісність (одночасність) застосування з лікарськими препаратами.* Не завжди харчові продукти можна одночасно застосовувати з прийомом лікарських препаратів, оскільки дія цих препаратів може блокуватися хімічними сполуками, які містять деякі овочі та фрукти, особливо цитрусові, молочні та копчені продукти тощо. Наприклад, не можна поєднувати прийом грейпфрутів і лікарських препаратів від кашлю. Також це стосується поєднання лікарських препаратів із лаймом та помело. Ці фрукти блокують вироблення ферменту, який переробляє статини та інші препарати, як, наприклад, ліки від кашлю декстрометорфан. Унаслідок цього препарат накопичується в крові, що може призвести до небажаних побічних ефектів. У разі поєднання цитрусових із декстрометорфаном можуть з'явитися галюцинації та сонливість, а зі статинами – серйозні ушкодження м'язів. Ефект від цих фруктів тримається трохи більше доби, тому приймати їх та ліки слід з інтервалом щонайменше 24 год.

Фітопродукти або фрукти, які містять аскорбінову кислоту, збільшують всмоктування заліза з м'ясної їжі, що зазвичай всмоктується на 20–50%, тоді як молочні продукти знижують це всмоктування заліза, особливо на тлі хронічного запального процесу. Водночас ці препарати та яблучний, апельсиновий або грейпфрутовий соки не можна вживати одночасно з ліками від сінної лихоманки, бо ці соки гальмують пептид, який транспортує ліки з кишечника в кров. У результаті ефективність препарату знижується на 70%, що зробить його вживання малоефективним. Також не можна вживати ці соки під час уживання антибіотика ципрофлоксацину, засобів для лікування щитовидної залози або засобів від алергії та астми. Інтервал між прийманням вищевказаних ліків та соків повинен становити не менш 4 год.

Варварин застосовують для розрідження крові, адже він містить багато вітаміну К. Такі продукти, як брокколи або листові зелені, також мають велику кількість вітаміну К, який відіграє ключову роль у згортанні крові, і його зниження погано позначиться на її щільності. Але тут постає інша проблема. Кориця містить речовину кумарин, яка, як і препарат варва-

рин, розріджує кров. Прийом обох цих речовин може спричинити серйозне пошкодження печінки. Якщо ви приймаєте варварин, але не можете жити без чашки ароматної кави з корицею, слід переходити на високоякісний цейлонський сорт кориці (Корнієвський, Корнієвська, Куліченко, Панченко, 2021).

Існують продукти, які містять несумісні інгредієнти у стравах і напоях та можуть провокувати нетравлення та пов'язані з ним симптоми дискомфорту та втоми, причому це у найлегшому випадку, тому від них краще відмовитися. Наприклад, небажано поєднання кави і молока, оскільки дубильні речовини таніни, що містяться в каві, мають «в'язучу» дію і не дають засвоїтися білку, який міститься у молоці. Поєднання кавових танінів та молочного білку казеїну утворює субстанцію, яка погано засвоюється і тому надовго залишається у шлунку. У довгостроковій перспективі це може серйозно підірвати здоров'я і навіть спровокувати рак шлунку.

5. *Температурні особливості вживання.* Мед і гарячий чай або інша гаряча рідина також небажані для поєднання, хоча окремо корисні для здоров'я. У разі нагрівання меду до 60% у ньому синтезуються речовини, які здатні впливати на організм як справжні токсини, що накопичуються в ньому, руйнують цілісність клітин та створюють додаткове навантаження на печінку. Більш ефективно вживати мед вприкуску з теплими рідинами – водою, чаєм або молоком (Джарвис, 1981; Кравченко, Міщенко, Левченко, 2020).

6. *Уживання фітопродуктів натще.* Установлено несумісність уживання на голодний шлунок деяких фруктів, наприклад груші можуть негативно діяти на організм. Груба клітковина, якою насичені груші любого сорту, корисна для кишечника, але перед цим його потрібно заповнити іншою їжею, тому як десерт груші в обмеженій кількості дуже корисні, а натще-серце вони дуже важкі для шлунку і можуть навіть нашкодити і поранити його слизову оболонку. Також, опинившись у шлунку, солодкі фрукти провокують викид інсуліну. Для підшлункової залози це екстремальний подразник, який потребує зі стану повного спокою зайнятися аварійною дією з нейтралізації інсуліну. Регулярне вживання солодких фруктів у великій кількості може призвести до збоїв травлення, а за надто значної кількості вживаних солодощів натще-серце загрожує захворюванню діабетом.

Банани багаті магнієм і корисні для організму, але натще вживати їх не рекомендується, оскільки магній засвоюється дуже швидко, а для серцевого м'язу це значна загроза.

Зелені овочі натще не рекомендують вживати в сирому вигляді як салати, бо вони перетравлю-

ються дуже повільно, а за недостатньої кількості шлункового соку – ще повільніше, і поки організм почне перетравлювати кислоти, які входять у склад овочів, створюється умови для виникнення печії.

7. *Особливості сезонного вживання їжі.* У холодну пору їжа повинна бути зігріваючою, багатою на поживні речовини і маслянистою, щоб давати енергію і зміцнювати імунітет. Улітку необхідно вживати підвищену кількість рідини, наприклад окрошку, квас, охолоджуючі напої, але вони не повинні містити цукор та небажані емульгатори. Відомі приклади й сезонних коливань в ефективності рослин. Зокрема, адаптогени (женьшень, левзея, елеутерокок, золотий корінь тощо) не рекомендується призначати влітку, у жаркий час, глюкокортикоїди ефективніші навесні, а снодійні – в осінній і зимовий періоди.

8. *Особливості застосування на різних етапах захворювання.* На початкових етапах захворювання (розгортання клінічних ознак) рослинні засоби можуть виявитись основними, здатними запобігти подальшому розвитку хвороби або зменшити її прояви. На етапі активної фази захворювання більш ефективно використання сучасних сильнодіючих засобів. Фітопрепарати можуть слугувати як засоби додаткової терапії для зниження токсичності й небезпеки ускладнень, посилення ефективності основного лікування, корекції порушених функцій організму. На етапі одужання комплексні засоби фітотерапії мають усе більше витіснити синтетичні, замінюючи їх повністю в кінці лікування. Провідну роль відіграють комплексні рослинні препарати на етапі прорецидивного лікування, етапі реабілітації. Переваги: незначна токсичність, низька небезпека ускладнень, можливість тривалого застосування при хронічних захворюваннях, де засоби рослинного походження можуть бути використані як підтримуюча терапія між курсами основного лікування (Гарна, Владимирова, Бурд, 2016; Arkhypova, Deriabin, Trokhymchuk, Starosyla, Atamaniuk, Zavelevich, Vialykh, Rybalko, Galkin, 2023).

9. *Особливості застосування для різних груп населення.* Для прогнозування результату фармакологічної дії на організм істотне значення мають вік хворого, стать, генетичні чинники, стан організму в цей момент, біоритми. Досліджено застосування фітопродуктів і фітопрепаратів у жінок, у дітей, установлено, що вони мають значні особливості (Ільницька, 2024; Кравченко, Міщенко, Левченко, 2020).

Як видно з представлених матеріалів, здавалося б, відомі продукти змінюють свою дію залежно від їх взаємодії один з одним і навіть від температури речовини під час вжитку. Також вивчено дію дея-

ких вітамінів на організм людини, які представлені в табл. 1, але як вони взаємодіють один з одним, їх комплексна дія та сумісність, черговість уживання потребують додаткових досліджень.

У подальшій нашій роботі ми передбачаємо дослідити способи введення фітопрепаратів засобами електрофорезу та їх взаємодію з електростимулюванням та електромасажем.

Висновки

1. Під оздоровчо-лікувальними чинниками ми розуміємо умови застосування засобів фітотерапії, а саме: спосіб та умови застосування, дози застосування, побічні дії, протипоказання, можливість сумісного (одночасного) застосування один з одним і з лікарськими препаратами, температурні та сезонні особливості вживання, застосування фітопродуктів

у різних груп населення та на різних етапах лікування.

2. Досліджена і детально розглядається у спеціальних джерелах дія на організм фітопрепаратів, їх побічна дія та протипоказання, застосування на різних етапах лікування, дози і форма застосування. Що стосується фітопродуктів, оздоровчо-лікувальні чинники їх застосування висвітлюються лише епізодично в окремих джерелах, тоді як ми вживаємо їх майже щодня, і недотримання цих чинників може значно зашкодити здоров'ю пересічних громадян.

3. Недостатньо вивчена взаємодія фітопродуктів, овочів, фруктів із засобами фізичної терапії (преформованими факторами), особливо такими, як електрофорез, електростимулювання та електромасаж, інфрачервоне опромінювання, що потребує додаткових досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

- Бензель Л. В., Дармограй Р. Є., Олійник П. В. та ін. Лікарські рослини і фітотерапія. *Фітотерапевтична рецептура*: навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.). Київ: Медицина, 2010. 400 с. ISBN: 978-617-505-069-9
- Веля М. Фітотерапія як альтернативний метод лікування. Прес-служба 25/05/2023. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/fitoterapiya-uk-alter>. Гарна С. В., Владимірова І. М., Бурд Н. Б. та ін. Сучасна фітотерапія: навчальний посібник. Харків: Друкарня «Мадрид», 2016. 580 с. ISBN 978-617-7294-91-6 uu.edu.ua https://vo.uu.edu.ua/mod_resource/content
- Гарник Т. П., Петріщева В. О., Гарник К. В., Ігнатова Ю., Парчамі Газає Сепідех. Клінічний досвід застосування фітозасобів у хворих із коморбідною патологією. *Фітотерапія. Часопис*. 2019, 3. С. 22–26. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2019_2_13.
- Гулько Р. М. Словник лікарських рослин світової медицини. Львів: ЛігаПрес, 2005. 506 с.
- Гуцол Л. Доцільність застосування методу класичної гомеопатії в сучасній медицині на прикладі гомеопатичного препарату *Avena sativa* (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2023, 4. 17–21, doi: 10.32782/2522-9680-2023-4-17
- Джарвіс Д. С. Мед та інші природні продукти. Бухарест: Апимондія, 1981. 126 с.
- Льницька І. Фітотерапія для дітей. *Охорона праці*. 2024, 3. URL: <https://ohoronapraci.kiev.ua/>
- Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині. Київ: Медицина, 2007. 543 с.
- Коваленко В. Н. Компендіум 2014 – лікарняні препарати. Київ: Моріон, 2014. 248 с.
- Колесник Ю. М., Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І. Ліки Хортиці: навчально-методичний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2013. 556 с.
- Коновалова О. Ю., Мітченко Ф. А., Шураєва Т. К. Біологічно активні речовини лікарських рослин: навчальний посібник. Київ, 2008. 352 с.
- Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г. та ін. Зелена аптека: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2012. 642 с.
- Корнієвський Ю. І., Корнієвська В. Г., Панченко С. В., Богуславська Н. Ю. Валеріана лікарська: монографія. Запоріжжя: ЗДМУ, 2014. 501 с.
- Корнієвський Ю. І., Крайдашенко О. В., Красько М. П., Богуславська Н. Ю., Корнієвська В. Г. Фітотерапія в кардіології: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 470 с.
- Корнієвський Ю. І., Корнієвська В. Г., Куліченко А. К., Панченко С. В. Фармацевтична ботаніка. Латинська термінологія: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. 107 с.
- Кравченко О. О., Міщенко М. С., Левченко Н. В. та ін. Соціально-психологічна реабілітація дітей та молоді з особливими освітніми потребами: інноваційні технології природотерапії: монографія. Умань: Візаві, 2020. 144 с.
- Цицюра Я. Г., Шкатула Ю. М., Забарна Т. А., Пелех Л. В. Інноваційні підходи до фітореємедіації та фітореєкультивації у сучасних системах землеробства. Вінниця: Друк, 2022. 1200 с.
- Arkhipova, M., Deriabin, O., Trokhymchuk, T., Starosyla, D., Atamaniuk, V., Zavelevich, M., Vialykh, Z., Rybalko, S., Galkin, A. The Influence of Flavonoid Compositions on Nrf2 Transcription Factor Expression in Case of Infections Triggered by Influenza A Virus and Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 2023; 7(4), 48–56.
- Aviva Romm. *Botanical Medicine for Women's Health*. 2019. 705 p.
- Barues J., Anderson L., Phillipson D. *Herbal Medicinal*. 2007. Pharmaceutical Press. 721 p.
- Bone K., Mills S. *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Hardbound, 2012. 1056 p.
- Bo, Wen, Peter, Gorycki. Bioactivation of herbal constituents: mechanisms and toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, Volume 51, 2019. Issue 4. Pages 453–497.
- Ikhlas A. Khan, Ehab A. Abourashed. Ephedra. Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients: Used in Food, Drugs and Cosmetics (англ.). 3rd. New York: Wiley, 2019. ISBN 978-0471467434.

- Herbert M. Shelton. Fasting can save your life. Eighth Printing. January. 2009. Printed in the United States of America. P. O. Box 477, Youngstown, Ohio 44501-0477. National Health Association. www.healthscience.org
- Heinrich M. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. UK: Elsevier Health Sciences, 2012. 336 p.
- Xin-Zhuan, Su, Louis, H. Miller. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*. 2019, 11-01. Vol. 58, iss. 11. P. 1175–1179. doi:10.1007/s11427-015-4948-7
- Newmaster S., Grguric M., Shanmughanandhan, D., Ramalingam, S., Ragupathy, S. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC medicine*. 2019, Vol. 11. P. 222. doi:10.1186/1741-7015-11-222
- Raynor D., Dickinson R., Knapp P., Long A., Nicolson, D. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Medicine*. 2011. 9, Vol. 9. P. 94–95. doi:10.1186/1741-7015-9-94
- Kovaleva A., Kovaleva O. Modern approaches to physical therapy for people with hypertension and cervical fibromyalgia (literature review). *Phytotherapy. Journal*. 2022, 1. 39–47. doi: 10.33617/2522-9680-2022-1-39
- Volodina TT, Korotkevich NV, Romanyuk SI, Galkin OY, Kolybo DV, Komisarenko SV. Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Sci Innov*. 2017;13(6):39-50. DOI: 10.15407/scin13.06.041

REFERENCES

- Benzel, L. V, Darmohray, R. Y., Oliinyk, P. V. et.al. (2010). Likarski roslynny and fitoterapiia. Fitoterapevtychna receptura. Navch. posibnyk (BNZ IV p.a.). K., Vyd-vo «Medycyna», 400 s. ISBN: 978-617-505-069-9 [in Ukrainian].
- Velia Mariia. (2023)/ Fitoterapiia iak alternatyvnyi metod likuvannia. Pres-sluzhba 25/05/2023. <https://www.bsmu.edu.ua › blog › fitoterapiya-yak-alter>.
- Garna, S. V., Vladymyrova, I., M., Burd, N. B., et.al. (2016). Suchasna fitotrapia. Navch.posibnyk.. Harkiv^ «Drukarnia Madryd», 580 s. ISBN 978-617-7294-91-6 uu.edu.ua https://vo.uu.edu.ua › mod_resource › content [in Ukrainian].
- Garnyk, T. P., Petrishcheva, V. O., Petrishcheva, B. O., Harnyk K. V. Ignatova Yu, Parchami Gazae Cepidex. (2019). Klinichniy dosvid zastosuvannia fitozasobiv u xvoryx iz komorbidnoju patologiyu. *Fitotrapia*. Chasopys., 3, 22-26. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2019_2_13[in Ukrainian].
- Gulko, P. M. (2005). Slovnyk likarskyh Roslyn svitovoi medycyny. Lviv: LigaPres, 506 s. [in Ukrainian].
- Gucol, L. (2023) Dotsilnist zastosuvannia metodu klasychnoi gomeopatii v suchasni medycyni na prykladi gomeopatychnogo preparatu. *Avena sativa*. *Fitoterapiia*. *Chasopys*, 4, 17-21, doi: 10.32782/2522-9680-2023-4-17 [in Ukrainian].
- Djarvys, D. C. (1981). Med ta inshi pryrodni produkty. Buharest. Apymondia. 126 s.
- Ilnytska Inna. (2024). Fitoterapiia dlia ditei. Naukovo-vyrobnychy zhurnal «Ohorona praci», 3. <https://ohoronapraci.kiev.ua/> [in Ukrainian].
- Kobzar, A. Ya. (2007). Farmakognozია u medycyni. K.: Medycyna, 543 s. [in Ukrainian].
- Kovalenko, V. N. (2014). Kompendium – likarniani preparaty. K.: Moryon, 248 s. [in Ukrainian].
- Kolesnyk, Yu. M., Kornievskii, Yu. I., & Panasenko, O. I. (2013) Liky Hortytsi. Navch-metod. Posibnyk. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 556 s. [in Ukrainian].
- Konovalova, O. Yu., Mitchenko, F. A., & Shuraeva, T. K. (2008). Biologichno aktyvni rehovyny likarskyh Roslyn. Navch.posibnyk farmakognozii dlia studentiv zaochnoi formy navchannia farmac. F-tiv. K., 352 s. [in Ukrainian].
- Kornievskii, Yu. I., Panasenko, O. I. I., Kornievskii, V.G., et al. (2012). Zelena apteka. Navch-metod. Posibnyk. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 642 s. [in Ukrainian].
- Kornievskii, Yu. I., Kornievskii, V.G., Panasenko, O. I., & Boguslavskii, N. Yu. (2014). Valeriana likarska. Monografiia. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 501 s. [in Ukrainian].
- Kornievskii, Yu. I., Kraidashenko, O. V., Krasko, M. P., Boguslavskii, N. Yu., & Kornievskii, V.G. (2017). Fitotrapia u kardiologii. Navch. posibnyk. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 470 s. [in Ukrainian].
- Kornievskii, Yu. I., Kornievskii, V.G., Kulichenko, A. K., & Panasenko, S. V., (2021). Farmacevtychna botanika. Latynska terminologiiia. Navch.posibnyk dlia studentiv I–III kursiv farmac.f-tiv spets 226 «Farmaciia, promyslova Farmaciia», osvithnia prog «Tehnologii parfumerno-kosmetichnyh zasobiv». Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 107 s. [in Ukrainian].
- Kravchenko, O. O., Mischenko, M. S., & Levchenko, N. V. et.al. (2020). Sotsialno-psyhologichna rehabilitatsiia ditei ta moldi z osoblyvymy osvithnimy potrebamy: innovatsiini tehnologii pryrodoterapii. Monografiia. Umanskii derzhavnyi ped.universytet imeni Pavla Tychyny. Uman: Vizavi, 144 s. [in Ukrainian].
- Likarski roslynny: entsyklopedychnyy dovidnyk (1992). Vidp. Red. A.M. Grodzynskyy. Kyiv: Vydavnytstvo «Ukrainian Entsyklopediya» im. M.P. Bazsana, Ukrainian vyrobnycho-komertsyinyy tsentr «Olimp», 544 s. [in Ukrainian].
- Tsytsiura, Ya. G., Shkatula, Yu. M., Zabarna, T. A., Peleh, L.V., & Pelekh, L. B. (2022). Innovatsiini pidhody do fitoremediatsii ta fitorekultyvatsii u suchasnyh systemah zemlerobstva. Vinnytsia: TOV «Druk», 1200 s. [in Ukrainian].
- Arkhylova, M., Deriabin, O., Trokhymchuk, T., Starosyla, D., Atamaniuk, V., Zavelevich, M., Vialykh, Z., Rybalko, S., Galkin, A. (2023). The Influence of Flavonoid Compositions on Nrf2 Transcription Factor Expression in Case of Infections Triggered by Influenza A Virus and Transmissible Gastroenteritis Coronavirus. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 7(4), 48–56. DOI: 10.20535/ibb.2023.7.4.290103
- Aviva Romm. (2019). Botanical Medicine for Women's Health. 705 p.
- Barues, J., Anderson, L., & Phillipson, D. (2007). *Herbal Medicinal*. Pharmaceutical Press. 721 p.
- Bone, K., & Mills, S. (2012). Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. Hardbound. 1056 p.
- Bo Wen, & Peter Gorycki. (2019). Bioactivation of herbal constituents: mechanisms and toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, Volume 51, Issue 4. Pages 453–497.

Ikhlas, A. Khan, & Ehab, A. Abourashed. Ephedra. Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients: Used in Food, Drugs and Cosmetics (англ.). 3rd. New York: Wiley, 2019. ISBN 978-0471467434.

Herbert, M. Shelton. Fasting can save your life. Eighth Printing. January. 2009. Printed in the United States of America. P. O. Box 477, Youngstown, Ohio 44501-0477. National Health Association. www.healthscience.org

Heinrich, M. (2012). Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. UK: Elsevier Health Sciences, 336 p.

Xin-Zhuan, Su, Louis, H. Miller. (2019). The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*. 11–01. Vol. 58, iss. 11. P. 1175–1179. doi:10.1007/s11427-015-4948-7

Newmaster, S., Grguric, M., Shanmughanandhan, D., Ramalingam, S., & Ragupathy, S. (2019). DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC medicine*. Vol. 11. P. 222. doi:10.1186/1741-7015-11-222

Raynor, D., Dickinson, R., Knapp, P., Long, A., & Nicolson, D. (2011). Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Medicine*. 9, Vol. 9. P. 94–95. doi:10.1186/1741-7015-9-94

Kovaleva, A., & Kovaleva, O. (2022). Modern approaches to physical therapy for people with hypertension and cervical fibromyalgia (literature review). *Phytotherapy. Journal*. 1. 39–47. doi: 10.33617/2522-9680-2022-1-39 [in Ukrainian].

Volodina TT, Korotkevich NV, Romanyuk SI, Galkin OY, Kolybo DV, Komisarenko SV (2017). Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Sci Innov*. 13(6):39-50. DOI: 10.15407/scin13.06.041

Стаття надійшла до редакції 21.06.2024.

Стаття прийнята до друку 21.07.2024.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Виляєв Ю. М. – ідея, дизайн дослідження, написання тексту, висновки, коректування статті;

Дудорова Л. Ю. – збір та аналіз літератури, статистична обробка даних, анотації, резюме;

Пеценко Н. І. – участь у написанні статті, переклад;

Черновський С.М. – збір та аналіз даних, участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами:

Vykh46@i.ua

UDC 615.8:616.728: 796.012.62:

Yelyzaveta VORONIUK

3-d year PhD student, Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteiskyi ave, 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (yelyzaveta194@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5789-9358

SCOPUS: 58971928900

Yuliya ANTONOVA-RAFI

Candidate of Technical Science, Associate Professor, Docent at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteiskyi ave, 37, Kyiv, Ukraine, 03056; And Senior Research Fellow in E. O. Paton Electric Welding Institute, 11, Kazymyr Malevych str., Kyiv, Ukraine, 03150 (antonova-rafi@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9518-4492

SCOPUS:57202217816

To cite this article: Vroniuk Ye., Antonova-Rafi Yu. (2024). Syndrom hiperomobil'nosti suhlobiv ta profesiyno nabutyi nadmirnyy diapazon rukhiv: kompleksnyy ohlyad suchasnykh doslidzhen [Hypermobility Syndrome and the Spectrum of Excessive Range of Motion: A Comprehensive Review of Current Research]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 119–125, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-119>

HYPERMOBILITY SYNDROME AND THE SPECTRUM OF EXCESSIVE RANGE OF MOTION: A COMPREHENSIVE REVIEW OF CURRENT RESEARCH

Abstract. *Hypermobility syndrome (HMS) and excessive range of motion (ROM) present distinct challenges for individuals and healthcare providers, particularly physical therapists. HMS is a connective tissue disorder characterized by joint hypermobility, chronic pain, and a predisposition to injuries, often requiring specialized therapeutic approaches. Conversely, individuals such as circus performers, gymnasts, and dancers develop excessive ROM through rigorous training, leading to a unique set of musculoskeletal issues. This literature review aims to delineate the differences between HMS and acquired excessive ROM, highlighting the necessity for tailored physical therapy interventions. By analyzing existing research, we emphasize the importance of specific knowledge and skills for physical therapists to effectively manage and prevent injuries in this population. Our findings suggest that while the underlying mechanisms differ, both conditions benefit from targeted therapeutic strategies focusing on joint stabilization, proprioception enhancement, and injury prevention. This review underscores the critical need for specialized training for physical therapists to address the unique demands of patients with acquired excessive ROM, thereby improving outcomes and reducing the risk of chronic issues.*

The purpose of the study. *This comprehensive literature review was conducted to compare hypermobility syndrome (HMS) and excessive range of motion (ROM) in individuals who do not have HMS but have developed significant flexibility through specific training, such as circus performers, gymnasts, and dancers. The review aimed to identify the specific physical therapy needs for these populations to prevent injuries and manage their unique musculoskeletal challenges.*

Materials and methods. *A systematic search was performed across multiple electronic databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The search included articles published up to June 2024. Relevant articles were screened based on their titles and abstracts. Full-text articles of potentially relevant studies were then reviewed. Data were extracted regarding the characteristics of the study, outcomes measured, and key findings. The extracted data were synthesized to identify common themes, differences, and gaps in the existing literature.*

Outcomes and discussion. *Our findings indicate that while the underlying mechanisms of HMS and acquired excessive ROM differ, both conditions benefit from targeted therapeutic strategies focusing on joint stabilization, proprioception enhancement, and injury prevention. For individuals with acquired excessive ROM, tailored interventions that account for their unique biomechanical demands are crucial. The literature suggests that these individuals are at risk for overuse injuries, joint instability, and other musculoskeletal issues, necessitating a proactive and informed approach to physical therapy.*

Conclusions. *This review underscores the critical need for specialized training for physical therapists to address the unique demands of patients with acquired excessive ROM. By incorporating specific strategies aimed at enhancing joint stability and preventing injury, therapists can improve outcomes and help these individuals maintain their high level of performance. Future research should continue to explore optimal therapeutic techniques and preventative measures to support these specialised groups.*

Key words: *rehabilitation, performing arts physical therapy, hypermobility, excessive range of motion, circus injury, hypermobility spectrum disorder, pain management, quality of life.*

Елизавета ВОРОНЮК

аспірантка 3-го року навчання, кафедра біобезпеки та здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, Київ, Україна, 03056 (yelyzaveta194@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5789-9358

SCOPUS: 58971928900

Юлія АНТОНОВА-РАФІ

кандидат технічних наук, доцент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, Київ, Україна, 03056; старший науковий співробітник, Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона, вул. Казимира Малевича, 11, Київ, Україна, 03150 (antonova-rafi@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-9518-4492

SCOPUS: 57202217816

Бібліографічний опис статті: Воронюк Є., Антонова-Рафі Ю. (2024). Синдром гіпермобільності суглобів та професійно набутий надмірний діапазон рухів: комплексний огляд сучасних досліджень. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 119–125, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-119>

СИНДРОМ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ ТА ПРОФЕСІЙНО НАБУТИЙ НАДМІРНИЙ ДІАПАЗОН РУХІВ: КОМПЛЕКСНИЙ ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність. Синдром гіпермобільності та набутий надмірний діапазон рухів створюють різні виклики для окремих осіб та медичних працівників, зокрема фізичних терапевтів. Синдром гіпермобільності – це розлад сполучної тканини, що характеризується гіпермобільністю суглобів, хронічним болем та схильністю до травм, що часто вимагає спеціалізованих терапевтичних підходів. З іншого боку, такі особи, як циркові артисти, гімнасти та танцівники, розвивають надлишковий діапазон рухів завдяки тренуванням, бо цього вимагає естетика виконавських видів мистецтва. Це призводить до унікальних проблем опорно-рухового апарату. Цей огляд літератури має на меті розмежувати відмінності між синдромом гіпермобільності та набутою надмірним діапазоном рухів, підкреслюючи необхідність індивідуалізованих фізіотерапевтичних утручань. Аналізуючи існуючі дослідження, ми підкреслюємо важливість спеціальних знань та навичок для фізичних терапевтів, щоб ефективно керувати та запобігати травмам у цій популяції. Наші висновки свідчать про те, що хоча механізми, які лежать в основі, різняться, обидва стани виграють від цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на стабілізацію суглобів, поліпшення пропріоцепції та запобігання травмам. Цей огляд підкреслює критичну потребу у спеціалізованій підготовці фізичних терапевтів для задоволення унікальних вимог пацієнтів із набутим надмірним діапазоном рухів, тим самим покращуючи професійні досягнення артистів та зменшуючи ризик хронічних проблем у довгостроковій перспективі життя.

Мета дослідження. Цей усебічний огляд літератури був проведений для порівняння синдрому гіпермобільності та надлишкового діапазону рухів у осіб, які не мають синдрому гіпермобільності, але розвинули значну гнучкість завдяки специфічному навчанню, такому як циркові артисти, гімнасти та танцівники. Огляд мав на меті визначити конкретні потреби у фізичній терапії для цих груп із метою запобігання травмам та управління їхніми унікальними проблемами опорно-рухового апарату.

Матеріал і методи. Було проведено систематичний пошук у кількох електронних базах даних, включаючи PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Пошук охоплював статті, опубліковані до червня 2024 р. Відповідні статті просіювалися на основі їх заголовків та анотацій. Потенційно відповідні статті були переглянуті у повному обсязі. Дані були витягнуті щодо характеристик дослідження, вимірюваних результатів та основних висновків. Витягнуті дані були синтезовані для визначення загальних тем, відмінностей та прогалин у наявній літературі.

Результати дослідження. Наші висновки свідчать про те, що хоча основні механізми синдрому гіпермобільності суглобів та набутої надмірної гнучкості різняться, обидва стани виграють від цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на стабілізацію суглобів, поліпшення пропріоцепції та запобігання травмам. Для осіб із набутою надмірною гнучкістю важливі індивідуалізовані втручання, які враховують їхні унікальні біомеханічні вимоги. Література вказує на те, що такі особи піддаються ризику перенапруження, нестійкості суглобів та інших проблем опорно-рухового апарату, що потребує проактивного та обізнаного підходу до фізичної терапії.

Висновок. Цей огляд підкреслює критичну потребу у спеціалізованій підготовці для фізіотерапевтів для вирішення унікальних вимог пацієнтів із набутою надмірною гнучкістю. Шляхом упровадження конкретних стратегій, спрямованих на підвищення стійкості суглобів та запобігання травмам, фізичні терапевти можуть поліпшити результати та допомогти цим особам підтримувати високий рівень їхньої виконавської діяльності. Майбутні розвідки повинні продовжувати досліджувати оптимальні терапевтичні техніки та запобіжні заходи для підтримки цієї спеціалізованої популяції.

Ключові слова: реабілітація, фізична терапія виконавських видів мистецтва, гіпермобільність, надмірний діапазон рухів, травми у цирку, спектр гіпермобільності, менеджмент болю, якість життя.

Introduction. Hypermobility syndrome and excessive range of motion are terms frequently encountered in discussions surrounding joint flexibility and mobility. Understanding the distinction between hypermobility syndrome and excessive range of motion is crucial for both healthcare professionals and individuals seeking to manage joint-related issues effectively. While both conditions involve increased joint mobility, they differ sig-

nificantly in terms of underlying causes, clinical implications, and management strategies (Micale, Fusco, & Castori, 2021).

Hypermobility syndrome refers to a medical condition where a person's joints move beyond the normal range of motion, often causing joint pain and instability (Castori, Tinkle, Levy, Grahame, Malfait, & Hakim, 2017). Excessive range of motion, on the other hand, simply refers to joints that can move more than what is considered typical for an individual, but without the associated symptoms or medical diagnosis (Clarkson, 2000). Hypermobility joints in hypermobility syndrome are often associated with collagen disorders or connective tissue problems, while excessive range of motion can sometimes be attributed to factors like genetics, training, or individual variation in joint structure (Hakim, 2024; Tinkle, Castori, Berglund, Cohen, Grahame, Kazkaz, & Levy, 2017).

In a scientific context, excessive range of motion and hypermobility are related concepts but differ in their precise definitions:

Excessive Range of Motion:

– Excessive range of motion refers to the ability of a joint to move beyond the typical or normal range that is expected for that particular joint.

– It is a general term indicating that the joint can perform movements beyond what is considered standard, but **it may not necessarily imply a pathological condition.**

– Excessive range of motion can be influenced by factors such as genetics, anatomy, and mostly by professional specific training (circus arts, gymnastics, ballet etc.) (Hakim, 2024).

Hypermobility:

– Hypermobility specifically refers to a condition where joints can move beyond their normal range to an extent that exceeds what is considered typical for the general population.

– It is often associated **with a laxity of connective tissues**, allowing joints to move more freely than usual.

– Hypermobility is commonly assessed using tools like the Beighton Score, which evaluates the flexibility of certain joints (Gensemer, Burks, Kautz, Judge, Lavallee, & Norris, 2021).

Excessive range of motion is a broader term indicating a joint's ability to move beyond the expected range, while hypermobility is a more specific condition characterised by joints moving excessively and often associated with connective tissue laxity.

Pain management is a critical component of treating conditions involving hypermobility syndrome and excessive range of motion. Individual pain perception was quantitatively assessed using a visual analog scale,

providing a subjective yet standardized method of evaluating pain intensity (Jung & Chae, 2019). Additionally, muscle flexibility was determined by the Schober method, which is frequently used to measure the range of motion in the lumbar spine. Furthermore, both patients and investigators evaluated the efficacy of the treatment using a rating scale, emphasizing the importance of a comprehensive approach to pain management that includes multiple perspectives on treatment outcomes.

In the realm of performing arts, as a physical therapist specialising in this field, two main challenges arise: firstly, the tendency to misdiagnose any abnormal range of motion as hypermobility syndrome, which is not always accurate; and secondly, the lack of specific knowledge among physical therapists regarding the treatment nuances required for individuals with excessive range of motion, as many techniques often necessitate adaptation.

Hypermobility disorders such as hEDS/ HSD are more prevalent in performing artists including dancers and circus artists but are often overlooked or improperly managed. Physical therapists can help to screen for multi-system involvement in patients with hypermobility and facilitate referrals for earlier diagnosis and improved collaborative interprofessional management. Hypermobility aesthetic artists also need additional assessment and unique management strategies to optimise their participation and performance (Callahan, 2022)

Joint Hypermobility Syndrome (JHS) is a connective tissue disorder associated with hypermobility in which musculoskeletal complaints are present in the absence of systematic rheumatological disease (Simpson, 2006). JHS is diagnosed by the Revised Brighton criteria (BC) (1998) (Grahame, Bird, & Child, 2000) consisting of 2 major and 8 minor criteria which includes the presence of symptoms including arthralgia, dislocation, subluxation, spinal conditions, soft tissue rheumatism, marfanoid habitus, abnormal skin, eye signs, varicose veins and hernia. JHS has been associated with injury in dance as identified by the BC (Ruemper, & Watkins, 2012, Armstrong, 2019).

The purpose of the study. This comprehensive literature review was conducted to compare hypermobility syndrome and excessive range of motion in individuals who do not have hypermobility spectrum disorder but have developed significant flexibility through specific training, such as circus performers, gymnasts, and dancers. The review aimed to identify the specific physical therapy needs for these populations to prevent injuries and manage their unique musculoskeletal challenges.

Materials and methods. This comprehensive literature review was conducted to differentiate the treatment

strategies for hypermobility syndrome and excessive range of motion in individuals who do not have hypermobility syndrome but have developed significant flexibility through specific training, such as circus performers, gymnasts, and dancers. The review aimed to identify the specific physical therapy needs for these populations to prevent injuries and manage their unique musculoskeletal challenges.

Data sources and search strategy. A systematic search was performed across multiple electronic databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The search included articles published up to June 2024. Keywords and search terms used were “hypermobility syndrome,” “excessive range of motion,” “physical therapy,” “injury prevention,” “circus performers,” “gymnasts,” “dancers,” and “musculoskeletal disorders.”

Inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria for selecting articles were:

- Peer-reviewed articles.
- Studies focusing on hypermobility syndrome and its management.
- Research on excessive range of motion treatment and injury prevention due to training in performers, gymnasts, and dancers.
- Articles discussing physical therapy interventions for injury prevention and management in the context of hypermobility syndrome or excessive range of motion.

Data extraction and synthesis. Relevant articles were screened based on their titles and abstracts. Full-text articles of potentially relevant studies were then reviewed. Data were extracted regarding the characteristics of the study population, types of interventions, outcomes measured, and key findings. The extracted data were synthesised to identify common themes, differences, and gaps in the existing literature.

Quality assessment. The quality of the included studies was assessed using standardised criteria, considering aspects such as study design, sample size, methodological rigour, and relevance to the research question.

Study outcomes and discussions of them. The comprehensive literature review analyzed 32 articles to discern the nuances between hypermobility syndrome and excessive range of motion. The primary challenge identified in the literature is the differentiation between individuals diagnosed with hypermobility syndrome and those who simply exhibit an excessive range of motion without underlying genetic connective tissue disorders. This distinction is crucial as it impacts diagnosis, treatment, and management strategies.

Many studies focus on hypermobility spectrum disorders, encompassing a range of conditions where joint

hypermobility is a prominent feature. These disorders are often associated with genetic anomalies in connective tissues, leading to widespread systemic symptoms beyond joint hypermobility, such as pain, fatigue, and autonomic dysfunction. Researchers have extensively explored the etiology, diagnostic criteria, pain management, and treatment options for hypermobility syndrome, aiming to improve patient outcomes and quality of life (Hamonet, Schatz, Bezire, et al., 2018; Harte, Thomas, Beeton, & Almack, 2020)

There is some fundamental research related to dancers, contemporary dancers and pole dancers in terms of hypermobility (Ruemper, & Watkins, 2012; Wolfenden, & Angioi, 2017; Oosterwijk, Nieuwenhuis, van der Schans, & Mouton, 2018).

Depending on the criteria used, epidemiological studies suggest that hypermobility among dancers can be as high as 44%, especially in students. As hypermobility has been linked to fatigue in the general population, the hypermobile dancer should be careful given the association between fatigue and aetiology of injury in dance. Similarly, in light of research encouraging dancers to become fitter, this recommendation may not be appropriate for hypermobile dancers. In addition, the Beighton score used in most dance related studies may not be an appropriate measure of hypermobility in these populations (Day, Koutedakis, Wyon, 2011).

The outcomes of pain management strategies in patients with hypermobility syndrome and excessive range of motion reveal that an integrated approach, combining both objective and subjective assessment methods, is essential. Pain levels, as measured by the visual analog scale, showed significant variation depending on the flexibility and mobility levels of the patients.

These researches mostly focused on fatigue influence, hypermobility related injuries or injury prevention in general. However, these researches omit dancers with excessive range of motion but without hypermobility spectrum disorder.

Medical management of the circus performer requires a transdisciplinary, multicultural, and multifaceted approach. The skill sets and performance requirements of circus performers are diverse and highly specialized with a wide variety of injury conditions which present (Faltus, & Richard, 2022).

Conversely, **there is limited research specifically addressing individuals with excessive range of motion resulting from intensive physical training rather than genetic predisposition.** Notably, fundamental research has been conducted on circus artists, who frequently exhibit hypermobility due to rigorous training regimens (Miller 2014, Gensemer, 2021).

One significant issue identified is the tendency for healthcare providers to diagnose hypermobility syndrome in both populations. This overlap can lead to inappropriate treatment strategies, as the underlying causes and associated symptoms differ significantly between genetically predisposed hypermobility and acquired excessive range of motion. **The absence of clear diagnostic guidelines exacerbates this issue, underscoring the need for more precise criteria and assessment tools** (Palmer, Cramp, Clark, Lewis, Brookes, Hollingworth, Welton, Thom, Terry, Rimes, 2016).

The review highlights a critical gap in educational resources for physical therapists. There is a dearth of information on how to treat individuals who have developed an excessive range of motion through training, rather than genetic disorders. Physical therapists often lack the nuanced knowledge required to address the unique needs of these patients, who may not exhibit the same systemic symptoms as those with hypermobility syndrome but still require specialised care to prevent injury and manage their condition.

To bridge this gap, **there is an urgent need to develop targeted educational materials and training programs for physical therapists.** These resources should focus on the specific challenges faced by individuals with acquired hypermobility, emphasizing preventive measures, tailored exercise programs, and effective management strategies. By equipping physical therapists with the right tools and knowledge, it is possible to improve outcomes for this distinct patient population.

While significant strides have been made in understanding hypermobility spectrum disorders, there is a pressing need for more research and educational initiatives focused on excessive range of motion due to training. Differentiating between these two groups is essential for providing accurate diagnoses and effective treatments, ultimately enhancing patient care and outcomes.

Hypermobility syndrome is a complex condition characterized by joint hypermobility, musculoskeletal symptoms, and connective tissue abnormalities. Diagnosis relies on clinical assessment tools like the Beighton score and Brighton criteria, alongside genetic and connective tissue research (Scheper, Rombaut, de Vries, et al., 2017). Management involves physical therapy, pain management, and a multidisciplinary approach to enhance the well-being of affected individuals. Ongoing research in genetics and connective tissue biology con-

tinues to **deepen our understanding of hypermobility syndrome, providing hope for more targeted therapies in the future.**

Conclusion

The synthesis of findings from the analyzed articles underscores the critical need for further research in distinguishing between excessive range of motion and hypermobility syndrome with underlying connective tissue abnormalities. Despite advancements in understanding these conditions, challenges persist in accurately diagnosing and effectively treating individuals presenting with increased joint mobility. Addressing this gap through targeted research efforts will not only enhance diagnostic precision but also improve treatment strategies, ultimately optimizing patient outcomes and quality of life. As we continue to unravel the complexities of joint hypermobility, collaboration among researchers, clinicians, and individuals affected by these conditions will be paramount in advancing knowledge and improving clinical practice.

This review underscores the critical need for specialized training for physical therapists to address the unique demands of patients with acquired excessive range of motion. By incorporating specific strategies aimed at enhancing joint stability and preventing injury, therapists can improve outcomes and help these individuals maintain their high level of performance.

Perspectives of further research. Future research should continue to explore optimal therapeutic techniques and preventative measures to support this specialized population. This includes developing and testing specific exercise programs tailored to individuals with acquired excessive range of motion, investigating the long-term effects of various interventions, and identifying key factors that contribute to successful management and injury prevention. Additionally, there is a need to establish standardized diagnostic criteria to distinguish between hypermobility syndrome and excessive range of motion due to training, ensuring appropriate and effective treatment. Collaborative efforts between researchers, clinicians, and physical therapists are crucial in advancing our understanding and improving care for these individuals. Enhanced educational programs and resources for healthcare providers will also be essential to translate research findings into clinical practice, ultimately benefiting patients through more informed and effective therapeutic approaches.

BIBLIOGRAPHY

- Baum J., Larsson L.G. Hypermobility syndrome—new diagnostic criteria. *The Journal of rheumatology*, 2000, vol. 27, no. 7, pp. 1585–1586.
- Bolling C., Mellette J., Pasman H.R., Van Mechelen W., Verhagen E. From the safety net to the injury prevention web: applying systems thinking to unravel injury prevention challenges and opportunities in Cirque du Soleil. *BMJ open sport & exercise medicine*, 2019, vol. 5, no. 1, art. no. e000492.
- Greenspan S. Injury frequency and characteristics in adolescent and adult circus artists: A pilot prospective cohort study. *Medical Problems of Performing Artists*, 2021, vol. 36, no. 2, pp. 103–107.
- Kisielova H., Dubrava T., Goltsev A. Disturbed cytokine profile in adjuvant arthritis – A target of the therapeutic potential of dendritic cells derived from cryopreserved precursors. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 2023, vol. 7, no. 3, pp. 32–43. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.3.285432>.
- Knight I. A guide to living with hypermobility syndrome: Bending without breaking. London: Singing Dragon, 2011. 240 p.
- Luder G., Aeberli D., Mebes C.M., Haupt-Bertschy B., Baeyens J.P., Verra M.L. Effect of resistance training on muscle properties and function in women with generalized joint hypermobility: A single-blind pragmatic randomized controlled trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 2021, vol. 13, art. no. 10.
- Munro D. Injury patterns and rates amongst students at the national institute of circus arts: an observational study. *Medical problems of performing artists*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 235–240.
- Nicholas J., Weir G., Alderson J.A., Stubbe J.H., Van Rijn R.M., Dimmock J.A., Donnelly C.J. Incidence, mechanisms, and characteristics of injuries in pole dancers: a prospective cohort study. *Medical problems of performing artists*, 2022, vol. 37, no. 3, pp. 151–164.
- Ralovich F.V., Kiss N., Horváth K., Kárpáti S., Medvecz M. Az Ehlers–Danlos-szindrómák korszerű osztályozása és multidiszciplináris tünetana [Up-to-date classification and multidisciplinary symptoms of Ehlers-Danlos syndromes]. *Orvosi Hetilap*, 2019, vol. 160, no. 16, pp. 603–612. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2019.31351>.
- Scott C., Scott Q., Muscat S. Incidence, prevalence, and characteristics of injuries in pole dancers: a systematic review. *Medical problems of performing artists*, 2024, vol. 39, no. 2, pp. 108–118.
- Volodina T.T., Korotkevich N.V., Romanyuk S.I., Galkin O.Y., Kolybo D.V., Komisarenko S.V. Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*, 2017, vol. 13, no. 6, pp. 39–50. DOI: <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>.
- Zabriskie H.A. Rationale and feasibility of resistance training in hEDS/HSD: A narrative review. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 2022, vol. 7, no. 3, art. no. 61.

REFERENCES

- Armstrong, R. (2019). The Beighton score and injury in dancers: A prospective cohort study. *Journal of Sport Rehabilitation*, 29(5), 563–571. <https://doi.org/10.1123/jsr.2018-0390>
- Callahan, A.P.T., Squires, A.P.T., & Greenspan, S.P.T. (2022). Management of hypermobility in aesthetic performing artists: A review. *Orthopaedic Physical Therapy Practice*, 34(3), 134–145.
- Castori, M., Tinkle, B., Levy, H., Grahame, R., Malfait, F., & Hakim, A. (2017). A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 148–157.
- Clarkson, H.M. (2000). *Musculoskeletal assessment: Joint range of motion and manual muscle strength*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Day, H., Koutedakis, Y., & Wyon, M.A. (2011). Hypermobility and dance: A review. *International Journal of Sports Medicine*, 32(7), 485–489. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273690>
- Faltus, J., & Richard, V. (2022). Considerations for the medical management of the circus performance artist and acrobat. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 17(2), 307.
- Gensemer, C., Burks, R., Kautz, S., Judge, D.P., Lavalley, M., & Norris, R.A. (2021). Hypermobility Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Developmental Dynamics*, 250(3), 318–344. <https://doi.org/10.1002/dvdy.220>
- Grahame, R., Bird, H.A., & Child, A. (2000). The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *The Journal of Rheumatology*, 27(7), 1777–1779.
- Hakim, A. (2024). Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome. In *GeneReviews*® [Internet].
- Hamonet, C., Schatz, P.-M., Bezire, P., et al. (2018). Cognitive and psychopathological aspects of Ehlers-Danlos syndrome—Experience in a specialized medical consultation. *Research Advances in Brain Disorders and Therapy*, 1(1), 1–5.
- Harte, H., Thomas, H., Beeton, K., & Almack, K. (2020). The experience of diagnosis with hypermobile Ehlers Danlos syndrome: A literature review. *Physiotherapy*, 107, 195–196.
- Jung, H., & Chae, H. (2019). The Safety and Efficacy of Methocarbamol as a Muscle Relaxant with Analgesic Action: Analysis of Current Data. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 3(4), 201–211. <https://doi.org/10.20535/ibb.2019.3.4.183336>
- Micale, L., Fusco, C., & Castori, M. (2021). Ehlers-Danlos syndromes, joint hypermobility and hypermobility spectrum disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1348, 207–233. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_9
- Miller, E., & Grosel, J.M. (2020). A review of Ehlers-Danlos syndrome. *JAAPA*, 33(4), 23–28. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000657160.48246.91>
- Munro, D. (2014). Injury patterns and rates amongst students at the National Institute of Circus Arts: An observational study. *Medical Problems of Performing Artists*, 29(4), 235–240. <https://doi.org/10.21091/mpa.2014.4046>

Oosterwijk, A.M., Nieuwenhuis, M.K., van der Schans, C.P., & Mouton, L.J. (2018). Shoulder and elbow range of motion for the performance of activities of daily living: A systematic review. *Physiotherapy Theory and Practice*, 34(7), 505–528. <https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1422206>

Palmer, S., Cramp, F., Clark, E., Lewis, R., Brookes, S., Hollingworth, W., Welton, N., Thom, H., Terry, R., Rimes, K.A., et al. (2016). The feasibility of a randomised controlled trial of physiotherapy for adults with joint hypermobility syndrome. *Health Technology Assessment*, 20, 1–264.

Roussel, N.A., Nijs, J., Mottram, S., Van Moorsel, A., Truijen, S., & Stassijns, G. (2009). Altered lumbopelvic movement control but not generalized joint hypermobility is associated with increased injury in dancers: A prospective study. *Manual Therapy*, 14(6), 630–635. <https://doi.org/10.1016/j.math.2008.12.004>

Ruemper, A., & Watkins, K. (2012). Correlations between general joint hypermobility and joint hypermobility syndrome and injury in contemporary dance students. *Journal of Dance Medicine & Science*, 16(4), 161-166.

Scheper, M., Rombaut, L., de Vries, J., et al. (2017). The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: The impact of proprioception. *Disability and Rehabilitation*, 39(14), 1391-1397. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1196396>

Simpson, M.M.R. (2006). Benign joint hypermobility syndrome: Evaluation, diagnosis, and management. *Journal of Osteopathic Medicine*, 106(9), 531-536. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2006.106.9.531>

Tinkle, B., Castori, M., Berglund, B., Cohen, H., Grahame, R., Kazkaz, H., & Levy, H. (2017). Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 48-69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538>

Wolfenden, H.E.G., & Angioi, M. (2017). Musculoskeletal injury profile of circus artists: A systematic review of the literature. *Medical Problems of Performing Artists*, 32(1), 51–59.

Стаття надійшла до редакції 31.05. 2024.

Стаття прийнята до друку 26.07.2024.

Conflict of interests: none.

Contribution of authors:

Antonova-Rafi Y. – developing of the study concept and design, editing;

Voroniuk Y. – materials collection, data analysis, text preparation.

Email address for corresponding with the authors:

yelyzaveta194@gmail.com

UDC 615.9; 615.322

Larysa BONDARENKO

Doctor of Biological Sciences, Principal Research Scientist of the Department of Toxicology, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Anton Tsedik str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: 0000-0001-5107-8148

SCOPUS: 7005441142

Iryna BLAZHCHUK

Candidate of Biological Sciences, Senior Research Scientist of the Department of Toxicology, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Anton Tsedik str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: 0009-0004-1962-1488

SCOPUS: 6506623179

Tetyana KARATSUBA

Candidate of Biological Sciences, Head of the Oncopharmacology Laboratory, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Anton Tsedik str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: 0000-0003-4913-5953

SCOPUS: 57096062000

Sergey TISHKIN

Doctor of Biological Sciences, Principal Research Scientist of the Department of Pharmacology of Cell Signaling Systems and Experimental Therapy, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Anton Tsedik str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: 0000-0001-5679-1743

SCOPUS: 6603752444

Maria KALACHINSKAYA

Specialist of the Biomedical Engineering Faculty, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteiskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056

ORCID: 0000-0002-6940-2249

SCOPUS: 58360797700

Natalia SERHIICHUK

Senior Lecturer of the Department of Microbiology, Modern Biotechnologies, Ecology and Immunology, Open International University of Human Development «Ukraine», Lvivska str., 23, Kyiv, Ukraine, 03115

ORCID: 0000-0001-6690-0114

SCOPUS: 58362673000

Valentyna KOVALENKO

Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Anton Tsedik str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: 0000-0001-5782-6733

SCOPUS: 7201830539

Kateryna SHEVCHUK

PhD Student of the Translational Medical Bioengineering Department, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteiskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (tmb@lll.kpi.ua)

ORCID: 0000-0001-9261-2255

Oleksandr BESARAB

Candidate of Technical Sciences, Head of the Translational Medical Bioengineering Department, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Beresteiskyi ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056 (besarab@lll.kpi.ua)

ORCID: 0000-0002-2087-6953

SCOPUS: 56338279200

To cite this article: Bondarenko L., Blazhchuk I., Karatsuba T., Tishkin S., Kalachinskaya M., Serhiichuk N., Kovalenko V., Shevchuk K., Besarab O. (2024). Klastohenni efekty ekstraktu *Veratrum album* L. u testi khromosomnykh aberatsii kistkovoho mozku shchuriv [Clastogenic effects of *Veratrum album* L. extract in a rat bone marrow chromosome aberration test]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 126–137, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-127>

CLASTOGENIC EFFECTS OF *VERATRUM ALBUM* L. EXTRACT IN A RAT BONE MARROW CHROMOSOME ABERRATION TEST

Actuality. Medicines containing various plants are becoming increasingly popular among the population of different countries all over the world. However, given the fact that many herbal preparations were included in the pharmacopeia long before the introduction of modern requirements for safety assessment and the development of new methods for such assessment, there is a risk of negative side effects when using such medicines. *Veratrum album* L. extract, dermal application in children could be accompanied by transcutaneous (by intense skin scratching) and per os – (by licking hands) entries into the organism. Adults may also ingest this substance by mistake. Using *Veratrum album* L. extracts as a pesticide against the Colorado potato beetle greatly increases the possibilities of its entry into the body.

The aim of the research was to investigate *Veratrum album* L. extract possible genotoxic effects in chromosomal aberration test.

Material and methods. Wistar albino rats were separated into five groups (10 animals in each group): 1 – negative control (intact rats), 2 – positive control (cyclophosphamide, 20 mg/kg b.w.), 3 – *Veratrum album* L. extract maximum tolerated dose (2.9 ml/kg b.w.), 4 – *Veratrum album* L. extract ½ of maximum tolerated dose (1.45 ml/kg b.w.), 5 – *Veratrum album* L. extract ¼ of maximum tolerated dose (0.73 ml/kg b.w.). Both preparations (*Veratrum album* L. extract and cyclophosphamide) were administered intraperitoneally.

Research results. *Veratrum album* L. extract significantly changed percentage of aneuploid cells, mitotic index, chromatid and chromosomal aberrations. Gaps, fragments and breaks were the main types of chromatid aberrations, while the spectrum of chromosomal aberrations was much wider and these changes had dose dependent character.

Conclusions. Thus, in experiments in vivo, we have shown *Veratrum album* L. extracts clear dose-dependent clastogenic effect. The results obtained indicate the urgent need for additional assessment of herbal medicines' side effects and, first of all, those that are approved for use in children.

Key words: *Veratrum album* L. extract, chromosomal aberration test, clastogenic effect.

Лариса БОНДАРЕНКО

доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу токсикології, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057

ORCID: 0000-0001-5107-8148

SCOPUS: 7005441142

Ірина БЛАЖЧУК

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу токсикології, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057

ORCID: 0009-0004-1962-1488

SCOPUS: 6506623179

Тетяна КАРАЦУБА

кандидат біологічних наук, завідувач лабораторією онкофармакології, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057

ORCID: 0000-0003-4913-5953

SCOPUS: 57096062000

Сергій ТИШКІН

доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу фармакології клітинних сигнальних систем та експериментальної терапії, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057

ORCID: 0000-0001-5679-1743

SCOPUS: 6603752444

Марія КАЛАЧІНСЬКА

фахівець факультету біомедичної інженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056

ORCID: 0000-0002-6940-2249

SCOPUS: 58360797700

Наталія СЕРГІЙЧУК

старший викладач кафедри мікробіології, сучасних біотехнологій, екології та імунології, Відкритий міжнародний університет розвитку людини «Україна», вул. Львівська, 23, м. Київ, Україна, 03115

ORCID: 0000-0001-6690-0114

SCOPUS: 58362673000

Валентина КОВАЛЕНКО

доктор біологічних наук, завідувач відділу токсикології, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057

ORCID: 0000-0001-5782-6733

SCOPUS: 7201830539

Катерина ШЕВЧУК

аспірантка кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056 (tmb@lll.kpi.ua)

ORCID: 0000-0001-9261-2255

Олександр БЕСАРАБ

кандидат технічних наук, завідувач кафедри трансляційної медичної біоінженерії, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна, 03056 (besarab@lll.kpi.ua)

ORCID: 0000-0002-2087-6953

SCOPUS: 56338279200

Бібліографічний опис статті: Бондаренко Л., Блажчук І., Карацуба Т., Тішкін С., Калачінська М., Сергійчук Н., Коваленко В., Шевчук К., Бесараб О. (2024). Кластогенні ефекти екстракту *Veratrum album* L. у тесті хромосомних аберацій на клітинах кісткового мозку щурів. *Фітотерапія. Часопис*. 3, 126–137, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-127>

КЛАСТОГЕННІ ЕФЕКТИ ЕКСТРАКТУ *VERATRUM ALBUM* L. У ТЕСТІ ХРОМОСОМНИХ АБЕРАЦІЙ НА КЛІТИНАХ КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Актуальність. Лікарські засоби, які містять різні рослини, набувають усе більшої популярності серед населення різних країн світу. Але враховуючи той факт, що багато рослинних препаратів були включені до фармакопеї задовго до запровадження сучасних вимог до оцінки безпеки та розроблення нових методів такої оцінки, існує ризик негативних побічних ефектів під час застосування цих препаратів. Наширне застосування екстракту *Veratrum album* L. у дітей може супроводжуватися через шкірне (шляхом інтенсивного розчісування шкіри) та *per os* – (шляхом облизування рук) його потрапляння в організм. Дорослі також можуть помилково проковтнути цю речовину. Застосування екстракту *Veratrum album* L. як пестициду проти колорадського жука значно збільшує можливість його потрапляння в організм.

Мета дослідження. Дослідити можливі генотоксичні ефекти екстракту *Veratrum album* L. у тесті на хромосомні аберації.

Матеріал і методи. Щурів лінії Wistar розподілили на 5 груп (по 10 тварин у кожній групі): 1 – контроль (інтактні щури), 2 – позитивний контроль (циклофосфамід, 20 мг/кг маси тіла), 3 – екстракт *Veratrum album* L. максимально переносима доза (2,9 мл/кг маси тіла), 4 – екстракт *Veratrum album* L. ½ максимально переносимої дози (1,45 мл/кг маси тіла), 5 – екстракт *Veratrum album* L. ¼ максимально переносимої дози (0,73 мл/кг маси тіла). Обидва препарати (екстракт *Veratrum album* L. і циклофосфамід) вводили внутрішньо-очеревинно.

Результати дослідження. Екстракт *Veratrum album* L. значно змінив відсоток анеуплоїдних клітин, мітотичний індекс, хроматидні та хромосомні аберації. Основними типами хроматидних аберацій були втрати, фрагменти та розриви, тоді як спектр хромосомних аберацій був значно ширшим, і ці зміни мали дозозалежний характер.

Висновок. Таким чином, в експериментах *in vivo* ми показали, що *Veratrum album* L. виявляє чіткий дозозалежний кластогенний ефект. Отримані результати свідчать про наявність необхідності додаткової оцінки побічної дії фітопрепаратів, насамперед тих, які дозволені до застосування дітям.

Ключові слова: екстракт *Veratrum album* L., тест на хромосомні аберації, кластогенна дія.

Introduction. Actuality. The use of plants as medicines by humans began in prehistoric times and this practice is successfully continued to this day in both developing and highly developed countries. Moreover, now medicines containing various plants are becoming increasingly popular among the population of different countries all over the world. In the minds of the current technogenic society, the stereotype about the safety and

usefulness of everything that is of natural origin, and herbal medicines, is no exception (Kislyak et al., 2024; Kurdil et al., 2024; Shevchenko et al., 2022).

However, given the fact that many herbal preparations were included in the pharmacopeia long before the introduction of modern requirements for safety assessment and the development of new methods for such assessment, there is a risk of negative side effects when using such medicines. Adopted in 2004 toughened international Directives on traditional herbal medicinal products for human use (Directive 2004/24/EC) did not completely solve the problem of our insufficient knowledge of such preparation's safety.

In the past centuries there were no methods for properly assessing the possible negative effects of drugs, or even an understanding of the need for these studies therefore, a preparation used for centuries without visible immediate negative consequences may well pose a serious health hazard. Quality of raw materials, method of preparation and chemical composition of the selected herbal substance, choice of doses, method and duration of use, dosage regimen, age of patients, interaction with other herbal or synthetic drugs – this is an incomplete list of reasons for the manifestation of negative effects in herbal medicines, as evidenced by the growing number of scientific publications (Krepkova et al., 2013).

More and more specialists are realizing that even a long and ostensibly successful history of herbal medicines use does not guarantee their safety, therefore, in some cases, the EU and USA regulatory authorities have the right to request additional data to evaluate the safety of any drug. Effective and safe phytopharmacotherapy needs to have full information not only about the pharmacologic activity of the herbal drug but also about its toxic influences on organs and tissues. That's why the need for more in-depth studies of herbal medicines safety is so relevant (Krepkova et al., 2013, Anywar et al., 2021).

In addition, the toxicity of some drugs traditionally was considered acceptable due to the absence of their systemic action. However, in practice such an action often occurs. The inappropriate use of drugs also can be a source of danger.

An example of such medicine would be a common antiparasitic agent – Veratri Aqua (*Veratrum album L.* extract). There are extremely contradictory data in the scientific literature regarding the safety of herbal preparations from various species of the *Veratrum* genus (Christov et al., 2010; Vachálková et al., 1998). As for Veratri Aqua, it must be noted, that a significant portion of total patients' population, for whom it is used, is represented by toddlers and children. *Veratrum album L.*

extract, dermal application in children could be accompanied by transcutaneous (by intense skin scratching) and *per os* – (by licking hands) entries into the organism.

Adults may also ingest this substance by mistake. There are some reports on acute dietary poisoning by *Veratrum album L.* (Garnier et al., 1985; Grobosch et al., 2008). These cases of acute accidental poisoning occurred due to the use of home-made gentian wine. *Veratrum album L.* and *Gentiana lutea L.* often grow next to each other in the fields, where it is easy to confuse the two plants if one is not a botanist.

Using *Veratrum album L.* extracts as a pesticide against the Colorado potato beetle greatly increases the possibilities of its entry into the body (Aydin et al., 2014).

The prevailing conditions pose a potential danger of not just local but systemic harmful effects of the *Veratrum album L.* extracts on the organism.

The aim of the study was to investigate *Veratrum album L.* extract possible genotoxic effects in chromosomal aberration test.

Materials and methods. 1 ml of the Veratri Aqua contains tincture (1:10) of hellebore rhizomes with roots (*veratri rhizomata cum radicibus*) – 0.5 ml; extractant: ethanol 70% (v/v), purified water. Veratri Aqua was purchased by “Khimpharmzavod Chervona Zirka”, Ukraine (UA/9250/01/01), cyclophosphamide monohydrate – by Baxter Oncology Co., Germany (Ser.41033C), colchicine – by Sigma-Aldrich International GMBH, Switzerland (Lot#SLBL0409V), Giemsa stain – by Sigma-Aldrich International GMBH, Switzerland (Lot#SLBH0211V).

A total of 50 Wistar albino female rats (160–180g) were used in the study. Conditions for keeping experimental animals: controlled temperature (22-24 °C), humidity (relative) – 40–70 %, lighting – 12 h light-dark cycle, feed – standard diet (“Phoenix” Ltd., Ukraine). All experimental procedures were carried out accordingly with the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Galkin et al., 2013). They were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee. The experimental design included the presence of five groups (10 animals in each group): 1 – negative control (intact rats), 2 – positive control (cyclophosphamide, 20 mg/kg b.w.), 3 – Veratri Aqua maximum tolerated dose (2.9 ml/kg b.w.), 4 – Veratri Aqua ½ of maximum tolerated dose (1.45 ml/kg b.w.), 5 – Veratri Aqua ¼ of maximum tolerated dose (0.73 ml/kg b.w.). Taking into account the uncontrollable widespread use of the Veratri Aqua for children (including toddlers) pediculosis treatment, these doses are quite consistent with possible human real-life exposures.

Veratrum album L. extract and cyclophosphamide were administered by intraperitoneal injection (one single dose) 24 hours before euthanization. Animals were weighed before administration of substances to ensure that the weight of each animal was within 20% of the mean weight (recommended by the guideline (Grobosch et al., 2008)). Clinical signs of toxicity were determined in all experimental animals at specified times after substances administration. A metaphase arresting agent colchicine (2.5 mg/kg) was administered intraperitoneally to animals two hours before scheduled euthanization.

Bone marrow chromosome aberration test (OECD Guideline for the Testing of Chemicals, 1997). After animals' euthanization, we removed femurs, cut off the epiphyses and flushed the bone marrow out with a 0.075M KCl solution. Collected cells were incubated (37°C for 40 min). Cell suspensions were then spun in a centrifuge (1000 g for 5 min). The supernatant was discarded. The bone marrow cells in the pellet were resuspended in 6 ml of ice-cold fixing solution (3:1 ethanol: glacial acetic acid) under vigorous mixing. The mixture was left in freezing camera for 40 min and then bone marrow cells were sedimented by centrifugation (1000 g for 5 min). The supernatant was discarded (Guide to short-term tests for identify mutagenic and carcinogenic chemicals, 1989, Holstein, 1973).

For preparation of microscopic slides, we dropped 3–4 drops of cells' suspension on clean ice-cold slides, flame-dried them, and then stained with Giemsa dye during 5 min. After these finished slides were blindly marked and examined under a microscope using 100X oil immersion objectives. Cytogenetic damage (chromosome breaks, fragments, deletions, exchanges and disintegrations) for each animal was scored on 100 (at least) well-spread metaphases (Holstein, 1973). Gaps and polyploidy were recorded. Determination of the degree of cytotoxicity on bone marrow cells was carried out by analyzing at least 100 cells for each animal for the percentage of cells in mitosis (mitotic index).

We present the experimental data as mean ± standard error. For statistical analysis of the obtained results, we used the software STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). First, we checked the normality and homogeneity of the distribution of the obtained data using the Shapiro-Wilk and Levene tests (respectively) and then applied parametric or non-parametric tests to analyze the difference between treatments (Galkin et al., 2017; Grigorieva et al., 2019). We performed univariate analysis of variance (ANOVA) for normal data distribution (aneuploidy and mitotic index) followed by Tukey's a posteriori analysis. When statistical processing of data on chromatid and chromosomal aberrations (non-parametric distribution) Kruskal-Wallis analysis or Mann-Whitney criterion (respectively) were used. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Research results. The results of the study are presented in Table 1 and Figures 1–14. By chromosomal aberration test in bone marrow cells of white rats the diploid set of intact *Rattus norvegicus* chromosomes was identified: $2n = 42$ (fig. 1).

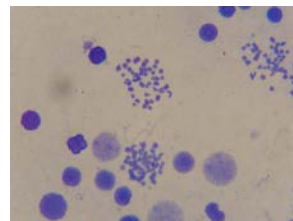


Fig. 1. The diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes in norm. Giemsa dye, × 1000

Control animals did not have chromosomal aberrations and polyploid cells. Regarding the spontaneous aberrations of the chromatide type, they were represented only by gaps and breaks, and their frequency did not exceed 1.8%, which is within the limits of the physiological norm (Guide to short-term tests for identify mutagenic and carcinogenic chemicals, 1989; Holstein, 1973).

Results of mutagenicity investigation of cyclophosphamide (positive control) in the chromosomal aberration test are shown in fig. 2 and fig. 3, as well as in table.

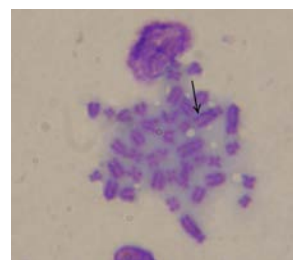


Fig. 2. Chromosomal aberration (break) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of cyclophosphamide at a dose of 40 mg/kg (positive control). Giemsa dye, × 1000

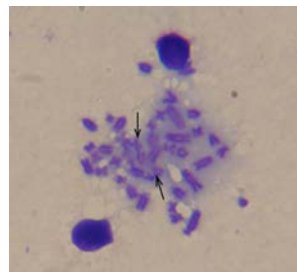


Fig. 3. Chromosomal aberrations (associations) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of cyclophosphamide at a dose of 40 mg/kg (positive control). Giemsa dye, × 1000

In animals with cyclophosphamide, the total frequency of aberrant cells increased near 8-fold, which is due to the known mutagenic action of cyclophosphamide and this fact is evidence of adequate experimental conditions (Guide to short-term tests for identify mutagenic and carcinogenic chemicals, 1989). In this case, aberrations of the chromosomal type predominated. Their frequency was 8 times higher than chromatide aberrations. Gaps, fragments, breaks, rings and chromosomal associations were marked. Polyploid cells had not been detected. The percentage of aneuploid cells increased from 3.10% in control group up to 12.30% with cyclophosphamide with simultaneous decreasing of mitotic index from 4.91% up to 1.88%.

The data obtained clearly demonstrate that Veratri Aqua has a significant impact on most of the parameters studied when compared to the control group. Specifically, administration of all doses of Veratri Aqua led to a notable increase in the percentage of aneuploid cells, ranging from 5.10% with a dosage of 0.73 ml/kg to 6.70% with a dosage of 2.90 ml/kg. Additionally, the mitotic index decreased in a dose-dependent manner with Veratri Aqua treatment, dropping from 2.40% to 1.48%. The highest dosage of Veratri Aqua resulted in a statistically significant decrease in this parameter, not

only compared to the control group but also when compared to the cyclophosphamide group.

Gaps, fragments and breaks were the main types of chromatid aberrations, while the spectrum of chromosomal aberrations was much wider and these changes had dose dependent character.

With Veratri Aqua administration in the minimal dose total number of aberrant metaphases increased in comparison with control 9.1 times (tabl. 1, fig. 4–8).

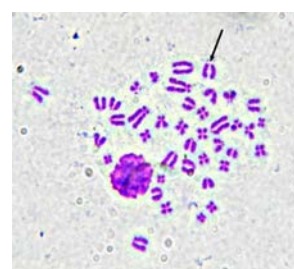


Fig. 4. Chromosomal aberrations (breaks) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 0.73 ml/kg b.w. (minimal dose). Gimsa dye, × 1000

Table 1

Results of cytogenetic analysis of rat bone marrow cells after Veratri Aqua administration

Index	Control	Cyclophosphamide, 20 mg/kg	Veratri Aqua, 0.73 ml/kg	Veratri Aqua, 1.45 ml/kg	Veratri Aqua, 2.90 ml/kg
Total number of cells in the metaphase	1000	1000	1000	1000	1000
Percentage of polyploid cells (%)	0	0	0	0	0
Aneuploidy (%)	3.10±0.31	12.30±0.50*	5.10±0.28*	5.80±0.20*	6.70±0.15*, **, ***
Mitotic index	4.91±0.14	1.88±0.03*	2.40±0.10*	2.04±0.11*	1.48±0.10*, **, ***
Number of structural violations per 100 metaphases					
Chromatide aberrations:	1.80±0.25	2.70±0.52	1.00±0.45	0.60±0.27*	0
-gaps, %	1.40±0.27	1.30±0.26	0.30±0.15*	0.40±0.22*	0
-fragments, %	0	0.30±0.21*	0.30±0.15*	0.10±0.10*	0
-breaks, %	0.40±0.16	1.10±0.35	0.40±0.22	0.10±0.10	0
Chromosome aberrations:	0	11.1±0.73*	15.40±0.34*	19.50±0.73*,#	26.00±0.80*,#,###
- gaps, %	0	1.70±0.33*	2.70±0.26*	4.20±0.29*,#	5.50±0.22*,#,###
- fragments, %	0	2.50±0.31*	3.30±0.26*	4.20±0.20*,#	6.10±0.28*,#,###
-breaks, %	0	2.40±0.31*	4.50±0.22*	4.70±0.26*	5.90±0.23*,#,###
-rings, %	0	0.90±0.18*	1.90±0.18*	1.80±0.20*	3.40±0.22*,#,###
- dicentric chromosomes, %	0	0	0	0	0.30±0.15*
-fragmentation, %	0	0	0	0.20±0.13*	0
-chromosome associations, %	0	3.20±0.25*	2.70±0.40*	4.10±0.23*,#,###	4.70±0.15*,#,###
-deletions, %	0	0.40±0.16*	0.30±0.15*	0.30±0.15*	0.50±0.17*,
Total number of aberrant metaphases, %	1.80±0.25	13.90±1.17*	16.40±0.37*	20.70±0.45*,#	26.00±0.80*,#,###

* – P<0,05 compared with control group;

** – P<0,05 compared with 0,73 ml/kg treatment by parametric tests;

– P<0,05 compared with 0,73 ml/kg treatment by nonparametric tests;

*** – P<0,05 compared with 1,45 ml/kg treatment by parametric tests;

– P<0,05 compared with 1,45 ml/kg treatment by nonparametric tests

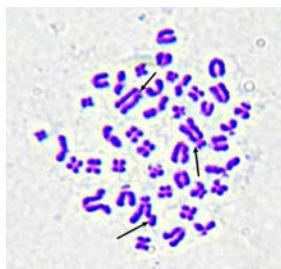


Fig. 5. Chromosomal aberrations (gaps, breaks, associations) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 0.73 ml/kg b.w. (minimal dose). Gimsa dye, $\times 1000$

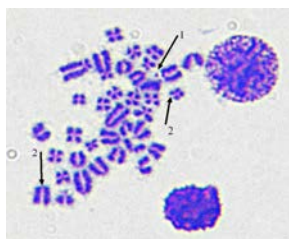


Fig. 6. Chromosomal aberrations (fragment (1), breaks (2)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 0.73 ml/kg b.w. (minimal dose). Gimsa dye, $\times 1000$

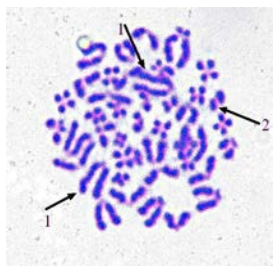


Fig. 7. Chromosomal aberrations (associations (1), breaks (2)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 0.73 ml/kg b.w. (minimal dose). Gimsa dye, $\times 1000$

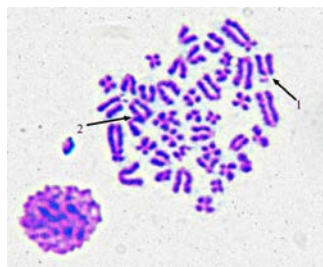


Fig. 8. Chromosomal aberrations (break (1), association (2)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 0.73 ml/kg b.w. (minimal dose). Gimsa dye, $\times 1000$

These aberrations were represented both by chromatide (1%) and chromosomal (15.40%) ones. Most of the changes were chromosomal breaks (4.50%) and chromosomal fragments (3.30%).

The administration of Veratri Aqua at a medium dose resulted in a reduction in the number of chromatide aberrations, while simultaneously increasing the number of chromosomal aberrations and total aberrant metaphases (table, fig. 9–11).

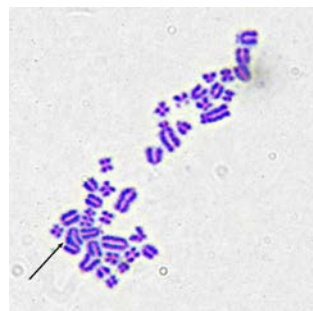


Fig. 9. Chromosomal aberration (association) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 1.45 ml/kg b.w. (medium dose). Gimsa dye, $\times 1000$

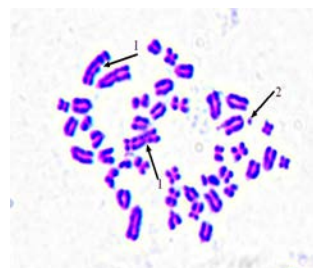


Fig. 10. Chromosomal aberrations (break (1), fragment (2)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 1.45 ml/kg b.w. (medium dose). Gimsa dye, $\times 1000$

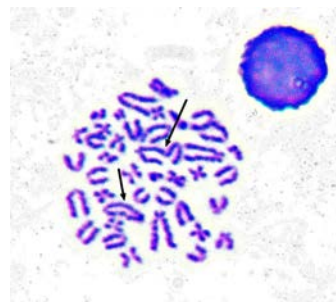


Fig. 11. Chromosomal aberrations (associations) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 1.45 ml/kg b.w. (medium dose). Gimsa dye, $\times 1000$

At this dosage level, gaps, fragments, chromosome breaks, and their associations were predominant, while the percentage of rings remained consistent with that observed with the minimal dose of Veratri Aqua.

And finally, Veratri Aqua maximum dose expectedly led to the highest number of total aberrant metaphases (14.4 times higher the intact control level) with simultaneous total absence of chromatide aberrations (table, fig. 12–14).

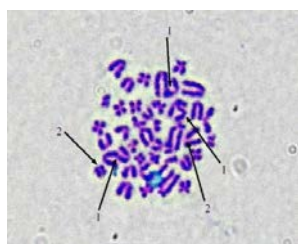


Fig. 12. Chromosomal aberrations (associations (1), breaks (2)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 2.90 ml/kg b.w. (maximal dose). Gimsa dye, × 1000

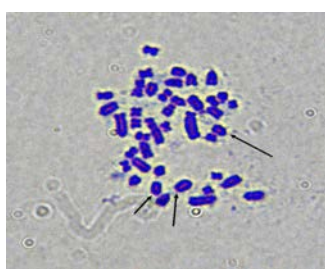


Fig. 13. Chromosomal aberrations (ring chromosomes (end locus deficiency)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 2.90 ml/kg b.w. (maximal dose). Gimsa dye, × 1000

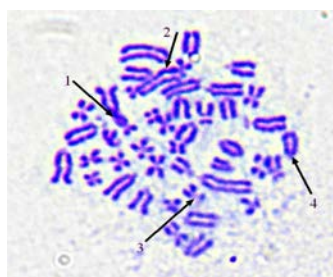


Fig. 14. Chromosomal aberrations (dicentric chromosome (1), chromatide break (3), association (2), ring chromosome (4)) in the diploid set of *Rattus norvegicus* chromosomes with administration of Veratri Aqua at a dose of 2.90 ml/kg b.w. (maximal dose). Gimsa dye, × 1000

At this dose, fragments and breaks accounted for the largest percentage of chromosomal aberrations. The percentage of rings was doubled compared with smaller doses.

Discussion. The situation with the widespread and often uncontrolled use of herbal medicines by the population (especially for children) remains serious not only in developing countries but also in Europe (Grosu et al., 2020; Klochko et al., 2023). This is largely due to historical traditions, the fact that people consider such medicines to be “safer” than products of chemical synthesis, “natural”, whose safety has been tested in practice for hundreds of years. The situation is aggravated by the fact that even if there is data on a modern assessment of the safety of certain herbal preparations in adults, for the pediatric population such information is almost completely absent, although herbal preparations are most often used in children.

Even at the regulatory level, the situation with the assessment of the safety of herbal preparations is changing extremely slowly. In addition to the previously mentioned “Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use” (Directive 2004/24/EC) only one document regarding safety issues of herbal medicines has been prepared and approved in 2011 – “Reflection paper on the necessity of initiatives to stimulate the conduct of clinical studies with herbal medicinal products in the paediatric population” (European Medicines Agency, 2012). And it remains current.

At the same time, there is a constant accumulation of scientific data on various manifestations of toxicity of long-used herbal preparations and their components. In particular, for plants from the *Veratrum* genus, the presence of toxic effects on the gastrointestinal tract, cardiovascular system, hormonal status, as well as teratogenicity was confirmed (Seale et al., 2022).

According to most researchers, such negative effects are due to the biological activity of alkaloids cyclopamine, veratramine, jervine, and muldamine whose presence has been confirmed in *Veratrum* spp. (*Veratrum nigrum* L., *Veratrum californicum*, *Veratrum album* L., *Veratrum viride*) (Seale et al., 2022).

Our results are in full agreement with the above-mentioned data of other researchers. Veratri Aqua even at a minimal dose demonstrates profound clastogenic effect as our data clearly demonstrates. The processes of cell division change significantly when *Veratrum album* L. extract is introduced into the body, and first of all, this results in a rise in the count of aneuploid cells and a proportional increase in chromosomal aberrations, accom-

panied by a corresponding decline in the mitotic index as the dosage increases. The observed changes may indicate a pronounced cytostatic effect of Veratri Aqua.

It should be noted, that Veratri Aqua clastogenic effect is realized simultaneously both by suppressing cell division processes and by disrupting the very structure of their chromosomes. The data we obtained regarding the dependence of the degree of increase in the percentage of chromosome fragments on the dose of the extract are quite consistent with this assumption.

Perhaps it is precisely through this mechanism that the teratogenic effect of plant alkaloids of the Veratrum genus noted by other researchers is realized (Krepkova et al., 2013; Christov et al., 2010; Vachálková et al., 1998; Garnier et al., 1985; Grobosch et al., 2008; Aydin et al., 2014; Seale et al., 2022).

In addition to the actual genotoxic effects of alkaloids in our experiments, one cannot ignore the genotoxicity of ethanol, as the main solvent of the extract *Veratrum album* L., the presence of which was shown by other authors *in vitro* in cytokinesis blocked micronucleus assay (Kayani et al., 2010).

Our data regarding the presence of a pronounced clastogenic effect in Veratri Aqua is in good accordance with another authors results on several alkaloids (from *Veratrum album* L.) impact on the inclusion of ³H-thymidine into DNA within normal HepG2 cells (Gebhardt, 2003). Effects in HepG2 hepatoblastoma cells of homeopathic medicines serial dilutions (*Carduus marianus* from *Silybum marianum* L., *Nux moschata* from *Myristica fragrans*, *Chelidonium* from *Chelidonium majus* L., *Colocynthis* from *Citrullus colocynthis* L., *Veratrum* from *Veratrum album* L., *Lycopodium* from *Lycopodium clavatum* L., *Houtt.*, and *China* from *Cinchona pubescens*, *Vahl.* tinctures) were examined, either individually or in different combinations. The statistically significant ($p < 0.01$) antiproliferative impact on normal HepG2 cells declined in the following order: *Carduus marianus*, *Chelidonium*, *Colocynthis*, and *Veratrum* (Gebhardt, 2003). The cytostatic effect observed with the combination of *Colocynthis* and *Veratrum* was notably greater (22.3%) compared to when the drugs were administered separately, although complete summation or synergism of effects was not observed (Gebhardt, 2003). The use of this combination causes a noticeable

decrease in the number of cells. It should be noted that this combination equally affects the proliferation and number of cells starting from its dilutions of 1:40.

The potential tumor-inhibiting effects of six alkaloids isolated from different parts of *Veratrum album subsp. Lobelianum*, one from *Veratrum nigrum*, and three from *Peganum nigellastrum* were investigated in experiments conducted on multidrug-resistant human MDR1-gene-transfected mouse lymphoma cells (L5178Y) (Ivanova et al., 2003). This effect is apparently mediated by the influence of these compounds on MDR1 transport activity. The capability of alkaloids to impede multidrug resistance was assessed by quantifying the accumulation of rhodamine-123 in cancer cells. Veralosinine and veranigrine had proven to be the most effective resistance modifiers. In experiments using a checkerboard test combination of these compounds enhanced the antiproliferative effects of doxorubicin on MDR cells. Experiments had revealed even some structure-activity relationships (Ivanova et al., 2003).

Furthermore, in addition to these effects, it is evident that Veratri Aqua steroidal alkaloids, similar to other compounds of this class, have the ability to trigger apoptosis and halt the cell cycle at the G2/M phase (Jin et al., 2018). The primary anticipated targets of steroidal alkaloids within cells were AKT and cyclin-dependent kinase 2 (CDK2). Another plant steroidal alkaloid, solanidine, triggers the intrinsic apoptotic signal through DFF-40 nuclear import and nucleosomal disruption (Malojirao et al., 2018). Its cytotoxic activity was realized via induction of apoptosis, cell cycle blockage at S-G2/M phase, activation of Bax, Bad and Cytochrome c by Bcl-2 expression neutralization, with simultaneous downregulation of PI3K/Akt survival signal, caspase-3 overexpression (by this steroidal alkaloid to cleave its substrate PARP) and nuclear import of DFF-40 promotion. The ability of steroidal alkaloids of plant origin to stimulate apoptosis processes is also evidenced by other researchers (Shiu et al., 2007).

Conclusion

Thus, in experiments *in vivo*, we have shown *Veratrum album* L. extracts clear dose-dependent clastogenic effect. The results obtained indicate the urgent need for additional assessment of herbal medicines' side effects and, first of all, those that are approved for use in children.

BIBLIOGRAPHY

Anywar G., Kakudidi E., Byamukama R., Mukonzo J., Schubert, A., Oryem-Origa H., Jassoy C. A review of the toxicity and phytochemistry of medicinal plant species used by herbalists in treating people living with HIV/AIDS in Uganda. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. 12(615147). DOI: 10.3389/fphar.2021.615147.

Aydin T., Cakir A., Kazaz C., Bayrak N., Bayir Y., Taşkesenligil Y. Insecticidal metabolites from the rhizomes of *Veratrum album* against adults of Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata*. *Chemistry & biodiversity*. 2014. 11(8). P. 1192–1204. DOI: 10.1002/cbdv.201300407.

Christov V., Mikhova B., Ivanova A., Serly J., Molnar J., Selenge D., Solongo A., Kostova N., Gerelt-Od Y., Dimitrov D. Steroidal alkaloids of *Veratrum lobelianum* Bernh. and *Veratrum nigrum* L. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*. 2010. 65(3-4). P 195–200. DOI: 10.1515/znc-2010-3-405.

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union, 2004; L 136/85-L 136/90.

Galkin O. Yu., Besarab A. B., Lutsenko T. N. Characteristics of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG antibodies specific to *Chlamydia trachomatis* heat shock protein (HSP-60). *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2017. 89(1). P. 22–30. DOI: 10.15407/ubj89.01.022.

Galkin O. Yu., Savchenko A. A., Nikitina K. I., Dugan O. M. Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2013. 85(5). P. 81–87. DOI: 10.15407/ubj85.05.081.

Garnier R., Carlier P., Hoffelt J., Savidan A. Acute dietary poisoning by white hellebore (*Veratrum album* L.). Clinical and analytical data. A propos of 5 cases. *Annales de medecine interne*. 1985. 136(2). P. 125–128.

Gebhardt R. Antioxidative, antiproliferative and biochemical effects in HepG2 cells of a homeopathic remedy and its constituent plant tinctures tested separately or in combination. *Arzneimittelforschung*. 2003. 53(12). P. 823–830. DOI: 10.1055/s-0031-1299836.

Grigorieva S. M., Starosyla D. B., Rybalko S. L., Motronenko V. V., Lutsenko T. M., Galkin O. Yu. Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. 91(5). P. 7–15. DOI: 10.15407/ubj91.05.007.

Grobosch T., Binscheck T., Martens F., Lampe D. Accidental intoxication with *Veratrum album*. *Journal of analytical toxicology*. 2008. 32(9). P. 768–773. DOI: 10.1093/jat/32.9.768.

Grosu E., Ichim M.C. Turning meadow weeds into valuable species for the Romanian ethnomedicine while complying with the environmentally friendly farming requirements of the European Union's common agricultural policy. *Frontiers in pharmacology*. 2020. 11(529). DOI: 10.3389/fphar.2020.00529.

Holstein A. F. Reguläre und abnorme Akrosombildung beim Menschen [Regular and abnormal formation of acrosome in the human]. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft*. 1972. 67(585).

Ivanova A., Serly J., Christov V., Stamboliyska B., Molnar J. Alkaloids derived from genus *Veratrum* and *Peganum* of Mongolian origin as multidrug resistance inhibitors of cancer cells. *Fitoterapia*. 2011. 82(4). P. 570–575. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.015.

Jin Z. Q., Hao J., Yang X., He J. H., Liang J., Yuan J. W., Mao Y., Liu D., Cao R., Wu X. Z., Li X., Chen D. Higenamine enhances the antitumor effects of cucurbitacin B in breast cancer by inhibiting the interaction of AKT and CDK2. *Oncology reports*. 2018. 40(4). P. 2127–2136. DOI: 10.3892/or.2018.6629.

Kayani M. A., Parry J. M. The *in vitro* genotoxicity of ethanol and acetaldehyde. *Toxicology in vitro*. 2010. 24(1). P. 56–60. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.09.003.

Kislyak S., Dugan O., Yalovenko O. Systems for genetic assessment of the impact of environmental factors. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024. 8(2). 3–27. DOI: 10.20535/ibb.2024.8.2.288127.

Klochko V., Todosiichuk T., Lin W., Kobzyska O., Bobyr V. Antimicrobial and cytotoxic characteristics of antibiotic streptofungin. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. 7(2). P. 13–21. DOI: 10.20535/ibb.2023.7.2.286158.

Krepkova L. V., Bortnikova V. V., Sokolskaya T. A. Some aspects of toxicological study of medicinal preparations, created on the basis of medical plant raw materials. *Fundamental research*. 2013. 9(2). P. 256–258.

Kurdil N. V., Palamar B. I., Lisovska V. S., Zhminko P. G., Balan H. M., Andryushchenko V. V. Hepatotoxic effects due to the combined consumption of opioid drugs and alcohol. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024. 4. P. 72–77. DOI: 10.31612/2616-4868.4.2024.10.

Malajirao V. H., Vigneshwaran V., Thirusangu P., Mahmood R., Prabhakar B. T. The tumor antagonistic steroidal alkaloid Solanidine prompts the intrinsic suicidal signal mediated DFF-40 nuclear import and nucleosomal disruption. *Life sciences*. 2018. 199. P. 139–150. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.015.

OECD Guideline for the Testing of Chemicals: mammalian bone marrow chromosome aberration test. 1997 Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/riskassessment/1948450.pdf>.

Reflection paper on the necessity of initiatives to stimulate the conduct of clinical studies with herbal medicinal products in the pediatric population. European Medicines Agency, 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-necessity-initiatives-stimulate-conduct-clinical-studies-herbal-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf

Seale J. T., Carpenter J. E., Matthew D., Eisenstat M. D., Kiernan E. A., Morgan B. W., Noguee D. P., Pu X., Therriault C. A., Yeh M., McDougal O. M. *Veratrum parviflorum* poisoning: identification of steroidal alkaloids in patient blood and breast milk. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2022. 60(12). P. 1309–1317. DOI: 10.1080/15563650.2022.2132166.

Shevchenko O., Kuzmin O., Melnyk O., Khareba V., Frolova N., Polyovyk V. Antioxidant properties of water-alcohol infusions of tea-herbal compositions based on yerba mate. *Ukrainian Food Journal*. 2022. 11(3). P. 403–415. DOI: 10.24263/2304-974X-2022-11-3-6.

Shiu L. Y., Chang L. C., Liang C. H., Huang Y. S., Sheu H. M., Kuo K. W. Solamargine induces apoptosis and sensitizes breast cancer cells to cisplatin. *Food and chemical toxicology*. 2007. 45(11). P. 2155–2164.

Vachalkova A., Grancai D., Nagy M., Novotny L. Evaluation of potential carcinogenicity of steroidal alkaloids from *Veratrum album* L. by the DC polarography method. *Neoplasma*. 1998. 45(4). P. 243–247.

REFERENCES

Anywar, G., Kakudidi, E., Byamukama, R., Mukonzo, J., Schubert, A., Oryem-Origa, H., & Jassoy, C. (2021). A review of the toxicity and phytochemistry of medicinal plant species used by herbalists in treating people living with HIV/AIDS in Uganda. *Frontiers in Pharmacology*, 12(615147). DOI: 10.3389/fphar.2021.615147.

Aydin, T., Cakir, A., Kazaz, C., Bayrak, N., Bayir, Y., & Taşkesenligil, Y. (2014). Insecticidal metabolites from the rhizomes of *Veratrum album* against adults of Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata*. *Chemistry & biodiversity*, *11*(8), 1192–1204. DOI: 10.1002/cbdv.201300407.

Christov, V., Mikhova, B., Ivanova, A., Serly, J., Molnar, J., Selenge, D., Solongo, A., Kostova, N., Gerelt-Od, Y., & Dimitrov, D. (2010). Steroidal alkaloids of *Veratrum lobelianum* Bernh. and *Veratrum nigrum* L. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, *65*(3-4), 195–200. DOI: 10.1515/znc-2010-3-405.

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union, 2004; L 136/85-L 136/90.

Galkin, O. Yu., Besarab, A. B., & Lutsenko, T. N. (2017). Characteristics of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG antibodies specific to *Chlamydia trachomatis* heat shock protein (HSP-60). *The Ukrainian Biochemical Journal*, *89*(1), 22–30. DOI: 10.15407/ubj89.01.022.

Galkin, O. Yu., Savchenko, A. A., Nikitina, K. I., & Dugan, O. M. (2013). Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *The Ukrainian Biochemical Journal*, *85*(5), 81–87. DOI: 10.15407/ubj85.05.081.

Garnier, R., Carlier, P., Hoffelt, J., & Savidan, A. (1985). Acute dietary poisoning by white hellebore (*Veratrum album* L.). Clinical and analytical data. A propos of 5 cases. *Annales de medecine interne*, *136*(2), 125–128.

Gebhardt, R. (2003). Antioxidative, antiproliferative and biochemical effects in HepG2 cells of a homeopathic remedy and its constituent plant tinctures tested separately or in combination. *Arzneimittelforschung*, *53*(12), 823–830. DOI: 10.1055/s-0031-1299836.

Grigorieva, S. M., Starosyla, D. B., Rybalko, S. L., Motronenko, V. V., Lutsenko, T. M., & Galkin, O. Yu. (2019). Effect of recombinant human interleukin-7 on *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. *The Ukrainian Biochemical Journal*, *91*(5), 7–15. DOI: 10.15407/ubj91.05.007.

Grobosch, T., Binscheck, T., Martens, F., & Lampe, D. (2008). Accidental intoxication with *Veratrum album*. *Journal of analytical toxicology*, *32*(9), 768–773. DOI: 10.1093/jat/32.9.768.

Grosu, E., & Ichim, M. C. (2020). Turning meadow weeds into valuable species for the Romanian ethnomedicine while complying with the environmentally friendly farming requirements of the European Union's common agricultural policy. *Frontiers in pharmacology*, *11*(529). DOI: 10.3389/fphar.2020.00529.

Holstein, A. F. (1972) Reguläre und abnorme Akrosombildung beim Menschen [Regular and abnormal formation of acrosome in the human]. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft* [in German].

Ivanova, A., Serly, J., Christov, V., Stamboliyska, B., & Molnar, J. (2011). Alkaloids derived from genus *Veratrum* and *Peganum* of Mongolian origin as multidrug resistance inhibitors of cancer cells. *Fitoterapia*, *82*(4), 570–575. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.015.

Jin, Z. Q., Hao, J., Yang, X., He, J. H., Liang, J., Yuan, J. W., Mao, Y., Liu, D., Cao, R., Wu, X. Z., Li, X., & Chen, D. (2018). Higenamine enhances the antitumor effects of cucurbitacin B in breast cancer by inhibiting the interaction of AKT and CDK2. *Oncology reports*, *40*(4), 2127–2136. DOI: 10.3892/or.2018.6629.

Kayani, M. A., & Parry, J. M. (2010). The *in vitro* genotoxicity of ethanol and acetaldehyde. *Toxicology in vitro*, *24*(1), 56–60. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.09.00.

Kislyak, S., Dugan, O., & Yalovenko, O. (2024). Systems for genetic assessment of the impact of environmental factors. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, *8*(2), 3–27. DOI: 10.20535/ibb.2024.8.2.288127.

Klochko, V., Todosiichuk, T., Lin, W., Kobzyska, O., & Bobyr, V. (2023). Antimicrobial and cytotoxic characteristics of antibiotic streptofungin. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, *7*(2), 13–21. DOI: 10.20535/ibb.2023.7.2.286158.

Krepkova, L. V., Bortnikova, V. V., & Sokolskaya, T. A. (2013). Some aspects of toxicological study of medicinal preparations, created on the basis of medical plant raw materials. *Fundamental research*, *9*(2), 256–258.

Kurdil, N. V., Palamar, B. I., Lisovska, V. S., Zhminko, P. G., Balan, H. M., & Andryushchenko, V. V. (2024). Hepatotoxic effects due to the combined consumption of opioid drugs and alcohol. *Clinical and Preventive Medicine*, *4*, 72–77. DOI: 10.31612/2616-4868.4.2024.10.

Malojirao, V. H., Vigneshwaran, V., Thirusangu, P., Mahmood, R., & Prabhakar, B. T. (2018). The tumor antagonistic steroidal alkaloid Solanidine prompts the intrinsic suicidal signal mediated DFF-40 nuclear import and nucleosomal disruption. *Life sciences*, *199*, 139–150. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.015.

OECD Guideline for the Testing of Chemicals: mammalian bone marrow chromosome aberration test. 1997 Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/riskassessment/1948450.pdf>.

Reflection paper on the necessity of initiatives to stimulate the conduct of clinical studies with herbal medicinal products in the pediatric population. European Medicines Agency, 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-necessity-initiatives-stimulate-conduct-clinical-studies-herbal-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf.

Seale, J. T., Carpenter, J. E., Matthew, D., Eisenstat, M. D., Kiernan, E. A., Morgan, B. W., Noguee, D. P., Pu, X., Therriault, C. A., Yeh, M., & McDougal, O. M. (2022). *Veratrum parviflorum* poisoning: identification of steroidal alkaloids in patient blood and breast milk. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, *60*(12), 1309–1317. DOI: 10.1080/15563650.2022.2132166.

Shevchenko, O., Kuzmin, O., Melnyk, O., Khareba, V., Frolova, N., & Polyovyk, V. (2022). Antioxidant properties of water-alcohol infusions of tea-herbal compositions based on yerba mate. *Ukrainian Food Journal*, *11*(3), 403–415. DOI: 10.24263/2304-974X-2022-11-3-6.

Shiu, L. Y., Chang, L. C., Liang, C. H., Huang, Y. S., Sheu, H. M., & Kuo, K. W. (2007). Solamargine induces apoptosis and sensitizes breast cancer cells to cisplatin. *Food and chemical toxicology*, *45*(11), 2155–2164.

Vachalkovs, A., Grancai, D., Nagy, M., & Novotny, L. (1998). Evaluation of potential carcinogenicity of steroidal alkaloids from *Veratrum album* L. by the DC polarography method. *Neoplasma*, 45(4), 243–247.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2024.

Стаття прийнята до друку 05.08.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Бондаренко Л.Б. – оцінка генотоксичності, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Блажчук І.С. – оцінка генотоксичності, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Карацуба Т.А. – аналіз отриманих даних;

Тишкін С.М. – аналіз отриманих даних;

Калачінська М.М. – оцінка генотоксичності, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Сергійчук Н.М. – статистичний аналіз, аналіз отриманих даних;

Коваленко В.М. – оцінка генотоксичності, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Шевчук К.М. – статистичний аналіз, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;

Бесараб О.Б. – статистичний аналіз, аналіз отриманих даних, підготовка тексту.

Електронна адреса для листування з авторами:

tmv@iit.kpi.ua

UDC 582.632.2:615:322:615.072:54.061/.062:547.9:577.15/.17

Tetiana OMELKOVETS

Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (t.omelkovets@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1730-1630

SCOPUS: 58248664300

Olena KONOVALOVA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor and Head of the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy PHEE “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (o.konovalova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6025-5230

SCOPUS: 6508198095; 57552970200

RESEARCHER ID: CAH-7409-2022

Olha SHCHERBAKOVA

Candidate of Biological Sciences, Senior Research Associate of the Department of Botany, National Museum of Natural History of NAS of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho str., 15, Kyiv, Ukraine 01054; Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (o.shcherbakova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6601-6476

SCOPUS: 58250303800

Mariia KALISTA

Candidate of Biological Sciences, Research Associate of the Department of Botany, National Museum of Natural History of NAS of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho str., 15, Kyiv, Ukraine 01054; Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (m.kalista@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2335-5184

SCOPUS: 57193743485

RESEARCHER ID: HNB-9659-2023

Iryna HURTOVETKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE «Kyiv Medical University», Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (i.hurtovenko@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2442-3406

SCOPUS: 57552046000

Kateryna NOVOSAD

Candidate of Biological Sciences, Research Associate of the Department of Botany, National Museum of Natural History of NAS of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho str., 15, Kyiv, Ukraine, 01054 (novosad-katya@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6704-0336

To cite this article: Omelkovets T., Konovalova O., Shcherbakova O., Kalista M., Hurtovenko I., Novosad K. (2024). Comparative anatomical study of *Quercus robur* L. and *Quercus rubra* L. leaves structure and identification of diagnostic features for standardization and quality control of medicinal plant raw materials. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 138–161, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-138>

COMPARATIVE ANATOMICAL STUDY OF *QUERCUS ROBUR* L. AND *QUERCUS RUBRA* L. LEAVES STRUCTURE AND IDENTIFICATION OF DIAGNOSTIC FEATURES FOR STANDARDIZATION AND QUALITY CONTROL OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS

Actuality. An important stage of pharmacognostic analysis of medicinal plants is the morphological and anatomical research, which solves the task of searching the diagnostic features for species identification, which provides guarantees when identifying the identity and quality of medicinal plant raw materials.

The aim of the work was to identify the diagnostic features of *Quercus robur* L. and *Quercus rubra* L. leaves structure on the basis of a comparative anatomical and morphological study.

Material and methods. For anatomical studies fragments of the leaf blade 2×2 cm in size, taken from its middle part, were used. All samples were photographed under a light microscope (SUNNY XSM-20 6,500) using a Sigeta MCMOS 5100 5.1 MP digital camera. Anatomical linear measurements were made using Image J software (NIH, Wayne Rasband; <http://rsbweb.nih.gov/ij/>). The samples for morphometric measurements were at least 25 values. Statistical processing of the measurement results was carried out in the program Statistica (Data Analysis Software System), V.6 software; arithmetic mean (*M*) and standard deviation (\pm SD) were calculated for anatomometric indicators.

Research results. The results of the research made it possible to identify the anatomical characteristics of the leaf blade and petiole of *Q. rubra* and *Q. robur*, which have diagnostic value and can be used to identify medicinal raw materials of these species. It is shown that the following are of the greatest diagnostic significance: the nature of pubescence of leaves, midribs and petioles, quantitative indicators and the nature of the distribution of crystalline inclusions in different parts of leaves, features of the structure of the vascular system of the midrib and petiole. Most of the dimensional indicators of the anatomical structure of the leaf plate varied in both species and cannot be used as reliable in the identification of raw materials.

Conclusion. According to the results of the current study, it was found out that the leaves of *Q. rubra* and *Q. robur* are a promising objects for pharmacognostic study and introduction into official medicine. In this study, the qualitative and quantitative variability of the anatomical features of the structure of the leaf plate of *Q. rubra* compared to *Q. robur* and the possibility of their use for identifying the identity, standardization and quality control of medicinal plant raw materials were determined.

Key words: red oak, common oak, *Quercus rubra*, *Quercus robur*, leaves, anatomometric indicators, microdiagnostics of raw materials.

Тетяна ОМЕЛЬКОВЕЦЬ

старший викладач кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (t.omelkovets@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-1730-1630

SCOPUS: 58248664300

Олена КОНОВАЛОВА

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (o.kovalova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6025-5230

SCOPUS: 6508198095; 57552970200

RESEARCHER ID: CAN-7409-2022

Ольга ЩЕРБАКОВА

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей НАН України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01601; доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (o.shcherbakova@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-6601-6476

SCOPUS: 58250303800

Марія КАЛІСТА

кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей НАН України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01054; доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет» вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (m.kalista@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-2335-5184

SCOPUS: 57193743485

RESEARCHER ID: HNB-9659-2023

Ірина ГУРТОВЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (i.hurtovenko@kmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2442-3406

SCOPUS: 57552046000

Катерина НОВОСАД

кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу ботаніки, Національний науково-природничий музей НАН України, вул. Богдана Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01054 (novosad-katya@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6704-0336

Бібліографічний опис статті: Омельковець Т., Коновалова О., Щербакова О., Каліста М., Гуртовенко І., Новосад К. (2024). Порівняльно-анатомічне вивчення будови листків *Quercus robur* L. і *Quercus rubra* L. та виявлення діагностичних ознак для стандартизації та контролю якості лікарської рослинної сировини. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 138–161, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-138>

ПОРІВНЯЛЬНО-АНАТОМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ БУДОВИ ЛИСТКІВ *QUERCUS ROBUR* L. І *QUERCUS RUBRA* L. ТА ВИЯВЛЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ОЗНАК ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Актуальність. Важливим етапом фармакогностичного аналізу лікарських рослин є морфолого-анатомічні дослідження, які вирішують завдання пошуку діагностичних ознак для видової ідентифікації, що надає гарантії під час установаження тотожності та якості лікарської сировини.

Мета дослідження. Установлення відмітних діагностичних ознак будови листків *Quercus robur* L. та *Quercus rubra* L. на основі порівняльного анатомо-морфологічного дослідження.

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були зразки листків *Q. rubra* та *Q. robur*, зібрані у вересні 2023 р. на території Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка. Для анатомічних досліджень використовували фрагменти листової пластинки розміром 2×2 см, узяті з її середньої частини. Усі зразки були сфотографовані під світловим мікроскопом (SUNNY XSM-20 6 500) за допомогою цифрової камери Sigeta MCMOS 5100 5.1 MP. Анатомічні лінійні вимірювання проводили за допомогою програмного забезпечення Image J (NIH, Wayne Rasband; <http://rsbweb.nih.gov/ij/>). Статистична обробка результатів вимірювання проводилася у програмі Statistica (Data Analysis Software System), V.6 software; для анатомо-метричних показників були розраховані середнє арифметичне (M) та стандартне ($\pm SD$) відхилення.

Результати дослідження. Результати досліджень дали змогу виділити анатомічні характеристики листової пластинки і черешка *Q. rubra* та *Q. robur*, які мають діагностичну цінність і можуть бути використані для ідентифікації лікарської сировини цих видів. Показано, що найбільшу діагностичну значимість мають: характер опушення листків, середніх жилок і черешків, кількісні показники та характер розподілу кристалічних включень у різних частинах листків, особливості будови провідної системи середньої жилки та черешка. Більшість розмірних показників анатомічної будови листової пластинки варіюють у обох видів і не можуть бути використані як надійні під час ідентифікації сировини.

Висновок. За результатами проведеного дослідження встановлено, що листки *Q. rubra* і *Q. robur* є перспективним об'єктом для фармакогностичного вивчення та впровадження в офіційну медицину. У даному дослідженні встановлено якісну і кількісну варіабельність анатомічних ознак будови листової пластинки *Q. rubra* порівняно з *Q. robur* та можливість їх використання для встановлення тотожності, проведення стандартизації і контролю якості лікарської рослинної сировини.

Ключові слова: дуб червоний, дуб звичайний, *Quercus rubra*, *Quercus robur*; листя, анатометричні показники, мікродіагностика сировини.

Introduction. The genus *Quercus* L. belongs to one of the most widespread genera in the Northern Hemisphere (Leiva & Díaz-Maqueda, 2016). Species of the genus, due to the high content of biologically active substances (BAS), have been used in folk and official medicine as plants with antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor, hypoglycemic, hypocholesterolemic, antihypertensive pharmacological activities (Morales, 2021). Most of the pharmacological effects are caused by the presence and significant quantitative content of polyphenols, in particular, tannins, flavonoids, hydroxycinnamic and other phenolic acids, procyanidins, as well as to a lesser extent other secondary metabolites (organic acids, terpenoids, aliphatic alcohols, etc.) and primary metabolites (monosaccharides, fatty acids, amino acids), present in all parts of the plant (Didem Sohretoglu & Gülin Renda, 2020).

The main phenolic compounds found in the leaves of *Quercus* species (*Q. glauca* Thunb, *Q. incana* Bartram, *Q. ilex* L., *Q. mongolica* Fisch. ex Ledeb., *Q. salicina* Blume, *Q. petraea*, *Q. robur* L., *Q. rubra* L.) are phenolic acids, including hydroxycinnamic (gallic acid, ellagic acid, protocatechuic acid, gentisic acid, vanillic

acid, chlorogenic acid, caffeic acid); flavonoids (rutin, quercetin, epicatechin, naringenin, hesperetin) (Burlacu, Nisca, Tanase, 2020; Konovalova et al., 2023). Aliphatic alcohols are represented by docosanol, tetracosanol, octadecanol, pentacosanol, hexacosanol and hexadecanol (Burlacu et al., 2020). Palmitic, stearic, oleic and linoleic acids were identified among fatty acids of *Quercus* species (Petrovic et al., 2004). The significant distribution of the native species *Q. robur* and the invasive North American *Q. rubra* in the forests and plantations of Europe provides available substantial reserves of their raw materials, and the species themselves are promising for comprehensive pharmacognostic research.

The official medicinal raw material of *Q. robur* in the European Pharmacopoeia (2022) and the State Pharmacopoeia of Ukraine (2014) is its bark. The bark of *Q. rubra* is currently not used in official medicine and is still poorly studied for its phytochemical composition; however, preliminary studies confirm the potential biological effect of its phenolic components with antioxidant and antimicrobial properties (Tanase et al., 2022). The leaves of *Q. robur* contain a wide range of BAS. In addition to tannins (Pérez et al., 2017), they contain

flavonoids (Basile et al., 2000; Likhanov et al., 2019), as well as sterols (Burlacu et al., 2020). 155 volatile substances were identified in the essential oil of *Q. robur* leaves; in particular, cadinane type sesquiterpenes, which exhibit antifungal and antibacterial properties (Engel, 1993; Plainfossé et al., 2018). Studies on the chemical composition of the epicuticular waxes of *Q. robur* leaves showed that its dominant component is tetracosanol (it contains about 40% of the wax), which is a systemic fungicide with a strong protective effect against pathogens of the vegetative organs of plants (Gülz & Müller, 1992; Gülz et al., 1994). Aliphatic alcohols of plant waxes can be used as emulsifiers, emollients and thickeners in food and personal care products; have antimicrobial and antitumor effects also (Volin, 2001; Hilmarsson et al., 2007). The leaves of *Q. rubra* accumulate a significant amount of tannins, the content and ratio of which can vary depending on climatic conditions, in particular, the content of condensed tannins in green leaves ranges from 29 to 89% of the total tannin content and 53–88% in fallen leaves. About 69% of hydrolyzed tannins with a predominant content of ellagotannins are found in the green leaves of *Q. rubra* (collected during the first week of September), the content of which decreases during the growing season to 11% (in leaves collected during the second week of October) (Top et al., 2017).

The above data on the chemical composition of the *Q. robur* and *Q. rubra* leaves emphasize the relevance of an in-depth and comprehensive study of the raw materials of these species. An important stage of pharmacognostic analysis of medicinal plants is the morphological and anatomical research, which solves the task of researching the diagnostic features for species identification, which provides guarantees in determining the identity and quality of medicinal raw materials.

A. Camus classified the genus *Quercus* s.l. mainly on the basis of the characteristics of leaves and fruits into two subgenera: *Euquercus* (*Quercus* s.s.) and *Cyclobalanopsis*, the latter combining species from South Asia (Nixon, 1993).

According to modern data the genus *Quercus* is also divided into 2 subgenera: *Quercus* (sections *Lobatae*, *Protobalanus*, *Ponticae*, *Virentes*, *Quercus*) – species with lobed leaves and *Cerris* (sections *Cyclobalanopsis*, *Cerris*, *Ilex*) – species with toothed leaves (Denk et al., 2017; Hipp et al., 2020). The greatest species diversity is observed in oaks of North America and South Asia (Denk et al., 2017; Hipp et al., 2020). *Q. robur* belongs to section *Quercus* (=subg. *Lepidobalanus*, white Oaks), which includes 146 species from North and Central America, Mexico, Western Eurasia, East Asia, and North Africa (Nixon & Muller 1997; Denk et al., 2017;

Hipp et al., 2020). *Q. rubra* belongs to the section *Lobatae* (=subg. *Erythrobalanus*, red Oaks), which unites 124 species distributed in North, South and Central America, Mexico and Colombia (Jensen, 1997; Denk et al., 2017; Hipp et al., 2020). Both sections represent a New World clade comprising sections *Lobatae* and *Quercus* s.s. (Deng et al., 2013).

It is shown that in the genus *Quercus*, the most frequently used macromorphological characters, in particular the morphology of acorns and leaves, do not always have taxonomic value, especially when identifying hybrids (Dupouey & Bateau, 1993; Rafi et al., 1993; Penas et al., 1994; Schicchi et al., 2001; Río et al., 2014). This is due to significant variability in the structure of fruits, and especially leaves, depending on environmental factors, time of collection, location on the tree, degree of lightning, etc. (Jensen et al., 1993; Penas et al., 1994; Nikolić et al., 2005). Microscopic studies of species of the genus *Quercus* were primarily related to the search for diagnostic characters for the taxonomy of the genus.

The technology of scanning electron microscopy (SEM) has opened up new opportunities for detailed study and use in taxonomy, in particular representatives of the genus *Quercus*, features of the ultrastructure of the leaf surface, namely the nature of pubescence, the structure of the stomatal apparatus and epicuticular wax. Thanks to the detailing of the structure of trichomes under SEM and the improvement of their classification, it has become possible to use features of pubescence to identify not only species and hybrids of *Quercus*, but also subgenera and sections (Dyal, 1936; Hardin, 1976, 1979a; Thomson & Mohlenbrock, 1979; Jones, 1986; Kim et al., 1992; Penas et al., 1994; Llamas et al., 1995; Spellenberg & Bacon, 1996; Buck & Bidlack, 1998; Lou & Zhou, 2001; Ishida et al., 2003; Valencia & Delgado, 2003; Scareli-Santos et al., 2007; Panahi et al., 2012; Tschan & Denk, 2012; Deng et al., 2014; Uzunova et al., 1997, Fortini et al., 2009). The diagnostic value of trichome characters for the identification of *Q. robur* and *Q. rubra* has also been shown in a number of publications (Hardin, 1976, 1979 a,b; Bačlc, 1981; Penas et al., 1994; Bussotti & Grossoni, 1997; Fortini et al., 2009).

A study on seasonal patterns in leaf ontogeny showed that some of the trichomes present in young leaves are not preserved in mature leaves (Hardin, 1979b; Kim et al., 1992; Penas et al., 1994). Therefore, it is considered important to supplement SEM with light microscopy (LM), which better visualizes the bases remaining after trichome shedding (Deng et al., 2014). It was revealed that the development of dense leaf pubescence, which is characteristic of *Quercus* species, is protective not only against UV damage, but also against high insola-

tion (Karabourniotis et al., 1998). According to other data, trichomes may participate in cadmium detoxification (Choi et al., 2001). The various characteristics of the stomatal apparatus as diagnostic features include the shape, size, density of the guard cells, as well as the features of subsidiary cells were also used in the taxonomy of the genus *Quercus* (Bačič, 1981; Gellini et al., 1992; Ashton & Berlyn, 1994; Bussotti & Grossoni, 1997; Lou & Zhou, 2001; Panahi et al., 2012). With the use of SEM, these studies were supplemented by the identification of diagnostic features of deposits of epicuticular waxes on the surface of leaves and especially on stomatal cells (Bussotti & Grossoni, 1997; Uzunova & Palamarev, 1993; Barthlott et al., 1998; Luo & Zhou, 2001; Scareli-Santos et al., 2007; Panahi et al., 2012). Currently, it remains relevant to study the composition and degree of development of epicuticular wax in different environmental conditions (Simões et al., 2020).

Another direction of numerous studies of the stomatal apparatus of *Quercus* developed in connection with determination of the correlation between various quantitative and qualitative changes with lighting conditions (Abrams & Kubiske, 1990; Nikolic et al., 2003; Batos et al., 2010; Daly & Gastaldo, 2010; Kryvoruchko & Bessonova, 2018) or the influence of anthropogenic factors (Mitrović et al., 1997; Kryvoruchko & Bessonova, 2017). It is revealed, for example, that there is an inverse relationship between the stomatal index of leaves and the concentration of CO₂ in the environment, and the leaves of *Q. robur*, which are well preserved in sediments, can be an indicator of changes in the content of CO₂ in the atmosphere during different geological epochs, in particular, its growth under the influence anthropogenic factors (Hoof et al., 2005).

A number of publications analyze the variability of morphological and anatomical features of the leaf structure in *Q. robur* (Dupouey, 1983; Borazan & Babaç, 2003; Nikolić et al., 2005; Boratynski et al., 2008; Kryvoruchko & Bessonova, 2017; Martins et al., 2022; Fortini et al., 2009) and *Q. rubra* (Abrams & Kubiske, 1990; Jensen et al., 1993; Ashton & Berlyn, 1994; Nagel et al., 1998; Kryvoruchko & Bessonova, 2017), which allows us to find out their adaptive mechanisms to different growth conditions (moisture, lighting, increased UV radiation, the influence of urbotechnogenic conditions). *Quercus* representatives have a leaf structure that corresponds to xerophytic species (Abrams & Kubiske, 1990). In particular, it was found out that under conditions of reduced insolation and in an urbotechnogenic environment, the histological parameters of *Q. robur* and *Q. rubra* leaves change equally towards xeromorphism, that is, there is a thickening of the cuti-

cle and adaxial epiderma, an increase in the thickness of the palisade mesophyll and the density of stomata, and an increase in the palisade coefficient (Kryvoruchko & Bessonova, 2017, 2018).

Therefore, for the taxonomy of the genus *Quercus*, the importance of particular anatomical features of the structure of the leaves was shown and their variability in different environmental conditions was evaluated. There are no generalized data on clear diagnostic anatomical features of mature leaves of *Q. rubra* and *Q. robur* in the literature. Considering the fact that the leaves of both species are promising for use as medicinal raw materials, comprehensive comparative anatomical studies of these species are relevant.

The aim of the work was to identify the diagnostic features of the structure of *Quercus robur* and *Quercus rubra* leaves on the basis of a comparative anatomical and morphological study.

Materials and methods of the study. The samples of leaves of *Q. rubra* and *Q. robur* collected in September 2023 on the territory of the M.M. Gryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine and were identified by O. Shcherbakova. The mature leaves were collected from the middle part of the annual growth of shoots, at a height of 2–2.5 m, under the same conditions of sufficient lighting. For anatomical studies fragments of the leaf blade 2×2 cm in size, taken from its middle part, were used. Samples for anatomical studies were fixed in 70% alcohol. The density of stomata was studied using the method of replicas (prints) (Meidner & Mansfield, 1968; Paul et al., 2017). To study the adaxial and abaxial epiderma of leaves, their segments were first boiled to remove epicuticular wax, then macerated, keeping in a 1:1 solution (by volume) of 10% H₂O₂ and 10% glacial acetic acid, heated to 60°C for no less than 24 hours or until the epiderma begins to separate (Deng et al., 2014; Matthew, 2022). After maceration, the upper and lower epiderma were separated with a needle and stained using a 0.1% (w/v) aqueous solution of safranin for 1 min, washed with 70% ethanol, then stained with 1% (w/v) aqueous Astra Blue solution for 10 min and washed with distilled water (Kraus et al., 1998). In the epidermal samples prepared in this way, the shape, size of epidermal cells and stomata, the nature of pubescence, and its density were studied using a light microscope. Transverse sections of leaf blades, midribs, and the medial part of petioles, which were made by hand with a razor, were painted in the same way. Also, for the analysis of pubescence of leaf blades, 1×1 cm leaf fragments were bleached in 5% sodium hypochlorite solution for better illumination (Hoof et al., 2005), then observed under a light microscope. All samples

were photographed under a light microscope (SUNNY XSM-20) using a Sigeta MCMOS 5100 5.1 MP digital camera. This study uses the classification and terminology of trichomes and their bases according to Deng et al. (2014), taking into account the works of J. W. Hardin (1976, 1979a, b) and J.H. Jones (1986).

Anatomical linear measurements were made using Image J software (NIH, Wayne Rasband; <http://rsbweb.nih.gov/ij/>). The samples for morphometric measurements were at least 25 values. Statistical processing of the measurement results was carried out in the program Statistica (Data Analysis Software System), V.6 software; arithmetic mean (M) and standard deviation (\pm SD) were calculated for anatomometric indicators.

Stomatal number (SN) or stomatal density (SD) was determined as the average number of stomata per 1 mm² of the surface area of the leaf epiderma (Evans, 2002; Hoof et al., 2005; Xavier et al., 2015). The stomatal index (SI) was defined as the percentage ratio of the number of stomata to the total number of stomata and other epidermal cells in the same area ($SI (\%) = (S/S+E) \times 100$ where S and E are respectively the number of stomata and epidermal cells per unit area (or in the field of view of the microscope) (Evans, 2002; Hoof et al., 2005; Xavier et al., 2015; Paul et al., 2017). Xeromorphism index (%) = $Ne+Nn / 100$, where Ne is the density of epidermal cells, pcs./mm²; Nn is the density of stomata, units/mm² (Kryvoruchko & Bessonova, 2018). The palisade coefficient was calculated as the ratio of the thickness of the palisade mesophyll of the leaf to the total thickness of the leaf and was expressed as a percentage. A palisade index of less than 30% is considered very low, 30 to 40% is low, 40 to 50% is medium, 50 to 60% is high, and more than 60% is very high. The palisade index is the most informative indicator that determines drought resistance, the higher this indicator, the more xeromorphic the leaf has (Kryvoruchko & Bessonova, 2017). For histochemical reactions, the following reagents were used to detect: lipophilic compounds – Sudan III (Foster, 1949); phenolic compounds – ferric chloride 2% (Johansen, 1940); lignified structures – phloroglucin/HCl (Sass, 1951); starch – Lugol's solution (Berlyn & Miksche, 1976).

Research results and their discussion. The leaves of *Q. rubra* and *Q. robur* are dorsiventral, hypostomous (the stomata are located only on the abaxial epiderma) (fig. 1: A.1, B.1; fig. 2: A.1, B.1). The upper and lower epiderma of the leaf is covered with a continuous layer of epicuticular wax, which in both species is epicuticular wax structure type platelets (Muhammada et al., 2020). Under SEM, numerous crystalloid plates with

sharp fringed edges were noted on the upper and lower surfaces of the *Q. robur* leaf (Prasad & Gülz, 1990). On both the upper and lower side of the oak leaf, crystalloid platelets with sharp fringed edges were observed.

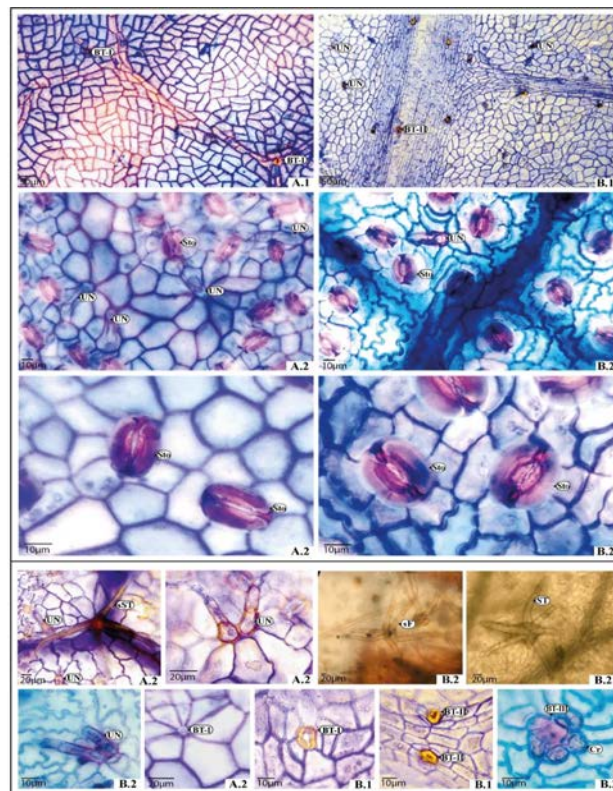


Fig 1. Anatomical structure of the leaf epiderma of:
A. *Quercus robur*, B. *Quercus rubra*. 1. adaxial leaf epiderma; 2. abaxial leaf epiderma;
Cr – calcium oxalate crystal; Sto – stomata.
Trichomes: ST – stellate; sST – simplified stellate; sF – stipitate fasciculate; UN – uniseriate. Trichome bases: BT-I – the first type, BT-II – the second type, BT-III – the third type.

Adaxial epiderma. The epidermal cells of the adaxial surface of the leaves of both species have the shape of irregular quadrangles or polygons with straight to curved anticlinal walls. The length and width (L×W) of epidermal cells are slightly larger in *Q. rubra* ($50.06 \pm 9.53 \times 26.63 \pm 4.89$) than in *Q. robur* ($45.19 \pm 11.07 \times 25.07 \pm 5.12$); accordingly, the density of epidermal cells is lower in *Q. rubra* (1056.23 ± 129.94) compared to *Q. robur* (1152.96 ± 124.92) (table 1). Epidermal cells of both species have inclusions in the form of simple cubic crystals and druses. From the adaxial side, the crystal-bearing covering of large veins is clearly visible (fig. 2: B.2a).

Table 1

Anatomometric indicators of the *Quercus robur* and *Quercus rubra* leaf blade

Parameters		<i>Quercus robur</i>		<i>Quercus rubra</i>	
		Mean value	Range limit	Mean value	Range limit
The thickness of the leaf plate		179.64±10.29	141.21–205.77	146.11±6.12	121.10–198.41
Cells of the adaxial epiderma	length, μm	45.19±11.07	22.15–69.36	50.06±9.53	23.62–71.99
	width, μm	25.07±5.12	14.17–38.61	26.63±4.89	15.70–37.30
	height without cuticle, μm	15.83±3.48	8.23–22.73	18.15±3.14	13.13–25.20
Cells of the abaxial epiderma	length, μm	37.57±16.01	11.40–80.90	26.96±7.91	11.28–50.61
	width, μm	22.09±6.33	10.02–43.55	12.77±3.35	6.22–20.22
	height without cuticle, μm	13.01±3.93	5.00–21.15	7.48±1.51	5.44–11.92
The thickness of the cell wall of the epiderma with the cuticle, μm	adaxial side	9.60±1.71	5.65–13.96	6.48±1.58	4.32–9.60
	abaxial side	5.78±1.97	3.09–12.02	5.01±0.98	2.82–7.32
Palisade mesophyll	width, μm	73.85±10.03	54.49–96.01	62.30±8.68	36.07–72.94
Cells of the upper row of the columnar mesophyll	length, μm	60.37±7.42	44.14–75.84	41.61±5.99	30.77–54.05
	width, μm	8.11±1.68	4.45–12.73	8.37±1.71	4.40–13.56
Cells of the second row of columnar mesophyll	length, μm	26.18±3.31	19.53–33.84	19.85±3.92	10.95–28.00
	width, μm	8.67±1.32	6.53–12.12	10.16±1.49	6.43–12.58
Spongy mesophyll	thickness, μm	70.68±11.15	46.72–105.88	56.96±5.31	28.00–68.25
	length, μm	18.70±3.38	9.28–25.98	15.65±2.94	9.45–22.71
	width, μm	11.23±1.94	7.28–16.08	11.70±1.97	7.16–14.78
Intercellular space	length × width, μm	9.91×18.88		6.42×19.43	
Columnar/spongy		1.01		1.1	
Guard cells	length, μm	26.15±5.51	20.41–31.31	24.75±2.24	20.35–29.61
	width, μm	10.16±1.39	6.89–12.92	10.18±1.02	6.85–12.62
The total width of the stomata, μm		19.71±2.14	13.50–23.98	22.85±1.56	19.92–26.56
Density of stomata, pcs./mm ²		311,65±21.03	291–456	474.2±54.14	352–576
Number of epidermal cells	adaxial side, pcs./mm ²	1152,9±124.92	945–1376	1056.23±129.9	890–1305
	abaxial side, pcs./mm ²	1906.6±217.95	1648–2336	2557.4±384.57	1876–3040
Palisade coefficient		40.82		42.6	
Index of xeromorphism		22.1		30.3	
Density of trichomes of the abaxial epiderma, pcs./mm ²		94±16.33	32–114	14±1.63	10–37
Basal cells of uniseriate trichomes	length, μm	25.07±5.14	14.46–36.01	27.34±5.23	16.42–38.65
	width, μm	13.37±1.68	10.20–18.27	13.73±2.78	9.72–18.63
Stoma index, %		14.02		15.6	

Note. Mean values were calculated for 25–100 observations for each quantitative trait.

Based on known literature data an analysis of leaf trichomes of *Q. robur* and *Q. rubra* were conducted, the results are shown in table 2; and also our own research on the types of trichomes and their bases in mature leaves of *Q. robur* and *Q. rubra* was carried out (table 3).

Solitary trichomes were noted on the adaxial epiderma of mature leaves in *Q. robur* and *Q. rubra*; they occur very rarely; as non-glandular, single-celled, long, appressed. They are more characteristic of young leaves of both species, in mature ones they fall off, they can rarely occur mainly on the main vein; more often, the upper surface of the leaves of both species is bare (Hardin, 1976, 1979 a,b;

Penas et al., 1994; Nikolic et al., 2003) (table 2, 3). For mature leaves, uniseriate trichomes were noted only in *Q. rubra* (fig. 1: B.1); appeared scattered; thick-walled with destroyed upper part, 1–2 basal cells often remained at the base. They belong to trichomes of the glandular type (Dyal, 1936). They were also noted for the upper epiderma of mainly young leaves of *Q. robur* (Penas et al., 1994; Fortini et al., 2009; Río et al., 2014) (table 2, 3). In addition to the considered solitary and uniseriate trichomes, for the adaxial epiderma of mainly young leaves of *Q. robur*, stellate trichomes are also indicated, and for *Q. rubra* – multiradiale, fasciculate, bulbous, rosulate (table 2).

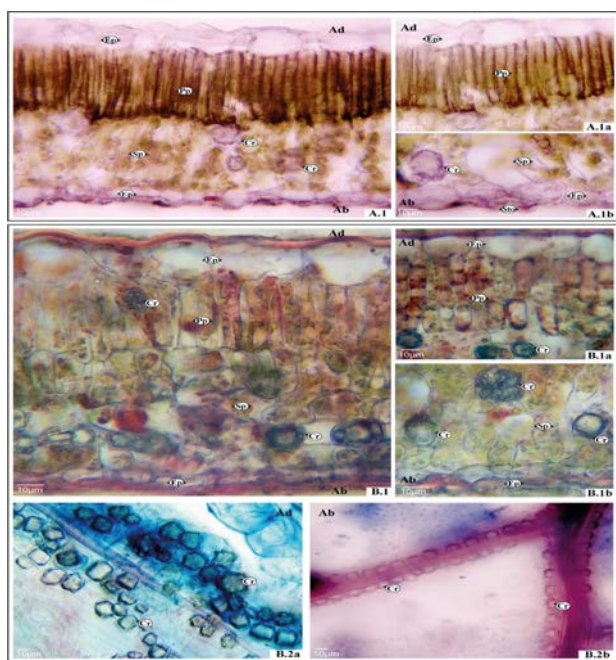


Fig 2. Anatomical structure of the leaf blade of:
A. *Quercus robur* and B. *Quercus rubra*. 1. Cross sections of the leaf (a – adaxial side, b – abaxial side); 2. Frontal view of the leaf rib (a – adaxial side, b – abaxial side). Ad – adaxial side, Ab – abaxial side; Pp – palisade parenchyma; Sp – spongy parenchyma; Cr – calcium oxalate crystal; Sto – stomata

On the adaxial epiderma of mature leaves of *Q. robura* and *Q. robur*, the bases of trichomes were found, among which several types can be distinguished, differing in the number and size of cells, the degree of cutinization of their walls. The bases of type I trichomes (fig. 1: A.2, B.1) have weakly cutinized intercalary walls (the base of the trichome was transparent or translucent when observed in SEM); anticlinal walls may not be thickened or cutinized (in the form of a rim from the edges of the base of the trichome); the cell walls of the epidermal cells adjacent to the base of the trichome can also be cutinized. The bases of trichomes of this type were radially surrounded by unmodified or modified (differing in smaller size and shape) epidermal cells. Type I bases correspond to unicellular bases of thin-walled trichomes (for example, uniseriate) according to Deng et al. (2014). The bases of type II trichomes (fig. 1: B.1) are characterized by markedly cutinized anticlinal and interclinal cell walls (the base is in the form of a dense, raised disc, does not shine through in SEM, is stained with Sudan III (Bačić & Miličić, 1985), safranin (Deng et al., 2014)); surrounded by smaller epidermal cells; correspond to single-cell bases of thick-walled trichomes (solitary, appressed laterally attached, simplified stellate, fascicu-

late) according to Deng et al. (2014). The bases of type III trichomes (fig. 1: B.2) were formed by collenchyma cells with crystalline inclusions; the base of the trichome was slightly above the epidermal cells (a pedestal structure) and due to cutinization had a darker color compared to the surrounding epidermal cells; corresponding to the multicellular bases of thick-walled trichomes (stellate, stipitate fasciculate, rosulate) (Deng et al., 2014).

In the adaxial epiderma of mature leaves of *Q. robura*, the bases of trichomes were more abundant than in *Q. robur*; in both species, the bases of the trichomes were localized mainly along the veins and in their corners. In *Q. robur*, single-cell bases of trichomes of type I were rarely diagnosed; in *Q. rubra* trichome bases of all three types were present, but type II bases were more abundant (table 3).

Abaxial epiderma. The anticlinal walls of the epidermal cells of the abaxial leaf varied from straight, curved to slightly undulating in *Q. robur* and from undulating, sinuous, and deeply sinuous in *Q. rubra* (Figure 1: A.2, B.2). The epidermal cells of the upper and lower epiderma in *Q. robur* were similar in shape. The cells of the abaxial epiderma of *Q. rubra* were irregularly shaped. Epidermal cells of both species were prosenchymal along the veins. The length and width of epidermal cells were greater in *Q. robur* ($37.57 \pm 16.01 \times 22.09 \pm 6.33$) than in *Q. rubra* ($26.96 \pm 7.91 \times 12.77 \pm 3.35$); accordingly, the density of epidermal cells is lower in *Q. robur* (1906.63 ± 217.95) compared to *Q. rubra* (2557.4 ± 384.57) (table 1). On the abaxial side, around the veins in both species, a crystal-bearing cover was noticed (fig. 2: B.2b). Stomatal subsidiary cells were 5–6(7) in *Q. robur*; 5–7(8) – in *Q. rubra*; in *Q. robur* they did not differ from epidermal cells; in *Q. rubra* the anticlinal walls varied from straight to slightly wavy (fig. 1: A.2, B.2).

The stomata of both species were elliptical, raised above the surface of the epiderma, the size of the stomata in *Q. robur* – $26.15 \pm 5.51 \times 19.71 \pm 2.14 \mu\text{m}$ (L×W) and in *Q. rubra* – $24.75 \pm 2.24 \times 22.85 \pm 1.56 \mu\text{m}$; stomata density in *Q. robur* was $311.65 \pm 21.03/\text{mm}^2$, in *Q. rubra* – $474.2 \pm 54.14/\text{mm}^2$ (table 1). The average stomatal density of *Q. robur* determined in this study was 311.65 ± 21.03 (varied from 291 to 456) (table 1); literary information about this indicator varies quite a lot (Mitrović et al., 1997; Uzunova et al., 1997; Sha Valli Khan et al., 1999; Kryvoruchko & Bessonova, 2018; Nikolic et al., 2003; Batos et al., 2010; Yücedağ et al., 2019), the smallest values are $133.7\text{--}148.5/\text{mm}^2$ (Mitrović et al., 1997), the largest values are $530\text{--}791$ (Nikolić et al., 2005) and $826/\text{mm}^2$ (Yücedağ et al., 2019). The average density of *Q. rubra* stomata was 474.2 ± 54.14 (varied from 352 to 576) (table 1), this indicator was slightly higher than that of *Q. robur*; accord-

Table 2
Leaf trichome types of *Quercus robur* and *Quercus rubra* (according to the literature)

Autors	Types of trichomes according to Deng et al. (2014)					
	ST, sST	F, sF	SOL	UN	CA	RO
<i>Quercus robur</i>						
Dyal, 1936			0/0			
Gellini et al., 1992; Bussotti & Grossoni, 1997				?/+	?/+	
Engel, 1993				-/+		
Penas et al., 1994			+’/+’	0/+		
Uzunova et al., 1997				+	+	
Bačič, 1981; Bačić, Miličić, 1985;	?/+					
Fortini et al., 2009	+		+	+/+		
Nikolic et al., 2003, 2006			+’/+’	-/+		
Mehrnja et al., 2013	+/+	-/+	-/+			
Río et al., 2014				+/+		
Jankiewicz et al., 2017, 2021		+		?/+		
<i>Quercus rubra</i>						
Dyal, 1936			?/+	?/+		
Penas et al., 1994		+’/+	+’/+’	+’/+		+’/+’
Hardin, 1976, 1979 a,b	0, +’/+	0/+	0, +’/+	0, +’/+	0/+	
Kryvoruchko & Bessonova, 2017		+		+		

Note. Trichome types: ST –stellate; sST –simplified stellate; F – fasciculate; sF –stipitate fasciculate; SOL – solitary; UN – uniseriate; CA – capitate; RO – rosulate. Adaxial / abaxial epiderma: + – trichomes presented in both young and mature leaves; +’ – trichomes presented in young leaves, in mature leaves they mostly fall off, occur occasionally; 0 – trichomes presented in young leaves and in mature leaves, they fall off completely; ? 0– no information; – – trichomes are absent.

ing to literature data (Phelps, 1976; Kramer & Kozłowski, 1979; Ashton & Berlyn, 1994; Yiotis et al. 2006; Gil et al., 2012; Fiorin, 2013; Kryvoruchko & Bessonova, 2017, 2018) varies from 281/mm² (Fiorin, 2013) to 583–695/mm² (Ashton & Berlyn, 1994). A higher stomatal index value in *Q. rubra* leaves compared to *Q. robur* is associated with a higher density of epidermal cells and stomata (table 1).

The most numerous trichomes of the lower epiderma of *Q. robur* and *Q. rubra* mature leaves are uniseriate, which are evenly distributed over the entire surface of the leaf blade and on the veins. Uniseriate trichomes in *Q. rubra* are mostly single, rarely combined into bundles of 2 trichomes; but often combined into bundles of 2 and really 3 in *Q. robur* trichomes (fig 1: A.2, B.2). The density of uniseriate trichomes was greater in *Q. robur*. Trichomes of this type in both species were 3–5-celled, thin-walled, with an enlarged basal cell; distal cells are smaller than basal cells. After weakening of the secretory function, the distal cells of uniseriate trichomes became smaller, deformed or broken off. The basal cell diameter was the same in both species (13.37±1.68 in *Q. robur*; 13.73±2.78 in *Q. rubra*) (table 1). Solitary trichomes are non-glandular, unicellular, and are characteristic mainly of the lower epidermis of *Q. robur* and *Q. rubra* young leaves (table 2); in mature leaves of both species occur very rarely, along the veins. In *Q. robur* the trichomes were straight; in *Q. rubra* – straight or wavy according to Hardin (1976).

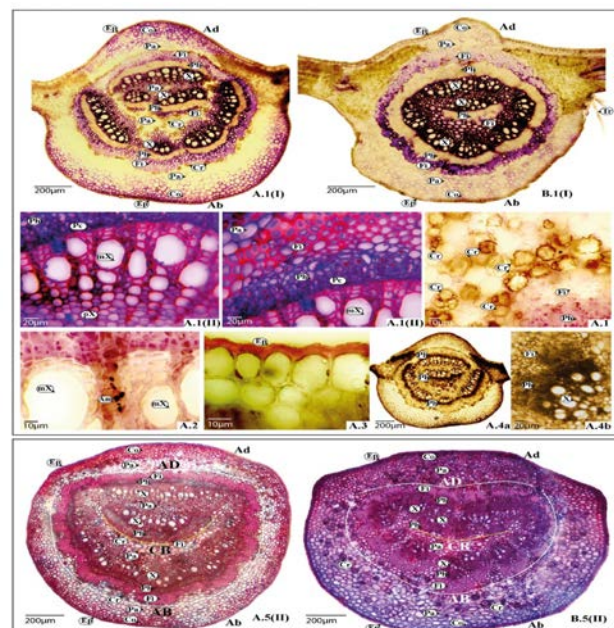


Fig. 3. Anatomical structure of the leaf midrib and petiole of: A. *Q. rubra*, B. *Quercus robur*. 1. midrib; 2. dark blue colour of amyloplasts in reaction with Lugol’s solution; 3. orange-red coloration of the cuticle in reaction with Sudan III; 4. black coloring of phenolic compounds of the middle vein (a) and petiole (b) in the reaction with iron (III) chloride; 5. petiole in the medial part. I. Staining Phloroglucinol/HCl; II. Staining Safranin/Astra Blue. Ad – adaxial side, Ab – abaxial side; Ep – epiderma, Co – collenchyma, Pa – parenchyma, Fi – bundle-sheath of sclerenchyma fibres, Ph – phloem, X – xylem, mX – metaxylem; pX – protoxylem; Pc – procambium; Am – amyloplast; Tr – trichomes

Table 3

Types of trichomes and their bases of mature leaves of *Quercus robur* and *Quercus rubra* (according to the results of current research)

Species	Trichomes					Types of trichome bases			
	sST	ST	sF	SOL	UN	CA	I	II	III
Adaxial epiderma									
<i>Q. robur</i>				+			+		
<i>Q. rubra</i>				+	++		+	+++	+
Abaxial epiderma									
<i>Q. robur</i>	++			+	+++	+	+	+	+
<i>Q. rubra</i>		+	+	+	+++		+	+	++

Note. Explanation of trichome types as in table. 2. + very rare, solitary trichomes; ++ scattered; +++ frequently

Simplified stellate trichomes of *Q. robur* were located mainly along large veins and in their corners, occurred much less often than uniseriate ones; consisted of 2–4(6) rays (3–4-cell hairs), which grew at the base at the same level; the shoulders of the rays were located parallel to the surface of the leaf; average shoulder length 110.99±28.04; base of type II trichomes (fig. 1: A.2). In mature leaves of *Q. rubra* along the midvein, near and in the axils of the lateral veins, stellate trichomes (multiradiale according to Hardin (1979b, fig. 32) very rarely occur (fig. 1: B.2). They differ from simplified stellate-trichomes by a larger number of rays (in *Q. rubra* – 6–8), which emerge from different levels (Hardin, 1976); trichome bases – type III (complex, according to Deng et al. (2014); in *Q. rubra* with a shoulder length of 134.78±14.64.

In mature leaves of *Q. rubra*, stipitate fasciculate trichomes occasionally occurred only in the axils of lateral veins that depart from the midvein. Trichomes of this type are thick-walled, with 6–8 rays; 289.24±42.44 long (fig. 1: B.2); trichome base – type III. In *Q. robur*, the researchers also found stipitate fasciculate trichomes (fig. 4.C; Jankiewicz et al., 2021). Capitate trichomes were very rare in the lower epiderma of mature leaves of *Q. robur*. These trichomes with a short, uniseriate stalk and a prominent, expanded unicellular head; belong to non-glandular trichomes (Hardin, 1976, 1979 a,b; Jones, 1986; Deng, 2014). In the literature, there were also references to these trichomes in the leaves of *Q. robur* (Gellini et al., 1992; Bussotti & Grossoni, 1997) and *Q. rubra* (Hardin, 1976, 1979 a,b); these trichomes were not detected in *Q. rubra*. Rosulate trichomes were given according to the literature mainly for young leaves of *Q. rubra*, which were located singly, mostly on the veins; these trichomes were very few in adult leaves (Penas et al., 1994). Rosulate trichomes are similar to stellate trichomes, but have thin-walled multicellular hairs that merge at the base; classified as glandular (Hardin, 1976) or intermediate types of trichomes (combining characteristics of glandular and non-glandular trichomes) (Jones, 1986). In the abaxial epiderma of adult leaves, trichomes of all three types were rarely observed in *Q. robur* and more often in *Q. rubra*, especially type III trichomes (table 3).

Anatomy of a cross section of a leaf blade. The material of this section was analyzed taking into account the information given in the literature regarding the anatomical structure of the cross-section of the leaf blade of *Q. robur* (Nikolić et al., 2005; Río et al., 2014; Martins et al., 2022) and *Q. rubra* (Abrams & Kubiske, 1990; Ashton & Berlyn, 1994; Río et al., 2014; Jankiewicz et al., 2017; Kryvoruchko & Bessonova, 2017, 2018). The

leaf blade was thicker in *Q. robur* (180.64±10.29 μm), thinner in *Q. rubra* (136.11±6.12 μm) (table 1). On the adaxial and abaxial sides, the leaves of *Q. robur* and *Q. rubra* were covered with cuticle, which is thicker on both sides in *Q. robur* (table 1). The thickness of the cuticle of the studied species is slightly higher or varies within the parameters given by other authors (Ashton & Berlyn, 1994; Uzunova et al., 1997; Nikolić et al., 2005; Kryvoruchko & Bessonova, 2018). In the histochemical test with Sudan III, the cuticle acquired a pink color, indicating the presence of lipoids (cuticular wax). In a transverse section of each leaf, the adaxial and abaxial epiderma of both species consisted of a single layer of cells; adaxial epiderma with greater cell thickness than abaxial. The thickness of cells of the adaxial epiderma was greater in *Q. rubra* (18.15±3.14 μm) than in *Q. robur* (15.83±3.48 μm); the thickness of cells of the abaxial epiderma, on the contrary, was greater in *Q. robur* (13.01±3.93 μm) compared to *Q. rubra* (7.48±1.51 μm). Calcium oxalate crystals were found mainly in the cells of the upper epiderma.

Leaves of *Q. robur* and *Q. rubra* with mesophyll clearly differentiated into palisade and spongy (fig. 2: A.1, B.1). Palisade parenchyma with one or two layers of cells in both species. In the two-layered palisade parenchyma of both species, the layer adjacent to the adaxial epidermis had densely arranged prosenchymal cells, without noticeable air intercellular spaces; cells of the next layer were shorter and with more intercellular spaces.

The palisade mesophyll was located under the adaxial epiderma and thicker in *Q. robur* (73.85±10.03 μm) than in *Q. rubra* (62.30±8.68 μm). The cells adjacent to the epidermal cells were oblong; the ratio of length to width was greater in the cells of the palisade mesophyll in the leaves of *Q. robur* (the elongation factor reaches 5.95–8.07 in *Q. robur* and 4.15–6.9 in *Q. rubra*), they were densely arranged, there was almost no space

between them. The cells of the inner layer of the palisade mesophyll were shorter (the elongation factor reached 2.9–2.79 in *Q. robur* and 1.7–2.22 in *Q. rubra*), and are more loosely arranged. According to histochemical reactions with iron (III) chloride, phenolic compounds were detected mainly in the palisade mesophyll; reaction with Lugol's solution revealed the presence of starch grains in palisade and spongy mesophyll cells. The spongy mesophyll of the *Q. robur* and *Q. rubra* leaves was formed by loosely placed rounded or isodiametric, cylindrical or irregularly shaped cells, the sizes of which were slightly larger in *Q. robur* (Table 1), arranged in 3–4 layers, with pronounced intercellular spaces; the cell elongation factor in *Q. robur* was 1.27–1.67 and in *Q. rubra* – 1.31–1.53. Druses and prismatic crystals in the spongy mesophyll of *Q. rubra* leaves were more abundant than in *Q. robur* (fig.2: A.1, B.1). The ratio of the thickness of the palisade and spongy mesophyll in the *Q. robur* and *Q. rubra* leaves was about 1:1. The palisade ratio of *Q. robur* leaves was 40.82%; *Q. rubra* – 42.6%. The difference between the species may appear mainly as a result of a thicker layer of palisade parenchyma due to an additional second layer of cells (Shahbaz et al., 2015).

Anatomy of the middle vein. On the cross-section of the leaf, the midvein of *Q. robur* and *Q. rubra* were rounded in outline; more convex on the abaxial side, conical on the adaxial side (fig. 3: A.1, B.1); average indicators (H×W) were slightly higher in *Q. rubra* (1112.22×1059.49) (table 4). The middle veins of the leaves were covered with one layer of epiderma with small cubic-oval cells, with a developed cuticle, containing crystalline inclusions. Epidermal cells had larger average values of width in *Q. rubra* (13.39±4.94), and somewhat larger values of height in *Q. robur* (8.42±1.78) (table 4). In *Q. robur*, stellate trichomes were often visible on the abaxial side in the corners between the vein and the leaf blade (fig. 3: B.1); in *Q. rubra*, complex stellate and fasciculate trichomes rarely occurred.

The central conducting bundle was surrounded by a sheath consisting of collenchyma and parenchyma of the primary cortex (fig. 3: A.1, B.1). In both species, the collenchyma was located under the epiderma, on the adaxial side with 3–4 layers of cells, on the abaxial side – 4–8; in shape, the cells were round, oval, square or irregular in shape; larger on the abaxial side. Calcium oxalate crystals occur in collenchyma cells. The thickness of the collenchyma on both sides was greater in *Q. rubra*, but the diameter of the cells and the thickness of their walls were greater in *Q. robur*. Both species had 5–8 layers of storage parenchyma under the collenchyma; cells were devoid of chloroplasts, mostly round in shape; cell sizes were larger on the abaxial side, and somewhat larger in *Q. rubra* (table 4).

The total thickness of the primary cortex layer was larger on the abaxial side and reached a higher average value in *Q. rubra* (217.32±42.36), compared to *Q. robur* (135.50±40.43). Calcium oxalate crystals were scattered throughout the parenchyma of the primary cortex, but the largest number of them was localized in the cells of the inner layers of the parenchymal lining, which were adjacent to the sclerenchyma. Crystals are large, occupy most of the cell, mostly in the form of druses, prismatic crystals are rare (mainly in *Q. rubra*) (fig. 3: A.1). The parenchyma of *Q. rubra* is characterized by a greater number of crystalline inclusions. The vascular system of the middle vein was surrounded by a dense ring of sclerenchyma (pericyclic fibers), which separates the parenchyma of the primary cortex from the phloem (fig. 3: A.1, B.1). The thickness of the ring of the sclerenchyma coverage was greater in *Q. rubra* (67.77±16.58), its thickness is often the same on both sides; in *Q. robur*, the sclerenchyma lining was thinner (46.79±21.36) and usually more developed on the adaxial side; fibers were arranged in 3–8 rows, their diameter and cell wall thickness did not differ significantly in both species. The sclerenchyma ring was almost straight on the adaxial side; distinctly convex on the abaxial side. Crystalline inclusions occasionally appear in the sclerenchyma of both species.

There are three blocks in the structure of the vascular system (fig. 3: A.1, B.1). Adaxial and abaxial blocks consist of primary conducting tissues; the central one – from the secondary ones. The adaxial vascular block is convex, consists of phloem layers (adjacent to the sclerenchyma ring), and in the middle is the procambium, then the primary xylem, which has differentiated metaxylem and protoxylem (fig.3: A.1). The central and abaxial blocks of conducting tissues consist of protoxylem, differentiated metaxylem, cambial/procambial cells, and phloem. The abaxial block of conducting tissues is arched and separated from the central block by 5–8 layers of storage parenchyma with crystalline inclusions. Between the adaxial and central blocks of conductive tissues in *Q. rubra* there are 3–5 layers of storage parenchyma; in *Q. robur*, the xylems of the central and adaxial sides are in contact.

The average thickness of the phloem layers of *Q. robur* (50.16±14.56) and *Q. rubra* (50.89±9.18) did not differ significantly; also, the phloem thickness of both species was almost the same in the adaxial and abaxial vascular blocks and somewhat thinner in the central one. The average xylem thickness in *Q. rubra* (124.21±27.24) was greater than in *Q. robur* (88.55±18.61); the average vessel diameter is also somewhat larger in *Q. rubra* (29.89±6.32), compared to *Q. robur* (23.06±6.25). In terms of size, the paren-

Table 4

Anatomometric indicators of the *Quercus robur* and *Quercus rubra* middle vein and medial part of petiole

Parameters		Middle vein		Petiole	
		<i>Q. robur</i>	<i>Q. rubra</i>	<i>Q. robur</i>	<i>Q. rubra</i>
Diameter of cross sections	height, μm	849.19±44.38 765.02–1137.1	1112.22±82.07 955.99–1483.84	1143.02±195.39 874.72–2187.93	1392.07±155.61 1056.21–1855.32
	width, μm	863.18±59.10 781.36–1210.4	1059.49±98.17 968.17–1384.57	1238.28±148.87 713.82–1898.15	1281.17±115.28 997.89–1757.70
Epidermal cells	width, μm	8.97±2.21 2.22–15.22	13.39±4.94 7.54–21.75	11.08±2.18 8.57–19.05	14.68±3.80 8.52–23.74
	height without cuticle, μm	8.42±1.78 5.89–11.55	5.81–1.01 4.50–7.33	10.88±1.58 8.48–14.34	8.63±1.97 5.92–13.27
The thickness of the outer cell wall of the epiderma with the cuticle, μm		8.25±1.19 4.82–11.37	6.00±1.51 4.29–9.43	8.52±2.04 4.62–11.62	7.85±1.78 4.05–10.97
The thickness of the primary cortex layer, μm	from the adaxial side	117.36±23.77 69.04–212.74	165.54±26.77 81.29–249.25	174.20±51.15 106.89–310.97	173.97±39.37 88.87–278.74
	from the abaxial side	135.50±40.43 82.39–235.83	217.32±42.36 118.68–297.66	198.21±76.73 172.64–341.98	204.47±40.40 114.73–313.02
The thickness of the cortex collenchyma layer, μm	from the adaxial side	44.90±8.73 29.37–60.53	68.17±19.58 36.01–103.36	100.51±31.89 81.28–178.73	74.23±19.68 46.01–113.96
	from the abaxial side	37.34±9.86 24.38–52.22	48.07±10.56 31.05–77.50	97.90±19.92 72.47–170.80	50.07±10.56 31.05–79.50
Collenchyma cell wall thickness, μm		3.43±0.85 1.52–5.68	2.05±0.49 1.29–2.78	3.5±0.42 2.16–6.48	3.06±0.74 1.61–4.26
Diameter of collenchyma cells, μm	from the adaxial side	18.41±6.31 8.09–29.98	11.46±2.729 7.29–16.32	20.95±7.47 9.80–37.17	13.94±2.90 9.29–20.63
	from the abaxial side	19.37±6.40 7.76–34.65	17.88±4.44 9.03–26.47	26.82±7.09 13.47–45.16	22.53±5.00 12.81–32.88
Diameter of parenchyma cells, μm	from the adaxial side	15.29±5.93 8.49–17.26	17.44±3.69 8.87–28.81	16.27±2.17 6.18–18.57	16.28±3.54 7.32–29.47
	from the abaxial side	25.27±7.88 10.10–46.57	38.50±8.63 11.63–81.19	30.95–9.53 12.83–61.69	31.51±9.40 10.44–65.48
The thickness of the sclerenchyma sheath, μm		46.79±21.36 30.14–102.67	67.77±16.58 30.17–119.27	56.52±23.11 32.39–112.97	98.97±19.94 39.30–122.03
Diameter of sclerenchymal fibers, μm		13.87±5.02 3.74–26.53	13.26±4.56 5.75–27.52	16.80±5.23 7.13–36.90	16.50±7.60 3.70–38.97
The thickness of the walls of sclerenchyma sheath, μm		2.11±0.49 0.85–3.22	2.81±0.80 0.88–4.19	3.57±0.57 1.71–5.74	3.58±0.79 1.84–6.55
Phloem thickness, μm		50.16±14.56 30.76–84.65	50.89±9.18 32.23–78.47	61.96±14.71 30.46–91.40	60.07±19.42 24.56–107.86
Xylem thickness, μm		88.55±18.61 53.76–109.19	124.21±27.24 74.52–204.45	124.38±28.02 71.11–201.42	126.09±30.24 75.21–205.15
Vessel diameter, μm		23.06±6.25 10.77–35.00	29.89±6.32 10.21–50.10	24.55±6.58 7.54–36.22	31.72±7.61 17.55–56.23
Diameter of core parenchymal cells, μm		15.83±5.74 4.59–31.37	19.49±9.43 7.12–39.50	17.27±6.44 5.10–45.89	20.12±7.79 8.79–46.78
Diameter of crystals in the parenchyma of the primary cortex, μm		18.78±6.09 8.57–32.00	23.71±8.78 10.79–44.27	26.48±7.97 9.49–45.94	28.58±8.11 10.11–46.63
Diameter of crystals in the pith, μm		14.68±3.80 8.37–21.01	17.08±6.73 5.69–33.50	15.33±3.24 10.38–27.37	17.28±4.14 7.77–36.83

Note. Mean values were calculated for 25–100 observations for each quantitative trait

chymal cells of the pith and their crystalline inclusions were somewhat larger in *Q. rubra* (table 4).

After the histochemical reaction with phloroglucin/HCl, collenchyma of the primary cortex, sclerenchyma and xylem acquired a crimson-red color, indicating their lignification (fig 3: A.1(I), B.1(I)). Histochemi-

cal reaction with Sudan III gave an orange-red color of the cuticle of the epiderma (presence of cuticular wax) (fig. 3: A.3). Using Lugol's solution, amyloplasts were detected in the parenchyma of the primary cortex and the conducting system (Figure 3: A.2). The reaction with iron (III) chloride showed the high-

est concentration of phenolic compounds in the middle vein in the phloem parenchyma (fig. 3: A.4a).

Petiolar anatomy. In a cross-section, the medial (middle) part of the *Q. rubra* petioles was rounded, convex on the adaxial and abaxial sides, without ribs; petiole of *Q. robur* is rounded in outline and slightly compressed from adaxial to abaxial sides; on the adaxial side, straight or slightly convex, also here the ribs became visible in the view of small rounded-triangular protrusions; from the abaxial side, the petiole was rounded (fig. 3: A.5, B.5). The average values of petiole height were slightly larger than width (1392.07×1281.17) in *Q. rubra*; and on the contrary, petioles were larger in width (1143.02×1238.28) in *Q. robur* (table 4; fig. 3: A.5, B.5). The epiderma of petioles is single-layered, consists of cubic-oval cells and was covered with a thick cuticle. The average values of epidermal cell width were greater in *Q. rubra* (14.68 ± 3.80), and they were greater in height in *Q. robur* (10.88 ± 1.58) (table 4). Solitary and fasciculate trichomes were observed on petioles of both species, mainly on the adaxial side in the upper surface groove.

The primary cortex was under the epiderma, its thickness was almost the same in the two species; it was more developed on the abaxial side. The outer layer of the bark was represented by collenchyma, mainly with round-oval or square cells. Collenchyma may include 5 to 12 rows of cells in *Q. rubra* and 4 to 8 rows in *Q. robur*; it reaches its greatest thickness in the ribs, on the abaxial and adaxial sides. In the petioles of *Q. robur*, especially on the adaxial side, the thickness of the collenchyma layer, the size of the cells, and the thickness of their membranes are greater than those of *Q. rubra*. The parenchyma of the primary cortex is located between the collenchyma and the mechanical sheath of the vascular system, had more cell layers in *Q. rubra* – 8–15 than in *Q. robur* – 6–12. Cells of rounded, oval or irregular shape, in size in both species are almost the same; the largest cells were concentrated on the abaxial side near the sheath of the mechanical tissue. Scattered calcium oxalate crystals were visualized in the tissues of the primary cortex, they reach the highest concentration in the inner layers of the parenchyma around the ring of the mechanical sheath of the conducting system, and are also accumulated in the parenchyma on the adaxial side (Fig. 3: A.5, B.5). A significant number of crystalline inclusions were present in petiole sections of both species; their average diameter was larger in *Q. rubra* (28.58 ± 8.11) than in *Q. robur* (26.48 ± 7.97) (table 4).

The structure of the vascular system of petioles in the medial part of *Q. rubra* differed in the complete fusion of vascular bundles in the adaxial and abaxial blocks and complete or partial fusion in the central blocks; in *Q. robur* bundles the adaxial and abaxial blocks merged

completely or partially, the central block of secondary vascular bundles was visualized (fig. 3: A.5, B.5). The xylem of the central block of the vascular bundles of *Q. rubra* was clearly separated by parenchymal tissue from the xylem of the adaxial block, the vascular bundles of the central and adaxial blocks were in contact in *Q. robur* (fig. 3: A.5, B.5). The sheath of sclerenchymal fibers around vascular system was thicker in *Q. rubra* – 98.97 ± 19.94 (in *Q. robur* (56.52 ± 23.11)) (table 4). The sheath consists of 6–10 dense layers of sclerenchyma fibers, which in cross-section are round, oval, triangular, rhombic or irregular in shape. The diameter and thickness of the cell wall of fibers of both types were almost the same. The average values of the phloem layer thickness did not differ significantly in *Q. rubra* (60.07 ± 19.42) and *Q. robur* (61.96 ± 14.71). Phloem elements are with thin walls; in shape from rounded, oval, triangular, rhombic to irregular. The average thickness of the xylem in *Q. rubra* (126.09 ± 30.24) was slightly greater than in *Q. robur* (124.38 ± 28.02); the average vessel diameter was also larger in *Q. rubra* (31.72 ± 7.61), compared to *Q. robur* (24.55 ± 6.58) (table 4). The average values of the diameters of the pith parenchymal cells were slightly larger in *Q. rubra* (20.12 ± 7.79), and they also contained larger crystalline inclusions (17.28 ± 4.14) (Table 4).

In the histochemical reaction with phloroglucin/HCl, collenchyma of the primary cortex, sclerenchyma, and xylem acquired crimson-red color in all cross-sections of petioles of both species, indicating their lignification. Cuticles of the epiderma in all cross-sections of petioles of both species acquired an orange-red color (cuticular wax) in the histochemical reaction with Sudan III. According to the histochemical reaction with iron (III) chloride, the highest concentration of phenolic compounds was identified in the xylem and phloem parenchyma of the petiole (fig. 3: A.4b). Amyloplasts were detected by reaction with Lugol's solution in the parenchyma of the primary cortex, especially in the inner layers adjacent to the sheath of mechanical tissues, cells of the parenchyma of the pith and pith rays.

The leaves of *Q. rubra* and *Q. robur* are a promising object for pharmacognostic study and introduction into official medicine. In this study, it was important to identify the qualitative and quantitative variability of the anatomical features of the leaf blade structure of *Q. rubra* in comparison with *Q. robur* and to evaluate the possibility of their use for determination of the identity, standardization and quality control of medicinal plant raw materials. Anatomical features of the structure of leaves, such as: type of pubescence, contour of the cell wall of the epiderma, shape and density of stomata, structure of secondary cells, presence

of adaxial collenchyma, etc. are the most informative for identification of taxa (Zhou et al., 1995).

The epidermal cells of the adaxial surface of the leaves of both species had a similar shape of quadrangles or polygons with straight or curved anticlinal walls. The cells of the abaxial epidermis of *Q. rubra* varied in the character of the anticlinal walls from straight, curved to weakly undulating in *Q. robur* and from undulating, sinuous, and deeply sinuous in *Q. rubra*. The sizes of adaxial epidermal cells were slightly larger in *Q. rubra*, which correlates with their lower density. Abaxial epidermal cells were larger and less dense in *Q. robur*. The abaxial epidermal layer was thicker in *Q. robur*; the adaxial – thicker in *Q. rubra*. The cuticular layer was more developed in *Q. robur* leaves; on the adaxial side of the leaves of both species, the cuticle was somewhat thicker. The thickness of the cuticle of *Quercus* species varies depending on the habitat conditions, in particular, it decreases under conditions of lack of light (Bahamonde et al., 2018; Kryvoruchko & Bessonova, 2018), or increases in leaves collected from trees of polluted habitats (Kryvoruchko & Bessonova, 2017).

A general pattern of pubescence in mature leaves of *Q. robur* and *Q. rubra*, as in other *Quercus* species (Hardin, 1979a), is a greater density of it and a greater variety of trichomes on the abaxial side compared to the adaxial side. Trichomes are important for species identification in genus *Quercus*; particular types of trichomes are characteristic of subgenera and sections. *Q. robur* is a representative of section *Quercus* (= subg. *Lepidobalanus*, white oaks) for which species the stellate trichomes are diagnostic (Hardin, 1979a; Jones, 1986); the presence of simplified stellate trichomes according to Deng et al. (2014) on the adaxial side in mature leaves was confirmed by the results of this study in *Q. robur*. For section *Lobatae* (= subg. *Erythrobalanus*, red oaks), to which *Q. rubra* belongs, the appressed laterally attached unicellular, multiradiate and rosulate trichomes (Hardin, 1979a; Jones, 1986) are diagnostic. Among the mentioned types of trichomes based on literature data and mostly for young leaves of *Q. rubra*, multiradiate (Hardin, 1976, 1979 a,b) and rosette rosulate (Penas et al., 1994) trichomes are cited. In this study, only multiradiate (stellate according to Deng et al. (2014) trichomes very rarely along the midvein and in the axils of the lateral veins were observed in mature leaves of *Q. rubra*. Common to mature leaves of both species are solitary trichomes, rarely found on both sides of the leaf blade; trichomes of this type are common in species of the genus *Quercus* (Kim et al., 1992).

Also, in the mature leaves of *Q. robur* and *Q. rubra*, on the abaxial side, among the preserved trichomes, uniseriate glandular ones were identified, which absolutely prevail among the trichomes of other types. Trichomes of this type are the most basic glandular trichomes of Fagaceae Dumort. representatives and are typical in all sections of the genus *Quercus* (Jones, 1986), they are of the same type in structure, therefore the use of features of their structure in systematics is not appropriate, unlike non-glandular trichomes, which are characterized by a significant diversity of structure (Thomson, Mohlenbrock, 1979; Hardin, 1979a,b; Jones, 1986; Valencia, Delgado, 2003; Río et al., 2014). Examination of uniseriate trichomes of *Q. robur* under SEM showed that the basal cell is densely covered with plates of epicuticular wax (Engel, 1993, fig. 1; Jankiewicz et al., 2017, fig. 1d). The essential oil is capable of dissolving epicuticular wax crystalloids after release from glandular trichomes (Engel, 1993). Because of the thick walls and layering of wax, the basal cells of uniseriate trichomes are well preserved even in old leaves of *Q. rubra* and *Q. robur*. Both species also have stipitate fasciculate trichomes (Jankiewicz et al., 2021; Penas et al., 1994; Kryvoruchko & Bessonova, 2017; Hardin, 1976, 1979 a,b), which we occasionally noted in mature leaves of *Q. rubra* in the axils of the lateral veins, and they were also found on petioles of both species; capitate trichomes (Gellini et al., 1992; Bussotti & Grossoni, 1997; Uzunova et al., 1997; Hardin, 1976, 1979 a,b) were rarely noted by us only for *Q. robur*. Stipitate fasciculate, solitary and capitate trichomes are particularly unstable, so the identification of certain types of trichome bases indicates their existence in young leaves (Hardin, 1976; Jones, 1986; Kim et al., 1992; Buck & Bidlack, 1998; Panahi, 2012; Deng et al., 2014). The bases of trichomes of I–III types were found on both sides of leaf blade in *Q. rubra*. The rather high density of the bases of *Q. rubra* trichomes indicates little persistence of the trichomes, most of which fall off when the leaf matures. Trichomes of *Q. robur* were more resistant to falling; trichome bases were rare in this species.

Thus, reliable diagnostic features of mature leaves pubescence of *Q. robur*, by which they can be distinguished from leaves of *Q. rubra*, are scattered simplified stellate trichomes mainly on the adaxial side of the leaf; solitary and capitate trichomes are very rare; mature leaves of *Q. rubra* are characterized by a lower density of uniseriate trichomes, the presence of trichome bases of I–III types on both sides of the leaf; fasciculate and stellate trichomes are also rarely found. As other *Quercus* species, the studied two spe-

cies have dorsoventral and hypostomatous leaves with anomocytic stomata that are slightly raised above the epidermal surface (Río et al., 2014).

For the ultrastructure of the *Q. robur* stomata, which was studied in detail under SEM, it was determined that the outer walls of the guard cells are surrounded by thickening of the outer wall guard cells, which, like the entire leaf epiderma, are covered with continuous wax layer, on which numerous crystalloids of epicuticular wax in the form of fringed plates are superimposed (Bacic, 1981, fig. 2; Prasad & Gülz, 1990, fig. 1, A-D; Engel, 1993, fig. 1; Russotti & Grossoni, 1997, Uzunova et al., 1997, fig. 2; fig. 3; Fortini et al., 2009, fig. 3,a; Río et al., 2014, fig. 2,j; Jankiewicz et al., 2017, fig. 1). Stomata of *Q. rubra* were also examined under a SEM in connection with the study of the model of water loss in expanding leaves (Turner & Heichel, 1977, fig. 5; Kane et al., 2020, fig. 5,7); visually, they differ from the stomata of *Q. robur* by less development of epicuticular wax plates.

The stomata of both species are almost the same size. The abaxial epidermis of *Q. rubra* leaves is characterized by a greater density of stomata. Average stomatal densities of *Q. robur* and *Q. rubra* are in the range established for other plant species growing in arid habitats (133–537/mm², according to Yiotis et al., 2006; Gil et al., 2012). The stomatal density values of *Q. robur* and *Q. rubra* determined in this study were within the limits of the indicators indicated in the literature; the ranges of stomatal density variation in both species overlapped. Various environmental factors (e.g., water availability, light intensity, photoperiod) can influence epidermal cell stretch and thus affect stomatal density (Hoof et al., 2005). That is probably why, when identifying the dependence of *Quercus* stomata density on leaf illumination, the results of different researchers may be contradictory (Abrams & Kubiske, 1990; Batos et al., 2010). For example, an increase in stomatal density in *Q. robur* and *Q. rubra* was shown when growing under better lighting conditions (Abrams & Kubiske, 1990; Kryvoruchko & Bessonova, 2018); according to other data, this indicator increases in *Q. robur* and other species under conditions of shadow growth (Bruschi et al., 2003; Batos et al., 2010); or under different light conditions, populations of *Q. rubra* trees did not differ statistically significantly for traits of stomatal density or stomatal index (Daly & Gastaldo, 2010).

The structure of the cross-sections of the *Q. robur* and *Q. rubra* leaves is of the same type, the differences were indicated in the greater length and at the same time in the smaller width of the cells of the palisade parenchyma in the leaves of *Q. robur*. The palisade

parenchyma of *Q. robur* and *Q. rubra* can have from one to two, rarely three layers of cells, depending on the conditions of growth, in particular, lighting or pollution of the environment (Ashton & Berlyn, 1994; Nagel et al., 1998; Río et al., 2014; Kryvoruchko & Bessonova, 2017). Increasing the layers of the palisade parenchyma to two or three provides better photosynthetic light utilization efficiency, especially in species in which trichomes or a wax layer reduce radiation absorption (Rotondi et al., 2003).

In both species, the thickness of the columnar parenchyma was almost the same as the thickness of the spongy parenchyma (the ratio is approximately 1:1). This ratio of columnar and spongy mesophyll thickness was also noted for other species of the oak genus (Shahbaz et al., 2015). The palisade coefficient, which characterizes resistance to drought and the degree of xeromorphism of the structure (Kryvoruchko & Bessonova, 2017), in the leaves of the studied species was approximately the same and laid within 40 to 50%, which corresponds to its average value.

Drusen and prismatic crystals are more abundant in the spongy mesophyll of *Q. rubra* leaves. Compared to other oak species, crystalline inclusions in the spongy mesophyll of *Q. robur* leaves occur less often (Río et al., 2014), and are mainly represented by druses. The presence of starch and tannins was confirmed in the mesophyll (mainly palisade) of leaves of both species. Ergastic substances in plant tissues, mainly tannins and calcium oxalates, play an important role in the control of cellular ion and osmotic balance, which is crucial in the adaptive resistance of plants to water stress (Franceschi & Horner, 1980; Rotondi et al., 2003). Crystalline inclusions of calcium salts ensure the balance of cellular ions (sodium and/or potassium), protection of plants from being eaten by animals, stiffness and support functions of tissues, detoxification of oxalic acid or aluminum and/or heavy metals, absorption and reflection of light, etc. (Franceschi & Horner, 1980; Franceschi & Nakata, 2005; He et al., 2012). The presence or absence of crystals, their type and their chemical composition can be used as taxonomic features (Meric, 2009).

Phenolic compounds are secondary metabolites responsible for adaptation and resistance to aggressive environmental factors. They participate not only in plant defense mechanisms against fungal pathogens, but also against herbivorous insects (Lattanzio et al., 2006, 2009). The cuticular layer, as well as phenolic compounds that are concentrated in vacuoles, in the walls of epidermal cells, especially in the mesophyll of the plant, perform the function of absorbing UV radiation and prevent photodamage of the more sensitive tissues of the mesophyll inside the leaf (Day et al., 1993; Rotondi et al., 2003).

The average leaf blade thickness determined in this study was slightly larger in *Q. robur*. The values of the thickness of the leaves of both species overlap, which is also shown in the literature (Abrams & Kubiske, 1990; Valladares et al., 2002; Río et al., 2014; Sevillano et al., 2016). The thickness of the leaf blade can be an indicator of the light use strategy of plants (Sevillano et al., 2016). The thickness of leaves in individuals of the same species decreases with increasing shading, which has been experimentally confirmed, in particular for *Q. robur* (Valladares et al., 2002; Sevillano et al., 2016) and *Q. rubra* (Abrams & Kubiske, 1990).

The midribs of *Q. rubra* and *Q. robur* have the same anatomical structure, which is similar to other oak species (Río et al., 2014; Shahbaz et al., 2015). The middle vein is covered with a single-layered epiderma with a pronounced cuticle layer; the primary cortex contains collenchyma and more developed storage parenchyma, the vascular system is surrounded by a dense ring of mechanical tissues; the vascular system consists of primary vascular tissues that are localized in the peripheral adaxial and abaxial blocks (bundles), and secondary ones that form the central block (bundle). The differences in the anatomical structure of *Q. rubra* from *Q. robur* were the greater development of parenchyma and collenchyma of the primary cortex, sclerenchyma sheath; a larger number of secondary conducting bundles in the central unit; the presence of the pith parenchyma between the xylems of the central and adaxial blocks; a greater number of crystalline inclusions in the primary cortex and parenchyma of the vascular bundle. Amyloplasts were found in the parenchyma of the primary cortex and the vascular system. Phenolic compounds in the midrib in both species were concentrated mainly in the phloem.

Features of the petiole anatomical structure in plants, in particular species of the genus *Quercus*, have species uniqueness, therefore they are widely used as diagnostic feature in determining species affiliation (González-Rodríguez & Oyama, 2005; Río et al., 2014; Shahbaz et al., 2015; Fortini et al., 2015). In pharmacognostic studies, the analysis of the features of petiolar anatomy becomes a convenient tool for determining the identity of species and standardization of medicinal plant raw materials. According to the results of the study of anatomical sections of petioles of *Q. rubra* and *Q. robur* in the medial part, diagnostically significant features that can be used for species identification were identified.

Conclusions

The main differences in the cross-sections of the medial part of the *Q. rubra* petioles were the complete fusion of the vascular bundles in the adaxial and abaxial blocks; by a clear separation of the

well-developed xylem of the central block from the xylem of the adaxial block by the pith parenchyma. Also, the cross-sections of the medial part of the *Q. rubra* petioles differed in their rounded shape, the absence of lateral ribs on the adaxial side, and the uniform thickness of the layer of the primary cortex on all sides of the petiole; the average dimensions of cross-sections reached greater values, and the associated dimensions of sclerenchyma, xylem, cortex and pith parenchyma were larger. The anatomical structure of the medial section of the *Q. rubra* petiole of is similar to the structure of the middle vein; in *Q. robur* it differed by partial fusion of bundles in adaxial and abaxial blocks and isolation of bundles in the central block of vascular tissues. Petioles of both species, in contrast to the middle veins, had larger diameters, did not have a conical projection of the primary cortex on the adaxial side; had a greater thickness of the mechanical tissues of collenchyma and sclerenchyma, as well as a greater number and larger sizes of crystalline inclusions; dimensional indicators of vascular tissues did not differ significantly between species and in different parts of anatomical sections of petioles and midrib. In the epiderma of petioles of both species, solitary and fasciculate trichomes were noted; in contrast to the midvein, which, in addition to fasciculate trichomes, included simplified stellate (in *Q. robur*) and stellate (*Q. rubra*) trichomes. According to histochemical reactions, the presence of wax-like substances, lignified tissues, tannins and starch in petioles of both species was confirmed. If in the middle vein tannins were mainly concentrated in the phloem, then in the petioles the largest number of them would be noted in the parenchyma of the vascular bundles. For comparison, in the cork of *Q. robur*, polyphenols are mainly accumulated in the cell walls of the tracheas, as well as in the cells of the ray parenchyma (Masson et al., 1994; Likhanov et al., 2019).

Therefore, the results of the research made it possible to identify the anatomical characteristics of the leaf blade and petiole of *Q. rubra* and *Q. robur*, which have diagnostic value and can be used to identify medicinal raw materials of these species. It is shown that the following are of the greatest diagnostic significance: the nature of pubescence of leaves, midribs and petioles, quantitative indicators and the nature of the distribution of crystalline inclusions in different parts of leaves, features of the structure of the vascular system of the midrib and petiole. Most of the dimensional indicators of the anatomical structure of the leaf plate varied in both species and cannot be used as reliable in the identification of raw materials.

BIBLIOGRAPHY

- Abrams M.D., Kubiske M.E. Leaf structural characteristics of 31 hardwood and conifer tree species in central Wisconsin: Influence of light regime and shade-tolerance rank. *Forest Ecology and Management*, 1990, 31(4), 245–253. doi:10.1016/0378-1127(90)90072-J
- Ashton P.M.S., Berlyn G.P. A comparison of leaf physiology and anatomy of *Quercus* (section *Erythrobalanus* – Fagaceae) species in different light environments *American Journal of Botany*, 1994, 81(5), 589–597. doi:10.2307/2445734
- Bačić T., Miličić D. Contribution to the leaf anatomy of *Quercus Ilex* L. *Acta Botanica Croatica*, 1985, 44, 23–31.
- Bačić T. Investigations of stomata of three oak species with light and scanning electron microscope. *Acta Botánica Croatia*, 1981, 40, 85–90.
- Bahamonde H.A., Gil L., Fernández V. Surface. Properties and permeability to calcium chloride of *Fagus sylvatica* and *Quercus petraea* leaves of different canopy heights. *Frontiers in Plant Science*, 2018, 9, 494. doi: 10.3389/fpls.2018.00494
- Barthlott W., Neinhuis C., Cutler D., Ditsch F., Meusel I., Theisen I., Wilhelmi H. Classification and Terminology of Plant Epicuticular Waxes. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 1998, 126(3), 237–260. doi: 10.1111/j.1095-8339.1998.tb02529.x
- Batos B., Vilotić D., Orlović S., Miljković D. Inter and intra-population variation of leaf stomatal traits of *Quercus robur* L. in Northern Serbia. *Archives of Biological Sciences*, 2010, 62(4), 1125–1136. doi:10.2298/ABS1004125B
- Berlyn G.P., Miksche J.P. Botanical Microtechnique and Cytochemistry. Ames: Iowa State University Press, 1976, 1256–1231.
- Boratynski A., Marcysiak K., Lewandowska A., Jasinska A., Iszkulo G., Burczyk J. Differences in leaf morphology between *Quercus petraea* and *Q. robur* adult and young individuals. *Silva Fennica*, 2008, 42(1), 115–124. doi:10.14214/sf.268
- Borazan A., Babaç M.T. Morphometry leaf variation in oaks (*Quercus*) of Bolu, Turkey. *Annales Botanici Fennici*, 2003, 40(40), 233–242.
- Bruschi P., Grossoni P., Bussotti F. Within-and among-tree variation in leaf morphology of *Quercus petraea* (Matt.) Liebl. natural populations. *Trees*, 2003, 17(2), 164–172. doi:10.1007/s00468-002-0218-y
- Buck G.W., Bidlack J.E. Identification of *Quercus* and *Celtis* species using morphological and electrophoretic data. *Proceedings of the Oklahoma Academy of Science*, 1998, 78, 23–33.
- Burlacu E., Nisca A., Tanase C. A Comprehensive Review of Phytochemistry and Biological Activities of Quercus Species. *Forests*, 2020, 11(9), 904. doi:10.3390/f11090904
- Bussotti F., Grossoni P. European and Mediterranean oaks (*Quercus* L.; Fagaceae): SEM characterization of the micromorphology of the abaxial leaf surface. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 1997, 124, 183–199.
- Camus A., Les Chênes. Monographie du genre *Quercus* (et *Lithocarpus*). Encyclopédie Économique de Sylviculture. Académie des Sciences. Paris, 1957, 6–8, 182.
- Choi Y-E., Harada E., Wada M., Tsuboi H., Morita Y., Kusano T., Sano H. Detoxification of cadmium in tobacco plants: formation and active excretion of crystals containing cadmium and calcium through trichomes. *Planta*, 2001, 213(1), 45–50. doi:10.1007/s004250000487
- Daly R.G., Gastaldo R.A. The effect of leaf orientation to sunlight on stomatal parameters of *Quercus rubra* around the Belgrade lakes, central maine. *Palaios*, 2010, 25(5-6), 339–346. doi:10.2110/palo.2009.p09-107r
- Day T.A., Martin G., Vogelmann T.C. Penetration of UV-B radiation in foliage: Evidence that the epidermis behaves as a non-uniform filter. *Plant, Cell & Environment*, 1993, 16(6), 735–741. doi:10.1111/j.1365-3040.1993.tb00493.x
- Deng M., Hipp A., Song Yi-G., Li, Q-Sh., Coombes A., Cotton A. Leaf epidermal features of *Quercus* subgenus Cyclobalanopsis (Fagaceae) and their systematic significance. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2014, 176(2), 224–259. doi:10.1111/boj.12207
- Denk T., Grimm G.W., Manos P.S., Deng M., Hipp A. L. An updated infrageneric classification of the oaks: review of previous taxonomic schemes and synthesis of evolutionary patterns. In book: *Oaks Physiological Ecology. Exploring the Functional Diversity of Genus Quercus L.*, *Tree Physiology* 2017, 7, 13–38. doi:10.1007/978-3-319-69099-5_2
- Dupouey J.L., Badeau V. Morphological variability of oaks (*Quercus robur* L., *Quercus petraea* (Matt) Liebl, *Quercus pubescens* Willd) in northeastern France: preliminary results. *Annals of Forest Science*, 1993, 50, 35–40. doi:10.1051/forest:19930702
- Dupouey J. L. Analyse multivariable de quelques caracteres morphologiques de populations de chenes (*Quercus robur* L. et *Quercus petraea* (Matt.) Liebl.) du Hurepoix. *Annales de Sciences Forestières*, 1983, 40(3), 265–282. doi:10.1051/forest:19830303
- Dyal S.C. A key to the Species of Oaks of Eastern North America Based on Foliage and Twig Characters. *Rhodora*, 1936, 38, 53–63.
- Engel R., Gülz P-G., Herrmann T., Nahrstedt A. Glandular Trichomes and the Volatiles Obtained by Steam Distillation of *Quercus robur* Leaves. *Zeitschrift für Naturforschung*, 1993, 48, 736–744.
- European Pharmacopoeia 10.8. Quercus Cortex Monograph– Available from URL: <https://pheur.edqm.eu/app/108/content/108>.
- Evans W.C. Trease and Evans, Pharmacognosy. 9th Edition. Saunders Elsevier 2002; 553–557.
- Fiorin L. Spatial coordination between veins and stomata links water supply with water loss in leaves. Università di Padova; 2013.
- Fortini P., Marzio P. Di., Pietro R.Di. Differentiation and hybridization of *Quercus frainetto*, *Q. petraea*, and *Q. pubescens* (Fagaceae): insights from macro-morphological leaf traits and molecular data. *Plant Systematics and Evolution*, 2015, 301(1), 375–385. doi:10.1007/s00606-014-1080-2
- Fortini P., Viscosi V., Maiuro L., Fineschi S., Vendramin G.G. Comparative leaf surface morphology and molecular data of five oaks of the subgenus *Quercus* Oerst (Fagaceae). *Plant Biosystems – An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*, 2009, 143(3), 543–554. doi:10.1080/11263500902722980
- Foster A.S. Practical Plant Anatomy, 2nd ed. D. Van Nostrand, Princeton. 1949.
- Franceschi V.R., Horner H.T. Calcium oxalate crystals in plants. *Botanical Review*, 1980, 46, 361–427. doi:10.1007/BF02860532
- Franceschi V.R., Nakata P.A. Calcium oxalate in plants: formation and function. *Annual Review of Plant Biology*, 2005, 56(1), 41–71. doi:10.1146/annurev.arplant.56.032604.144106
- Gellini R., Bussotti F., Bettin i D., Grossoni P., Bottacci F. Species of the genus *Quercus* in Italy: characterization by means of leaf surface observation. *Giornale botanico italiano*, 1992, 126(3-4), 481–504.

- Gil S.P., Seisdedos L., Reyna M.E., Cerana M.M. Epidermis foliar de tres especies de asteráceas nativas de Argentina con potencial ornamental. *Phyton (B. Aires)*, 2012, 81(2), 205–210.
- González-Rodríguez A., Oyama K. Leaf morphometric variation in *Quercus affinis* and *Q. laurina* (Fagaceae), two hybridizing Mexican red oaks. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2005, 147 (4), 427–435. doi:10.1111/j.1095-8339.2004.00394.x
- Gülz P-G., Markstädter C., Riederer M. Isomeric alkyl esters in *Quercus robur* leaf cuticular wax. *Phytochemistry*, 1994, 35(1), 79–81. doi:10.1016/S0031-9422(00)90513-2
- Gülz P-G., Müller E., Naturforsch Z. Seasonal Variation in the Composition of Epicuticular Waxes of *Quercus robur* leaves. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 1992, 47, 800–806.
- Hardin J.W. Patterns of variation in foliar trichome of eastern North American Quercus. *American Journal of Botany*, 1979a, 66(5), 576–585.
- Hardin J.W. Atlas of Foliar Surface Features in Woody Plants, I. Vestiture and Trichome Types of Eastern North American *Quercus*. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 1979b, 106(4): 313–325. doi.org/10.2307/2560358
- Hardin J.W. Terminology and Classification of Quercus Trichomes. *Journal of the Elisha Mitchell Scientific Society*, 1976, 92 (4), 151–161.
- Hilmarsson H., Traustason B., Kristmundsdottir T., Thormar H. Virucidal activities of medium- and long-chain fatty alcohols and lipids against respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 2: comparison at different pH levels. *Archives of Virology*, 2007, 152(12), 2225–36. doi:10.1007/s00705-007-1063-5
- Hipp A.L., Manos P.S., Hahn M., et al. Genomic landscape of the global oak phylogeny. *New Phytologist*, 2020, 226(4), 1198–1212. doi:10.1111/nph.16162
- Hoof T., Kürschner W.M., Wagner F., Henk V. Stomatal index response of *Quercus robur* and *Quercus petraea* to the anthropogenic atmospheric CO₂ increase. *Plant Ecology*, 2005, 183(2), 237–243.
- Ishida T.A., Hattori K., Sato H., Kimura M.T. Differentiation and hybridization between *Quercus crispula* and *Q. dentata* (Fagaceae): insights from morphological traits, amplified fragment length polymorphism markers, and leafminer composition. *American Journal of Botany*, 2003, 90(5), 769–776. doi:10.3732/ajb.90.5.769
- Jankiewicz L.S., Dyki B., Machlańska A., Dubert F. Oak leaf galls: *Neuroterus numismalis* and *Cynips quercusfolii*, their structure and ultrastructure. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 2017, 86(2), 3537. doi:10.5586/asbp.3537
- Jankiewicz L.S., Guzicka M., Marasek-Ciolakowska A. Anatomy and Ultrastructure of Galls Induced by *Neuroterus quercusbaccharum* (Hymenoptera: Cynipidae) on Oak Leaves (*Quercus robur*). *Insects*, 2021, 12(10), 850. doi:10.3390/insects12100850
- Jensen R.J., Hokanson S.C., Isebrands J.C., Hancock J.F. Morphometric variation in oaks of the Apostle Islands in Wisconsin: evidence of hybridization between *Quercus rubra* and *Q. ellipsoidalis* (Fagaceae). *American Journal of Botany*, 1993, 80(11), 1358–1366.
- Johansen D.A. Plant Microtechnique. McGraw-Hill, New York, 1940, 523.
- Jones J.H. Evolution of the Fagaceae: The Implications of Foliar Features. *Annals of Missouri Botanical Garden*, 1986, 73, 228–275. doi:10.2307/2399112
- Kane C.N., Jordan G.J., Jansen S., McAdam S.A.M. A Permeable Cuticle, Not Open Stomata, Is the Primary Source of Water Loss From Expanding Leaves. *Frontiers in Plant Science*, 2020, 11. doi:10.3389/fpls.2020.00774
- Karabourniotis G., Kofidis G., Fasseas C., Liakoura V., Drossopoulos I. Polyphenol deposition in leaf hairs of *Olea europaea* (Oleaceae) and *Quercus ilex* (Fagaceae). *American Journal of Botany*, 1988, 85(7), 1007–1012. doi:10.2307/2446367
- Kim M.H., Song H.S., Kim C.S. Morphological types and seasonal loss of the trichome of some *Quercus species* in Korea. *Korean Journal of Plant Taxonomy*, 1992, 22(1), 13–21.
- Konovalova O., Omelkovets T., Sydora N., Hurtovenko I., Kalista M., Shcherbakova O. Investigation of the polyphenol composition of red oak (*Quercus rubra* L.) raw materials. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2023, 2 (42), 75–81. doi:10.15587/2519-4852.2023.277969
- Kramer P.J., Kozłowski T.T. The physiology of woody plants. San Diego, CA: Academic Press. 1979.
- Kraus J.E., de Sousa H.C., Rezende M.H., Castro N.M., Vecchi C., Luque R. Astra Blue and Basic Fuchsin Double Staining of Plant Materials. *Biotechnic & Histochemistry*, 1998, 73(5), 235–243. doi:10.3109/10520299809141117
- Криворучко А., Бессонова В. Показники анатомічної структури листків дуба червоного (*Quercus rubra* L.) в урботехногенних умовах. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2017. Вип. 76. С. 29–37.
- Криворучко А.П., Бессонова В.П. Анатомічна характеристика листків *Quercus rubra* L. та *Quercus robur* L. за солітерного та групового зростання. *Ukrainian Journal of Ecology*, 2018, 8(1), 64–71. https://doi.org/10.15421/2017_188
- Lattanzio V., Cardinali A., Ruta C., Morone Fortunato I., Lattanzio V.M.T., Linsalata V., Cicco N. Relationship of secondary metabolism to growth in oregano (*Origanum vulgare* L.) shoot cultures under nutritional stress. *Environmental and Experimental Botany*, 2009, 65(1), 54–62. doi:10.1016/j.envexpbot.2008.09.002
- Lattanzio V., Lattanzio V.M.T., Cardinali A. Role of phenolics in the resistance mechanisms of plants against fungal pathogens and insects. In: *Imperato, F. (org), Phytochemistry: Advances in Research. Research Signposts, Trivandrum*, 2006, 280, 23–67.
- Leiva M.J., Díaz-Maqueda A. Fast-growing seeds and delayed rodent predatory activity in the seeding season: a combined mechanism to escape and survive rodent predation in *Quercus ilex* subsp. *ballota* L. acorns and seedlings. *Forest Ecology and Management*, 2016, 380(3), 23–30. doi:10.1016/j.foreco.2016.08.038
- Likhanov A.F., Sereda O.V., Gryb V.M., Melnyk V.I., Osadchuk L.S., Yuskevych T. Biochemical markers of vital biodestruction in common oak (*Quercus robur*). *Biosystems Diversity*, 2019, 27(4), 314–321.
- Llamas F., Perez-Morales C., Acedo C., Penas A. Foliar trichomes of the evergreen and semi-deciduous species of the genus *Quercus* (Fagaceae) in the Iberian Peninsula. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 1955, 117(1), 47–57. doi:10.1111/j.1095-8339.1995.tb02377.x
- Lou Y., Zhou Z.K. Leaf epidermis of *Quercus subgen. Cyclobalanopsis* (Orest.) Schneid. (Fagaceae). *Journal of Systematics and Evolution*, 2001, 39(6), 489–501.

Martins J.P.R., Wawrzyniak M.K., Ley-López J.M., Kalemba E.M., Mendes M.M., Chmielarz P. 6-Benzylaminopurine and kinetin modulations during in vitro propagation of *Quercus robur* (L.): an assessment of anatomical, biochemical, and physiological profiling of shoots. *Plant Cell Tissue and Organ Culture*, 2022, 151(1), 1–16.

Masson G., Puech J.-L., Moutounet M. Localization of the ellagitannins in the tissues of *Quercus robur* and *Quercus petraea* woods. *Phytochemistry*, 1994, 37(5), 1245–1249. doi:10.1016/S0031-9422(00)90392-3

Matthew E. Ward Cline Anatomical and Physiological Responses of *Quercus agrifolia* to Changes in Climate from the Late Pleistocene to the Present-Day, 2022. URL: <http://hdl.handle.net/20.500.12680/1544bw05t>

Meidner H., Mansfield T.A. Physiology of stomata. McGraw Hill, London. 1968.

Meric C. Calcium oxalate crystals in some species of the tribe Inuleae (Asteraceae). *Acta biologica Cracoviensia. Series botanica*, 2009, 51(1), 105–110. doi:10.17129/botsoci.259

Mitrović M., Pavlović P., Popović R. Morphoanatomical leaf characteristics of *Quercus robur* L. and *Pinus nigra* Arn. from urban and rural habitats. Proceedings of the 3rd international conference on the development of forestry and wood science/technology. Belgrade Mt. Goč Serbia Yugoslavia (II). 1997. 305–312.

Morales D. Oak trees (*Quercus* spp.) as a source of extracts with biological activities: A narrative review. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 109, 116–125. doi:10.1016/j.tifs.2021.01.029

Muhammad S., Wuyts K., Nuyts G., De Wael K., Samson R. Characterization of epicuticular wax structures on leaves of urban plant species and its association with leaf wettability. *Urban Forestry & Urban Greening*, 2020, 47, 126557. doi:10.1016/j.ufug.2019.126557

Nagel L.M., Bassman J.H., Edwards G.E., Robberecht R., Franceschi V.R. Leaf anatomical changes in *Populus trichocarpa*, *Quercus rubra*, *Pseudotsuga menziesii* and *Pinus ponderosa* exposed to enhanced ultraviolet-B radiation. *Physiologia Plantarum*, 1998, 104(3), 385–396. doi:10.1034/j.1399-3054.1998.1040314.x

Nikolić N., Merkulov L.J., Pajević S., Krstić B. Variability of Leaf Anatomical Characteristics in Pedunculate Oak Genotypes (*Quercus robur* L.). Proceedings of the Balkan Scientific Conference of Biology, Plovdiv, 2005, 240–247.

Nikolić N.P., Krstić B.D., Pajević S.P., Orlović S.S. Variability of leaf characteristics in different pedunculate oak genotypes (*Quercus robur* L.). *Zbornik Matice Srpske za Prirodne Nauke Matica Srpska Journal for Natural Sciences*, 2006, 110, 95–105. doi:10.2298/ZMSPN0611095N

Nixon K.C. Infrageneric Classification of *Quercus* (Fagaceae) and Typification of Sectional Names. *Annales des Sciences Forestières*, 1993, 50 (1), 25–34.

Nobrega M.C., Pereira S.J. Gradients of anatomy and morphology of leaves in the crowns of cork oak. *Scientia gerundensis*, 1992, 18, 53–60.

Panahi P., Jamzad Z., Pourmajidian M.R., Fallah A., Pourhashemi M. Foliar epidermis morphology in *Quercus* (subgenus *Quercus*, section *Quercus*). *Acta Botanica Croatica*, 2012, 71(1), 95–113. doi:10.2478/v10184-010-0029-y

Paul V., Sharma L., Pandey R., Meena R.C. Measurement of Stomatal Density and Stomatal Index on Leaf/Plant Surfaces. *Manual of ICAR sponsored training programme on "Physiological Techniques to Analyze the Impact of Climate change on crop plants"*. Division of Plant Physiology IARI, New Delhi, India, 2017, 27–30.

Penas A., Llamas F., Pérez Morales C. y Acedo C. Aportaciones al conocimiento del género *Quercus* en la cordillera cantábrica: I. Tricomias foliares de las especies caducifolias. *Lagasalia*, 1994, 17 (2), 311–324.

Pérez A.J., Pecio Ł., Kowalczyk M., Kontek R., Gajek G., Stopinsek L., Stochmal A. Triterpenoid Components from Oak Heartwood (*Quercus robur*) and Their Potential Health Benefits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(23), 4611–4623. doi:10.1021/acs.jafc.7b01396

Petrović S., Sobajic S., Rakic S., Tomic A., Kukic J. Investigation of kernel oils of *Quercus robur* and *Quercus cerris*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2004, 40, 420–422. doi:10.1007/s10600-005-0003-4

Plainfossé H., Burger P., Azoulay S., Landreau A., Verger-Dubois G., Fernandez X. Development of a Natural Anti-Age Ingredient Based on *Quercus pubescens* Willd. Leaves Extract — A Case Study. *Cosmetics*, 2018, 5(1), 15. doi:10.3390/cosmetics5010015

Prasad R.B.N., Gülz P.-G. Surface Structure and Chemical Composition of Leaf Waxes from *Quercus robur* L., *Acer pseudoplatanus* L. and *Juglans regia* L. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 1990, 45(7), 813–817. doi:10.1515/znc-1990-7-811

Rafii Z.A., Dodd R.S., Pellau Y. Mediterranean Overgreen Oak Diversity: Morphological and Chemical Variations of Acors. *Canadian Journal of Botany*, 1993, 70(7), 1459–1466. doi:10.1139/b92-184

Río S., Álvarez R., Candelas A., González-Sierra S., Herrero L., Penas A. Preliminary Study on Taxonomic Review Using Histological Sections of Some Iberian Species from the Genus *Quercus* L. (Fagaceae). *American Journal of Plant Sciences*, 2014, 5, 2773–2784. doi:10.4236/ajps.2014.518294

Rotondi A., Rossi F., Asunis C., Cesaraccio C. Leaf xeromorphic adaptations of some plants of a coastal Mediterranean macchia ecosystem. *Journal of Mediterranean Ecology*, 2003, 4 (3–4), 25–35.

Burns R.M., Honkala B.H. Silvics of North America: 2. Hardwoods. Agriculture Handbook 654, USDA Forest Service, Washington DC. 1990.

Sass J.E. Botanical Microtechnique, 2nd ed. Iowa State College, Ames. 1951.

Scareli-Santos C., Herrera-Arroyo M.L., Sanchez-Mondragon M.L., Gonzalez-Rodriguez A., Bacon J., Oyama K. Comparative analysis of micromorphological characters in two distantly related Mexican oaks, *Quercus conzattii* and *Q. eduardii* (Fagaceae) and their hybrids. *Brittonia*, 2007, 59, 37–48. doi:10.1663/0007-196X(2007)59[37:CAOMCI]2.0.CO;2

Schicchi R., Mazzola P. and Raimondo F.M. Eco-Morphologic and Taxonomic Studies of *Quercus Hybrids* (Fagaceae) in Sicily. *Boccone*, 2001, 13, 485–490.

Sevillano I., Short I., Grant J., O'Reilly C. Effects of light availability on morphology, growth and biomass allocation of *Fagus sylvatica* and *Quercus robur* seedlings. *Forest Ecology and Management*, 2016, 374, 11–19. doi:10.1016/j.foreco.2016.04.048

Sha Valli Khan P.S., Evers D., Hausman J.F. Stomatal Characteristics and Water Relations of In Vitro Grown *Quercus robur* NL 100 in Relation to Acclimatization. *Silvae Genetica*, 1999, 48 (2), 83–87.

Shahbaz S. E., Abdulrahman S. S., Abdulrahman H. A. Use of Leaf Anatomy for Identification of *Quercus* L. Species Native to Kurdistan-Iraq. *Science Journal of University of Zakho*, 2015, 3(2), 222–232. Retrieved from <https://sjuoz.uoz.edu.krd/index.php/sjuoz/article/view/146>

Simões R., Rodrigues A., Ferreira-Dias S., Miranda I., Pereira H. Chemical Composition of Cuticular Waxes and Pigments and Morphology of Leaves of *Quercus suber* Trees of Different Provenance. *Plants*, 2020, 9(9), 1165. doi:10.3390/plants9091165

Sohretoglu D., Renda G. The polyphenolic profile of Oak (*Quercus*) species: a phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews*, 2020, 19(6), 1379–1426. doi:10.1007/s11101-020-09707-3

Spellenberg R., Bacon J.R. Taxonomy and Distribution of a Natural Group of Black Oaks of Mexico (*Quercus*, Section *Lobatae*, Subsection *Racemiflorae*). *Systematic Botany*, 1996, 21(1), 85–99.

Tanase C., Nicolescu A., Nisca A., Ștefănescu R., Babotă M., Mare A.D., Ciurea C.N., Man A. Biological Activity of Bark Extracts from Northern Red Oak (*Quercus rubra* L.): An Antioxidant, Antimicrobial and Enzymatic Inhibitory Evaluation. *Plants*, 2022, 11(18), 2357. doi:10.3390/plants11182357

Thomson P.M., Mohlenbrock R.H. Foliar Trichomes of *Quercus* in the Eastern United States. *Journal of the Arnold Arboretum*, 1979, 60(3), 350–366.

Top S.M., Preston C.M., Dukes J.S., Tharayil N. Climate Influences the Content and Chemical Composition of Foliar Tannins in Green and Senesced Tissues of *Quercus rubra*. *Frontiers in Plant Science*, 2017, 8, 423. doi: 10.3389/fpls.2017.00423

Tschan G.F., Denk T. Trichome types, foliar indumentum and epicuticular wax in the Mediterranean gall oaks, *Quercus* subsection *Galliferae* (Fagaceae): implications for taxonomy, ecology and evolution. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2012, 169(4), 611–644. doi:10.1111/j.1095-8339.2012.01233.x

Turner N.C., Heichel G.H. Stomatal Development and Seasonal Changes in Diffusive Resistance of Primary and Regrowth Foliage of Red Oak (*Quercus rubra* L.) and Red Maple (*Acer rubrum* L.). *New Phytologist*, 1977, 78(1), 71–81. doi:10.1111/j.1469-8137.1977.tb01544.x

Uzunova K., Palamarev E., Ehrendorfer F. Anatomical changes and evolutionary trends in the foliar epidermis of extant and fossil Euro-Mediterranean oaks (Fagaceae). *Plant Systematics and Evolution*, 1997, 204(3/4), 141–159.

Uzunova K., Palamarev E. An Investigation of the Leaf Epidermis of the European (Non-Balkan) Species of the Genus *Quercus*. *Fitologia*, 1993, 45, 3–15.

Valencia S., Delgado A. Los tricomas foliares en la caracterización de un grupo de especies del género *Quercus*, sección (Fagaceae). *Anales del Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México, Serie Botánica*, 2003, 74(1), 5–15.

Valladares F., Chico J.M., Aranda I., Balaguer L., Dizengremel P., Manrique E. and Dreyer E. The Greater Seedling High-Light Tolerance of *Quercus robur* over *Fagus sylvatica* Is Linked to a Greater Physiological Plasticity. *Trees*, 2002, 16, 395–403.

Volin P. Analysis of steroidal lipids by gas and liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 2001, 935(1-2), 125–40. doi:10.1016/S0021-9673(01)01089-5

Xavier S.K., Devkar R.A., Chaudhary S., Shreedhara C.S., Setty M.M. Pharmacognostical standardization and HPTLC Quantification of Gallic acid in *Homonoia riparia* Lour. *Pharmacognosy Journal*, 2015, 7(6), 383–388. doi:10.5530/pj.2015.6.12

Yiotis C., Manetas Y., Psaras G.K. Leaf and green stem anatomy of the drought deciduous Mediterranean shrub *Calicome villosa* (Poiret) Link. (Leguminosae). *Flora*, 2006, 201(2), 102–107. doi:10.1016/j.flora.2005.04.007

Yücedağ C., Sanders J., Musah M., Gailing O. Stomatal density in *Quercus petraea* and *Q. robur* natural populations in Northern Turkey. *Dendrobiology*, 2019, 81, 58–64. doi:10.12657/denbio.081.007

Zhou Z.K., Wilkinson H., Wu Z.Y. Taxonomical and evolutionary implications of the leaf anatomy and architecture of *Quercus* L. subgenus *Quercus* from China. *Cathaya*, 1995, 7, 1–34.

REFERENCES

Abrams, M.D., & Kubiske, M.E. (1990). Leaf structural characteristics of 31 hardwood and conifer tree species in central Wisconsin: Influence of light regime and shade-tolerance rank. *Forest Ecology and Management*, 31(4), 245–253. doi:10.1016/0378-1127(90)90072-J

Ashton, P.M.S., & Berlyn, G.P. (1994). A comparison of leaf physiology and anatomy of *Quercus* (section *Erythrobalanus* – Fagaceae) species in different light environments. *American Journal of Botany*, 81(5), 589–597. doi:10.2307/2445734

Bačić, T., & Miličić D. (1985). Contribution to the leaf anatomy of *Quercus Ilex* L. *Acta Botanica Croatica*, 44, 23–31.

Bačić, T. (1981). Investigations of stomata of three oak species with light and scanning electron microscope. *Acta Botánica Croatica*, 40, 85–90.

Bahamonde, H.A., Gil, L., & Fernández, V. (2018). Surface. Properties and permeability to calcium chloride of *Fagus sylvatica* and *Quercus petraea* leaves of different canopy heights. *Frontiers in Plant Science*, 9, 494. doi: 10.3389/fpls.2018.00494

Barthlott, W., Neinhuis, C., Cutler, D., Ditsch, F., Meusel, I., Theisen, I., & Wilhelm, H. (1998). Classification and Terminology of Plant Epicuticular Waxes. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 126(3), 237–260. doi: 10.1111/j.1095-8339.1998.tb02529.x

Batos, B., Vilotić, D., Orlović, S., & Miljković, D. (2010). Inter and intra-population variation of leaf stomatal traits of *Quercus robur* L. in Northern Serbia. *Archives of Biological Sciences*, 62(4), 1125–1136. doi:10.2298/ABS1004125B

Berlyn, G.P., & Miksche, J.P. (1976). *Botanical Microtechnique and Cytochemistry*. Ames: Iowa State University Press, 1256–1231.

Boratynski, A., Marcysiak, K., Lewandowska, A., Jasinska, A., Iszkulo, G., & Burczyk, J. (2008). Differences in leaf morphology between *Quercus petraea* and *Q. robur* adult and young individuals. *Silva Fennica*, 42(1), 115–124. doi:10.14214/sf.268

Borazan, A., & Babaç, M.T. (2003). Morphometry leaf variation in oaks (*Quercus*) of Bolu, Turkey. *Annales Botanici Fennici*, 40(40), 233–242.

Bruschi, P., Grossoni, P., & Bussotti, F. (2003). Within-and among-tree variation in leaf morphology of *Quercus petraea* (Matt.) Liebl. natural populations. *Trees*, 17(2), 164–172. doi:10.1007/s00468-002-0218-y

- Buck, G.W., & Bidlack, J.E. (1998). Identification of *Quercus* and *Celtis* species using morphological and electrophoretic data. *Proceedings of the Oklahoma Academy of Science*, 78, 23–33.
- Burlacu, E., Nisca, A., & Tanase, C. (2020). A Comprehensive Review of Phytochemistry and Biological Activities of *Quercus* Species. *Forests*, 11(9), 904. doi:10.3390/f11090904
- Bussotti, F., & Grossoni, P. (1997). European and Mediterranean oaks (*Quercus* L.; Fagaceae): SEM characterization of the micro-morphology of the abaxial leaf surface. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 124, 183–199.
- Camus, A., & Les Chênes. (1957). Monographie du genre *Quercus* (et *Lithocarpus*). Encyclopédie Économique de Sylviculture. Académie des Sciences. Paris, 6–8, 182.
- Choi, Y-E., Harada, E., Wada, M., Tsuboi, H., Morita, Y., Kusano, T., & Sano, H. (2001). Detoxification of cadmium in tobacco plants: formation and active excretion of crystals containing cadmium and calcium through trichomes. *Planta*, 213(1), 45–50. doi:10.1007/s004250000487
- Daly, R.G., & Gastaldo, R.A. (2010). The effect of leaf orientation to sunlight on stomatal parameters of *Quercus rubra* around the Belgrade lakes, central maine. *Palaios*, 25(5-6), 339–346. doi:10.2110/palo.2009.p09-107r
- Day, T.A., Martin, G., & Vogelmann, T.C. (1993). Penetration of UV-B radiation in foliage: Evidence that the epidermis behaves as a non-uniform filter. *Plant, Cell & Environment*, 16(6), 735–741. doi:10.1111/j.1365-3040.1993.tb00493.x
- Deng, M., Hipp, A., Song, Yi-G., Li, Q-Sh., Coombes, A., & Cotton, A. (2014). Leaf epidermal features of *Quercus* subgenus *Cyclobalanopsis* (Fagaceae) and their systematic significance. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 176(2), 224–259. doi:10.1111/boj.12207
- Denk, T., Grimm G., W., Manos, P.S., Deng, M., & Hipp, A.L. (2017). An updated infrageneric classification of the oaks: review of previous taxonomic schemes and synthesis of evolutionary patterns. In book: *Oaks Physiological Ecology. Exploring the Functional Diversity of Genus Quercus L., Tree Physiology* 7, 13–38. doi:10.1007/978-3-319-69099-5_2
- Dupouey, J.L., & Badaeu, V. (1993). Morphological variability of oaks (*Quercus robur* L., *Quercus petraea* (Matt) Liebl., *Quercus pubescens* Willd) in northeastern France: preliminary results. *Annals of Forest Science*, 50, 35–40. doi:10.1051/forest:19930702
- Dupouey, J.L. (1983). Analyse multivariable de quelques caracteres morphologiques de populations de chenes (*Quercus robur* L. et *Quercus petraea* (Matt.) Liebl.) du Hurepoix. *Annales de Sciences Forestières*, 40(3), 265–282. doi:10.1051/forest:19830303
- Dyal, S.C. (1936). A key to the Species of Oaks of Eastern North America Based on Foliage and Twig Characters. *Rhodora*, 38, 53–63.
- Engel, R., Gülz, P-G., Herrmann, T., & Nahrstedt, A. (1993). Glandular Trichomes and the Volatiles Obtained by Steam Distillation of *Quercus robur* Leaves. *Zeitschrift für Naturforschung*, 48, 736–744.
- European Pharmacopoeia 10.8. *Quercus* Cortex Monograph— Available from URL: <https://pheur.edqm.eu/app/108/content/108>.
- Evans, W.C. (2002). Trease and Evans, Pharmacognosy. 9th Edition. Saunders Elsevier 553–557.
- Fiorin, L. (2013). Spatial coordination between veins and stomata links water supply with water loss in leaves. Università di Padova.
- Fortini, P., Marzio, P. Di., Pietro, & R.Di. (2015). Differentiation and hybridization of *Quercus frainetto*, *Q. petraea*, and *Q. pubescens* (Fagaceae): insights from macro-morphological leaf traits and molecular data. *Plant Systematics and Evolution*, 301(1), 375–385. doi:10.1007/s00606-014-1080-2
- Fortini, P., Viscosi, V., Maiuro, L., Fineschi, S., & Vendramin, G.G. (2009). Comparative leaf surface morphology and molecular data of five oaks of the subgenus *Quercus* Oerst (Fagaceae). *Plant Biosystems – An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*, 143(3), 543–554. doi:10.1080/11263500902722980
- Foster, A.S. (1949). Practical Plant Anatomy, 2nd ed. D. Van Nostrand, Princeton.
- Franceschi, V.R., & Horner, H.T. (1980). Calcium oxalate crystals in plants. *Botanical Review*, 46, 361–427. doi:10.1007/BF02860532
- Franceschi, V.R., & Nakata, P.A. (2005). Calcium oxalate in plants: formation and function. *Annual Review of Plant Biology*, 56(1), 41–71. doi:10.1146/annurev.arplant.56.032604.144106
- Gellini, R., Bussotti, F., Bettini, D., Grossoni, P., & Bottacci, F. (1992). Species of the genus *Quercus* in Italy: characterization by means of leaf surface observation. *Giornale botanico italiano*, 126(3-4), 481–504.
- Gil, S.P., Seisdedos, L., Reyna, M.E., & Cerana, M.M. (2012). Epidermis foliar de tres especies de asteráceas nativas de Argentina con potencial ornamental. *Phyton (B. Aires)*, 81(2), 205–210.
- González-Rodríguez, A., & Oyama, K. (2005). Leaf morphometric variation in *Quercus affinis* and *Q. laurina* (Fagaceae), two hybridizing Mexican red oaks. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 147 (4), 427–435. doi:10.1111/j.1095-8339.2004.00394.x
- Gülz, P-G., Markstädter, C., & Riederer, M. (1994). Isomeric alkyl esters in *Quercus robur* leaf cuticular wax. *Phytochemistry*, 35(1), 79–81. doi:10.1016/S0031-9422(00)90513-2
- Gülz, P-G., Müller, E., & Naturforsch, Z. (1992). Seasonal Variation in the Composition of Epicuticular Waxes of *Quercus robur* leaves. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 47, 800–806.
- Hardin, J.W. (1979b). Atlas of Foliar Surface Features in Woody Plants, I. Vestiture and Trichome Types of Eastern North American *Quercus*. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 106(4): 313–325. doi.org/10.2307/2560358
- Hardin, J.W. (1979a). Patterns of variation in foliar trichome of eastern North American *Quercus*. *American Journal of Botany*, 66(5), 576–585.
- Hardin, J.W. (1976). Terminology and Classification of *Quercus* Trichomes. *Journal of the Elisha Mitchell Scientific Society*, 92 (4), 151–161.
- Hilmarsson, H., Traustason, B., Kristmundsdóttir, T., & Thormar, H. (2007). Virucidal activities of medium- and long-chain fatty alcohols and lipids against respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 2: comparison at different pH levels. *Archives of Virology*, 152(12), 2225–36. doi:10.1007/s00705-007-1063-5
- Hipp, A.L., Manos, P.S., Hahn, M., et al. (2020). Genomic landscape of the global oak phylogeny. *New Phytologist*, 226(4), 1198–1212. doi:10.1111/nph.16162

- Hoof, T., Kürschner, W.M., Wagner, F., & Henk, V. (2005). Stomatal index response of *Quercus robur* and *Quercus petraea* to the anthropogenic atmospheric CO₂ increase. *Plant Ecology*, 183(2), 237–243.
- Ishida, T.A., Hattori, K., Sato, H., & Kimura, M.T. (2003). Differentiation and hybridization between *Quercus crispula* and *Q. dentata* (Fagaceae): insights from morphological traits, amplified fragment length polymorphism markers, and leafminer composition. *American Journal of Botany*, 90(5), 769–776. doi:10.3732/ajb.90.5.769
- Jankiewicz, L.S., Dyki, B., Machlańska, A., & Dubert, F. (2017). Oak leaf galls: *Neuroterus numismalis* and *Cynips quercusfolii*, their structure and ultrastructure. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 86(2), 3537. doi:10.5586/asbp.3537
- Jankiewicz, L.S., Guzicka, M., & Marasek-Ciolakowska, A. (2021). Anatomy and Ultrastructure of Galls Induced by *Neuroterus quercusbaccarum* (Hymenoptera: Cynipidae) on Oak Leaves (*Quercus robur*). *Insects*, 12(10), 850. doi:10.3390/insects12100850
- Jensen, R.J., Hokanson, S.C., Isebrands, J.C., & Hancock, J.F. (1993). Morphometric variation in oaks of the Apostle Islands in Wisconsin: evidence of hybridization between *Quercus rubra* and *Q. ellipsoidalis* (Fagaceae). *American Journal of Botany*, 80(11), 1358–1366.
- Johansen, D.A. (1940). *Plant Microtechnique*. McGraw-Hill, New York, 523.
- Jones, J.H. (1986) Evolution of the Fagaceae: The Implications of Foliar Features. *Annals of Missouri Botanical Garden*, 73, 228–275. doi:10.2307/2399112
- Kane, C.N., Jordan, G.J., Jansen, S., & McAdam, S.A.M. (2020). A Permeable Cuticle, Not Open Stomata, Is the Primary Source of Water Loss From Expanding Leaves. *Frontiers in Plant Science*, 11. doi:10.3389/fpls.2020.00774
- Karabourniotis, G., Kofidis, G., Fasseas, C., Liakoura, V., & Drossopoulos, I. (1988). Polyphenol deposition in leaf hairs of *Olea europaea* (Oleaceae) and *Quercus ilex* (Fagaceae). *American Journal of Botany*, 85(7), 1007–1012. doi:10.2307/2446367
- Kim, M.H., Song, H.S., & Kim, C.S. (1992). Morphological types and seasonal loss of the trichome of some *Quercus species* in Korea. *Korean Journal of Plant Taxonomy*, 22(1), 13–21.
- Konovalova, O., Omelkovets, T., Sydora, N., Hurtovenko, I., Kalista, M., & Shcherbakova, O. (2023). Investigation of the polyphenol composition of red oak (*Quercus rubra* L.) raw materials. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (42), 75–81. doi:10.15587/2519-4852.2023.277969
- Kramer, P.J., & Kozlowski, T.T. (1979). *The physiology of woody plants*. San Diego, CA: Academic Press.
- Kraus, J.E., de Sousa, H.C., Rezende, M.H., Castro, N.M., Vecchi, C., & Luque, R. (1998). Astra Blue and Basic Fuchsin Double Staining of Plant Materials. *Biotechnic & Histochemistry*, 73(5), 235–243. doi:10.3109/10520299809141117
- Kryvoruchko, A., & Bessonova, V. (2017). Indicators of the anatomical structure of red oak (*Quercus rubra* L.) leaves in urbotechnogenic conditions. *Visnyk of the Lviv University. Series Biology*, 76, 29–37. doi:10.30970/vlubs.2017.76.04 (in Ukrainian).
- Kryvoruchko, A.P., & Bessonova, V.P. (2018). Anatomical characteristics of leaves of *Quercus rubra* L. and *Quercus robur* L. during solitary and group growth. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 64–71 (in Ukrainian).
- Lattanzio, V., Cardinali, A., Ruta, C., Morone Fortunato, I., Lattanzio, V.M.T., Linsalata, V., & Cicco, N. (2009). Relationship of secondary metabolism to growth in oregano (*Origanum vulgare* L.) shoot cultures under nutritional stress. *Environmental and Experimental Botany*, 65(1), 54–62. doi:10.1016/j.envexpbot.2008.09.002
- Lattanzio, V., Lattanzio, V.M.T., & Cardinali, A. (2006). Role of phenolics in the resistance mechanisms of plants against fungal pathogens and insects. In: *Imperato, F. (org), Phytochemistry: Advances in Research. Research Signposts, Trivandrum*, 280, 23–67.
- Leiva, M.J., & Díaz-Maqueda, A. (2016). Fast-growing seeds and delayed rodent predatory activity in the seeding season: a combined mechanism to escape and survive rodent predation in *Quercus ilex* subsp. *ballota* L. acorns and seedlings. *Forest Ecology and Management*, 380(3), 23–30. doi:10.1016/j.foreco.2016.08.038
- Likhanov, A.F., Sereda, O.V., Gryb, V.M., Melnyk, V.I., Osadchuk, L.S., & Yuskevych, T. (2019). Biochemical markers of vital biodestruction in common oak (*Quercus robur*). *Biosystems Diversity*, 27(4), 314–321.
- Llamas, F., Perez-Morales, C., Acedo, C., & Penas, A. (1955). Foliar trichomes of the evergreen and semi-deciduous species of the genus *Quercus* (Fagaceae) in the Iberian Peninsula. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 117(1), 47–57. doi:10.1111/j.1095-8339.1995.tb02377.x
- Lou, Y., & Zhou, Z.K. (2001). Leaf epidermis of *Quercus subgen. Cyclobalanopsis* (Orest.) Schneid. (Fagaceae). *Journal of Systematics and Evolution*, 39(6), 489–501.
- Martins, J.P.R., Wawrzyniak, M.K., Ley-López, J.M., Kalembe, E.M., Mendes, M.M., & Chmielarz, P. (2022). 6-Benzylaminopurine and kinetin modulations during in vitro propagation of *Quercus robur* (L.): an assessment of anatomical, biochemical, and physiological profiling of shoots. *Plant Cell Tissue and Organ Culture*, 151(1), 1–16.
- Masson, G., Puech, J-L., & Moutounet, M. (1994). Localization of the ellagitannins in the tissues of *Quercus robur* and *Quercus petraea* woods. *Phytochemistry*, 37(5), 1245–1249. doi:10.1016/S0031-9422(00)90392-3
- Matthew, E. (2022). Ward Cline Anatomical and Physiological Responses of *Quercus agrifolia* to Changes in Climate from the Late Pleistocene to the Present-Day, <http://hdl.handle.net/20.500.12680/1544bw05t>
- Meidner, H., & Mansfield, T.A. (1968). *Physiology of stomata*. McGraw Hill, London.
- Meric, C. (2009). Calcium oxalate crystals in some species of the tribe Inuleae (Asteraceae). *Acta biologica Cracoviensia. Series botanica*, 51(1), 105–110. doi:10.17129/botsci.259
- Mitrović, M., Pavlović, P., & Popović, R. (1997). Morphoanatomical leaf characteristics of *Quercus robur* L. and *Pinus nigra* Arn. from urban and rural habitats. Proceedings of the 3rd international conference on the development of forestry and wood science/technology. Belgrade Mt. Goč Serbia Yugoslavia (II). 305–312.
- Morales, D. (2021). Oak trees (*Quercus* spp.) as a source of extracts with biological activities: A narrative review. *Trends in Food Science & Technology*, 109, 116–125. doi:10.1016/j.tifs.2021.01.029
- Muhammad, S., Wuyts, K., Nuyts, G., De Wael K., & Samson, R. (2020). Characterization of epicuticular wax structures on leaves of urban plant species and its association with leaf wettability. *Urban Forestry & Urban Greening*, 47, 126557. doi:10.1016/j.ufug.2019.126557

- Nagel, L.M., Bassman, J.H., Edwards, G.E., Robberecht, R., & Franceschi, V.R. (1998). Leaf anatomical changes in *Populus trichocarpa*, *Quercus rubra*, *Pseudotsuga menziesii* and *Pinus ponderosa* exposed to enhanced ultraviolet-B radiation. *Physiologia Plantarum*, 104(3), 385–396. doi:10.1034/j.1399-3054.1998.1040314.x
- Nikolić, N., Merkulov, L.J., Pajević, S., & Krstić, B. (2005). Variability of Leaf Anatomical Characteristics in Pedunculate Oak Genotypes (*Quercus robur* L.). Proceedings of the Balkan Scientific Conference of Biology, Plovdiv, , 240–247.
- Nikolić, N.P., Krstić, B.D., Pajević, S.P., & Orlović, S.S. (2006). Variability of leaf characteristics in different pedunculate oak genotypes (*Quercus robur* L.). *Zbornik Matice Srpske za Prirodne Nauke Matica Srpska Journal for Natural Sciences*, 110, 95–105. doi:10.2298/ZMSPN0611095N
- Nixon, K.C. (1993). Infrageneric Classification of *Quercus* (Fagaceae) and Typification of Sectional Names. *Annales des Sciences Forestières*, 50 (1), 25–34.
- Nobrega, M.C., & Pereira, S.J. (1992). Gradients of anatomy and morphology of leaves in the crowns of cork oak. *Scientia gerundensis*, 18, 53–60.
- Panahi, P., Jamzad, Z., Pourmajidian, M.R., Fallah, A., & Pourhashemi, M. (2012). Foliar epidermis morphology in *Quercus* (subgenus *Quercus*, section *Quercus*). *Acta Botanica Croatica*, 71(1), 95–113. doi:10.2478/v10184-010-0029-y
- Paul, V., Sharma, L., Pandey, R., & Meena, R.C. (2017). Measurement of Stomatal Density and Stomatal Index on Leaf/Plant Surfaces. *Manual of ICAR sponsored training programme on “Physiological Techniques to Analyze the Impact of Climate change on crop plants”*. Division of Plant Physiology IARI, New Delhi, India, 27–30.
- Penas, A., Llamas, F., Pérez Morales, C. y Acedo, C. (1994). Aportaciones al conocimiento del género *Quercus* en la cordillera cantábrica: I. Tricomias foliares de las especies caducifolias. *Lagasalia*, 17 (2), 311–324.
- Pérez, A.J., Pecio, Ł., Kowalczyk, M., Kontek, R., Gajek, G., Stopinsek, L., & Stochmal, A. (2017). Triterpenoid Components from Oak Heartwood (*Quercus robur*) and Their Potential Health Benefits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(23), 4611–4623. doi:10.1021/acs.jafc.7b01396
- Petrovic, S., Sobajic, S., Rakic, S., Tomic, A., & Kukic, J. (2004). Investigation of kernel oils of *Quercus robur* and *Quercus cerris*. *Chemistry of Natural Compounds*, 40, 420–422. doi:10.1007/s10600-005-0003-4
- Plainfossé, H., Burger, P., Azoulay, S., Landreau, A., Verger-Dubois, G., & Fernandez, X. (2018). Development of a Natural Anti-Age Ingredient Based on *Quercus pubescens* Willd. Leaves Extract — A Case Study. *Cosmetics*, 5(1), 15. doi:10.3390/cosmetics5010015
- Prasad, R.B.N., & Gülz, P-G. (1990). Surface Structure and Chemical Composition of Leaf Waxes from *Quercus robur* L., *Acer pseudoplatanus* L. and *Juglans regia* L. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 45(7), 813–817. doi:10.1515/znc-1990-7-811
- Rafii, Z.A., Dodd, R.S., & Pellau, Y. (1993). Mediterranean Overgreen Oak Diversity: Morphological and Chemical Variations of Acors. *Canadian Journal of Botany*, 70(7), 1459–1466. doi:10.1139/b92-184
- Río, S., Álvarez, R., Candelas, A., González-Sierra, S., Herrero, L., & Penas, A. (2014). Preliminary Study on Taxonomic Review Using Histological Sections of Some Iberian Species from the Genus *Quercus* L. (Fagaceae). *American Journal of Plant Sciences*, 5, 2773–2784. doi:10.4236/ajps.2014.518294
- Rotondi, A., Rossi, F., Asunis, C., & Cesaraccio, C. (2003). Leaf xeromorphic adaptations of some plants of a coastal Mediterranean macchia ecosystem. *Journal of Mediterranean Ecology*, 4 (3–4), 25–35.
- Burns, R.M., & Honkala, B.H. (1990). *Silvics of North America: 2. Hardwoods*. Agriculture Handbook 654, USDA Forest Service, Washington DC.
- Sass, J.E. (1951). *Botanical Microtechnique*, 2nd ed. Iowa State College, Ames.
- Scareli-Santos, C., Herrera-Arroyo, M.L., Sanchez-Mondragon, M.L., Gonzalez-Rodriguez, A., Bacon, J., & Oyama, K. (2007). Comparative analysis of micromorphological characters in two distantly related Mexican oaks, *Quercus conzattii* and *Q. eduardii* (Fagaceae) and their hybrids. *Brittonia*, 59, 37–48. doi:10.1663/0007-196X(2007)59[37:CAOMCI]2.0.CO;2
- Schicchi, R., Mazzola, P., & Raimondo, F.M. (2001) Eco-Morphologic and Taxonomic Studies of *Quercus Hybrids* (Fagaceae) in Sicily. *Bocconea*, 13, 485–490.
- Sevillano, I., Short, I., Grant, J., & O'Reilly, C. (2016). Effects of light availability on morphology, growth and biomass allocation of *Fagus sylvatica* and *Quercus robur* seedlings. *Forest Ecology and Management*, 374, 11–19. doi:10.1016/j.foreco.2016.04.048
- Sha Valli Khan, P.S., Evers, D., & Hausman, J.F. (1999). Stomatal Characteristics and Water Relations of In Vitro Grown *Quercus robur* NL 100 in Relation to Acclimatization. *Silvae Genetica*, 48 (2), 83–87.
- Shahbaz, S.E., Abdulrahman, S.S., & Abdulrahman, H.A. (2015). Use of Leaf Anatomy for Identification of *Quercus* L. Species Native to Kurdistan-Iraq. *Science Journal of University of Zakho*, 3(2), 222–232. Retrieved from <https://sjuoz.uoz.edu.krd/index.php/sjuoz/article/view/146>
- Simões, R., Rodrigues, A., Ferreira-Dias, S., Miranda, I., & Pereira, H. (2020). Chemical Composition of Cuticular Waxes and Pigments and Morphology of Leaves of *Quercus suber* Trees of Different Provenance. *Plants*, 9(9), 1165. doi:10.3390/plants9091165
- Sohretoglu, D., & Renda, G. (2020). The polyphenolic profile of Oak (*Quercus*) species: a phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews*, 19(6), 1379–1426. doi:10.1007/s11101-020-09707-3
- Spellenberg, R., & Bacon, J.R. (1996). Taxonomy and Distribution of a Natural Group of Black Oaks of Mexico (*Quercus*, Section *Lobatae*, Subsection *Racemiflorae*). *Systematic Botany*, 21(1), 85–99.
- Tanase, C., Nicolescu, A., Nisca, A., Ștefănescu, R., Babotă, M., Mare, A.D., Ciurea, C.N., & Man, A. (2022). Biological Activity of Bark Extracts from Northern Red Oak (*Quercus rubra* L.): An Antioxidant, Antimicrobial and Enzymatic Inhibitory Evaluation. *Plants*, 11(18), 2357. doi:10.3390/plants11182357
- Thomson, P.M., & Mohlenbrock, R.H. (1979). Foliar Trichomes of *Quercus* in the Eastern United States. *Journal of the Arnold Arboretum*, 60(3), 350–366.

- Top, S.M., Preston, C.M., Dukes, J.S., & Tharayil, N. (2017). Climate Influences the Content and Chemical Composition of Foliar Tannins in Green and Senesced Tissues of *Quercus rubra*. *Frontiers in Plant Science*, 8, 423. doi: 10.3389/fpls.2017.00423
- Tschan, G.F., & Denk, T. (2012). Trichome types, foliar indumentum and epicuticular wax in the Mediterranean gall oaks, *Quercus* subsection *Galliferae* (Fagaceae): implications for taxonomy, ecology and evolution. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 169(4), 611–644. doi:10.1111/j.1095-8339.2012.01233.x
- Turner, N.C., & Heichel, G.H. (1977). Stomatal Development and Seasonal Changes in Diffusive Resistance of Primary and Regrowth Foliage of Red Oak (*Quercus rubra* L.) and Red Maple (*Acer rubrum* L.). *New Phytologist*, 78(1), 71–81. doi:10.1111/j.1469-8137.1977.tb01544.x
- Uzunova, K., Palamarev, E., & Ehrendorfer, F. (1997). Anatomical changes and evolutionary trends in the foliar epidermis of extant and fossil Euro-Mediterranean oaks (Fagaceae). *Plant Systematics and Evolution*, 204(3/4), 141–159.
- Uzunova, K., & Palamarev, E. (1993) An Investigation of the Leaf Epidermis of the European (Non-Balkan) Species of the Genus *Quercus*. *Fitologia*, 45, 3–15.
- Valencia, S., & Delgado, A. (2003). Los tricomas foliares en la caracterización de un grupo de especies del género *Quercus*, sección (Fagaceae). *Anales del Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México, Serie Botánica*, 74(1), 5–15.
- Valladares, F., Chico, J.M., Aranda, I., Balaguer, L., Dizengremel, P., Manrique, E. and Dreyer, E. (2002) The Greater Seedling High-Light Tolerance of *Quercus robur* over *Fagus sylvatica* Is Linked to a Greater Physiological Plasticity. *Trees*, 16, 395–403.
- Volin, P. (2001). Analysis of steroidal lipids by gas and liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 935(1–2), 125–40. doi:10.1016/S0021-9673(01)01089-5
- Xavier, S.K., Devkar, R.A., Chaudhary, S., Shreedhara, C.S., & Setty, M.M. (2015). Pharmacognostical standardization and HPTLC Quantification of Gallic acid in *Homonoia riparia* Lour. *Pharmacognosy Journal*, 7(6), 383–388. doi:10.5530/pj.2015.6.12
- Yiotis, C., Manetas, Y., & Psaras, G.K. (2006). Leaf and green stem anatomy of the drought deciduous Mediterranean shrub *Callicome villosa* (Poiret) Link. (Leguminosae). *Flora*, 201(2), 102–107. doi:10.1016/j.flora.2005.04.007
- Yücedağ, C., Sanders, J., Musah, M., & Gailing, O. (2019). Stomatal density in *Quercus petraea* and *Q. robur* natural populations in Northern Turkey. *Dendrobiology*, 81, 58–64. doi:10.12657/denbio.081.007
- Zhou, Z.K., Wilkinson, H., & Wu, Z.Y. (1995). Taxonomical and evolutionary implications of the leaf anatomy and architecture of *Quercus* L. subgenus *Quercus* from China. *Cathaya*, 7, 1–34.

Стаття надійшла до редакції 18.07.2024.

Стаття прийнята до друку 23.08.2024.

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' contribution:

Omelkovets T.S. – collection and analysis of literature, annotations, article writing;

Konovalova O.Yu. – research design, summary, correction of the article;

Shcherbakova O.F. – idea, collection and analysis of literature, conclusions, article writing;

Kalista M.S. – article writing and translation in English;

Hurtovenko I.O. – article writing;

Novosad K.V. – article writing.

Email address for corresponding with the authors: t.omelkovets@kmu.edu.ua

UDC 615.322:615.23/242:614.27

Liliia BUDNIAK

PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Liudmyla SLOBODIANIUK

PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: ID57211311669

Roman KOTSYUBA

PhD, Associate Professor, Department of Foreign Languages, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (kotsyuba@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-7027-9073

Oleksandra ALCHUK

PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirohova str., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018 (alchuk080481@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0998-6182

Olena SHKONDINA

PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Vinnytsya Pirogov Memorial Medical University, Pirohova str., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018 (alenushkavaleria@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-7719-2587

SCOPUS: 57204069049

Svitlana CHERNETSKA

PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (chernetska_sb@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5621-9584

To cite this article: Budniak L., Slobodianiuk L., Kotsyuba R., Alchuk O., Shkondina O., Chernetska S. (2024). Doslidzhennia asortymentu likarskykh zasobiv na roslynnoi osnovy dlia mistsevoho zastosuvannia v LOR-praktytsi ta stomatolohii [Study of the range of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 162–167, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-162>

STUDY OF THE RANGE OF PLANT-BASED DRUGS FOR LOCAL USE IN OTORHINOLARYNGOLOGY PRACTICE AND DENTISTRY

Actuality. The product policy of manufacturers of locally acting pharmaceutical products used in dentistry and otorhinolaryngology is based on studying the domestic pharmaceutical market, conducting a detailed analysis of the assortment of medicinal products with the aim of its constant updating, profitability, and searching for new high-profit medicinal products.

With each passing day, more attention is being paid to locally acting medicinal products that directly affect the pathogen of the disease and alleviate changes resulting from the course of the inflammatory process. Therefore, we conducted a marketing analysis of the domestic market of locally acting medicinal products used in dentistry and otorhinolaryngology.

The aim of research was to study the range of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry available on the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods of research. The study of the assortment of drugs was carried out according to the State register of medicines of Ukraine, the Regulatory and directive documents of the Ministry of health of Ukraine, the directory of medicines Compendium online, and online resources *Tabletki.ua* and *Apteki.ua*. Marketing, mathematical-statistical, graphical, and logical generalization methods were used in the study.

Research results and their discussion. As of February 2024, 106 trade names of medicinal products for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry, represented by 193 assortment positions, are registered on the pharmaceutical market of Ukraine. Among the studied medicinal products, domestically produced drugs predominate, accounting for 79.3%. The leaders among

domestic manufacturers of locally acting medicinal products used in dentistry and otorhinolaryngology practice are Viola Pharmaceutical Factory PJSC, Liktravy PJSC, and Lubnypharm PJSC. Among the importing countries, Germany leads in the nomenclature of the studied medicinal products (47%). The share of single-component medicinal products for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry is the largest, constituting 64.8%. The share of multi-component medicinal products is nearly half as much, at 33.7%. The number of two-component medicinal products is negligible.

Among the dosage forms of the studied medicinal products on the domestic pharmaceutical market, herbal raw materials predominate, accounting for 47%. These are domestically produced medicinal products. Among the dosage forms of foreign production, lozenges, solutions, and drops prevail. The leaders among medicinal plants in terms of frequency of use are *Eucalyptus globulus*, *Matricaria chamomilla*, *Calendula officinalis*, and *Salvia officinalis*.

Conclusion. The domestic pharmaceutical market for plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry was studied. Among the dosage forms of Ukrainian production, herbal raw materials dominate. Foreign manufacturers of plant-based drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry import lozenges, tablets, and pastilles to the Ukrainian pharmaceutical market. These forms are characterized by stable dosages, ease of use, long shelf life, and thus are convenient for many patients. Therefore, the development of such domestic plant-based dosage forms is relevant.

Key words: plant-based medicines, otorhinolaryngology practice, dentistry, domestic pharmaceutical market, dosage forms, medicinal plants.

Лілія БУДНЯК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (stoyko_li@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4869-1344

SCOPUS: 57211323941

Людмила СЛОБОДЯНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (husaklv@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0400-1305

SCOPUS: 57211311669

Роман КОЦЮБА

кандидат педагогічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри іноземних мов, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (kotsyuba@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-7027-9073

Олександра АЛЬЧУК

кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакологія, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018 (alchuk080481@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0998-6182

Олена ШКОНДИНА

кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018 (alenushkavaleria@gmail.com)

ORCID: 0009-0001-7719-2587

SCOPUS: 57204069049

Світлана Чернецька

доктор філософії, асистент закладу вищої освіти кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі 1, 46001, м. Тернопіль, Україна (chernetska_sb@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5621-9584

Бібліографічний опис статті: Будняк Л., Слободянюк Л., Коцюба Р., Альчук О., Шкондіна О., Чернецька С. (2024). Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в ЛОР-практиці та стоматології. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 162–167, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-162>

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ЛОР-ПРАКТИЦІ ТА СТОМАТОЛОГІЇ

Актуальність. Товарна політика виробників фармацевтичної продукції місцевої дії, яку застосовують у стоматології та ЛОР-практиці, базується на вивченні вітчизняного фармацевтичного ринку, детальному аналізі асортименту лікарських засобів із метою його постійного оновлення, рентабельності, пошуку нових високоприбуткових лікарських засобів.

Із кожним днем усе частіше приділяється увага лікарським засобам місцевої дії, які безпосередньо впливають на збудника захворювання та усувають зміни, які виникають унаслідок перебігу запального процесу. Тому нами проведено маркетинговий аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів місцевої дії, які застосовують у стоматології та ЛОР-практиці.

Мета дослідження – вивчити асортимент лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в ЛОР-практиці та стоматології, представлених на фармацевтичному ринку України.

Матеріал і методи. Вивчення асортименту лікарських засобів проводили за Державним реєстром лікарських засобів України, нормативними та директивними документами МОЗ України, довідником лікарських засобів Компендіум онлайн та Інтернет-ресурсами Tabletki.ua та Artekі.ua. Маркетинговий, математико-статистичний, графічний методи та метод логічного узагальнення було використано у ході дослідження.

Результати дослідження. Станом на лютий 2024 р. на фармацевтичному ринку України зареєстровано 106 торгових назв лікарських засобів для місцевого застосування в ЛОР-практиці та стоматології, які представлені 193 асортиментними позиціями. Серед досліджуваних лікарських засобів переважають лікарські засоби вітчизняного виробництва, частка яких становить 79,3%. Лідерами серед вітчизняних виробників лікарських засобів, які застосовують місцево в стоматології та ЛОР-практиці, є ПАТ «Фармацевтична фабрика «Віола», ПАТ «Ліктрави», ПАТ «Лубнифарм». Серед країн-імпортерів за номенклатурою досліджуваних лікарських засобів лідирує Німеччина (47%). Частка однокомпонентних лікарських засобів для місцевого застосування в ЛОР-практиці та стоматології є найбільшою та становить 64,8%. Майже вдвічі менша частка багатокомпонентних лікарських засобів, яка становить 33,7%. Кількість двокомпонентних лікарських засобів незначна. Серед лікарських форм на вітчизняному фармацевтичному ринку досліджуваних лікарських засобів переважає лікарська рослинна сировина, яка становить 47%. Це лікарські засоби вітчизняного виробництва. Серед лікарських форм іноземного виробництва переважають пастилки, розчини та краплі. Лідерами серед лікарських рослин за частотою їх використання є евкالیпт звичайний, ромашка лікарська, календула лікарська та шавлія лікарська.

Висновок. Досліджено вітчизняний фармацевтичний ринок лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в ЛОР-практиці та стоматології. Серед лікарських форм українського виробництва домінує лікарська рослинна сировина. Іноземні виробники лікарських засобів на рослинній основі, що застосовують у ЛОР-практиці та стоматології місцево, імпортують на український фармацевтичний ринок льодяники, таблетки та пастилки, що характеризуються стабільністю дозування, простотою застосування, тривалим терміном зберігання, завдяки чому є зручними для багатьох пацієнтів. Тому розроблення таких вітчизняних лікарських форм на рослинній основі є актуальною.

Ключові слова: лікарські засоби на рослинній основі, ЛОР-практика, стоматологія, вітчизняний фармацевтичний ринок, країни-виробники, лікарські форми, лікарські рослини.

Introduction. Topicality. In 2019, about 3.5 billion people worldwide were affected by oral diseases, making them the most widespread among over 300 diseases and conditions affecting humanity. Oral diseases have been dominant globally since 1990. According to the World Health Organization (WHO), approximately 50% of the global population suffers from various forms of oral diseases. Consequently, in November 2022, WHO published the Global Oral Health Status Report. This report aims to promote and achieve universal health coverage for oral health by 2030. The first of its kind, the report intends to foster discussions and implement policy reforms at national and international levels among WHO's 194 member countries. Importantly, the report presents the first-ever oral health profile with critical data on the oral health status of each WHO member state. Besides the five main diseases (severe periodontal disease, edentulism, caries of permanent and deciduous teeth, oral cavity and lip cancer), many other diseases and conditions are significant for oral health, including oral mucosa diseases (WHO, <https://www.who.int/data/gho/data/themes/oral-health-data-portal>; Peres, 2019;

Osuh, 2022; communitymedicine4all, <https://communitymedicine4all.wordpress.com/2022/11/19/>).

When assessing local changes and considering the overall manifestations of the disease, treatment should be comprehensive. It should target the etiological factor, have a local impact on the oral mucosa, and improve the body's general reparative and immunobiological properties. However, increasing attention is being given to local agents that directly affect the pathogen and address changes caused by the inflammatory process. It is crucial for the drug to release in the oral cavity from its dosage form, providing anti-inflammatory, antibacterial, and antifungal effects. Such effects can be provided by plant-based drugs, which have the advantage over synthetic ones in that they rarely cause side effects, are well-tolerated regardless of the patient's age, and can be used for extended periods (Budniak, 2021 a, b, Marchyshyn, 2021, Slobodianiuk, 2021). The complex of substances contained in plants determines the polyvalence of their action (Slobodianiuk, 2022). Therefore, the study of the pharmaceutical market for plant-based drugs for use in dentistry and otorhinolaryngology practice is relevant.

The purpose of the study is to investigate the assortment of plant-based medicines for local use in otorhinolaryngology and dentistry presented on the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods of the study. The objects of the study were the State register of medicines of Ukraine (State register of medicines of Ukraine, <http://www.drlz.com.ua>), the Compendium online medicines directory (Compendium, <https://compendium.com.ua>), the Equivalence reference book of medicines (Equivalence reference book of medicines, <https://rx.ua/>), Regulatory and directive documents of the Ministry of health of Ukraine on registered medicines in Ukraine (Regulatory and directive documents of the Ministry of health of Ukraine, <https://mozdocs.kiev.ua/>), the State formulary of medicines (State formulary of medicines, <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>), and internet resources for searching medicines in Ukraine – Apteki.ua and Tabletki.ua (Tabletki.ua, <https://tabletki.ua/uk/>; Apteki.ua, <https://apteki.ua/uk/>). In the analysis of the domestic pharmaceutical market, various methods were used, namely: logical generalization, marketing, mathematical, and graphical methods. The obtained data were systematized and presented in the form of diagrams with explanations and conclusions.

Results and discussion. According to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system, the analyzed medicines used for local application in otorhinolaryngology and dentistry belong to the following groups: A01A D “Other medicines for local oral treatment”, A15 “Medicines of Appetite Stimulants”, A16A X “Various medicines affecting the digestive system and metabolism”, D03A X “Various healing medicines”, D08A X “Other antiseptics and disinfectants”, D11A X “Other dermatological medicines”, R02A “Throat medicines”, R05X “Other cold and cough medicines” (Compendium, <https://compendium.com.ua>).

As of February 2024, there are 106 trade names of herbal medicines registered in Ukraine for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry, represented by 193 assortment positions.

The Ukrainian pharmaceutical market of herbal medicinal products for local use in dentistry and otorhinolaryngology practice is represented by domestically manufactured drugs (79.3%) and foreign-made ones (20.7%) (fig. 1).

Among Ukrainian manufacturers of herbal drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry, represented in the domestic pharmaceutical market, the leaders in the nomenclature of medicinal products are Viola Pharmaceutical Factory PJSC (22.2%), Liktravy PJSC (21.6%), and Lubnypharm PJSC (18.3%). Their share in the domestic market exceeds 60%. The share of the other twelve domestic manufacturing companies is 37.9%.

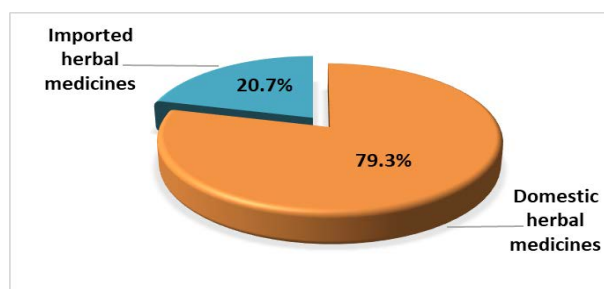


Fig. 1. Diagram of the ratio of foreign-made ones and domestic herbal medicines for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry

Medicines for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry are supplied to the Ukrainian market by manufacturing companies from seven countries of the world, namely Poland, Germany, France, India, Austria, Pakistan, and the United Kingdom (Fig. 2). Using data from the State register of medicines, the share of each producing country for the studied medicinal products was established. The leader among foreign countries producing herbal medicines for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry is Germany (47%). The share of such producing countries as Austria, Poland and India is almost three times smaller and amounts to 13%, 12% and 12%, respectively.

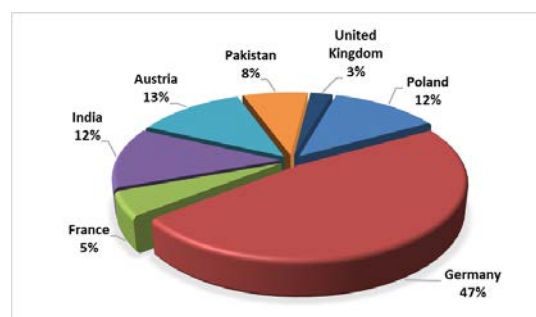


Fig. 2. Diagram of the distribution of foreign countries producing herbal medicines for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry

The studied medicines, based on the number of components they contain, were divided into multi-component, two-component, and single-component categories. Among them, single-component medicines accounted for 64.8% of the total number of herbal medicines for local use in dentistry and otorhinolaryngology practice (Fig. 3). The share of multi-component medicinal products is 1.9 times smaller, constituting 33.7%. Two-component medicinal products are a minor segment among the studied medicines, comprising only 1.5%.

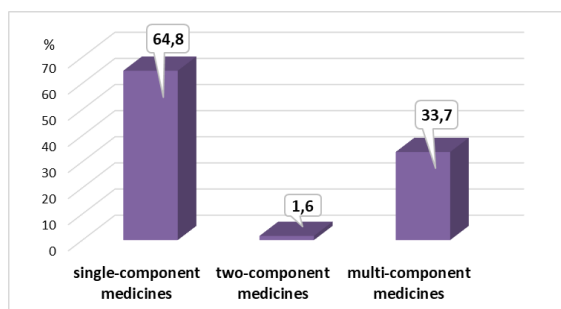


Fig. 3. Diagram of the ratio of herbal medicines for local use in dentistry and otorhinolaryngology practice

The studied herbal medicinal products are presented in various dosage forms on the pharmaceutical market of Ukraine. About half of the drugs are in the form of herbal raw materials (collections, leaves, rhizomes, herbs, bark, roots, teas), accounting for 47%. The share of tinctures is 3.6 times smaller, making up 13%. The shares of dosage forms such as sprays, solutions, lozenges, and tablets are smaller, accounting for 7%, 6%, 6%, and 5% respectively. The share of other dosage forms, including drops, liquid, syrup, gel, aerosol, pastilles, ointment, liquid extract, and granules, is only 16%.

A marketing study was also conducted on medicinal plants used as herbal raw materials, extracts, and oils in herbal preparations for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry. The leaders among medicinal plants in terms of usage frequency are *Eucalyptus viminalis*, *Calendula officinalis*, *Matricaria chamomilla*, and *Salvia officinalis*. These are predominantly packaged as herbal raw materials and/or prepared as tinctures. *Acorus calamus* is found in 15 product positions, *Quercus robur* L. in 13, *Arctium lappa* L. in 12, and *Hypericum perforatum* L. in 10. The remaining plants are found in fewer product positions. These include *Phytolacca americana* L., *Myristica fragrans*, *Pinus mugo*, *Mentha piperita*, *Glycyrrhiza glabra* L., *Tilia cordata* Mill., *Althaea officinalis*, *Arnica montana*, *Thymus vulgaris*, *Atropa belladonna*,

Capsicum annuum, *Guaiacum officinale*, *Achillea millefolium*, *Valeriana officinalis* L., *Hyssopus officinalis* L., *Luffa aegyptiaca*, *Euphorbia resinifera*, *Pulsatilla pratensis*, *Potentilla erecta* L., *Piper longum*, *Viola odorata*, *Adhatoda vasica*, *Cetraria islandica*, *Brassica nigra*, *Berberis vulgaris* L., *Helianthus annuus* L., *Pimpinella anisum*, *Urtica dioica* L., *Sophora japonica*, *Zingiber officinale*, *Chelidonium majus* L., and *Rosa canina* L.

Conclusions

1. As of February 2024, there are 106 trade names of herbal drugs for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry on the domestic pharmaceutical market.

2. An analysis of the product range showed that domestically produced medicinal products predominate, with a share of 79.3%. The leaders among domestic producers of the studied medicinal products are Viola Pharmaceutical Factory PJSC, Liktravy PJSC, and Lubnypharm PJSC. Among the countries importing herbal medicinal products for local use in dentistry and otorhinolaryngology practice, Germany leads in the nomenclature of medicinal products (47%). The share of single-component products for local use in otorhinolaryngology practice and dentistry is the largest, at 64.8%. On the domestic pharmaceutical market of the studied herbal medicinal products, herbal raw materials dominate among dosage forms, accounting for 47%. These are domestically produced medicinal products. Among the dosage forms of the studied foreign-made medicinal products, lozenges, solutions, and drops dominate. The leaders among medicinal plants in terms of usage frequency are *Eucalyptus viminalis*, *Matricaria chamomilla*, *Calendula officinalis*, and *Salvia officinalis*.

3. Lozenges, pastilles, and tablets are usually characterized by stable dosing, longer shelf life, ease of use, and the possibility of potentiating effects, making them preferred by patients. Therefore, the production of such domestic dosage forms based on herbal raw materials is relevant.

BIBLIOGRAPHY

- Apteki.ua. URL: <https://apteki.ua/uk> (дата звернення: 20.01.2024).
- Budniak L., Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Ilashchuk P (2021a) Determination of polysaccharides in *Gentiana cruciata* L. herb. *Pharmacologyonline*, 2, 1473–1479.
- Budniak L., Slobodianiuk L., Marchyshyn S., Parashchuk E. (2021b) Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). *Pharmacology online*, 2, 1374–1382.
- Communitymedicine4all. URL: <https://communitymedicine4all.wordpress.com/2022/11/19/> (дата звернення: 20.01.2024).
- Demchuk M. B., Ivashkiv Y. I., Hroshovi T. A. (2012). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh preparativ i zasobiv likovalnoi kosmetyky, shocho vykorystovuiutsia pry zovnishnii korektsii alopetsii. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 3(72), 23–25.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua> (дата звернення: 20.01.2024).
- Державний експертний центр МОЗ України. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів. URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua> (дата звернення: 20.01.2024).
- Довідник еквівалентності лікарських засобів. URL: <https://rx.ua/> (дата звернення: 20.01.2024).
- Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. URL: <https://reliefweb.int/report/world/global-oral-health-status-report-towards-universal-health-coverage-oral-health-2030> (дата звернення: 20.01.2024).
- Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 20.01.2024).

Marchyshyn S, Slobodianiuk L, Budniak L, Ivasiuk I. Hypoglycemic effect of *Cyperus esculentus* L. tubers extract. *Pharmacologyonline 2*: 2021. 1383–1392.

Нормативно-директивні документи МОЗ України. Відтворено з <https://mozdocs.kiev.ua/> (дата звернення: 20.01.2024).

Osuh M. E., Oke G. A., Lilford R. J., Owoaje E., Harris B., Taiwo, O. J., Yeboah G., Abiona T., Watson S. I., Hemming K., Quinn L., Chen Y. F. Prevalence and determinants of oral health conditions and treatment needs among slum and non-slum urban residents: Evidence from Nigeria. *PLOS global public health*, 2022. 2(4), e0000297. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000297>

Peres M. A., Macpherson L. M. D., Weyant R. J., Daly B., Venturelli R., Mathur M. R., Listl S., Celeste R. K., Guarnizo-Herreño C. C., Kearns C., Benzian H., Allison P., Watt R. G. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet (London, England)*, 2019, 394 (10194), 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)

Slobodianiuk L, Budniak L, Feshchenko H, Sverstiuk A, Palaniza Y Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*, 2022. 69(1): 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>

Slobodianiuk L, Budniak L, Marchyshyn S, Kostyshyn L, Ezhned M Determination of amino acids content of the *Tagetes lucida* Cav. by GC/MS. *Pharmacia*, 2021, 68(4): 859–867. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e73325>

Tabletki.ua. URL: <https://tabletki.ua/uk/> (дата звернення: 20.01.2024).

WHO. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/oral-health-data-portal> (дата звернення: 20.01.2024).

REFERENCES

Apteki.ua. Retrieved from: <https://apteki.ua/uk>

Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., & Ilashchuk, P (2021a). Determination of polysaccharides in *Gentiana cruciata* L. herb. *Pharmacologyonline*, 2, 1473–1479.

Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., & Parashchuk, E. (2021b). Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). *Pharmacology online*, 2, 1374–1382.

Communitymedicine4all. Retrieved from: <https://communitymedicine4all.wordpress.com/2022/11/19/>

Demchuk, M. B., Ivashkiv, Y. I., & Hroshovyi, T. A. (2012). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh preparativ i zasobiv likuvanoi kosmetyky, shcho vykorystovuiutsia pry zovnishnii korektsii alopetsii. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 3(72), 23–25.

Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Chynnyi vypusk Derzhavnogo formuliara likarskykh zasobiv. (State formulary of medicines) (in Ukrainian). Retrieved from: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua> (in Ukrainian).

Dovidnyk ekvivalentnosti likarskykh zasobiv [Equivalence reference book of medicines]. Retrieved from: <https://rx.ua/> (in Ukrainian).

Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Retrieved from: <https://reliefweb.int/report/world/global-oral-health-status-report-towards-universal-health-coverage-oral-health-2030>

Kompendium. Likarski preparaty [Compendium. Medicines]. (Ukr). Retrieved from: <https://compendium.com.ua>

Marchyshyn, S, Slobodianiuk, L, Budniak, L, & Ivasiuk, I (2021). Hypoglycemic effect of *Cyperus esculentus* L. tubers extract. *Pharmacologyonline 2*: 1383–1392.

Normatyvno-dyrektyvni dokumenty Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy [Regulatory and directive documents of the Ministry of health of Ukraine]. Retrieved from: <https://mozdocs.kiev.ua/> (in Ukrainian).

Osuh, M. E., Oke, G. A., Lilford, R. J., Owoaje, E., Harris, B., Taiwo, O. J., Yeboah, G., Abiona, T., Watson, S. I., Hemming, K., Quinn, L., & Chen, Y. F. (2022). Prevalence and determinants of oral health conditions and treatment needs among slum and non-slum urban residents: Evidence from Nigeria. *PLOS global public health*, 2(4), e0000297. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000297>

Peres, M. A., Macpherson, L. M. D., Weyant, R. J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M. R., Listl, S., Celeste, R. K., Guarnizo-Herreño, C. C., Kearns, C., Benzian, H., Allison, P., & Watt, R. G. (2019). Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet (London, England)*, 394(10194), 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)

Slobodianiuk, L, Budniak, L, Feshchenko, H, Sverstiuk, A, & Palaniza, Y (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia* 69(1): 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>

Slobodianiuk, L, Budniak, L, Marchyshyn, S, Kostyshyn, L, & Ezhned, M (2021). Determination of amino acids content of the *Tagetes lucida* Cav. by GC/MS. *Pharmacia* 68(4): 859–867. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e73325>

Tabletki.ua. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/>

WHO. Retrieved from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/oral-health-data-portal>

Стаття надійшла до редакції 24.05.2024.

Стаття прийнята до друку 23.07.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Budniak L. – idea, research design, experiment, article correction, summary, conclusions;

Slobodianiuk L. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Kotsyuba R. – collection and analysis of literature, experiment, participation in writing the article;

Alchuk O. – collection and analysis of literature, participation in writing the article;

Shkondina O. – conclusions, summary, participation in writing the article.

Chernetska S. – collection and analysis of literature, participation in writing the article.

Електронна адреса для листування з авторами:

stoyko_li@tdmu.edu.ua

УДК 615.07(075.8)

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (elena_www@ukr.net) **ORCID:** 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Руслан МЕЛЕШКО

кандидат біологічних наук, асистент кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (rata8376@ukr.net)

Бібліографічний опис статті: Вельчинська О., Ніженковська І., Мелешко Р. (2024). Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 168–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ МЕТОДОМ ВЕРХ АЛКАЛОЇДУ ПАКЛІТАКСЕЛУ

Актуальність. Серйозним недоліком фармацевтичного аналізу лікарських засобів із діючою активною речовиною природного походження є відсутність багатьох параметрів їх стандартизації. Аналіз ЛЗРП потребує стандартизованих методів – інструментарію для визначення їх ідентичності, чистоти та якості, які повинні відповідати вимогам GLP та GMP. Паклітаксел (таксол) – це найвідоміший дієтерпеноїд таксану, є протипухлинним препаратом природного походження, який використовують у медичній практиці під час лікування пухлин молочної залози, легень і яєчників. Державна Фармакопея України (ДФУ) не регламентує аналіз субстанції паклітакселу. Супровідні речовини у складі субстанції паклітакселу за рекомендаціями Європейської Фармакопеї (Eur.Ph.) аналізують тільки за допомогою методу рідинної хроматографії (РХ). Хімічна структура таксанів є складною поліциклічною, молекули якої знаходяться у різних таутомерних модифікаціях. Під час хроматографування під впливом різних чинників (агресивні реагенти, висока температура) молекули таксанів можуть підлягати хімічній деградації, що необхідно враховувати під час розробки хроматографічних умов. Тому, імплементація у фармацевтичний аналіз таксанів сучасного та високочутливого методу ВЕРХ залишається актуальною, оскільки від якості субстанції та лікарських засобів, які виготовлено на її основі, залежать здоров'я та життя онкологічних хворих.

Мета дослідження – адаптація з можливою модифікацією хроматографічних умов та методик дослідження методом ВЕРХ для підтвердження якості субстанції паклітакселу.

Матеріал і методи. Зразки субстанції паклітакселу, фармакопейні стандартні зразки ДФУ паклітакселу та паклітакселу супровідної домішки В з концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл, відповідно; ВЕРХ, хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ-детектуванням, комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Результати дослідження. Проведено не описане в доступній літературі експериментальне дослідження субстанції паклітакселу методом ВЕРХ, а саме: адаптовано з відповідними модифікаціями умови хроматографування субстанції паклітакселу – модифіковано рухомі фази та співвідношення розчинників: фаза А – ацетонітрил R – вода для хроматографування R, (2:3, V/V), фаза В – ацетонітрил R; удосконалено та адаптовано методики дослідження з використанням базових методик для РХ за Eur.Ph. з використанням у дослідженнях стандартних зразків ДФУ, а саме, підібрано концентрації розчинів зразків – 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл. Виявлено три не регламентовані Eur.Ph. супутні речовини – неспецифіковані домішки у складі випробовуваного зразку субстанції паклітакселу.

Висновок. За результатами експериментального дослідження методом ВЕРХ субстанції паклітакселу – речовини складної поліциклічної структури, знайдено три неспецифіковані домішки, які досить важко виявляються методом РХ, що вказує на нагальну потребу в імплементації методу ВЕРХ як високоселективного та високотехнологічного методу в практику фармацевтичного аналізу таксанів.

Ключові слова: паклітаксел, таксол, таксани, ВЕРХ, неспецифіковані домішки.

Olena WELCHINSKA

Doctor of Pharmacy, Professor at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (elena_wwu@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Iryna NIZHENKOVSKA

Doctor of Medicine, Professor, Head at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Ruslan MELESHKO

PhD, assistant at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (rama8376@ukr.net)

To cite this article: Welchinska O., Nizhenkovska I., Meleshko R. (2024). Suchasni pidkhody do farmatsevtichnoho analizu metodom VERKH alkaloyidu paklitakselu [Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 168–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>

**MODERN APPROACHES TO THE PHARMACEUTICAL ANALYSIS
BY HPLC OF PACLITAXEL ALKALOID**

Actuality. A serious drawback of the pharmaceutical analysis of medicinal products of plant origin (MPPO) is the lack of many parameters of their standardization. The analysis of MPPO requires standardized methods – tools for determining their identity, purity and quality, which must meet the requirements of GLP and GMP. Paclitaxel (Taxol) is the most famous diterpenoid taxane, an antitumor drug of natural origin, which is used in medical practice in the treatment of breast, lung, and ovarian tumors. The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) does not regulate the analysis of the paclitaxel substance. Accompanying substances in the paclitaxel substance according to the recommendations of the European Pharmacopoeia (Eur.Ph.) are analyzed only using the method of liquid chromatography (LC). The chemical structure of taxanes is complex polycyclic, the molecules of which are in various tautomeric modifications. During chromatography under the influence of various factors (aggressive reagents, high temperature), taxane molecules may undergo chemical degradation, which must be taken into account when developing chromatographic conditions. Therefore, the implementation of a modern and highly sensitive HPLC method in the pharmaceutical analysis of taxanes remains relevant, since the health and life of oncology patients depend on the quality of the substance and medicines made on its basis.

The purpose of the study is adaptation with possible modification of chromatographic conditions and research methods by HPLC to confirm the quality of the paclitaxel substance.

Material and methods. Paclitaxel substance samples, pharmacopoeial standard SPU samples of paclitaxel and paclitaxel accompanying impurity B with concentrations of 1.2 mg/ml and 0.006 mg/ml, respectively; HPLC, Agilent 1260 Infinity II chromatograph with UV detection, computer analysis by OpenLab CDS program.

Research results. An experimental study of the paclitaxel substance by the HPLC method, not described in the available literature, was carried out, namely: the chromatographic conditions of the paclitaxel substance were adapted with appropriate modifications – the mobile phases and the ratio of solvents were modified: phase A – acetonitrile R – water for chromatography R, (2:3, V/ V), phase B – acetonitrile R; research methods have been improved and adapted using the basic methods for LC according to Eur.Ph. with the use of standard SPU samples in the research, namely, the concentrations of the sample solutions were selected – 1.2 mg/ml and 0.006 mg/ml. 3 unregulated Eur.Ph. accompanying substances – unspecified impurities in the composition of the test sample of the paclitaxel substance.

Conclusion. According to the results of an experimental study by the HPLC method of paclitaxel substance – a substance with a complex polycyclic structure, 3 unspecified impurities were found, which are quite difficult to detect by the LC method, which indicates an urgent need to implement the HPLC method as a highly selective and high-tech method in the practice of pharmaceutical analysis of taxanes.

Key words: paclitaxel, taxol, taxanes, HPLC, unspecified impurities.

Вступ. Актуальність. Лікарські рослини та фітопрепарати становлять величезну частину фармацевтичного ринку. Серйозним недоліком є відсутність багатьох параметрів стандартизації лікарських засобів рослинного походження. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підкреслює необхідність гарантії контролю якості лікарських рослинних засобів шляхом використання відповідних параметрів і принципів.

Стандартизація натуральних продуктів рослинного походження – це шлях до розроблення та рекомендації багатьох еталонних показників і параметрів, невід'ємних атрибутів, переконливих суб'єктивних та кількісних якостей, які надають підтвердження цінності лікарських засобів рослинного походження. Відсутність ціннісних стандартів аналізу ЛЗРП призвела до прояву побічних ефектів – від легких до сер-

йозних: цитотоксичність, некроз печінки з розвитком печінкової енцефалопатії тощо (Walker, 1993, 6–10). Таким чином, ЛЗРП потребують інструментів для визначення ідентичності, чистоти та якості, а інструменти мають бути технічно достатніми, економічно ефективними відповідно до вимог GMP (Sylvester et al., 2019, 19–20). Раніше нами створено та досліджено біологічно активні субстанції з біологічною компонентою – бактеріальними лектинами, аналіз яких виконувати досить складно через відсутність стандартизованих методів аналізу (Welchinskaya et al., 2003, 20–25; Welchinskaya et al., 1999, 243–248).

Визначення важких металів, пестицидів, мікробного забруднення, радіоактивного опромінення у складі ЛЗРП потребують визначень: фармакогностичні параметри, фізико-хімічні параметри сумішей та фітосубстанцій, мікробіологічні тести та хроматографічне дослідження (*ТШХ, ВЕРХ, ВЕТШХ, ГХ, УФ, ІЧ, ІЧ–Fourier-transforms, ААС, РХ-МС, ГХ-МС* тощо). Субстанція паклітакселу широко використовується як активна діюча речовина протипухлинних агентів. ДФУ не регламентує аналіз паклітакселу, однак стандартизовані методи аналізу цієї речовини описано у Eur.Ph. (ДФУ, 2014; Eur.Ph., 2019, 3469–3473). Супровідні речовини у складі субстанції паклітакселу за рекомендаціями Eur.Ph. аналізують за допомогою методу *РХ*. Лікарські засоби, які містять таксани, виявляють певну кількість небажаних ефектів: ураження імунної та нервової систем, нейropенія, анемія, крововиливи тощо (Han et al., 2023, 2131–2138; Wang et al., 2020, 10719–10727; Hao et al., 2023, 12383–12393; Hu et al., 2020, 5910–5953).

Паклітаксел (таксол) – це найвідоміший дитерпеноїд таксану, протипухлинний препарат природного походження, який використовується у медичній практиці під час лікування пухлин молочної залози, легень і яєчників.

Молекула паклітакселу характеризується унікальною структурною особливістю – це надзвичайно напружена трициклічна система (А, В, С) з біциклоундекановим фрагментом (А, В) із подвійним зв'язком та напругою у положеннях 1, 3, 5 циклів, яка містить 11 стереоцентрів, із них сім є суміжними хіральними центрами.

Особливість будови молекулярного каркасу паклітакселу робить його дуже складною синтетичною мішенню. За допомогою двофазного синтезу були отримані терпени: інгенол, форбол і тапсигаргін. Також отримано результати окиснення терпенових каркасів уабаїну, бетулінової кислоти і поліоксигенованих прегнанів (Min et al., 2023, 4934–4971; Kanda et al., 2020, 10293–10320; Kanda et al., 2020, 10526–10533). Загальний синтез таксолу реалізовано методом 28-ступеневого синтезу шляхом міжмолекулярного радикального сполучання та циклізації при каталізі Pd (Watanabe et al., 2023, 25894–25902). До загальних синтетичних підходів конструювання

циклічних ядер таксанів можна віднести уніфікований енантіоспецифічний метод із монотерпеноїду (S)-карвону. Завдяки стратегії ремодельовання скаффолду молекули, яка включає дивергентну реорганізацію та конвергентне з'єднання двох фрагментів із карвону, відбувається розщеплення С–С зв'язку при каталізі Pd. Метод дивергентного монотерпеноїдного ремодельовання та з'єднання конвергентних фрагментів до дитерпеноїдного синтезу відкриває доступ до структурно різномірних таксанових ядер (Perea et al., 2022, 21398–21407; Hu et al., 2021, 17862–17870; El-Mansy et al., 2021, 110–137).

Нове похідне оксетану при каталізі Ag стало вихідним продуктом для створення тетрациклічного каркасу паклітакселу (Iiyama et al., 2022, 202–206; Matoba, 2018, 7554–7557; Hu et al., 2018, 5905–5909). Для молекул таксанових дитерпенів описано 11 різних молекулярних скаффолдів (каркасів), які утворюються за рахунок перегрупувань, фрагментацій, трансанулярних утворень С–С зв'язків «класичного таксанового ядра». Лише п'ять каркасів належать до циклотаксанів. Їхньою характерною структурною особливістю є різні типи та кількість трансанулярних С–С зв'язків у каркасі таксану. Синтез цих 5-ти каркасів є найскладнішим, а деякі етапи синтезу технічно неможливі для реалізації у лабораторних умовах. Спорідненість складних таксанів і таксолу робить їх важливими для створення протипухлинних лікарських засобів (Schneider et al., 2021, 2347–2360).

Оскільки паклітаксел відноситься до оптично активних таксанів, можна передбачити присутність у складі субстанції паклітакселу оптичних ізомерів, побічних продуктів синтезу, споріднених речовин та продуктів деградації їхніх молекул. Хімічна структура таксанів є складною, під час хроматографування під впливом різних чинників (агресивні реагенти, висока температура) молекули можуть *підлягати хімічній деградації*. Цей чинник також необхідно враховувати під час підбору хроматографічних умов.

Використання у фармацевтичному аналізі таксанів сучасного та високочутливого методу *ВЕРХ залишається актуальним*, оскільки субстанція є складною хімічною сумішшю, чистота та якість якої необхідні для якісного й ефективного лікування онкологічних хворих.

Мета дослідження – адаптація з можливою модифікацією хроматографічних умов та методик дослідження методом *ВЕРХ* для підтвердження якості субстанції паклітакселу.

Матеріали та методи дослідження. Випробувальні зразки субстанції паклітакселу, фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклітакселу, фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклітакселу супровідної домішки В із концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл, відповідно; метод *ВЕРХ*, хроматограф

Agilent 1260 Infinity II з УФ-детектуванням, комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Результати дослідження та їх обговорення. Eur.Ph. регламентує методи аналізу чистоти та вміст супровідних речовин субстанції паклітакселу методом *PX* (Eur.Ph., 2019, 3469–3473). Методи дослідження розроблено з урахуванням природи отриманого паклітакселу – ізольованого із природних джерел або отриманого ферментацією або напівсинтетичним процесом. Тестові та референтні розчини досліджуваної субстанції готують в ацетонітрилі. Детектування виконується при 227 нм УФ-спектрофотометричним методом. Рухомі фази: фаза А – метанол *RI*, вода для хроматографування *R* (20:80, V/V); фаза В: метанол *RI*, ацетонітрил для хроматографування *R* (20:80, V/V). У складі субстанції паклітакселу, отриманої із натуральних джерел або ферментацією, Eur.Ph. допускається 11 специфікованих та неспецифікованих домішок із лімітованим вмістом: А, В, С, D, Е, F, Н, О, Р, Q та R (Е, R – 0,5%; А, В – 0,4%; С – 0,3%; D, Р, Q – 0,2%; F – 0,1%). Для неспецифікованих домішок встановлено ліміт 0,10%. У складі субстанції паклітакселу, отриманої напівсинтетичним методом, допускається 10 домішок А, В, С, D, Е, F, О, Р, О та R (А – 0,7%; L – 0,5%; Е – 0,4%; Н, J, М – 0,4%). Обов'язковим є виявлення домішки А – (2,О-дебензоіл-2-О-тиглоїд-паклітаксел), домішки В – цефаломанін, домішки С – паклітаксел С, домішки D – 7-епі-цефаломанін та домішки Е – 7-епі-паклітаксел. Супровідні речовини представлено заміщеними цефаломанінами або паклітакселами -діацетил-, ацетил- та з іншими модифікаціями, які утворюються під час синтезу або деградації вихідних молекул. Нами проведено не описане в доступній літературі експериментальне дослідження субстанції паклітакселу методом *ВЕРХ*. Комп'ютерний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою програми OpenLab CDS.

Умови хроматографування: температура колонки – 35°С, потік – 1,2 мл/хв, об'єм інжекції – 20 мкл, час хроматографування – 76 хв. УФ детектування виконували при 227 нм.

Для виконання аналізу субстанції паклітакселу методом *ВЕРХ* запропоновано склад рухомих фаз: *рухома фаза А:* ацетонітрил *R* – вода для хроматографування *R*, (2:3, V/V), *рухома фаза В:* ацетонітрил *R*. Розведення рухомих фаз А та В, а також, градієнти представлено в табл. 1.

Розчини субстанції паклітакселу (стандартний та досліджуваний) готували у ацетонітрилі *R* з концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл.

Методика приготування випробовуваного розчину порівняння. Розчиняли у ацетонітрилі фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклітакселу та фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклі-

такселу супровідної домішки В з концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл, відповідно.

Методика приготування випробовуваного розчину. Розчиняли у ацетонітрилі субстанцію паклітакселу у концентрації 1,2 мг/мл.

Під час дослідження стандартного зразку паклітакселу та стандартного зразку специфікованої домішки В отримано такі результати (табл. 2).

На рис. 1 представлено хроматограму стандартних зразків субстанції паклітакселу ($R_t=19,745$ хв) та специфікованої домішки В – 10-деацетил-7-епі-паклітаксел ($R_t=16,010$ хв), отриману методом *ВЕРХ*

Таблиця 1

Градієнти

Час	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0	100	0
26	100	0
66	17	83
67	100	0
75	100	0

Таблиця 2

Хроматографічні характеристики стандартних зразків паклітакселу та специфікованої домішки В (ВЕРХ)

	Стандартний розчин				R (≥1.2)
	Домішка В		Паклітаксел		
	RT	Area	RT	Area	
	16,010	42,730	19,745	18784,383	4,0
	16,018	42,962	19,757	18802,191	4,0
	16,026	42,770	19,767	18817,055	4,0
	16,034	42,863	19,776	18814,965	4,0
	16,045	42,691	19,787	18837,192	4,0
	16,051	42,875	19,795	18847,305	4,0
Середнє	16,031	42,815	19,771	18817,182	4,0
SD	0,016	0,102	0,019	22,861	
RSD(≤2.0%)	0,10%	0,24%	0,09%	0,12%	

Примітки: – *RT* – час утримування; – *Area* – площа піку; – *R* – коефіцієнт сповільнення, частка аналіту в рухомій фазі; – *SD* – стандартне відхилення; – *RSD* – відносне стандартне відхилення площі піку аналіту як критерію

Під час дослідження методом *ВЕРХ* наданого зразка субстанції паклітакселу у її складі виявлено чотири домішки супутніх речовин: *Домішка Баккатин III*, *Домішка Етиловий етер*, *Домішка 10-Деацетил-паклітаксел*, *Домішка 7-Епі-паклітаксел*; три неспецифіковані домішки: *Домішка I*, *Домішка II*, *Домішка III* (табл. 3).

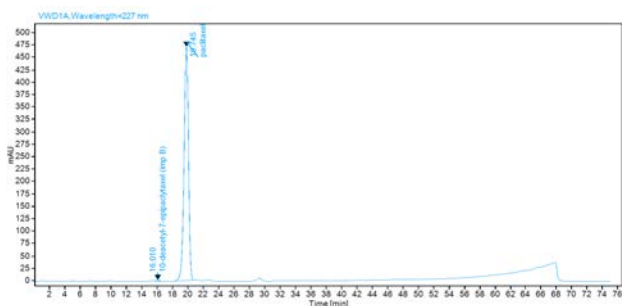
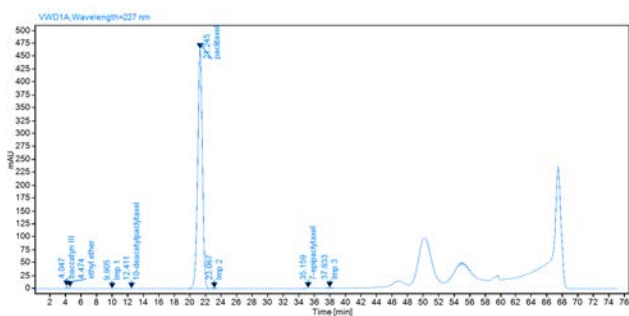


Рис. 1. Хроматограма стандартного зразку паклітакселу (Rt=19,745 хв) та домішки В–10-деацетил-7-епі-паклітакселу (Rt=16,010 хв)

Рис. 2. Хроматограма випробувальної субстанції паклітакселу (Rt=21,245 хв) з домішками: Баккатин III (Rt=4,047 хв), Етиловий етер (Rt=4,474 хв), 10-Деацетил-паклітаксел (Rt=12,411 хв), 7-Епі-паклітаксел (Rt=35,159 хв); неспецифікованими домішками: I (Rt=9,905 хв), II (Rt=23,067 хв), III (Rt=37,933 хв)



На рис. 2 представлено хроматограму досліджуваного зразку субстанції паклітакселу (Rt=21,245 хв) зі специфікованими та неспецифікованими домішками

Висновки

Метод *ВЕРХ* посідає важливе місце для дослідження якості фармацевтичних композицій та має значні переваги над іншими інструментальними методами: точність, швидкість, ретельність аналізу. Нами адаптовано умови хроматографічного дослідження методом *ВЕРХ* субстанції паклітакселу, а саме: модифіковано рухомі фази та співвідношення розчинників: фаза А – ацетонітрил R–вода для хроматографування R,(2:3, V/V), фаза В – ацетонітрил R; удосконалено та адаптовано методики дослідження з використанням базових методик для *PX* за Eur.Ph. з використанням у дослідженнях стандартних зразків ДФУ, а саме, підібрано концентрації розчинів зразків – 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл. Виявлено, що випробувальний зразок субстанції паклітакселу містить не регламентовані Eur. Ph. супутні речовини – неспецифіковані домішки, ідентифікацію яких не вдалося реалізувати методом *PX*. Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо ступеню очистки субстанції паклітакселу та готовності її використання для подальших технологічних процедур. Завдяки експериментальному дослідженню методом *ВЕРХ* субстанції паклітакселу – речовини складної поліциклічної структури, молекула якої у часі постійно приймає таутомерні модифікації, знайдено 3 неспецифіковані домішки, які, досить, важко виявляються при *PX*, що вказує на нагальну потребу у імplementації методу *ВЕРХ* як високо селективного та високотехнологічного методу у практику фармацевтичного аналізу таксанів, оскільки висока якість субстанції та лікарського засобу є гарантією ефективного і успішного лікування пацієнта.

Таблиця 3

Хроматографічні характеристики випробувального зразку субстанції паклітакселу

	Зразок							
	баккатин III		етиловий ефір бл.		домішка 1		10-деацетил-паклітаксел	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	4,048	51,341	4,477	34,104	9,910	10,934	12,427	15,216
	4,047	51,710	4,474	34,389	9,905	10,506	12,411	15,171
	4,042	51,261	4,470	34,052	9,892	10,252	12,399	15,178
Середнє	4,046	51,437	4,474	34,182	9,902	10,564	12,412	15,188
	паклітаксел		домішка 2		7-епіпаклітаксел		домішка 3	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	21,292	19308,740	23,115	25,871	35,203	14,744	37,945	43,506
	21,245	19459,273	23,067	26,907	35,159	16,751	37,933	46,335
	21,209	19341,489	23,048	27,637	35,119	15,700	37,867	45,811
Середнє	21,249	19369,834	23,077	26,805	35,160	15,732	37,915	45,217

Примітка: Σ – середнє значення

ЛІТЕРАТУРА

- A Paclitaxel Prodrug with Copper Depletion for Combined Therapy toward Triple-Negative Breast Cancer / D. Hao et al. *ACS Nano*. 2023. Vol.17, 13. P. 12383–12393. DOI: 10.1021/acsnano.3c01792
- Asymmetric Total Synthesis of Taxol / Y.-J. Hu et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2021. Vol. 143, 42. P. 17862–17870. DOI: 10.1021/jacs.1c09637
- Comparison of Redox Responsiveness and Antitumor Capability of Paclitaxel Dimeric Nanoparticles with Different Linkers / J. Wang et al. *Chemistry of Materials*. 2020, Vol. 32,24. P. 10719–10727. DOI:10.1021/acs.chemmater.0c04080
- Convergent Synthesis of Taxol Skeleton via Decarbonylative Radical Coupling Reaction / H. Matoba et al. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, 23. P. 7554–7557. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03302
- Державна фармакопея України: в 3 т. (2-е вид.). Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. Т. 2. 725 с.
- European Pharmacopoeia. (10-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. 2019. Vol. 1. P. 3469–3473.
- General Synthetic Approach to Diverse Taxane Cores / M.A. Perea et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2022. Vol. 144, 46. P. 21398–21407. DOI: 10.1021/jacs.2c10272
- Heterolactone and Heterolactams A–M, Verticillane Diterpenoids with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Activities from the Soft Coral *Heteroxenia ghardaensis* / X. Han et al. *Journal of Natural Products*. 2023. Vol. 86, 9. P. 2131–2138. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00330
- New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies / H.V. Welchinskaya et al. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1999. Vol. 26, 4. P. 243–248.
- Paclitaxel (TAXOL®): Side Effects and Patient Education Issues / F. E. Walker. *Seminars in Oncology Nursing*. 1993. Vol. 9, 4 (2). P. 6–10. DOI:10.1016/S0749-2081(16)30036-5
- Recent advances in the synthesis of taxoids: 2015–2020. (2021) / M.F. El-Mansy et al. *A Platinum Open Access Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. V. P.110–137. URL: <https://www.arkat-usa.org/get-file/73541/>
- Recent Advances in the Total Synthesis of Natural Products Containing Eight-Membered Carbocycles (2009–2019) / Y.-L. Hu et al. *Chemical Reviews*. 2020. Vol. 120, 13. P. 5910–5953. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00045
- Standardization of Natural Products and Drugs / D.S. Sylvester et al. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 3, 2. P. 19–20. URL: <https://www.actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-03-0197.pdf>.
- Strategies and Lessons Learned from Total Synthesis of Taxol / L. Min et al. *Chemical Reviews*. 2023. Vol. 123, 8. P. 4934–4971. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00763
- Synthetic Study toward the Total Synthesis of Taxezopidines A and B / Y.-J. Hu et al. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, 18. P. 5905–5909. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02571
- The Chemistry of Nonclassical Taxane Diterpene / F. Schneider et al. *Accounts of Chemical Research*. 2021. Vol. 54, 10. P. 2347–2360. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00873
- Total Synthesis of Paclitaxel / S. Iiyama et al, *Organic Letters* 2022. Vol. 24, 1. P. 202–206. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03851
- Total Synthesis of Taxol Enabled by Intermolecular Radical Coupling and Pd-Catalyzed Cyclization / T. Watanabe et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2023. Vol. 145, 47. P. 25894–25902. DOI: 10.1021/jacs.3c10658
- Two-Phase Synthesis of Taxol / Y. Kanda et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2020. Vol. 142, 23. P. 10526–10533. DOI: 10.1021/jacs.0c03592
- Two-Phase Total Synthesis of Taxanes: Tactics and Strategies / Y. Kanda et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 85, 16. P. 10293–10320. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01287
- Welchinskaya H.V., Piecuszak B., Kovalenko E.A., Sharykina N.I., Getman K.I., Podgorsky V.S. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Мікробіологічний журнал*. 2003. Т.65, № 6. С. 20–25.

REFERENCES

- Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2-th ed.). (2014). Derzhavne pidpriyemstvo «Ukrayins'kyi naukovy farmakopeynny tsentr yakosti likars'kykh zasobiv» [State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products"]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products, 2, 725 [in Ukrainian].
- El-Mansy, M. F. & Donaldson, W. A. Recent advances in the synthesis of taxoids: 2015–2020. (2021). *A Platinum Open Access Journal of Organic Chemistry*, V, 110–137. Retrieved from <https://www.arkat-usa.org/get-file/73541/>
- European Pharmacopoeia* (10-th ed.). (2019). Council of Europe, Strasbourg: EDQM, 1, 3469–3473.
- Han, X., Kun, L., Fu, A., Ma, Z., Wang, Z., Xiaolei, L., Tang, X., Zhang, D. & Li, G. (2023). Heterolactone and Heterolactams A–M, Verticillane Diterpenoids with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Activities from the Soft Coral *Heteroxenia ghardaensis*. *Journal of Natural Products*, 86 (9), 2131–2138. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00330
- Hao, D., Meng, Q., Li, C., Lu, S., Xiang, X., Pei, Q., Jing, X., & Xie, Z. (2023). A Paclitaxel Prodrug with Copper Depletion for Combined Therapy toward Triple-Negative Breast Cancer. *ACS Nano*, 17 (13), 12383–12393. DOI: 10.1021/acsnano.3c01792
- Hu, Y.-J., Fan, J.-H., Li, S., Zhao, J. & Li, C.-C. (2018). Synthetic Study toward the Total Synthesis of Taxezopidines A and B. *Organic Letters*, 20 (18), 5905–5909. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02571
- Hu, Y.-J., Gu, C.-C., Wang, X.-F., Min, L. & Li, C.-C. (2021). Asymmetric Total Synthesis of Taxol. *Journal of the American Chemical Society*, 143 (42), 17862–17870. DOI: 10.1021/jacs.1c09637
- Hu, Y.-J., Li, L.-X., Han, J.-C., Min, L. & Li, C.-C. (2020). Recent Advances in the Total Synthesis of Natural Products Containing Eight-Membered Carbocycles (2009–2019). *Chemical Reviews*, 120 (13), 5910–5953. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00045

- Iiyama, S., Fukaya, K., Yamaguchi, Y., Watanabe, A., Yamamoto, H., Mochizuki, S., Saio, R., Noguchi, T., Oishi, T., Sato, T. & Chida, N. (2022). Total Synthesis of Paclitaxel. *Organic Letters*, 24 (1), 202–206. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03851
- Kanda, Y., Ishihara, Y., Wilde, N. C. & Baran, Ph. S. (2020). Two-Phase Total Synthesis of Taxanes: Tactics and Strategies. *The Journal of Organic Chemistry*, 85 (16), 10293–10320. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01287
- Kanda, Y., Nakamura, H., Umemiya, S., Puthukanoori, R. K., Appala, V. R. M., Gaddamanugu, G. K., Paraselli, B.R. & Baran, Ph.S. (2020). Two-Phase Synthesis of Taxol. *Journal of the American Chemical Society*, 142 (23), 10526–10533. DOI: 10.1021/jacs.0c03592
- Matoba, H., Watanabe, T., Nagatomo, M. & Inoue, M. (2018). Convergent Synthesis of Taxol Skeleton via Decarbonylative Radical Coupling Reaction. *Organic Letters*, 20 (23), 7554–7557. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03302
- Min, L., Han, J.-C., Zhang, W., Gu, C.-C., Zou, Y.-P. & Li, C.-C. (2023). Strategies and Lessons Learned from Total Synthesis of Taxol. *Chemical Reviews*, 123 (8), 4934–4971. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00763
- Perea, M. A., Wang, B., Wyler, B. C., Ham, J. S., O'Connor, N. R. & Nagasawa, S. (2022). General Synthetic Approach to Diverse Taxane Cores. *Journal of the American Chemical Society*, 144 (46), 21398–21407. DOI: 10.1021/jacs.2c10272
- Schneider, F., Pan, L., Ottenbruch, M., List, T. & Gaich, T. (2021). The Chemistry of Nonclassical Taxane Diterpene. *Accounts of Chemical Research*, 54 (10), 2347–2360. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00873
- Sylvester, S. D., Pandikumar, P. & Ignacimuthu, S. (2019). Standardization of Natural Products and Drugs. *Acta Scientifica Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 19–20. <https://www.actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-03-0197.pdf>.
- Walker, F.E. (1993). Paclitaxel (TAXOL®): Side Effects and Patient Education Issues. *Seminars in Oncology Nursing*, 9(4, 2), 6–10. DOI:10.1016/S0749-2081(16)30036-5
- Wang, J., Pei, Q., Xia, R., Liu, S., Hu, X., Xie, Z. & Jing, X. (2020). Comparison of Redox Responsiveness and Antitumor Capability of Paclitaxel Dimeric Nanoparticles with Different Linkers. *Chemistry of Materials*, 32 (24), 10719–10727. DOI:10.1021/acs.chemmater.0c04080
- Watanabe, T., Oga, K., Matoba, H., Nagatomo, M. & Inoue, M. (2023). Total Synthesis of Taxol Enabled by Intermolecular Radical Coupling and Pd-Catalyzed Cyclization. *Journal of the American Chemical Society*, 145 (47), 25894–25902. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02571
- Welchinskaya, H., Koudruavtseva, I., Kouzmenko, I. & Sharikina, N. (1999). New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 26(4), 243–248.
- Welchinskaya, H., Piecuszak, B., Kovalenko, E., Sharykina, N., Getman, K. & Podgorsky, V. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiologichnyy zhurnal – Journal of Microbiology*, 65(6), 20–25.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2024.

Стаття прийнята до друку 28.06.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Вельчинська О.В. – ідея, дизайн, дослідження, збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Ніженковська І.В. – анотації, висновки, участь у написанні статті, коректування статті;

Мелешко Р.А. – експериментальні дослідження.

Електронна адреса для листування з авторами:

elena_www@ukr.net

УДК 615.322:615.451.13:615.07

Олександр ДОБРОВОЛЬНИЙ

кандидат фармацевтичних наук, докторант кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-1640-4813**Лена ДАВТЯН**

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (ldavtian@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7827-2418

Бібліографічний опис статті: Добровольний О., Давтян Л. (2024). Вивчення поліфенольного складу екстрактів листя м'яти перцевої (*Mentha piperitae folium*), одержаних екстрагентами різної полярності. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 175–181, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-175>

ВИВЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО СКЛАДУ ЕКСТРАКТИВ ЛИСТЯ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ (MENTHAE PIPERITAE FOLIUM), ОДЕРЖАНИХ ЕКСТРАГЕНТАМИ РІЗНОЇ ПОЛЯРНОСТІ

Актуальність. Препарати листя м'яти перцевої є широко відомими своїм застосуванням у світовій медицині. Поліфенольні сполуки, характерні для м'яти перцевої, є перспективним об'єктом дослідження з погляду їх відомої фармакологічної дії. Тому вивчення залежності їх вмісту в екстракті від технологічних умов дасть змогу одержувати АФІ з прогнозованою фармакологічною активністю та визначеним профілем якості.

Мета дослідження – Визначити оптимальні умови екстрагування як ключової стадії процесу одержання АФІ та дослідити якісний склад екстрактів м'яти перцевої одержаних екстрагентами різної полярності в динаміці зміни співвідношення «сировина:екстракт» (DER).

Матеріали і методи. Зразки екстрактів одержували шляхом екстрагування сировини м'яти перцевої методом фільтраційної екстракції. Як екстрагенти використовували 93%, 70%, 40% розчини етанолу (об.) та воду очищену. У всіх зразках визначали сухий залишок та вміст поліфенольних сполук методом тонкошарової хроматографії.

Результати дослідження. У зразках екстрактів було ідентифіковано рутин, гіперозид, кверцетин, кавову та хлорогенову кислоти. Різна інтенсивність аналітичних маркерів та динаміка зміни сухих залишків у досліджуваних зразках екстрактів свідчать про вплив полярності екстрагенту на якісний склад та вихід продукту. Найбільш перспективними є екстракти, одержані в діапазоні концентрації етанолу 40–70%. Проте істотна різниця сухих залишків, яка впливає на вихід кінцевого продукту, потребує додаткових досліджень оптимальних умов отримання АФІ.

Висновок. Методом тонкошарової хроматографії було досліджено якісний склад екстрактів та встановлено залежність ефективності екстрагування поліфенольних сполук від полярності екстрагенту та зміни співвідношення «сировина – екстракт». Установлено, що найбільш перспективними з погляду на компонентний склад та вміст сухого залишку є екстракти, одержані в діапазоні концентрації етанолу 40–70% та співвідношенні DER 1:7-9. Одержані результати дадуть змогу визначити цільовий профіль якості екстрактів залежно від технологічних умов їх отримання.

Ключові слова: м'ята перцева, екстракт, екстрагент, тонко-шарова хроматографія, поліфеноли, активний фармацевтичний інгредієнт.

Oleksandr DOBROVOLNYI

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Doctorant, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com)

ORCID: 0009-0005-1640-4813**Lena DAVTIAN**

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (ldavtian@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7827-2418

To cite this article: Dobrovolnyi O., Davtian L. (2024). Vyvchennia polyfenolnogo skladu ekstraktiv lystia miaty percevoi (*Mentha piperitae folium*) oderzhanykh ekstragentamy riznoii polyarnosti [Study of polyphenols composition in Peppermint leaf extracts (*Menthae piperitae folium*) extracted by solvents with different polarity]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 175–181, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-175>

STUDY OF POLYPHENOLS COMPOSITION IN PEPPERMINT LEAF EXTRACTS (*MENTHAE PIPERITAE FOLIUM*) EXTRACTED BY SOLVENTS WITH DIFFERENT POLARITY

Actuality. Herbal preparations of peppermint leaves are widely known by their usage in world medicine. Polyphenolic compounds of peppermint are perspective object of research due to their well-known pharmacological action. Therefore, the study of the dependence of their content in the preparation on process conditions will allow to get an API with a predicted pharmacological activity and a defined quality profile.

The aim of research. To determine the optimal extraction conditions as a key stage of the API manufacturing process and to investigate the qualitative composition of peppermint extracts obtained by extraction solvents of different polarity in the dynamics of changes drug extract ratio (DER).

Material and methods. Extract samples were obtained by extraction of peppermint leaves by the filter extraction method. As the extraction solvents the 93%, 70%, 40% ethanol-water solutions (vol.) and purified water were used. For all samples the dry residue and identification by TLC of polyphenolic compounds were performed.

Research results. Rutin, hyperoside, quercetin, caffeic and chlorogenic acids were identified in the extract samples. The different rate of analytical markers and the changes in dry residues in the samples of extracts indicate the influence of the polarity of the extractant on the qualitative composition and yield of the product. The most perspective in terms of quality compositions are extracts obtained in the range of ethanol concentration of 40–70%. However, the significant difference in dry residues which affects the yield of the final product requires additional research into the optimal conditions for obtaining of API.

Conclusions. The qualitative characteristics of the extracts were investigated using the TLC method and the dependence of the extraction efficiency of polyphenolic compounds on the polarity of the extractant and drug extract ratio were established. It was established that the most promising in terms of composition and dry residue content were extracts obtained in the range of ethanol concentration 40–70% and DER 1:7–9. The obtained results allow to determine the target quality profile depending on the technological conditions.

Key words: peppermint, extract, extraction solvent, TLC, polyphenols, API.

Вступ. Актуальність. Препарати листя м'яти перцевої є широко відомими своїм застосуванням у світовій медицині завдяки своїм спазмолітичним, жовчогінним і вітрогінним властивостям. Традиційними формами є настойки, рідкі екстракти та настої у складі моно- та комбінованих рослинних лікарських засобів (ЕМА/НМРС/572705/2014).

Хімічний склад листя м'яти варіюється залежно від сорту, фази розвитку рослини, умов вирощування та переробки. У композиції жирних кислот неполярної ліпідної фракції домінує пальмітинова кислота (16:0), лінолева (18:2) та ліноленова (18:3) кислоти (Мскау, 2006; Zhao 2022).

Флавоноїдна фракція представлена лютеоліном та його 7-глікозидом, рутином, гесперидином, еріцитрином та високоокисигенованими флавонами. Інші компоненти включають фенольні кислоти та невеликі кількості тритерпенів (ESCOP, 2003; Mahendran 2020; Eftekhari 2021).

Поліфенольні сполуки, характерні для м'яти перцевої, є перспективним об'єктом дослідження, з огляду на їхню фармакологічну активність: антиоксидантну, протівірусну, протизапальну, антигіпертензивну тощо. (ЕМА/НМРС/522409/2013; Li 2017; Patrignani 2021).

Своєю чергою, компонентний склад і кількісний уміст поліфенольних сполук в екстрактах залежать від умов їх виділення, зокрема від застосованого екстрагенту (Dorman 2009; Varchan, 2014).

Таким чином, вивчення залежності їх якісного складу в екстракті від технологічних умов дасть змогу одержувати АФІ з прогнозованою фармакологічною активністю та визначеним профілем якості.

Мета дослідження – Визначити оптимальні умови екстрагування як ключової стадії процесу одержання АФІ та дослідити якісний склад екстрактів м'яти перцевої одержаних екстрагентами різної полярності в динаміці зміни співвідношення «сировина:екстракт» (DER).

Матеріали та методи дослідження. Зразки екстрактів одержували шляхом екстрагування сировини м'яти перцевої методом фільтраційної екстракції в лабораторному екстракторі до загального співвідношення «сировина – екстракт» 1:10. Як екстрагенти використовували 93%, 70%, 40% розчини етанолу (об.) та воду очищену. Вибраний ряд полярності базувався на практичному застосуванні екстрагентів у промисловому виробництві. Практичне застосування більш полярних розчинників для екстрагування вибраного рослинного об'єкта (гексан, толуол, дихлоретан, ацетон) є недоцільним, з огляду на їх токсичність, легкозаймистість, складності обліку (у випадку прекурсорів) та вартості.

Етанол 93% (об.) використовували як найбільш неполярний екстрагент у досліджуваному ряду полярності. Концентрація 93% (об.) була вибрана з огляду технологічних аспектів, а саме, ефективного повторного використання відгонів екстрагенту в процесі концентрування одержаних витягів у перспективі одержання АФІ у формі густих або сухих екстрактів. Використання вищих концентрацій етанолу є більш затратним, адже потребує постійного доукріплення відгонів більш концентрованими розчинами.

Етанол 70% та 40% (об.) було вибрано виходячи з того, що традиційні лікарські засоби у формі

настойок одержують 45% або 70% етанолом, а екстрагування сировини м'яти в процесі одержання фармакопейного сухого екстракту проводять із використанням етанолу 30–50% (об.) (ЕМА/НМРС/572705/2014; Ph. Eur. 2023).

Водний екстрагент вибрано як найбільш полярний екстрагент у досліджуваному ряду полярності. Екстракцію водним екстрагентом проводили за температури екстракційного середовища 90°C. Вибір температури екстракційного розчинника базувався на «традиційному застосуванні» препаратів м'яти у формі чаїв (для приготування використовують киплячу воду) та фармакопейному екстракті, де як екстрагент сировини м'яти використовують воду при температурі не менше 60°C (ЕМА/НМРС/572705/2014; Ph. Eur. 2023).

Екстрагування водно-спиртовими екстрагентами проводили за кімнатної температури та однакової швидкості проходження екстрагенту через шар сировини. Як сировину для екстрагування використовували листя м'яти перцевої із вмістом води 105,0 мл/кг подрібнені до середнього розміру часток 0,5 мм та насипної густини 0,188 г/см³ (ТОВ «Сумифітофармація» № серії 0552.У.0490). Зразки екстракту збирали окремо з кроком «сировина : екстракт» (DER) 1:1. У всіх зразках визначали сухий залишок та якісні характеристики.

Визначення вмісту сухого залишку в зразках рідких екстрактів проводили згідно з методикою ДФУ 2.8.16 (ДФУ, 2015).

Розрахунок умісту сухого залишку ω_n % в окремих порціях рідких екстрактів проводили за формулою:

$$\omega_n = \frac{m_n \times 100}{V_n} \quad (1)$$

де m_n – маса сухого залишку після висушування проби окремої порції рідкого екстракту, г;

V_n – об'єм проби з окремої порції рідкого екстракту, мл.

Одержані дані наведено в таблиці.

Якісний аналіз одержаних зразків екстрактів м'яти полягав в ідентифікації флавоноїдів та органічних кислот у кожному зі зразків екстрактів. Методика визначення була розроблена з урахуванням підходів, описаних у монографіях № 07/2017:0406 та № 07/2017:2382 Європейської фармакопеї (Ph. Eur. 2023).

Випробування проводили методом тонкошарової хроматографії:

Пластинка. TLC silica gel 60 MERCK KGaA.

Мобільна фаза: кислота оцтова льодяна Р – етилацетат Р – гексан Р (2:38:60 V/V/V)

Відстань, яку має пройти рухома фаза: 8 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку поміщали на 5 хв до сушильної шафи, після чого обприскували розчином дифенілборної кислоти аміноетиловим ефіром Р у метанолі Р. сушили на повітрі і переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Розчини порівняння. Розчини порівняння наносили на кожную з пластинок поряд із випробовуваними розчинами в одну точку у вигляді смуги, яка позначена RS. Як розчини порівняння використо-

Таблиця 1

Сухий залишок та розраховані об'єми зразків рідких екстрактів м'яти, що наносилися на пластинки для ТШХ

№ зразку	93% етанол		70 % етанол		40 % етанол		Вода	
	Вміст сухого залишку, ω_n , %	Об'єм зразку для нанесення на пластину, V n, мл	Вміст сухого залишку, ω_n , г/100 мл	Об'єм зразку для нанесення на пластину, V n, мл	Вміст сухого залишку, ω_n , г/100 мл	Об'єм зразку для нанесення на пластину, V n, мл	Вміст сухого залишку, ω_n , г/100 мл	Об'єм зразку для нанесення на пластину, V n, мл
1	0,29	31,4	1,84	20,0	3,30	5,0	5,52	5,0
2	0,91	10,0	2,39	15,4	3,83	4,3	6,08	4,5
3	1,00	9,1	2,52	14,6	3,74	4,4	5,14	5,4
4	0,94	9,7	2,57	14,3	3,55	4,6	3,49	8,0
5	0,78	11,7	2,47	14,9	3,07	5,4	2,23	12,4
6	0,91	10,0	2,19	16,8	2,23	7,4	1,31	21,0
7	0,94	9,7	1,66	22,2	1,61	10,2	0,72	38,3
8	0,88	10,3	1,46	25,2	0,95	17,4	0,40	40,0
9	0,85	10,7	1,11	33,2	0,66	25,0	0,25	40,0
10	0,61	15,0	0,81	45,4	0,50	33,0	0,17	40,0

ували розчини гіперозиду, гесперидину, рутину, лютеолін-7-О-глюкозиду, кислоти кавової, кислоти хлорогенової та кверцетину. Додатково розчини порівнювали наносили на окрему пластинку з метою більш точної ідентифікації.

Випробовувані розчини. Як випробовуваний розчин використовували зразки рідких екстрактів, одержаних різними екстрагентами в загальному співвідношенні DER 1:10 та відібраних із кроком 1:1. Випробовувані розчини наносили в рівних концентраціях. Розрахунок об'єму для нанесення обчислювали за формулою 2 індивідуально для кожного з екстрактів.

$$V_n = \frac{\omega_1}{\omega_n} \cdot V_1, \quad (2)$$

де: V_n – необхідний об'єм зразка № n , який необхідно нанести на пластинку, мкл;

ω_1 – сухий залишок у зразку, який наносився для визначення необхідного об'єму для оптимального розділення, %;

ω_n – сухий залишок у n зразку, %;

V_1 – необхідний об'єм зразка для оптимального розділення, мкл.

Результати дослідження та їх обговорення.

Рідкий екстракт м'яти (93% етанол). Необхідний об'єм для оптимального розділення V_1 був визначений як 10 мкл ($\omega_1 = 0,91$). Об'єми для нанесення інших зразків даного екстракту обчислювали за формулою 2 та наведені в таблиці. Одержані хроматограми наведено на рис. 1 та 2.

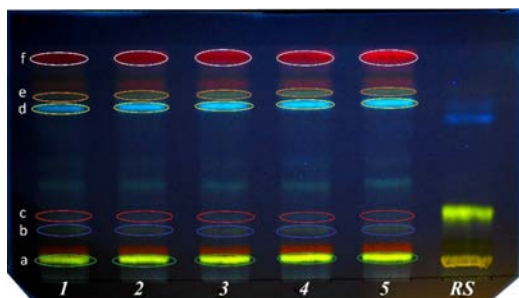


Рис. 1. ТШХ рідких екстрактів м'яти: 93% етанол; DER 1:1-5

На хроматограмах ідентифіковано рутин (а), гіперозид (b) хлорогенову кислоту (c), кавову кислоту (d) та кверцетин (e). Також у верхній частині хроматограми було ідентифіковано деривати хлорофілів, плями, які мають червону флуорисценцію (f).

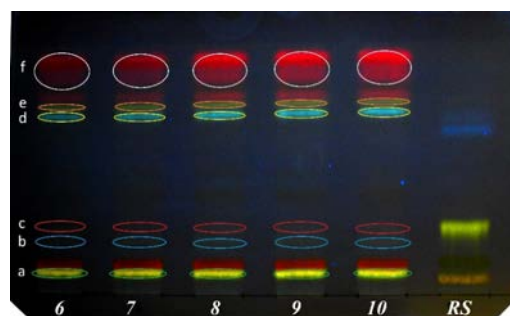


Рис. 2. ТШХ рідких екстрактів м'яти: 93% етанол; DER 1:6-10

Рідкий екстракт м'яти (70% етанол). Необхідний об'єм для оптимального розділення V_1 був визначений як 20 мкл ($\omega_1 = 1,84$). Об'єми для нанесення інших зразків даного екстракту обчислювали за формулою 2 та наведені в таблиці. Одержані хроматограми наведено на рис. 3 та 4.

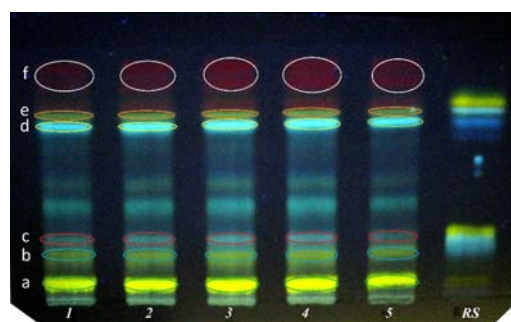


Рис. 3. ТШХ рідких екстрактів м'яти: 70% етанол; DER 1:1-5

На хроматограмах ідентифіковано рутин (а), гіперозид (b) хлорогенову кислоту (c), кавову кислоту (d) та кверцетин (e). Також у верхній частині хроматограми було ідентифіковано деривати хлорофілів, плями, які мають червону флуорисценцію (f).

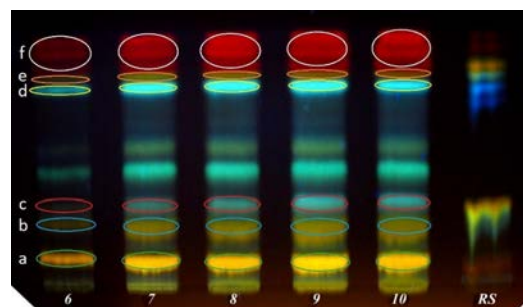


Рис. 4. ТШХ рідких екстрактів м'яти: 70% етанол; DER 1:6-10

Рідкий екстракт м'яти (40% етанол). Необхідний об'єм для оптимального розділення V_1 був визначений як 5 мкл ($\omega_1 = 3,30$). Об'єми для нанесення інших зразків даного екстракту обчислювали за формулою 2 та наведені в таблиці. Одержані хроматограми наведено на рис. 5 та 6.

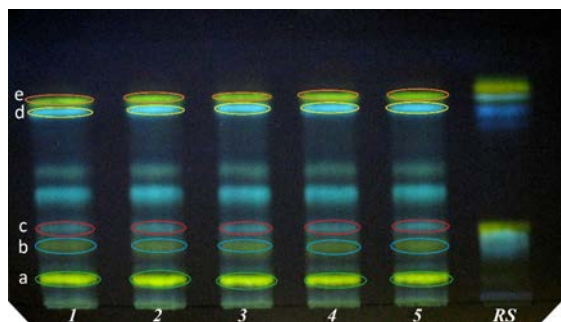


Рис. 5. ТШХ рідких екстрактів м'яти: 40% етанол; DER 1:1-5

На хроматограмах ідентифіковано рутин (а), гіперозид (b) хлорогенову кислоту (с), кавову кислоту (d) та кверцетин (е). Також у верхній частині хроматограми для зразків № 7–10 було ідентифіковано сліди дериватів хлорофілів, плями, які мають легку червону флуорисценцію.

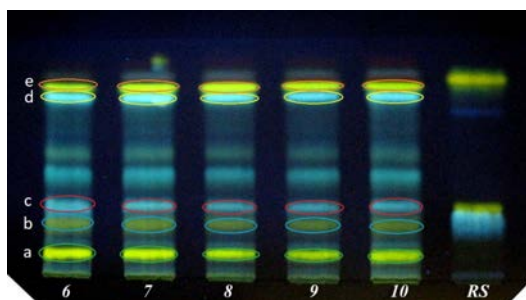


Рис. 6. ТШХ рідких екстрактів м'яти: 40% етанол; DER 1:6-10

Рідкий екстракт м'яти (вода). Необхідний об'єм для оптимального розділення V_1 був визначений як 5 мкл ($\omega_1 = 5,52$). Об'єми для нанесення інших зразків даного екстракту обчислювали за формулою 2 та наведені в таблиці. Через низький вміст сухих залишків у зразках 8–10 фактичний об'єм нанесення зразків на пластинку становив 40 мкл. Одержані хроматограми наведено на рис. 7 та 8.

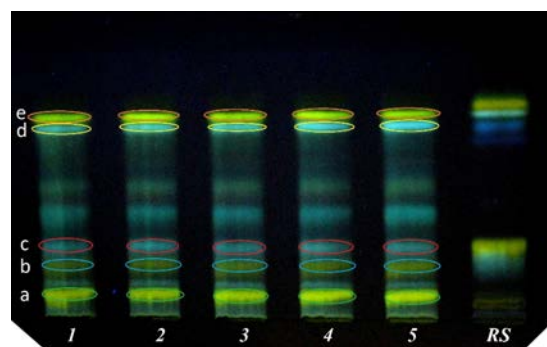


Рис. 7. ТШХ рідких екстрактів м'яти: вода; DER 1:1-5

На хроматограмах ідентифіковано рутин (а), гіперозид (b) хлорогенову кислоту (с), кавову кислоту (d) та кверцетин (е). Дериватів хлорофілів не було ідентифіковано в жодному зразку.

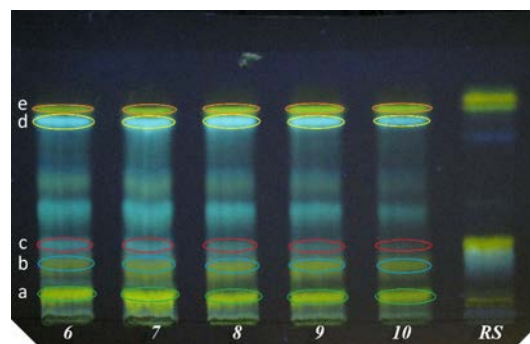


Рис. 8. ТШХ рідких екстрактів м'яти: вода; DER 1:6-10

Виходячи з одержаних хроматограм випробовуваних розчинів екстрактів, одержаних відповідними екстрагентами, можна говорити про те, що збільшення полярності екстрагенту призводить до збільшення ефективності екстракції кавової кислоти, кверцетину та гіперозиду. Уміст даних фенольних сполук в екстрактах, одержаних 93% етанолом, нижчий, аніж у решті досліджуваних екстрактів, про що свідчить слабка інтенсивність плям зазначених компонентів.

Компонентний склад ідентифікованих фенольних сполук в екстрактах, одержаних із використанням як екстрагентів 70%, 40% етанолу та води майже однаковий і відрізняється лише наявністю плям, харак-

терних для дериватів хлорофілів у 70% та частково у 40% етанольних екстрактах.

Одержані результати узгоджуються з дослідженням впливу полярності екстрагентів ряду «гексан – дихлорметан – метанол – вода», де автори дійшли висновку, що ефективність екстрагування загальних фенолів у поєднанні з виходом екстракту підвищується зі збільшенням полярності розчинника (Barchan, 2014).

Ідентифіковані поліфенольні сполуки є характерними для препаратів м'яти, одержаних у зазначеному спектрі полярності екстрагенту, що підтверджується іншим дослідженням, де було охарактеризовано компонентний склад поліфенольних сполук у 23 комерційних зразках настоек м'яти (Bodalska, 2020).

Згідно з монографією ЄС, традиційними рослинними лікарськими засобами є засоби у вигляді настоек (1:5; 45% або 70% етанол (об)) або рослинні чаї. Одержані результати свідчать про те, що співвідношення «сировина – екстракт» (DER) 1:5, зазначене для настоек, не забезпечує повноту екстрагування рослинної сировини в діапазоні концентрації етанолу 40–70%. Про це свідчить як якісний склад зразків екстрактів, так і динаміка приросту сухого залишку. Критерієм ефективності можна вважати вміст сухого залишку в окремо зібраній порції екстракту не менше 1%. Адже саме такий вміст сухого залишку забезпечує достатній вихід продукту в перерахунку на суху речовину, що важливо в перспективі подальшого одержання густого або сухого екстракту з рідкого витягу. Таким чином, ефективними умовами екстрагування 70% етанолом є DER

1:9, а екстрагування 40% етанолом – DER 1:7 на відміну від традиційної настоек, одержаної зі співвідношенням 1:5 (ЕМА/НМРС/572705/2014).

Отже, найбільш перспективними, з огляду на якісні склади, є екстракти, одержані в діапазоні концентрації етанолу 40–70% та співвідношенні DER 1:7-9. Ба більше, досліджуванні екстрагенти є комерційно доступними, безпечними та технологічно ефективними. Проте суттєва різниця сухих залишків, що впливає на вихід кінцевого продукту, потребує додаткових досліджень динаміки процесу екстракції. Важливим завданням подальших досліджень також постає вивчення залежності кількісного вмісту поліфенолів від умов екстрагування.

Висновки

Проведено дослідження впливу полярності екстрагенту на поліфенольний склад екстрактів м'яти перцевої. Вивчено залежність екстрагування флавоноїдів і фенолкарбонових кислот із сировини від зміни співвідношення «сировина – екстракт». У досліджуваних зразках ідентифіковано: рутин, гіперозид, кверцетин, кавову та хлорогенову кислоти. Установлено, що найбільш перспективними, з огляду на компонентний склад та вміст сухого залишку, є екстракти, одержані в діапазоні концентрації етанолу 40–70% та у співвідношенні DER 1:7-9. Одержані результати будуть використані для визначення цільового профілю якості АФІ та подальших досліджень оптимальних умов отримання рослинних препаратів м'яти перцевої.

ЛІТЕРАТУРА

- European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. Final – Revision 1. ЕМА/НМРС/572705/2014, 15 January 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu>.
- Mckay D. L., Blumberg J. B. A review of the Bioactivity and potential health benefits of Peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytotherapy Research*. 2006. Vol. 20, № 8. P. 619–633. DOI: 10.1002/ptr.1936.
- Zhao H., Ren S., Yang H., Tang S., Guo C., Liu M., Tao Q., Ming T., Xu H. Peppermint essential oil: Its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomed. Pharmacother*. 2022. Vol. 154. 113559. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113559.
- ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for herbal Medicinal products: *Menthae piperitae* Aetheroleum. Peppermint leaf. (Ed. 2). (2003). Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag.
- ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for herbal Medicinal products: *Menthae piperitae* folium. Peppermint leaf. (Ed. 2). (2003). Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag.
- Mahendran G., Rahman L. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on peppermint (*Mentha piperita*) – A review. *Phytother. Res*. 2020. Vol. 34, № 9. P. 2088–2139. DOI: 10.1002/ptr.6664.
- Eftekhari A., Khusro A., Ahmadian E., Dizaj S. M., Hasanzadeh A., Cucchiari M. Phytochemical and nutra-pharmaceutical attributes of *Mentha* spp.: A comprehensive review. *Arab. J. Chem*. 2021. Vol. 14, № 5. 103106. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103106.
- Li Y., Liu Y., Ma A., Bao Y., Wang M., Sun Z. In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food Sci. Biotechnol*. 2017. Vol. 26. P. 1675–1683 DOI: 10.1007/s10068-017-0217-9.
- Patrignani F., Prasad S., Novakovic M., Marin P. D., Bukvicki D. Lamiaceae in the treatment of cardiovascular diseases. *Front. Biosci*. 2021. Vol. 26 № 4. P. 612–643. DOI: 10.2741/4909.
- Dorman H. J. D., Kosar M., Baser, K. H., Hiltunen R. Phenolic profile and antioxidant evaluation of *Mentha X piperita* L. (peppermint) extracts. *Nat. Prod. Commun*. 2009. Vol. 4, № 4. P. 535–542. DOI: 10.1177/1934578X0900400419.
- Державна фармакопея України. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., Т. 1. Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. 1128 с.
- Assessment report on *Mentha x piperita* L., folium and aetheroleum Final – Revision 1. ЕМА/НМРС/522409/2013, 15 January 2020.

European Pharmacopoeia. 11th ed., Strasbourg, France: Council of Europe, 2023. P. 1667–1668.

European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg, France: Council of Europe, 2023. P. 1668–1669.

Barchan A.A., Bakkali M., Arakrak A., Pagán R., Laglaoui A. The effects of solvents polarity on the phenolic contents and antioxidant activity of three *Mentha* species extracts. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 2014. Vol 3, № 11. P. 399–412.

Bodalska A., Kowalczyk A., Włodarczyk M., Fecka I. Analysis of Polyphenolic Composition of a Herbal Medicinal Product – Peppermint Tincture. *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 1. 69. DOI: 10.3390/molecules25010069.

REFERENCES

European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. Final – Revision 1. (2020). EMA/HMPC/572705/2014. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>

Mckay, D. L., & Blumberg, J. B. (2006). A review of the Bioactivity and potential health benefits of Peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytotherapy Research*, 20 (8), 619–633. DOI: 10.1002/ptr.1936.

Zhao, H., Ren, S., Yang, H., Tang, S., Guo, C., Liu, M., Tao, Q., Ming, T., & Xu, H. (2022). Peppermint essential oil: Its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomed. Pharmacother*, 154, 113559. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113559.

ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for herbal Medicinal products: *Menthae piperitae* Aetheroleum. Peppermint leaf. (Ed. 2). (2003). Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag.

ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for herbal Medicinal products: *Menthae piperitae* folium. Peppermint leaf. (Ed. 2). (2003). Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag.

Mahendran, G., & Rahman, L. (2020). Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on peppermint (*Mentha piperita*) – A review. *Phytother. Res.* 34 (9), 2088–2139. DOI: 10.1002/ptr.6664.

Eftekhari, A., Khusro, A., Ahmadian, E., Dizaj, S. M., Hasanzadeh, A., & Cucchiari, M. (2021). Phytochemical and nutraceutical attributes of *Mentha* spp.: A comprehensive review. *Arab. J. Chem.* 14 (5), 103106. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103106.

Li, Y., Liu, Y., Ma, A., Bao, Y., Wang, M., & Sun, Z. (2017). In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food Sci. Biotechnol.* 26, 1675–1683. DOI: 10.1007/s10068-017-0217-9.

Patrignani, F., Prasad, S., Novakovic, M., Marin, P. D., & Bukvicki, D. (2021). Lamiaceae in the treatment of cardiovascular diseases. *Front. Biosci.* 26 (4), 612–643. DOI: 10.2741/4909.

Dorman, H. J. D., Kosar, M., Baser, K. H., & Hiltunen, R. (2009). Phenolic profile and antioxidant evaluation of *Mentha X piperita* L. (peppermint) extracts. *Nat. Prod. Commun.* 4 (4), 535 – 542. DOI: 10.1177/1934578X0900400419.

The State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0. (2015). [Derzhavna Farmakopeia Ukrainy] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Medical Products. 2nd ed., Vol. 1 [in Ukrainian].

Assessment report on *Mentha x piperita* L., folium and aetheroleum Final – Revision 1. (2020). EMA/HMPC/522409/2013. <https://www.ema.europa.eu>

European Pharmacopoeia. (2023). 11th ed. Strasbourg, France: Council of Europe. P. 1667-1668.

European Pharmacopoeia. (2023). 11th ed. Strasbourg, France: Council of Europe. 1668-1669.

Barchan, A.A., Bakkali, M., Arakrak, A., Pagán, R., & Laglaoui, A. (2014). The effects of solvents polarity on the phenolic contents and antioxidant activity of three *Mentha* species extracts. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, 3 (11), 399–412.

Bodalska, A., Kowalczyk, A., Włodarczyk, M., & Fecka, I. (2020). Analysis of Polyphenolic Composition of a Herbal Medicinal Product – Peppermint Tincture. *Molecules*, 25 (1), 69. DOI:10.3390/molecules25010069.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2024.

Стаття прийнята до друку 22.07.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній

Внесок авторів:

Добровольний О.О. – аналіз літератури, виконання експерименту та статистичний аналіз даних, написання статті, висновки;

Давтян Л.Л. – концепція і дизайн дослідження, корегування статті.

Електронна адреса для листування з авторами: dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com

UDC 615.33:579.22:577.21:616-022.7

Oleksandr MASLOV

PhD, Assistant, Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9256-0934

Mykola KOMISARENKO

PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (a0503012358@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1161-8151

Svitlana PONOMARENKO

PhD, Leader researcher of Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Pushkinska str., 15, Kharkiv, Ukraine, 61002 (syponomarenko@i.ua)

ORCID: 0000-0002-1161-8151

Tetiana OSOLODCHENKO

PhD, Head of Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Pushkinska str., 15, Kharkiv, Ukraine, 61002 (imi_lbb@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7258-3880

Sergii KOLISNYK

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kolesnik@nuph.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4920-6064

Oleh KOSHOVYI

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Institute of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tartu, Nooruse str. 1, Tartu, Estonia, 50411 (oleh.koshovyi@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9545-8548

Mykola GOLIK

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (aptekar4009@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3134-9849

Andrey KOMISSARENKO

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pharmaceutical Company "ZDRAVOPHARM", Uspenskaya str., 6, Sorokivka, Kharkiv region, 62430 (nik25spider@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2238-5138

To cite this article: Maslov O., Komissarenko M., Ponomarenko S., Osolodchenko T., Kolisnyk S., Koshovyi O., Golik A., Komissarenko A. (2024). Doslidzhennia antymikrobnoi vzaємodii arbutynu ta antybiotykyv riznykh hrup proty shtamiv hramnehatyvnykh bakterii [Investigation antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different groups against gram-negative bacteria strains]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 182–190, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-182>

INVESTIGATION ANTIMICROBIAL INTERACTION OF ARBUTIN AND ANTIBIOTICS OF DIFFERENT GROUPS AGAINST GRAM-NEGATIVE BACTERIA STRAINS

Actuality. The basic therapy against microbial infections is application antibiotics. However, overuse of antibiotics has become the major factor for the emergence and dissemination of multi-drug resistant strains.

The aim of the study was investigate in vitro and in silico antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different group against bacteria strains *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*.

Materials and methods. The molecular docking was performed using AutoDockTools 1.5.6; antimicrobial effects were evaluated by the well method.

Research results. It has established that only levofloxacin, clarithromycin, azithromycin and arbutin were highly selective inhibition of all «targeted» antimicrobial mechanisms of gram-negative bacteria. Experimental results have shown that arbutin increased antimicrobial activity of antibiotics against *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. vulgaris*.

Conclusion. The study has demonstrated that antimicrobial interaction mechanism of arbutin with antibiotics was based on inhibition «targets», which were not covered by antimicrobial drugs. The highly effective antimicrobial drug against Gram-negative strains can be only a complex of “classical” antimicrobial drugs and herbal drug or dietary supplements based on extracts from arbutin-containing medicinal plants such as lingonberry, bearberry and cranberry should be used in treatment therapies.

Key words: arbutin, Gram-negative strains, molecular docking, antimicrobial interaction, antibiotics

Олександр МАСЛОВ

доктор філософії, асистент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9256-0934

Микола КОМІСАРЕНКО

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (a0503012358@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1161-8151

Світлана ПОНОМАРЕНКО

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», вул. Пушкінська, 15, м. Харків, Україна, 61002 (svropomarenko@i.ua)

ORCID: 0000-0003-3994-3500

Тетяна ОСОЛОДЧЕНКО

кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії біохімії та біотехнології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна, вул. Пушкінська, 15, м. Харків, Україна, 61002 (imi_lbb@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7258-3880

Сергій КОЛІСНИК

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kolesnik@niph.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-4920-6064

Олег КОШОВИЙ

доктор фармацевтичних наук, професор, професор, Інститут фармації, факультет медицини, Університет Тарту, вул. Ноорузе, 1, Тарту, Естонія, 50411 (oleh.koshoviy@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9545-8548

Микола ГОЛІК

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (aptekar4009@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3134-9849

Андрій КОМІСАРЕНКО

доктор фармацевтичних наук, професор, фармацевтична компанія «ЗДРАВФАРМ», вул. Успенська, 6, м. Сороковка, Харківська область, 62430 (nik25spider@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2238-5138

Бібліографічний опис статті: Маслов О., Комісаренко М., Пономаренко С., Осолодченко Т., Колісник С., Кошовий О., Голік М., Комісаренко А. (2024). Дослідження антимікробної взаємодії арбутину та антибіотиків різних груп проти штамів грамнегативних бактерій. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 182–190, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-182>

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ВЗАЄМОДІЇ АРБУТИНУ ТА АНТИБІОТИКІВ РІЗНИХ ГРУП ПРОТИ ШТАМІВ ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ

Актуальність. Основною терапією проти мікробних інфекцій є застосування антибіотиків. Однак надмірне використання антибіотиків стало основним чинником появи та поширення мультирезистентних штамів.

Мета дослідження – вивчення *in vitro* та *in silico* протимікробної взаємодії арбутину та антибіотиків різних груп проти штамів бактерій *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*.

Матеріал і методи. Молекулярний докінг проводився за допомогою AutoDockTools 1.5.6; антимікробну дію оцінювали методом лунки.

Результати дослідження. Установлено, що лише левофлоксацин, кларитроміцин, азитроміцин і арбутин виявляли високоселективне пригнічення всіх «цільових» антимікробних механізмів грамнегативних бактерій. Результати експериментів показали, що арбутин посилює антимікробну активність антибіотиків проти *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. vulgaris*.

Висновок. Дослідження показало, що механізм протимікробної взаємодії арбутину з антибіотиками ґрунтується на інгібуванні «мішеней», які не підпадали під дію антимікробних препаратів. Високоєфективним антимікробним препаратом проти грамнегативних штамів може бути лише комплекс «класичних» протимікробних препаратів та фітопрепаратів або дієтичні добавки на основі екстрактів арбутин-вмісних лікарських рослин, таких як брусниця, мучниця, журавлина.

Ключові слова: арбутин, грамнегативні штам, молекулярний докінг, антимікробна взаємодія, антибіотики.

Introduction. Actuality. Group of international researches have been estimated global mortality associated with bacterial infections. They have analyzed 343 million individual patient records and pathogen isolates, overall the researches have been estimated 13.7 million infection-related deaths in 2019, with 7.7 million associated with the 33 bacterial pathogens and 11 infectious syndromes studied. These deaths made up 13.6% of all global deaths and 56.2% of all sepsis-related deaths in 2019. The all-age mortality rate was 99.6 deaths per 100,000 population. Of the investigated pathogens, five – *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*—accounted for 54.9% of the 7.7 million deaths, with *S. aureus* associated with more than 1.1 million deaths. *S. aureus* was the leading bacterial cause of death in 135 countries and was associated with the most deaths in people over 15 years (940,000). *S. pneumoniae* was associated with the most deaths in children under 5 years (225,000), while *K. pneumoniae* was associated with the most newborn deaths (124,000). *Salmonella enterica* serovar Typhi was linked to the most deaths in children ages 5 to 14 years (49,000). The study notes that these estimates would put these infections ahead of HIV, cancer, and self-harm as leading causes of death globally in 2019 (Ikuta, 2019, pp. 1–9).

Antibiotic resistance is the property of microorganisms to counteract the action of antimicrobial substances, and this phenomenon is associated with antibiotics losing their potency in inhibiting the growth of microorganisms (Pulingam, 2022, p. 106103). According to the 2021 report of the Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System by the WHO, it was stated that bacteria such as *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella spp.*,

A. baumannii, and *P. aeruginosa* are most prone to developing antibiotic resistance (Ajulo, 2024, p. e0297921). Treating infectious diseases caused by resistant bacteria incurs high medical service costs. According to World Bank data, by 2050, due to the development of antibiotic resistance, global capital could lose approximately \$300 billion to \$1 trillion. Furthermore, studies have shown that antibiotic resistance can lead to reduced labor productivity, population numbers, and quality of human capital, causing impoverishment in low- and middle-income countries (Jonas, 2017, p. 174). Thus, the search for new approaches to revive, implement, and produce antibiotics that have lost their effectiveness is currently crucial for the pharmaceutical industry and medicine worldwide.

Before the creation and use of antibiotics, people have applied drugs based on medicinal plants, such as lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.), bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) and cranberry (*Vaccinium macrocarpon* L.) to treat infectious diseases (Maslov, 2023, pp. 77–82). The above-mentioned plants are a rich source of tannins, flavonoids, hydroxycinnamic acids and hydroquinone derivatives (Zhou, 2019, p. 3303). Arbutin is a main constituent among hydroquinone derivatives, it a β -D-glucopyranoside of hydroquinone presented in the medicinal plants of *Ericaceae* family (Nahar, 2022, p. 8786). (fig.) The leaves of the mentioned medicinal plants have been applied in folk medicine for treatment urinary infection diseases as cystitis, pyelonephritis and glomerulonephritis. The antimicrobial mechanism of arbutin still have not investigated in all details for today. However, recent research has shown that arbutin could destroy the bacterial membrane, influence of intracellular substances affects synthesis of proteins and inhibit DNA-gyrase (Ma, 2019, pp. 1291–1303).

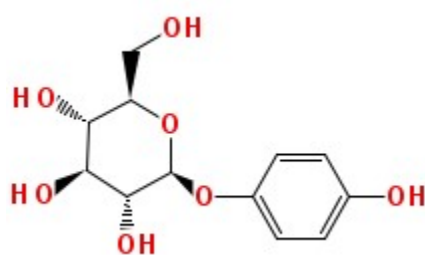


Fig. Structural formula of arbutin

The aim of our study – to investigate *in vitro* and *in silico* antimicrobial interaction of arbutin and antibiotics of different group against bacteria strains *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*.

Research materials and methods. Reagents

Arbutin (≥98.0%) was purchased in Sigma Aldrich Company, Lublin, Poland; clarithromycin (≥98.0%); azithromycin (≥98.0%); gentamycin (≥98.0%); ciprofloxacin (≥98.0%); levofloxacin (≥98.0%); ceftriaxone (≥98.0%); chloramphenicol (≥98.0%) were provided by pharmaceutical company «Astrapharm» Kiev, Ukraine; and by pharmaceutical company «Zdravopharm», Kharkiv, Ukraine.

Test organisms

Museum strains of *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NTCS 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 were used in accordance with the recommendations for the assessment of antimicrobial activity of drugs».

Screening antimicrobial activity

The method of diffusion of the drug into agar carried out using the method of «wells» (Maslov 2022; Volyanskiy, 2004). Table 1 shows interpretation criteria for microbial sensitivity.

Molecular docking

A molecular docking study was conducted using the tool known as AutoDockTools 1.5.6 (Morris, 2008, pp. 1–9). The preparation of the protein involved an optimization process, which included the removal of water and other atoms, followed by the addition of a polar hydrogen group. Autogrid was used to configure the grid coordinates (X, Y, and Z) on the binding site. Genetic algorithm parameters were applied for ligand interaction, with 10 runs of this criterion.

The theoretical investigation of antimicrobial activity against Gram-negative strains was carried out against following enzyme structures of *P. aeruginosa*: DNA-gyrase (PDB ID: 1KIJ), DHFR (PDB ID: 1RX3), deacytelase (PDB ID: 3UHM). All structures were obtained from PDB database (RCSB PDB). The resolution of 1KIJ was 2.30 Å, 1RX3 – 2.20 Å, 3UHM – 2.20 Å, 1KZN – 2.30 Å, 3FRA – 2.35 Å, 3UHM – 2.26 Å. For docking experiment protein structure is selected if resolution above 2 Å. So, all mentioned proteins can be used for the experiment. The ligand structures of arbutin (CID_12303220), clarithromycin (CID_84029); azithromycin (CID_447043); gentamycin (CID_3467); ciprofloxacin (CID_2764); levofloxacin (CID_149096); ceftriaxone (CID_5479530); chloramphenicol (CID_5959) were obtained from PubChem database (PubChem). The active site of the docking protein was identified utilizing the Computed Atlas for Surface Topography of Proteins (CASTp).

Research results and their discussion. A theoretical investigation of the antimicrobial activity of the arbutin and antibiotics were carried out using molecular docking, in order to understand their promising capabilities for suppressing the growth of Gram-negative strains of bacteria. The assessment the antimicrobial effect was conducted with 3 key enzymes of «first line of defense» for Gram-negative strains: DNA-gyrase, DHFR, Deacytelase. A six groups of the most applied antimicrobial drugs were chosen as standards of comparison in theoretical study such as a group of aminoglycosides (Gentamycin), fluoroquinolones (Ciprofloxacin, Levofloxacin), β-lactames (Ceftriaxone), amphenicols (Chloramphenicol), macrolides (Clarithromycin, Azithromycin) and 5-nitroimidazole drugs (Metronidazole, Ornidazole).

In the indexed scientific journals Scopus and Web of Science, there are a large number of works with molecular docking on the study of the pharmacological activity of different groups of compounds. But, the main problem of these studies is the lack of rating assessment of the efficiency of binding of the ligand to the active site. A number of scientific works have used comparison standards, but in our view, this method is not promising as since more than one standard may be used for the enzyme protein being studied. Thus, this method of assessment will lead to confusion in the data among scientists. To understand the level of selectivity of inhibition of the studied substances to the active centers of bacterial enzymes, we applied the following classification of selectivity (Kondža, 2024, pp. 644): IC50 < 0.001 mM (high selective); 0.05 > IC50 > 0.01 (medium selective); IC50 >0.05 mM (low selective).

Table 1

Interpretation criteria for microbial sensitivity

Microbial sensitivity	Diameter of the growth retardation zone, mm
High sensitivity	>25
Sensitive	15–25
Low sensitivity	10–15
Not sensitivity	<10

Molecular modeling of the identified compounds was carried out with the active site of DNA-gyrase. The active site was represented by the following amino acids: Arg75, Lys102, Arg135, Asp80, Trp387, Lys109, Asp72 and Thr166. According to the results of the study and conditional rating of selectivity, it was established that clarithromycin, azithromycin, levofloxacin and arbutin were high selective to the active site, whereas ciprofloxacin, chloramphenicol was medium selective and ornidazole, ceftriaxone, metronidazole, gentamycin were low selective (table 2).

The next enzyme that was studied was DHFR. The active center of this enzyme was represented by the following amino acids: NADP, Tyr110, Asp30, Ile8, Phe34, Ile104, Arg55, Arg60. According to the results shown in table 3, the following compounds had high selectivity: clarithromycin, azithromycin, levofloxacin and arbutin, whereas ornidazole, metronidazole were low selective.

Molecular modeling of the studied compounds was carried out with the active site of Deacytase. The active center was represented by the following amino acids: Thr190, Lys238, Gly92, Phe191, Leu18, Ala206.

According to the results of the study and conditional classification, it was established that clarithromycin, azithromycin, levofloxacin and arbutin had the highest selectivity, whereas ornidazole, metronidazole had the lowest selectivity (table 4).

Further, all antibiotics and arbutin were conditionally divided into two categories. The first category included compounds that had a high selectivity for the active site, and the second category included compounds that had medium and low selectivity. This compound separation approach was necessary to clearly identify compounds that interact highly effectively with antimicrobial mechanisms and which compounds work below this level. According to the results shown in Table 5, there was only four compounds that inhibited all mechanisms against Gram-negative strains – clarithromycin, azithromycin, levofloxacin, arbutin. The next antibiotic that inhibit high selectively antibacterial mechanisms against Gram-negative strains was ciprofloxacin. (Comparing with antibiotics standards, arbutin were hit all «targets» antibacterial mechanisms of the “first line of defense” of Gram-negative bacteria (table 5).

Table 2

Results of molecular docking of the arbutin, and antimicrobials drug standards with the DNA-gyrase structure of *P. aeruginosa*

№	Ligand	DNA-gyrase		
		ΔG_{bind}^a (kcal/mol)	K_i^b (mmol)	Level of selectivity
1.	Clarithromycin	-11.59	0.0000001087	High selective
2.	Azithromycin	-10.29	0.00000061435	High selective
3.	Levofloxacin	-8.69	0.00042853	High selective
4.	Arbutin	-8.23	0.00093344	High selective
5.	Ciprofloxacin	-8.06	0.00123	Medium selective
6.	Chloramphenicol	-6.38	0.02114	Medium selective
7.	Ornidazole	-5.07	0.19214	Low selective
8.	Ceftriaxone	-4.61	0.41631	Low selective
9.	Metronidazole	-4.54	0.46734	Low selective
10.	Gentamycin	-4.08	1.03	Low selective

Note: a – free-binding energy; b – inhibition constant, IC50, mmol

Table 3

Results of molecular docking of the arbutin and antimicrobials drug standards with the DHFR structure of *P. aeruginosa*

№	Ligand	DHFR		
		ΔG_{bind}^a (kcal/mol)	K_i^b (mmol)	Level of selectivity
1.	Clarithromycin	-16.78	0.00000000504	High selective
2.	Azithromycin	-14.50	0.0000002336	High selective
3.	Arbutin	-9.17	0.00019023	High selective
4.	Levofloxacin	-8.98	0.00026376	High selective
5.	Ciprofloxacin	-8.44	0.00064808	High selective
6.	Chloramphenicol	-7.97	0.00143	Medium selective
7.	Gentamycin	-6.78	0.01073	Medium selective
8.	Ceftriaxone	-6.36	0.02164	Medium selective
9.	Ornidazol	-4.95	0.23625	Low selective
10.	Metronidazole	-4.28	0.72416	Low selective

Note: a – free-binding energy; b – inhibition constant, IC50, mmol

In order to inhibit the growth of any bacteria, you need to effectively influence 3 main mechanisms: DNA gyrase, DHFR and inhibition of membrane formation. DNA gyrase is an enzyme responsible for the temporary division of bacterial DNA into two strands, subsequently the replication stage begins (Jadhav, 2017, pp. 1–9)). The next important enzyme is DHFR; this enzyme is responsible for the formation of folic acid, which is necessary for the existence of bacteria (Mbarga, 2021; Rahman, 2020). One of the main defense mechanisms of any bacteria is its membrane, and gram-negative strains are no exception to the rule. The membrane of gram-negative bacteria contains a special liposaccharide that causes an immune system response and fever. The enzyme UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase is responsible for the synthesis of liposaccharide; this enzyme has no homologs in humans and mammals and is present only in bacteria (Zuo, 2017; Bertonha, 2023). According to the results obtained, it was found that only three out of four of the investigated antibiotics and arbutin highly selectively inhibits all «targets» mechanisms of antimicrobial action against Gram-negative strain.

In this research work, the antimicrobial activity of the arbutin, antibiotics and their combination at one concentration was investigated against the following Gram-negative strains of *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. vulgaris*. According to the obtained results, all Gram-negative strains of bacteria were sensitive to the action of arbutin.

All the studied antibiotics inhibited the growth of *P. aeruginosa*, *E. coli*, and *P. vulgaris*. In studies of combinations of arbutin and antibiotics at the same molar concentration of 0.003 mM, an increase in the antimicrobial activity of antibiotics was observed, ranging from 3 to 35% against *P. aeruginosa*. The highest increase in inhibitory activity was observed with ornidazole (+33%), metronidazole (+35%), clarithromycin (+20%), and gentamicin (+17%). In studies of the antimicrobial activity of combinations of arbutin with antibiotics against *E. coli*, it was found that arbutin enhanced the action of antibiotics by 3 to 37%. A significant increase in antimicrobial activity was observed with chloramphenicol (+37%), metronidazole (+35%), ornidazole (+30%), and ceftriaxone (+16%). In the case of

Table 4

Results of molecular docking of the arbutin and antimicrobials drug standards with the deacytelese structure of *P. aeruginosa*

№	Ligand	Deacytelese		
		ΔGbind ^a (kcal/mol)	Ki ^b (mmol)	Level of selectivity
1.	Azithromycin	-14.04	0.000000051	High selective
2.	Clarithromycin	-13.98	0.000000057	High selective
3.	Levofloxacin	-8.34	0.00077565	High selective
4.	Arbutin	-8.40	0.00070067	High selective
5.	Ciprofloxacin	-7.51	0.00313	Medium selective
6.	Chloramphenicol	-7.19	0.00536	Medium selective
7.	Gentamycin	-7.45	0.00346	Medium selective
8.	Ceftriaxone	-6.09	0.03444	Medium selective
9.	Ornidazole	-5.32	0.12638	Low selective
10.	Metronidazole	-5.20	0.15555	Low selective

Note: a – free-binding energy; b – inhibition constant, IC50, mmol

Table 5

Schematic division of antimicrobial drug standards and arbutin in two categories

№	Compound	Gram-negative strains (<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>)			Gram-negative strains № of inhibition enzymes of «First line of protection»
		DNA-gyrase	DHFR	Deacytelese	
1	Clarithromycin	Green	Green	Green	3
2	Chloramphenicol	Red	Red	Red	0
3	Ciprofloxacin	Red	Green	Red	1
4	Levofloxacin	Green	Green	Green	3
5	Ceftriaxone	Red	Red	Red	0
6	Metronidazole	Red	Red	Red	0
7	Ornidazole	Red	Red	Red	0
8	Gentamycin	Red	Red	Red	0
9	Azithromycin	Green	Green	Green	3
11	Arbutin	Green	Green	Green	3

Note: green colour – high level of selectivity; red colour – lower and medium of selectivity

P. vulgaris, it was found that arbutin enhances the action of antibiotics by 3 to 100% (table 6).

Our studies have shown that arbutin in combination with “classical” antibiotics enhances the antimicrobial effect against Gram-negative bacteria. This phenomenon can be justified as follows: to suppress the growth of bacteria, there are a number of key enzymes that are important for the life and development of bacteria; in turn, antibiotics are able to actively inhibit only part of the mechanisms for which antibiotics are highly selective, while other “targets” remain in active states. When arbutin is added, all enzymes are completely suppressed, which ultimately leads to the death of bacteria. For example, according to theoretical studies, gentamicin is a moderately selective inhibitor in relation to DHFR, and in the case of DNA gyrase and deacetylase, it is a low-selective inhibitor, while arbutin is a highly selective inhibitor for DNA gyrase. In experimental studies,

antimicrobial activity was shown to increase by 17, 8 and 15% for *P. aeruginosa*, *E. coli* and *P. vulgaris*, respectively. We can observe this dependence in the case of other antibiotics in relation to Gram-negative bacteria.

However, it was found that the enhancement of antimicrobial activity was not even higher than 10%. In our opinion, this phenomenon is due to the fact that the antibiotic and arbutin have the same mechanisms of action and their antimicrobial activity overlaps and does not have such a high increase in effect as in the case of metronidazole and ornidazole. We can substantiate this phenomenon using the example of levofloxacin. Both compounds arbutin and levofloxacin are highly selective inhibitors of all three “targets” of Gram-negative bacteria. Experimental studies showed that the enhancement effect was only 5, 6 and 3% relative to *P. aeruginosa*, *E. coli* and *P. vulgaris*, respectively. However, clarithromycin is not subject to this dependence; according to our theoretical studies, it

Table 6

Inhibition diameter (mm) resulting from the screening of antimicrobial effect against strains of *P. aeruginosa*, *E. coli* and *P. vulgaris* by well diffusion method with arbutin, antibiotic standards

Sample	Concentration, mM	Diameter of the growth retardation zone, mm±SD					
		<i>P. aeruginosa</i>	Difference,%	<i>E. coli</i>	Difference,%	<i>P. vulgaris</i>	Difference,%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00	
Clarithromycin	0.003	14.00±0.20		22.00±0.20		14.00±0.20	
Arbutin+ Clarithromycin	0.003+0.003	18.00±0.20	+20%	26.00±0.20	+12%	19.00±0.20	+21%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Azithromycin	0.003	21.00±0.50		25.00±0.20		21.00±0.20	
Arbutin+ Azithromycin	0.003+0.003	24.00±0.50	9%	27.00±0.20	+7%	23.00±0.20	+9%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Chloramphenicol	0.003	16.00±0.20		16.00±0.20		15.00±0.20	
Arbutin+ Chloramphenicol	0.003+0.003	17.50±0.50	+9%	26.00±0.20	+37%	19.00±0.20	+21%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Ciprofloxacin	0.003	30.00±0.20		29.00±0.20		29.00±0.20	
Arbutin+ Ciprofloxacin	0.003+0.003	31.00±0.20	+3%	30.00±0.20	+3%	30.00±0.20	+3%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Levofloxacin	0.003	29.00±0.20		31.00±0.20		30.00±0.20	
Arbutin+ Levofloxacin	0.003+0.003	31.00±0.20	+5%	33.00±0.20	+6%	31.00±0.20	+3%
Arbutin	0.003	20.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Ceftriaxone	0.003	30.00±0.20		27.00±0.20		24.00±0.20	
Arbutin + Ceftriaxone	0.003+0.003	32.00±0.20	+6%	32.00±0.20	16%	30.00±0.20	+18%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±		13.00±0.20	
Metronidazole	0.003	12.00±0.20		15.00±0.20		Growth	
Arbutin+ Metronidazole	0.003+0.003	19.00±0.50	+35%	24.00±0.20	+35%	19.00±0.20	+100%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Ornidazole	0.003	12.00±0.20		16.00±0.20		Growth	
Arbutin+ Ornidazole	0.003+0.003	18.00±0.20	+33%	23.00±0.20	+30%	19.00±0.20	+100%
Arbutin	0.003	16.00±0.20		17.00±0.20		14.00±0.20	
Gentamycin	0.003	26.00±0.20		27.00±0.20		26.00±0.20	
Arbutin+ Gentamycin	0.003+0.003	32.00±0.20	+17%	30.00±0.20	+8%	31.00±0.20	+15%

Note: SD – standard deviation, n=3

was shown that clarithromycin is the leader among highly selective inhibitors; if arbutin is added, the antimicrobial effect of clarithromycin against Gram-negative bacteria increases from 12 to 21%. We hypothesize that this is due to the fact that arbutin is a highly selective inhibitor of another mechanism that clarithromycin cannot actively inhibit, for example, the 50S ribosomal subunit.

This method of interaction can be used to “bring back to life” antimicrobial drugs that have lost their effectiveness for today. Because the creation and development of new antibiotics is a time-consuming and expensive investment. In addition to the above, we would like to note that arbutin, when compared with other antibiotics such as metronidazole, ornidazole, gentamicin, ceftriaxone, has minimal side effects. High doses of arbutin are not possessed nephrotoxicity, ototoxicity and hepatotoxicity as antibiotics from the group of aminoglycosides, cephalosporins and 5-nitroimidazoles.

Based on the above results, we can conclude that in order to obtain a highly effective antimicrobial drug against Gram-negative strains, a complex of “classical”

antimicrobial drugs and herbal drug or dietary supplements based on extracts from arbutin-containing medicinal plants such as lingonberry, bearberry and cranberry should be used in treatment therapies.

Conclusion

These investigation have shown that only levofloxacin, clarithromycin, azithromycin and arbutin were highly selective inhibition of all «targeted» antimicrobial mechanisms of gram-negative bacteria. Experimental results have shown that arbutin increased antimicrobial activity of antibiotics against *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. vulgaris*. The study demonstrated that interaction mechanism of arbutin was based on inhibition «targets», which were not covered by antimicrobial drugs. The highly effective antimicrobial drug against Gram-negative strains can be only a complex of “classical” antimicrobial drugs and herbal drug or dietary supplements based on extracts from arbutin-containing medicinal plants such as lingonberry, bearberry and cranberry should be used in treatment therapies.

BIBLIOGRAPHY

- 3D-QSAR, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation of Pseudomonas aeruginosa LpxC Inhibitors / K. Zuo et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, no. 5. P. 761. DOI: 10.3390/ijms18050761
- Ajulo S., Awosile B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLOS ONE*. 2024. Vol. 19, no. 2. P. e0297921. DOI: 10.1371/journal.pone.0297921
- Antimicrobial Mechanism of Hydroquinone / C. Ma et al. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2019. Vol. 189, no. 4. P. 1291–1303. DOI: 10.1007/s12010-019-03067-1
- Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome / T. Pulingam et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 170. P. 106103. URL: 10.1016/j.ejps.2021.106103
- Arbutin: Occurrence in Plants, and Its Potential as an Anticancer Agent / L. Nahar et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 24. P. 8786. DOI: 10.3390/molecules27248786
- CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins. URL: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011>
- Chemical and Biocatalytic Routes to Arbutin † / H. Zhou et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24, no. 18. P. 3303. DOI: 10.3390/molecules24183303
- Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2) : final report (English). HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative / O. B. Jonas et al. 2nd ed. Washington, D.C. : World Bank Group, 2017. 172 p.
- Evaluation of Changes Induced in the Probiotic Escherichia coli M17 Following Recurrent Exposure to Antimicrobials / M. J. A. Mbarga et al. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021. P. 158–167. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i29b31601
- Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / K. S. Ikuta et al. *The Lancet*. 2022. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02185-7
- In Silico, Molecular Docking and In Vitro Antimicrobial Activity of the Major Rapeseed Seed Storage Proteins / M. Rahman et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. DOI: 10.3389/fphar.2020.01340
- Investigation the influence of biologically active compounds on the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of red raspberry (*Rubus idaeus* L.) leaf extract / O. Maslov et al. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2022. Vol. 35, no. 4. P. 229–235. DOI: 10.2478/cipms-2022-0040
- Jadhav A. K., Karuppaiyil S. M. Molecular docking studies on thirteen fluoroquinolones with human topoisomerase II a and b. *In Silico Pharmacology*. 2017. Vol. 5, no. 1. DOI: 10.1007/s40203-017-0024-2
- Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12, no. 3. P. 644. DOI: 10.3390/biomedicines12030644
- Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2008. Vol. 24, no. 1. DOI: 10.1002/0471250953.bi0814s24
- Penicillin-binding protein (PBP) inhibitor development: A 10-year chemical perspective / A. F. Bertonha et al. *Experimental Biology and Medicine*. 2023. DOI: 10.1177/15353702231208407
- PubChem. *PubChem*. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RCSB PDB: Homepage. *RCSB PDB: Homepage*. URL: <https://www.rcsb.org/>
- Study of qualitative composition and quantitative content of free organic acids in lingonberry leaves / O. Maslov et al. *Fitoterapia*. 2023. No. 1. P. 77–82. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-1-77
- Volyanskiy, Y.L., Gritsenko, I.S., Shyrokobokov, V.P. The study of the specific activity of antimicrobial drugs: a method recommendation. Kiev: StEntScPhC Ministry of Healthcare of Ukraine, 2004, 38 p.

REFERENCES

- Ajulo, S., & Awosile, B. (2024). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLOS ONE*, *19*(2), Article e0297921. DOI: 10.1371/journal.pone.0297921
- Bertonha, A. F., Silva, C. C. L., Shirakawa, K. T., Trindade, D. M., & Dessen, A. (2023). Penicillin-binding protein (PBP) inhibitor development: A 10-year chemical perspective. *Experimental Biology and Medicine*. DOI: 10.1177/15353702231208407
- CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins. Access at: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011>
- Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Robles Aguilar, G., Sharara, F., Mestrovic, T., Gray, A. P., Davis Weaver, N., Wool, E. E., Han, C., Gershberg Hayoon, A., Aali, A., Abate, S. M., Abbasi-Kangevari, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abd-Elsalam, S., Abebe, G., Abedi, A., Abhari, A. P., Abidi, H., . . . Naghavi, M. (2022). Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02185-7
- Jadhav, A. K., & Karuppaiyl, S. M. (2017). Molecular docking studies on thirteen fluoroquinolones with human topoisomerase II a and b. *In Silico Pharmacology*, *5*(1). DOI: 10.1007/s40203-017-0024-2
- Jonas, Olga B., Irwin, Alec, Berthe, Franck Cesar Jean, Le Gall, Francois G., Marquez, Patricio V. *Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2) : final report (English)*. HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative Washington, D.C.: World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>
- Kondža, M., Brzić, I., Jokić, S. (2024). Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. *Biomedicines*, *12*(3), 644. DOI: 10.3390/biomedicines12030644
- Ma, C., He, N., Zhao, Y., Xia, D., Wei, J., Kang, W. (2019). Antimicrobial Mechanism of Hydroquinone. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, *189*(4), 1291–1303. DOI: 10.1007/s12010-019-03067-1
- Maslov, O., Komisarenko, M., Kolisnyk, S., Tkachenko, O., Akhmedov, E., Poluain, S., Kostina, T., Kolisnyk, O. (2023). Study of qualitative composition and quantitative content of free organic acids in lingberry leaves. *Fitoterapia*, *(1)*, 77–82. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-1-77
- Maslov, O., Komisarenko, M., Ponomarenko, S., Horopashna, D., Osolodchenko, T., Kolisnyk, S., Derymedvid, L., Shovkova, Z., Akhmedov, E. (2022). Investigation of the influence of biologically active compounds on the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of red raspberry (*Rubus idaeus* L.) leaf extract. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, *35*(4), 229-235 DOI: 10.2478/cipms-2022-0040
- Mbarga, M. J. A., Podoprighora, I. V., Volina, E. G., Ermolaev, A. V., Smolyakova, L. A. (2021). Evaluation of Changes Induced in the Probiotic *Escherichia coli* M17 Following Recurrent Exposure to Antimicrobials. *Journal of Pharmaceutical Research International*, *158*–167. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i29b31601
- Morris, G. M., Huey, R., Olson, A. J. (2008). Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, *24*(1). DOI: 10.1002/0471250953.bi0814s24
- Nahar, L., Al-Groshi, A., Kumar, A., & Sarker, S. D. (2022). Arbutin: Occurrence in Plants, and Its Potential as an Anticancer Agent. *Molecules*, *27*(24), 8786. DOI: 10.3390/molecules27248786
- PubChem. Access at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Lakshmanan, M., Chin, C. F., & Sudesh, K. (2022a). Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *170*, 106103. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.106103
- Rahman, M., Browne, J. J., Van Crugten, J., Hasan, M. F., Liu, L., & Barkla, B. J. (2020). In Silico, Molecular Docking and In Vitro Antimicrobial Activity of the Major Rapeseed Seed Storage Proteins. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. DOI: 10.3389/fphar.2020.01340
- RCSB PDB: Homepage. RCSB PDB: Homepage. Access at: <https://www.rcsb.org/>.
- Volyanskiy, Y.L., Gritsenko, I.S., Shyrokobokov, V.P. (2004) The study of the specific activity of antimicrobial drugs: a method recommendation. Kiev: StEntScPhC Ministry of Healthcare of Ukraine, 38.
- Zhou, H., Zhao, J., Li, A., Reetz, M. T. (2019). Chemical and Biocatalytic Routes to Arbutin †. *Molecules*, *24*(18), 3303. DOI: 10.3390/molecules24183303
- Zuo, K., Liang, L., Du, W., Sun, X., Liu, W., Gou, X., Wan, H., Hu, J. (2017). 3D-QSAR, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation of *Pseudomonas aeruginosa* LpxC Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(5), 761. DOI: 10.3390/ijms18050761

Стаття надійшла до редакції 14.05.2024.
Стаття прийнята до друку 28.06.2024.

Conflict of interests: none.

Contribution of the authors:

Maslov O.Yu. – experimental research, collection of results, correction of the article, writing manuscript;

Komisarenko M.A. – experimental research, collection and analysis of literature;

Ponomarenko S.V. – experimental research, idea;

Osolodchenko T.P. – experimental research, idea;

Kolisnyk S.V. – participation in the writing and editing of the article;

Koshovyi O.M. – participation in writing the article;

Golik M.Yu. – conceptualization, methodology;

Komissarenko A.M. – methodology, conclusions.

Email address for correspondence with the authors: alexmaslov392@gmail.com

УДК 582.933+[613.9+615.1]

Ольга НІКІТИНА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Мала Шияновська (Немировича-Данченка), 2, м. Київ, Україна, 01011 (nikitinar1046@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6994-4294**Вікторія КОЗАЧЕНКО**

здобувач другого (магістерського) рівня вищої освіти, Київський національний університет технологій та дизайну, вул. Мала Шияновська (Немировича-Данченка), 2, м. Київ, Україна, 01011 (kozachenkoviktoria93@gmail.com)

Бібліографічний опис статті: Нікітіна О., Козаченко В. (2024). Терпенові сполуки в терапевтичному потенціалі *Cannabis sativa* L. (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 191–199, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-191>

**ТЕРПЕНОВІ СПОЛУКИ В ТЕРАПЕВТИЧНОМУ ПОТЕНЦІАЛІ *CANNABIS SATIVA* L.
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Актуальність. Використання канабісу в медичних цілях швидко впроваджується в багатьох країнах і переростає у всесвітню індустрію, завдяки чому розширюється клас терапевтичних продуктів для лікування і профілактики різних захворювань. Європа отримала довгоочікувану монографію зі стандарту якості квіток коноплі, і вона набуває чинності з липня 2024 р. Сьогодні для України, яка має тривалі традиції вирощування конопель для виробництва текстилю, стає можливим інноваційне використання рослини у функціональному харчуванні та фармації. Значна кількість досліджень підтвердила, що *C. sativa* має сотні вторинних метаболітів, включаючи канабіноїди, фенольні сполуки та терпени. Разом із канабіноїдами терпени виявляють синергічну дію і можуть надавати нових перспектив щодо фітотерапевтичного потенціалу рослини.

Мета дослідження полягає в аналізі складу і терапевтичного потенціалу терпенових сполук *Cannabis sativa* L., їхньої ролі в прояві лікувальних властивостей препаратів на основі канабісу.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження була структурна та фармакологічна характеристика монотерпенових і сесквітерпенових сполук канабісу. Пошук наукового матеріалу було здійснено в PubMed і Web of Science, були переглянуті відповідні статті англійською мовою за останні п'ять років. Використовували системний підхід, аналіз та узагальнення інформації.

Результати дослідження. Проаналізовано фармакологічний профіль неспсихоактивних канабіноїдів, які належать до класу терпенофенолів, наведено їхню структуру і роль в ендоканабіноїдній системі. Вивчено структуру летких терпенів та їхні антимікробні властивості. Установлено відмінності між сортами канабісу за профілем конкретних терпенових сполук. Докладно розглянуто терпеноїди коноплі: β -мірцен, β -оцимен, α - і β -пінен, β -каріофілен, гумулен, які присутні в усіх сортах *C. sativa*, залучених до виробництва основного європейського постачальника канабіноїдів – компанії Vedrocap. Наведено механізми їх фармакологічної дії, експериментальні і доклінічні випробування та терапевтичний потенціал.

Висновок. Ефірна олія канабісу є продуктом із високою доданою вартістю та перспективним маркетинговим потенціалом, але ще мало привернула уваги з боку наукової, медичної та фармацевтичної спільноти Європи та України. Дослідження терпенів ефірних олій різних сортів *Cannabis sativa* L. можуть стати важливим напрямом для відкриття нових ліків, зокрема в лікуванні болю, артеріальної гіпертензії, нейропсихіатричних і неврологічних захворювань. Фітосполуки канабісу та їх взаємодії в організмі людини надають унікальні можливості для відкриття нових персоналізованих терапевтичних засобів, оскільки певні сорти канабісу відрізняються за складом терпенів і можуть надавати більшу користь при конкретних клінічних показаннях. Наявні дані свідчать про те, що терпени можуть забезпечити фармакологічне та фармакотерапевтичне обґрунтування фармацевтичного розроблення і застосування ліків на основі канабісу. Залучення канабісу у фармацевтичне розроблення потребує додаткової оцінки терпенових профілів лікарської рослинної сировини, оскільки її компонентний склад може значно коливатись як за загальною кількістю, так і за якістю терпенових сполук.

Ключові слова: *Cannabis sativa*, канабіноїди, терпени, ефірні олії, терапія.

Olha NIKITINA

PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shiyanovska (Nemirovicha-Danchenko) str., 2, Kyiv, Ukraine, 01011 (nikitinap1046@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6994-4294

Viktoriya KOZACHENKO

second (master's) level of higher education, Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shiyanovska (Nemirovicha-Danchenko) str., 2, Kyiv, Ukraine, 01011 (kozachenkoviktoriya93@gmail.com)

To cite this article: Nikitina O., Kozachenko V. (2024). Terpenovi spoluky v terapevtychnomu potentsiali *Cannabis sativa* L. (ohliad literatury) [Terpene compounds in the therapeutic potential of *Cannabis sativa* L. (literature review)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 191–199, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-191>

TERPENIC COMPOUNDS IN THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF *CANNABIS SATIVA* L. (LITERATURE REVIEW)

Actuality. The use of cannabis for medical purposes is rapidly being implemented in many countries and is growing into a worldwide industry, thanks to which the class of therapeutic products for the treatment and prevention of various diseases is expanding. Europe has received the long-awaited monograph on the quality standard of hemp flowers and it comes into force from July 2024. Today, for Ukraine, which has a long tradition of growing hemp for the production of textiles, innovative use of the plant in functional nutrition and pharmacy is becoming possible. A significant number of studies have confirmed that *C. sativa* has hundreds of secondary metabolites, including cannabinoids, phenolic compounds, and terpenes. Together with cannabinoids, terpenes show a synergistic effect and may provide new perspectives on the plant's phytotherapeutic potential.

The purpose of the study is to analyze the composition and therapeutic potential of terpene compounds of *Cannabis sativa* L., their role in the manifestation of medicinal properties of cannabis-based preparations.

Material and methods. The object of the study was the structural and pharmacological characterization of monoterpene and sesquiterpene compounds of cannabis. The search for scientific material was carried out in PubMed and Web of Science, relevant articles in English for the last five years were reviewed. A systematic approach, analysis and generalization of information was used.

Research results. The pharmacological profile of non-psychoactive cannabinoids belonging to the class of terpenophenols is analyzed, their structure and role in the endocannabinoid system is given. The structure of volatile terpenes and their antimicrobial properties were studied. Differences between cannabis varieties have been established by the profile of specific terpene compounds. Cannabis terpenoids: β -myrcene, β -ocimene, α - and β -pinene, β -caryophyllene, humulene, which are present in all varieties of *C. sativa* involved in the production of the main European supplier of cannabinoids – Bedrocan company, are considered in detail. Mechanisms of their pharmacological action, experimental and preclinical tests and therapeutic potential are presented.

Conclusion. Cannabis essential oil is a product with high added value and promising marketing potential, but has not yet attracted much attention from the scientific, medical and pharmaceutical community of Europe and Ukraine. The study of terpenes of essential oils of different varieties of *Cannabis sativa* L. can become an important direction for the discovery of new drugs, in particular in the treatment of pain, arterial hypertension, neuropsychiatric and neurological diseases. Cannabis phytocompounds and their interactions in the human body provide unique opportunities for the discovery of new personalized therapeutics, as certain cannabis strains differ in their terpene composition and may provide greater benefit for specific clinical indications. Available evidence suggests that terpenes may provide a pharmacological and pharmacotherapeutic rationale for the pharmaceutical development and use of cannabis-based drugs. Involvement of cannabis in pharmaceutical development requires additional evaluation of the terpene profiles of medicinal plant raw materials, since its component composition can vary significantly both in terms of the total amount and quality of terpene compounds.

Key words: *Cannabis sativa*, cannabinoids, terpenes, essential oils, therapy.

Вступ. Актуальність. Використання конопель посівних (*Cannabis sativa* L.) як ліків підтверджено найстарішою Фармакопесю у світі «Пен-цао цзін», яку складено в першому столітті нашої ери на основі усних традицій китайської медицини. На той час показанням до лікування канабісом були: ревматичний біль, розлади жіночої репродуктивної системи, малярія. У цьому документі також уперше згадується про психоактивні властивості трави конопель (Sun, 2023). В Африці починаючи з XV ст. коноплі також застосовували в лікуванні малярії, лихоманки, зараження крові, сибірської виразки, астми та дизентерії

(Belete et al., 2023). Є повідомлення про вживання трави *C. sativa* L. у популярних релігійних ритуалах цього регіону, звідки, як уважається, канабіс запроваджено в ужиток як психостимулятор на Американський континент. В Індії ще 1000 років до нашої ери вже використовувалися протизапальні властивості рослини при ревматизмі, захворюваннях дихальної та сечо-статевої систем; антибіотичні властивості – у зовнішньому використанні при лікуванні шкіряних інфекцій та туберкульозі (Karki&Rangaswamy, 2023).

У XIX ст. ірландський хірург О'Шонесі запровадив індійський канабіс у західну медицину. Препарат

рати *C. sativa*, здебільшого у формі етанольних настоїв, у той час були включені до основних західних фармакопей (Wilson et al., 2022). Протягом XIX ст. понад 280 виробництв мали у своїй лінійці лікарські засоби з конопель. Конвенція про обмеження виробництва та регулювання розповсюдження наркотичних засобів, підписана в Женеві 13 липня 1931 р., значно знизила зацікавленість фармацевтичних виробників цією культурою. Сьогодні використання канабісу в медичних цілях швидко впроваджується в багатьох країнах і переросло в усесвітню індустрію, що розширює клас терапевтичних продуктів як для лікування патологічних станів, так і для профілактики захворювань. За даними аналізу законодавства країн ЄС та США, препарати канабісу зареєстровані та дозволені до медичного застосування проти болю і спазмів, при лікуванні епілепсії, розсіяного склерозу, побічних ефектів хімотерапії раку, для підвищення апетиту при анорексії. Європа отримала довгоочікувану монографію зі стандарту якості щодо квіток коноплі, і вона набуває чинності з липня 2024 р. 16 серпня 2024 р. набуває чинності Закон України від 21.12.2023 № 3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів із метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування». Текст монографії Європейської фармакопеї буде введено і до Державної фармакопеї України 2.7, том 2. Монографія регламентує вміст тетрагідроканабінолу (ТГК) і канабідіолу (КБД). Значна кількість досліджень підтвердила, що *C. sativa* має сотні вторинних метаболітів, включаючи канабіноїди, фенольні сполуки та терпени. Разом із канабіноїдами терпени виявляють синергічну дію і можуть надавати нових перспектив фітотерапевтичному потенціалу рослини.

Мета дослідження полягає в аналізі складу і терапевтичного потенціалу терпенових сполук *Cannabis sativa* L., їхньої ролі в прояві лікувальних властивостей препаратів на основі канабісу.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження була структурна та фармакологічна характеристика монотерпенових і сесквітерпенових сполук канабісу. Пошук наукового матеріалу було здійснено в PubMed і Web of Science, були переглянуті відповідні статті англійською мовою за останні п'ять років. Використовували системний підхід, аналіз та узагальнення інформації.

Результати дослідження та їх обговорення. Широкий фармакологічний профіль непсихоактив-

них канабіноїдів, які належать до класу терпенофенолів, робить коноплі перспективними для подальшого вивчення і промислового впровадження. Канабіноїди включають понад 60 терпенофенольних сполук, унікальних для канабісу і вважаються хемотаксономічними маркерами роду (Karki et al., 2023). Серед цих сполук канабідіол (КБД) є найбільш перспективним із фармацевтичного погляду (рис. 1), він виявляє антиоксидантні, протизапальні, антибактеріальні, антипроліферативні та нейропротекторні властивості. Разом зі своїм гомологом канабідиварином КБД також визнаний ефективним протисудомним засобом. Канабігерол і канабіхромен (рис. 1) є іншими канабіноїдами, які можна знайти в жіночих суцвіттях коноплі, і вони характеризуються чудовою антибактеріальною активністю разом із протизапальними та антипроліферативними властивостями.

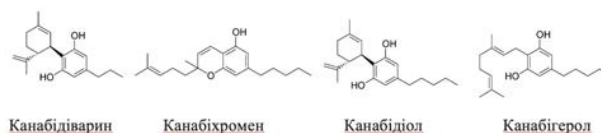


Рис. 1. Структурні формули непсихоактивних канабіноїдів

За останні роки після відкриття канабіноїдних рецепторів фармакологія канабіноїдів досягла значних успіхів. Канабіноїдні рецептори та їх ендogenous ліганди надають чудову платформу для вивчення терапевтичних ефектів канабіноїдів. Добре відомо, що CB_1 і CB_2 є гетеротримерними рецепторами, пов'язаними з G-білком, і що вони обидва експресуються на периферії і в ЦНС (Blebea et al., 2024). Однак експресія CB_1 переважає в основному в головному мозку та периферичній нервовій системі, що охоплює іннервацію печінки, матки, тканини яєчок та щитовидної залози, тоді як рецептори CB_2 експресуються переважно в імунних клітинах, особливо в клітинах макрофагів, та в шлунково-кишковій системі. Основна роль рецепторів CB_1 полягає у блокуванні вивільнення нейротрансмітерів шляхом інгібування потенціал-чутливих кальцієвих каналів та аденілатциклази. Окремі дослідження показали, що активація пресинаптичного CB_1 призводить до зниження нейротрансмісії (Hasckel Gewehr et al., 2024). З іншого боку, на моделях запальних захворювань у тварин продемонстровано, що рецептори CB_2 контролюють функції імунних клітин. Запальна реакція розвивалась у тварин, у яких відсутні рецептори CB_2 , через збільшення функції імунних клітин. Отже, введення агоністів рецепторів CB_2 , таких як Δ -9-ТГК, здатне пригнічувати запалення (Shan et al., 2024).

Таблиця 1

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) КБД і основних терпенів конопель порівняно з антибіотиками (мг/мл)

Збудник	КБД	α -пінен	β -пінен	β -мірцен	α -терпінен	β -каріофілен	Ампіцилін	Ципрофлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	8	4	4	8	8	16	-	0,5
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 13932	2	2	2	1	1	1	0,25	-
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 5008	1	1	0,5	2	1	2	0,25	
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1	2	0,5	1	2	1	-	4
<i>Enterococcus hirae</i> ATCC10541	2	1	2	8	4	8	-	8
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	8	8	4	32	16	1	2	-
<i>Bacillus cereus</i> EB 362	8	2	1	2	4	8	2	-

Терпени канабісу представлені понад 200 леткими речовинами у рослинах конопель різних генотипів, серед них охарактеризовано 58 монотерпенів і 38 сесквітерпенів, що входять до складу ефірних олій конопель (Sommano et al., 2020). Найпоширенішими монотерпеновими сполуками є α -пінен, β -мірцен і α -терпінен; основні сесквітерпени суцвіть конопель представлені β -каріофіленом і α -гумуленом (рис. 2). Ефірна олія виробляється в залозистих трихомах, які розташовані у великій кількості на жіночих суцвіт'ях, а також у листях і стеблах, що прилягають до суцвіть. Уся рослина містить монотерпени та сесквітерпени; у коренях, волокнистих стеблах та насінні виявлено також дитерпенові сполуки (Weston-Green et al., 2021). Канабіноїди не мають запаху, тоді як сполуки моно- та сесквітерпеноїдів надають канабісу виразного аромату. Важливо, що через низьку летючість і нерозчинність ТГК у воді його концентрація в ефірній олії надзвичайно мала.

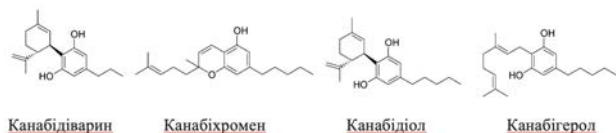


Рис. 2. Структурні формули основних терпенів суцвіть конопель

Найчастіше дослідники вказують на антимікробну дію ефірних олій та їхніх терпенових компонентів. Антибіотичну активність чистого КБД і основних терпенів, виявлених в ефірній олії коноплі, представлено в табл. 1, адаптованій за першоджерелом (Iserri et al., 2019).

Загалом усі сполуки: α -пінен, β -пінен, β -мірцен, α -терпінен, β -каріофілен та КБД проявляють антибактеріальну активність щодо розглянутих штамів. Висока антибіотична активність виражена для КБД і монотерпенів (α -пінен, β -пінен і β -мірцен), особливо щодо штамів *Listeria* та *Enterococcus*. Вищі за звичайні антибіотики значення МІК по відношенню до *Staphylococcus* і *Bacillus* мають усі сполуки за винятком α -пінену та β -пінену, які мають нижчі значення МІК, аніж амоксицилін проти *B. cereus*. Інше дослідження показує відмінну антибактеріальну активність етанольних екстрактів конопель проти грампозитивних і грамнегативних бактерій із множинною лікарською стійкістю, а також проти метицилінрезистентного *St. aureus* (Malikova et al., 2024). Олія насіння канабісу, яка має помітну антибактеріальну дію проти *B. subtilis* і *S. aureus*, активна і проти *Pseudomonas aeruginosa*. У досліджен-

нях Casillo et al. 2023 р. водні екстракти насіння *C. sativa* значно пригнічували утворення біоплівки *St. epidermidis* (Casillo et al., 2023). У деяких опублікованих статтях повідомляється, що екстракти листя, насіння та стебел *C. indica* мають значну протигрибкову дію проти *Aspergillus niger*, *As. parasiticus* та *Asp. oryzae* (Monyela et al., 2024).

Дія терпенових сполук *C. sativa* не обмежується протимікробними властивостями. У 2011 р. Русо задокументував унікальний терапевтичний ефект терпенів канабісу – «ефект антуражу», коли фітоканабіноїдно-терпеноїдна синергія посилювала лікування болю, запалення, депресії, тривоги, епілепсії, раку та інфекцій (Russo, 2011).

Окрім того, хоча рослина офіційно називається *Cannabis sativa* L., селекціонери продовжують виводити нові сорти. Попередні дослідження показали, що сорти канабісу значно відрізняються за своїми лікувальними властивостями, ймовірно, через синергічний або антагоністичний ефект різних канабіноїдів і терпенів (Li et al., 2022). Ми проаналізували терпенові профілі, представлених на сайті, продуктів компанії Vedrosan – основного виробника канабіноїдів, який постачає стандартизований канабіс в аптеки Європи. Компанія використовує п'ять сортів коноплі: Afina, Ludina, Elida, Talea і Rensina з різним умістом ТГК і КБД. Зведений терпеновий склад наведено в табл. 2.

Серед основних компонентів монотерпенів представлені β -мірцен, цис-оцимен, α - та β -пінен та лимонен. Терпен, який переважає за кількістю, є мірцен (2-метил-6-метилен-октадієн-2,7), він має структуру ациклічного монотерпеноїда з трьома подвійними зв'язками між атомами карбону (рис. 2). Окрім канабісу, мірцен у значній кількості міститься у хмелі, чебреці, лавровому листі та манго. Ця сполука має хмелевий аромат із функціями антиоксиданту та антиканцерогену (Shan et al., 2024). У доклінічних дослідженнях було виявлено, що використання ефірних олій рослинного походження, які містять близько 10% мірцену, сприяло знеболювальній, протизапальній та седативній дії. Відомо, що β -мірцен проявляє анальгетичну дію, стимулюючи вивільнення ендогенних опіоїдів через механізм, залежний від $\alpha 2$ -адренергічних рецепторів (Surendran et al., 2021). Вплив мірцену канабісу *in vitro* на артритні людські хондроцити проявлявся у зниженні активності індукбельної синтази оксиду азоту та пере-

риванні сигнального шляху інтерлейкіну-1 β , проте, місцева ін'єкція мірцену навколо артритного суглоба не впливала на рівні циркулюючих цитокінів та не полегшувала клінічні прояви. Спільне введення мірцену з КБД не дало жодної синергічної реакції, що свідчить про відсутність ефекту антуражу між цими двома сполуками (McDougall et al., 2022).

У всіх сортах конопель компанії Bedrocan міститься β -оцимен, хоча вміст сполуки між ними значно відрізняється. Він є одним із найпоширеніших монотерпенів, які зустрічаються в природі. Назву сполука отримала завдяки латинській назві базилика (*Ocimum basilicum*). Як і мірцен, оцимен також відноситься до ациклічних монотерпеноїдів, але на відміну всі ненасичені зв'язки у нього розташовані в основному ланцюжку. Запах оцимену складний, характеризується як квітковий-лимонний. У медичній ботаніці відомі протисудомні властивості рослин, які містять значну кількість оцимену (Russo et al., 2017). Механізми впливу оцимену на біохімічні

Таблиця 2

Порівняльний вміст терпенових сполук (мг/г) у продуктах різних сортів конопель, що представлені компанією Bedrocan

Терпенові сполуки		Сорт <i>Cannabis sativa</i> L./продукт				
		Afina/Bedrocan®	Ludina/ Bedrobinol®	Elida/Bediol®	Talea/Bedica®	Rensina/Bedrolite®
Монотерпеноїди						
1	β -мірцен	5,1	11,0	7,0	17	1,7
2	β -оцимен	4,0	0,6	0,6	2,5	0,28
3	d-лімонен	1,7	0,28	0,4	-	0,28
4	Ліналоол	0,28	-	-	0,8	-
5	γ -терпінен	0,28	-	-	-	-
6	α -терпінен	5,1	-	0,8	-	0,4
7	Терпінеол	-	-	0,6	0,28	0,12
8	α -феландрен	0,4	-	-	-	-
9	δ -3-carene	0,4	-	-	-	-
10	α -пінен	0,8	2,5	0,8	4,0	0,4
11	β -пінен	1,7	0,8	0,4	1,0	0,4
12	Камфора	-	-	0,28	-	0,28
13	Борнеол	0,8	-	-	-	-
14	β -фенхон	0,12	-	-	-	-
Сесквітерпеноїди						
1	β -каріофілен	1,7	1,2	0,8	1,7	0,8
2	α -гумулен	0,6	0,4	0,4	0,6	0,4
3	Транс-бергамотен	0,4	-	0,28	0,28	0,12
4	α -гваєн	0,4	-	0,4	-	0,12
5	Транс- β -фарнезен	0,4	-	0,4	0,12	0,4
6	γ -селінен	0,6	0,28	0,4	0,4	-
7	γ -кадінен	0,4	0,4	0,28	0,28	-
8	γ -евдесмол	-	0,12	-	-	-
9	Евдесмадієн	0,4	0,4	-	0,8	-
10	γ -елемен	1,2	0,4	0,28	0,8	-

показники ще тільки вивчаються. В експерименті у щурів, які отримували оцимен, виявляли високі рівні D_2 рецепторів дофаміну. Збільшення кількості цих рецепторів знижувало наркозалежність експериментальних тварин, здатних самостійно вживати кокаїн (Linden et al., 2018). Біохімічні тести показали, що шури, які отримували оцимен канабісу, мали значне зниження вмісту ацетилхолінестерази (AChE), підвищення кількості якої експериментально викликалося введенням тваринам ротенону. Цей ефект може мінімізувати когнітивну дисфункцію, спричинену інтоксикацією ТГК. У мозку експериментальних моделей щурів, індукованих внутрішньовенною ін'єкцією ротенону в концентрації 2,5 мг/кг, після введення оцимену спостерігалось зниження агрегації α -синуклеїну тілець Леві нервових клітин (Sood & Vellarandian S., 2024). Зниження агрегації α -синуклеїну сприяє зменшенню кількості мимовільних рухів при хворобі Паркінсона.

Виявлений у всіх сортах канабісу пінен має аромат сосни та смоли і відомий у терапії простудних захворювань як відхаркувальний засіб, використовується для зниження тривоги і депресії. У природі існують три структурні ізомери цього терпену: α -, β - та δ - пінен. Ці монотерпени також є основними складниками скипидару, їх багато в рослинах родини соснові, у розмарині (*Rosmarinus officinalis*) та лаванді (*Lavandula angustifolia*). Біологічна активність пінену вже добре вивчена (Allenspach & Steuer, 2021). Дослідження показали, що пінен захищає від окиснювального стресу, запалення та пошкодження нейронів *in vitro*. Дані доклінічних досліджень на гризунах свідчать про те, що пінен має протизапальну дію та запобігає окиснювальному стресу, має антидепресантні, анксиолітичні та протисудомні властивості, забезпечує нейропротекцію у моделях інсульту та ішемії, покращує когнітивні функції та забезпечує знеболення при запальному, асоційованому з мігренню, і невропатичному болю (Weston-Green et al., 2021). Механізми, які лежать в основі анальгезії, спричиненої α -піненом, остаточно не з'ясовані. α -Пінен і β -пінен не мають помітної спорідненості зв'язування з рецепторами CB_1 або CB_2 , але можуть зв'язуватися з ГАМК_A та μ -опіоїдними рецепторами (Rahbar et al., 2019). Схоже, що α -пінен і β -пінен пригнічують активність AChE в мозку. Тому можна стверджувати, що вони допомагають пам'яті і знижують когнітивну дисфункцію. Окремі результати доказують, що пінен може збільшувати вироблення кортикального ацетилхоліну та знижує агрегацію і нейротоксичність β -амілоїду, що важливо у зв'язку з хворобою Альцгеймера (Weston-Green et al., 2021).

Сесквітерпеноїдні сполуки проаналізованих сортів конопель представлені ациклічними (транс- β -фарнезен), моноциклічними (α -гумулен, транс-бергамотен, γ -елемен) і біциклічними (β -каріофілен, α -гваен, γ -селінен, γ -кадінен, γ -евдесмол, евдесмадієн) сполуками (табл. 2). Присутні в усіх сортах і переважають за кількістю β -каріофілен та α -гумулен. Уміст цих сполук у рослині значно коливається залежно від фенофази: збільшується під час цвітіння і різко знижується після (Tremlová et al., 2021). Біциклічний сесквітерпеновий алкен β -каріофілен добре вивчений і високо оцінений за його низьку токсичність і значний профіль безпеки. Це перший перевірений фітоканабіноїд, який зустрічається у рослинах, які не належать до роду каннабіс. Він є найбільш перспективним природним лігандом CB_2 -рецепторів, на які він діє як повний агоніст. Окрім того, β -каріофілен взаємодіє з широким спектром молекул і рецепторів, що призводить до протизапальної, протипухлинної і антиноцицептивної дії у різних експериментальних моделях і захворюваннях (Hashiesh et al., 2021; Liktor-Busa et al., 2021; Ricardi et al., 2024), що підкреслює його терапевтичний потенціал для лікування болю, депресії та тривоги. β -Каріофілен знижує експресію та продукцію прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, інтерлейкін-8, TNF- α та підвищує рівень ренину та ангіотензину 1-7, що регулюють розширення судин та сприяють кардіопротекції (Espinoza-Gutiérrez et al., 2024). Ці результати вказують на те, що β -каріофілен впливає на ренін-ангіотензинову систему і може бути корисним у лікуванні артеріальної гіпертензії. Дослідження протизапальних властивостей КБД та β -каріофілену окремо і в комбінації на моделі запалення *in vitro* свідчать про те, що вони працюють узгоджено, створюючи значний протизапальний ефект із хорошими профілями безпеки. Їх комбінація має синергетичну знеболювальну дію, коли одна сполука підсилює дію іншої. Цей ефект не залежить від впливу на рецептори CB_1 . За сумісного використання сполук анальгетичний ефект поєднується з протизапальною дією (Blanton et al., 2022; Mazzantini et al., 2024).

Моноциклічний сесквітерпен α -гумулен або α -каріофілен є одним із найпоширеніших терпенів у різних сортах конопель, а також у хмелі (*H. lupulus*). Однак кількість досліджень, що стосуються очищеного гумулену, обмежена, більшість посиляється на використання ефірних олій різних видів рослин, у яких гумулен присутній у поєднанні з іншими терпенами, також слабо описано його фармакологію. Експерименти *in vitro* продемонстрували

цитотоксичність гумулену щодо аденокарцином, таких як колоректальна, легенева, молочної залози, простати, легенів і яєчників. Протизапальна і протипухлинна активність гумулену значно підвищується у присутності β -каріофілену. Розуміння механізмів дії виявило його участь у мітохондріальній дисфункції, зниженні внутрішньоклітинного рівня глутатіону та індукції окисного стресу (Viveiros et al., 2022; Dalavaye et al., 2024). Отже, необхідні ретельні фармакокінетичні дослідження та подальші дослідження механізмів дії α -гумулену, щоб ефективно розкрити його терапевтичний потенціал.

Ряд терпенів, у тому числі мірцен, каріофілен, пінен, гумулен, лімонен та багато інших, демонструє протиракові властивості та цитотоксичну дію, індуючи апоптоз, зупинку клітинного циклу, зменшуючи клітинну міграцію та інвазію (Li et al., 2022).

Висновки

Ефірна олія канабісу є продуктом із високою доданою вартістю та перспективним маркетинговим потенціалом, але ще мало привернула уваги з боку наукової, медичної та фармацевтичної

спільноти Європи та України. Дослідження терпенів ефірних олій різних сортів *Cannabis sativa* L. можуть стати важливим напрямом для відкриття нових ліків, зокрема в лікуванні болю, артеріальної гіпертензії, нейропсихіатричних і неврологічних захворювань.

Фітосполуки канабісу та їх взаємодії в організмі людини надають унікальні можливості для відкриття нових персоналізованих терапевтичних засобів, оскільки певні сорти канабісу відрізняються за складом терпенів і можуть надавати більшу користь при конкретних клінічних показаннях.

Наявні дані свідчать про те, що терпени можуть забезпечити фармакологічне та фармакотерапевтичне обґрунтування фармацевтичного розроблення та застосування ліків на основі канабісу. Залучення канабісу у фармацевтичне розроблення потребує додаткової оцінки терпенових профілів лікарської рослинної сировини, оскільки її компонентний склад може значно коливатись як за загальною кількістю, так і за якістю терпенових сполук.

ЛІТЕРАТУРА

- Allenspach M, Steuer C. α -Pinene: A never-ending story. *Phytochemistry*. 2021. Vol. 190. P. 112857. Doi 10.1016/j.phytochem.2021.112857.
- Belete H., Mekonen T., Espinosa D. C. et al. Cannabis use in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2023. Vol. 118, No. 7. P. 1201–1215. Doi 10.1111/add.16170.
- Blanton H, Yin L, Duong J, Benamar K. Cannabidiol and Beta-Caryophyllene in Combination: A Therapeutic Functional Interaction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 24. P. 15470. Doi 10.3390/ijms232415470
- Blebea N. M., Pricopie A. I., Vlad R. A., Hancu G. Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25, No. 8. P. 4204. Doi 10.3390/ijms25084204.
- Casillo A, D'Angelo C, Imbimbo P, Monti DM, Parrilli E, Lanzetta R, Gomez d'Ayala G, Mallardo S, Corsaro MM, Duraccio D. Aqueous Extracts from Hemp Seeds as a New Weapon against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24. No. 22. P.16026. Doi 10.3390/ijms242216026.
- Dalavaye N, Nicholas M, Pillai M, Erridge S, Sodergren MH. The Clinical Translation of α -humulene – A Scoping Review. *Planta Med*. 2024. May 8. Doi 10.1055/a-2307-8183.
- Espinoza-Gutiérrez HA, López-Salido SC, Flores-Soto ME, Tejada-Martínez AR, Chaparro-Huerta V, Viveros-Paredes JM. Angiotensinergic effect of β -Caryophyllene on Lipopolysaccharide– induced systemic inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024. Vol. 719. P. 150081. Doi 10.1016/j.bbrc.2024.150081.
- Hasckel Gewehr JL, Enzele ML, Freiria LM, Nunes MM, Spengler J, Dondoerfer Teixeira AP, Amazonas E, Sasso Padilha V. Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs—a pilot study. *Front Vet Sci*. 2024. Vol. 11. P. 1352314. Doi 10.3389/fvets.2024.1352314.
- Hashiesh HM, Sharma C, Goyal SN, Sadek B, Jha NK, Kaabi JA, Ojha S. A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and therapeutic potential of β -caryophyllene, a dietary cannabinoid. *Biomed Pharmacother*. 2021. Vol. 140. P. 111639. Doi 10.1016/j.biopha.2021.111639.
- Iseppi R, Brighenti V, Licata M, Lambertini A, Sabia C, Messi P, Pellati F, Benvenuti S. Chemical Characterization and Evaluation of the Antibacterial Activity of Essential Oils from Fibre-Type *Cannabis sativa* L. (Hemp). *Molecules*. 2019. Vol. 24. No. 12. P. 2302. Doi 10.3390/molecules24122302.
- Karki P, Rangaswamy M. A Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India. *Indian J Psychol Med*. 2023. Vol. 45. No. 2. P. 105–116. Doi 10.1177/02537176221109272.
- Li D, Pnytsky Y, Ghasemi Gojani E, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. *Molecules*. 2022. Vol. 27. No. 18. P. 6057. Doi 10.3390/molecules27186057.
- Linden J, James AS, McDaniel C, Jentsch JD. Dopamine D2 Receptors in Dopaminergic Neurons Modulate Performance in a Reversal Learning Task in Mice. *eNeuro*. 2018. Vol. 5. No. 1. ENEURO.0229-17.2018. Doi 10.1523/ENEURO.0229-17.2018.
- Liktor-Busa E, Keresztes A, La Vigne J, Streicher JM, Largent-Milnes TM. Analgesic Potential of Terpenes Derived from *Cannabis sativa*. *Pharmacol Rev*. 2021. Vol. 73. No. 4. P. 98–126. Doi 10.1124/pharmrev.120.000046.
- Malikova L, Malik M, Pavlik J, Ulman M, Pechouckova E, Skrivan M, Kokoska L, Tlustos P. Anti-staphylococcal activity of soil-less cultivated cannabis across the whole vegetation cycle under various nutritional treatments in relation to cannabinoid content. *Sci Rep*. 2024. Vol. 14, No. 1. P. 4343. Doi 10.1038/s41598-024-54805-3.

- McDougall JJ, McKenna MK. Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of the Cannabis Terpene Myrcene in Rat Adjuvant Monoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23. No. 14. P. 7891. Doi 10.3390/ijms23147891.
- Monyela S, Kayoka PN, Ngezimana W, Nematodzi LE. Evaluating the Metabolomic Profile and Anti-Pathogenic Properties of *Cannabis* Species. *Metabolites*. 2024. Vol. 14. No. 5. P. 253. Doi 10.3390/metabo14050253.
- Mazzantini C, El Bourji Z, Parisio C, Davolio PL, Cocchi A, Pellegrini-Giampietro DE, Landucci E. Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol and Beta-Caryophyllene Alone or Combined in an In Vitro Inflammation Model. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. Vol. 17. No. 4. P. 467. Doi 10.3390/ph17040467.
- Rahbar I, Abbasnejad M, Haghani J, Raof M, Kooshki R, Esmaceli-Mahani S. The effect of central administration of alpha-pinene on capsaicin-induced dental pulp nociception. *Int Endod J*. 2019. Vol. 52. No. 3. P. 307–317. Doi 10.1111/iej.13006.
- Ricardi C, Barachini S, Consoli G, Marazziti D, Polini B, Chiellini G. Beta-Caryophyllene, a Cannabinoid Receptor Type 2 Selective Agonist, in Emotional and Cognitive Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25. No. 6. P. 3203. Doi 10.3390/ijms25063203.
- Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011. Vol. 163. No. 7. P. 1344–64. Doi 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.
- Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Adv Pharmacol*. 2017. Vol. 80. P. 67–134. Doi 10.1016/bs.apha.2017.03.004.
- Shan R, Zhang Y, Shi Y, Wang X, Wang X, Ma G, Li Q. Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor in Microglia Reduces Neuroinflammation through Inhibiting Aerobic Glycolysis to Relieve Hypertension. *Biomolecules*. 2024. Vol. 14. No. 3. P. 333. Doi 10.3390/biom14030333.
- Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. *Molecules*. 2020. Vol. 25. No. 24. P. 5792. Doi 10.3390/molecules25245792.
- Sood A, Vellapandian C. The Role of Ocimene in Decreasing α -Synuclein Aggregation using Rotenone-induced Rat Model. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2024. Feb 23. Doi 10.2174/0118715249283425240212111523.
- Sun X. Research Progress on Cannabinoids in *Cannabis (Cannabis sativa L.)* in China. *Molecules*. 2023. Vol. 28. No. 9. P. 3806. Doi 10.3390/molecules28093806.
- Surendran S, Qassadi F, Surendran G, Lilley D, Heinrich M. Myrcene-What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent? *Front Nutr*. 2021. Vol. 8. P. 699666. Doi 10.3389/fnut.2021.699666.
- Tremlová B, Mikulášková HK, Hajduchová K, Jancikova S, Kaczorová D, Čavar Zeljković S, Dordevic D. Influence of Technological Maturity on the Secondary Metabolites of Hemp Concentrate (*Cannabis sativa L.*). *Foods*. 2021. Vol. 10. No. 6. P. 1418. Doi 10.3390/foods10061418.
- Viveiros MMH, Silva MG, da Costa JGM, de Oliveira AG, Rubio C, Padovani CR, Rainho CA, Schellini SA. Anti-inflammatory effects of α -humulene and β -caryophyllene on pterygium fibroblasts. *Int J Ophthalmol*. 2022. Vol. 15. No. 12. P. 1903–1907. Doi 10.18240/ijo.2022.12.02.
- Weston-Green K, Clunas H, Jimenez Naranjo C. A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. *Front Psychiatry*. 2021. Vol. 12. P. 583211. Doi 10.3389/fpsy.2021.583211.
- Wilson J, Simpson T, Spelman K. Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 886993. Doi 10.3389/fphar.2022.886993.

REFERENCES

- Allenspach, M., & Steuer, C. (2021). α -Pinene: A never-ending story. *Phytochemistry*. 190, 112857. Doi 10.1016/j.phytochem.2021.112857.
- Belete, H., Mekonen, T., & Espinosa, D. C. et al. (2023). Cannabis use in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 118(7), 1201–1215. Doi 10.1111/add.16170.
- Blanton, H, Yin, L, Duong, J, & Benamar, K. (2022). Cannabidiol and Beta-Caryophyllene in Combination: A Therapeutic Functional Interaction. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(24), 15470. Doi 10.3390/ijms232415470
- Blebea, N. M., Pricopie, A. I., Vlad, R. A., & Hancu, G. (2024). Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. *Int J Mol Sci*. 25(8), 4204. Doi 10.3390/ijms25084204.
- Casillo, A, D'Angelo, C, Imbimbo, P, Monti, DM, Parrilli, E, Lanzetta, R, Gomez d'Ayala, G, Mallardo, S, Corsaro, MM, & Duraccio, D. (2023). Aqueous Extracts from Hemp Seeds as a New Weapon against *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. *Int J Mol Sci*. 24(22), 16026. Doi 10.3390/ijms242216026.
- Dalavaye, N, Nicholas, M, Pillai, M, Erridge, S, & Sodergren, MH. (2024). The Clinical Translation of α -humulene – A Scoping Review. *Planta Med*. May 8. Doi 10.1055/a-2307-8183.
- Espinoza-Gutiérrez, HA, López-Salido, SC, Flores-Soto, ME, Tejada-Martínez, AR, Chaparro-Huerta, V, & Viveros-Paredes, JM. (2024). Angiotensinergic effect of β -Caryophyllene on Lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*. 719, 150081. Doi 10.1016/j.bbrc.2024.150081.
- Hasckel Gewehr, JL, Enzele, ML, Freiria, LM, Nunes, MM, Spengler, J, Dondoerfer Teixeira, AP, Amazonas, E, & Sasso Padilha, V. (2024). Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs—a pilot study. *Front Vet Sci*. 11, 1352314. Doi 10.3389/fvets.2024.1352314.
- Hashiesh, HM, Sharma, C, Goyal, SN, Sadek, B, Jha, NK, Kaabi, JA, Ojha, S. (2021). A focused review on CB2 receptor-selective pharmacological properties and therapeutic potential of β -caryophyllene, a dietary cannabinoid. *Biomed Pharmacother*. 140, 111639. Doi 10.1016/j.biopha.2021.111639.

- Iseppi, R, Brighenti, V, Licata, M, Lambertini, A, Sabia, C, Messi, P, Pellati, F, & Benvenuti, S. (2019). Chemical Characterization and Evaluation of the Antibacterial Activity of Essential Oils from Fibre-Type *Cannabis sativa* L. (Hemp). *Molecules*, 24(12), 2302. Doi 10.3390/molecules24122302.
- Karki, P, & Rangaswamy, M. A. (2023). Review of Historical Context and Current Research on Cannabis Use in India. *Indian J Psychol Med*. 45(2), 105–116. Doi 10.1177/02537176221109272.
- Li, D, Ilnytskyy, Y, Ghasemi Gojani, E, Kovalchuk, O, & Kovalchuk, I. (2022). Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. *Molecules*. 27(18), 6057. Doi 10.3390/molecules27186057.
- Linden, J, James, AS, McDaniel, C, & Jentsch, JD. (2018). Dopamine D2 Receptors in Dopaminergic Neurons Modulate Performance in a Reversal Learning Task in Mice. *eNeuro*. 5(1), ENEURO.0229-17.2018. Doi 10.1523/ENEURO.0229-17.2018.
- Liktor-Busa, E, Keresztes, A, LaVigne, J, Streicher, JM, Largent-Milnes, TM. (2021). Analgesic Potential of Terpenes Derived from *Cannabis sativa*. *Pharmacol Rev*. 73(4), 98–126. Doi 10.1124/pharmrev.120.000046.
- Malikova, L, Malik, M, Pavlik, J, Ulman, M, Pechouckova, E, Skrivan, M, Kokoska, L, & Tlustos, P. (2024). Anti-staphylococcal activity of soilless cultivated cannabis across the whole vegetation cycle under various nutritional treatments in relation to cannabinoid content. *Sci Rep*. 14(1), 4343. Doi 10.1038/s41598-024-54805-3.
- McDougall, JJ, & McKenna, MK. (2022). Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of the Cannabis Terpene Myrcene in Rat Adjuvant Monoarthritis. *Int J Mol Sci*. 23(14), 7891. Doi 10.3390/ijms23147891.
- Monyela, S, Kayoka, PN, Ngezimana, W, & Nematodzi, LE. (2024). Evaluating the Metabolomic Profile and Anti-Pathogenic Properties of *Cannabis* Species. *Metabolites*. 14(5), 253. Doi 10.3390/metabo14050253.
- Mazzantini, C, El Bourji, Z, Parisio, C, Davolio, PL, Cocchi, A, Pellegrini-Giampietro, DE, & Landucci, E. (2024). Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol and Beta-Caryophyllene Alone or Combined in an In Vitro Inflammation Model. *Pharmaceuticals (Basel)*. 17(4), 467. Doi 10.3390/ph17040467.
- Rahbar, I, Abbasnejad, M, Haghani, J, Raoof, M, Kooshki, R, & Esmaceli-Mahani, S. (2019). The effect of central administration of alpha-pinene on capsaicin-induced dental pulp nociception. *Int Endod J*., 52(3), 307–317. Doi 10.1111/iej.13006.
- Ricardi, C, Barachini, S, Consoli, G, Marazziti, D, Polini, B, & Chiellini, G. (2024). Beta-Caryophyllene, a Cannabinoid Receptor Type 2 Selective Agonist, in Emotional and Cognitive Disorders. *Int J Mol Sci*., 25(6), 3203. Doi 10.3390/ijms25063203.
- Russo, EB. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*, 163(7), 1344–64. Doi 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.
- Russo, EB, & Marcu, J. (2017). Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Adv Pharmacol.*, 80, 67–134. Doi 10.1016/bs.apha.2017.03.004.
- Shan, R, Zhang, Y, Shi, Y, Wang, X, Wang, X, Ma, G, & Li, Q. (2024). Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor in Microglia Reduces Neuroinflammation through Inhibiting Aerobic Glycolysis to Relieve Hypertension. *Biomolecules*, 14(3), 333. Doi 10.3390/biom14030333.
- Sommamo, SR, Chittasupho, C, Ruksiriwanich, W, & Jantrawut, P. (2020). The Cannabis Terpenes. *Molecules*, 25(24), 5792. Doi 10.3390/molecules25245792.
- Sood, A, & Vellapandian, C. (2024). The Role of Ocimene in Decreasing α -Synuclein Aggregation using Rotenone-induced Rat Model. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.*, Feb 23. Doi 10.2174/0118715249283425240212111523.
- Sun, X. (2023). Research Progress on Cannabinoids in *Cannabis (Cannabis sativa L.)* in China. *Molecules*, 28(9), 3806. Doi 10.3390/molecules28093806.
- Surendran, S, Qassadi, F, Surendran, G, Lilley, D, & Heinrich, M. (2021). Myrcene-What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent? *Front Nutr.*, 8, 699666. Doi 10.3389/fnut.2021.699666.
- Tremlová, B, Mikulášková, HK, Hajduchová, K, Jancikova, S, Kaczorová, D, Čavar Zeljković, S, & Dordevic, D. (2021). Influence of Technological Maturity on the Secondary Metabolites of Hemp Concentrate (*Cannabis sativa L.*). *Foods*, 10(6), 1418. Doi 10.3390/foods10061418.
- Viveiros, MMH, Silva, MG, da Costa, JGM, de Oliveira, AG, Rubio, C, Padovani, CR, Rainho, CA, & Schellini, SA. (2022). Anti-inflammatory effects of α -humulene and β -caryophyllene on pterygium fibroblasts. *Int J Ophthalmol.*, 15(12), 1903–1907. Doi 10.18240/ijo.2022.12.02.
- Weston-Green, K, Clunas, H, & Jimenez Naranjo, C. A. (2021). Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. *Front Psychiatry*, 12, 583211. Doi 10.3389/fpsy.2021.583211.
- Wilson, J, Simpson, T, & Spelman, K. (2022). Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. *Front Pharmacol.*, 13, 886993. Doi 10.3389/fphar.2022.886993.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2024.
Стаття прийнята до друку 26.07.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Нікітіна О. О. – концептуалізація, методологія, написання статті;

Козаченко В. О. – дослідження, ресурси, курація даних.

Електронна адреса для листування з авторами:

nikitinap1046@gmail.com

UDK 615.322:582.6

Tetiana OPROSHANSKA

PhD, Associate Professor at Pharmaceutical technology, standardization and certification of drug department, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (arctium55@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3992-7183

SCOPUS: 57219560790

Olga KHVOROST

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at Pharmacognosy and nutriciology department, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (khvorost09101960@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9534-1507

SCOPUS: 6507426248

Kateryna SKREBTSOVA

PhD, Associate Professor at Professor at Pharmacognosy and nutriciology department, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (musienko.pharm@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7421-8761

SCOPUS: 57279417600

Yuliia FEDCHENKOVA

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at the Department of Chemistry and Pharmacy, Nizhyn Mykola Gogol State University, Grafska str., 2, Nizhyn, Chernihiv region, Ukraine, 16600 (fja@ndu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-1240-3053

SCOPUS: 56433499000

To cite this article: Oproshanska T., Khvorost O., Skrebtsova K., Fedchenkova Y. (2024). Komponentnyi sklad ta kilkisnyi vmist orhanichnykh kyslot v korenevyschakh z koreniamy *Rumex confertus* Willd [Component composition and quantitative content of organic acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus* Willd]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 200–206, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-200>

COMPONENT COMPOSITION AND QUANTITATIVE CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN RHIZOMES WITH ROOTS OF *RUMEX CONFERTUS* WILLD

Actuality. According to the literature, the underground organs of *Rumex confertus* contain oxalic and caffeic acids and there is no information about the content of fatty acids.

The aim is to study the component composition of organic including fatty acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus* and to determine the quantitative content of the amount of organic acids in the series of plant raw materials.

Material and methods. The plant raw materials were harvested in 2015 in Kharkiv region to study component composition of organic including fatty acids and in 2019 in Vinnytsia, Ternopil, Kharkiv, Poltava, and Khmelnytskyi regions to determine quantitative content of the amount of organic acids. The component composition of organic, including fatty, acids was studied by gas chromatography-mass spectrometry. The quantitative content of the sum of organic acids was determined according to the methodology of the State Pharmacopoeia of Ukraine monograph 2.1 «Rose fruits^N».

Research results. For the first time 6 organic and 10 fatty acids were identified in rhizomes with roots of *Rumex confertus* by gas chromatography-mass spectrometry and the quantitative content of each of them was determined. For the first time it was modified the pharmacopoeial methodology (monograph «Rose Fruits^N») for rhizomes with roots of *Rumex confertus*: determination of the quantitative content of the amount of organic acids was carried out in conversion not to malic, but to oxalic acid. The validation characteristics of the method were established and it was tested on 5 series of plant raw materials.

Conclusion. For the first time, the component composition of organic and fatty acids in the rhizomes with the roots of *Rumex confertus* was determined with using the gas chromatography-mass spectrometry method. For the first time it was modified the pharmacopoeias method of determining the quantitative content of the amount of organic acids in terms of oxalic acid for rhizomes with roots of *Rumex confertus* and determined its validation characteristics. The obtained results were applied in the development of the project of quality control methods «*Rumex confertus* rhizome with roots».

Key words: *Rumex confertus*, organic acids, fatty acids.

Тетяна ОПРОШАНСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної технології, стандартизації і сертифікації ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (arctium55@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-3992-7183

SCOPUS: 57219560790

Ольга ХВОРОСТ

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (khvorost09101960@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9534-1507

SCOPUS: 6507426248

Катерина СКРЕБЦОВА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 (tusienko.pharm@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7421-8761

SCOPUS: 57279417600

Юлія ФЕДЧЕНКОВА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії та фармації, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., Україна, 16600 (fja_fja@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-1240-3053

SCOPUS: 56433499000

Бібліографічний опис статті: Опрошанська Т., Хворост О., Скребцова К., Федченкова Ю. (2024). Компонентний склад та кількісний уміст органічних кислот у кореневищах із коренями *Rumex confertus* Willd. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 200–206, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-200>

КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ТА КІЛЬКІСНИЙ УМІСТ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У КОРЕНЕВИЩАХ ІЗ КОРЕНЯМИ *RUMEX CONFERTUS* WILLD

Актуальність. За даними літератури, підземні органи *Rumex confertus* з органічних кислот містять щавлеву і кавову кислоти, а інформація про вміст жирних кислот відсутня.

Мета дослідження – вивчити компонентний склад органічних, у тому числі жирних, кислот у кореневищах із коренями *Rumex confertus* та визначити кількісний уміст суми органічних кислот у серіях сировини.

Матеріал і методи. Сировину заготовляли в 2015 р. у Харківській області для вивчення компонентного складу органічних, у тому числі жирних, кислот та в 2019 р. у Вінницькій, Тернопільській, Харківській, Полтавській та Хмельницькій областях для визначення кількісного вмісту органічних кислот. Компонентний склад органічних, у тому числі жирних, кислот вивчали методом газової хромато-мас-спектрометрії. Кількісний уміст суми органічних кислот визначали за методикою монографії ДФУ 2.1 «Шипшини плоди».

Результати дослідження. Уперше у кореневищах із коренями *Rumex confertus* методом газової хромато-мас-спектрометрії було ідентифіковано 6 органічних та 10 жирних кислот та визначено кількісний уміст кожної з них. Уперше для кореневищ із коренями *Rumex confertus* модифіковано фармакопейну методику (монографія «Шипшини плоди» ДФУ 2.1): визначення кількісного вмісту суми органічних кислот проводили у перерахунку не на яблучну, а на щавлеву кислоту. Установлено валідаційні характеристики методики та апробовано її на п'яти серіях сировини.

Висновок. Уперше методом газової хромато-мас-спектрометрії в кореневищах з коренями *Rumex confertus* встановлено компонентний склад органічних та жирних кислот. Уперше для кореневищ із коренями *Rumex confertus* модифіковано фармакопейну методику визначення кількісного вмісту суми органічних кислот у перерахунку на щавлеву кислоту та визначено її валідаційні характеристики. Отримані результати застосовані під час розроблення проекту методів контролю якості «Щавлю кінського кореневище з коренями».

Ключові слова: *Rumex confertus*, органічні кислоти, жирні кислоти, газова хромато-мас-спектрометрія.

Introduction. The genus *Rumex* includes 152 species of perennial herbaceous plants (Who plant list, 2024). Plants of the genus are found in Europe, Asia, and China (Who plant list, 2024). According to the literature, rhizomes with roots and leaves of plants of the genus *Rumex* accumulate the largest amount of anthracene derivatives, compounds of phenolic nature, tannins and oxalic acid, due to which the plants have a sour taste (Li, 2022, pp.1-29). 268 substances were identified in the plant raw materials of 35 plant species, of which anthracene derivatives (56), flavonoids (57) and tannins (31) were found in the largest amount (Li, 2022, pp. 1–29). *Rumex acetosa* L. (*R. acetosa*), *Rumex japonicas* Houtt. (*R. japonicas*), *Rumex nepalensis* Spreng. (*R. nepalensis*) and *Rumex patientia* L. (*R. patientia*) are the most studied in terms of quality composition (Li, 2022, pp. 1–29).

Underground organs and leaves of *R. acetosa*, *Rumex dentatus* L. (*R. dentatus*), *Rumex vesicarius* Linn. (*R. vesicarius*), *R. japonicus*, *R. nepalensis*, *Rumex crispus* L. (*R. crispus*) and *Rumex hanus* by (*R. hanus*) are widely used in medicine as antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, hepatoprotective, antiplatelet, hypotensive, cardioprotective and anticancer agents (Kim, 2022; Mohammadhosseinpour, 2023; Nguengang, 2023; Piao, 2022; Jeong, 2020; Khan, 2022; Riffat, 2019). This plant activity is due to the multicomponent chemical composition: compounds of phenolic nature, organic and fatty acids, vitamins and minerals.

Despite on such a well-studied qualitative composition of the plants of the genus p-coumaric, oxalic and tartaric acids were identified from the organic acids in the plant raw material of *R. acetosa*, succinic – in *R. dentatus* and *R. nepalensis*, ferulic – in *R. nepalensis*, caffeic – in *Rumex confertus* Willd. (*R. confertus*) (Li, 2022; Khaliq, 2023; Prakash Mishra, 2018).

Our attention was paid to *R. confertus* whose underground organs are used in scientific (monographs are included in some pharmacopoeias) and folk medicine as an antitumor, anti-inflammatory and antimicrobial agent (Prakash Mishra, 2018; Oproshanska, 2023). In addition, *R. confertus* is an invasive species that is widely distributed on the territory of Ukraine.

There are data from the last century about the content of the amount of organic acids in the underground organs of *R. confertus* which depend on the harvesting period (up to 3%). Quantitative content of total oxalic acid (up to 13%) and free acid (up to 0.77%) was determined by the modified volumetric method (Benzel, 1995; Kos I. O., 1999). We did not detect any information about the identification and quantitative content of fatty acids in plant raw materials of *R. confertus* or other plants of

the genus *Rumex* at all. Therefore, the study of the qualitative composition of organic including fatty acids in the rhizomes with roots of *R. confertus* and the determination of the quantitative content of the amount of organic acids in the series of plant raw materials is actual.

The aim is to study the component composition of organic including fatty acids in rhizomes with roots of *R. confertus* and to determine the quantitative content of the amount of organic acids in the series of plant raw materials.

Materials and methods. Underground organs of *R. confertus* were used for the research. Plant raw materials were harvested in 2015 in Kharkiv region to study component composition of organic including fatty acids and in 2019 in Vinnytsia (series 1), Ternopil (series 2), Kharkiv (series 3), Poltava (series 4), and Khmelnytskyi (series 5) regions to determine quantitative content of the amount of organic acids. The component composition of organic including fatty acids was studied by gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS). Methyl ethers were obtained for identification and quantification of components (Carrapiso, 2000, pp. 1167–1177).

The quantitative content of the amount of organic acids was determined according to the methodology in the monograph «Rose fruits^N» of the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.1 (SPhU). (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2016). Validation of the quantification method and statistical processing of the results were carried out in accordance to the requirements of the SPhU 2.0 (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2015).

Research results and their discussion. For the first time, the component composition of organic acids including fatty acids was determined in rhizomes with roots of *R. confertus* by the GC/MS method. The results of the study are given in table 1, a sample of GC/MS chromatogram of compounds – in fig. 1.

6 organic and 10 fatty acids were identified in *R. confertus* plant raw materials and the quantitative content of each of them was determined. Oxalic acid has the highest content from the identified organic acids ($8335.9 \pm 21.8 \mu\text{g/g}$) which is 64% of the total content of identified organic acids. Also, the plant raw material contains a significant amount of citric and malic acids ($2047.4 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$ and $1978.4 \pm 2.4 \mu\text{g/g}$, respectively). The smallest content is characteristic of *para*-coumaric acid ($32.6 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$).

4 unsaturated and 6 saturated fatty acids were identified in underground organs of *R. confertus*. At the same time, the content of unsaturated fatty acids is 2 times higher than the content of saturated fatty acids. Of the unsaturated fatty acids, the content of linolenic ($5684.9 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$) and linoleic acid ($2875.6 \pm 1.7 \mu\text{g/g}$)

dominated, which accounted for 60% and 30% respectively of the amount of unsaturated fatty acids. The quantitative content of linolenic acid is 2 times higher than that of linoleic acid. From saturated fatty acids in rhizomes with roots of *R. confertus* the content of palmitic acid is dominated 3145.3±2.0 µg/g which is 75% of the amount of saturated fatty acids. The lowest content was established for cerotic acid (58.5±0.4 µg/g).

Table 1
The component composition of organic including fatty acids in rhizomes with roots of *R. confertus*, (n=5, µg/g)

No	The name of acid	Quantitative content
Organic acids		
1	Oxalic	8335.9±21.8
2	Malonic	241.9±1.4
3	Succinic	314.7±1.0
4	Malic	1979.4±2.4
5	Citric	2047.4±1.4
6	para-coumaric	32.6±0.6
Fatty acids		
7	Palmitic	3145.3±2.0
8	palmitoleic	537.2±1.1
9	Margaric	100.4±0.6
10	Stearic	587.7±0.6
11	oleic	358.4±1.0
12	linoleic	2875.6±1.7
13	linolenic	5684.9±2.6
14	arachinic	113.2±0.3
15	lignoceric	174.5±0.6
16	cerotic	58.5±0.4

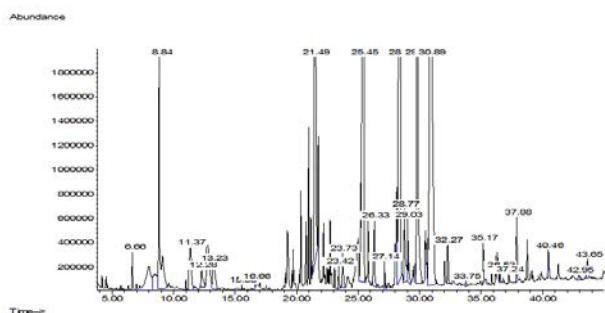


Fig. 1. GC/MS chromatogram of organic including fatty acids of rhizomes with roots of *R. confertus* (sample)

Underground organs of *R. confertus* contain the highest content of oxalic acid from the identified organic acids therefore it is advisable to convert to oxalic acid when quantifying the amount of organic acids in the plant raw material (according to the methodology in monograph «Rose fruits^N» of the SPhU 2.1 the conversion is carried out to malic acid) (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy,

2016). The conversion factor for oxalic acid is 0.0045.

The results of quantitative determination of the amount of organic acids in series of rhizomes with roots of *R. confertus* are shown in fig. 2.

As evidenced by the data of fig. 2 the quantitative content of the amount of organic acids in different series of underground organs of *R. confertus* fluctuated slightly and amounted to at least 2.3%.

The method from the monograph of «Rose fruits^N» was used for the quantitative determination of the amount of organic acids, but it was applied for a new type of plant raw material with the use of a new compound for calculation – oxalic acid. Therefore, according to the recommendation of SPhU 2.0, it requires experimental confirmation for the correctness of the obtained data by studying validation characteristics (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2015). According to the recommendations for the validation of volumetric titration methods, such validation characteristics as linearity, correctness and precision are determined (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2015).

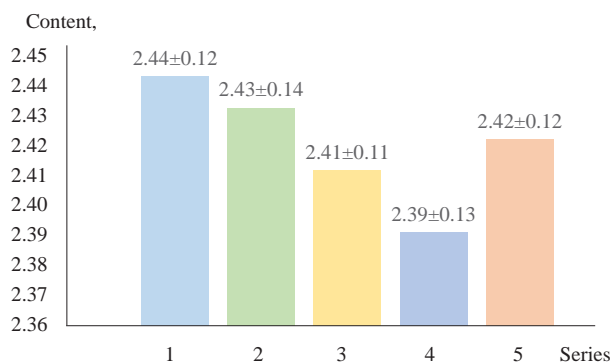


Fig. 2. Quantitative content of the amount of organic acids in different series of rhizomes with roots of *R. confertus* in terms of oxalic acid (%), n=5)

Determination of validation characteristics was carried out according to normalized coordinates and universal acceptance criteria. 5 samples were prepared for the study in which the amount of organic acids is evenly distributed in the range of the method: 80%, 90%, 100%, 110%, 120%. 3 parallel titrations were performed for each concentration to determine the precision (table 2). The uncertainty of the analysis results expressed as a one-sided relative confidence interval for the level of confidence probability of 95% should not exceed 6.4% (Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2015). On the basis of the obtained data, the parameters of linear dependence (table 3), correctness and accuracy (table 4) were calculated.

Table 2

Validation tests for determining normalized coordinates and calculating linear dependence

The weight of plant raw materials	Xi fact, %	V 0,1 M solution of NaOH, ml	Amount of organic acids, %	Yi found, %	Relationship found / entered Zi, %	Linear dependence
0.9142	80	0.95	2.36	79.17	98.96	80.67
	80	0.97	2.41	80.83	101.04	
	80	0.97	2.41	80.83	101.04	
1.0254	90	1.1	2.43	91.67	101.86	90.67
	90	1.09	2.41	90.83	100.92	
	90	1.09	2.41	90.83	100.92	
1.1391	100	1.21	2.41	100.83	100.83	100.67
	100	1.23	2.45	102.5	102.5	
	100	1.22	2.43	101.67	101.67	
1.2534	110	1.31	2.37	109.17	99.25	110.67
	110	1.3	2.35	108.33	98.46	
	110	1.31	2.37	109.17	99.25	
1.3672	120	1.46	2.42	121.67	101.39	120.670
	120	1.45	2.41	120.83	100.69	
	120	1.46	2.42	121.67	101.39	

Table 3

Parameters of the linear dependence of the method of quantitative determination of the amount of organic acids in the rhizomes with roots of *R. confertus* in terms of oxalic acid

Validation characteristic	The resulting value
A	0.66
S _a	2.27
Criterion of statistical insignificance	0.66 ≤ 4.91
B	1.00067
S _b	0.02
S ₀	1.23
Requirements to residual standard deviation	1.23 ≤ 3.82
R	1.000067
Requirements for the correlation coefficient	1.000067 ≥ 0.9965

Table 4

The results of the study of the correctness and precision of the method of quantitative determination of the amount of organic acids in the rhizomes with roots of *R. confertus* in terms of oxalic acid

Validation characteristic	Resulting value
Average ratio found / entered Z _{average} , %	100.68
Relative standard deviation, Sz, %	1.2794
One-sided confidence interval, Δz, %	2.08
Critical value for convergence of results 1/3Δas, %	2.13
Systematic error δ	0.68
Criterion of statistical insignificance	1.00
Criterion of practical acceptability	4.27

The obtained results indicate that the method meets all the requirements for parameters of linear dependence.

The method is correct, because the criteria of statistical insignificance and practical acceptability are greater than the systematic error and precision (one-sided confidence interval is less than the critical value for the convergence of results 1/3Δas).

Conclusions

1. For the first time, the component composition of organic (at least 6 compounds) and fatty acids (at least 10) was determined in rhizomes with roots of *R. confertus* with using the GC/MS method. The highest quantitative content is characteristic of oxalic acid (8335.9±21.8 μg/g).

2. For the first time for rhizomes with roots *R. confertus* modified the pharmacopoeial methodology (monograph «Rosehip Fruits» SPhU 2.1): determination of the quantitative content of the amount of organic acids was carried out in conversion not to malic, but to oxalic acid.

3. To confirm the accuracy and correctness of the method its validation characteristics were determined for the first time: linearity, precision, and its correctness was proven. The method was tested on 5 series of *R. confertus* plant raw materials.

4. The obtained results were applied in the development of the project of quality control methods «Horse sorrel rhizome with roots» and will be used in the future in the standardization of phytoremedies based on rhizomes with roots of *R. confertus*.

BIBLIOGRAPHY

- Who plant list. Genus *Rumex* L. URL: https://wfpantlist.org/taxon/wfo-4000033616-2023-12?page=2&hide_syns=true.
- Li J. J., Li Y. X., Li N., Zhu H. T., Wang D., Zhang Y. J. The genus *Rumex* (*Polygonaceae*): an ethnobotanical, phytochemical and pharmacological review. *Natural products and bioprospecting*, 2022. 12(1), 21. <https://doi.org/10.1007/s13659-022-00346-z>.
- Kim H. Y., Seo J. E., Lee H., Bae C. H., Ha K. T., Kim S. *Rumex japonicus* Houtt. Extract Suppresses Colitis-Associated Colorectal Cancer by Regulating Inflammation and Tight-Junction Integrity in Mice. *Frontiers in pharmacology*, 2022. 13, 946909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.946909>.
- Mohammadhosseinpour S., Bhandari M., Lee D. A., Clack B. Anti-Proliferative and Apoptotic Activities of *Rumex crispus*. *Life (Basel, Switzerland)*, 2023. 14(1), 8. <https://doi.org/10.3390/life14010008>.
- Nguengang R. T., Tchegnitegni B. T., Ateba J. E. T., Tabekoueng G. B., Awantu A. F., Bankeu J. J. K., Chouna J. R., Nkenfou C. N., Sewald N., Lenta B. N. Antibacterial constituents of *Rumex nepalensis* Spreng and its emodin derivatives. *Natural product research*, 2023. 37(23), 3935–3946. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2162894>.
- Piao M., Wang F., Shan L., Deng Y., Chen T. *Rumex hanus* by. Extract Protects Against Chronic Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Journal of medicinal food*, 2022. 25(7), 751–759. <https://doi.org/10.1089/jmf.2021.K.0051>.
- Jeong D., Irfan M., Lee D. H., Hong S. B., Oh J. W., Rhee M. H. *Rumex acetosa* modulates platelet function and inhibits thrombus formation in rats. *BMC complementary medicine and therapies*, 2020, 20(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02889-5>.
- Khan I. A., Hussain M., Hussain N., Alqahtani A. M., Alqahtani T. Cardioprotective Effect of *Rumex vesicarius* Linn. Leaf Extract against Catecholamine-Induced Cardiotoxicity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2022, 27(11), 3383. <https://doi.org/10.3390/molecules27113383>.
- Riffat B., Ejaz A., Hina S., Javed I., Saira T., Tariq M. *Rumex dentatus* could be a potent alternative to treatment of microbial infections and of breast cancer. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 2019, 39(6), 772–779.
- Khaliq T., Akhter S., Sultan P., Hassan Q. P. Critical review on *Rumex dentatus* L. a strong pharmacophore and the future medicine: Pharmacology, phytochemical analysis and traditional uses. *Heliyon*, 2023, 9(3), e14159. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14159>.
- Prakash Mishra A., Sharifi-Rad M., Shariati M. A., Mabkhot Y. N., Al-Showiman S. S., Rauf A., Salehi B., Župunski M., Sharifi-Rad M., Gusain P., Sharifi-Rad J., Suleria H. A. R., Iriti M. Bioactive compounds and health benefits of edible *Rumex* species-A review. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 2018, 64(8), 27–34.
- Oproshanska T., Khvorost O., Batiuchenko I., Ivanauskas L., Belikova A. Establishment of quality indicators of promising plant raw materials – underground organs of *Rumex confertus* Willd. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022, 3 (37). 40–47. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259583>.
- Бензель, Л. В., Витрикуш Л. І. (1995). Дослідження щавлю кінського із західних регіонів України. *Фармацевтичний журнал*, 2, 82–85.
- Кос І. О. Кількісний уміст щавлевої кислоти в рослинах роду щавель. *Фармацевтичний журнал*, 1999, 2, 38–41.
- Carrapiso A. I., Garcia C. Development in lipid analysis: some new extraction techniques and in situ transesterification. *Lipids*, 2000, 35(11), 1167–77.
- Державна фармакопея України. (2.0). Доп. 1. (2016). Харків: ДП «Науково-експортний фармакопейний центр».
- Державна фармакопея України (2.0). Том 1. (2015). Харків: ДП «Науково-експортний фармакопейний центр».

REFERENCES

- Who plant list. Genus *Rumex* L. Available at: https://wfpantlist.org/taxon/wfo-4000033616-2023-12?page=2&hide_syns=true.
- Li, J. J., Li, Y. X., Li, N., Zhu, H. T., Wang, D., & Zhang, Y. J. (2022). The genus *Rumex* (*Polygonaceae*): an ethnobotanical, phytochemical and pharmacological review. *Natural products and bioprospecting*, 12(1), 21. <https://doi.org/10.1007/s13659-022-00346-z>.
- Kim, H. Y., Seo, J. E., Lee, H., Bae, C. H., Ha, K. T., & Kim, S. (2022). *Rumex japonicus* Houtt. Extract Suppresses Colitis-Associated Colorectal Cancer by Regulating Inflammation and Tight-Junction Integrity in Mice. *Frontiers in pharmacology*, 13, 946909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.946909>.
- Mohammadhosseinpour, S., Bhandari, M., Lee, D. A., & Clack, B. (2023). Anti-Proliferative and Apoptotic Activities of *Rumex crispus*. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(1), 8. <https://doi.org/10.3390/life14010008>.
- Nguengang, R. T., Tchegnitegni, B. T., Ateba, J. E. T., Tabekoueng, G. B., Awantu, A. F., Bankeu, J. J. K., Chouna, J. R., Nkenfou, C. N., Sewald, N., & Lenta, B. N. (2023). Antibacterial constituents of *Rumex nepalensis* Spreng and its emodin derivatives. *Natural product research*, 37(23), 3935–3946. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2162894>.
- Piao, M., Wang, F., Shan, L., Deng, Y., & Chen, T. (2022). *Rumex hanus* by. Extract Protects Against Chronic Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Journal of medicinal food*, 25(7), 751–759. <https://doi.org/10.1089/jmf.2021.K.0051>.
- Jeong, D., Irfan, M., Lee, D. H., Hong, S. B., Oh, J. W., & Rhee, M. H. (2020). *Rumex acetosa* modulates platelet function and inhibits thrombus formation in rats. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02889-5>.
- Khan, I. A., Hussain, M., Hussain, N., Alqahtani, A. M., & Alqahtani, T. (2022). Cardioprotective Effect of *Rumex vesicarius* Linn. Leaf Extract against Catecholamine-Induced Cardiotoxicity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(11), 3383. <https://doi.org/10.3390/molecules27113383>.
- Riffat, B., Ejaz, A., Hina, S., Javed, I., Saira, T., & Tariq, M. (2019). *Rumex dentatus* could be a potent alternative to treatment of microbial infections and of breast cancer. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan*, 39(6), 772–779.
- Khaliq, T., Akhter, S., Sultan, P., & Hassan, Q. P. (2023). Critical review on *Rumex dentatus* L. a strong pharmacophore and the future medicine: Pharmacology, phytochemical analysis and traditional uses. *Heliyon*, 9(3), e14159. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14159>.

Prakash Mishra, A., Sharifi-Rad, M., Shariati, M. A., Mabkhot, Y. N., Al-Showiman, S. S., Rauf, A., Salehi, B., Župunski, M., Sharifi-Rad, M., Gusain, P., Sharifi-Rad, J., Suleria, H. A. R., & Iriti, M. (2018). Bioactive compounds and health benefits of edible *Rumex* species-A review. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 64(8), 27–34.

Oproshanska, T., Khvorost, O., Batiuchenko I., Ivanauskas, L., Belikova A. (2022). Establishment of quality indicators of promising plant raw materials – underground organs of *Rumex confertus* Willd. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 3 (37). 40–47. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259583>.

Benzel, L.V., Vytrykush L.I. (1995). Doslidzhennia shchavliu kinskoho iz Zakhidnykh rehioniv Ukrainy [Research on horse sorrel from the Western regions of Ukraine]. *Farmatsevtychnyi zhurnal*, 2, 82–85. [in Ukrainian].

Kos I.O. (1999). Kilkisnyi vmist shchavelevoi kysloty v roslynakh rodu shchavel [Quantitative content of oxalic acid in plants of the genus sorrel]. *Farmatsevtychnyi zhurnal*, 2, 38–41. [in Ukrainian].

Carrapiso, A.I., Garcia, C. (2000). Development in lipid analysis: some new extraction techniques and in situ transesterification. *Lipids*, 35(11), 1167–77.

Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dop. 1 (2016). [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Supplement 1] Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeynyi tsentr» [in Ukrainian].

Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Tom 1. (2015): [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1.] Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeynyi tsentr» [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 21.06.2024.

Стаття прийнята до друку 05.08.2024.

Conflict of interest: none.

Contribution of the authors:

Oproshanska T. – idea, collection and analysis of literature, research design, writing the article;

Khvorost O. – idea, research design, conclusions, summary, correction of the article;

Skrebtsova K. – participation in writing the article;

Fedchenkova Y. – participation in writing the article.

Email address for correspondence with the authors:

arctium55@ukr.net

УДК 615.246.2:633.13:543.272.82

Мирослава КАЛИТОВСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармації, Львівська медична академія імені Андрія Крупинського, вул. Дорошенка, 70, м. Львів, Україна, 79000 (myroslava.kalytovska@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-0117-2387

Бібліографічний опис статті: Калитовська М. (2024). Вівсяна крупа як потенційний ентеросорбент свинцю. *Фітотерапія. Часопис.* 3, 207–209, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-207>

ВІВСЯНА КРУПА ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ ЕНТЕРОСОРБЕНТ СПОЛУК ПЛЮМБУМУ

Актуальність. Забруднення довкілля сполуками плюмбуму зумовлює підвищене надходження його в організм людини. Завдається шкода здоров'ю людини. Спостерігається токсичний вплив на всі органи і системи організму. Тому пошук нових сорбентів для зменшення токсичного впливу плюмбуму є актуальним.

Мета дослідження – вивчення сорбційних властивостей вівсяної крупы відносно розчинних солей плюмбуму.

Матеріал і методи. Сорбція іонів плюмбуму проводилася наважкою вівсяної крупы в статичних умовах. Кількісний уміст іонів металу визначали спектрофотометричним методом за реакцією із сульфурсазеном. Вивчали вплив рН і часу контакту на сорбцію.

Результати дослідження. Установлено, що вівсяна крупа в широкому діапазоні рН від 3,5 до 9,5 вилучає понад 90% іонів плюмбуму. Максимальна сорбція плюмбуму вівсяною крупною спостерігається при рН 4,5 (96,8%). Збільшення часу контакту сорбента і токсичного металу сприяє його ізолюванню.

Висновок. Вівсяну крупу можна вважати досить хорошим потенційним ентеросорбентом, оскільки спостерігається високий ступінь вилучення токсиканту в широкому діапазоні рН. Тривалий контакт вівсяної крупы з іонами плюмбуму сприяє їх вилученню. Уживання корисних вівсяних круп зарядить організм людини не лише поживними речовинами і енергією, а й усуне токсичний вплив розчинних солей плюмбуму.

Ключові слова: вівсяна крупа, сорбція, плюмбум, ентеросорбент.

Myroslava KALYTOVSKA

PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of the Pharmacy Department, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Doroshenko str., 70, Lviv, Ukraine, 79000 (myroslava.kalytovska@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-0117-2387

To cite this article: Kalytovska M. (2024). Vivsana krupa yak potentsiynyi enterosorbent spoluk plumbumu [Oats as a potential enterosorbent of lead]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 207–209 doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-207>

OATS AS A POTENTIAL ENTEROSORBENT OF LEAD

Actuality. Environmental contamination with the lead substances results in its increased penetration into human bodies that has a toxic influence on all organs and its systems, so it harms the health. Therefore, the search of new sorbents for a reduction of the toxic impact of a lead still remains actual.

Material and methods. The sorption of lead ions was carried out using heavy oats under static conditions. The quantitative content of metal ions was determined using the spectrophotometric method with sulfarsazen reaction. The study also investigated the influence of pH and contact time on sorption.

Research results. It was found that oats can effectively remove over 90% of lead ions across a wide pH range from 3.5 to 9.5. The maximum sorption of lead by oats was observed at pH 4.5, reaching 96.8%. Furthermore, increasing the contact time between the sorbent (oats) and the toxic metal (lead) facilitated its isolation, indicating a time-dependent sorption process.

Conclusion. Oats can be considered as a quite good potential enterosorbent because of a high degree of toxin removal observed across a wide pH range. Prolonged contact of oats with lead ions contributes to their extraction. Consumption of beneficial oat grains will not only provide the human body with nutrients and energy but also eliminate the toxic influence of soluble lead salts.

Key words: oatmeal, sorption, lead, enterosorbent.

Вступ. Актуальність. Проблема забруднення довкілля важкими металами, особливо свинцем та його розчинними сполуками, стає сьогодні нагальною. Неналежна утилізація відпрацьованих батарейок, викиди металургійних заводів, відпрацьоване паливо становлять небезпеку як для

довкілля, так і для людини. Особливо небезпечним джерелом забруднення довкілля, що призводить до забруднення води, рослинної сировини та в подальшому продуктів харчування, є численна кількість залишків розірваних ракет та авіабомб, мін та інших засобів.

Незалежно від способу та форми проникнення в організм сполуки пльомбуму становлять небезпеку для усього живого. Вони негативно впливають практично на весь організм людини вже за досить низьких концентрацій і пригнічують синтез білків та активність ферментів, порушують синтез гемоглобіну, порфіриновий обмін, індукують дефекти мембран еритроцитів (Ostrowska, 2022; Petrynich, 2017). Виявити надмірний уміст пльомбуму можна не лише в біологічних рідинах, а й у волоссі. Причому ці показники у жителів великих населених пунктів значно перевищують показники жителів сільської місцевості. Тому питання зменшення чи усунення токсичного впливу пльомбуму на організм є актуальним. Поряд із класичними ентеросорбентами цікавим питанням є вивчення сорбційної здатності вівсяної крупи щодо солей пльомбуму.

Вівсяна крупа є джерелом складних вуглеводів, які повільно всмоктуються і надовго забезпечують організм енергією. Вона багата клітковиною. Велика частина харчової цінності припадає на вуглеводи, ще частина – жири і білки. Вуглеводи вівсяної крупи складні, так звані повільні, які повільно всмоктуються, не викликають різкого стрибка рівня інсуліну в крові (Kailong Zhang, 2021). Саме тому вівсяна крупа може бути рекомендована для дієтичного харчування.

Білкова фракція вівсяної крупи містить альбуміни, глобуліни, проламіни, глютеліни, склеропротеїни. Очевидно, саме вони будуть зв'язувати іони пльомбуму, що наявні у розчинах.

У вівсяних пластівцях є багато вуглеводів, корисного білка і жиру, до складу якого входять насичені і ненасичені жирні кислоти, харчові волокна, крохмаль. (Nikinmaa, 2023). Ця крупа містить майже всі вітаміни групи В: В1, В2, В6, РР, Е, Н. Значний уміст провітамінів вітаміну А, Е і К. Серед мінералів слід зазначити калій, кальцій, магній, йод, манган, цинк і кобальт, фосфор, сульфур, хлор, натрій, ферум, купрум, флуор (Kailong Zhang, 2021).

Вона попереджає нервові розлади, усуває слабкість і депресію, пом'якшує і лікує запалену шкіру. Завдяки великому вмісту кремнію дана крупа запобігає розвитку туберкульозу, оскільки туберкульозні палички від цього слабшають. Вівсяна крупа стимулює роботу статевих органів, щитовидної залози, підтримує в нормі гормональний фон. Вона знижує кількість загального холестерину в крові, допомагає хворим на цукровий діабет, запобігаючи різкому підвищенню рівня цукру в крові (Kailong Zhang, 2021). Навіть виводить деякі важкі метали. Зміцнює кісткову і м'язову тканину.

Мета дослідження – вивчення сорбційних властивостей вівсяної крупи відносно розчинних солей пльомбуму.

Матеріали та методи дослідження. Для досліджень використовували стандартний водний розчин солі пльомбуму, що містив 20,7 мкг пльомбуму в 1 мл. Відбирали по 10 мл розчину, в якому містилося по 207,2 мкг іонів пльомбуму. Підготовлені таким чином модельні водні розчини, що містили іонини пльомбуму, використовували для проведення сорбції.

Готували серії наважки сорбенту (вівсяної крупи) по 1 г. Використовували крупу вівсяну плющену, яка продається у магазинах. Додаткова обробка вівсяної крупи (термічна, хімічна) не проводилася.

Сорбцію проводили у статичних умовах шляхом стушування колб, що містять досліджувану суміш розчину і сорбента, протягом певних проміжків часу.

Для створення відповідного рН розчину використовували 0,1 М розчини натрію гідроксиду і нітратної кислоти.

Кількісне визначення залишку не сорбованих іонів пльомбуму проводили за реакцією із сульфарсазеном (Kalytovska, 2022) спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ 46 за довжини хвилі 276 нм, використовували кювети з товщиною робочого шару 10 мм (Kalytovska, 2013). Уміст залишкових іонів пльомбуму визначали за градувальним графіком.

Розрахунок відсотка сорбції проводили за формулою:

$$R_c = \frac{m_{ads}}{m_0} \cdot 100(\%), \quad \text{де}$$

m_{ads} – маса адсорбованого пльомбуму;

m_0 – маса пльомбуму у вихідному розчині.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час вивчення залежності сорбції іонів пльомбуму вівсяною крупою від рН розчину було одержано дані, які представлено на рис.

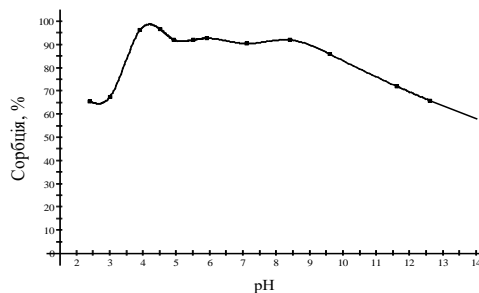


Рис. Залежність сорбції водного розчину пльомбуму вівсяною крупою залежно від рН

У діапазоні рН від 3,5 до 9,5 спостерігається досить високий ступінь сорбції іонів пльомбуму із розчинів, понад 90%. Максимальна сорбція пльомбуму вівсяною крупою спостерігається при рН 4,5. Висорбовується до 96,8% іонів пльомбуму. Якщо брати до уваги нормальну кислотність у просвіті тіла шлунка натще 1,5–3,5, то можна вважати, що споживання буквально

Таблиця

Залежність сорбції від часу контакту сорбентів та водного розчину плюмбуму

Час контакту, хв	Сорбція, %
10	96,80
30	99,27
60	98,83

Висновки

Ураховуючи високий ступінь вилучення іонів плюмбуму з розчинів вівсяною крупою в широкому діапазоні рН (понад 90%), можна вважати, що вівсяна крупа є досить хорошим потенційним ентеросорбентом для даного токсиканта. Причому тривалий контакт вівсяної крупи з іонами плюмбуму тільки сприяє їх вилученню.

Уживання корисних вівсяних круп забезпечить організм людини не лише поживними речовинами та енергією, а й усуне токсичний вплив можливих присутніх у харчових продуктах чи воді токсикантів, зокрема розчинних солей плюмбуму.

ложечки вівсяної крупи може стати потенційним ентеросорбентом щодо іонів плюмбуму.

Нормальна кислотність у цибулині дванадцятипалої кишки становить 5,6–7,9. Кислотність соку тонкої кишки коливається в межах 7,2–7,5, а за посилення секреції досягає рН = 8,6. Кислотність соку товстої кишки в нормі становить 8,5–9,0 (Fatula, 2013). Дані показники кислотності знаходяться в діапазоні високої сорбції іонів плюмбуму вівсяною крупою понад 90%, тому можна вважати, що і в даному разі вівсяна крупа забезпечить хороший ентеросорбційний ефект.

Проводилося дослідження впливу часу контакту сорбенту (вівсяної крупи) і розчину плюмбуму на сорбцію. Одержано дані, представлені в таблиці.

Результати досліджень на модельних водних розчинах показують, що збільшення тривалості контакту іонів плюмбуму з вівсяною крупою лише покращує сорбцію, досягається майже повне вилучення токсиканта. Тому споживання вівсяної крупи може забезпечити ентеросорбційний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

Калитовська М.Б. Використання Н-клинотилоліту в процесі визначення вмісту плюмбуму у сечі. *Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини*: матеріали 2-ї загальноуніверситетської наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів, 15–17 травня 2013 р. Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2013. С. 137–138.

Калитовська М.Б., Жукровська М.О. Годунько А.Б. Розторопша плямиста як потенційний ентеросорбент важких металів. *Хімія природничих наук*: матеріали IV наук.-практ. конф з міжнар. уч., 27–28 жовтня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 114–115.

Oat-Based Foods: Chemical Constituents, Glycemic Index, and the Effect of Processing / Kailong Zhang et al. *Foods* 2021. 10(6). 1304. DOI: 10.3390/foods10061304.

Островська С.С. Токсичні властивості свинцю. Його вплив на харчові ланцюги і методи реміації. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Том 7. № 2(36). С. 248–253.

Петринич В.В., Власик Л.І., Петринич О.А. Свинець: токсикологічні, гігієнічні та біологічні аспекти. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т.16. № 2(60). С. 97–102. ISSN 1727–4338.

Фатула М.І., Рішко О.А. Внутрішня медицина: навчальний посібник. Розділ II – гастроентерологія. Ужгород, 2013. 165 с. Wholegrain oat quality indicators for production of extruded snacks. / Markus Nikinmaa et al. *LWT– Food Science and Technology*. 2023. 174. 114457. Doi. 10.1016/j.lwt.2023.114457.

REFERENCES

Kalytovska, M.B. (2013). Vykorystannya H-klynoptilolitu v protsesi vyznachennya vmistu plymbumu u sechi [The use of H-clinoptilolite in the process of determining the content of lead in urine]. *Controversial issues of modern clinical medicine: materials of the 2nd general university science and practice. conf. of young scientists and specialists*. (pp. 137–138.) Lviv: Publishing house of LNMU named after Danyla Halyskyo [in Ukrainian].

Kalytovska, M.B., Zhukrovska, M.O., & Godunko, A.B. (2022). Roztoropsha plamyista yak potentsiynyi enterosorbent vazhkykh metaliv [Milk thistle as a potential enterosorbent of heavy metals]. *Chemistry of natural sciences: materials of the 4th science-practice. Conference with international uch*. (pp. 114–115). Ternopil [in Ukrainian].

Kailong Zhang (2021). Oat-Based Foods: Chemical Constituents, Glycemic Index, and the Effect of Processing. *Foods*. 10(6). 1304. DOI: 10.3390/foods10061304.

Ostrovska, S.S. (2022) Toksychni vlastyosti svyntsyu. Yoho vplyv na kharchovi lantsuhy i metody remadyatsyi [Toxic properties of lead. Its impact on food chains and remediation methods]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 7, 248–253 [in Ukrainian].

Petrynich, V.V., Vlasyk, L.I., & Petrynich, O.A. (2017) Svynets: toksychni, hihiyenishni ta biolohichni aspekty [Lead: toxicological, hygienic and biological aspects]. *Clinical and experimental pathology*, 16, 97–102. ISSN 1727-4338 [in Ukrainian].

Fatula, M.I., & Rizhko, O.A. (2013). *Vnutrishna medytsyna: navchalny posibnyk. Rozdil II – gastroenterolohiya [Internal medicine: study guide. Section II – gastroenterology]*. Uzhhorod [in Ukrainian].

Markus Nikinmaa (2023). Wholegrain oat quality indicators for production of extruded snacks. *LWT– Food Science and Technology*, 174, 114457. Doi. 10.1016/j.lwt.2023.114457.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2024.

Стаття прийнята до друку 02.07.2024.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок автора:

Калитовська М.Б. – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту та редактування.

Електронна адреса для листування з автором: myroslava.kalytovska@gmail.com.

UDC 615.03.27:615.322.451.1:582.284.51:616.65-007.61:577.175.624]-092.9

Iryna HERASYMETS

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at Pharmacology with Clinical Pharmacology Department, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli str., 1, Ternopil, Ukraine, 46002 (irunaherasy mets@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9726-5931

SCOPUS: 57194444678

Liudmyla FIRA

Doctor of Biological Sciences, Professor, head of the Pharmacy Department, faculty of Postgraduate Education, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli str., 1, Ternopil, Ukraine, 46002 (ludafira@ukr.net)

ORCID: 0009-0001-4122-6415

SCOPUS: 6602459130

Ihor MEDVID

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Microbiology, Virology and Immunology Department, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli str., 1, Ternopil, Ukraine, 46002 (medvid_ii@meta.ua)

ORCID: 0000-0003-4703-4438

SCOPUS: 55820358800

Dmytro FIRA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at General Surgery Department, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli str., 1, Ternopil, Ukraine, 46002 (firadb@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0590-8910

SCOPUS: 57216680966

Mariana LUKANYUK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at Pharmacology with Clinical Pharmacology Department, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli str., 1, Ternopil, Ukraine, 46002 (marjawkad@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7419-7385

SCOPUS: 57219329089

To cite this article: Herasymets I., Fira L., Medvid I., Fira D., Lukanyuk M. (2024). Prostatoprotekturna diya hustoho ekstraktu z hrybiv shyitake na modeli testosterone-indukovanoyi hiperplaziyi peredmihurovoyi zalozy [Antioxidant effect of thick extract from Shiitake mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 210–220, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-210>

ANTIOXIDANT EFFECT OF THICK EXTRACT FROM SHIITAKE MUSHROOMS ON THE MODEL OF TESTOSTERONE-INDUCED PROSTATIC HYPERPLASIA

Actuality. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease of elderly and senile men, the clinical manifestations of which are lower urinary tract symptoms. The frequency of detection and progression of this disease increases with age. If BPH occurs in only 40% of men after the age of fifty, then at the age of 80, 90% of men suffer from this pathology. Prescribing drug therapy is not always justified. In the end, the positive effect of pharmacotherapy may not occur and, in the future, surgical intervention will be required. Therefore, it is urgent to find and create new effective drugs for the prevention and treatment of BPH. Currently, the antioxidant support of testosterone replacement therapy is becoming more and more widespread, with the aim of reducing adverse reactions. Therefore, it is urgent to find and create new effective drugs with antioxidant properties for the prevention and complex treatment of BPH.

The aim of the work was to study the antioxidant properties of a thick extract from Shiitake mushrooms under the conditions of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in white rats.

Material and methods. Antioxidant activity of a thick extract from Shiitake mushrooms was studied on a model of testosterone-induced prostate hyperplasia. Shiitake extract was administered intragastrically to white rats daily for 21 days at a dose of 150 mg/kg of animal body weight. Testosterone propionate was injected subcutaneously at a dose of 3 mg/kg according to the same scheme as the studied extract. "Prostatophyt" was chosen as a reference drug, which was administered intragastrically daily for 21 days in a dilution

of 1:10 at a dose of 1 ml/100 g of rat body weight. Antioxidant effect of a thick extract from Shiitake mushrooms was studied according to the following biochemical parameters: activity of acid and alkaline phosphatase, the content of TBA-active products and reduced glutathione, the value of the phosphatase index.

Research results. Subcutaneous injections of testosterone at a dose of 3 mg/kg resulted in a probable increase in the content of TBA-active products and a decrease in the content of reduced glutathione in the serum and prostate homogenate of affected rats. An increase in activity of alkaline phosphatase was also observed in blood serum and prostate homogenate of animals relative to control. The activity of acid phosphatase under the influence of testosterone increased in blood serum and decreased in prostate homogenate of affected animals. Inhibition of the peroxidation processes and improvement of the antioxidant system of the animal body work were observed when a thick extract of Shiitake mushrooms was used against the background of testosterone.

Conclusion. The effectiveness of a thick extract from Shiitake mushrooms under the conditions of simulated hyperplasia of the prostate gland has been proven. The positive effect of the studied extract in this pathology is due to its antioxidant effect, since Shiitake mushrooms contain polysaccharides, in particular lentinan, which exhibits pronounced antitumor activity, steroid compounds and vitamins

Key words: Shiitake mushrooms, thick extract, prostatic hyperplasia, antioxidant action.

Ірина ГЕРАСИМЕЦЬ

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002 (irunaherasymets@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9726-5931

SCOPUS: 57194444678

Людмила ФІРА

доктор біологічних наук, професор кафедри фармації, факультет післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002 (ludafira@ukr.net)

ORCID: 0009-0001-4122-6415

SCOPUS: 6602459130

Ігор МЕДВІДЬ

кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002 (medvid_ii@meta.ua)

ORCID: 0000-0003-4703-4438

SCOPUS: 55820358800

Дмитро ФІРА

кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002 (firadb@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-0590-8910

SCOPUS: 57216680966

Мар'яна ЛУКАНЮК

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002 (marjawkad@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7419-7385

SCOPUS: 57219329089

Бібліографічний опис статті: Герасимець І., Фіра Л., Медвідь І., Фіра Д., Луканюк М. (2024). Простатопротекторна дія густого екстракту з грибів шіїтаке на моделі тестостерон-індукованої гіперплазії передміхурової залози. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 210–220, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-210>

АНТИОКСИДАНТНА ДІЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ГРИБІВ ШІЇТАКЕ НА МОДЕЛІ ТЕСТОСТЕРОН-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Актуальність. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є поширеним захворюванням чоловіків похилого та старечого віку, клінічними проявами якого є симптоми нижніх сечових шляхів. Частота виявлення та прогресування даного захворювання збільшуються з віком. Якщо після п'ятдесяти років ДГПЗ зустрічається лише у 40% чоловіків, то

у віці старше 80 років уже 90% чоловіків страждають на дану патологію. Призначення медикаментозної терапії не завжди є обґрунтованим. Позитивний ефект фармакотерапії у кінцевому підсумку може не настати, і надалі буде потрібне оперативне втручання. Нині все більшого поширення набуває антиоксидантний супровід замісної тестостеронової терапії з метою зниження побічних реакцій. Тому актуальним є пошук та створення нових ефективних препаратів з антиоксидантними властивостями для профілактики та комплексного лікування ДГПЗ.

Мета дослідження – вивчення антиоксидантних властивостей густого екстракту з грибів шиїтаке за умов тестостерон-індукованої доброякісної гіперплазії передміхурової залози у білих щурів.

Матеріал і методи. Антиоксидантну активність густого екстракту з грибів шиїтаке вивчали на моделі тестостерон-індукованої гіперплазії передміхурової залози. Екстракт шиїтаке білим щурам вводили внутрішньошлунково щоденно протягом 21 доби в дозі 150 мг/кг маси тіла тварини. Тестостерону пропіонат вводили підшкірно в дозі 3 мг/кг за тією ж схемою, що і досліджуваній екстракт. Референс-препаратом було обрано «Простатофіт», який вводили внутрішньошлунково щоденно протягом 21 доби в розведенні 1:10 у дозі 1мл/100 г маси тіла щура. Антиоксидантну дію густого екстракту з грибів шиїтаке вивчали за такими біохімічними показниками: активністю кислої та лужної фосфатази, умістом ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону, величиною фосфатазного індексу (КФ/ЛФ).

Результати дослідження. Підшкірні ін'єкції тестостерону в дозі 3 мг/кг призвели до вірогідного підвищення вмісту ТБК-активних продуктів та зниження вмісту відновленого глутатіону у сироватці крові та гомогенаті простати уражених щурів. Також спостерігали підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові та гомогенаті простати тварин відносно контролю. Активність кислої фосфатази під впливом тестостерону зросла у сироватці крові та знизилась у гомогенаті простати уражених тварин. Під час застосування на тлі тестостерону густого екстракту грибів шиїтаке спостерігали пригнічення процесів перекисного окиснення та покращання роботи антиоксидантної системи організму тварин.

Висновок. Доведена ефективність густого екстракту з грибів шиїтаке за умов модельованої гіперплазії передміхурової залози. Позитивний вплив досліджуваного екстракту за даної патології зумовлений його антиоксидантною дією, оскільки гриби шиїтаке містять у своєму складі полісахариди, зокрема лентинан, який виявляє виражену протипухлинну активність, стероїдні сполуки та вітаміни.

Ключові слова: гриби шиїтаке, густий екстракт, гіперплазія передміхурової залози, антиоксидантна дія.

Introduction. Actuality. Among the diseases of male genitourinary system, prostatitis and benign prostatic hyperplasia (BPH) take first place. Usually, the provocateur of prostatitis is an infection that affects the prostate gland. Prostatitis can appear at any age, but it is more common in men aged 30–50 and can have quite unpleasant and painful symptoms (Onoja, 2023; Shakhir Saleh, 2022). BPG differs from prostatitis in that it is almost painless. This is a benign growth of prostate tissue, which is also called hyperplasia. The number of patients with BPH is constantly increasing. This pathology is the most common disease of the genitourinary system in men (Brechka, 2021; Brechka, 2019). The main symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) are the weakening of sexual function, frequent urination, leakage of urine during the day, difficulty in urination, as the enlarged tissues of the gland strongly narrow the urinary canal, urinary retention may occur. Pathology develops due to hormonal disorders and aging of the body, that is, usually already in adulthood (Zaichenko, 2019; Herasymets, 2023a).

Correct treatment of BPH is aimed, first of all, at alleviating the symptoms of the lower urinary tract, improving the patient's quality of life and preventing the development of complications associated with prostate adenoma. A wide variety of drugs are used for the treatment of BPH, the effectiveness of which remains insufficient (Brechka, 2021; Brechka, 2019). Treatment of prostate adenoma, which is carried out already in the late stages, involves surgical intervention, the use of both open and endoscopic or transurethral operations (Brechka, 2021, Shchokina, 2017).

Prostate protectors are widely used for the complex treatment of BPH (Epstein, 2021). These are drugs that normalize the stromal-epithelial relationships in the prostate during its age-related morphogenesis. Natural prostate protectors deserve special attention, because the risk of developing side effects is minimal, and the presence of various biologically active substances provides a complex effect on the pathogenetic links of the disease (Zaichenko, 2019; Herasymets, 2023b; Liu, 2024). Therefore, the creation of new prostate protectors of natural origin is promising. Testosterone is a hormone that can affect many aspects of the body, including metabolism and oxidative stress. Antioxidant supplementation may be a useful component of testosterone replacement therapy to reduce possible side effects.

Reishi, maitake and Shiitake mushrooms exhibit an extremely wide spectrum of pharmacological activity. There are data confirming their antioxidant, antiproliferative and anti-inflammatory properties (Herasymets, 2021; Herasymets, 2023b). The object of this study was Shiitake mushrooms (*Lentinula edodes*). They are used in folk medicine to strengthen the immune system, lower blood cholesterol and treat prostate cancer. Today, shiitake is popular all over the world due to its taste qualities, various pharmacological properties and ability to grow both on natural logs and on artificial substrate (Tamang, 2022; Xu, 2020).

Shiitake mushrooms have a positive effect on the work of almost all systems of the human body. Their antioxidant, anti-inflammatory and oncoprotective properties have been confirmed (Spim, 2021; Tamang, 2022). Shiitake mushrooms are also effective in the fight against

various oncopathologies as part of complex therapy. They are also used in the treatment of hypertension, prostatitis, diabetes, polyarthritis and hepatitis. In Japan, it is recommended to use Shiitake mushrooms for those who have a precancerous condition (Tamang, 2022; Xu, 2020).

The aim of the work was to study the antioxidant properties of a thick extract from Shiitake mushrooms under the conditions of simulated benign prostatic hyperplasia in rats.

Material and methods. The object of our research was a thick extract from Shiitake mushrooms. The choice of shiitake mushrooms for the study of their potential antioxidant action in testosterone-induced BPH in rats is due to several factors:

1. The content of biologically active substances: polysaccharides, steroid compounds, amino acids, vitamins and minerals, which may have potential benefits for the prevention and treatment of BPH.

2. Popular in traditional medicine. Shiitake mushrooms are widely used in eastern countries in the treatment of cancer, hepatitis, prostate adenoma, and heart disease.

3. Previous studies. Based on the data of other researchers and the results of our own experiments, which confirm that shiitake mushrooms exhibit pharmacological properties useful for the therapy of prostate adenoma, which may cause further interest in this field.

The choice of research methods is determined by the achievement of specific scientific goals, namely, the study of the potential antioxidant effect in testosterone-induced prostate hyperplasia. With this pathology, the activity of organ-specific enzymes increases, therefore, to confirm the proposed hypothesis, we investigated the activity of acid and alkaline phosphatase, the content of TBA-active products and reduced glutathione, the value of the phosphatase index (AP/ALP).

The sequence of our scientific experiment is determined by a clear definition of the purpose and direction of the research, the study of literary sources on the chosen topic, the development of a hypothesis, the definition of methods and tools for data collection and analysis.

The research stages are:

1. Selection of male white rats for BPH modeling.

2. Division of animals into 7 groups: control, control pathology and groups that received Shiitake mushrooms extract and Prostatophyt to correct the induced pathology.

3. Subcutaneous administration of testosterone propionate for 21 days.

4. Intragastric administration of a thick extract from Shiitake mushrooms and the reference drug for 21 days.

5. Euthanasia of animals on the 15th and 22nd days of the experiment. Sampling of blood, prostate glands and seminal vesicles.

6. Conducting a study of biochemical indicators in blood serum and animal prostate homogenate.

The antioxidative effect of thick extract from Shiitake mushrooms on the model of testosterone-induced BPH was studied according to the recommendations of good laboratory practice (GLP) and bioethics in accordance with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes" (Gross, 2015). The study was conducted in 2021 year. Our research was approved by the Ethics Commission of Ternopil National Medical University (excerpt from protocol No. 72 dated January 6, 2023).

All raw materials were purchased from the private enterprise "Mykhailovsky A. V." (Shiitake mushrooms were grown in Donetsk and Kyiv regions). Thick extract of shiitake was obtained by extraction with 40% ethanol in the raw material-extractant ratio of 1:10, which was established experimentally, taking into account the absorption coefficient of the extractant. To obtain thick shiitake extract, the raw materials were extracted with a suitable solvent for 2 hours while heating to 90 °C to intensify the extraction process. The yield of the extract was 46.9% (Burda, 2016).

Standardization of the extract according to steroid compounds was carried out on 5 series according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (table 1).

The dominant compound in the studied mushrooms was sitostenone (1.95 mg/kg). The presence of polysaccharides, carboxylic acids, phenolic substances, compounds of terpene nature was established using chemical reactions, thin-layer chromatography, gas chromatography and high-performance liquid chromatography. According to the results of the study of the elemental composition of the studied raw materials, the presence of 19 macro- and microelements was established (Burda, 2016).

Experiments were conducted on 56 white male rats weighing 200–250 g. Rats were kept in one room at a constant temperature of 19–23 °C on a balanced standard diet in the vivarium of the Ternopil National Medical University. Daily monitoring of the general condition, body weight, and mortality was carried out. The fluctuation of the massometric indicator was insignificant. Experimental animals were randomized by random sampling. During the experiment, the experimental rats were provided with constant access to food and water. Feeding was carried out with grain mixtures (corn, winter wheat, oats), carrots, table beets and bread were given.

The experimental animals were divided into 7 groups of 8 rats each: 1st – animals that were given the

appropriate amount of purified water every day (for 21 days), control (C); 2nd – rats injected subcutaneously with testosterone propionate solution, control pathology (CP), 15th day of the study; 3rd – animals that were subcutaneously injected with testosterone propionate solution, CP, 22nd day; 4th – rats that received a Shiitake mushrooms thick extract (SMTE) simultaneously with subcutaneous injection of testosterone propionate, 15th day; 5th – animals that received a SMTE simultaneously with subcutaneous injection of testosterone propionate, 22nd day; 6th – rats, which were given intragastrically a reference drug “Prostatophyt” simultaneously with subcutaneous injection of testosterone propionate, 15th day; 7th – animals that received intragastric administration of the reference drug “Prostatophyt” simultaneously with subcutaneous administration of testosterone propionate, 22nd day (Herasymets, 2023a).

BPH was simulated by injecting a solution of testosterone propionate at a dose of 3 mg/kg subcutaneously for 21 days. SMTE was administered intragastrically to experimental rats daily at a dose of 150 mg/kg of the animal's body weight simultaneously with subcutaneous injection of testosterone for 21 days. A dose of 150 mg/kg of rat's body weight was established by our previous studies as conditionally therapeutic. "Prostatophyt" was cho-

sen as a reference drug (manufacturer – LLC "Eim", scientific and production pharmaceutical company, Kharkiv, Ukraine) in a dilution of 1:10 at a dose of 1 ml/100 g of the animal's body weight, which was administered intragastrically according to the same according to the same scheme as *Shiitake mushrooms* extract.

Animals were taken out of the experiment, blood, prostate glands (PG) and seminal vesicles (SV) were collected on the 15th and 22nd days after the start of testosterone administration. The relative mass of PG and SV was determined.

Blood was taken from the heart of animals, centrifuged at 3000 rpm for 30 minutes. The resulting blood serum (supernatant) was used for research. The prostate gland (500 mg) was used to obtain a homogenate using a Silent Crusher S magnetic homogenizer after pre-perfusion with 4.5 ml of physiological saline.

The development of BPH is accompanied by a change in biochemical indicators in the animal's body (Herasymets, 2023a; Makodrai, 2021). In this regard, we investigated the content of TBA-active products (TBA-AP), reduced glutathione (GSH), activity of acid (AP) and alkaline phosphatase (ALP), calculated the phosphatase index (Vlizlo, 2012).

The principle of the TBA-AP determination method: in an acidic medium at high temperature, malondialdehyde reacts

Table 1

Standardization parameters of shiitake thick extract in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine

Series number	Description	Solubility	Identification	Dry residue	The content of heavy metals	Microbiological purity	The sum of steroid compounds
180516	Viscous mass of brown color with a weak characteristic smell.	Easily soluble in 40% ethanol, soluble in water, 50% ethanol, practically insoluble in 96% ethanol and other organic solvents.	Steroid compounds. When adding a 1% solution of p-dimethylaminobenzaldehyde in a 4 N ethanolic solution of hydrochloric acid and subsequent heating, a pink color is formed. The absorption spectrum of the test solution, obtained as indicated in the paragraph on the quantitative determination of steroid compounds, in the region from 450 nm to 600 nm should have a maximum at a wavelength of 518 ± 3 nm.	Not less than 70% 75%	Not more than 0,01%.	In 1 g of extract, the presence of no more than 1000 bacteria and 100 yeasts and molds (in total) is allowed. The presence of bacteria is not allowed Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus, genus of bacteria Salmonella	Not less than 0,15%
170316	Meets the requirements	Meets the requirements	Meets the requirements		Meets the requirements	Відповідає	0,18%
201116	Meets the requirements	Meets the requirements	Meets the requirements	81%	Meets the requirements	Meets the requirements	0,16%
270217	Meets the requirements	Meets the requirements	Meets the requirements	77%	Meets the requirements	Meets the requirements	0,18%
210317	Meets the requirements	Meets the requirements	Meets the requirements	79%	Meets the requirements	Meets the requirements	0,17%

with thiobarbituric acid, forming a red colored complex with an absorption maximum at a wavelength of 532 nm. To determine the content of reduced glutathione, a method was used, the principle of which is the interaction of 5,5-dithiobis (2-nitrobenzoic) acid (Ellman's reagent) with free SH-groups of reduced glutathione with the formation of a yellow thionitrophenyl anion, the amount of which is directly proportional to the content of SH-groups. The method of determining the activity of alkaline phosphatase is based on the property of the enzyme to hydrolyze the ether bond in β -glycerophosphate with cleavage of phosphate acid. Phosphorus is determined colorimetrically by reaction with a molybdenum reagent in the presence of an eikonogen reducing agent or ascorbic acid. The product of the reaction is molybdenum blue, the color intensity of which is directly proportional to the amount of phosphorus in the sample, which characterizes the activity of the enzyme. The principle of the method of AP determining: acid phosphatase catalyses the hydrolysis of naphthyl phosphate. The naphthyl produced, reacts with the fast red TR salt to produce an azo dye. The increase in absorbance due to the formation of the azo dye is directly proportional to the concentration of acid phosphatase in the sample (Vlizlo, 2012).

Statistical data analysis was performed using STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., 2018). Parametric and non-parametric methods of evaluating the obtained data were used for statistical processing of the results. For all indicators, the arithmetic mean of the sample (M) and the error of the arithmetic mean (m) were calculated. The probability of the difference in values between independent quantitative values was determined by the Mann-Whitney test. The difference between values was considered probable at $p < 0.05$.

Research results and discussion. Research works of recent years confirm the relevance of new medicinal products of natural origin creation for the prevention and treatment of liver diseases, diseases of cardiovascular and immune systems, cancer and BPH (Makodrai, 2021). Experimental and clinical studies confirm the feasibility of using drugs of natural origin with antioxidant properties in the complex treatment of prostate adenoma.

They are especially effective in the early stages of the disease (Zaichenko, 2019; Brechka, 2019).

It was established experimentally that probable changes in the relative mass of androgen-dependent organs occurred when modeling testosterone-induced benign hyperplasia of the prostate gland in white rats (Zaichenko, 2019). In particular, the relative mass of PG increased by 52 % and 77%, and the relative mass of SV increased by 81% and 125% compared to the control on the 15th and 22nd days of the experiment (table 2).

The development of BPH in white rats was confirmed by histological studies (fig. 1, 2, 3).

The parenchymal component of PG of rats in the control group was represented by numerous alveolar-tubular glands. The basement membrane was lined with a layer of secretory cells – high prismatic epithelium, which together formed folds protruding into the lumen of the glands. Exfoliated epitheliocytes were present in the lumen of the glands, which is a normal process of cell removal. The lumens of the glands were filled with a discharge of various tincture properties. The stroma of PG was represented by connective tissue cords that departed from the organ capsule and smooth myocytes with a large number of blood micro vessels. Venules were full-blooded (fig. 1).

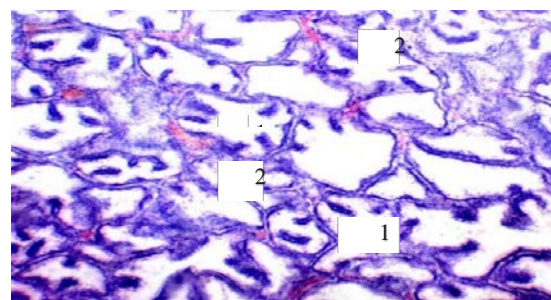


Fig. 1. Prostate gland of a rat from the control group. The glands are lined with columnar epithelium and form numerous folds (1). Blood vessels are congested (2). Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$

Table 2

The impact of Shiitake ushroom extract on the relative mass of reproductive system organs under conditions of simulated BPH (M \pm m; n=56)

Group of animals/Index	Relative weight of organs, g/100 g of body weight			
	PG		SV	
	15th day	22th day	15th day	22th day
C	0,31 \pm 0,02	0,31 \pm 0,02	0,48 \pm 0,03	0,48 \pm 0,03
CP	0,47 \pm 0,03*	0,55 \pm 0,06*	0,87 \pm 0,03*	1,08 \pm 0,05*
CP+SMTE	0,40 \pm 0,03	0,36 \pm 0,03**	0,65 \pm 0,05**	0,59 \pm 0,04**
CP+Prostatophyt	0,34 \pm 0,02**	0,35 \pm 0,03**	0,55 \pm 0,02**	0,54 \pm 0,04**

Note. Here and in the following tables: * – probable changes between the indicator of control and testosterone-affected animals; ** – probable changes between the indicator of testosterone-affected and treated animals; $p < 0,05$; *** – probable changes between the parameters of affected animals treated with SMTE and Prostatophyt.

The affected animals PG tissues histological analysis revealed significant structural changes compared to the control group. Significantly expanded and deformed lumens of the glands were observed. Epithelium located on the basement membrane was represented by cubic or flattened cells. The reversion of the nuclei from the basal part of the cells to the apical part was observed. A decrease in the number of basal cells was detected. At the same time, binucleated epitheliocytes appeared. Number of folds was significantly reduced, as well as the height of the preserved ones. The secretion is unevenly distributed, there were many lumens of the glands that do not contain discharge (fig. 2).

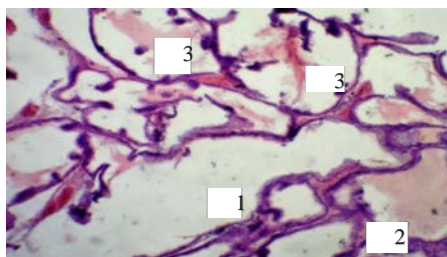


Fig. 2. Prostate gland of a rat with simulated BPH. Cystic transformation of the glands (1), flattening of the epithelial lining (2), and uneven distribution of secretion (3). Stained with hematoxylin and eosin. ×200

The stroma of the gland was mainly represented by fibrous connective tissue with a significantly reduced content of smooth muscle cells. The vessels of the hemomicrocirculatory channel were full of blood, the perivascular stroma was loosened by edema. There was an increase in the number of cellular elements, especially lymphocytes and fibroblasts (fig. 3).

The use of SMTE and Prostatophyte for 21 days in order to correct the lesion of the PG caused a decrease in the relative mass of the PG by 1.2 and 1.4 times on the 15th day of the study and by 1.5 and 1.6 times on the 22nd day of the experiment, respectively, relative to CP group. Administration of shiitake extract and Prostatophyte to white rats caused statistically significant changes in the relative mass of SV relative to CP. Thus, by the end of the experiment, a decrease in the relative

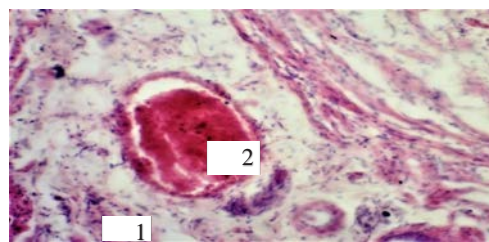


Fig. 3. Interstitial stroma of the prostate gland of a rat with simulated BPH. Edema, infiltration by lymphocytes and fibroblasts (1). Congested venule (2). Stained with hematoxylin and eosin. ×200

weight of the SV was observed by 1.8 and 2.0 times relative to the affected animals after the use of SMTE and the reference drug. There were no significant differences between the effects of shiitake mushroom extract and the comparison drug.

Probable changes were revealed in the activities of acid and alkaline phosphatase in blood serum and prostate homogenate of rats with simulated hyperplasia of the prostate gland after the use of SMTE and the comparison drug.

It was established that when benign prostatic hyperplasia was modeled by the introduction of testosterone propionate, systemic disturbances appeared, which were manifested by changes in the biochemical parameters of blood serum and prostate homogenate of animals. In particular, a probable increase in the activity of acid and alkaline phosphatase was observed in the blood serum of white rats compared to the control. An increase in the activity of phosphatases indicates the development of the inflammatory process in this pathology. AP and ALP activity increased in the prostate homogenate of affected animals; changes are probable (tables 3, 4). So, the activity of AP increased by 2.8 times and ALP – by 2.4 times by the end of the experiment compared to indicators of the control group.

The introduction of a thick extract from Shiitake mushrooms and Prostatophyte contributed to the normalization of phosphatase activity in the blood serum of animals: the activity of AP decreased on the

Table 3

The impact of Shiitake mushroom extract on biochemical parameters in rat blood serum in a model of testosterone-induced prostate hyperplasia, 15th day (M±m; n=56)

Index/Group of animals	C	CP	CP+SMTE	CP+Prostatophyt
AP, nmol/l*hour	6,70±0,38	12,84±0,63*	7,68±0,32**	7,18±0,36**
ALP, nmol/l*hour	10,45±0,36	18,05±0,55*	13,19±0,69**	11,21±0,39**/**
AP/ALP	0,64±0,02	0,72±0,05*	0,58±0,01**	0,64±0,03
TBA-AP, μmol/l	2,06±0,11	3,37±0,16*	2,84±0,17	2,55±0,14**
GSH, mmol/l	1,75±0,06	0,96±0,05*	1,48±0,02**	1,61±0,03**/**

15th day of the study under the influence of SMTE by 1.7 times, under the influence of the comparison drug – by 1.8 times; ALP activity – by 1.4 and 1.6 times, respectively, compared to the control pathology group. A 2.1-fold and 2.5-fold decrease in AP activity, and a 1.9- and 2.2-fold decrease in ALP activity were observed in affected animals on the 22nd day of the use of shiitake extract and prostatophyte, respectively. The AP/ALP ratio increased by 1.5 times in the control pathology group compared to the control, which indicates the development of the inflammatory process in PG (Shchokina, 2017). A probable decrease in the phosphatase index was noted in blood serum relative to CP under the influence of the studied extract and the comparison drug on the 22nd day of the study. Probable differences between the comparison drug and SMSE were noted regarding the activity of ALP and the content of GSH in the blood serum of animals on the 15th day of the experiment, on the 22nd day, probable differences were recorded regarding the activity of AP and the content of TBA-AP.

A probable decrease in AP activity was observed in the prostate homogenate of the affected rats under the conditions of PG testosterone-induced hyperplasia by 32% and 55% relative to the control group on 15th and 22nd days of the study, indicating PG damage. A probable increase in ALP activity was revealed in the animal prostate homogenate by 56% and 90% on the 15th and 22nd days of the experiment compared to the control (tables 5, 6). The phosphatase index decreased by 4.1 times in the prostate homogenate of affected animals under the influence of testosterone compared to the control by the end of the study.

The activity of AP increased by 1.9 times and the activity of ALP decreased by 1.6 times under the influ-

ence of SMTE on the 22nd day of the experiment relative to the affected animals. Prostatophyte significantly increased the activity of AP by 2.1 times and decreased the activity of ALP by 1.8 times relative to the CP group. The AP/ALP ratio increased by 2.9 and 3.6 times under the influence of studied extract and comparison drug respectively, relative to the affected rats (table 6), which indicates the ability of the drugs to stabilize membranes of the PG acini.

The development of testosterone-induced hyperplasia of PG was accompanied by the activation of lipid peroxidation processes, which is confirmed by a 1.6-fold increase in the content of TBA-AP in blood serum already on the 15th day of the experiment, and a 1.8-fold decrease in the level of GSH in CP group animals compared to the indicators of C group (table 3). The largest deviations of the studied parameters from the norm were observed on the 22nd day after the start of experiment

The introduction of SMTE contributed to a decrease in the content of TBA-AP in the blood serum by 1.2 and 1.4 times, an increase in the level of GSH by 1.5 and 1.8 times on the 15th and 22nd days of the study, respectively, relative to the affected animals (table 4, 5). The use of Prostatophyte in parallel with testosterone propionate also contributed to a probable decrease in the content of TBA-AP. Thus, the largest decrease in the content of TBA-AP in the blood serum of rats was observed on the 22nd day of the study by 2 times and the increase in the level of GSH by 2.1 times, respectively, relative to the CP group.

The level of TBA-AP increased by 2.1 times in the prostate homogenate of the affected animals by the end

Table 4

The impact of Shiitake mushroom extract on biochemical parameters in rat blood serum in a model of testosterone-induced prostate hyperplasia, 22th day, (M±m; n=56)

Index/Group of animals	C	CP	CP+SMTE	CP+Prostatophyt
AP, nmol/l*hour	6,70±0,38	19,07±0,66*	9,21±0,63**	7,70±0,32**/**
ALP, nmol/l*hour	10,45±0,36	25,27±1,10*	13,27±0,87**	11,45±0,35**
AP/ALP	0,64±0,02	0,76±0,03*	0,69±0,01**	0,67±0,02**
TBA-AP, μmol/l	2,06±0,11	4,55±0,24*	3,22±0,16**	2,30±0,10**/**
GSH, mmol/l	1,75±0,06	0,73±0,04*	1,32±0,06**	1,53±0,07**

Table 5

The impact of Shiitake mushroom extract on biochemical parameters in prostate homogenate of rats in a model of testosterone-induced prostate hyperplasia, 15th day, (M±m; n=56)

Index/Group of animals	C	CP	CP+SMTE	CP+Prostatophyt
AP, nmol/kg*hour	20,20±0,34	13,83±0,46*	17,03±0,40**	18,69±0,35**/**
ALP, nmol/kg*hour	23,59±0,89	36,75±1,26*	26,95±1,07**	25,38±0,86**
AP/ALP	0,87±0,04	0,38±0,02*	0,64±0,01**	0,74±0,04**/**
TBA-AP, μmol/kg	13,44±0,82	22,41±1,12*	17,31±0,75**	15,26±0,60**
GSH, mmol/kg	1,26±0,06	0,77±0,03*	1,05±0,03**	1,16±0,03**/**

Table 6

The impact of Shiitake mushroom extract on biochemical parameters in prostate homogenate of rats in a model of testosterone-induced prostate hyperplasia, 22th day, (M±m; n=56)

Index/Group of animals	C	CP	CP+SMTE	CP+Prostatophyt
AP, nmol/kg*hour	20,20±0,34	9,10±0,37*	17,00±0,78**	18,98±0,27**/***
ALP, nmol/kg*hour	23,59±0,89	44,75±2,23*	28,41±1,16**	25,27±1,11**
AP/ALP	0,87±0,04	0,21±0,01*	0,60±0,010**	0,76±0,03**/***
TBA-AP, μmol/kg	13,44±0,82	27,96±0,97*	17,70±0,58**	14,58±0,62**/***
GSH, mmol/kg	1,26±0,06	0,55±0,05*	0,95±0,06**	1,17±0,05**/***

of the experiment, the content of GSH decreased by 2.3 times compared to the control (table 6). The use of SMTE and Prostatophyte contributed to a decrease in the content of TBA-AP in the homogenate of the prostate of animals with simulated benign hyperplasia on the 22nd day of the study by 1.6 and 1.9 times, respectively, compared to the parameters of the control pathology. By the end of the experiment, the content of GSH increased by 1.7 times in the homogenate of the animals' prostate under the influence of SMTE, under the influence of comparison drug – by 2.1 times relative to CP (table 5). As can be seen from tables 5 and 6, the comparison drug showed probably greater effectiveness in normalizing some of the studied parameters in the prostate homogenate than SMTE.

The results of our study are consistent with the works of other scientists who modeled BPH and observed similar changes in biochemical parameters. (Zaichenko, 2019; Makodrai, 2021; Brechka, 2021).

The use of SMTE effectively affected the antioxidant/prooxidant balance in the animal's body. This is confirmed by a probable decrease in the content of TBA-AP, an increase in the content of GSH and the normalization of phosphatase activities in blood serum and prostate homogenate of rats with testosterone-induced BPH. The reference preparation caused similar changes in biochemical parameters.

All the revealed results of the SMTE corrective effect on the modeled pathology confirm its antioxidant properties and give reason to consider the studied extract effective for restoring the function of PG. The effectiveness of the

shiitake mushroom extract was almost at the level of the comparator drug. The study extract may expand the range of BPH treatments and reduce the side effects of conventional therapy. The advantage of SMTE is monocomponentity, since most drugs of natural origin, in particular, the comparison drug, are multicomponent, which increases the risk of allergic reactions to their individual components.

Conclusions

SMTE had a positive effect on the state of the prostate gland of rats injected subcutaneously with testosterone propionate to simulate BPH. This is evidenced by probable positive changes in the relative mass of androgen-dependent organs, normalization of phosphatase activity, a decrease in the content of TBA-AP and an increase in the content of GSH in blood serum and prostate homogenate of white rats. The use of comparative preparation “Prostatophyte” also caused probable positive changes in the investigated biochemical parameters.

The data of the experimental study confirm the antioxidant properties of the thick extract of Shiitake mushrooms. The prostate protective effect of shiitake extract can be realized through its antioxidant effect. The pharmacological properties of shiitake are probably related to the presence of polysaccharides in their composition, namely lentinan, steroid compounds and vitamins.

The obtained results are a theoretical justification for the feasibility of a suitable drug further development for the complex treatment and prevention of BPH in men.

BIBLIOGRAPHY

Brechka N., Bondarenko V., Morozenko D., Grushanska N., Sharandak P., Selukova N., Danylchenko S. The state of prooxidant-antioxidant balance in prostate gland of rats with cryotrauma and its correction with drugs of natural origin. *Georgian Medical News*. 2019. Nov (296). P. 91–95. PMID: 31889712.

Бречка Н. М. Показники гормонального статусу самців щурів після застосування препаратів природного походження в умовах доброякісної гіперплазії передміхурової залози. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 4. № 5. С. 325–331.

Бурда Н. С., Журавель І. О. Вивчення елементного складу грибів кордіцепс, шіітаке, рейши та майтаке. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 308–312.

Epstein R. J. The secret identities of TMPRSS2: Fertility factor, virus trafficker, inflammation moderator, prostate protector and tumor suppressor. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2021. 43(1). P. 159–176. DOI: 10.3233/TUB-211502.

Gross D., Tolba R. H. Ethics in Animal-Based Research. European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. *Recherches chirurgicales europeennes*. 2015. 55(1-2). P. 43–57. DOI: 10.1159/000377721.

Herasymets I., Fira L., Mykhalkiv M., Ivanusa I. Activity of the inflammatory processes in rats during experimental carcinogenesis and the influence of dry extract from reishi mushrooms on them. *Pharmacology Online*. 2021. 3. P. 405–412.

Herasymets I., Fira L., Medvid I., Mykhalkiv M., Ivanusa I., Diadiun T. The study of prostate-protective effect of dry extract from reishi mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Pharmakeftiki*. 2023. Vol. 35, Issue 4. P. 71–81.

Herasymets I., Fira L., Medvid I., Fira D., Yasinovskiy O., Grytsyshyn L. Effect of dry extract from reishi mushrooms on the state of antioxidant system in rats with DMH-induced colon carcinogenesis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2023. Volume LXXXVI, Issue 76 (12). P. 2632–2640. DOI: 10.36740/WLek202312112.

Liu G. H., Yao Z. Q., Chen G. Q., Li Y. L., Liang B. Potential Benefits of Green Tea in Prostate Cancer Prevention and Treatment: A Comprehensive Review. *Chin J Integr Med*. 2024. Apr 2. DOI: 10.1007/s11655-024-4100-2. Epub ahead of print. PMID: 38561489.

Макодрай Ю. І., Кліщ І. М. Показники ендогенної інтоксикації у щурів при доброякісній гіперплазії простати на тлі токсичної дії етанолу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4(10). С. 53–57. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12759.

Onoja R. I., Olumuyiwa Shoyinka S. V., Omeke J. N., Emejuo N. T., Ugwoke S. N. Protective effects of *Chromolaena odorata* extract on experimental benign prostatic hyperplasia in rats. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*. 2023. 14(2). P. 59–64. <https://doi.org/10.30466/vrf.2021.537224.3219>.

Shakir Saleh H., Yahya Kraidi S., Ali Mahdi W. Potential Ameliorative Effect of *Artemisia Absinthium* Supplement against Sodium Fluoride-Induced Prostatic Toxicity in Rats. *Archives of Razi Institute*. 2022. 77(2). P. 907–913. DOI: 10.22092/ARI.2022.357126.1982.

Shchokina C. G., Belik G. V., Kutsenko T. O., Semenov D. V. The effect of thick burdock extracts on development of model hyperplasia of the prostate gland in rats. *Clinical pharmacy*. 2017. T. 21(3). P. 41–45. DOI: 10.24959/cphj.17.1433.

Spim S. R. V., Pistila A. M. H., Pickler T. B., Silva M. T., Grotto D. Effects of Shiitake Culinary-Medicinal Mushroom, *Lentinus edodes* (Agaricomycetes), Bars on Lipid and Antioxidant Profiles in Individuals with Borderline High Cholesterol: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Med Mushrooms*. 2021. 23(7). 1–12. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021038773. PMID: 34375514.

Tamang B., Liang Q., Balakrishnan B., Peng S., Zhang W. Astragalus Shiitake-A Novel Functional Food with High Polysaccharide Content and Anti-Proliferative Activity in a Colorectal Carcinoma Cell Line. *Nutrients*. 2022. 14(11). 2333. DOI: 10.3390/nu14112333.

Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Довідник. Львів: СПОЛОМ, 2012. 764 с.

Xu Z., Meenu M., Xu B. Effects of UV-C treatment and ultrafine-grinding on the biotransformation of ergosterol to vitamin D₂, physicochemical properties, and antioxidant properties of shiitake and Jew's ear. *Food chemistry*. 2020. 309, 125738. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125738.

Зайченко Г. В., Равшанов Т. Б. Простатопротекторна дія супозиторіїв комбінованого складу з індол-3-карбінолом та мелоксикамом на моделі сульпірид-індукованої доброякісної гіперплазії передміхурової залози. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. 1 С. 95–103. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.1.12.

REFERENCES

Brechka, N., Bondarenko, V., Morozenko, D., Grushanska, N., Sharandak, P., Selukova, N., & Danylchenko, S. (2019). The state of prooxidant-antioxidant balance in prostate gland of rats with cryotrauma and its correction with drugs of natural origin. *Georgian Medical News*, Nov (296), 91–95. PMID: 31889712.

Brechka, N. M. (2021). Pokaznyky hormonalnoho statusu samtsiv shchuriv pislya zastosuvannya preparatyv pryrodnoho pokhodzhennia v umovakh dobroyakisnoi hiperplazii peredmihurivoi zalozy [Indicators of the hormonal status of male rats after the use of drugs of natural origin in conditions of benign prostatic hyperplasia]. *Ukrainskyi zurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4 (5), 325–331. [in Ukrainian].

Burda, N. Ye., & Zhuravel, I. O. (2016). Vyvchennia elementnoho skladu hrybiv korditseps, shiitake, reishi ta maitake [Study of the elemental composition of cordyceps, shiitake, reishi and maitake mushrooms]. *Zbirnyk naukovykh pratsj spivrobotnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*. Vypusk 26. P. 308–312. [in Ukrainian].

Epstein, R. J. (2021). The secret identities of TMPRSS2: Fertility factor, virus trafficker, inflammation moderator, prostate protector and tumor suppressor. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 43(1), 159–176. Doi 10.3233/TUB-211502.

Gross, D., & Tolba, R. H. (2015). Ethics in Animal-Based Research. European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. *Recherches chirurgicales europeennes*, 55(1-2), 43–57. Doi 10.1159/000377721.

Herasymets, I., Fira, L., Mykhalkiv, M., & Ivanusa, I. (2021). Activity of the inflammatory processes in rats during experimental carcinogenesis and the influence of dry extract from reishi mushrooms on them. *Pharmacology Online*, 3, 405–412.

Herasymets, I., Fira, L., Medvid, I., Mykhalkiv, M., Ivanusa, I., & Diadiun, T. (2023). The study of prostate-protective effect of dry extract from reishi mushrooms on the model of testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Pharmakeftiki*, Vol. 35, Issue 4, 71–81.

Herasymets, I., Fira, L., Medvid, I., Fira, D., Yasinovskiy, O., & Grytsyshyn, L. (2023). Effect of dry extract from reishi mushrooms on the state of antioxidant system in rats with DMH-induced colon carcinogenesis. *Wiadomosci Lekarskie*, Volume LXXXVI, Issue 76 (12), 2632–2640. DOI: 10.36740/WLek202312112.

Liu, G. H., Yao, Z. Q., Chen, G. Q., Li, Y. L., & Liang, B. (2024). Potential Benefits of Green Tea in Prostate Cancer Prevention and Treatment: A Comprehensive Review. *Chin J Integr Med*, Apr 2. Doi: 10.1007/s11655-024-4100-2. Epub ahead of print. PMID: 38561489.

Makodrai, Yu. I., & Klishch, I. M. (2021). Pokaznyky endogennoi intoksukatsii u shchuriv pry dobroyakisniy hiperplazii prostaty na tli toksychnoi dii etanolu [Indicators of endogenous intoxication in rats with benign prostatic hyperplasia against the background of the toxic effect of ethanol]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhenj*, 4(10), 53–57. Doi 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12759. [in Ukrainian].

Onoja, R. I., Olumuyiwa Shoyinka, S. V., Omeke, J. N., Emejuro, N. T., & Ugwoke, S. N. (2023). Protective effects of *Chromolaena odorata* extract on experimental benign prostatic hyperplasia in rats. *Veterinary research for: an international quarterly journal*, 14(2), 59–64. Doi 10.30466/vrf.2021.537224.3219

Shakir Saleh, H., Yahya Kraidi, S., & Ali Mahdi, W. (2022). Potential Ameliorative Effect of *Artemisia Absinthium* Supplement against Sodium Fluoride-Induced Prostatic Toxicity in Rats. *Archives of Razi Institute*, 77(2), 907–913. Doi 10.22092/ARI.2022.357126.1982

Shchokina, C. G., Belik, G. V., Kutsenko, T. O., & Semeniv, D. V. (2017). The effect of thick burdock extracts on development of model hyperplasia of the prostate gland in rats. *Clinical pharmacy*, T. 21(3), 41–45. Doi 10.24959/cphj.17.1433.

Spim, S. R. V., Pistila, A. M. H., Pickler, T. B., Silva, M. T., & Grotto, D. (2021). Effects of Shiitake Culinary-Medicinal Mushroom, *Lentinus edodes* (Agaricomycetes), Bars on Lipid and Antioxidant Profiles in Individuals with Borderline High Cholesterol: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Med Mushrooms*, 23(7), 1–12. Doi 10.1615/IntJMedMushrooms.2021038773. PMID: 34375514.

Tamang, B., Liang, Q., Balakrishnan, B., Peng, S., & Zhang, W. (2022). Astragalus Shiitake-A Novel Functional Food with High Polysaccharide Content and Anti-Proliferative Activity in a Colorectal Carcinoma Cell Line. *Nutrients*, 14(11), 2333. Doi 10.3390/nu14112333.

Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). Laboratorni metody doslidzhennia u biologii, tvarynyntstvi ta veterynarii medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]. Dovidnyk. Spolom, Lviv, 764 [in Ukrainian].

Xu, Z., Meenu, M., & Xu, B. (2020). Effects of UV-C treatment and ultrafine-grinding on the biotransformation of ergosterol to vitamin D₂, physicochemical properties, and antioxidant properties of shiitake and Jew's ear. *Food chemistry*, 309, 125738. Doi 10.1016/j.foodchem.2019.125738.

Zaichenko, H. V., & Ravshanov, T. B. (2019). Prostatoprotekturna diya supozytoriiiv kombinovanoho skladu z indol-3-karbinolom ta meloksykamom na modeli sulpiryd-indukovanoi hiperplazii peredmihurovoi zalozy [Prostate protective action of the combined composition suppositories with indole-3-carbinol and meloxicam on the model of sulpiride-induced benign prostatic]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, 1, 95–103. Doi 10.21856/j-PEP.2019.1.12. [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 10.05.2024.

Стаття прийнята до друку 08.07.2024.

Conflict of interests: the authors declare that they have no conflict of interest.

Contribution of authors:

Herasymets I. I. – collection and analysis of literary data, research design, experiments conducting, writing the article, summary, editing an article;

Fira L. S. – idea, abstracts, conclusions, editing of the article;

Medvid I. I. – experiments conducting, statistical data processing;

Fira D. B. – participation in writing the article;

Lukanyuk M. I. – experiments conducting.

Електронна адреса для листування з авторами:

irunaherasymets@gmail.com

ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ У ЖУРНАЛІ «ФІТОТЕРАПІЯ, ЧАСОПИС»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, виданню журналу «Фітотерапія, часопис», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті у журналі «Фітотерапія, часопис»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково у мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) надає довідку про перевірку статті щодо плагіату;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

(М.П. наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)



Засновники журналу:

**Таврійський національний університет
імені В.І. Вернадського
ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро
Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної
медицини України»**

Заснований у березні 2002 року. Виходить щоквартально.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа:
Рішення Національної ради України з питань
телебачення і радіомовлення № 953 від 21.03.2024 року

УДК 615.322.61.57.014

Мова видання:

статті – українська, англійська; анотації,
ключові слова – українська, англійська.

Електронна сторінка журналу –
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua

Журнал є фаховим науково-практичним рецензованим
виданням для публікацій основних результатів
дисертаційних робіт у галузі медичних, фармацевтичних,
біологічних наук, у тому числі: медична і фізична
реабілітація, ерготерапія.

Відповідальність за зміст, добір, достовірність наведених
у науково-практичних публікаціях журналу фактів,
статистичних даних, цитат, посилань несуть автори.
Передрук опублікованих статей можливий за згоди
редакції та з посиланням на джерело.

Рекомендовано до друку Вченою Радою ТОВ «Європейський
медичний університет», м. Дніпро (Протокол № 1 від 29 серпня
2024 року).

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань
України (категорія «Б») з біологічних, медичних
та фармацевтичних наук.

091. Біологія відповідно до Наказу МОН України
від 15.04.2021 № 420 (додаток 3), 222. *Медицина,*
226. *Фармація, промислова фармація* відповідно
до Наказу МОН України від 27.09.2021 № 1017 (додаток 3)
та 227. *Фізична терапія, ерготерапія*
відповідно до Наказу МОН України від 06.06.2022 № 530
(додаток 2).

Включено до наукометричної бази SCOPUS з січня
2024 року (<https://www.scopus.com/sourceid/21101210856>)

Підписано до друку: 20.09.2024 р.
Формат 60×84/8.
Ум. друк. арк. 26,04.
Зам. № 1124/764
Наклад – 100 прим.

Дизайн та верстка Михальченко М. С.
Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.

Адреса редакції:
04123, Україна, місто Київ, вул. Червонопільська, буд. 2В
Телефони: +38 (068) 824 76 08, +38 (050) 353 03 26
Електронна пошта:
editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua
phytotherapy.chasopys@gmail.com



Founder:

**V.I. Vernadsky Taurida National University
European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine
NGO “Ukrainian Association for Non-traditional Medicine”**

Established in March, 2002. Published quarterly.

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine No. 953 as of 21.03.2024

UDC 615.322.61.57.014

Languages:

articles – Ukrainian and English;
abstracts and keywords – Ukrainian and English.

Journal’s web-page: phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua

The journal is a professional peer-reviewed journal that publishes key findings of thesis research in medicine, pharmacy, and biology, incl. medical and physical rehabilitation and ergotherapy.

The authors are responsible for the content, selection and reliability of facts, statistical data, citations, and references presented in the journal. The reprinting of published articles is possible upon the consent of editors and with reference to a source.

Recommended for printing by the European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine (Minutes No. 1 as of August 29, 2024).

The journal is included in the List of scientific professional medicine and pharmacy publications of Ukraine (“B” category).

091. Biology pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated 15.04.2021 No. 420 (annex 3), *222. Medicine. 226. Pharmacy, Industrial Pharmacy* pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated 27.09.2021 No. 1017 (annex 3), and *227. Physical Therapy, Ergotherapy* pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated 06.06.2022 No. 530 (annex 2).

It is accepted to SCOPUS in January, 2024 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101210856>)

Passed for printing: 20.09.2024
Paper size 60×84/8.
Conventional printed sheet. 26,04.
Order No. 1124/764
Print run – 100 copies

Design and layout: Mykhalchenko M. S.
Publisher and printing office – Publishing House “Helvetica”
6/1 Inhlezi St, Odesa, 65101
Tel: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua

Certificate of a publishing entity
ДК No. 7623 dated 22.06.2022

Editorial office address:

**Chervonopolska St., building 2B, Kyiv, Ukraine, 04123
Tel: +38 (068) 824 76 08, +38 (050) 353 03 26
E-mail:
editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua
phitotherapy.chasopys@gmail.com**